

2015 • Vol. 67 • (Numero Speciale 3)

# R eumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR • Fondato nel 1949

52° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI  
COMUNICAZIONI e POSTER



Società Italiana  
di Reumatologia

# REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia  
Fondato nel 1949



*Sede Redazione "Reumatismo"*  
Via Turati, 40 - 20121 Milano  
Tel. 02 65 56 06 77  
Fax 02 87 15 20 33  
e-mail: redazione@reumatismo.org  
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)



© Copyright by

*Edizioni Internazionali srl*  
Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382/526253 r.a.  
Fax 0382/423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Autorizzazione Tribunale Milano n. 1735 del 23.11.1949 - Registro Nazionale della Stampa: registrazione in corso  
IT ISSN 0048-7449 - Spedizione in abbonamento postale 70% - Filiale di Milano

In copertina

Disegno anatomico di Leonardo da Vinci dalla Collezione Windsor®.  
Riprodotta per la gentile concessione di S.M. la Regina Elisabetta II.

## **Consiglio Direttivo SIR**

### **Presidente**

Ignazio Benedetto Olivieri

### **Past President**

Marco Matucci Cerinic

### **Presidente Eletto**

Mauro Galeazzi

### **Vice Presidente**

Angela Tincani

### **Segretario Generale**

Gian Domenico Sebastiani

### **Consiglieri**

Giovanni Arioli • Roberto Caporali  
Fabrizio Conti • Andrea Doria  
Luigi Di Matteo • Elisa Gremese  
Florenzo Iannone • Antonio Marchesoni  
Alessandro Mathieu • Carlo Salvarani  
Piercarlo Sarzi-Puttini

### **Segretario alla Presidenza**

Salvatore D'Angelo

### **Tesoriere**

Sergio Castellini

### **Collegio dei Presidenti Onorari**

*Presidente*

Giampiero Pasero

*Vice Presidente*

Silvano Todesco

*Segretario*

Umberto Ambanelli

Stefano Bombardieri • Bianca Canesi • Ugo Carcassi • Giovanni Minisola  
Carlomaurizio Montecucco

### **Collegio dei Revisori dei Conti**

*Presidente*

Carlo Leopoldo Lumi

*Revisore*

Oriana Baglieri

*Revisore*

Maurizio Pin



# REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

## **Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)**

M.A. Cimmino (Genova)

## **Condirettori (*Coeditors*)**

R. Caporali (Pavia), P. Sarzi-Puttini (Milano)

## **Vicedirettori (*Associate Editors*)**

S. Adami (Verona), W. Grassi (Ancona), C. Montecucco (Pavia),  
I. Olivieri (Potenza), C. Salvarani (Reggio Emilia)

## **Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)**

A. Cauli (Cagliari), V. Gerloni (Milano), M. Govoni (Ferrara), F. Iannone (Bari), P. Marson (Padova),  
G.D. Sebastiani (Roma)

## **Redattori Aggregati (*Junior Editors*)**

R. Caricchio (Philadelphia, USA), L. Cavagna (Pavia), E. Giardina (Palermo), G. Cuomo (Napoli),  
S. Guiducci (Firenze)

## Comitato Scientifico

R.D. Altman (Miami, USA)	A. Doria (Padova)	G.S. Panayi (London, England)
L. Altomonte (Roma)	F. Fantini (Milano)	E. Pascual (Alicante, Espana)
U. Ambanelli (Parma)	G. Ferraccioli (Roma)	G.P. Pasero (Pisa)
B. Amor (Paris, France)	C. Ferri (Modena)	G. Passiu (Sassari)
G.F. Bagnato (Messina)	A. Fioravanti (Siena)	G. Perpignano (Cagliari)
L. Bambara (Verona)	B. Frediani (Siena)	C. Pitzalis (London, England)
T. Bardin (Paris, France)	L. Frizziero (Bologna)	H. Roux (Marseille, France)
C.M. Black (London, England)	M. Galeazzi (Siena)	A. Ruffatti (Padova)
M.C. Boissier (Paris, France)	P.F. Gambari (Padova)	F. Salaffi (Ancona)
S. Bombardieri (Pisa)	R. Gerli (Perugia)	R. Scarpa (Napoli)
M. Botto (London, England)	R. La Corte (Ferrara)	L. Sinigaglia (Milano)
E. Cacace (Cagliari)	G. Lapadula (Bari)	J. Smolen (Wien, österreich)
A. Calin (Bath, England)	G. Leardini (Venezia)	S. Stisi (Benevento)
B. Canesi (Milano)	A. Mannoni (Firenze)	E. Taccari (Roma)
F.P. Cantatore (Foggia)	A.T. Masi (Peoria, USA)	A. Tincani (Brescia)
F. Cantini (Prato)	A. Mathieu (Cagliari)	S. Todesco (Padova)
A. Carcassi (Sassari)	M. Matucci Cerinic (Firenze)	G. Triolo (Palermo)
R. Cattaneo (Brescia)	B. Mazières (Toulouse, France)	W. Troise Rioda (Parma)
A. Ciocci (Roma)	Q. Mela (Cagliari)	F. Trotta (Ferrara)
M.L. Ciompi (Pisa)	R. Meliconi (Bologna)	G. Valesini (Roma)
M. Cutolo (Genova)	P.L. Meroni (Milano)	S. Zeni (Milano)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)	S. Migliaresi (Napoli)	
S. De Vita (Udine)	P. Migliorini (Pisa)	
O. Di Munno (Pisa)	G. Minisola (Roma)	
P.A. Dieppe (Bristol, England)	V. Modena (Torino)	
M. Doherty (Nottingham, England)	R. Numo (Bari)	

## CONGRESSO SIR 2015

### Presidenti

Ignazio Benedetto Olivieri

### Coordinatore del Comitato Scientifico

Alessandro Mathieu

### Coordinamento degli Abstract

Elisa Gremese, Maria Manara

## COMPONENTI DEL COMITATO SCIENTIFICO

### **Artrite Reumatoide**

*Coordinatore:* R. Caporali

*Collaboratori:*

E.G. Favalli,  
G. Ferraccioli,  
G. Lapadula,  
C. Montecucco

### **Artrite Psoriasica e**

### **Spondiloartriti Sieronegative**

*Coordinatore:* A. Marchesoni

*Collaboratori:*

A. Cauli,  
F. Ciccia,  
S. D'Angelo,  
E. Lubrano di Scorpaniello,  
L. Punzi

### **Osteoartrosi e Cristalli**

*Coordinatore:* F. Iannone

*Collaboratori:*

F.P. Cantatore,  
A. Fioravanti,  
A. Migliore,  
R. Ramonda

### **Sclerodermia, Dermatomiosite e Sindrome di Sjögren**

*Coordinatore:* M. Matucci Cerinic

*Collaboratori:*

V. Codullo,  
F. Cozzi,  
N. Del Papa,  
S. Guiducci,  
R. Pellerito

### **Lupus Eritematoso Sistemico**

*Coordinatore:* A. Doria

*Collaboratori:*

L. Andreoli,  
F. Conti,  
M. Govoni,  
M. Mosca,  
G.D. Sebastiani

### **Vasculiti**

*Coordinatore:* C. Salvarani

*Collaboratori:*

R. Meliconi,  
N. Pipitone,  
L. Quartuccio,  
F. Schiavon

### **Malattie Metaboliche dello Scheletro**

*Coordinatore:* L. Di Matteo

*Collaboratori:*

G. Arioli,  
G. Bianchi,

G. Minisola,  
M. Rossini,  
L. Sinigaglia

### **Fibromialgia**

*Coordinatore:* P. Sarzi-Puttini

*Collaboratori:*

F. Atzeni,  
L. Bazzichi,  
M. Cazzola,  
M. Di Franco,  
F. Salaffi

### **Malattie reumatiche e gravidanza**

*Coordinatore:* A. Tincani

*Collaboratori:*

A.L. Brucato,  
L. Iaccarino,  
P.L. Meroni,  
V.L. Ramoni,  
G. Valesini

### **Segreterie Scientifiche**

SIR - Società Italiana di Reumatologia

e-mail: [segreteria.sir@reumatologia.it](mailto:segreteria.sir@reumatologia.it)

[www.reumatologia.it](http://www.reumatologia.it)

### **Segreteria Organizzativa**

AIM Group International

Sede di Milano: Via G. Ripamonti, 129 - 20141 Milano

Tel. 02 56601.1 - Fax 02 56609045

e-mail: [sir2015@aimgroup.eu](mailto:sir2015@aimgroup.eu) - [www.congressosir2015.com](http://www.congressosir2015.com)







---

# INDICE

GIOVEDÌ 26 NOVEMBRE 2015

## ARTRITE REUMATOIDE: ONE YEAR IN REVIEW

Patogenesi  
*S. Bugatti*..... 4

Clinica  
*E.G. Favalli*..... 8

### Comunicazioni

Rischio di ospedalizzazione per infezioni batteriche gravi in pazienti con artrite reumatoide trattati con farmaci biologici. Analisi dallo studio record della Società Italiana di Reumatologia.  
*G. Carrara, C.A. Scirè, GdS. Record*..... 12

Variazione della risposta clinica alla prima linea di trattamento con farmaci biologici: analisi retrospettiva di un registro locale  
*E.G. Favalli, A. Becciolini, A.E. Penatti, M. Biggioggero, A. Marchesoni, P.L. Meroni*..... 13

Determinazione della lunghezza dei telomeri in sottopopolazioni di leucociti circolanti nella fibrosi polmonare associata ad artrite reumatoide (RA-ILD)  
*M.C. Ditto, M. Antivalle, M. Battellino, M. Tarkowski, V. Varisco, A. Batticciotto, R. Talotta, F. Rigamonti, P. Sarzi-Puttini*..... 14

Effetto della terapia con farmaci inibitori del tumor necrosis factor-alpha sulla arterial stiffness in corso di artrite reumatoide  
*E. Bartoloni Bocci, G. Mirabelli, A. Alunno, F. Cannarile, F. Battista, G. Pucci, G. Schillaci, R. Gerli*..... 16

## OSTEOARTROSI E ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

Condrocalsinosi: il challenge diagnostico e terapeutico  
*F.P. Cantatore*..... 18

Ruolo dell'obesità nella patogenesi dell'artrosi  
*F. Iannone*..... 22

Utilizzo dei biologici nell'artrosi  
*A. Fioravanti*..... 23

### Comunicazioni

Le proteine del liquido sinoviale modulano il potenziale infiammatorio dei cristalli di urato monosodico: possibile coinvolgimento dell'ATP e del TLR4  
*A. Scanu, F. Oliviero, L. Gruaz, R. Luisetto, P. Galozzi, R. Ramonda, D. Burger, L. Punzi*..... 27

Meccanismi molecolari nell'induzione di IL-1beta da parte di cristalli patogenetici. Ruolo della fagocitosi e della colchicina.  
*F. Oliviero, A. Scanu, P. Galozzi, B. Carroccia, R. Ramonda, P. Sfriso, L. Punzi*..... 28

## SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-ERE (HELLENIC SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY)

Sjögren's syndrome: current therapeutic modalities and unanswered questions  
*A.G. Tzioufas*..... 30

Neuroendocrine and immunological mechanisms of pain and fatigue in Sjögren's syndrome  
*C. Vitali*..... 31

Biologic treatment in Behçet's disease  
*P. Sfikakis*..... 36

Behçet's disease and pregnancy  
*P. Leccese (Potenza)*..... 37

## COMUNICAZIONI ORALI: SINDROME DI SJÖGREN

Contributo di ecografia e biopsia delle ghiandole salivari nella diagnosi della sindrome di Sjögren primaria: studio su una casistica di pazienti all'esordio di malattia  
*G. Mirabelli, A. Alunno, F. Luccioli, E. Bartoloni Bocci, F. Cannarile, V. Valentini, R. Terenzi, R. Gerli*..... 42

<p><b>Ecografia delle ghiandole salivari: valore prognostico e correlazioni con le caratteristiche di malattia in pazienti con sindrome di Sjögren primitiva</b>  <i>N. Luciano, C. Stagnaro, D. Martini, F. Ferro, M. Cagnoni, L. Lorenzini, M. Mosca, C. Baldini</i> .....</p>	43	<p><b>Semaforina 3E (Sema3E) circolante: nuovo biomarker per la disregolazione del controllo del tono vascolare nella sclerosi sistemica (SSC)?</b>  <i>C. Mazzotta, E. Romano, S. Bellando-Randone, M. Manetti, A. Radicati, J. Blagojevic, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci</i> .....</p>	51
<p><b>Livelli sierici persistenti e non fluttuanti di crioglobuline sono caratteristici della vasculite crioglobulinemica nella sindrome di Sjögren primaria (pSS): uno studio monocentrico retrospettivo</b>  <i>L. Corazza, L. Quartuccio, S. Gandolfo, S. De Vita</i> .....</p>	44	<p><b>Il coinvolgimento cutaneo nella sclerodermia: correlazioni con l'infiltrato cellulare</b>  <i>S.L. Bosello, S. Alivernini, G. Lama, G. De Luca, G. Berardi, M. Rucco, G.B. Canestrari, F. Parisi, G. Sica, G. Ferraccioli</i> .....</p>	52
<p><b>Danno ghiandolare ed extraghiandolare in corso di sindrome di Sjögren primitiva: prevalenza, correlazioni clinico-sierologiche e impatto sulla percezione soggettiva della malattia da parte dei pazienti: studio multicentrico italiano</b>  <i>C. Baldini, L. Quartuccio, E. Bartoloni Bocci, R. Priori, F. Carubbi, A. Alunno, R. Giacomelli, R. Gerli, G. Valesini, S. De Vita, S. Bombardieri</i> .....</p>	45	<p><b>Sclerosi sistemica e inquinanti atmosferici: associazione tra esposizione a idrocarburi e particolato e manifestazioni cliniche di malattia</b>  <i>S.L. Bosello, M. Bocci, G. De Luca, G. Berardi, G.B. Canestrari, M. Rucco, F. Parisi, A. Poscia, D. La Milia, U. Moscato, G. Ferraccioli</i> .....</p>	53
<p><b>Rischio cardiovascolare subclinico in pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria</b>  <i>A. Batticciotto, F. Rigamonti, L. Boccassini, F. Atzeni, M. Antivalle, L. Gianturco, M. Battellino, R. Talotta, M. Turiel, A. Doria, P. Sarzi-Puttini</i> .....</p>	46	<p><b>Valutazione della vasodilatazione del microcircolo mediata dal sistema neurovegetativo nei pazienti con sclerosi sistemica, valutata mediante flussimetria laser-doppler</b>  <i>C. Rotondo, M. Nivuori, A. Chialà, E. Praino, L. Coladonato, M. Giannini, N. Lascaro, R. Fanizzi, N. Lacarpia, D. Natuzzi, R. Bizzoca, G. Lapadula, F. Iannone</i> .....</p>	54
<p><b>Ultrasonografia delle ghiandole salivari nella sindrome di Sjögren primaria</b>  <i>A. Finucci, V.C. Iorgoveanu, A. Gattamelata, G. Valesini, R. Priori, A. Iagnocco</i> .....</p>	47	<p><b>COMUNICAZIONI ORALI:            CONNETTIVITI, MISCELLANEA</b></p>	
<p><b>COMUNICAZIONI ORALI:            SCLERODERMIA (1)</b></p>		<p><b>La sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti (ASIA) e la connettivite indifferenziata (UCTD) sono entità correlate? Studio caso-controllo sulle esposizioni ambientali.</b>  <i>F. Scanzi, L. Andreoli, M. Martinelli, M. Taraborelli, I. Cavazzana, N. Carabellese, R. Ottaviani, F. Allegri, F. Franceschini, N. Agmon Levin, Y. Shoefeld, A. Tincani</i> .....</p>	56
<p><b>SCCA-IgM aumentato nei pazienti sclerodermici con riduzione di DLCO: un nuovo marcatore sierico di coinvolgimento polmonare?</b>  <i>E. Zanatta, A. Martini, A. Biasiolo, E. Pigatto, P. Polito, K. Bourji, L. Punzi, P. Pontisso, F. Cozzi</i> .....</p>	49	<p><b>Rituximab nel trattamento dei pazienti con miosite refrattaria: l'esperienza di 12 pazienti</b>  <i>L. Nalotto, N. Bassi, S. Bettio, M. Gatto, M. Larosa, A. Ghirardello, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria</i> .....</p>	57
<p><b>Chemerin serum levels in systemic sclerosis: a novel marker of early and active disease?</b>  <i>C. Chighizola, E. Raschi, T. Schioppo, C. Artusi, F. Ingegnoli, M.O. Borghi, P.L. Meroni</i> .....</p>	50	<p><b>Ruolo dell'analogo del GNRH sull'insufficienza ovarica primaria e sulla fertilità in donne affette da lupus eritematoso sistemico trattate con ciclofosfamide</b>  <i>I. Bartosiewicz, F. Ceccarelli, I. Leccese, F.R. Spinelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, G. Perrone, F. Conti, G. Valesini</i> .....</p>	59

Gravidanza e malattie reumatiche: analisi dell'outcome gravidico. Esperienza monocentrica di 10 anni di ambulatorio dedicato, mediante approccio multidisciplinare integrato. <i>A. Bortoluzzi, M. Padovan, S. Giacuzzo, M.G. Barbieri, C. Pavan, R. Capucci, M. Govoni</i> .....	60	<b>COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2016 (1)</b>	
Analisi delle sottopopolazioni T linfocitarie su sangue periferico dei pazienti affetti da malattia IgG4 correlata: aspetti patogenetici e risposta alla terapia con rituximab <i>E. Della Torre, H. Mattoo, V. Mahajan, S. Pillai, V. Deshpande, J.H. Stone</i> .....	61	Between activity and damage: arterial injury in large-vessel vasculitides and its quantification <i>E. Tombetti, D. Gopalan, K. Bechman, B. Ariff, J.C. Mason</i> .....	82
Ruolo della risonanza magnetica per la valutazione dell'attività di malattia nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica <i>S. Barsotti, V. Zampa, R. Talarico, F. Minicilli, S. Ortori, A. D'Ascanio, A.G. Tavoni, M. Mosca, S. Bombardieri, R. Neri</i> .....	62	Coronary artery disease in Takayasu arteritis <i>E. Tombetti, R. Khamis, D. Gopalan, B. Ariff, J.C. Mason</i> .....	84
<b>SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI E DEI BIOSIMILARI</b>		Mobilization of lymphatic endothelial progenitor cells and lymphatic neovascularization in primary Sjögren's syndrome <i>A. Alunno, M. Manetti, O. Bistoni, L. Ibba-Manneschi, S. Caterbi, I. Rosa, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli</i> .....	85
Profilo di sicurezza <i>P. Leccese</i> .....	64	Induction of apoptosis and autophagy in circulating PBMC by microparticles from patients with systemic lupus erythematosus <i>F. Miranda, C. Barbati, C. Alessandri, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, C. Perricone, G. Valesini, F. Conti</i> .....	86
Il ruolo della farmacovigilanza <i>A. Capuano</i> .....	66	Correlation between MRA, 18FDG-PET and clinical evaluation to assess disease activity and outcome in Takayasu arteritis <i>E. Tombolini, A. Salerno, E. Incerti, E. Tombetti, G. Benedetti, M. Papa, L. Gianolli, A. Del Maschio, F. De Cobelli, M.G. Sabbadini, A. Manfredi, M. Picchio, E. Baldissera</i> .....	87
<b>NUOVI MECCANISMI DI AZIONE NELL'ARTRITE PSORIASICA</b>		Palmitoylethanolamide and luteolin ameliorate development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice <i>D. Impellizzeri, E. Esposito, R. Crupi, R. Di Paola, M. Campolo, S. Cuzzocrea</i> .....	88
Nuovi approcci terapeutici <i>A. Marchesoni</i> .....	72	Transgenic ZAP-70+ b cells mice show a more severe collagen antibody induced arthritis (CAIA) than wild type <i>F. Biscetti, F. Angelini, V. Arena, S. Gobessi, E. Gremese, B. Tolusso, D. Efremov, G. Ferraccioli</i> .....	89
Esperienze cliniche del Centro di Verona <i>M. Rossini</i> .....	73	IL-17 producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a novel target for an old weapon <i>A. Alunno, F. Carubbi, O. Bistoni, S. Caterbi, R. Terenzi, V. Valentini, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli</i> .....	90
Esperienze cliniche del Centro di Bari <i>G. Lapadula</i> .....	75		
<b>IL RUOLO DEL METOTREXATO NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE PSORIASICA</b>			
Metotrexato nell'artrite psoriasica e nelle spondiloartriti <i>C. Palazzi</i> .....	78		
Il risultato di una survey fra i reumatologi italiani <i>A. Cauli</i> .....	80		

## COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (1)

Microrna-155 come regolatore epigenetico dell'attività delle cellule B in corso di artrite reumatoide

S. Alivernini, B. Tolusso, M. Kurowska-Stolarska, S. Canestri, R. Benvenuto, A. Mangoni, L. Petricca, M.R. Gigante, C. Di Mario, A.L. Fedele, E. Gremese, I.B. McInnes, G. Ferraccioli..... 92

Evidenze *in vivo* ed *ex vivo* della prevenzione da parte di angiotensina 1-7 dello sviluppo di eventi infiammatori e danno strutturale vascolare a livello mesenterico e sinoviale in un modello sperimentale di flogosi cronica

D. De Nardo, F. Bossi, S. Bernardi, M. Stebel, R. Carretta, B. Fabris, F. Fischetti..... 93

La palmitoiletanolamide rallenta i processi infiammatori in un modello murino di artrite reumatoide indotta da collagene (CIA model)

D. Impellizzeri, E. Esposito, R. Crupi, R. Di Paola, M. Campolo, S. Cuzzocrea..... 94

Biomarcatori di risposta a terapia con tocilizumab nell'artrite reumatoide: ruolo delle sottopopolazioni B linfocitarie

A.L. Fedele, B. Tolusso, E. Gremese, S. Canestri, C. Di Mario, M. Nowik, G. Ferraccioli..... 95

Studio pilota sull'efficacia di una formulazione micellare contenente un complesso di AU(III) nel trattamento dell'artrite sperimentale da collagene nel topo

R. Luisetto, C. Nardon, F. Leite De Oliveira, N. Bassi, L. Brustolin, N. Pettenuzzo, D. Fregona, L. Punzi, A. Doria..... 96

La tenosinovite subclinica rilevata ecograficamente si associa a flare nei pazienti con artrite reumatoide in remissione clinica. Risultati preliminari dello studio starter della società italiana di reumatologia.

E. Bellis, C.A. Sciré, G. Carrara, A. Iagnocco, Gruppo di Studio STARTER..... 97

Window of opportunity e artrite reumatoide precoce: esordio dei sintomi o esordio della prima persistente tumefazione come miglior predittore di remissione?

A. Zabotti, L. Quartuccio, S. Salvin, S. De Vita..... 99

Studio di mortalità in una popolazione di artriti iniziali: impatto della durata di malattia all'esordio e della terapia steroidea

G. Sakellariou, C.A. Sciré, G. Carrara, C. Cerra, S. Migliazza, R. Caporali, C. Montecucco..... 101

## COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Biomarcatori nella nefrite lupica: possibile ruolo di cistatina C e beta2-microglobulina sierica, di alfa1-microglobulina urinaria e dell'ACR

L. Messuti, L. Petricca, F. Forni, E. Gremese, C. Di Mario, M. Nowik, M.R. Gigante, G. Marino, G. Ferraccioli..... 103

Sopravvivenza a 12 mesi e cause di sospensione della terapia con belimumab in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico

F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, L. Massaro, F. Morello, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti..... 104

Analisi delle ospedalizzazioni in Sardegna nel periodo 2001-2012: modifiche nelle necessità cliniche di accesso al ricovero ospedaliero per i pazienti con lupus eritematoso sistemico e sclerosi sistemica

M. Piga, L. Casula, D. Perra, S. Sanna, A. Floris, A. Antonelli, A. Cauli, A. Mathieu..... 106

Impatto delle manifestazioni muscolo-scheletriche sulla qualità di vita in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES e confronto con una popolazione sana e una affetta da AR

M. Congia, M. Piga, A. Gabba, F. Figus, P. Garau, V. Ibba, A. Vacca, A. Cauli, A. Mathieu..... 107

Artrite erosiva in corso di lupus eritematoso sistemico: associazione con l'ipervascolarizzazione locale indipendentemente dalla presenza di anticorpi anti-peptidi citrullinati

F. Ceccarelli, A. Iagnocco, C. Perricone, V. Iorgoveanu, M. Pendolino, L. Massaro, C. Scirocco, G. Capalbo, E. Cipriano, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini..... 109

**Presenza di infiltrato infiammatorio interstiziale alla biopsia renale e outcomes della glomerulonefrite lupica di classe IV**

*V. Varriano, E. Gremese, L. Messuti, S. Costanzi, L. Petricca, M. Nowik, M.R. Gigante, G. Marino, G. Ferraccioli*..... 110

**Polimorfismi di ATG5 svolgono un ruolo protettivo nei confronti del danno erosivo valutato ecograficamente in pazienti con lupus eritematoso sistemico: uno studio multigenico**

*C. Perricone, A. Iagnocco, F. Ceccarelli, V. Iorgoveanu, C. Ciccacci, S. Rufini, C. Alessandri, F.R. Spinelli, E. Cipriano, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti*..... 111

**Valutazione della fatica in una coorte di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: correlazione con lo stato di salute generale, la qualità della vita e le manifestazioni muscolo-scheletriche**

*V. Pacucci, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Perricone, F. Miranda, S. Truglia, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti* ..... 112

## **UPDATE SULLE SPONDILOARTRITI**

**Le spondiloartriti come malattie autoinfiammatorie**

*L. Punzi*..... 114

**Strategie terapeutiche nel paziente in remissione**

*E. Lubrano di Scorpaniello*..... 116

### **Comunicazioni**

**Correlazione tra clinica e lesioni infiammatorie e strumentali alla RMN del rachide e delle sacroiliache in pazienti con spondiloartrite sieronegativa assiale di recente insorgenza nello studio “space”: dati provenienti da un singolo centro**

*M. Lorenzin, L. Punzi, S. Vio, C. Lacognata, P. Frallonardo, A. Ortolan, M. De Hooge, R. Ramonda*..... 120

**Persistenza in terapia a 8 anni della prima linea di trattamento con farmaci anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab ed etanercept) in pazienti affetti da artrite psoriasica: analisi retrospettiva multicentrica**

*E.G. Favalli, M. Biggioggero, S. Parisi, E. Fusaro, A. Ariani, D. Santilli, A. Becciolini, A. Marchesoni*..... 121

**Persistenza in terapia a 8 anni della prima linea di trattamento con farmaci anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept ed infliximab) in pazienti affetti da spondiloartrite assiale: analisi retrospettiva multicentrica**

*E.G. Favalli, A. Becciolini, A. Ariani, D. Santilli, S. Parisi, E. Fusaro, M. Biggioggero, A. Marchesoni*..... 122

**Autoimmunità ed anti-TNF-alfa in pazienti affetti da artrite psoriasica: risultati di 10 anni di osservazione**

*C. Esposito, G. Tramontano, C. Benigno, P. Bottiglieri, R. Peluso, A. Del Puente, F. Caso, R. Scarpa, L. Costa*..... 123

## **RECENTI PROGRESSI NELLE MALATTIE DEL CONNETTIVO**

**La sindrome anti-sintetasi**

*L. Cavagna*..... 126

**Nuovi biomarkers per la diagnosi precoce e la stratificazione prognostica nella sindrome di Sjögren**

*E. Bartoloni Bocci*..... 130

**La diagnosi “molto precoce” della sclerosi sistemica: come districarsi tra criteri classificativi e pratica clinica**

*S. Guiducci*..... 137

### **Comunicazioni**

**Fibrosi e sclerosi sistemica: possibile ruolo dell’endotelina-1 nell’induzione del fenotipo “alternatively activated” nei macrofagi umani**

*S. Soldano, R. Brizzolara, A. Sulli, A.C. Trombetta, P. Montagna, S. Paolino, C. Pizzorni, B. Serio, M.A. Cimmino, M. Cutolo*..... 141

**Dry eye nella sindrome di Sjögren: efficacia del trattamento con lisato piastrinico autologo**

*S. Parisi, V. Aragno, M. Scarati, V. Testa, M. Priora, F. Machetta, M. Bruzzone, R. Caporali, S. D’Antico, F. Grignolo, E. Fusaro, C. Montecucco*..... 142

## **SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SER (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA)**

**Pathobiology of the synovial membrane in psoriatic arthritis**

*J.D. Cañete*..... 144

Psoriatic disease <i>R. Scarpa</i> .....	146	<b>MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO</b>	
Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis <i>M.A. Gonzalez-Gay</i> .....	148	Soglia diagnostica e soglia terapeutica <i>M. Rossini</i> .....	170
Cardiovascular risk in vasculitis <i>N. Pipitone</i> .....	149	Osteoporosi maschile <i>G. Bianchi</i> .....	173
<b>VENERDÌ 27 NOVEMBRE 2015</b>		Osteoporosi e osteoartrosi: due patologie a confronto <i>B. Frediani</i> .....	174
<b>LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI</b>		<b>Comunicazioni</b>	
Terapia B-depletiva nel lupus eritematoso sistemico <i>L. Iaccarino</i> .....	156	Prevenzione della perdita ossea indotta dalla terapia con inibitori delle aromatasi (cancer treatment induced bone loss, CTIBL) in donne con CA mammario iniziale: confronto tra denosumab e neridronato <i>E. Bruschi, C. Casu, L. Belloli, V. Campanella, E. Schito, D. Filippini, M. Muscarà, O.M. Epis</i> .....	175
Impegno neuropsichiatrico nel lupus eritematoso sistemico <i>A. Bortoluzzi</i> .....	161	Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa <i>A. Giollo, D. Gatti, M. El Ghoch, O. Viapiana, A. Ruocco, E. Chignola, L. Idolazzi, M. Rossini, S. Adami, R. Dalle Grave</i> .....	176
<b>Comunicazioni</b>		<b>FIBROMIALGIA</b>	
Modificazione dei disturbi neurocognitivi in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: studio longitudinale a 10 anni <i>F. Ceccarelli, C. Pirone, C. Perricone, L. Massaro, C. Alessandri, C. Mina, M. Marianetti, F.R. Spinelli, G. Valesini, F. Conti</i> .....	163	Breve introduzione <i>L. Bazzichi, S. Stisi</i> .....	178
Fattori associati allo sviluppo precoce di danno d'organo in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: risultati preliminari dell'early lupus project a 12 mesi di follow-up <i>M. Piga, F. Figus, G.D. Sebastiani, I. Prevede, A. Iuliano, F. Bellisai, S. Bettio, A. Bortoluzzi, L. Coladonato, M. Mosca, F.R. Spinelli, A. Mathieu</i> .....	164	La sindrome fibromialgica è un disturbo somatoforme? PRO e CON <i>P. Sarzi-Puttini</i> .....	178
Ruolo dell'interleuchina 32 nella patogenesi della nefrite lupica <i>S. Truglia, C. Alessandri, F. Ciccia, A. Rizzo, T. Colasanti, F. Miranda, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, G. Triolo, G. Valesini, F. Conti</i> .....	166	<b>Comunicazioni</b>	
Varianti genetiche di TRPC6 e sviluppo di neuroles <i>G. Ramirez, C. Lanzani, E.P. Bozzolo, L. Citterio, L. Zagato, N. Casamassima, V. Canti, M.G. Sabbadini, P. Rovere-Querini, P. Manunta, A.A. Manfredi</i> .....	168	Astenia e quantità del sonno soggettiva e oggettiva nella fibromialgia <i>M. Fernandes, M.P. Guzzo, C. Violani, F. Lucidi, L. Mallia, M.C. Gerardi, A.C. Di Lollo, C. Iannuccelli, M. Di Franco, G. Valesini</i> .....	181
		Cluster-analysis e pattern sintomatologici in pazienti con fibromialgia. Risultati di uno studio trasversale su piattaforma web-based. <i>A. Draghessi, F. Mozzani, R. Catellani, A. Corsi, S. Gasparini, F. Azteni, P. Sarzi-Puttini, F. Salaffi</i> .....	182

## COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2016 (2)

- Behçet's disease and pregnancy:  
what is the relationship?  
*M. Gilio, G. Tramontano, S. D'Angelo,  
P. Leccese, A. Padula, R. Scarpa,  
I. Olivieri* ..... 184

- Influence of concurrent DMARDs and  
glucocorticoids on the risk of hospitalization  
for serious bacterial infections in patients  
with rheumatoid arthritis treated with biologics.  
Analysis from the record study of the Italian  
Society for Rheumatology.  
*A. Bortoluzzi, G. Carrara, G. Sakellariou,  
M. Govoni, C.A. Scirè, Gds Record* ..... 185

- Heart failure risk in a real-life cohort of patients  
with rheumatoid arthritis treated with abatacept  
compared to etanercept: results from the record  
study of the Italian Society for Rheumatology  
*C. Selmi, G. Carrara, E. Generali,  
M. Kallikourdis, G. Condorelli,  
C.A. Scirè* ..... 186

- Biologic-free remission: preliminary results  
of a BDMARD-spacing protocol in a cohort  
of real life rheumatoid arthritis patients.  
A single center experience.  
*M. Todoerti, F. De Nard, S. Breda,  
S. Monti, V. Grosso, R. Caporali,  
C. Montecucco* ..... 187

- Certolizumab PEGOL exposure in rheumatoid  
arthritis pregnancies: a case series  
*M. Meroni, D. Gerbaldo, S. Paolino,  
C. Pizzorni, C. Gustavino, M. Cutolo* ..... 189

- The prevalence of malignancy in patients  
with psoriatic arthritis treated with synthetic  
dmards and TNF-alfa blockers  
*M. Vitiello, R. Scarpa, A. Del Puente,  
O. Viapiana, S. Adami, M. Rossini* ..... 190

## COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

- Tocilizumab effects on lipid profile  
and atherogenic index of plasma  
of rheumatoid arthritis patients  
*F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, A. Rinaldi,  
C. Scioscia, G. Lopalco, M. Covelli,  
F. Iannone, G. Lapadula* ..... 192

- Caratterizzazione del tessuto adiposo  
infrapatellare nei pazienti affetti da artrosi  
del ginocchio  
*M. Favero, M. Rossato, E. Belluzzi,  
M. Granzotto, H. El Hadi, C. Iacobellis,  
A. Cigolotti, G. Sarasin, A. Porzionato,  
C.G. Fontanella, A. Natali, R. Vettor,  
L. Punzi, R. De Caro, V. Macchi* ..... 193

- Valutazione ultrasonografica in pazienti  
affetti da polimialgia reumatica all'esordio  
*I. Rutigliano, F. Ceccarelli, M. Gerardi,  
C. Alessandri, F. Conti, M. Di Franco,  
R. Priori, V. Ricciari, R. Scrivo, F.R. Spinelli,  
G. Valesini, A. Iagnocco* ..... 194

- Determinazione degli anticorpi anti-CCP  
e valutazione ultrasonografica in pazienti  
affetti da artropatia di Jaccoud  
*L. Massaro, F. Ceccarelli, M. Pendolino,  
F.R. Spinelli, E. Cipriano, C. Perricone,  
C. Alessandri, G. Valesini, A. Iagnocco,  
F. Conti* ..... 195

- Higher level of DICKKOPF-1 is associated  
with low bone mineral density and higher  
prevalence of vertebral fractures in patients  
with ankylosing spondylitis  
*L. Idolazzi, M. Rossini, F. Ghellere,  
S. Troplini, M. Vitiello, G. Adami,  
O. Viapiana, E. Fracassi, D. Gatti,  
S. Adami* ..... 196

- Analisi descrittiva e follow-up di una larga  
casistica di bambini ed adolescenti italiani  
con PANDAS (pediatric autoimmune  
neuropsychiatric disorder associated with  
streptococcus infection)  
*F. Falcini, A. Meini, G. Lepri,  
D. Rigante, A. Ferrari, E. Casalini,  
M. Matucci Cerinic* ..... 197

## COMUNICAZIONI ORALI: CASI DIFFICILI IN REUMATOLOGIA

- Belimumab in una paziente con lupus  
eritematoso sistemico (LES) ad esordio giovanile  
e complicanze oculari multiple e recidivanti  
*G. Lepri, C. De Libero, M. Matucci Cerinic,  
F. Falcini* ..... 199

- Malattia di Whipple, entità nosografica  
spesso indagnosticata: descrizione di un caso  
*D. Capocotta, S. Vettori* ..... 200



Cutaneous and articular Rosai-Dorfman disease successfully treated with low-dose methotrexate <i>M. Vitiello, E. Vantaggiato, S. Adami, M. Rossini</i> .....	202	La remissione nel paziente con artrite reumatoide precoce e aggressiva: un obiettivo raggiungibile <i>R. Caporali</i> .....	218
Caso clinico: panniculite istiocitica citofagica complicata da sindrome emofagocitica dopo infezione viscerale da leishmania <i>S. Gandolfo, L. Quartuccio, M. Merelli, S. Venturini, M. Bassetti, S. De Vita</i> .....	203	<b>INIBIZIONE DELL'INTERLEUCHINA 17A NELLE SPONDILOARTRITI: UN NUOVO PARADIGMA DI EFFICACIA</b>	
Febbre di natura da determinare in un caso di lupus eritematoso sistemico con impegno articolare e cutaneo <i>A. Iuliano, I. Prevete, M. Bracci, G.D. Sebastiani, G. Minisola</i> .....	204	Ruolo dell'IL 17A nella fisiopatologia delle spondiloartriti sieronegative <i>G. Ferraccioli</i> .....	220
Monitoraggio dell'EBV-dnaemia in una paziente con lupus eritematoso sistemico in fase di riacutizzazione: effetto del trattamento con belimumab <i>F. De Nard, G. Crepaldi, S. Calarota, F. Locatelli, F. Crisafulli, R. Caporali, C. Montecucco, L. Cavagna</i> .....	205	Dalla psoriasi all'artropatia psoriasica: i vantaggi di un nuovo target terapeutico <i>A. Marchesoni</i> .....	223
<b>LETTURA</b>		Nuove prospettive terapeutiche per la gestione del paziente affetto da spondilite anchilosante <i>C. Salvarani</i> .....	224
I meccanismi intracellulari: nuove opportunità terapeutiche? <i>L. Sinigaglia</i> .....	208	<b>COMUNICAZIONI ORALI: SCLERODERMIA (2)</b>	
<b>TAVOLA ROTONDA</b>		Progressione della microangiopatia coronarica in pazienti affetti da sclerosi sistemica <i>E. Pigatto, G. Famoso, M. Favaro, F. Oliviero, P. Miatton, K Bourji, L. Punzi, F. Cozzi, F. Tona</i> .....	226
Artrite psoriasica: un nuovo percorso virtuoso per il paziente, un nuovo paradigma terapeutico per il clinico <i>L. Degli Esposti, G. Girolomoni, I. Olivieri</i> .....	212	Gli anticorpi anti-RNA polimerasi III nei pazienti con sclerosi sistemica: risultati di uno studio EUSTAR multicentrico <i>M. Lazzaroni, E. Colombo, I. Cavazzana, O. Distler, R. Hesselstrand, V. Smith, P. Caramaschi, E. Hachulla, A. Balbir-Gurman, V. Ricciari, C. Varjù, G. Nagy, Y Allanore, P. Airò</i> .....	227
<b>LETTURA</b>		Associazione rituximab - micofenolato mofetile nella sclerosi sistemica. Analisi preliminare di una coorte di pazienti. <i>C. Fischetti, P. Fraticelli, M. Mattioli, L. Albani, L. Manfredi, A. Gabrielli</i> .....	229
Update sull'uso del neridronato nelle patologie dell'apparato locomotore <i>M. Varenna</i> .....	214	Caratteristiche istopatologiche della miopatia in corso di sclerosi sistemica: il ruolo della fibrosi e della microangiopatia periferica <i>C. Corallo, N. Volpi, D. Franci, A. Montella, C. Chirico, M. Biagioli, R. Nuti, N. Giordano</i> .....	230
<b>OBIETTIVO: MASSIMIZZARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA BIOLOGICA IN ARTRITE REUMATOIDE</b>			
Come scegliere la migliore opzione terapeutica sulla base dell'analisi dei dati real life <i>E.G. Favalli</i> .....	216		

<b>L'inefficacia del trattamento anti-fibrotico a base di relaxina in corso di sclerosi sistemica è dovuta ad alterazioni del recettore RXFP1/LGR7</b> <i>C. Corallo, F. Gianfrancesco, A. Montella, C. Chirico, F. Petraglia, P. Carrarelli, R. Nuti, N. Giordano</i> .....	232	<b>Early arthritis clinic: esperienza decennale di un singolo centro</b> <i>F. Benaglio, S. Balduzzi, S. Bugatti, G. Sakellariou, C. Montecucco, R. Caporali</i> .....	240
<b>La risonanza magnetica cardiaca nella valutazione di pazienti sintomatici con sclerosi sistemica: correlazioni con le caratteristiche cliniche e il rischio aritmico</b> <i>S.L. Bosello, G. De Luca, G. Berardi, G. Canestrari, M. Rucco, F. Parisi, A. Meduri, R. Marano, G. Ferraccioli</i> .....	233	<b>Le comorbidità influenzano la scelta del farmaco biologico per il trattamento dell'artrite reumatoide: dati real life dal registro Lorhen</b> <i>S. Monti, V. Grosso, R. Gorla, P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, R. Pellerito, E. Fusaro, G. Paolazzi, P.A. Rocchetta, E.G. Favalli, A. Marchesoni, R. Caporali</i> .....	241
<b>Biomarcatori di coinvolgimento cardiaco: ruolo diagnostico e prognostico di NT-PROBNP e CTNT</b> <i>S.L. Bosello, G. De Luca, F. Parisi, G. Berardi, G.B. Canestrari, M. Rucco, F. Forni, C. Di Mario, F. Gabrielli, G. Ferraccioli</i> .....	234	<b>Registro Lorhen: 15 anni di trattamento con farmaci biologici per l'artrite reumatoide</b> <i>V. Grosso, R. Gorla, P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, R. Pellerito, E. Fusaro, G. Paolazzi, P.A. Rocchetta, E.G. Favalli, A. Marchesoni, R. Caporali</i> .....	243
<b>Microna-34A e Microna-155 sono associati al pathway IL-6/IL-6R nelle cellule CD14 in pazienti affetti da sclerosi sistemica</b> <i>S. Alivernini, S.L. Bosello, M. Kurowska-Stolarska, B. Tolusso, S. Canestri, L. Bui, M.M. Fabrizi, G. Massi, I.B. McInnes, G. Ferraccioli</i> .....	235	<b>La retention rate a 5 anni di abatacept nella terapia dell'artrite reumatoide: analisi retrospettiva di una casistica multicentrica</b> <i>E.G. Favalli, K. Botsios, C. Bazzani, B. Raffainer, G. Ciancio, A. Giollo, A. Marchesoni, R. Gorla, C. Caimmi, A. Becciolini, S. Piantoni, M. Biggioggero, A. Carletto</i> .....	245
<b>COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (2)</b>		<b>Terapia con farmaci biologici nell'artrite reumatoide: monoterapia vs terapia di combinazione. Analisi di una casistica selezionata da un centro di III livello.</b> <i>I. Farina, B. Abdel Hafith, E. Galuppi, A. Lo Monaco, M. Govoni</i> .....	246
<b>Aderenza alle raccomandazioni sull'uso del methotrexate nell'artrite reumatoide in Italia: risultati dallo studio MARI</b> <i>M. Manara, S. Adami, G. Bianchi, O.M. Epis, A. Migliore, L. Sinigaglia</i> .....	237	<b>VASCULITI: COSA C'È DI NUOVO</b>	
<b>Ruolo del methotrexate come terapia di associazione in corso di trattamento con adalimumab ed etanercept nell'artrite reumatoide: analisi retrospettiva di un registro locale</b> <i>A. Becciolini, E.G. Favalli, C. Crotti, N. Ughi, A.E. Penatti, M. Biggioggero, A. Marchesoni, P.L. Meroni</i> .....	238	<b>La terapia delle vasculiti dei piccoli vasi</b> <i>L. Quartuccio</i> .....	248
<b>Persistenza in terapia e motivi di sospensione del trattamento con farmaci anti-tumor necrosis factor alfa in una coorte di pazienti affetti da artropatia ad esordio in età giovanile e adulta</b> <i>M. Biggioggero, E.G. Favalli, I. Pontikaki, N. Ughi, A. Becciolini, A. Penatti, C. Crotti, A. Marchesoni, V. Gerloni, P.L. Meroni</i> .....	239	<b>Le vasculiti d'organo isolate</b> <i>C. Salvarani</i> .....	254
		<b>Comunicazioni</b>	
		<b>Caratterizzazione delle cellule natural killer nei pazienti con vasculiti anca-associate</b> <i>A. Gattamelata, R. Scrivo, G. Peruzzi, C. Gross, R. Carletti, C. Di Gioia, R. Priori, S. Morrone, A. Santoni, G. Valesini</i> .....	257

**Il significato prognostico del Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in pazienti con vasculiti sistemiche ricoverati in unità di terapia intensiva**

*F. Biscetti, A. Carbonella, F. Parisi, F. Cianci, S.L. Bosello, E. Gremese, G. Ferraccioli*.....258

**Caratterizzazione delle manifestazioni di danno malattia-associato e iatrogeno in una coorte monocentrica di pazienti affetti da granulomatosi eosinofila con poliangiote (EGPA)**

*F. Ferro, S. L'Abbate, N. Luciano, M. Latorre, V. Seccia, A. Della Rossa, S. Galimberti, C. Tani, M. Mosca, C. Baldini*.....259

**Manifestazioni cliniche più severe nei pazienti con diagnosi di vasculite crioglobulinemica che soddisfano i criteri classificativi**

*L. Corazza, L. Quartuccio, G. De Marchi, G. Ferraccioli, S. Scarpato, F. Saccardo, A. Gabrielli, P. Fraticelli, M. Lenzi, M.T. Mascia, A.G. Tavoni, P. Pioltelli, A.L. Zignego, C. Ferri, D. Sansonno, G. Monti, M. Pietrogrande, M. Galli, S. Bombardieri, S. De Vita*.....260

**MALATTIE REUMATICHE E GRAVIDANZA**

**Pianificazione familiare, contraccezione e menopausa**

*L. Andreoli*.....262

**Nuovi farmaci e gravidanza**

*F. Conti*.....267

**Comunicazioni**

**Outcome a lungo termine dei figli di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche e positività per anticorpi antifosfolipidi**

*C. Nalli, A. Iodice, L. Andreoli, A. Lojacono, M. Motta, E. Fazzi, A. Tincani*.....273

**Procreazione medicalmente assistita e autoimmunità B cellulare: effetti immunomodulanti in vivo dell'aumento indotto di estrogeni**

*A. Ghirardello, S. Gizzo, M. Beggio, N. Gallo, M.C. Sanzari, G. Pantano, M. Zaninotto, M. Plebani, M. Gangemi, L. Punzi, A. Doria*.....275

**Valutazione multicentrica dell'outcome materno e fetale in pazienti con positività confermata per anticorpi antifosfolipidi seguite prospetticamente durante la gravidanza**

*M. Fredi, E. Aggogeri, E. Bettiga, L. Andreoli, M.G. Lazzaroni, V. Le Guern, A. Lojacono, N. Morel, S. Zatti, J.C. Piette, N. Costedoat-Chalumeau, A. Tincani*.....276

**Predittività del pattern autoanticorpale nel blocco cardiaco congenito autoimmune**

*M. Tonello, A. Ruffatti, M. Favaro, T. Del Ross, A. Calligaro, A. Hoxha, E. Mattia, L. Meneghel, L. Punzi*.....278

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-AIM (ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MIOLOGIA)**

**Moderno inquadramento delle miopatie infiammatorie idiopatiche: istopatologia vs autoanticorpi**

*M. Filosto*.....280

**Ruolo della risonanza magnetica muscolare nel management delle miositi**

*L. Spaggiari*.....281

**Le iperCPKemie**

*G. Siciliano*.....282

**Terapia delle miopatie infiammatorie idiopatiche**

*M. Mosca*.....283

**SABATO 28 NOVEMBRE 2015**

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMIT (SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI) EPATITI, DMARDS E MALATTIE REUMATICHE**

**Prevalenza delle epatiti nelle malattie reumatiche**

*M. Sebastiani*.....288

**Linee-guida SIR-SIMIT: epatiti B ed utilizzo di farmaci biologici e non**

*F. Atzeni*.....290

**Raccomandazioni SIR-SIMIT: epatite C ed utilizzo di farmaci biologici e non**

*L. Milazzo*.....295

**RECENTI ACQUISIZIONI NELL'IMAGING****Ecografia**

A. Iagnocco.....302

**Risonanza magnetica**

E. Scarano.....304

**PET-TAC**

A. Versari.....306

**Capillaroscopia**

M. Cutolo.....311

**POSTERS**

- 1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (1).....315
- 2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (2).....325
- 3 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (3).....334
- 4 • Artrite reumatoide (1).....344
- 5 • Artrite reumatoide (2).....354
- 6 • Artrite reumatoide (3).....365

- 7 • Artrite reumatoide (4).....376
- 8 • Artrite reumatoide (5).....384
- 9 • Artrite reumatoide (6).....395
- 10 • Casi difficili in reumatologia (1).....404
- 11 • Casi difficili in reumatologia (2).....415
- 12 • Fibromialgia, Malattie metaboliche dello scheletro.....425
- 13 • Lupus Eritematoso Sistemico (1).....435
- 14 • Malattie reumatiche e gravidanza, Lupus eritematoso sistemico (2).....447
- 15 • Osteoartrosi e cristalli.....459
- 16 • Sclerodermia, dermatomiosite e sindrome di Sjögren (1).....466
- 17 • Sclerodermia, dermatomiosite e sindrome di Sjögren (2).....482
- 18 • Sclerodermia, dermatomiosite e sindrome di Sjögren (3).....490
- 19 • Sclerodermia, dermatomiosite e sindrome di Sjögren (4).....501
- 20 • Vasculiti (1).....509
- 21 • Vasculiti (2).....519

**INDICE AUTORI**.....531

**26 NOVEMBRE**



## **ARTRITE REUMATOIDE: ONE YEAR IN REVIEW**

*Moderatori: G. Ferraccioli (Roma), C. Montecucco (Pavia)*

- Patogenesi  
*S. Bugatti (Pavia)*
- Clinica  
*E.G. Favalli (Milano)*

### **COMUNICAZIONI**

- Rischio di ospedalizzazione per infezioni batteriche gravi in pazienti con artrite reumatoide trattati con farmaci biologici.  
Analisi dallo studio record della società italiana di reumatologia  
*G. Carrara, C.A. Scirè, GdS. Record*  
(Milano)
- Variazione della risposta clinica alla prima linea di trattamento con farmaci biologici: analisi retrospettiva di un registro locale  
*E.G. Favalli, A. Becciolini, A.E. Penatti, M. Biggioggero, A. Marchesoni, P.L. Meroni*  
(Milano)
- Determinazione della lunghezza dei telomeri in sottopopolazioni di leucociti circolanti nella fibrosi polmonare associata ad artrite reumatoide (RA-ILD)  
*M.C. Ditto, M. Antivalle, M. Battellino, M. Tarkowski, V. Varisco, A. Batticciotto, R. Talotta, F. Rigamonti, P. Sarzi-Puttini*  
(Milano)
- Effetto della terapia con farmaci inibitori del tumor necrosis factor-alpha sulla arterial stiffness in corso di artrite reumatoide  
*E. Bartoloni Bocci<sup>1</sup>, G. Mirabelli<sup>1</sup>, A. Alunno<sup>1</sup>, F. Cannarile<sup>1</sup>, F. Battista<sup>2</sup>, G. Pucci<sup>2</sup>, G. Schillaci<sup>2</sup>, R. Gerli<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Perugia, <sup>2</sup>Terni)

---

# PATOGENESI

S. BUGATTI, A. MANZO, R. CAPORALI, C. MONTECUCCO

*Laboratorio di Reumatologia e Immunologia Traslazionale, Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia*

L'eziologia dell'artrite reumatoide (AR) resta ignota, ma negli anni più recenti si sono progressivamente consolidate e ampliate le evidenze che indicano come lo sviluppo della malattia segua un modello di progressione multi-step (1). All'inizio di questo modello ideale si collocano i soggetti che non presentano evidenze biologiche o cliniche di malattia, ma che sono portatori di un assetto genico "predisponente".

Segue una fase pre-clinica in cui si può assistere allo sviluppo di autoanticorpi in assenza di manifestazioni cliniche. Questa fase può passare ad uno stadio intermedio caratterizzato dalla comparsa di sintomi precoci ma aspecifici, quali artralgie o brevi episodi artritici ricorrenti autolimitanti. Al fondo di questo modello di progressione sono infine collocati i pazienti che manifestano il fenotipo clinico di malattia.

A sua volta, la malattia conclamata mostra caratteristiche di ampia eterogeneità clinica, sierologica, prognostica e di risposta alla terapia che ne condizionano fortemente il decorso. L'anno 2014-2015 ha visto numerosi nuovi contributi alla definizione di ognuna di queste fasi.

## PREDISPOSIZIONE GENETICA E FATTORI AMBIENTALI

Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) contiene circa 250 geni, e il 60% circa di questi ha funzioni immuno-relate. Nell'ambito dell'MHC, la regione HLA ha l'associazione più forte con l'AR, con un'OR di 2-3. Dei geni non-HLA, l'associazione più significativa è stata da tempo dimostrata con PTPN22 (OR 1,8); gli altri fattori di rischio genetico hanno nel loro complesso un effetto modesto (OR <1,2), e i più di 100 loci genetici sin qui identificati mediante studi di associazione genome-wide spiegano meno del 5% dell'ereditabilità dell'AR (2).

Nuove importanti prospettive si aprono con lo studio delle regioni non-codificanti del genoma uma-

no, che condizionano l'espressione dei geni codificanti e che costituiscono più del 90% del genoma stesso. Gli RNA non codificanti di lunghezza superiore a 200 nucleotidi (lncRNA), in particolare, sono coinvolti in numerose funzioni biologiche, tra cui il rimodellamento della cromatina, la trascrizione genica e lo splicing dell'RNA, e appaiono associati a diverse malattie autoimmuni (3). Vari studi, ancorché preliminari, suggeriscono la specifica up- o down-regolazione di lncRNA nell'AR dopo stimoli immunologici, tra cui il TNF- e l'IL-6 (4-6).

Nei soggetti geneticamente predisposti, lo sviluppo dell'AR è da tempo ritenuto associato a specifici fattori ambientali, di cui il fumo di sigaretta è sicuramente il più importante e meglio caratterizzato. Nonostante l'eziologia "infettiva" dell'AR sia ipotizzata sin dagli anni '60, la maggior parte dei patogeni chiamati in causa non mostra un'associazione né un ruolo univoco e confermato. Più che singoli agenti infettivi, appare sempre più affascinante l'ipotesi che il microbioma orale e intestinale nel suo complesso possa influenzare l'omeostasi metabolica e immunologica dei soggetti con AR. Zhang X. et al. (7), attraverso sofisticati esperimenti di sequenziamento meta-genomico e associazione metagenome-wide su campioni fecali, dentali e salivari di pazienti con AR e di controlli sani, hanno recentemente confermato che l'AR è caratterizzata da disbiosi orale e intestinale, parzialmente risolvibile con il trattamento. Dal punto di vista funzionale, le alterazioni del microbioma riguardano lo stato ossidativo, il trasporto e il metabolismo di ferro, zolfo, zinco e arginina. L'entità di tale disbiosi appare correlata all'attività clinica di malattia e può essere utilizzata per stratificare la risposta alla terapia.

Questo e analoghi studi avvalorano l'ipotesi che l'AR sia provocata e/o aggravata dall'anomala crescita batterica o dalla carenza di una flora commensale, e aprono la strada a possibili trattamenti specifici.



## AUTOIMMUNITÀ SISTEMICA

È noto che gli autoanticorpi artrite-specifici, in particolare il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA), possono comparire molti anni prima dell'esordio clinico dell'AR. Lo studio delle caratteristiche specifiche degli ACPA ha negli anni più recenti di molto contribuito alla comprensione dei meccanismi di sviluppo e patogenicità degli autoanticorpi. Gli stessi autoanticorpi sono oggi guardati come un possibile, affascinante bersaglio terapeutico.

La glicosilazione anticorpale rappresenta un fattore critico per la stabilità e le funzioni effettrici dell'anticorpo stesso. Gli ACPA nei pazienti con AR mancano specificamente di residui di acido sialico (8). Dal momento che l'acido sialico è ritenuto essenziale per l'attività anti-infiammatoria di un'immunoglobulina, tale modificazione potrebbe contribuire a spiegare le proprietà patogene degli ACPA stessi. Di rilievo, l'alterata glicosilazione sembrerebbe essere un processo progressivamente acquisito nel tempo. In una corte di pazienti con artralgie ACPA-positive, la degalattosilazione si riscontrava circa 3 mesi prima dell'esordio clinico dell'AR, ed appariva accompagnata a segni di infiammazione sistemica (9). L'autoimmunità preclinica appare inoltre caratterizzata da un minor switching isotipico e una minore specificità per peptidi citrullinati, che poi si ampliano a ridosso della diagnosi di AR, mentre l'avidità anticorpale, definita come la forza di legame di anticorpi policlonali ad un antigene multivalente, è complessivamente stabile (10). Nei pazienti con AR, gli ACPA e il FR, in maniera sinergica, hanno funzioni pro-infiammatorie e pro-osteoclastogeniche, contribuendo al mantenimento dell'infiammazione e alla progressione del danno osseo (11, 12).

Lo sviluppo di autoimmunità in fase preclinica e il riconoscimento del ruolo patogeno degli autoanticorpi rendono il processo di citrullinazione e gli ACPA degli attraenti bersagli terapeutici per strategie potenzialmente finalizzate alla cura dell'AR. Studi su modelli murini di artrite hanno recentemente valutato la possibilità di indurre tolleranza attraverso la somministrazione di peptidi citrullinati. Nell'artrite da adiuvante, l'inoculazione di un peptide multiantigenico composto da una sequenza nota di autoantigeni citrullinati (filaggrina, fibrinogeno, vimentina, collagene di tipo II) si è dimostrata capace di attenuare le manifestazioni dell'artrite stessa (13). Analogamente, la pre-immunizzazione con -enolasi ricombinante nell'ar-

trite da collagene ha, in un recente studio di Guilou C. et al. (14), dimostrato un effetto significativo sulla riduzione della severità immunologica, istologica e clinica di malattia. Un ambizioso studio di fase I su pazienti con AR ha confermato in via preliminare la sicurezza e l'attività biologica di una strategia terapeutica tolerogenica basata sulla somministrazione di cellule dendritiche autologhe modificate con un inibitore dell'NF- $\kappa$ B esposto a quattro antigeni citrullinati (15). Un'ulteriore strategia terapeutica attualmente esplorata è rappresentata dal targeting specifico dei linfociti B autoreattivi per antigeni citrullinati. Il recente sviluppo di tecniche per l'identificazione e l'isolamento di queste cellule dal sangue periferico di pazienti con AR costituisce un primo importante passo verso terapie mirate (16).

## LA CRONICIZZAZIONE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO E LA MALATTIA CONCLAMATA

Dal punto di vista immunologico, la cronicizzazione di un processo infiammatorio rappresenta uno stato di irreversibilità. È a tutt'oggi incerto se, nell'AR, tale stato di irreversibilità sia intrinseco alla malattia stessa, e quindi meno suscettibile ai trattamenti, o se invece sia un processo progressivamente acquisito nel corso delle varie fasi, e quindi potenzialmente curabile.

Gli studi rimangono attualmente limitati. Nonostante i meccanismi di risoluzione dell'infiammazione in condizioni di omeostasi fisiologica siano ben caratterizzati, il loro eventuale deficit in corso di artrite resta da definire. Nei modelli di artrite sperimentale, lo sviluppo di malattia è preceduto da un'espansione del linfonodo drenante l'articolazione, che poi va incontro a collasso (17, 18). Tale collasso può rappresentare un ostacolo al drenaggio di cellule, molecole e fluidi attraverso la rete linfatica, e contribuire quindi alla cronicizzazione del processo infiammatorio. Simili meccanismi nell'uomo restano da dimostrare, anche se le modificazioni dell'apparato linfatico drenante iniziano ad essere meglio caratterizzabili attraverso tecniche di imaging non invasive (19).

Negli anni più recenti, inoltre, sia è andato sempre meglio definendo il contributo dell'imprinting tissutale alla cronicizzazione del processo infiammatorio. Le cellule stromali possono infatti creare un microambiente che facilita la sopravvivenza e l'attività degli effettori immuni (20). Nell'AR, i fibroblasti sinoviali hanno proprietà funzionali specifi-

che rispetto a fibroblasti di articolazioni non infiammate, che vengono mantenute in vitro, a suggerire un possibile condizionamento stabile (21). Tale imprinting viene attribuito a specifiche modificazioni epigenetiche, quali l'ipometilazione del DNA, influenzate dall'ambiente pro-infiammatorio (22).

Nonostante le difficoltà a comprendere i meccanismi di localizzazione articolare e di persistenza del processo infiammatorio, la sinovite resta la caratteristica saliente dell'AR nella fase di espressività clinica. In corso di AR, la membrana sinoviale è caratterizzata da un'importante infiltrazione di cellule emato-poietiche che, attraverso la produzione di molecole effettrici e l'interazione locale, determinano i classici sintomi e segni di malattia (23). Nell'ambito dell'eterogeneità clinica dell'AR, da tempo è riconosciuta una pari eterogeneità del pattern qualitativo e quantitativo della flogosi sinoviale (23, 24). Appare sempre più evidente che le sinoviti possono essere caratterizzate sulla base dell'entità di infiltrazione mieloide, da parte di monocito/macrofagi pro-infiammatori, e di infiltrazione linfoide, prevalentemente rappresentata da linfociti B (25, 26). Questi due parametri istologici sono parzialmente sovrapposti ma non necessariamente coincidono nello stesso paziente e nelle diverse fasi di malattia, e sono associati a diversi patterns di espressione di citochine pro-infiammatorie e molecole immunologiche (25, 26). L'eterogeneità del processo infiammatorio sinoviale può condizionare dal punto di vista fisiopatologico e clinico il decorso dell'AR, e quindi contribuire alla miglior stratificazione clinico-prognostica dei pazienti. Uno studio preliminare di Dennis G. et al. (26) suggerisce che il grado di infiltrazione linfoide e mieloide possono influenzare la diversa risposta ai trattamenti. I pazienti caratterizzati da una membrana sinoviale ricca di macrofagi pro-infiammatori sembrano infatti presentare una migliore risposta agli antagonisti del TNF rispetto ai pazienti in cui tale infiltrazione è scarsa, a fronte invece di un'abbondante quota linfoide. Questi dati preliminari, interessanti e ricchi di nuove prospettive per una medicina personalizzata, restano da confermare attraverso studi su ampie coorti indipendenti. In maniera promettente, le difficoltà degli studi istologici che prevedono il campionamento di tessuto attraverso tecniche biotiche potrebbero nel prossimo futuro essere superate dall'analisi di biomarcatori sinoviali circolanti. I patterns sinoviali mieloide e linfoide sembrerebbero infatti essere caratterizzati da diversi livelli

sierici di citochine e chemochine, quali ICAM-1 e CXCL13 (26, 27), che correlano con le caratteristiche cliniche dell'artrite (27) e con la risposta agli anti-TNF e al targeting dell'IL-6 (26).

È auspicabile che la migliore comprensione dell'eterogeneità fisiopatologica dell'AR, e lo sviluppo di pannelli di biomarcatori multipli sinoviali e sistemici, contribuiscano a breve ad implementare le possibilità di stratificazione prognostica dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 64-71.
2. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 2011; 63: 459-66.
3. Gupta B, Hawkins RD. Epigenomics of autoimmune diseases. *Immunol Cell Biol* 2015; 93: 271-6.
4. Cui H, Xie N, Tan Z, et al. The human long noncoding RNA lnc-IL7R regulates the inflammatory response. *Eur J Immunol* 2014; 44: 2085-95.
5. Mao AP, Shen J, Zuo Z. Expression and regulation of long noncoding RNAs in TLR4 signaling in mouse macrophages. *BMC Genomics* 2015; 16: 45.
6. Muller N, Doring F, Klapper M, et al. Interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha differentially regulate lincRNA transcripts in cells of the innate immune system in vivo in human subjects with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2014; 68: 65-8.
7. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21: 895-905.
8. Scherer HU, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1620-9.
9. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 234-41.
10. van der Woude D, Toes RE, Scherer HU. How undifferentiated arthritis evolves into chronic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 551-64.
11. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. *J Immunol* 2015; 194: 3664-74.
12. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2014 Aug 12. pii: annrheumdis-2014-205428.
13. Gertel S, Serre G, Shoenfeld Y, Amital H. Immune tol-

- erance induction with multiepitope peptide derived from citrullinated autoantigens attenuates arthritis manifestations in adjuvant arthritis rats. *J Immunol* 2015; 194: 5674-80.
14. Guillou C, Derambure C, Fréret M, et al. Prophylactic Injection of Recombinant Alpha-Enolase Reduces Arthritis Severity in the Collagen-Induced Arthritis Mice Model. *PLoS One* 2015; 10: e0136359.
  15. Benham H, Nel HJ, Law SC, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med* 2015; 7: 290ra87.
  16. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun 1. pii: annrheumdis-2014-207182.
  17. Guo R, Zhou Q, Proulx ST, et al. Inhibition of lymphangiogenesis and lymphatic drainage via vascular endothelial growth factor receptor 3 blockade increases the severity of inflammation in a mouse model of chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2666-76.
  18. Li J, Kuzin I, Moshkani S, et al. Expanded CD23+/CD21hi B cells in inflamed lymph nodes are associated with the onset of inflammatory-erosive arthritis in TNF-transgenic mice and are targets of anti-CD20 therapy. *J Immunol* 2010; 184: 6142-50.
  19. Benaglio F, Vitolo B, Scarabelli M, et al. The draining lymph node in rheumatoid arthritis: current concepts and research perspectives. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 420251.
  20. Naylor AJ, Filer A, Buckley CD. The role of stromal cells in the persistence of chronic inflammation. *Clin Exp Immunol* 2013; 171: 30-5.
  21. Turner JD, Filer A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis.
  22. Karouzakis E, Gay RE, Michel BA, et al. DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3613-22.
  23. Townsend MJ. Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: clinical correlates of synovitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 539-49.
  24. Bugatti S, Manzo A, Bombardieri M, et al. Synovial tissue heterogeneity and peripheral blood biomarkers. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 440-8.
  25. Bugatti S, Manzo A, Vitolo B, et al. High expression levels of the B cell chemoattractant CXCL13 in rheumatoid synovium are a marker of severe disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1886-95.
  26. Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R90.
  27. Bugatti S, Manzo A, Vitolo B, et al. Serum CXCL13 as a biomarker of disease activity and severity in rheumatoid arthritis. Comparison with acute phase reactants and the autoantibody profile. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (Suppl. 2): 371.

---

# CLINICA

E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, A. BECCIOLINI<sup>1</sup>, M. BIGGIOGGERO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>2</sup>Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

Nel corso del 2015 la ricerca relativamente agli aspetti clinici dell'artrite reumatoide (AR) ha prodotto, tra gli altri, risultati interessanti soprattutto in 4 principali aree: il problema della gestione del rischio cardiovascolare associato alla malattia, l'identificazione di biomarkers predittivi della risposta clinica alle terapie biologiche, le strategie per ridurre il carico farmacologico nei pazienti che raggiungono una condizione di remissione clinica stabile nel tempo e lo sviluppo di nuovi farmaci con meccanismi di azione differenti da quelli attualmente disponibili.

## RISCHIO CARDIOVASCOLARE E AR

Nel corso degli ultimi anni è progressivamente cresciuta l'attenzione verso l'incremento del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale, che in uno studio condotto su oltre 16000 donne in post-menopausa affette da AR viene confermato essere nell'ordine di 1.5-2 volte quello della popolazione generale (1). Diversi lavori pubblicati nel 2015 hanno valutato i fattori di rischio associati allo sviluppo di eventi cardiovascolari in corso di AR, sottolineando l'importanza dello stato flogistico che caratterizza la malattia molto più che dell'alterato assetto lipidico che spesso la contraddistingue (2). Tra gli elementi in grado di incrementare il rischio sembra giocare un ruolo chiave il grado di attività di malattia (3), mentre non sembrano essere determinanti la durata di malattia (4) e la positività degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) (1). La letteratura più recente al riguardo ha inoltre chiarito l'inadeguatezza, ai fini della quantificazione dell'entità del rischio cardiovascolare associato all'AR, delle tabelle di calcolo impiegate abitualmente nella popolazione generale (SCORE, Framingham) (5), motivo per cui è stato recentemente sviluppato un promettente modello che tiene conto dell'effetto di tutte le variabili legate all'AR nella determinazione del rischio complessivo di eventi cardiovascolari. (6)

## BIOMARKERS DI RISPOSTA CLINICA

Lo sviluppo di nuovi prodotti con meccanismi d'azione differenti rende sempre più necessaria l'individuazione di specifici marcatori in grado di consentire l'identificazione del miglior trattamento per ogni paziente che riceva una diagnosi di AR. In questo senso, nel corso del 2015 alcune evidenze sembrano poter essere promettenti per la ricerca futura. Una subanalisi dello studio AMPLE, che ha confrontato direttamente abatecept ed adalimumab con una comaprurazione testa a testa, ha evidenziato come la positività per gli ACPA rappresenti un predittore di risposta al trattamento con entrambi i farmaci, ma come nei pazienti con i titoli più elevati di ACPA tale risposta risulti significativamente migliore con abatecept (7). Nei pazienti in trattamento con tocilizumab è stato osservato invece come i valori di calprotectina sierica (molto più che i valori di PCR e VES) correlino meglio con l'attività di malattia stimata per mezzo degli indici compositi, suggerendo la possibilità di un impiego di questo marcatore nella pratica clinica quotidiana (8). Nell'ultimo anno sono stati inoltre pubblicati differenti studi che hanno sottolineato l'importanza dei livelli sierici di vari farmaci biotecnologici (soprattutto adalimumab, infliximab ed etanercept) e degli anticorpi anti-farmaco quali indici predittivi di risposta clinica (9-11), anche se a tutt'oggi il reale ruolo di questi ultimi è ancora lontano dall'essere chiarito.

## LE STRATEGIE DI TAPERING DELLA TERAPIA NEI PAZIENTI IN REMISSIONE

Una questione ancora aperta è certamente la scelta della strategia più corretta per la gestione della terapia biologica (riduzione posologica/sospensione) in pazienti che raggiungono una condizione stabile di remissione/Low Disease Activity (LDA). I migliori risultati dalla letteratura in questo senso si ottengono quando la terapia con farmaci biologici viene impostata come prima linea di tratta-

mento in pazienti con AR all'esordio, come negli studi AVERT (12) e AGREE (13) condotti con abatacept. Nel primo caso è possibile ottenere la persistenza di una remissione clinica drug-free a 12 mesi nel 14.8% dei pazienti (contro il 7.8% di quelli trattati inizialmente solo con MTX [ $p=0.045$ ]), mentre nel secondo la proporzione di soggetti che mantiene la remissione è risultata la medesima ( $HR=0.87$  [95% CI 0.45 to 1.6]) nei pazienti che, dopo una remissione stabile di almeno 2 anni, hanno proseguito abatacept alla dose di 10 mg/kg (31%) e in quelli che lo hanno ridotto a 5 mg/kg (34%). Al contrario, in popolazioni di AR stabilizzate che ricevono la terapia biologica dopo il fallimento di MTX, la riduzione posologica dell'agente biologico si è dimostrata in grado di prevenire più efficacemente i flares di malattia rispetto alla sospensione completa della stessa.

È questo il caso dello studio DOSERA (14), in cui sono confrontate tre diverse strategie di tapering di etanercept (proseguimento, dimezzamento o sospensione della terapia), con il mantenimento della remissione clinica rispettivamente nel 52, 44 e 13% dei pazienti; dello studio RETRO (che confronta le medesime 3 sopraccitate strategie in pazienti che ricevono DMARDs sintetici e/o biologici), che evidenzia una riacutizzazione rispettivamente nel 15.8, 38.9 e 51.9% dei pazienti (15); e di uno studio condotto su una coorte italiana, che conferma una sostanziale sovrapposibilità in termini di risposta clinica e radiologica tra il gruppo che proseguiva etanercept a dose piena e quello che lo riduceva a 25 mg/sett (16).

L'unico studio che ha esplorato invece fino ad oggi la possibilità di incrementare l'intervallo di somministrazione di etanercept ed adalimumab anziché variarne la posologia della singola assunzione (studio STRASS) ha mostrato come l'incidenza di riacutizzazioni fosse più elevata nei pazienti che prolungavano l'intervallo (76.6% vs 46.5%,  $p=0.0004$ ), pur in assenza di una diversa progressione radiologica (17).

## LE NUOVE TERAPIE BIOTECNOLOGICHE IN FASE DI SVILUPPO

Un nuovo approccio alla terapia dell'AR e quindi argomento di particolare interesse nel corso degli ultimi anni è certamente l'utilizzo delle cosiddette "small molecules", tra cui soprattutto gli inibitori della via intracellulare dell'enzima Janus kinasi (JAK). Tra questi, tofacitinib (inibitore di JAK1 e JAK3), già in commercio da diversi anni negli USA

ed in attesa di approvazione definitiva in Europa da parte di EMA, ha proseguito nel corso del 2015 il suo programma di sviluppo (costituito studi ORAL), arricchendosi di ulteriori dati positivi in termini di risposta clinica in pazienti naïve al biologico (ACR20 66.1%) e non responsivi ad una precedente terapia biologica (ACR20 51.8%), con un profilo di sicurezza complessivamente favorevole (18). Baricitinib, un inibitore di JAK1 e JAK2, ha mostrato una buona efficacia nei pazienti non responsivi a MTX contro placebo a 12 settimane (ACR20 76% vs 41%,  $p<0.001$ ) (19). Anche per il decernotinib, un inibitore selettivo di JAK3, è emersa un'efficacia clinica significativa a 12 settimane in monoterapia rispetto al placebo (ACR20 65.9% vs 29.3%,  $p<0.002$ ), ma con un apparente peggior profilo di sicurezza (incremento dell'incidenza di infezioni, tossicità epatica e dislipidemia) (20). Non sono stati ottenuti invece al momento risultati promettenti nell'AR per apremilast, un inibitore orale della fosfodiesterasi 4 già in commercio per la terapia dell'artropatia psoriasica, sia in termini di efficacia clinica che di progressione radiologica (21).

Tra i farmaci anticitochinici, NNC0109-0012 (anticorpo monoclonale ricombinante umano selettivo contro IL-20) si caratterizza per un rapido miglioramento già dopo una sola settimana di terapia, con una significativa risposta clinica a 12 settimane (riduzione del DAS28-CRP rispetto al basale -0.88,  $p=0.02$ ) apparentemente più persistente in soggetti sieropositivi rispetto ai sieronegativi ( $p<0.001$ ) (22). Clazakizumab (anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro IL-6) ha mostrato in pazienti non responsivi a MTX una miglior risposta clinica se confrontato con MTX (ACR20: 61% in monoterapia, 76.3% in combinazione con MTX contro 39.3% del solo MTX,  $p<0.05$ ) (23). Questi risultati sono stati confermati anche con sarilumab (anticorpo umanizzato targettizzato sul recettore di IL-6), per il quale è stata riportata una risposta ACR20 a 24 settimane pari a 66.4% (rispetto a 33.4% con MTX [ $p<0.0001$ ]) (24).

Per quanto riguarda i farmaci biosimilari, uno studio su SB2, un nuovo biosimilare di infliximab, ha riscontrato una equivalenza all'originator in termini di risposta ACR20 a 30 settimane (64.1% versus 66%), con un comparabile profilo in termini di sicurezza, immunogenicità e farmacocinetica (25). Allo stesso modo, SB4, il primo biosimilare di etanercept per cui siano stati pubblicati i risultati di un trial comparativo, è risultato essere equivalente all'originator in termini di efficacia clinica (78.1%

vs 80.3%) e profilo di sicurezza, pur con un'apparente minore immunogenicità (26).

Infine, sono stati riportati dati incoraggianti sull'utilizzo di un anticorpo monoclonale diretto contro il granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (27), mentre non si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'AR farmaci diretti contro il sistema BlyS/BAFF come atacicept (28) e tabalumab (29), e farmaci anti-IL-17 come brodalumab (30).

## BIBLIOGRAFIA

- Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, Walitt BT, Chang Y-F, Holers VM, et al. Rheumatoid Arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2311-22.
- Liao KP, Liu J, Lu B, Solomon DH, Kim SC. Association Between Lipid Levels and Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Compared to Non-Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2004-10.
- Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1449-55.
- Arts EEA, Fransen J, Broeder den AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 998-1003.
- Arts EEA, Popa C, Broeder den AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 668-74.
- Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and Internal Validation of an Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis: A Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1995-2003.
- Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2015 Sep 10. pii: annrheumdis-2015-207942.
- Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology (Oxford)*. 2015, 4. pii: kev251. [Epub ahead of print]
- Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug 31. pii: kev298. [Epub ahead of print]
- Valor L, Hernández-Flórez D, de la Torre I, Del Río T, Nieto JC, González C, et al. Investigating the link between disease activity and infliximab serum levels in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Aug 27. [Epub ahead of print]
- Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CE, Plant D, Fu B, et al. Clinical Utility of Random Anti-Tumor Necrosis Factor Drug-Level Testing and Measurement of Antidrug Antibodies on the Long-Term Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2011-9.
- Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 19-26.
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 564-8.
- van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 14. pii: annrheumdis-2014-205726. [Epub ahead of print]
- Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb 6. pii: annrheumdis-2014-206439. [Epub ahead of print]
- Raffener B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S, et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 63-8.
- Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun 23. pii: annrheumdis-2014-206696. [Epub ahead of print]
- Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, Zerbini CA, Soma K, Kwok K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2015 Aug 14. [Epub ahead of print]
- Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE,

- Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 333-40.
20. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, Legedza A, Hooek T, Kinnman N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 334-43.
21. Genovese MC, Jarosova K, Cieřlak D, Alper J, Kivitz A, Hough DR, et al. Apremilast in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1703-10.
22. řenolt L, Leszczynski P, Dokoupilová E, Göthberg M, Valencia X, Hansen BB, Cañete JD. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-20 Monoclonal Antibody in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Phase IIa Trial. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1438-48.
23. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Clazakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results From a Multinational, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo/Active-Controlled, Dose-Ranging Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2591-600.
24. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1424-37.
25. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2015 Aug 28. [Epub ahead of print]
26. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2015 Jul 6. [Epub ahead of print]
27. Behrens F, Tak PP, Østergaard M, Stoilov R, Wiland P, Huizinga TW, et al. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1058-64.
28. van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Atacicept combination with rituximab in rheumatoid arthritis: randomised Atacicept for redUction of siGns and symptoms in rheUmatoid arthritiS Trial. *Arthritis Rheumatol* 2015 Jul 2. [Epub ahead of print]
29. Smolen JS, Weinblatt ME, van der Heijde D, Rigby WF, van Vollenhoven R, Bingham CO 3rd, et al. Efficacy and safety of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response to methotrexate therapy: results from a phase III multicentre, randomised, double-blind study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1567-70.
30. Pavelka K, Chon Y, Newmark R, Lin SL, Baumgartner S, Erondy N. A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *J Rheumatol* 2015; 42: 912-9.

# RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE PER INFEZIONI BATTERICHE GRAVI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI. ANALISI DALLO STUDIO RECORD DELLA SOCIETA ITALIANA DI REUMATOLOGIA.

G. CARRARA, C.A. SCIRÈ, GdS. RECORD

*Società Italiana di Reumatologia, Milano*

**Scopo del lavoro.** I farmaci biologici sono sempre più ampiamente impiegati nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Molteplici evidenze supportano un aumentato rischio di infezioni, soprattutto batteriche e fungine, nei pazienti trattati con tali farmaci, ma i dati di confronto fra diversi agenti con differente meccanismo d'azione sono ancora scarsi e non conclusivi. Questa analisi si propone di confrontare il rischio di ospedalizzazione per infezioni batteriche in pazienti con AR trattati con diversi farmaci biologici nella pratica clinica.

**Materiali e Metodi.** I dati sono stati estratti dalle banche dati sanitarie della Regione Lombardia nel periodo compreso tra 1/1/2004 e 31/12/2013. I pazienti con AR sono stati identificati attraverso il codice di esenzione 006.714.0. Tra questi sono stati selezionati i pazienti con prescrizioni per uno o più dei seguenti biologici: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), certolizumab (CTZ), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliximab (INF), rituximab (RTX) e tocilizumab (TCZ). Le ospedalizzazioni per infezioni batteriche sono state valutate attraverso le SDO nel periodo di esposizione a ciascun biologico con le seguenti diagnosi ICD9-CM: 049.x o 320.x (meningite), 054.3 o 323.x (encefalite), 681.x-682.x (cellulite), 421.x (endocardite), 481.x-482.x (polmonite), 590.x (pielonefrite), 711.x (artrite settica), 730.0x-730.2x (osteomielite), 038.x o 790.7 (batteriemia). L'esposizione è stata definita attraverso la copertura della erogazione di farmaco + 6 mesi o fino alla data di prescrizione del nuovo farmaco biologico. L'associazione tra esposizione a ciascun biologico e rischio di ospedalizzazione per infezione batterica è stata valutata attraverso modelli di sopravvivenza a esposizione tempo-dipendente, aggiustati per i possibili confondenti. I risultati sono presentati come hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (95% IC).

Biologico	Crude HR (95% IC)	Adjusted HR (95% IC)*
Etanercept	Ref.	Ref.
Abatacept	<b>0.36 (0.13-0.98)</b>	<b>0.32 (0.11-0.87)</b>
Adalimumab	1.29 (0.90-1.85)	1.37 (0.95-1.97)
Certolizumab	1.07 (0.39-2.94)	1.19 (0.43-3.28)
Golimumab	0.98 (0.36-2.68)	1 (0.36-2.76)
Infliximab	0.97 (0.62-1.52)	1 (0.63-1.59)
Rituximab	1.65 (0.91-3)	1.09 (0.57-2.10)
Tocilizumab	1.28 (0.66-2.49)	1.25 (0.64-2.43)

\*sesso, età, durata malattia, charlson comorbidity index, dosaggio medio giornaliero cortisonici, fans concomitante, leflunomide concomitante.

**Risultati.** Sono stati inclusi nell'analisi 4656 pazienti con AR trattati con almeno un biologico, di cui 3603 (77.4%) donne e con un'età media alla prima prescrizione di biologico pari a 55.8 (SD: 12.7) anni, per un totale di 7601 periodi di esposizione pari a 20519 anni-persona. Nel corso del periodo di esposizione sono stati osservati un totale di 181 eventi, così distribuiti rispetto agli anni-persona: ABA 4 su 1404, ADA 52 su 4851, CTZ 4 su 405, ETA 68 su 8295, GOL 4 su 451, INF 26 su 3198, RTX 13 su 984, TCZ 10 su 928. I risultati grezzi ed aggiustati di confronto del rischio di ospedalizzazione per infezione batterica grave sono riportati nella Tabella.

**Conclusioni.** L'esposizione ad ABA risulta associata ad una significativa diminuzione del rischio di ospedalizzazione per infezione batterica rispetto agli altri farmaci biologici indipendentemente da caratteristiche demografiche, comorbidità o trattamenti concomitanti. Tale risultato conferma i dati di sicurezza emersi da meta-analisi di trials clinici randomizzati.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Farmaci biologici, Infezioni batteriche gravi.



---

# VARIAZIONE DELLA RISPOSTA CLINICA ALLA PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO LOCALE

E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, A. BECCIOLINI<sup>1</sup>, A.E. PENATTI<sup>2</sup>, M. BIGGIOGGERO<sup>2</sup>, A. MARCHESONI<sup>1</sup>, P.L. MERONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>2</sup>Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

**Scopo del lavoro.** L'utilizzo dei farmaci biologici (bDMARDs) per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) è ben consolidato ed è progressivamente cambiato nel tempo grazie all'introduzione di nuovi agenti. L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare, in un arco temporale di quindici anni, la variazione della proporzione di pazienti trattati con bDMARDs che raggiungono una remissione clinica o una bassa attività di malattia (LDA) ad un anno di terapia, in un contesto real-life.

**Materiali e Metodi.** Pazienti affetti da AR e trattati con una prima linea bDMARD tra gennaio 2000 e dicembre 2014 sono stati selezionati da un registro locale.

L'analisi è stata limitata ai pazienti con almeno un anno di follow-up. È stata valutata la percentuale di pazienti che raggiungevano, ad un anno di trattamento, una remissione clinica (Disease Activity Score 28 [DAS28] <2.6) o una LDA (DAS28 ≥2.6 e <3.2). Sono state successivamente effettuate subanalisi, utilizzando il test esatto di Fisher e del chi-quadro, in base al periodo di inizio della terapia con bDMARD (2000-2004, 2005-2009, e 2010-2014) ed alla durata di malattia (superiore od inferiore a 2 anni).

**Risultati.** L'analisi ha incluso 676 pazienti (82.3% femmine, età mediana [±SD] 54.2[±12.1] anni, durata di malattia mediana 9.2 [±8.1] anni), trattati

con agenti anti-TNF (n=637), abatacept (n=11), tocilizumab (n=22), o rituxumab (n=6).

Nell'intero campione, il 20.8 e 9.4% dei pazienti raggiunge ad un anno rispettivamente la remissione o una LDA.

Tali percentuali si modificano in rapporto al periodo di valutazione (2010-2014: 31 e 8%, rispettivamente; 2000-2004: 10 e 9.6%, rispettivamente; 2005-2009: 24 e 10%, rispettivamente). La quota di pazienti in remissione clinica è significativamente più elevata tra il 2010 e il 2014 rispetto agli altri periodi considerati (p<0.0001). Il rischio relativo (RR) di raggiungere la remissione clinica o la LDA risultava significativamente maggiore in pazienti con forme precoci (<2 anni; n=76), rispetto a quelli con forme tardive (>2 anni; n=601) (RR 1.629, 95% CI 1.237-2.143; p=0.002).

**Conclusioni.** In un contesto real-life, circa il 30% dei pazienti trattati con una prima linea bDMARD raggiunge la remissione o la LDA ad un anno di trattamento. I pazienti che hanno iniziato il trattamento con bDMARD dopo il 2010, e quelli con una minore durata di malattia, hanno dimostrato di avere una maggiore probabilità di raggiungere l'obiettivo terapeutico.

**Keywords:** Remissione clinica, Artrite reumatoide, Terapia biologica.

# DETERMINAZIONE DELLA LUNGHEZZA DEI TELOMERI IN SOTTOPOPOLAZIONI DI LEUCOCITI CIRCOLANTI NELLA FIBROSI POLMONARE ASSOCIATA AD ARTRITE REUMATOIDE (RA-ILD)

M. DITTO<sup>1</sup>, M. ANTIVALLE<sup>1</sup>, M. BATTELLINO<sup>1</sup>, M. TARKOWSKI<sup>2</sup>, V. VARISCO<sup>1</sup>, A. BATTICCIOTTO<sup>1</sup>, R. TALOTTA<sup>1</sup>, F. RIGAMONTI<sup>1</sup>, P. SARZI-PUTTINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Polo Universitario Luigi Sacco, Milano;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze biomediche e cliniche, Azienda Ospedaliera, Polo Universitario Luigi Sacco, Milano

**Scopo del lavoro.** L'interessamento interstiziale del polmone in corso di artrite reumatoide (RA-ILD) assume frequentemente le caratteristiche della UIP (polmonite interstiziale usuale), con un andamento sostanzialmente sovrapponibile a quello della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), ed una prognosi particolarmente severa.

Numerose evidenze sembrano indicare che in almeno una frazione di pazienti, nella patogenesi della IPF sia implicato un difetto del sistema telomeri/telomerasi, con telomeri di lunghezza sensibilmente ridotta (<10° percentile per età) nelle cellule mononucleate circolanti (PBMC). Non vi sono attualmente in letteratura dati in questo senso relativi alla RA-ILD.

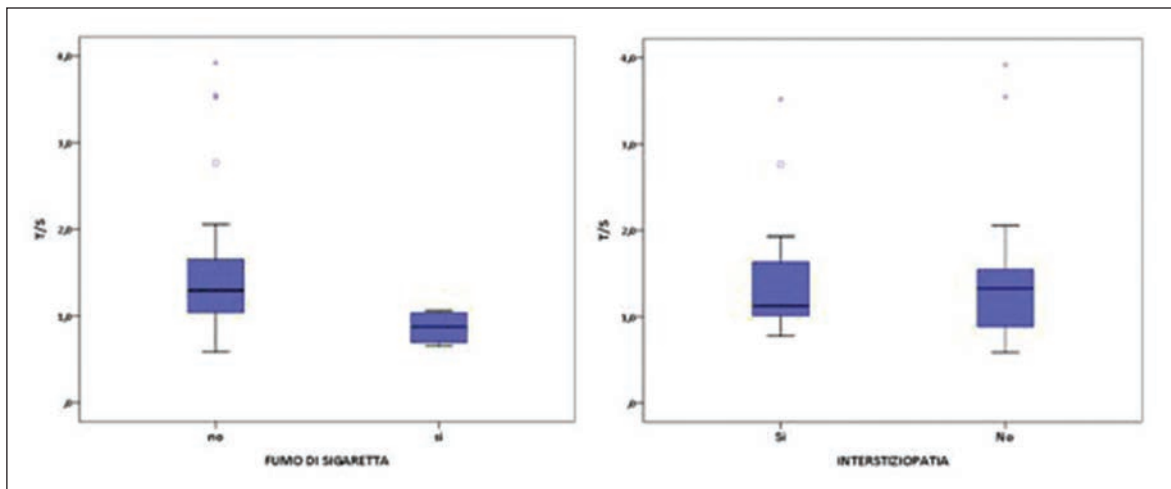
Scopo di questo studio è stato valutare se la RA-

ILD si associa alla presenza di telomeri di lunghezza ridotta rispetto alla RA senza interstiziopatia polmonare.

**Materiali e Metodi.** Sono stati studiati complessivamente 30 pazienti suddivisi in due gruppi di 15 pazienti ciascuno, appaiati per sesso ed età secondo un disegno caso-controllo, a seconda della presenza (RA-ILD) o assenza (RA) di interessamento polmonare a tipo UIP, diagnosticata tramite uno score HRCT validato, secondo le linee guida ATS/ERS.

Per tutti i pazienti sono stati registrati i dati demografici di base, l'esposizione al fumo di sigaretta, e le variabili cliniche possibilmente correlate con lo sviluppo di interstiziopatia: fattore reumatoide, anticorpi anti-CCP, attività di malattia (DAS28),

Caratteristiche demografiche	TOT	RA	RA-ILD	p
PZ, n (%)	30 (100)	15 (50)	15 (50)	1.000
MASCHI, n (%)	14 (46,7)	7 (46,7)	7 (46,7)	1.000
FEMMINE, n (%)	16 (53,3)	8 (53,3)	8 (53,3)	1.000
ETA, media (DS) anni	67,87±9,69	68,07±9,22	67,67±10,46	0,912
FUMO, n (%)	4 (13,3)	1 (6,7)	3 (20)	0,598
ANZIANITA MALATTIA media (DS) anni	15,23 (9,63)	14,66 (6,89)	15,80±12,00	0,753
TERAPIA BIOLOGICA, n (%)	27 (90,0)	14 (93,3)	13 (86,7)	0,500
DAS28, media (DS)	2,51±1,03	2,13±0,77	2,901,12	0,074
Anti-CCP, n (%)	22(73,3)	11(73,3)	11 (73,3)	0,659
FR, n (%)	21 (70,0)	10 (66,7)	11 (73,3)	0,500
HAQ media (DS)	0,876 (0,71)	0,776 (0,70)	0,977 (0,74)	0,345
NYHA, mediana (IQR)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0,367



impatto funzionale (HAQ). La lunghezza dei telomeri è stata determinata sulle PBMC con metodica PCR quantitativa.

L'analisi dei dati è stata effettuata con metodiche non parametriche.

**Risultati.** la lunghezza dei telomeri (T/S) è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti (RA-ILD:  $1,53 \pm 0,98$ , RA:  $1,45 \pm 0,77$ ,  $p=0,807$ ), e non è risultata significativamente correlata con l'età, il sesso, l'anzianità di malattia, la positività del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-CCP, e i va-

lori di DAS28 e HAQ, ma è risultata significativamente ridotta nei fumatori (T/S medio  $0,86 \pm 0,20$  vs  $1,58 \pm 0,90$ ,  $p=0,022$ ).

**Conclusioni.** I risultati di questo studio indicano che la lunghezza dei telomeri nella RA-ILD tipo UIP non differisce significativamente dalla lunghezza dei telomeri nell'artrite reumatoide non complicata da interstiziopatia polmonare.

**Keywords:** *Telomeri, Interstiziopatia polmonare, RA-UIP.*

---

# EFFETTO DELLA TERAPIA CON FARMACI INIBITORI DEL TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA SULLA ARTERIAL STIFFNESS IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE

E. BARTOLONI BOCCI<sup>1</sup>, G. MIRABELLI<sup>1</sup>, A. ALUNNO<sup>1</sup>, F. CANNARILE<sup>1</sup>, F. BATTISTA<sup>2</sup>, G. PUCCI<sup>2</sup>, G. SCHILLACI<sup>2</sup>, R. GERLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SSD Reumatologia. Dipartimento di Medicina. Università di Perugia;

<sup>2</sup>Unità di Medicina Interna. Dipartimenti di Medicina. Ospedale Santa Maria, Terni

**Scopo.** Il meccanismo con cui i fattori di rischio tradizionali cardiovascolari (CV), l'infiammazione cronica ed i fattori autoimmuni inducono il danno aterosclerotico precoce in corso di artrite reumatoide (AR) sono ancora oggetto di studi (1). Alcuni marcatori di infiammazione cronica ed autoimmunità propri della malattia, come il tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) e le cellule T CD4+CD28null, sembrano avere un ruolo rilevante nell'induzione del danno aterosclerotico precoce nella di AR (2). Tuttavia, non è ben noto se la riduzione della flogosi sistemica mediante farmaci anti-TNFalpha possa associarsi a miglioramento dei parametri indiretti di funzionalità endoteliale, quali la aortic stiffness (AS). Scopo dello studio è indagare l'effetto degli anti-TNFalpha sulla AS, valutata mediante misurazione della pulse wave velocity carotideo-femorale (cf-PWV) e carotideo-radiale (cr-PWV), e sulla augmentation index (AIx), in pazienti con AR ed il ruolo dell'attività di malattia, dei linfociti T CD4+CD28null e degli anti-TNFalpha come predittori di AS.

**Materiali e Metodi.** Cinquantuno pazienti con AR (82% donne, età media 67±9 anni, durata media di malattia 21±9 anni) sono stati consecutivamente arruolati e divisi in due gruppi in base a pregressa/in atto (anti-TNFalpha +) o nessuna (anti-TNFalpha-) esposizione ad anti-TNFalpha. La cf-PWV e cr-PWV sono state determinate mediante tonometria ad appianazione (SphygmoCor). L'AIx corretto per la frequenza cardiaca (Aix@75) è stato determinato come misura della riflessione dell'onda sfingica. L'attività di malattia è stata valutata mediante DAS28. La popolazione T CD4+CD28null è stata quantificata mediante analisi FACS.

**Risultati.** Il 35% dei pazienti presentava esposi-

zione ad anti-TNFalpha. Il 41% era in trattamento con anti-ipertensivi. I pazienti anti-TNFalpha + e anti-TNFalpha - non differivano riguardo a fattori di rischio CV tradizionali, età (65±10 vs 68±8 years, p=0,23), pressione arteriosa media (MAP) (96±8 vs 98±10 mmHg, p=0,30), AIx@75 (15±7% vs 16±8%, p=0,46) e cr-PWV (8,5±1,3 vs 8,4±1,6 m/s, p=0,80). La cf-PWV risultava significativamente minore nei pazienti anti-TNF+ rispetto a anti-TNF- (8,6±1,4 vs 10,0±2,3 m/s, p<0,01).

All'analisi multivariata, età (=0,473, p<0,001), MAP (=0,290, p=0,005) e frequenza cardiaca (=0,284, p=0,007) risultavano predittori indipendenti di aumento della cf-PWV. L'uso di anti-TNFalpha risultava predittore indipendente di ridotta cf-PWV (= -0,203, p=0,039). L'età (=0,429, p<0,001) e MAP (=0,284, p=0,035) erano predittori indipendenti di aumentata AIx@75. I fattori CV, il DAS28 e l'espansione dei linfociti T CD4+/CD28null non risultavano predittori di aumentata AS.

**Conclusioni.** L'evidenza del miglioramento dei parametri di disfunzione endoteliale con l'utilizzo in cronico degli anti-TNFalpha supporta il potenziale effetto protettivo di questi farmaci sul rischio CV in corso di AR. È di interesse che tale effetto sembra esercitarsi indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio tradizionali CV e dei fattori tradizionalmente associati ad aumento della AS in tali pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bartoloni E. Arthritis Care Res 2011.
2. Gerli R. Circulation 2004.

**Keywords:** Aortic stiffness, Aterosclerosi subclinica, Farmaci biologici.

## **OSTEOARTROSI E ARTROPATIE MICROCRISTALLINE**

*Moderatori: A. Migliore (Roma), R. Ramonda (Padova)*

- Condrocalsinosi: il challenge diagnostico e terapeutico  
*F.P. Cantatore (Foggia)*
- Ruolo dell'obesità nella patogenesi dell'artrosi  
*F. Iannone (Bari)*
- Utilizzo dei biologici nell'artrosi  
*A. Fioravanti (Siena)*

### **COMUNICAZIONI**

- Le proteine del liquido sinoviale modulano il potenziale infiammatorio dei cristalli di urato monosodico: possibile coinvolgimento dell'ATP e del TLR4  
*A. Scanu<sup>1</sup>, F. Oliviero<sup>1</sup>, L. Gruaz<sup>2</sup>, R. Luisetto<sup>1</sup>, P. Galozzi<sup>1</sup>, R. Ramonda<sup>1</sup>, D. Burger<sup>2</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Padova, <sup>2</sup>Genève - CH)
- Meccanismi molecolari nell'induzione di IL-1beta da parte di cristalli patogenetici. Ruolo della fagocitosi e della colchicina.  
*F. Oliviero, A. Scanu, P. Galozzi, B. Carroccia, R. Ramonda, P. Sfriso, L. Punzi*  
(Padova)

---

# CONDROCALCINOSI: IL CHALLENGE DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

F.P. CANTATORE, N. MELILLO

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Reumatologica "Mario Carrozzo", Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Foggia*

La condrocalcinosi (CC) è una patologia caratterizzata dalla deposizione di microcristalli di calcio diidrato nelle articolazioni e nei tessuti molli periarticolari. La formazione e la deposizione dei cristalli di pirofosfato di calcio avviene quasi esclusivamente a livello dei tessuti articolari, a livello della fibrocartilagine e della cartilagine ialina, per un processo di metaplasia calcifica e lì dove non c'è cartilagine, a livello dei tessuti periarticolari, inizialmente attraverso un processo di metaplasia condroide e successivamente calcifica. L'alterazione del metabolismo del pirofosfato inorganico (PPi) a diversi livelli è la base fisiopatologica della formazione dei cristalli di pirofosfato di calcio diidrato, recentemente semplificati nella nomenclatura e definiti solo come cristalli di calcio pirofosfato (CPP) (1), e che può avvenire per:

- a) un ridotto catabolismo;
- b) un'augmentata produzione;
- c) la presenza di fattori che favoriscono la nucleazione e che ne determina quindi la deposizione.

La prevalenza della CC è incerta e spesso dipende dai criteri con cui ci si riferisce al termine "condrocalcinosi" nei vari studi presenti in letteratura (presenza di cristalli nel liquido sinoviale, CC nei radiogrammi, manifestazioni cliniche). Per questo motivo la task force dell'EULAR (1) ha suggerito, attraverso il consenso di esperti, un'uniformità nella terminologia con cui ci si riferisce a questa patologia. La deposizione dei cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD) è una definizione "ombrello" con cui ci si riferisce a tutte le sue espressioni fenotipiche della malattia. La forma asintomatica è caratterizzata da una CC isolata senza manifestazioni cliniche associate e di solito rappresenta un riscontro radiografico occasionale; è probabilmente la forma più comune di CPPD (2) e può essere o meno associata all'osteoartrosi (OA). La OA con CPPD è riservata alla descrizione di una struttura articolare in cui sono presenti le alterazioni strutturali di imaging tipiche della OA (oppure riscontrate istologicamente) con quelle della CC. L'artri-

te acuta da cristalli CPP è invece caratterizzata da una sinovite autolimitantesi. Infine è possibile la presenza di un'artrite cronica da depositi di CPP. La CPPD è la causa più frequente di monoartrite acuta nell'anziano (M:F=1:2) (2, 3), interessa soprattutto il ginocchio e ha un carattere intensamente flogistico che dura circa per circa 24 ore, poi si riduce gradualmente. Ha invece un carattere poliarticolare solo nel 10% dei casi. L'attacco acuto è spesso conseguente a situazioni precipitanti (trauma, intervento chirurgico, infarto del miocardio). È da tener presente che l'artrite causata da depositi di CPP è la terza più comune causa di artrite ed una buona diagnosi differenziale è fondamentale al fine di un corretto trattamento, soprattutto perché le artriti da depositi di CPP possono presentarsi in maniera atipica, per cui fondamentale risulta il riconoscimento dei cristalli, preferibilmente attraverso l'analisi del liquido sinoviale (LS) che rappresenta il gold standard per la diagnosi di CPPD (1, 4).

L'analisi del LS ha dimostrato avere una buona sensibilità (0,95, 95% CI 0,92 to 1,02) e specificità (0,86, 95% CI 0,80 to 0,93) (4) soprattutto quando effettuata a seguito di un valido training.

Tuttavia, nonostante le indicazioni EULAR, nella pratica clinica, la diagnosi di CPPD è spesso indiretta e basata sulle caratteristiche cliniche associate all'evidenza radiologica di calcificazioni in alcune specifiche sedi particolari e rappresentate più comunemente dal ligamento triangolare del carpo, dei menischi e della sinfisi pubica. Il riscontro radiografico di CC orienta la diagnosi nella pratica clinica soprattutto quando il prelievo del LS è difficoltoso come accade nelle monoartriti di polso. Tuttavia la CC non sempre coincide con la presenza nel LS dei cristalli di CPP, in primis perché la CC potrebbe essere causata da cristalli diversi dai CPP, secondo potrebbe esserci una bassa sensibilità del radiogramma nell'identificare i depositi di cristalli (5), infine la difficoltà a reperire nel LS un adeguato numero di cristalli potrebbe essere dovuta alla loro piccola dimensione o all'esiguo nume-

ro. Infine è difficile visualizzare i depositi lì dove c'è stata un'importante perdita cartilaginea.

Un dato da tener presente nella diagnosi di esclusione della patologia è la presenza in letteratura di lavori che mettono in luce il riscontro dei depositi di CPP, attraverso studi istologici e di metodiche di imaging diverse (risonanza, ecografia, radiografia) e in sedi non abitualmente valutate nella pratica clinica.

Più di recente l'ecografia articolare si è dimostrata una tecnica estremamente utile nella diagnosi, o meglio, nel sospetto clinico di una artrite microcristallina, e nonostante siano stati effettuati ancora pochi studi su una larga popolazione, sono già noti i pattern ecografici patognomonici di CC (6) dimostrando la presenza della deposizione di cristalli grazie alla visualizzazione di immagini suggestive che appaiono ecograficamente iperecogene (come spots o strutture lineari), non solo all'interno delle strutture cartilaginee articolari e della fibrocartilagine, ma anche all'interno dei legamenti, delle borse, dei tendini e della membrana sinoviale. Se da un lato l'ecografia, che è un esame non invasivo e che permette la contemporanea valutazione di più sedi articolari, permette la ricerca di precipitati di CPP in più distretti articolari, e quindi il riconoscimento delle sedi di calcificazioni suggestive di CC, dall'altro suggerisce, in quanto tecnica di relativo recente utilizzo nella diagnosi delle artriti microcristalline, la necessità di indagini su più larga scala che permettano un confronto con altre tecniche di imaging e con il gold standard della diagnosi, ovvero l'analisi del LS, per essere certi di come e quando la tecnica ultrasonografica nella diagnosi di CPPD debba essere utilizzata, al fine di evitare di incorrere in errori di sottostima o sovrastima dell'incidenza della patologia (7, 8) o ancor peggio di una non corretta diagnosi (7). La metaplasia condroide, e quindi la successiva precipitazione di cristalli di CPP, può infatti avvenire in sedi difficilmente raggiungibili dagli ultrasuoni e più accessibili da tecniche quali la risonanza magnetica, ad esempio (9, 10).

Alla base del corretto utilizzo dell'ultrasonografia è necessaria una buona preparazione tecnica, anatomica e clinica che permetta di evitare errori diagnostici. Ricordiamo infatti che l'aria stessa è visualizzata come immagine iperecogena esattamente come la calcificazione e che pertanto è necessario una corretta conoscenza degli ultrasuoni per evitare grossolani errori diagnostici. Alla luce di quanto esposto sono auspicabili studi multicentrici con l'utilizzo di protocolli validati che stan-

dardizzino la tecnica ecografia nel sospetto clinico di una malattia microcristallina.

L'EULAR CPPD Task Force ha sviluppato delle raccomandazioni derivate da un consenso di esperti per il trattamento della CPPD con l'obiettivo di suggerire il trattamento adeguato delle forme acute e di quelle croniche (11). L'evidenza che supporta l'uso di FANS e/o di colchicina per il trattamento dell'artrite acuta da cristalli di CPP deriva dall'esperienza del loro utilizzo nella forma acuta di gotta. Rispetto alla gotta ci sono meno evidenze che il trattamento profilattico con colchicina sia efficace; tuttavia, i pochi studi effettuati (12), hanno dimostrato la riduzione del numero degli episodi acuti come nella gotta. La colchicina utilizzata a dosaggi bassi (0,5 mg 3-4 volte al giorno) limita l'incidenza di effetti avversi che si presentano nel 100% dei casi a regime pieno (1 mg, seguito da 0,5 mg ogni due ore). Non è noto se invece l'utilizzo di FANS abbia la stessa efficacia. Il trattamento della CC associata alla OA include presidi farmacologici e non farmacologici identici a quelli suggeriti per la OA (13-16) ad eccezione delle infiltrazioni intra-articolari con acido ialuronico che possono invece, in alcuni casi, precipitare l'attacco acuto (17). Il trattamento dell'artrite cronica prevede l'utilizzo di FANS associati a terapia gastroprotettiva, in pazienti a rischio di emorragie gastro-intestinali per il trattamento a lungo termine della patologia. L'esperienza dell'utilizzo della colchicina nelle forme croniche deriva da quello effettuato per la gotta al dosaggio di 1 mg al giorno e, a questo dosaggio, non ha mostrato effetti avversi statisticamente significativi (18). Pochissimi studi sono stati effettuati in merito al trattamento con idrossiclorochina (19) e methotrexate al dosaggio di 5-10 mg alla settimana, mentre non ci sono dati sull'utilizzo dei corticosteroidi a basso dosaggio. I dati in merito all'efficacia del methotrexate sono contrastanti: alcuni suggeriscono l'efficacia del methotrexate nelle forme severe di CPPD refrattarie ai trattamenti convenzionali, altri non hanno dato risultati incoraggianti (20), ma la reale efficacia andrebbe confermata da trial più ampi.

È stato effettuato un solo studio sull'efficacia della radio-sinoviectomia in pazienti con OA e CPPD e non è chiara l'efficacia terapeutica in questi pazienti (21). Tuttavia la radio-sinoviectomia può essere suggerita in pazienti anziani con emartro della spalla ricorrente.

Nelle forme asintomatiche di CC non ci sono evidenze che esista un trattamento che prevenga la formazione o aumenti la dissoluzione dei cristalli di

CPP. Studi *n vitro* hanno dimostrato che il magnesio possa aumentare la solubilità dei cristalli, inibire la nucleazione e la crescita degli stessi (22). La possibilità che il magnesio agisca *in vivo* è suggerita dall'effetto del lavaggio articolare con magnesio solfato e dai benefici riportati sui sintomi articolari in pazienti affetti da ipomagnesiemia. Il livello del PPI sembra avere un ruolo cruciale nella formazione dei cristalli, pertanto sono stati proposti agenti farmacologici come il probenecid, i polifosfati e il fosfocitrato in grado di modulare i livelli di PPI e quindi la formazione dei cristalli e la loro dissoluzione (23-25).

Studi più recenti che hanno dimostrato come molti meccanismi alla base della patogenesi delle artriti microcristalline siano simili a quelli delle malattie autoinfiammatorie hanno aperto le porte all'utilizzo di altri farmaci per il trattamento di queste patologie. In primis il trattamento con inibitori dell'IL1 prodotta dall'attivazione dell'inflammasoma NALP3 (26). IL NALP3 è un complesso proteico multimerico citoplasmatico attivato dalla esposizione dei macrofagi ai microcristalli responsabile dell'attivazione delle caspasi e della produzione di CK pro-infiammatorie (IL-1B, IL-18 e TNFA). Anche se il corretto meccanismo patogenetico che porta alla formazione dell'IL 1 dalla pro IL-1 non è del tutto noto, è dimostrato che i macrofagi che contengono i cristalli CPP rilasciano le citochine proinfiammatorie (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), che contribuiscono a mantenere il processo infiammatorio responsabile del danno articolare e a reclutare altri leucociti. Infatti i neutrofili che interagiscono con i cristalli rispondono con un burst respiratorio e con il rilascio di citochine infiammatorie. Quale sia il destino dei neutrofili dopo l'esposizione ai cristalli non è noto, tuttavia alcuni studi recenti hanno suggerito come nella CPPD entri in gioco anche il meccanismo della NETosi (27), ovvero un processo di decondensazione ed espansione della cromatina inizialmente identificato come attività antimicrobica e successivamente associato ai meccanismi patogenetici alla base di molte malattie autoimmuni. Il fenomeno della formazione del NET è strettamente connesso con la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte della NADPH ossidasi e della mieloperossidasi. L'efficienza del citoscheletro dei neutrofili è fondamentale per la fagocitosi dei cristalli, la migrazione e la formazione del NET e spiegherebbe in parte il meccanismo d'azione di sostanze che intaccano il citoscheletro inibiscono questo processo (28). Il trattamento della CPPD va quindi valu-

tato alla luce di questi complessi meccanismi patogenetici che mettono in discussione sia modelli terapeutici già in uso (28, 29), sia le nuove proposte terapeutiche attraverso farmaci che intervengono sull'inflammasoma come nelle malattie autoinfiammatorie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne P-A, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 563-70.
2. Steinbach LS, Resnick D. Calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition disease revisited. *Radiology* 1996; 200: 1-9.
3. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAP-PING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28.
4. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 493-8.
5. Miksanek J, Rosenthal AK. Imaging of calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 20.
6. Filippucci E, Di Geso L, Girolimetti R, Grassi W. Ultrasound in crystal-related arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S42-7.
7. Adinolfi A, Picerno V, Di Sabatino V, Bertoldi I, Galeazzi M, Frediani B, Filippou G. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 195.
8. Wenham CY, Grainger AJ, Conaghan PG. The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis, and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 1692-702.
9. Dirim B, Acar Z, Yilmaz M, Sendul Y. Relationship between the degeneration of the cruciate ligaments and calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition: anatomic, radiologic study with histologic correlation. *J Ophthalmol* 2013; 37: 342-7.
10. Suan JC, Chhem RK, Gati JS, Norley CJ, Holdsworth DW. 4 T MRI of chondrocalcinosis in combination with three-dimensional CT, radiography, and arthroscopy: a report of three cases. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 714-21.
11. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 571-5.
12. Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol* 1986; 13: 804-5.
13. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of



- hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
14. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
  15. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 377-88.
  16. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476-99.
  17. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1410-8.
  18. Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, Sircar AR. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 247-52.
  19. Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Compr Ther* 1997; 23: 327-31.
  20. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, Van Linthoudt D, Weber M, Neto D, Rappoport G, Blumhardt S, Kyburz D, Guerne PA. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 458.
  21. Doherty M, Dieppe PA. Effect of intra-articular yttrium-90 on chronic pyrophosphate arthropathy of the knee. *Lancet* 1981; 2: 1243-6.
  22. Cheng PT, Pritzker KP. The effect of calcium and magnesium ions on calcium pyrophosphate crystal formation in aqueous solutions. *J Rheumatol* 1981; 8: 772-82.
  23. Ho AH, Johnson MD, Kingsley DM. Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science* 200; 289: 165-70.
  24. Cini R, Chindamo D, Catenaccio M, Lorenzini S, Selvi E, Nerucci F, Picchi MP, Berti G, Marcolongo R. Dissolution of calcium pyrophosphate crystals by polyphosphates: an in vitro and ex vivo study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 962-7.
  25. Wierzbicki A, Cheung HS. Molecular modeling of inhibition of crystals of calcium pyrophosphate dihydrate by phosphocitrate. *J Mol Struct (Theochem)* 1998; 454: 287-297.
  26. Pazár B, Ea HK, Narayan S, Kolly L, Bagnoud N, Chobaz V, Roger T, Lioté F, So A, Busso N. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1 secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro. *J Immunol* 2011; 186: 2495-502.
  27. Pang L, Hayes CP, Buac K, Yoo DG, Rada B. Pseudogout-associated inflammatory calcium pyrophosphate dehydrate microcrystals induce formation of neutrophil extracellular traps. *J Immunol* 2013; 190: 6488- 500.
  28. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 218-27.
  29. Paugh SW, Bonten EJ, Savic D, Ramsey LB, Thierfelder WE, Gurung, P, Malireddi RK, Actis M, Mayasundari A, Min J, Coss DR, Lauder milk LT, Panetta JC, McCorkle JR, Fan Y, Crews KR, Stocco G, Wilkinson MR, Ferreira AM, Cheng C, Yang W, Karol SE, Fernandez CA, Diouf B, Smith C, Hicks JK, Zanut A, Giordanengo, A, Crona D, Bianchi JJ, Holmfeldt L, Mullighan CG, denBoer, ML, Pieters R, Jeha S, Dunwell TL, Latif F, Bhojwani D, Carroll WL, Pui CH, Myers RM, Guy RK, Kanneganti TD, Relling, MV, Evans WE. NALP3 inflammasome up regulation and CASP1 cleavage of the glucocorticoid receptor cause glucocorticoid resistance in leukemia cells. *Nat Genet* 2015; 47: 607-14.

---

# RUOLO DELL'OBESITÀ NELLA PATOGENESI DELL'ARTROSI

F. IANNONE, S. PERNIOLA, G. LAPADULA

*DIM, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari*

Lo studio della patogenesi non può prescindere dallo studio accurato della fisiologia della cartilagine articolare. La deviazione dalla condizione metabolica ottimale tipica della cartilagine del giovane adulto costituisce l'elemento chiave per comprendere i processi patologici che portano, nelle situazioni più gravi, al completo denudamento dell'osso subcondrale. La cartilagine articolare è un tessuto specializzato caratterizzato dalla presenza di un'unica popolazione cellulare: i condrociti. Il condrocita, unico gestore di tutto quanto avviene all'interno della cartilagine, ha una posizione fondamentale nel mantenerne le condizioni di normalità, ma anche nel causare e nel mantenere i processi patologici che interessano direttamente questa struttura. Infatti, i condrociti sintetizzano i componenti base della matrice nella quale sono immersi e controllano la produzione di enzimi necessari al suo rimodellamento e riparazione. Tutte queste azioni sono svolte in un ambiente difficile, scarsamente ossigenato e sottoposto a considerevoli sollecitazioni meccaniche, attraverso il quale le cellule ricevono materiale e nutrienti (non ci sono vasi sanguigni). La sofferenza del condrocita si manifesta da una parte con un alterato assemblaggio dei proteoglicani, che è responsabile dell'iniziale perdita della funzionalità della matrice cartilaginea, e, dall'altro, con la liberazione di metalloproteinasi, che aggravano il deterioramento della cartilagine articolare. Nelle fasi iniziali di malattia la cartilagine articolare appare come un organo in intensissima attività metabolica, in apparente sforzo rigenerativo reattivo alle noxae morbigene; di questo sforzo sono testimonianza la comparsa di mitosi, l'aumento delle sintesi di proteoglicani (ancorché mal assemblati), l'elevata sintesi di fibronectina che potrebbe essere il mezzo con cui il condrocita cerca di riparare le alterazioni dei proteoglicani, e che, in ogni caso, è un indice della risposta cellulare alle alterazioni presenti nella cartilagine articolare.

Il dato più nuovo, che è emerso dalle ricerche sulla patogenesi dell'OA, è quello inerente la relazio-

ne esistente tra obesità e sviluppo dell'OA, soprattutto perché l'obesità rappresenta un rischio modificabile, la cui comprensione potrebbe evidentemente avere una notevole rilevanza nella programmazione sanitaria. L'obesità, infatti, è da considerare uno stato patologico caratterizzato da una flogosi subclinica per la produzione di citochine (adipochine) da parte del tessuto adiposo che favoriscono lo sviluppo di patologie ad essa associate, quali l'aterosclerosi, il diabete e la stessa OA. Pertanto, l'obesità non promuove l'insorgenza dell'OA solo delle articolazioni portanti (ginocchia ed anche), ma anche delle mani per la sintesi di adipochine pro-cataboliche (leptina, chemerina) che hanno un effetto lesivo sulla cartilagine articolare. A conferma, nei modelli sperimentali murini di obesità indotti in ceppi "knock-out" per il recettore della leptina l'OA tende a non comparire a differenza che nei ceppi "wild", dimostrando che l'OA si sviluppa non per effetto dell'aumento della massa corporea, bensì per meccanismi cellulare leptina-dipendenti. Uno studio personale ha valutato l'espressione proteica e genica della leptina nella cartilagine artrosica di pazienti normopeso ed obesi, dimostrando in quest'ultimi una espressione significativamente maggiore che correlava con il grado di danno cartilagineo.

In definitiva, l'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'OA e correla con la severità del danno cartilagineo.

## BIBLIOGRAFIA

- Iannone F, Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 364-72.
- Iannone F, Lapadula G. Chemerin/ChemR23 pathway: a system beyond chemokines. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 104.
- Iannone F, Lapadula G. Obesity and inflammation--targets for OA therapy. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 586-98.
- Lapadula G, Iannone F. Metabolic activity of chondrocytes in human osteoarthritis as a result of cell-extracellular matrix interactions. *Semin Arthritis Rheu* 2005; 34 (Suppl. 2): 9-12.

---

# UTILIZZO DEI BIOLOGICI NELL'ARTROSI

A. FIORAVANTI, S. CHELESCHI, S. TENTI

*Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Università degli Studi di Siena*

L'osteoartrosi (OA) è un'affezione prevalentemente degenerativa delle articolazioni, caratterizzata da alterazioni a carico della cartilagine articolare, dell'osso subcondrale, della membrana sinoviale e dei tessuti e muscoli periarticolari.

È considerata la più diffusa malattia reumatica con leggera prevalenza per il sesso femminile; la sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età (1). Il trattamento ottimale dell'OA, volto alla riduzione della sintomatologia dolorosa, al miglioramento della funzionalità e disabilità e alla prevenzione della progressione di malattia, richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non. La terapia farmacologica include agenti ad azione sintomatica, quali paracetamolo, FANS topici ed orali, oppioidi e steroidi per via intrarticolare e agenti ad azione strutturale, la cui efficacia è tuttora da comprovare (2, 3).

Le recenti acquisizioni in campo patogenetico hanno permesso di identificare nuovi potenziali target terapeutici, sia ad effetto sintomatico che strutturale. Tra questi il nerve growth factor (NGF) che agisce abbassando la soglia dolorosa e il vascular endothelial growth factor (VEGF) responsabile dell'aumentata angiogenesi (4, 5).

Il processo infiammatorio riveste un ruolo chiave nella patogenesi della patologia artrosica come dimostrato dalla presenza di un cospicuo infiltrato cellulare e dal rilascio di mediatori pro-infiammatori nell'articolazione interessata fin dalle fasi precoci della malattia.

I principali fattori pro-flogistici comprendono alcune citochine, come le interleuchine (IL)-1, 6, 8 e il tumor necrosis factor (TNF), l'ossido nitrico (NO), le metalloproteasi (MMPs) e le prostaglandine (4).

Tra i farmaci diretti contro alcuni dei sopraelencati target sono da considerare le molecole appartenenti alla classe dei cosiddetti "biologici". Il termine "biologico" fa riferimento alla particolare natura e modalità di azione di queste molecole: sono anticorpi capaci di legarsi a specifici bersagli neutralizzando l'attività di citochine o fattori di cre-

scita, mediatori chiave del processo patogenetico (6).

Nel corso di questi anni sono stati prodotti diversi anticorpi monoclonali diretti contro il NGF, con lo scopo di controllare la sintomatologia algica e funzionale in corso di OA, quali il tanezumab (fase 3), il fulranumab (fase 2), il PG110 (fase 1) e il fasinumab (fase 3), farmaci ancora in fase di studio.

Il tanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega e inibisce il NGF, impedendo la sua interazione con il recettore ad alta affinità TrKA. Viene somministrato per via endovenosa ogni 8 settimane. Il primo trial volto alla valutazione dell'efficacia del tanezumab sulla sintomatologia algica, in pazienti con artrosi sintomatica del ginocchio di grado 3 o 4 (Kellgren Lawrence), risale al 2010; si tratta di uno studio randomizzato, controllato versus placebo su 450 pazienti. Dopo 4 mesi di terapia, il tanezumab si è rivelato efficace nel ridurre il dolore e nel migliorare la funzionalità articolare e lo stato globale di salute (7). Questi risultati venivano confermati da altri due studi; il primo su 83 pazienti giapponesi affetti da gonartrosi a cui veniva somministrata una singola infusione di tanezumab a differenti dosaggi (10, 25, 50, 100 o 200 g/kg) o placebo. Otto settimane dopo la terapia, i pazienti trattati con tanezumab al dosaggio di 25, 100 e 200 g/kg mostravano un miglioramento della sintomatologia dolorosa e dell'indice WOMAC, oltre che una generale buona tollerabilità al farmaco (8). Nell'altro studio, open-label, multicentrico di fase II, sono stati arruolati 281 pazienti con gonartrosi trattati con tanezumab 50 g/kg al basale, dopo 56 giorni e successivamente a intervalli di 8 settimane (per un totale di 8 infusioni). Il tanezumab induceva un miglioramento della sintomatologia algica e funzionale in maniera continuativa per tutta la durata della terapia (fino a 56 settimane) e mostrava un profilo ottimo di sicurezza anche sul trattamento a lungo termine (9).

Successivamente, Brown et al. (10) nel 2012 pubblicavano i risultati di uno studio randomizzato,

controllato, versus placebo, in doppio cieco, di 32 settimane, su 690 pazienti con artrosi sintomatica del ginocchio; la valutazione dell'indice WOMAC mostrava un significativo miglioramento di tutti i subscore rispetto al gruppo placebo, così come dimostrato poi nel 2013 da Spierings (11). Più recente lo studio di Schnitzer et al. su 2.700 pazienti con OA sintomatica del ginocchio o dell'anca, trattati regolarmente con FANS; lo studio prevedeva l'infusione di due differenti dosi di tanezumab (5 o 10 mg) per oltre 16 settimane in associazione o meno con FANS. La terapia di combinazione determinava una significativa riduzione del dolore rispetto alla monoterapia con FANS (12). Nel 2013 Brown et al. (13) hanno valutato l'efficacia del tanezumab in pazienti affetti da coxartrosi. In tale studio, di tipo randomizzato controllato versus placebo, su 600 pazienti è stata confrontata l'efficacia clinica di 3 diverse dosi di tanezumab (2,5, 5 o 10 mg) rispetto al placebo. Tutte le dosi del farmaco anti-NGF hanno dimostrato una superiorità, rispetto al placebo, nel controllo della sintomatologia algica alla sedicesima settimana.

Fulranumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, somministrato per via subcutanea, che previene il legame dell'NGF sia con il suo recettore ad alta affinità TrKA che con quello a bassa affinità p75. Ad oggi è stato pubblicato un solo studio di fase II riguardante questo anticorpo. 466 pazienti con OA sintomatica del ginocchio o dell'anca venivano trattati con differenti dosi di fulranumab ogni 8 settimane; alla dodicesima settimana gli autori osservavano una riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità articolare (14), del sonno e della qualità di vita (15).

Fasinumab è un altro anticorpo monoclonale diretto contro il NGF, la cui efficacia e sicurezza sono state dimostrate in uno studio molto recente, della durata di 24 settimane, in pazienti con gonartrosi sintomatica (16).

Gli anticorpi diretti contro il NGF rappresentano una potenziale efficace strategia terapeutica per il trattamento sintomatico dell'OA, nonostante ad oggi rimangano ancora dei punti da chiarire circa la loro sicurezza a lungo termine. Infatti, da alcuni dei sopracitati studi è emersa una maggiore incidenza di neuropatia periferica e OA rapidamente progressiva nei pazienti trattati con anti-NGF.

Come premesso, la scoperta dei meccanismi biochimici e delle sequenze patogenetiche che caratterizzano l'OA ha indotto alla ricerca di nuove vie farmacologiche potenzialmente in grado di arrestare l'iter evolutivo della malattia. Purtroppo ad

oggi, nessuna tra le possibili molecole disponibili ha dimostrato un concreto effetto di tipo "disease modifying". Visto il ruolo svolto da alcune citochine e, in particolare dal TNF- $\alpha$  e dalla IL-1, nel determinismo della malattia, i farmaci volti a neutralizzare gli effetti di queste due citochine potrebbero costituire promettenti candidati per una terapia strutturale dell'OA.

Diversi studi hanno valutato l'efficacia degli anti-TNF nell'OA, in particolare una consistente percentuale di essi si è focalizzata nell'OA della mano e per lo più nella sua forma erosiva. Il primo studio, open-label, con adalimumab, viene pubblicato nel 2007 su 12 pazienti con OA erosiva (OAE) della mano (17). Al termine delle 12 settimane di trattamento con adalimumab (40 mg sottocute ogni due settimane), solo un paziente mostrava una significativa risposta al farmaco, anche se si osservava un trend di miglioramento negli altri. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio, randomizzato, su 85 pazienti con OA della mano trattati con adalimumab o placebo; dopo sei mesi non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa per i parametri in studio tra i due gruppi, tranne una maggior riduzione della conta delle articolazioni tumefatte nei pazienti trattati con l'anti-TNF (18). Tali dati sono stati successivamente confermati in un uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato versus placebo, in un campione di 99 pazienti con artrosi della mano non responders ad analgesici o a FANS (19).

Sull'infliximab è stato pubblicato soltanto un piccolo studio pilota della durata di 12 mesi su 10 donne con OAE bilaterale delle mani, refrattaria alla terapia convenzionale, con il seguente schema di trattamento: nelle articolazioni interfalangee della mano con score radiologico più severo di OA venivano praticate infiltrazioni mensili di 0,2 ml di infliximab, mentre nelle interfalangee della mano con score radiologico meno severo si iniettava soluzione fisiologica. Dopo 12 mesi, veniva evidenziata una riduzione dello score radiologico di progressione delle lesioni anatomiche nelle articolazioni trattate con infliximab, e un peggioramento in quelle trattate con placebo (20). La capacità degli anti-TNF di ridurre la progressione radiologica nell'OA della mano è stata successivamente confermata da un trial su 416 pazienti con artrite reumatoide in trattamento o con DMARDs e corticosteroidi o con DMARDs e infliximab. Le radiografie della mano mostravano una riduzione significativa di OA secondaria nelle articolazioni inter-

falangee prossimali dei pazienti trattati con infliximab (21). Risultati simili sono stati presentati da Verbruggen et al. in uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato versus placebo, della durata di un anno, su 60 pazienti con OAE della mano. Nuove erosioni sono state riscontrate nel 40% dei pazienti trattati con placebo e nel 26,7% di quelli in terapia con adalimumab (differenza non statisticamente significativa). Da questo studio emerge, però, l'ipotesi che l'adalimumab sia efficace nelle articolazioni ad alto rischio di progressione erosiva, data la ridotta comparsa di nuove erosioni, nelle articolazioni con tumefazione palpabile (22).

Sugli anti-TNF nella gonartrosi sono stati pubblicati fino ad oggi solo pochi trials. In uno studio, randomizzato, controllato versus placebo, su una casistica di solo 16 pazienti è stata confrontata l'efficacia di infiltrazioni intra-articolari di infliximab, corticosteroidi o placebo. Nessuna differenza significativa veniva osservata tra i tre gruppi per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa, mentre la biopsia sinoviale mostrava una riduzione dell'infiltrato infiammatorio nel gruppo in terapia con infliximab (23). Un significativo miglioramento del dolore, della rigidità e della funzionalità articolare è stato invece descritto nel 70% dei partecipanti a uno studio open-label di 12 settimane sulla terapia della gonartrosi con adalimumab (24). L'interleuchina-1beta riveste un ruolo chiave nella patogenesi dell'OA; l'antagonista del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1Ra) previene l'interazione di questa citochina con il suo recettore di superficie. Gli IL-1Ra possono essere somministrati per via subcutanea o intra-articolare. Chevalier et al. hanno valutato, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, l'effetto analgesico dell'anakinra, una forma ricombinante di IL-1Ra, somministrato mediante una singola infiltrazione al ginocchio. A tale scopo sono stati arruolati 170 pazienti che, in maniera randomizzata (2:1:2), sono stati trattati con una singola infiltrazione di anakinra 50 mg o 150 mg o placebo. Nel controllo a 12 settimane, dopo la terapia infiltrativa, non emergevano significative differenze, per quanto riguarda il controllo della sintomatologia dolorosa verosimilmente a causa della breve emivita intra-articolare del farmaco (25). Uno studio successivo sull'AMG 108, un altro anticorpo monoclonale, completamente umanizzato, che si lega al recettore dell'IL-1, in pazienti con gonartrosi è stato interrotto per il decesso di una paziente, da riferire a neutropenia indirettamente causata dal far-

maco (26). Inoltre, nessun beneficio sintomatico del canakinumab (anticorpo monoclonale umano diretto contro l'IL-1beta) intra-articolare sembra emergere da uno studio recente ancora in fase di pubblicazione (Clinical trials.gov NCT01160822) anche se il farmaco ha dimostrato un effetto condroprotettivo in vitro (27).

## BIBLIOGRAFIA

1. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 502-3.
2. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465-74.
3. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 1: 476-99.
4. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005; 44: 7-16.
5. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Atkuri KR, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Nerve growth factor: A key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3243-52.
6. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013; 11: 88.
7. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010; 363: 1521-31.
8. Nagashima H, Suzuki M, Araki S, Yamabe T, Muto C. Preliminary assessment of the safety and efficacy of tanezumab in Japanese patients with moderate to severe osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1405-12.
9. Schnitzer TJ, Lane NE, Birbara C, et al. Long-term open-label study of tanezumab for moderate to severe osteoarthritic knee pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 639-46.
10. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, et al. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Pain* 2012; 13: 790-8.
11. Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, et al. A phase III placebo and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain* 2013; 154: 1603-12.
12. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings EL, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis* 2014; 74: 1202-11.

13. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, et al. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1795-803.
14. Sanga P, Katz N, Polverejan E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fulranumab, an anti-nerve growth factor antibody, in the treatment of patients with moderate to severe osteoarthritis pain. *Pain* 2013; 154: 1910-9.
15. Vallow S, Sanga P, Polverejan E, et al. Impact of pain relief with fulranumab in the treatment of patients with moderate to severe osteoarthritis pain. *J Pain* 2011; 124: S54.
16. Tiseo PJ, Kivitz AJ, Ervin JE, Ren H, Mellis SJ. Fasimumab (REGN475), an antibody against nerve growth factor for the treatment of pain: Results from a double-blind, placebo-controlled exploratory study in osteoarthritis of the knee. *Pain* 2014; 155: 1245-52.
17. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 2007; 34: 1323-7.
18. Chevalier X. A randomized, multicentre, double blind, placebo-controlled trial of anti TNF alpha (adalimumab) in refractory hand osteoarthritis: the Dora study. *Arthritis Rheumatism* 2012; 64: 2472.
19. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1697-705.
20. Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, Galeazzi M. Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Rheumatol Int* 2009; 29: 961-5.
21. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Watt I, et al. Treatment with TNFalpha inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis and cartilage /OARS, Osteoarthritis Research Society* 2010; 18: 1256-62.
22. Verbruggen G, Wittoek R, Cruyssen BV, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 891-98.
23. Schue J. Treatment of knee osteoarthritis with intraarticular infliximab. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63: 826.
24. Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R206.
25. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 344-52.
26. Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, et al. A randomized, doubleblind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R125.
27. Cheleschi S, Cantarini L, Pascarelli NA, et al. Possible chondroprotective effect of canakinumab: an in vitro study on human osteoarthritic chondrocytes. *Cytokine* 2015; 7: 165-72.

---

# LE PROTEINE DEL LIQUIDO SINOVIALE MODULANO IL POTENZIALE INFIAMMATORIO DEI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO: POSSIBILE COINVOLGIMENTO DELL'ATP E DEL TLR4

A. SCANU<sup>1</sup>, F. OLIVIERO<sup>1</sup>, L. GRUAZ<sup>2</sup>, R. LUISETTO<sup>3</sup>, P. GALOZZI<sup>1</sup>, R. RAMONDA<sup>1</sup>, D. BURGER<sup>1</sup>, L. PUNZI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Cattedra e UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova;*

<sup>2</sup>*Division of Immunology and Allergy, Hans Wilsdorf Laboratory, University of Geneva, CH;*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche-DISCOG, Università di Padova*

**Scopo del lavoro.** È noto che i cristalli di urato monosodico (MSU) necessitano di un secondo stimolo per indurre in vitro la produzione di IL-1. Recentemente, abbiamo osservato che fattori con peso molecolare (PM) maggiore di 50 kDa, contenuti nel liquido sinoviale (LS), sinergizzano con i cristalli di MSU nell'indurre una risposta infiammatoria nelle cellule mononucleate.

Lo scopo principale del nostro studio è stato quello di valutare se tre delle proteine più abbondanti nel liquido sinoviale con PM maggiore di 50 kDa, l'albumina (PM: 66,5 kDa), l'aptoglobina (PM: 100 kDa) e il fibrinogeno (PM: 340 kDa), svolgono un ruolo nell'induzione dell'infiammazione da microcristalli.

Successivamente abbiamo valutato se l'ATP è uno degli agenti eziologici coinvolti e se recettori dell'immunità innata, come i recettori Toll like (TLR), svolgono un ruolo in questi processi.

**Materiali e Metodi.** Monociti umani della linea THP-1 sono stati stimolati per 24 ore con i cristalli di MSU (0,5 mg/ml) in presenza o in assenza di una delle tre proteine e/o apirasi (1 U/ml). In alcuni esperimenti le cellule sono state pretrattate per 30 minuti con anticorpi policlonali anti-TLR2 e anti-TLR4 (1 µg/ml). La produzione di IL-1 e IL-8 e l'espressione di IL-1 sono state determinate rispettivamente mediante ELISA e RT-PCR.

**Risultati.** L'esposizione delle THP-1 ai cristalli o al fibrinogeno (1 mg/ml) induceva un rilascio moderato di IL-8 (MSU: 211,66±32,00 pg/ml; F: 466,08±49,16 pg/ml), ma non di IL-1. La costimolazione con i cristalli di MSU e l'albumina o

l'aptoglobina (0,1 mg/ml) non aveva effetto sulla produzione delle citochine, mentre il co-trattamento con i cristalli e il fibrinogeno risultava in un aumento significativo della secrezione di IL-1 (71,15±5,64 pg/ml) e IL-8 (2649,62±55,91 pg/ml). Albumina e aptoglobina da sole non provocavano alcuna variazione significativa nel rilascio di entrambe le citochine.

La determinazione dei livelli di mRNA ha dimostrato che l'espressione di IL-1 era aumentata nelle cellule trattate con il fibrinogeno rispetto a quelle in condizioni basali (49,75±3,54 volte), e che questa era fortemente amplificata dai cristalli di MSU (103,25±5,73 volte).

I cristalli da soli non avevano effetto sull'espressione di IL-1. L'apirasi riduceva la secrezione di IL-1 (20%) e di IL-8 (47%) indotta dalla costimolazione con MSU e fibrinogeno. La produzione di IL-1 era ridotta del 56% dal pretrattamento delle cellule con l'anticorpo anti-TLR4, ma non anti-TLR2.

**Conclusioni.** Questo studio dimostra che in presenza di cristalli MSU, il fibrinogeno ma non l'albumina e l'aptoglobina, induce una risposta infiammatoria nelle cellule mononucleate. Il fibrinogeno potrebbe spiegare l'effetto sinergizzante del LS e dei cristalli di MSU nella gotta. Questa componente aumenta la produzione e l'espressione di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-1 e IL-8, e il suo effetto può essere in parte mediato dall'ATP extracellulare e dal TLR4.

**Keywords:** *Microcristalli, IL-1, Infiammazione.*

---

# MECCANISMI MOLECOLARI NELL'INDUZIONE DI IL-1BETA DA PARTE DI CRISTALLI PATOGENETICI. RUOLO DELLA FAGOCITOSI E DELLA COLCHICINA.

F. OLIVIERO, A. SCANU, P. GALOZZI, B. CARROCCIA, R. RAMONDA, P. SFRISO, L. PUNZI

*Dipartimento di Medicina, Università di Padova*

**Scopo.** L'interleuchina 1 $\beta$  rappresenta il mediatore piú importante nell'infiammazione indotta da microcristalli. La sua produzione, tuttavia, è regolata in vivo da fini meccanismi molecolari legati non solo all'attivazione dell'inflammasoma e della caspasi-1 ma, piú a monte, anche alla trascrizione della citochina.

Lo scopo di questo studio è stato approfondire i meccanismi che portano alla produzione di IL-1 $\beta$  da parte dei cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) e di urato monosodico (MSU) e, in particolare, al ruolo della fagocitosi e all'azione della colchicina.

**Metodi.** Una linea cellulare di monociti (THP-1) è stata attivata con forbole miristato acetato (PMA, 100ng/ml) per 3 h e dopo 24 h stimolata con cristalli di CPP (0.025 mg/ml) e di MSU (0.05 mg/ml). La produzione di IL-1 $\beta$  è stata valutata a livello extracellulare e intracellulare a diversi intervalli di tempo mediante ELISA e RT-PCR. L'attività della caspasi-1 è stata determinata attraverso l'utilizzo di una sonda fluorescente, mentre l'indice di fagocitosi è stato valutato mediante analisi microscopica. Gli inibitori della caspasi-1 (Z-VAD-FMK), dell'inflammasoma (KCl), della fagocitosi (citocalasina) e della mitosi (colchicina) sono stati utilizzati per caratterizzare i meccanismi di produzione dell'IL-1 $\beta$ . Anticorpi policlonali anti-TLR2 e anti-TLR4 sono stati utilizzati per valutare il ruolo dei recettori di superficie TLR2 e TLR4 in questo modello.

**Risultati.** Il PMA induce la trascrizione dell'IL-1 $\beta$  prima dell'aggiunta dei cristalli. I cristalli non sono infatti in grado di indurre la trascrizione di RNA in vitro.

I cristalli di CPP e MSU inducono il rilascio di IL-1 $\beta$  nello spazio extracellulare (nell'ordine di 1000 pg/ml) che viene bloccato completamente dall'inibitore della caspasi e dell'inflammasoma (200 pg/ml) e, parzialmente dalla citocalasina che alla concentrazione di 1 $\mu$ M lo riporta a livelli basali (500 pg/ml). L'attivazione della caspasi-1 è stata osservata dopo 1h dalla stimolazione con i cristalli di CPP e MSU. La citocalasina a concentrazioni >1  $\mu$ M è in grado di inibire l'indice di fagocitosi di circa il 50% rispetto all'indice massimo ottenuto con i cristalli. La colchicina è in grado di inibire solo moderatamente l'indice di fagocitosi ma non la produzione di IL-1 $\beta$  extracellulare indotta dai cristalli dopo attivazione con PMA e a livello intracellulare le concentrazioni di proteina sono rimaste simili ai cristalli. Gli inibitori dei TLR2-4 non hanno ridotto, o solo lievemente, le concentrazioni di IL-1 $\beta$ .

L'inibizione dell'inflammasoma ha comportato ridotti livelli di IL-1 $\beta$  intracellulari anche in presenza di cristalli, mentre l'effetto di Z-VAD-FMK è stato osservato solo a livello di proteina extracellulare.

**Conclusioni.** Abbiamo osservato che la produzione di IL-1 $\beta$  intra ed extra-cellulare è finemente regolata dall'inflammasoma la cui inibizione conduce inaspettatamente anche alla riduzione di pro-IL1. La fagocitosi rappresenta una tappa essenziale del processo, almeno in questo modello, mentre i TLR sembrano non svolgere un ruolo nell'attivazione della risposta infiammatoria.

**Keywords:** *Infiammazione, Cristalli, IL-1 $\beta$ .*



**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR- ERE  
(HELLENIC SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY)**

*Moderatori: S. Aslanidis (Athens - GR), I. Olivieri (Potenza)*

- Sjögren's syndrome: current therapeutic modalities  
and unanswered questions  
*A.G. Tzioufas (Athens - GR)*
- Neuroendocrine and immunological mechanisms of pain  
and fatigue in Sjögren's syndrome  
*C. Vitali (Anzano del Parco, CO)*
- Biologic treatment in Behçet's disease  
*P. Sfikakis (Athens - GR)*
- Behçet's disease and pregnancy  
*P. Leccese (Potenza)*

---

# SJÖGREN'S SYNDROME: CURRENT THERAPEUTIC MODALITIES AND UNANSWERED QUESTIONS

A.G. TZIOUFAS

*Department of Pathophysiology, School of medicine, University of Athens - Greece*

Sjögren's syndrome is a common chronic autoimmune disease, affecting primarily the exocrine glands, resulting in dry mouth and eyes. In a significant proportion of patients, the disease extends beyond the exocrine glands and affects kidneys, the liver, lungs, blood vessels, joints and muscles. Around 3-5% of patients may develop B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The extraglandular manifestations are divided in three groups; non-specific manifestations such as easy fatigability, arthralgias and Raynaud's phenomenon, those where periepithelial involvement predominate (small airways disease, pericholangiitis in the form of primary biliary cirrhosis stage I and interstitial nephritis) and classic immune complex mediated vasculitis such as purpura, glomerulonephritis and peripheral neuropathy.

The two main autoimmune phenomena observed in the disease are round cell infiltrates invading the exocrine glands and parenchymal organs and consisting of T- and B- lymphocytes and an overt activation of B-cells as attested by the large variety of circulating autoantibodies. The treatment of primary Sjögren's syndrome (SS) is based principally on the management of sicca and systemic manifestations. The treatment of sicca manifestations is palliative through administration of topical therapies, such as saliva substitutes and artificial tears; in patients with residual salivary gland function, stimulation of salivary flow with a sialagogue such as pilocarpine is the therapy of choice. The management of extraglandular features should be tai-

lored to the specific organ or organs involved; on the other hand, limited data have been obtained from controlled trials in SS to guide the treatment of systemic symptoms using therapies including immunomodulating and biologic agents. Randomized controlled trials of biologic agents that target molecules involved in the aetiopathogenesis of primary SS have initiated a new era in the therapeutic management of the disease, although the potential risks and benefits as well as subgroups of patients vulnerable for treatment with the various agents must be carefully considered.

## REFERENCES

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 399-411.
2. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; 304: 452-60.
3. Papageorgiou A, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 641-9.
4. Seror R, Theander E, Bootsma H, Bowman SJ, Tzioufas A, Gottenberg JE, Ramos-Casals M, Dörner T, Ravaud P, Mariette X, Vitali C. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2014; 51: 51-6.
5. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun* 2012; 39: 4-8.

---

# NEUROENDOCRINE AND IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF PAIN AND FATIGUE IN SJÖGREN'S SYNDROME

C. VITALI

*Outpatient Clinics of Rheumatology, Casa di Cura di Lecco, and Istituto S. Stefano, Como*

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterised by autoimmune aggression of exocrine gland epithelia, particularly that of the lachrymal and salivary glands with progressive reduction of tear and saliva flow and the consequent symptoms of dry eye and dry mouth. (1).

The finding of focal lymphocytic infiltration in the major and minor salivary glands and the detection of specific auto-antibodies in the serum, such as anti-Ro(SSA) and La(SSB) antibodies, are the most specific hallmarks and the mandatory diagnostic tools of the syndrome (2). Furthermore, pSS is marked in most of the cases by the presence of extra-glandular manifestations that may affect joints, lungs, kidney, small vessels, central and peripheral nervous systems (3).

Behind the presence of sicca complaints, subjective symptoms, such as fatigue and pain, significantly impact the quality of life of patients with pSS (4). Severe and chronic fatigue is one of the mostly reported symptoms of pSS, and its prevalence has been described in from 60 to 80% of cases (5, 6). Multiple factors have been suggested to contribute, by different mechanisms, to the development of fatigue in these patients (7).

Different localization and causative pathogenic mechanisms lead to categorizing pain in pSS as joint pain, neuropathic pain, and widespread pain. Widespread pain very often shows the characteristic features of fibromyalgia (FM).

## PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

### *Joint pain*

Articular manifestations (AMs) are one of the most common extra-glandular features in pSS, being present in from 15 to 90% (8). When patients with pSS were classified according to American-European criteria (2), AMs, defined as arthralgias or overt synovitis of the peripheral joints, were reported in 45 and 31% of patients, respectively (9). Arthritis observed in pSS is a non-erosive, non-

evolving arthritis. The presence of erosions on X-rays should orient the diagnosis to a form of rheumatoid arthritis (RA) with associated secondary SS, mainly in the presence of anti-CCP antibodies. AMs are reported to be associated with some of the other systemic features of the disease (9), and with the main serological markers that characterise patients with extra-glandular manifestations (10).

### *Neuropathic pain*

Peripheral neuropathies (PNs) are clinically relevant in 10-30% of patients, whilst are present in from 20 to 50% of patients when defined by peripheral nerve conduction studies (11). A variety of clinical symptoms, such as paresthesias, sensory loss, ataxia, and motor deficits characterises PNs in pSS (11). Pain related to PNs has been rarely reported in association with sensory neuropathies, while in most cases neuropathic pain can be ascribed to the presence of small fibre neuropathy (SFN).

SFN is defined as a degeneration of small fibres, that may involve small narrow diameter myelinated (Ad) and unmyelinated (C) nerve fibres that are the neurological structures responsible for conveying innocuous warm and cold sensations (Ad fibres), as well as high threshold mechanical, thermal and chemical stimuli (C fibres) (12). Pain associated with SFN is usually spontaneous, but can be also evoked by not painful stimuli (allodynia), or perceived as high intensity pain when a mild painful stimulation is applied (hyperalgesia). It usually begins in the feet, and may more rarely involve the hands, reaching a glove or sock pattern of distribution (13).

The diagnosis of SFN is quite a complicated issue. Quantification of intradermal nerve fibre density in a skin punch biopsy by specific immuno-histochemical or immuno-fluorescence procedures has been proposed in the last years as the most valid and reliable procedure to diagnose a SFN (14).

As in other autoimmune disorders, a number of

studies have demonstrated that SFN can be present in around 40% of patients with pSS (15).

The pathologic mechanisms of SFN have been only partially clarified so far. An increased gene expression of some pro-inflammatory cytokines, such as IL6 and IL8, has been found in skin biopsies of patients with SFN not related to pSS (16). Furthermore, it has been shown that neurotoxic autoantibodies, such as antibodies directed against RNA binding antigens (17),  $\alpha$ -fodrin (18), and type III muscarinic receptor (19), are associated with peripheral neurological involvement of pSS and then potentially operative even for SFN (18).

### **Widespread pain**

Chronic widespread pain (WP) is defined by the persistence for at least 3 months of pain localised in the right and left sides of the body, and in the axial skeleton (20). WP has been reported in about 35-50% of patients with pSS (21). It is well known that WP with fatigue and sleep disturbance represent the elements of the classical triad characterising fibromyalgia (FM) (22).

The association of FM features with pSS was first reported in 1989 (23) and confirmed by following studies, even though a wide variability of prevalence (12-55% of patients) was described (24-27). FM associated with pSS is closely associated with the presence of fatigue and mood disorder (23, 28). Since some studies have shown how WP and FM features are more frequently found in seronegative patients, and in patients without extraglandular involvement (29, 30), mechanisms different from immune activation could probably induce FM features in pSS. Central sensitization (CS) has been suggested to be responsible of the increased central perception of pain in some conditions characterised by chronic pain, such as FM, RA, and osteoarthritis (61). CS is characterised by both an enhanced transmission of nociceptive signals to the CNS (32), and by a failure of descending pathways of pain modulation (33). In physiological conditions these modulating pathways may release serotonin, norepinephrine and endogenous opioids that are capable to inhibit the action of excitatory neurotransmitters (34, 35).

No clear evidence so far exists that the mechanisms of CS are also effective in FM associated with pSS.

### **FATIGUE IN SJÖGREN'S SYNDROME**

A feeling of fatigue is usually present after intense physical or mental activities in healthy individuals

(36). Furthermore, fatigue is also one of the most prominent symptoms in patients with chronic diseases (37), cancer (38), and depression (39). Several studies have shown that chronic fatigue is also very frequently reported in pSS, and that somatic fatigue is more severe and frequent than mental fatigue in this disorder (40-42). Furthermore, patients with pSS report increasing levels of fatigue after rising, followed by an improvement in mid-morning and by gradually worsening later in the day (43). Finally, fatigue has been demonstrated to be a major predictor of reduced health-related quality of life in pSS (44).

Several non-mutually exclusive mechanisms have been proposed to explain this feature in pSS.

### **Psychosocial factors**

The prevalence of clinical depression among pSS patients varies depending on the instruments used to assess depression and the criteria used for selecting the studied population (40, 42, 45). A moderate correlation between depression and fatigue has been generally found. A dysregulation of various neurobiological mechanisms have been evoked to explain both depression and fatigue (46).

### **Cytokines**

Although fatigue is very common among pSS patients, the link between disease activity (or its surrogate biological markers) and fatigue remains to be fully defined.

It has been suggested that IL-6 may play an important role in the pathogenesis of fatigue in RA (47), and increased levels of IL-6 are found in this condition. In pSS, the levels of IL-6 are elevated in the serum, tears and saliva (48-51), although conflicting data have been reported (52).

IFN- $\gamma$  is another candidate cytokine that may contribute to pSS-related fatigue.

There is now an increasing body of evidence to suggest that the type I IFN pathway may be involved in the pathogenesis of pSS (53). A polymorphism of IFN regulatory factor 5 (IRF5) has been shown to be a risk factor for pSS (54) and a series of over-expressed genes that are inducible by IFN are found in pSS patients (55). Finally, increased type I IFN activity has been detected in the salivary glands and the peripheral blood of pSS patients (56).

Other cytokines that have been implicated in fatigue include TNF- $\alpha$  and IL-10. A direct role of these molecules in the pathogenesis of fatigue in pSS has not been fully demonstrated (57).

### **Neuroendocrine disturbances**

Significantly lower basal adrenocorticotrophin and cortisol levels have been reported in patients with pSS (58).

These observations suggest that the defect is at the pituitary or hypothalamic level. Nevertheless, no direct evidence on the causal role of these NE abnormalities to the level of fatigue in pSS is available to date.

Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal system may be another factor that may contribute to fatigue. Patients with pSS have low serum levels of DHEA (59), and the levels correlate with mental wellbeing (60, 61). However, treatment with DHEA did not show superior effect on improvement of fatigue over placebo (62).

A key role in the NE system is played by serotonin. Reduced levels of synaptic serotonin have been shown to be critical for the development of cancer-related fatigue where many pro-inflammatory cytokines, such as IL-2, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , up-regulate the production of indoleamine 2,3-dioxygenase, an enzyme capable to degrade serotonin (63).

This may also explain the frequent association between fatigue and depression, which is also characterized by reduced serotonin levels in the brain. To date, little is known regarding the role of the serotonin pathway in pSS.

### **Autonomic dysfunction**

Dysregulation of the autonomic nervous system, and mainly hypotension has been thought to be an important factor in chronic fatigue (64).

Symptoms and signs of both sympathetic and parasympathetic dysfunction have been reported in patients with pSS (65, 66).

### **Sleep disturbance**

Patients with pSS have a significantly higher level of sleep deficit and an increased difficulty in trying to fall asleep (67). However, the relationship between sleep disturbances and fatigue has not completely understood.

In conclusion, pain, mainly WP often assuming the clinical feature of FM and fatigue are, important subjective features in pSS. These manifestations are related to each other and may share a number of causative mechanisms.

Further studies are certainly needed to completely clarify the complex NE, psychological and biological determinants underlying pain and fatigue in pSS.

## **REFERENCES**

1. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 162-5.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
3. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren's syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008; 87: 210-9.
4. Champey J, Corruble E, Gottenberg JE, et al. Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 451-7.
5. Strombeck B, Theander E, Jacobsson LT. Assessment of fatigue in primary Sjögren's syndrome: the Swedish version of the Profile of Fatigue. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 455-9.
6. Segal B, Thomas W, Rogers T, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1780-7.
7. Ng WF, Bowman S. Primary Sjögren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 844-53.
8. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10: 485-8.
9. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1164-72.
10. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002; 81: 270-80.
11. Tobón GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological disorders in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 645967.
12. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol* 2014; 14: 368-79.
13. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 591-7.
14. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17: 903-49.
15. Fauchais AL, Richard L, Gondran G, et al. Small fibre neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Rev Med Int* 2011; 32: 124-48.
16. Uçeyler N, Kafke W, Riediger N, et al. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology* 2010; 74: 1806-13.

17. Bhanji RA, Eystathioy T, Chan EK, et al. Clinical and serological features of patients with autoantibodies to GW/P bodies. *Clin Immunol* 2007; 125: 247-56.
18. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensory motor neuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 133-8.
19. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimucarinic antibodies in Sjögren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2984-95.
20. Macfarlane GJ, Croft PR, Schollum J, Silman AJ. Widespread pain: Is an improved classification possible? *J Rheumatol* 1996; 23: 1628-32.
21. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 165-71.
22. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH, et al. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 457-64.
23. Vitali C, Tavoni A, Neri R, et al. Fibromyalgia features in patients with Sjögren's syndrome - evidence of a relationship with psychological depression. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 21-7.
24. Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: b71-4.
25. Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjögren's syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 133-6.
26. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, et al. Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Minerva Med* 2002; 93: 203-9.
27. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 117-21.
28. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 875-8.
29. Ter Borg EJ, Kelder JC. Lower prevalence of extraglandular manifestations and anti-SSB antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome and widespread pain: evidence for a relatively benign subset. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 349-53.
30. Segal BM, Pogatchnik B, Henn L, et al. Pain severity and neuropathic pain symptoms in primary Sjögren's syndrome: a comparison study of seropositive and seronegative Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1291-8.
31. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 211-20.
32. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
33. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
34. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res* 2004; 46: 295-309.
35. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005; 114: 295-302.
36. Van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health* 2010; 20: 251-7.
37. Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001; 92 (Suppl. 6): 1664-8.
38. Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8280-2.
39. Baldwin DS, Papakostas GI. Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl. 6): 9-15.
40. Segal B, Thomas W, Rogers T, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1780-7.
41. Tensing EK, Solovieva SA, Tervahartiala T, et al. Fatigue and health profile in sicca syndrome of Sjögren's and non-Sjögren's syndrome origin. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 313-6.
42. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjögren's syndrome using a new questionnaire tool. *Rheumatology* 2004; 43: 758-64.
43. Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 320-6.
44. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2009; 48: 1077-82.
45. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 291-5.
46. van der Wal AC, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180: 305-13.
47. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 24-32.
48. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1994; 152: 5532-9.
49. Grisius MM, Bermudez DK, Fox PC. Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 1089-91.
50. Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients

- with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 2327-9.
51. Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology* 2001; 40: 656-61.
  52. d'Elia HF, Bjurman C, Rehnberg E, Kvist G, Konttinen YT. Interleukin 6 and its soluble receptor in a central role at the neuroimmunoendocrine interface in Sjögren syndrome: an explanatory interventional study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 285-6.
  53. Nordmark G, Alm GV, Ronnblom L. Mechanisms of Disease: primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Nat Clin Pract* 2006; 2: 262-9.
  54. Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, et al. The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1991-7.
  55. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2009; 10: 285-96.
  56. Wildenberg ME, van Helden-Meeuwssen CG, van de Merwe JP, Drexhage HA, Versnel MA. Systemic increase in type I interferon activity in Sjögren's syndrome: a putative role for plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2024-33.
  57. Hartkamp A, Geenen R, Bijl M, Kruize AA, Godaert GL, Derksen RH. Serum cytokine levels related to multiple dimensions of fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1335-7.
  58. Johnson EO, Vlachoyiannopoulos PG, Skopouli FN, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Hypofunction of the stress axis in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 1508-14.
  59. Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function. *J Rheumatol* 2001; 28: 1259-65.
  60. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003; 30: 2413-9.
  61. Valtysdottir ST, Wide L, Hallgren R. Mental wellbeing and quality of sexual life in women with primary Sjögren's syndrome are related to circulating dehydroepiandrosterone sulphate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 875-9.
  62. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, wellbeing, and functioning in women with primary Sjögren syndrome: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 91-7.
  63. Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer* 2008; 44: 175-81.
  64. Rowe PC, Bou-Halaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995; 345: 623-4.
  65. Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LT. Autonomic nervous symptoms in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2008; 47: 914-9.
  66. Kovacs L, Paprika D, Takacs R, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2004; 43: 95-9.
  67. Gudbjornsson B, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1072-6.

---

# BIOLOGIC TREATMENT IN BEHÇET'S DISEASE

P. SFIKAKIS

*Athens University Medical school, Athens - Greece*

Since 2001 many patients with BD refractory to conventional immunosuppressive regimens have benefited from off-label therapeutic TNF blockade. Up to date the published experience on the use of anti-TNF agents in patients with BD is coming from more than 20 different countries but consists mainly of case-series and uncontrolled, small prospective studies, especially for ocular BD. The only randomised controlled trial (RCT) focused on a short-term monotherapy with the soluble TNF receptor etanercept, with positive results on mucocutaneous and articular manifestations. It appears that anti-TNF agents are effective in more than 85% of patients with resistant mucocutaneous, ocular, gastrointestinal and/or central nervous system involvement, with an acceptable safety profile.

There is significantly more information on the therapeutic effect of infliximab than on etanercept and adalimumab making the comparison difficult, however, analysis of published evidence suggests indeed that infliximab may be the treatment of choice in patients inadequately controlled with conventional regimens.

At initiation of treatment with infliximab, concomitant administration of immunosuppressive agents was discontinued in some studies, whereas corticosteroid therapy was not. Although data is limited, it seems that concomitant administration with cyclosporine or azathioprine has a better effect on ocular disease than monotherapy with infliximab. Given the unmet needs of these patients, the results of the first prospective studies in patients with ocular BD, although non-controlled, led to infliximab's formal approval in Japan in the absence of a RCT, for the treatment of "*Behçet's disease complicated with refractory uveoretinitis which does not respond to conventional therapies*". Relapses are common after cessation of anti-TNF treatment but remission is almost always achieved after re-initiation of therapy. There is indeed enough published experience to suggest that TNF blockade represents an important therapeutic advancement for patients with severe and resistant to standard immunosuppressive regimens disease, as

well as for those patients with contraindications or intolerance to these treatments (1-3).

More recent data suggest that the anti-IL-17 antibody Secukinumab and the anti-IL-2 receptor antibody Daclizumab are not superior to placebo for ocular BD in two RCTs, respectively. The anti-IL-1 agents Anakinra and Canakinumab and the anti-IL-6 agent Tocilizumab were given to about 30 patients with refractory disease, who were either anti-TNF naïve or experienced.

Although a potential for bias to report positive effects and underreport negative cases may exist, Anakinra was partially effective, whereas disease remission was noted after

Canakinumab in some anti-TNF resistant patients. Tocilizumab appeared effective for neuro-Behçet's, but not for mucocutaneous manifestations. Finally, in a small pilot study of 7 patients with relapsing posterior uveitis refractory to azathioprine and/or cyclosporine, the anti-IL-1 $\beta$  antibody Gevokizumab was beneficial.

Collectively, it seems that IL-1 and IL-6 are promising targets in patients refractory or intolerant to other regimens including anti-TNFs. However controlled studies are surely needed (4).

## REFERENCES

1. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-6.
2. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazici H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 736-41.
3. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 61-70.
4. Arida A, Sfikakis PP. Anti-cytokine biologic treatment beyond anti-TNF in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (4 Suppl. 84): S149-55.



---

# BEHÇET'S DISEASE AND PREGNANCY

P. LECCESE, M. GILIO, S. D'ANGELO, A. PADULA, I. OLIVIERI

*Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza and Matera*

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis of unknown origin characterized by typical ocular and mucocutaneous manifestations. Other manifestations of BD include central nervous system disease, articular, gastrointestinal and vascular involvement (1). It is more common in populations along the Old Silk Road stretching between the Mediterranean basin, the Middle East and Far East than in northern Europe, sub-Saharan Africa, the Americas and Oceania (2). This peculiar geographic distribution is most probably due to the association of environmental factors and genetic markers of susceptibility. Among the different etiologic factors so far studied, the HLA-B51 antigen seems to be more closely linked to the disease susceptibility (3).

The disease onset is more common in the second and third decades of life (4). The sex distribution in BD seems to be different between geographical areas. A male predominance has been found in epidemiological studies from Turkey and the Middle East while equal male to female ratios have been reported from USA and Europe. (5). Therefore, a large number of BD patients worldwide develop the disease during the childbearing age. It could represent a potential risk for all aspects of reproduction including fertility and pregnancy. In a Turkish study on BD patients the fertility seems to be preserved.

The use of cyclophosphamide in patients with major organ involvement is the only factor associated with infertility (6). Recently, Ben-Chetrit performed a systemic review of the literature with the aim to evaluate the effects of BD on pregnancy and fetal outcome and the influence of gestation on the BD course (7).

Eleven case series from Tunisia, Spain, France, Iran, Israeli and South Korea (8-18) and 21 case reports were found (19-38). All these studies were retrospective and only some of them evaluated the effect of BD on the pregnancy outcome. During pregnancy, BD remission was twice more common than exacerbation. In 7 out of the 11 series the BD

course improved. In none of the remaining 4 series were disease exacerbations observed (10, 11, 14, 16). In 2 of these 4 series the disease course remained unchanged in most patients (14, 16). Pathergy positivity and HLA B51 status had no influence over the pregnancy course.

The most frequent manifestations of the clinical exacerbation were mucocutaneous lesions. The results about the time of exacerbation were conflicting. In some case series exacerbation occurred in the third trimester of gestation (8), and in one study during the first one (10). In the study by Kose et al. remission occurred in the second and third trimester in pregnant BD patients (12).

Regarding the effect of BD on the pregnancy outcome, only 2 out of the 8 series reported poor outcome (14, 15) and only three compared the results with healthy controls (9, 15, 18). The rate of complication ranged between 4 and 20% of the pregnancies and it was higher in patients with ocular involvement and history of thrombotic events (14, 17). The most common complications were pre-eclampsia, preterm delivery, stillbirth but only in one study these were more frequent in BD patients than in healthy controls (15).

Furthermore, there was a tendency for more miscarriages and cesarean deliveries which did not reach statistical significance. Nadzi et al., found no association between disease manifestations prior to pregnancy and exacerbation of the disease during gestation (14). Bang et al. noted that BD patients with normal CRP at conception had less number of flares during pregnancy (10). Noel et al. found that BD pregnant women with a shorter disease duration tended more to exacerbate during pregnancy (17). The use of colchicine during pregnancy has been related with a lower rate of exacerbation. Regarding the outcome of pregnancy no relationship was found with disease duration and age of the disease gestation.

During pregnancy there is a natural modulation of the activity and composition of immune cells and several immune-modulatory molecules are de-

tectable in the maternal blood in order to avoid the immunologic attack of foetus by the mother. In addition, the changes in hormone levels play a role in the modulation of immune system activity. Estrogens enhance T helper type 2 immune responses, and stimulate B cell immunity and secretion of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL10, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) with a concomitant reduction of TNF- $\alpha$  level (39-41). Although pregnancy represents an excellent model of immune tolerance, the molecular and cellular mechanisms have not clearly been defined yet (42).

A high rate of women with rheumatoid arthritis get better during pregnancy and flare after delivery (43). In other autoimmune conditions (i.e systemic lupus erythematosus (SLE)/antiphospholipid syndrome) the pregnancy is often associated with disease-flares and with complications such as intrauterine growth restriction, pre-term birth, foetal loss, preeclampsia/eclampsia, premature rupture of membranes, placental insufficiency, caesarean delivery and low birth weight (44). Due to new pharmacological strategies and tight control program with multidisciplinary team in dedicated care centres the pregnancy outcome in SLE patient have been significantly improved over years.

In contrast with other autoimmune disease, BD is characterized by a relapsing and remitting course with an intercritical phase of substantial well-being rather than a persisting course. The frequency of relapse is unpredictable. Ethnicity-related differences with respect to phenotype of BD are reported. BD patients from Asia show a higher frequency of gastrointestinal involvement compared to those from the Mediterranean area (45). It has been reported that there is a greater risk of ocular involvement in patients from Japan or Iran and a lower risk of genital ulceration in most non-western countries (46). Furthermore, in some case series BD seems to have a better course in women compared to men (47). In a recent work from Bonitsis and al an association between female gender and genital ulcers, erythema nodosum and joint involvement was found (48).

The heterogeneous nature of BD disease makes it difficult to predict the possible effect of pregnancy on disease course not only between different patients but also in the same subject. In fact, the influence on clinical course is variable even during different pregnancies in the same patients.

BD pregnant women with a shorter disease duration tended more to exacerbate during pregnancy, and the use of colchicine during pregnancy has

been related with a lower rate of exacerbation. As suggested by Seyahi et al., this is not surprising because BD exacerbations are less frequent in patients with longstanding disease and the treatment with colchicine is indicated in BD patients with a milder form of disease who have a lower risk of relapse (49). Regarding the outcome of pregnancies, no relationship was found with disease duration and age of the disease gestation. This is an important issue especially in the European countries where the average age of women at their first birth has risen over the past decades. BD women with ocular involvement and history of thrombotic events tend to have a higher rate of pregnancy complications. Anyway, as suggested by Ben.Chetrit, the high rate of Cesarean delivery in BD women could be explained by the choice of obstetricians who want minimize local trauma in perineum and genital area.

In conclusion, in a large part of women BD improve or remain unchanged during pregnancy. As in other autoimmune conditions the pregnancy should be planned for the remission phase of the disease. The most frequent manifestations of the clinical exacerbation in BD patients during pregnancy are mucocutaneous lesions. The pregnancy course may differ in different pregnancies in the same patient. So far, there are no established predictor factors for relapse during pregnancy. Generally, the outcome of pregnancies in BD women is good.

## REFERENCES

1. Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, La Corte R, Triolo G, Ferrante A, Filipini D, Paolazzi G, Sarzi-Puttini P, Restuccia G, Salvarani C. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S46-S51.
2. Olivieri I, Leccese P, Padula A, Nigro A, Palazzi C, Gilio M, D'Angelo S. High prevalence of Behçet's disease in southern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (3 Suppl. 77): 28-31.
3. Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213-20.
4. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Beçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 488-98.
5. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, Saadoun D. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9, 42.
6. Uzunaslán D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici

- H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 828-33.
7. Ben-Chetrit E. Behçet's syndrome and pregnancy: course of the disease and pregnancy outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (4 Suppl. 84): S93-8. Epub 2014 Sep 30.
  8. Hamza M, Eleuch M, Zribi A. Behçet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 350.
  9. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Rheumatology* 1997; 36: 234-8.
  10. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 437-43.
  11. Gül U. Pregnancy and Behçet disease. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1063-4.
  12. Kose A. A Behcet hastaligminim gebelekteki Seyri *Turkderm* 2003; 37; 37-40.
  13. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003; 30: 499-502.
  14. Nadzi A., Sharma F., Jamshidi AR, Davachi F., Behçet's disease and pregnancy. *Acta Medic Iranica* 2004; 42: 415-8.
  15. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 939-44.
  16. Olfa B, Amira H, Rim K, Chiraz A, Olfa H, Silvia M. The influence of Behçet's disease on pregnancy. *Clin Exp Rheum* 2010; 28:4 (Suppl. 60) S149.
  17. Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, Boutin du LT, Dommergues M, Vauthier-Brouzes D, Cacoub P, Saadoun D. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2450-6.
  18. Iskender C, Yasar O, Kaymak O, Yaman ST, Uygur D, Danisman N. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1598-602.
  19. Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease, report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 176-96.
  20. N6vak EM, Werneck LC, Mora AH. [Behçet's syndrome with neurologic involvement. Report of a case in a pregnant women]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1977; 35: 146-50.
  21. Madkour M, Kudwah A. Behçet's disease. *Br Med J.* 1978 Dec 23-30;2(6154):1786 Hurt WG, Cooke CL, Jordan WP, Bullock JP Jr, Rodriguez GE. Behçet's syndrome associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 53 (Suppl. 3): 31S-33S.
  22. Plouvier B, Devulder B. Behçet's disease. *Br Med J* 1979; 1: 690.
  23. Berman I, Trappler B, Jenkins T. Behçet's disease: a family study and the elucidation of genetic role. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 118-21.
  24. Ferraro G, Lo Meo C, Moscarelli G, Assennato E. A case of pregnancy in a patient suffering from the Behcet syndrome: immunological aspects. *Acta Eur Fer-til* 1984; 15: 67-70.
  25. Suchenwirth RM. [Behçet's disease and the nervous system—a 10-year follow-up with pregnancy. Review of the literature]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1984; 52: 41-7.
  26. Larsson LG, Baum J. Behçet's syndrome in pregnancy and after the delivery. *J Rheumatol* 1987; 14: 183.
  27. Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H. Behçet disease in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987; 27: 161-3.
  28. Wechsler B, Génèreau T, Biousse V, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Dormont D, Godeau P. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1627-9.
  29. Guzelian G, Norton ME. Behçet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 1997; 17: 318-20.
  30. Prada V, Escudero MT, Martinez et al. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Ginecologica* 1997; 54: 217: 8.
  31. Hermas S, Aboulfalah A, Soummani A, Laghzaoui M, Aderbour M. Behçet's disease and pregnancy (a report of two cases). *Referances en Gynecologie Obstetrique* 2000; 7: 294-7.
  32. Taguchi C, Ikeda E, Hikita N, Mochizuki M. A report of two cases suggesting positive influence of pregnancy on uveitis activity 1999; 1: 66-71.
  33. Fotaki P, Deligeoroglou E., Michailidis E, Vitoratos N, Kokkalis D, Siristatidis X. Adamantiades-Behçet's disease syndrome and pregnancy: a case report. *G. Akush Ginekol (Sofia)* 2002; 42: 38-9.
  34. El Hajoui S, Nabil S, Khachani M. et al. Pregnancy in patients with Behçet's disease. *Presse Med* 2022; 31: 19-20.
  35. Yamada K, Kimito K, Ikewaki J, Nakat-Suka K, Yatsuka H. A case of recurrent uveitis with remission during pregnancies. *Japanese J Clin Ophthalmol* 2003; 57: 3: 311-5.
  36. Mehta S., Zutshi V, Batra S, Tanwar R. A case of Behçet's disease in pregnancy. *Indian Acad Clin Med* 2006; 7: 236-8.
  37. Kale A, Akyildiz L, Akdeniz N, Kale E. Pregnancy complicated by superior vena cava thrombosis and pulmonary embolism in a patient with Behcet disease and the use of heparin for treatment. *Saudi Med J* 2006; 27: 95-7.
  38. Palla L, Cervelli V, Della A, Palla G. Behçet's disease and pregnancy: literature's review and a case report. *Giornale italiano di ostetricia e ginecologia* 2009; 31: 4: 200-4.
  39. Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Adawi M, Weinberger A. Behçet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. *J Rheumatol* 2001; 28: 1033-6.
  40. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P. et al., Estrogens in-pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Science* 2006; 1069: 247-56.
  41. Cutolo M, Sulli A., Capellino S et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004; 9: 635-8.
  42. Conti P, Kempuraj D, Kandere K et al., IL-10, an inflammatory/ inhibitory cytokine, but not always. *Immunology Letters* 2003; 2: 123-9.

43. Munoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunological Reviews* 2011; 1: 20-38.
44. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 319-43.
45. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, Levy RA. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus, *Autoimmune Dis.* 2015; 2015 Article ID 943490.
46. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, Saadoun D. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9: 42.
47. Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Adawi M, Weinberger A. Behçet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. *J Rheumatol* 2001; 28: 1033-6.
48. Hamzaoui A, Klii R, Harzallah O, Attig C, Mahjoub S. Behçet's disease in women. *Rev Med Interne* 2012; 33: 552-5.
49. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kötter I, Micheli C, Maldini C, Mahr A, Zouboulis CC. Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 121-33.
50. Seyahi E, Yazici H. Pregnancy and Behçet's disease: comment on the article by Noel et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3007.

---

## **COMUNICAZIONI ORALI SINDROME DI SJÖGREN**

*Moderatori: S. Bombardieri (Pisa), S. De Vita (Udine)*

### **CONTRIBUTO DI ECOGRAFIA E BIOPSIA DELLE ghiANDOLE SALIVARI NELLA DIAGNOSI DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: STUDIO SU UNA CASISTICA DI PAZIENTI ALL'ESORDIO DI MALATTIA**

G. Mirabelli, A. Alunno, F. Luccioli, E. Bartoloni Bocci, F. Cannarile, V. Valentini,  
R. Terenzi, R. Gerli  
*Perugia*

### **ECOGRAFIA DELLE ghiANDOLE SALIVARI: VALORE PROGNOSTICO E CORRELAZIONI CON LE CARATTERISTICHE DI MALATTIA IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA**

N. Luciano, C. Stagnaro, D. Martini, F. Ferro, M. Cagnoni, L. Lorenzini, M. Mosca, C. Baldini  
*Pisa*

### **LIVELLI SIERICI PERSISTENTI E NON FLUTTUANTI DI CRIOGLOBULINE SONO CARATTERISTICI DELLA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA (pSS): UNO STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO**

L. Corazza, L. Quartuccio, S. Gandolfo, S. De Vita  
*Udine*

### **DANNO ghiANDOLARE ED EXTRAGhiANDOLARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: PREVALENZA, CORRELAZIONI CLINICO-SIEROLOGICHE E IMPATTO SULLA PERCEZIONE SOGGETTIVA DELLA MALATTIA DA PARTE DEI PAZIENTI. STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO.**

C. Baldini<sup>1</sup>, L. Quartuccio<sup>2</sup>, E. Bartoloni Bocci<sup>3</sup>, R. Priori<sup>4</sup>, F. Carubbi<sup>5</sup>, A. Alunno<sup>3</sup>,  
R. Giacomelli<sup>5</sup>, R. Gerli<sup>3</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, S. De Vita<sup>2</sup>, S. Bombardieri<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Pisa, <sup>2</sup>Udine, <sup>3</sup>Perugia, <sup>4</sup>Roma, <sup>5</sup>L'Aquila

### **RISCHIO CARDIOVASCOLARE SUBCLINICO IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA**

A. Batticciotto<sup>1</sup>, F. Rigamonti<sup>1</sup>, L. Boccassini<sup>1</sup>, F. Atzeni<sup>1</sup>, M. Antivalle<sup>1</sup>, L. Gianturco<sup>1</sup>,  
M. Battellino<sup>1</sup>, R. Talotta<sup>1</sup>, M. Turiel<sup>1</sup>, A. Doria<sup>2</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Milano, <sup>2</sup>Padova

### **ULTRASONOGRAFIA DELLE ghiANDOLE SALIVARI NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA**

A. Finucci<sup>1</sup>, V.C. Iorgoveanu<sup>2</sup>, A. Gattamelata<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, R. Priori<sup>1</sup>, A. Iagnocco<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Roma, <sup>2</sup>Bucarest - RO

---

# CONTRIBUTO DI ECOGRAFIA E BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI NELLA DIAGNOSI DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: STUDIO SU UNA CASISTICA DI PAZIENTI ALL'ESORDIO DI MALATTIA

G. MIRABELLI, A. ALUNNO, F. LUCCIOLI, E. BARTOLONI, F. CANNARILE, V. VALENTINI, R. TERENCE, R. GERLI

*SSD Reumatologia, Dipartimento di Medicina. Università di Perugia*

**Scopo.** Accanto ai criteri classificativi del Consensus Group Americano-Europeo del 2002 per la sindrome di Sjögren (SS), nel 2012 sono stati pubblicati i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). In entrambi i set di criteri, la biopsia delle ghiandole salivari ha un ruolo chiave. Tuttavia, pur essendo noto il ruolo sia diagnostico che prognostico di tale indagine, emerge la necessità, trattandosi di una procedura invasiva, di identificare metodiche alternative. Recentemente è stato proposto l'inserimento dell'ecografia delle ghiandole salivari (SGUS, Salivary Gland Ultrasonography) nei criteri classificativi. L'SGUS consente un'analisi semi-quantitativa delle alterazioni strutturali ghiandolari mediante l'impiego di metodi di "scoring" diversi. Obiettivo dello studio è stato di valutare il contributo delle due procedure nella diagnosi di SS primaria in una casistica di pazienti all'esordio di malattia.

**Materiali e Metodi.** Venti donne affette da SS primaria sono state consecutivamente arruolate e sottoposte a valutazione clinica, sierologica, bioptica ed ecografica (Esaote Mylab, sonda lineare 7-10MHz). Il grado di interessamento parenchimale di ogni ghiandola (parotide e sottomandibolare destra e sinistra) è stato valutato mediante score 0-4. Il punteggio finale è stato calcolato sia come somma totale dello score di ogni ghiandola sia come score più alto tra le 4 ghiandole. Un cut-off ecografico  $\geq 2$  è stato considerato patologico. Il campione bioptico è stato valutato mediante colorazione con ematossilina/eosina per il focus score e il Tarpley score e mediante immunistochemica per i centri germinativi (GC).

**Risultati.** Non è stata riscontrata differenza significativa negli score istologici tra il gruppo con

ecografia positiva (score 2-4) e il gruppo con ecografia negativa (score 0-1).

Inoltre, 13/20 pazienti presentavano sia l'esame istologico (focus score  $\geq 1$ ) che l'esame ecografico positivo, 6/20 avevano solo l'esame bioptico positivo e 1 paziente solo l'esame ecografico positivo. L'ecografia non permetteva di discriminare i pazienti con focus score più alto. In 12/19 preparati istologici è stata riscontrata la presenza di GC e 9 tra questi avevano anche l'esame ecografico positivo.

Un solo paziente presentava biopsia positiva con elevato Tarpley score e presenza di GC in assenza di alterazioni US. Non sono emerse differenze cliniche e sierologiche nei pazienti con ecografia positiva o negativa.

**Conclusioni.** Il presente studio suggerisce che l'esame istologico delle ghiandole salivari minori non può essere sostituito dall'esame ultrasonografico nella valutazione dell'impegno ghiandolare in corso di SS primaria e supporta ulteriormente l'importanza dell'esame istologico come strumento diagnostico e prognostico.

Sicuramente, studi prospettici su ampie casistiche di pazienti non selezionati con sindrome secca sono necessari per valutare il grado di concordanza tra le due metodiche e confrontare l'eventuale valore prognostico dell'ecografia con quello, già noto, della biopsia delle ghiandole salivari. Emerge, infine, la necessità di rivedere ed unificare i metodi di scoring ecografico delle ghiandole salivari nella SS primaria.

**Keywords:** *Ecografia ghiandole salivari, Focus score, Sindrome di Sjögren.*

---

# ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI: VALORE PROGNOSTICO E CORRELAZIONI CON LE CARATTERISTICHE DI MALATTIA IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

N. LUCIANO, C. STAGNARO, D. MARTINI, F. FERRO, M. CAGNONI, L. LORENZINI,  
M. MOSCA, C. BALDINI

*UO Reumatologia, Università di Pisa*

**Scopo del lavoro.** Valutare il valore prognostico dell'indagine ecografica delle ghiandole salivari maggiori in una popolazione di pazienti con Sindrome di Sjögren (SS) primitiva e diversa durata di malattia, esplorando eventuali correlazioni tra le alterazioni ecografiche e gli indici bioumorali, istologici, l'attività di malattia ed il danno ad essa correlato.

**Materiali e Metodi.** Nello studio sono stati arruolati pazienti con diagnosi di SS primitiva (AECG 2002) e durata variabile di malattia. Oltre ai dati demografici e clinici dei pazienti e ai parametri bioumorali e istologici, in tutti i pazienti è stato ottenuto il flusso salivare non stimolato mediante scialometria.

Ad ogni paziente è stato somministrato il questionario per il calcolo dell'indice ESSPRI e sono stati calcolati l'attività di malattia (ESSDAI) e il danno (SSDDI). L'esame ecografico è stato eseguito dallo stesso operatore (sonda lineare 7.5-10 MHz). L'impegno ultrasonografico ghiandolare è stato stimato mediante una versione modificata dello score di De Vita (1992) in accordo con il quale la disomogeneità del parenchima ghiandolare delle parotidi e delle sottomandibolari è stata differenziata in lieve, moderata, severa e grossolana. Sono state inoltre misurate dimensioni ghiandolari, presenza di fibrosi, visibilità dei margini, presenza di linfonodi e calcificazioni.

**Risultati.** Nello studio sono stati arruolati 165 pazienti di età media di  $56 \pm 14$  e durata di malattia media di  $5 \pm 6$  anni. Disomogeneità di grado seve-

ro o grossolano sono state rilevate nel 50,2% dei pazienti; lo score assegnato alla disomogeneità parenchimale è risultato significativamente correlato ( $p < 0,001$ ) con l'ipergammaglobulinemia, il focus score alla biopsia e con l'ESSDAI.

Inoltre il punteggio di disomogeneità ha mostrato una correlazione inversa con età alla diagnosi, con i livelli di C4 e con il flusso salivare non stimolato, mentre non si sono osservate correlazioni significative con l'età di inclusione nello studio e l'indice ESSPRI.

Il grado di disomogeneità parenchimale è inoltre risultato significativamente più alto ( $p < 0,01$ ) nei soggetti con positività per anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, Fattore Reumatoide e presenza di centri germinativi nella biopsia delle ghiandole salivari minori. La presenza di fibrosi e la riduzione delle dimensioni ghiandolari sono invece risultate correlate alla durata di malattia, ai valori dello score SSDDI e alla compromissione del flusso ghiandolare.

**Conclusioni.** Lo studio dimostra come l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori rappresenti non solo uno strumento diagnostico ma anche uno strumento per la stratificazione prognostica dei pazienti con SS, in particolare in virtù delle sue associazioni/correlazioni con fattori bioumorali e istologici potenzialmente associati ad aumento del rischio linfoproliferativo.

**Keywords:** *Ecografia ghiandole salivari, Sindrome di Sjögren, Linfoma.*

---

# LIVELLI SIERICI PERSISTENTI E NON FLUTTUANTI DI CRIOGLOBULINE SONO CARATTERISTICI DELLA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA (pSS): UNO STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO

L. CORAZZA<sup>1</sup>, L. QUARTUCCIO<sup>1,2</sup>, S. GANDOLFO<sup>2</sup>, S. DE VITA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Udine;*

<sup>2</sup>*Clinica di Reumatologia, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine*

**Obiettivo.** La crioglobulinemia è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di linfoma nella pSS ed è una caratteristica delle forme più aggressive di malattia sistemica. Scopo dello studio è descrivere le caratteristiche della crioglobulinemia nella pSS e valutare l'associazione con la vasculite crioglobulinemica (CV) definita secondo i criteri classificativi della CV.

**Metodi.** È stata valutata secondo la metodica standard la presenza di crioglobuline sieriche (SC) in almeno una determinazione in 271 pazienti con pSS (61 maschi e 210 femmine, età media 51±14 (SD) anni) e, laddove positive, si è valutato il soddisfacimento dei criteri classificativi del 2011 per CV.

**Risultati.** 144 pazienti (53.1%) (17 maschi e 127 femmine) sono stati testati per SC. SC risultavano ripetutamente presenti in 28/144 pazienti (19.4%), con una mediana di tre determinazioni (range 2-33) per paziente. Il primo test positivo è stato riscontrato dopo 55 mesi dalla diagnosi di pSS (mediana 22 mesi, range 0-204 mesi). In 14/28 casi (50%), la presenza di SC era fluttuante, mentre in 14/28 casi (50%) SC erano persistentemente positive in tutte le determinazioni. In questo secondo gruppo, in particolare, 3/14 pazienti mostravano la scomparsa di SC dopo terapie anti B-cellulari, mentre SC tornavano nuovamente positive in 2/3 casi nel successivo follow-up.

SC erano di tipo II in 11/28 (39.3%) pazienti (8/11 persistentemente positivi, 72.7%, 3/11 fluttuanti 27.3%), e di tipo III in 7/28 pazienti (2/7 persi-

stentemente positive, 28.6%, 5/7 fluttuanti, 71.4%); in 10/28 casi, la tipizzazione delle SC non è stata eseguita per insufficiente criocrito e queste risultavano persistenti in 4/10 (40%), o fluttuanti in 6/10 (60%) casi. Un linfoma è stato diagnosticato in 10/28 (55,5%) pazienti, mentre una sialoadenite mioepiteliale (MESA) nelle ghiandole salivari maggiori o minori è stata riscontrata in 8/18 (44.5%) pazienti. Pazienti con SC positive soddisfacevano i criteri classificativi per CV in 16/28 casi (57.1%), (16/144, 11.1%). SC erano di tipo II in 8/16 (50%), mentre di tipo III in 2/16 (12.5%) (6/16 non erano state tipizzate) dei pazienti con pSS-CV. CV era più frequente in pSS che mostravano persistenti CS (11/14, 78,6%) rispetto a pSS con fluttuanti CS (5/14, 35,7%) (p=0,02, Pearson). 11/16 pazienti pSS-CV mostravano disordine linfoproliferativo, un chiaro linfoma in 6/16 (54,5%); diagnosi di linfoma era presente invece in 4/12 (33.3%) pazienti con pSS e sola SC.

**Conclusioni.** Livelli sierici persistenti e non fluttuanti di SC costituiscono una caratteristica biologica di selezione monoclonale dei cloni B-cellulari che producono SC, di formazione di tessuto MALT ectopico e sviluppo di CV. Poiché CV è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di linfoma, SC dovrebbero essere ripetutamente determinate durante il follow-up dei pazienti con pSS al fine di identificare il subset a maggiore rischio di complicanze sistemiche o evoluzione in linfoma.

**Keywords:** *Crioglobulinemia, Linfoma, Sjögren.*



---

# DANNO GHIANDOLARE ED EXTRAGHIANDOLARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: PREVALENZA, CORRELAZIONI CLINICO-SIEROLOGICHE E IMPATTO SULLA PERCEZIONE SOGGETTIVA DELLA MALATTIA DA PARTE DEI PAZIENTI. STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO.

C. BALDINI<sup>1</sup>, L. QUARTUCCIO<sup>2</sup>, E. BARTOLONI BOCCI<sup>3</sup>, R. PRIORI<sup>4</sup>, F. CARUBBI<sup>5</sup>, A. ALUNNO<sup>3</sup>, R. GIACOMELLI<sup>5</sup>, R. GERLI<sup>3</sup>, G. VALESINI<sup>4</sup>, S. DE VITA<sup>2</sup>, S. BOMBARDIERI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia, Università di Pisa;

<sup>2</sup>UO Reumatologia, DSMB, Università di Udine;

<sup>3</sup>UO Reumatologia, Università di Perugia;

<sup>4</sup>La Sapienza, Università di Roma;

<sup>5</sup>UO Reumatologia, Università dell'Aquila

**Scopo del lavoro.** La Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è una malattia cronica caratterizzata dallo sviluppo di un progressivo danno ghiandolare ed extraghiandolare. Studi finalizzati a caratterizzare lo sviluppo del danno in corso di malattia e il suo impatto sulla qualità della vita dei pazienti sono relativamente scarsi. Obiettivi di questo lavoro sono stati:

- 1) Descrivere le manifestazioni di danno ghiandolare ed extraghiandolare in un'ampia coorte di pazienti affetti da pSS analizzando eventuali associazioni e correlazioni tra la prevalenza e la tipologia del danno ghiandolare ed extraghiandolare e le caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche dei pazienti;
- 2) Valutare l'impatto del danno ghiandolare ed extraghiandolare sulla percezione soggettiva della malattia da parte dei pazienti.

**Materiali e Metodi.** Disegno di studio: multicentrico osservazionale, prospettico. Criteri di inclusione: diagnosi di pSS (AECG 2002). Sono state registrate le principali caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche dei pazienti mediante cartella clinica costruita ad hoc.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a scialometria per valutare la compromissione del flusso salivare. L'attività di malattia è stata misurata mediante ESSDAI. All'inclusione nello studio tutti i pazienti hanno completato l'ESSPRI questionnaire. Il danno è stato valutato globalmente mediante l'SSDDI e per dominio raccogliendo informazioni su: numero di denti persi, posizionamento di protesi fisse o mobili, test di studio del film lacrimale, storia

di ulcere corneali, cataratta, blefarite cronica, impianto di plugs.

**Risultati.** Nello studio sono stati arruolati 360 soggetti con durata media di malattia di  $6\pm 7$  anni. Il 58.9% (212/360) dei pazienti presentava SSDDI uguale o superiore a 1, mentre solo 148/360 avevano un SSDDI=0. L'SSDDI (medio $\pm$ D.S) era pari a  $1.6\pm 2$ . Le manifestazioni di danno più frequenti sono risultate quelle ghiandolari: perdita di denti (24.4%), flusso salivare  $<1.5$  ml/15' (40%), cataratta (14.3%), ulcere corneali (7.2%), ipolacrimia (38.6%). A livello sistemico abbiamo osservato: danno neurologico nel 5% dei casi, fibrosi polmonare nel 2.7%, danno renale nel 2.5% e danno del SNC nello 0.6%.

L'SSDDI totale correlava significativamente con età alla diagnosi ( $r=0.25$ ,  $p<0.0001$ ) e durata di malattia ( $r=0.20$ ,  $p<0.0001$ ). Il danno sistemico è risultato significativamente più alto nei pazienti con C4 ridotto, crioglobuline e ESSDAI più elevato. Una forte correlazione è emersa tra danno e ESSPRI ( $r=0.71$ ,  $p<0.0001$ ).

**Conclusioni.** Lo studio ha documentato come nei pazienti con pSS le manifestazioni di danno siano comuni e influenzino significativamente la percezione soggettiva della malattia. L'attività di malattia rappresenta un fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di danno su cui è possibile ipotizzare linee di intervento terapeutico sempre più efficaci.

**Keywords:** Sindrome di Sjögren, Danno, Patient reported outcome.

---

# RISCHIO CARDIOVASCOLARE SUBCLINICO IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

A. BATTICCIOTTO<sup>1</sup>, F. RIGAMONTI<sup>1</sup>, L. BOCCASSINI<sup>1</sup>, F. ATZENI<sup>1</sup>, M. ANTIVALLE<sup>1</sup>, L. GIANTURCO<sup>2</sup>, M. BATTELLINO<sup>1</sup>, R. TALOTTA<sup>1</sup>, M. TURIEL<sup>2</sup>, A. DORIA<sup>1</sup>, P. SARZI-PUTTINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano;

<sup>2</sup>UO Cardiologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano;

<sup>3</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** Diversi studi hanno riportato un'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare (CV) nei pazienti affetti da patologie autoimmuni sistemiche. Il riscontro di alterazioni CV precoci sembra sia indipendente dai fattori di rischio tradizionali e probabilmente legato alla genesi infiammatoria di patologie quali il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide. A tutt'oggi sono piuttosto limitati gli studi che valutano tali alterazioni nei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren primaria (pSS). Scopo del nostro studio è stato valutare, in una coorte di pazienti affetti da pSS, i markers ecografici e biochimici di interessamento CV subclinico.

**Materiali e Metodi.** Sono stati inclusi nello studio 53 pazienti (7 M e 46 F, età media 59.8 aa, range 43-80 aa e durata media di malattia 59.5 mesi, range 6-156 mesi) affetti da pSS, secondo i criteri AECG, senzasegni o sintomidi malattia CV in atto né anamnesi positiva per fattori di rischio CV classici ed un gruppo omogeneo di controllo composto da 22 soggetti sani (16F e 6M p=0.14, età media 59.25 aa range 54-61 aa, p=0.8). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad analisi ultrasonografica della carotide comune con ecografo My Lab 60 (Esaote, Florence, Italia sonda-lineare di 2-9 MHz) equipaggiato con software in radiofrequenza denominati RF-QAS (Quality Arterial Stiffness) e RF-QIMT (Quality Intima Media Thickness) validato indice di aterosclerosi subclinica il primo e

marker precoce di aterosclerosi il secondo. Le acquisizioni ecocardiografiche trans-toraciche e la valutazione del flusso di riserva coronarica (RFC), quale marker diagnostico altamente sensibile di coronaropatia, sono state eseguite, in un sottogruppo di pazienti, con ecografo IE33 (Philips Medical Systems, sonde da 1-2 MHz e da 3-8 MHz). I livelli plasmatici di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), quale markers di funzionalità endoteliale, sono stati determinati mediante cromatografia liquida ad alta prestazione.

**Risultati.** La valutazione cardiologica dei due gruppi ha dimostrato che i pazienti affetti da pSS presentano valori di PWV medi e livelli sierici di ADMA statisticamente superiori a quelle dei controlli ( $9.2 \pm 1.8$  m/s vs  $6.8 \pm 0.9$  m/s  $p < 0.0001$  e  $0.76 \pm 0.07$   $\mu$ M vs  $0.54 \pm 0.05$   $\mu$ M  $p < 0.0001$ ). I valori medi di RFC, seppur non patologici, si sono rivelati inferiori a quelli del gruppo di controllo ( $2.6 \pm 0.23$  vs  $3.2 \pm 0.32$   $p < 0.0001$ ) ed infine, seppur senza differenze statisticamente significative i valori medi di QIMT, erano superiori alla norma in 88,7% (47/53 vs 12/22  $p = 0,001$ ) dei pazienti.

**Conclusioni.** I nostri risultati dimostrano che i pazienti affetti da pSS presentano alterazioni CV subcliniche che suggeriscono una precoce disfunzione dell'endotelio vascolare sia una riduzione dell'elasticità arteriosa.

**Keywords:** Sjögren, Cardiovascolare.

---

# ULTRASONOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

A. FINUCCI<sup>1</sup>, V.C. IORGOVEANU<sup>2</sup>, A. GATTAMELATA<sup>1</sup>, G. VALESINI<sup>1</sup>, R. PRIORI<sup>1</sup>, A. IAGNOCCO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma; <sup>2</sup>Spitalul Sfanta Maria, Bucarest, Romania

**Scopo dello studio.** Valutare il coinvolgimento delle ghiandole salivari nella sindrome di Sjögren primaria, utilizzando l'ultrasonografia.

**Pazienti e Metodi.** Le ghiandole salivari maggiori di pazienti consecutivi affetti da sindrome di Sjögren primaria (1) e di controlli sani sono state esaminate da un ecografista esperto, in cieco rispetto ai dati clinici.

Lo studio ultrasonografico è stato effettuato utilizzando un ecografo MyLab70 XVG (Esaote, Italia) munito di sonda lineare multifrequenza (4-13 MHz). Le ghiandole parotidi e sottomandibolari sono state valutate bilateralmente, analizzando l'omogeneità ecostrutturale della ghiandola, la regolarità dei bordi, la presenza e le dimensioni di aree di ipocogenicità, la presenza di bande iperecogene ed applicando uno score semiquantitativo da 0 a 4 per ogni ghiandola, in base alle alterazioni riscontrate (2). Successivamente è stato quindi calcolato uno score ultrasonografico globale, sommando gli score ottenuti dalla valutazione delle quattro ghiandole (2).

**Risultati.** Sono state studiate 328 ghiandole salivari di 82 pazienti con SS [80 donne (97,6%); età media 53.5 anni (DS:12.3); durata media di malattia 21 mesi IQR: 6-43] e 116 ghiandole di 29 individui sani di pari età [21 donne (72,4%); età media 48.7 anni (DS13.5)]. L'ecografia ha dimostrato la presenza di alterazioni in 80 pazienti con SS (97,6%); a livello ghiandolare, si sono riscontrate anomalie a carico di 272 ghiandole (82,9%) (ghiandola parotide destra: 69 casi; parotide sinistra 64; sottomandibolare destra: 70; sottomandibolare sinistra: 69).

Inoltre, sono state evidenziate alterazioni ultraso-

nografiche in 12 soggetti sani (41,1%); a livello ghiandolare anomalie sono state rilevate in 21 ghiandole (43,75%) (ghiandola parotide destra: 3 casi; parotide sinistra: 4; sottomandibolare destra: 8; sottomandibolare sinistra: 6).

Lo score US medio nei pazienti con SS è stato 8.45 (DS 4.06, range 0-16). Per i controlli sani è stato registrato uno score US medio di 0,79 (DS 1,11, range 0-4).

L'ecografia delle ghiandole salivari consente di discriminare i pazienti con SS dai controlli sani (AUC=0.961) e, con un cut-off point dello score ultrasonografico >2, l'ecografia ha una sensibilità dell'89% e una specificità del 93.1%.

**Conclusioni.** L'ecografia è una tecnica di imaging utilizzabile nella valutazione delle alterazioni a carico delle ghiandole salivari nei pazienti con sindrome di Sjögren primaria e può rappresentare una valida opportunità come modalità di imaging di primo livello nella diagnostica della patologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Shiboski S.C., Shiboski C.H., Criswell L. et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 475-87.
2. Salaffi F, Argalia G, Carotti M et al. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1229-36.

**Keywords:** *Sindrome di Sjögren, Ultrasonografia, Ghiandole salivari.*

---

## **COMUNICAZIONI ORALI**

### **SCLERODERMIA (1)**

*Moderatori: N. Del Papa (Milano), V. Riccieri (Roma)*

#### **SCCA-IgM AUMENTATO NEI PAZIENTI SCLERODERMICI CON RIDUZIONE DI DLCO: UN NUOVO MARCATORE SIERICO DI COINVOLGIMENTO POLMONARE?**

E. Zanatta, A. Martini, A. Biasiolo, E. Pigatto, P. Polito, K. Bourji, L. Punzi,  
P. Pontisso, F. Cozzi  
*Padova*

#### **CHEMERIN SERUM LEVELS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A NOVEL MARKER OF EARLY AND ACTIVE DISEASE?**

C. Chighizola, E. Raschi, T. Schioppo, C. Artusi, F. Ingegnoli, M.O. Borghi, P.L. Meroni  
*Milano*

#### **SEMAFORINA 3E (Sema3E) CIRCOLANTE: NUOVO BIOMARKER PER LA DISREGOLAZIONE DEL CONTROLLO DEL TONO VASCOLARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)?**

C. Mazzotta, E. Romano, S. Bellando-Randone, M. Manetti, A. Radicati, J. Blagojevic,  
M. Matucci Cerinic, S. Guiducci  
*Firenze*

#### **IL COINVOLGIMENTO CUTANEO NELLA SCLERODERMIA: CORRELAZIONI CON L'INFILTRATO CELLULARE**

S.L. Bosello, S. Alivernini, G. Lama, G. De Luca, G. Berardi, M. Rucco, G. Canestrari,  
F. Parisi, G. Sica, G. Ferraccioli  
*Roma*

#### **SCLEROSI SISTEMICA E INQUINANTI ATMOSFERICI: ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE A IDROCARBURI E PARTICOLATO E MANIFESTAZIONI CLINICHE DI MALATTIA**

S.L. Bosello, M. Bocci, G. De Luca, G. Berardi, G.B. Canestrari, M. Rucco, F. Parisi,  
A. Poscia, D. La Milia, U. Moscato, G. Ferraccioli  
*Roma*

#### **VALUTAZIONE DELLA VASODILATAZIONE DEL MICROCIRCOLO MEDIATA DAL SISTEMA NEUROVEGETATIVO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA, VALUTATA MEDIANTE FLUSSIMETRIA LASER-DOPPLER**

C. Rotondo, M. Nivuori, A. Chialà, E. Praino, L. Coladonato, M. Giannini, N. Lascaro,  
R. Fanizzi, N. Lacarpia, D. Natuzzi, R. Bizzoca, G. Lapadula, F. Iannone  
*Bari*

---

# SCCA-IgM AUMENTATO NEI PAZIENTI SCLERODERMICI CON RIDUZIONE DI DLCO: UN NUOVO MARCATORE SIERICO DI COINVOLGIMENTO POLMONARE?

E. ZANATTA<sup>1</sup>, A. MARTINI<sup>2</sup>, A. BIASIOLO<sup>2</sup>, E. PIGATTO<sup>1</sup>, P. POLITO<sup>1</sup>, K. BOURJI<sup>1</sup>, L. PUNZI<sup>1</sup>, P. PONTISSO<sup>2</sup>, F. COZZI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova;

<sup>2</sup>Clinica Medica 5, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** La sclerosi sistemica (SSC) è una connettivite caratterizzata da fibrosi cutanea e di organi viscerali. Lo sviluppo di interstiziopatia polmonare (ILD) condiziona negativamente la prognosi dei pazienti. La riduzione del test di diffusione del CO (DLCO) rappresenta l'alterazione funzionale più precoce nella ILD. L'individuazione di marcatori sierici predittivi dello sviluppo di ILD nella SSC è ancora argomento dibattuto. Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) è un inibitore delle serin proteasi la cui espressione è aumentata nel tessuto polmonare dei pazienti con ILD idiopatica e correla con la riduzione della diffusione del DLCO. A livello sierico SCCA è presente in forma libera e immunocomplessata con IgM. Scopo dello studio è stato quello di valutare i livelli sierici di SCCA in un gruppo di pazienti affetti da SSc, correlandoli con i differenti subsets di malattia e con i principali impegni clinici.

**Materiali e Metodi.** Lo studio è stato condotto in 40 pazienti, 31 donne e 9 uomini affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013), di età media di 55±2 anni e con una durata media di malattia di 14±8 anni. Presentavano la forma limitata di SSc nel 58% dei casi, la forma diffusa nel 42%. Gli anticorpi antinucleo erano positivi in tutti i pazienti, con specificità anticentromero nel 40% dei casi, anti-Scl70 nel 35%, anti-RNAPolimerasiIII nel 7%, aspecifici nel 18%. Come parametri di valutazione clinica sono stati considerati l'avascular score capillaroscopico, lo skin score modificato sec. Rodnan, le prove di funzionalità respiratoria, la riserva coronarica, e la PAPs all'ecocardi Doppler. I livelli sierici

di SCCA-IgM (AU/ml) e SCCA libera (ng/ml) sono stati misurati nei 40 pazienti con Kit ELISA validato.

**Risultati.** I livelli sierici di SCCA-IgM e SCCA libera sono risultati aumentati rispetto ai range di normalità del nostro laboratorio in 14 pazienti sclerodermici (35%). Non sono state individuate differenze significative nei livelli di SCCA libera e SCCA-IgM tra i pazienti con forma diffusa e limitata di malattia, né correlazioni significative con i valori di skin score, score capillaroscopico, riserva coronarica e PAPs.

SCCA-IgM è risultata aumentata in modo statisticamente significativo nei pazienti con ridotti valori di DLCO (<75%) rispetto a quelli con valori nei limiti di norma (p<0.05); i livelli di SCCA libera sono risultati pure aumentati nei pazienti con DLCO <75%, con differenza ai limiti della significatività (p=0.05). I livelli di SCCA-IgM e SCCA libera non correlavano con i restanti test di funzionalità respiratoria.

**Conclusioni.** I livelli sierici di SCCA-IgM e SCCA libera sono risultati aumentati in un gruppo di pazienti con SSc. I casi con ridotta diffusione di DLCO, l'alterazione più precoce in corso interstiziopatia polmonare, hanno mostrato valori sierici di SCCA-IgM significativamente aumentati, suggerendo il ruolo patogenetico che questa molecola potrebbe avere negli stadi iniziali della ILD sclerodermica.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma Ag, Interstiziopatia polmonare, Sclerosi sistemica.

---

# CHEMERIN SERUM LEVELS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A NOVEL MARKER OF EARLY AND ACTIVE DISEASE?

C. CHIGHIZOLA<sup>1</sup>, E. RASCHI<sup>2</sup>, T. SCHIOPPO<sup>3</sup>, C. ARTUSI<sup>3</sup>, F. INGEGNOLI<sup>3</sup>, M.O. BORGHI<sup>1</sup>, P.L. MERONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milano;

<sup>2</sup>Istituto Auxologico Italiano, Milano;

<sup>3</sup>Università di Milano

**Aim of the study.** Systemic sclerosis (SSc, scleroderma) is a chronic systemic autoimmune disorder characterized by tissue fibrosis, microvasculopathy and immune activation. The excessive deposition of extracellular matrix is mediated by activated fibroblasts; the nuclear orphan peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) has been identified as a master negative regulator of fibroblast activation. PPAR- $\gamma$  expression and activity has been shown to be impaired in scleroderma patients, being inversely related to transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in lesional tissues. Recently, PPAR- $\gamma$  has been shown to induce chemerin expression and secretion in mesenchymal stem cells as well as in non-adipogenic cells. Chemerin, which is expressed mainly by epithelial cells and adipocytes, but also by chondrocytes and fibroblasts, belongs to the family of adipokines, a class of molecules involved in adipogenesis promotion. The working hypothesis of this study envisaged that chemerin expression might be impaired in SSc; the aim of this study was to test such hypothesis evaluating the serum levels of chemerin in a cohort of scleroderma patients.

**Materials and Methods.** Fifty-five patients with a SSc diagnosis conforming to 2013 ACR/EULAR classification criteria (22 with diffuse cutaneous SSc [dcSSc] and 33 with limited cutaneous SSc [lcSSc]) were recruited. As controls, 15 patients with primary Raynaud's phenomenon (RP) and 9 healthy subjects were included.

The serum levels of chemerin were determined by a commercial ELISA assay (R&D Quantikine) following manufacturer instructions. The concentrations of chemerin were expressed in ng/ml.

Statistical analysis was performed with STATA-10, p-values below 0.05 were considered statistically significant.

**Results.** Scleroderma patients displayed higher chemerin serum levels as compared to healthy subjects, a difference which approached statistical significance ( $p=0.065$ ), while subjects with SSc and those with RP presented similar chemerin levels. No significant difference in serum chemerin emerged between subjects carrying dcSSc and those with lcSSc nor subgrouping the patients upon the autoantibody profile.

No significant relationship was found between chemerin and age. However, chemerin levels were found to significantly correlate with disease activity ( $p=0.0063$ ,  $r=0.37$ ). In particular, patients with a disease duration shorter than the median value of 48 months displayed significantly lower chemerin levels as compared to subjects with a longer disease duration ( $p=0.0008$ ).

When scleroderma patients were classified in four groups upon disease duration quartile values, chemerin values significantly predicted this classification at linear regression analysis ( $p=0.043$ , 95% CI 0.35-20.20).

**Conclusions.** These data suggest that the serum levels of chemerin are reduced in the early and active stages of scleroderma, increasing once the disease progresses. Such findings support the potential involvement of chemerin in SSc, making future studies necessary to better understand its physiopathological role.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Biomarcatore, Chemerina.

---

# SEMAFORINA 3E (Sema3E) CIRCOLANTE: NUOVO BIOMARKER PER LA DISREGOLAZIONE DEL CONTROLLO DEL TONO VASCOLARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)?

C. MAZZOTTA<sup>1</sup>, E. ROMANO<sup>1</sup>, S. BELLANDO-RANDONE<sup>1</sup>, M. MANETTI<sup>2</sup>, A. RADICATI<sup>1</sup>,  
J. BLAGOJEVIC<sup>1</sup>, M. MATUCCI CERINIC<sup>1</sup>, S. GUIDUCCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Medicina Sperimentale e Clinica Divisione di Reumatologia, Firenze;*

<sup>2</sup>*Medicina Sperimentale e Clinica Sezione di Anatomia e Istologia, Firenze*

**Scopo del lavoro.** La sclerosi sistemica è caratterizzata da una disregolazione del controllo del tono vascolare e da difettiva angiogenesi inducendo ischemia severa con perdita dei capillari. Nel complesso sistema di interconnessione fra nervi e vasi sanguigni, emergenti evidenze suggeriscono come alcune proteine coinvolte nella modulazione dello sviluppo e della trasmissione assonale, come la classe molecolare delle semaforine III, siano anche coinvolte nella regolazione dei processi angiogenetici. A livello delle cellule endoteliali, Sema3E modula le adesioni focali regolando il citoscheletro e portando alla morte cellulare. Lo scopo di questo studio è stato valutare se i livelli sierici di Sema3E in soggetti SSc, Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) e nei soggetti con fenomeno di Raynaud primario (pRP) correlasse con il coinvolgimento vascolare e, valutare in vitro, l'effetto antiangiogenetico di Sema3E su cellule endoteliali microvascolari sane (H-MVEC).

**Materiali e Metodi.** Sema3E è stata dosata tramite ELISA in 102 soggetti con pRP senza positività autoanticorpale e senza alterazioni videocapillaroscopiche (NVC), 100 SSc, 48 VEDOSS e 104 controlli paragonabili per età e sesso. I pazienti SSc sono stati classificati secondo i patterns NVC (early, active e late) e per la presenza/assenza di ulcere digitali. I livelli di Sema3E sono stati espressi come mediana e range e comparati con Mann-Whitney U test. Le H-MVEC sono state stimulate con 6 sieri SSc, 6 pRP, 6 VEDOSS e 6 controlli sani in presenza/assenza di Sema3E [100 ng/ml] valutando a 24 e 48 ore la morfogenesi capillare su Matrigel.

**Risultati.** I livelli di Sema3E sono significativamente aumentati nei pRP (mediana 1.00 ng/mL, range 0.00-5.84 ng/mL), VEDOSS (mediana 0.79 ng/mL, range 0.00-1.45 ng/mL) e SSc (mediana 0.85 ng/mL; range 0.00-18.01 ng/mL) rispetto ai controlli (mediana 0.55 ng/mL, range 0.00-1.47 ng/mL). Sema3E è significativamente più alta nei pRP rispetto ai VEDOSS. Negli SSc con NVC early, i livelli di Sema3E sono significativamente aumentati (mediana 1.16 ng/mL range 0.63-9.53 ng/mL) rispetto a SSc con NVC late (mediana 0.75 ng/mL range 0.00-3.78 ng/mL,  $p=0.028$ ). Inoltre Sema3E è significativamente elevata in SSc senza ulcere (mediana 0.98 ng/mL, range 0.00-18.01 ng/mL) rispetto agli SSc con ulcere (mediana 0.79 ng/mL, range 0.00-3.78 ng/mL,  $p=0.038$ ). Sema3E è significativamente incrementata nei pRP rispetto agli SSc con NVC late e agli SSc con ulcere digitali. In vitro Sema3E ha indotto una regressione significativa della capacità angiogenetica delle H-MVEC sia in condizioni basali che nelle diverse condizioni di coltura.

**Conclusioni.** I livelli di Sema3E sono significativamente incrementati in pRP, VEDOSS e pazienti SSc, in particolare nei pazienti senza ulcere digitali e con pattern NVC early. In vitro Sema3E ha mostrato proprietà antiangiogenetiche e potrebbe pertanto essere coinvolta nelle modificazioni iniziali del controllo dei meccanismi neuro-vascolari inducendo una disregolazione del tono vascolare.

**Keywords:** *Angiogenesi, Sclerosi sistemica, Semaforine.*

---

# IL COINVOLGIMENTO CUTANEO NELLA SCLERODERMIA: CORRELAZIONI CON L'INFILTRATO CELLULARE

S.L. BOSELLO<sup>1</sup>, S. ALIVERNINI<sup>1</sup>, G. LAMA<sup>2</sup>, G. DE LUCA<sup>1</sup>, G. BERARDI<sup>1</sup>, M. RUCCO<sup>1</sup>, G. CANESTRARI<sup>1</sup>, F. PARISI<sup>1</sup>, G. SICA<sup>2</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica, Roma;*

<sup>2</sup>*Istituto di Istologia ed Embriologia, Università Cattolica, Roma*

**Scopo dello studio.** La presenza di un infiltrato cutaneo cellulare mononucleato è stato riportato in corso sclerosi sistemica (SSc). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza e la distribuzione dell'infiltrato cellulare infiammatorio in campioni di cute clinicamente coinvolta e non coinvolta di pazienti con SSc.

**Materiali e Metodi.** È stata effettuata un'analisi immunohistochimica per valutare la presenza di cellule CD68, CD20 e CD3 positive in campioni appaiati di cute clinicamente coinvolta (avambraccio) e clinicamente non coinvolta (gluteo) di 20 pazienti con SSc. Le caratteristiche dell'infiltrato sono state correlate con le caratteristiche cliniche della malattia sclerodermica.

**Risultati.** In tutti i campioni di cute analizzati, l'infiltrato di cellule CD3, CD20 e CD68 positive era localizzato prevalentemente in zona perivascolare nella porzione media e profonda del derma.

In tutti i campioni era presente un infiltrato di cellule CD3 e CD68 positive e la conta media di cellule CD3+ e di cellule CD68+ era più alta nei campioni di cute clinicamente coinvolta (cellule CD3+:71.7±34.6 e CD68+:26.6±8.9) rispetto ai campioni di cute clinicamente non coinvolta (CD3+:45.7±36.0; CD68+:11.9±9.0), ( $p<0.0001$  per entrambi i confronti). Il numero medio di cellule CD68+ era significativamente più alto nei campioni di cute clinicamente coinvolta nei pazienti con malattia diffusa rispetto ai pazienti con malattia limitata, mentre non vi era differenza nella conta dell'infiltrato CD68+ nei campioni di cute clinicamente non coinvolta tra i due subset di malat-

tia. Inoltre nei campioni di cute clinicamente coinvolta, la conta di cellule CD68+ era più elevata nei pazienti con ulcere rispetto ai pazienti senza ulcere ( $p=0.05$ ).

Cellule CD20+ sono state trovate in 17 (60.7%) pazienti e in questi la conta delle cellule CD20+ era più elevata nei campioni di cute clinicamente coinvolta ( $4.7\pm5.9$ ) rispetto ai campioni di cute clinicamente non coinvolta ( $1.9\pm2.9$ ;  $p=0.04$ ). Inoltre il numero di cellule CD20+ era paragonabile nei campioni di cute clinicamente coinvolta di pazienti con malattia diffusa ( $4.9\pm6.4$ ) rispetto ai pazienti con malattia limitata ( $4.3\pm4.0$ ), ma le cellule CD20 positive erano presenti nei campioni di cute non coinvolta solamente nei pazienti con malattia diffusa. Infine i pazienti con malattia early presentavano nei campioni di cute clinicamente coinvolta un maggior numero di cellule CD20+ ( $6.3\pm6.5$ ) rispetto ai pazienti con malattia di lunga durata ( $1.2\pm0.9$ ), ( $P=0.009$ ).

**Conclusioni.** I nostri risultati confermano che un infiltrato di cellule mononucleate è presente nei campioni di cute clinicamente coinvolta e non, di pazienti affetti da sclerosi sistemica. Il gradiente di distribuzione tra i campioni di cute clinicamente coinvolta e clinicamente non coinvolta suggerisce un ruolo dell'infiltrato infiammatorio nel determinare le modificazioni cutanee in corso di malattia sclerodermica. Probabilmente le cellule mononucleate svolgono un ruolo chiave nell'indurre e mantenere il meccanismo di fibrosi cutanea.

**Keywords:** *Infiammazione, Linfociti, Macrofagi.*



---

# SCLEROSI SISTEMICA E INQUINANTI ATMOSFERICI: ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE A IDROCARBURI E PARTICOLATO E MANIFESTAZIONI CLINICHE DI MALATTIA

S.L. BOSELLO<sup>1</sup>, M. BOCCI<sup>1</sup>, G. DE LUCA<sup>1</sup>, G. BERARDI<sup>1</sup>, G. CANESTRARI<sup>1</sup>, M. RUCCO<sup>1</sup>, F. PARISI<sup>1</sup>, A. POSCIA<sup>2</sup>, D. LA MILIA<sup>2</sup>, U. MOSCATO<sup>2</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica, Roma;*

<sup>2</sup>*Istituto di Igiene Pubblica, Università Cattolica, Roma*

**Scopo dello studio.** In corso di sclerodermia sono stati descritti nei diversi paesi un certo numero di cluster geografici suggerendo un possibile ruolo degli inquinanti ambientali. Recentemente è stata riportata una correlazione tra incidenza di trombosi venosa profonda e l'esposizione a maggiori concentrazioni di PM10. Lo scopo del nostro studio, pertanto, è stato quello di valutare la possibile associazione tra inquinamento ed esposizione ambientale, in particolare a idrocarburi e particolato (PM10), e la malattia sclerodermica nella regione Lazio.

**Materiali e Metodi.** 140 pazienti affetti da sclerosi sistemica hanno completato un questionario autovalutativo, validato da un gruppo di esperti con la metodica Delphi per studiare il rischio potenziale dell'esposizione a inquinanti prima e durante la comparsa della malattia. Il questionario è stato inoltre completato da 110 controlli sani paragonabili per sesso e per età. Per ciascuna delle aree geografiche provinciali è stata effettuata un'analisi di geolocalizzazione e gli indirizzi di residenza dei pazienti e dei controlli sono stati geocodificati con Google Maps. Le concentrazioni medie di PM10 e di benzene sono state calcolate utilizzando i dati di monitoraggio di 40 diverse centraline per il PM10 (23 nella zona di Roma, 4 per Latina, 8 per Frosinone, 2 su Rieti, 3 per Viterbo) e 15 centraline per il benzene (11 a Roma, 1 per Latina, Frosinone, Rieti e Viterbo rispettivamente).

**Risultati.** La concordanza tra i diversi esperti per la validazione del questionario è risultata essere del 94%, (Inter-observer K Cohen test=0.8019;

p<0.01). La non omogenea distribuzione temporale (1999-2014) e spaziale delle centraline di benzene e di PM10 nel territorio regionale ha limitato lo studio dell'esposizione ambientale. L'analisi delle concentrazioni ha evidenziato un'esposizione a concentrazioni significativamente più elevate di benzene e di particolato nei pazienti con SSc (benzene:  $3.1 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , particolato:  $35.1 \pm 8.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) rispetto ai controlli (benzene:  $2.1 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , particolato:  $30.0 \pm 7.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), [benzene:  $P < 0.0001$ , particolato:  $p = 0.007$ ], prendendo in considerazione i due anni antecedenti all'insorgenza del fenomeno di Raynaud. Inoltre i pazienti con malattia diffusa sono stati esposti a più alte concentrazioni di benzene ( $8.5 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) rispetto ai pazienti con malattia limitata ( $4.97 \pm 2.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), ( $p = 0.02$ ). Inoltre i livelli di benzene correlavano direttamente con lo skin score ( $R = 0.3$ ,  $p = 0.05$ ) e inversamente con i livelli di DLCO ( $R = -0.36$ ,  $p = 0.04$ ), mentre i livelli di PM10 correlavano direttamente con il punteggio capillaroscopico CSURI ( $R = 0.5$ ,  $p = 0.04$ ).

**Conclusioni.** Questo studio pilota ha permesso di validare tramite metodica Delphi un questionario per valutare l'esposizione a fattori ambientali e voluttuari nei pazienti sclerodermici. I risultati di questo studio suggeriscono che sia PM10 sia il benzene possano svolgere un ruolo nel determinismo e nella progressione della patologia sclerodermica, in particolare nel danno fibrotico ed endoteliale e nelle manifestazioni cutanee della malattia.

**Keywords:** *Sclerodermia, Inquinamento ambientale, Patogenesi.*

---

# VALUTAZIONE DELLA VASODILATAZIONE DEL MICROCIRCOLO MEDIATA DAL SISTEMA NEUROVEGETATIVO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA, VALUTATA MEDIANTE FLUSSIMETRIA LASER-DOPPLER

C. ROTONDO, M. NIVUORI, A. CHIALÀ, E. PRAINO, L. COLADONATO, M. GIANNINI, N. LASCARO, R. FANIZZI, N. LACARPIA, D. NATUZZI, R. BIZZOCA, G. LAPADULA, F. IANNONE

*'DIM - UO Reumatologia Universitaria, Università degli Studi Aldo Moro, Bari*

**Scopo del lavoro.** La sclerosi sistemica (SSc) è caratterizzata da una complessa vasculopatia con particolare coinvolgimento del microcircolo. È stato ampiamente dimostrato in precedenti studi che la disfunzione endoteliale ha un ruolo fondamentale nella vasculopatia sclerodermica. Sebbene ci sono molti studi sull'eventuale disfunzione del sistema nervoso autonomo nella SSc con risultati contrastanti; non vi sono evidenze sulla disregolazione della vasodilatazione mediata dal sistema neurovegetativo (VmSNV) nella SSc. Si è voluto studiare la VmSNV mediante flussimetria laser doppler nei pazienti con SSc.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 87 pazienti SSc e 22 soggetti sani. I pazienti SSc presentavano un'età media di  $52,7 \pm 16,2$  anni, con un durata di malattia di  $8,23 \pm 7,8$  anni. Il flussimetro laser-doppler dotato di 4 sonde riscaldabili è stato usato per misurare il flusso del microcircolo in corrispondenza della II, III, IV e V falange prossimale della mano non dominante. Si è voluto valutare la variazione del microcircolo digitale in seguito a stimolo di calore; registrando il flusso digitale al basale (BF) con sonde a temperatura di 34 gradi C e il flusso digitale medio indotto (IHF) dopo 4 minuti di riscaldamento con sonde alla temperatura di 44 gradi C. Il rapporto tra IHF e BF permette di valutare la VmSNV. I risultati sono espressi come medie delle 4 dita. I flussi sono espressi in unità perfusive (PU). I confronti tra gruppi sono stati eseguiti mediante il t-student test.

**Risultati.** La VmSNV risulta significativamente

ridotta nel gruppo di pazienti con SSc rispetto ai soggetti sani: rispettivamente  $2,2 \pm 1,4$  e  $4,8 \pm 2,7$ ;  $p=0,0001$ . Nei pazienti SSc si osserva che l'IHF è significativamente ridotto ( $118,6 \pm 54,3$  PU vs  $168 \pm 78$  PU;  $p=0,001$ ). Suddividendo il gruppo di pazienti SSc in base alla presenza o meno di alterazioni vascolari, si osserva un più basso IHF sia nei pazienti con pitting scars (PS) rispetto ai pazienti senza PS ( $103,2 \pm 48,6$  PU e  $138,1 \pm 56$  PU;  $p=0,003$ ), sia in quelli con ulcere digitali (UD) rispetto ai pazienti senza UD ( $97,8 \pm 47,6$  PU vs  $160,27 \pm 120,1$ ;  $p=0,002$ ). Il gruppo di pazienti con necrosi digitale (ND) rispetto ai pazienti senza ND presenta una più alterata VmSNV, infatti, il rapporto IHF/BF è significativamente ridotto nei pazienti con ND rispetto a quelli senza ND ( $1,8 \pm 1$  e  $2,6 \pm 1,5$ ;  $p=0,006$ ); osservando, in particolare, un ridotto IHF nei pz con ND rispetto ai pazienti senza ND ( $98,3 \pm 49,1$  PU e  $133,2 \pm 54,5$  PU;  $p=0,004$ ). Dall'analisi di regressione lineare si rileva che i flussi e il loro rapporto non sono influenzati dalla terapia con Ca-antagonisti, bosentan e cardioaspirina, dall'età e dal sesso.

**Conclusioni.** La risposta del microcircolo all'heating test è risultata alterata, suggerendo, che in corso di SSc, il tono vasomotorio dipendente dal sistema neurovegetativo è disregolato, e non sembra essere influenzato dalla terapia vasodilatatoria tradizionale.

**Keywords:** *Flussimetria laser doppler, Sclerosi sistemica, Vasodilatazione neuromediata.*

---

**COMUNICAZIONI ORALI  
CONNETTIVITI, MISCELLANEA**

*Moderatori: L. Cantarini (Siena), A. Ghirardello (Padova)*

**LA SINDROME AUTOIMMUNE/INFIAMMATORIA INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA)  
E LA CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA (UCTD) SONO ENTITÀ CORRELATE?  
STUDIO CASO-CONTROLLO SULLE ESPOSIZIONI AMBIENTALI.**

F. Scanzi<sup>1</sup>, L. Andreoli<sup>1</sup>, M. Martinelli<sup>1</sup>, M. Taraborelli<sup>1</sup>, I. Cavazzana<sup>1</sup>, N. Carabellese<sup>1</sup>,  
R. Ottaviani<sup>1</sup>, F. Allegri<sup>1</sup>, F. Franceschini<sup>1</sup>, N. Agmon Levin<sup>2</sup>, Y. Shoenfeld<sup>2</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Brescia, <sup>2</sup>Tel Aviv - IL

**RITUXIMAB NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON MIOSITE REFRATTARIA:  
L'ESPERIENZA DI 12 PAZIENTI**

L. Nalotto, N. Bassi, S. Bettio, M. Gatto, M. Larosa, A. Ghirardello, L. Iaccarino, L. Punzi,  
A. Doria  
*Padova*

**RUOLO DELL'ANALOGO DEL GNRH SULL'INSUFFICIENZA OVARICA  
PRIMARIA E SULLA FERTILITÀ IN DONNE AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO  
SISTEMICO TRATTATE CON CICLOFOSFAMIDE**

I. Bartosiewicz, F. Ceccarelli, I. Leccese, F.R. Spinelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda,  
G. Perrone, F. Conti, G. Valesini  
*Roma*

**GRAVIDANZA E MALATTIE REUMATICHE: ANALISI DELL'OUTCOME  
GRAVIDICO. ESPERIENZA MONOCENTRICA DI 10 ANNI DI AMBULATORIO  
DEDICATO, MEDIANTE APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO.**

A. Bortoluzzi, M. Padovan, S. Giacuzzo, M.G. Barbieri, C. Pavan, R. Capucci, M. Govoni  
*Ferrara*

**ANALISI DELLE SOTTOPOPOLAZIONI T LINFOCITARIE SU SANGUE  
PERIFERICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA IgG4 CORRELATA:  
ASPETTI PATOGENETICI E RISPOSTA ALLA TERAPIA CON RITUXIMAB**

E. Della Torre<sup>1</sup>, H. Mattoo<sup>2</sup>, V. Mahajan<sup>2</sup>, S. Pillai<sup>2</sup>, V. Deshpande<sup>2</sup>, J.H. Stone<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Milano, <sup>2</sup>Boston - MA

**RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA PER LA VALUTAZIONE  
DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI CON MIOPATIA  
INFIAMMATORIA IDIOPATICA**

S. Barsotti, V. Zampa, R. Talarico, F. Minicilli, S. Ortori, A. D'Ascanio, A.G. Tavoni,  
M. Mosca, S. Bombardieri, R. Neri  
*Pisa*

# LA SINDROME AUTOIMMUNE/INFIAMMATORIA INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA) E LA CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA (UCTD) SONO ENTITÀ CORRELATE? STUDIO CASO-CONTROLLO SULLE ESPOSIZIONI AMBIENTALI.

F. SCANZI<sup>1</sup>, L. ANDREOLI<sup>1</sup>, M. MARTINELLI<sup>1</sup>, M. TARABORELLI<sup>1</sup>, I. CAVAZZANA<sup>1</sup>, N. CARABELLESE<sup>1</sup>, R. OTTAVIANI<sup>1</sup>, F. ALLEGRI<sup>1</sup>, F. FRANCESCHINI<sup>1</sup>, N. AGMON LEVIN<sup>2</sup>, Y. SHOENFELD<sup>2,3</sup>, A. TINCANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat Aviv, IL; <sup>3</sup>Incumbent of the Laura Schwarz-Kip Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv Univ, IL

**Introduzione.** La Sindrome Autoimmune/Infiammatoria indotta da Adjuvanti (ASIA) è un'entità patologica di recente definizione che comprende un gruppo eterogeneo di condizioni nelle quali si osservano scenari clinici tipici delle malattie autoimmuni in seguito all'esposizione ad un adiuvante. I pazienti affetti da Connettivite Indifferenziata (UCTD) condividono molti segni e sintomi di ASIA, suggerendo che l'esposizione ad adiuvanti possa essere un fattore scatenante per l'insorgenza di UCTD.

**Scopo del lavoro.** Studio caso-controllo in merito all'esposizione ad adiuvanti in 84 pazienti affetti da UCTD e 84 controlli sani dello stesso sesso ed età, privi di anamnesi famigliare per autoimmunità.

**Materiali e Metodi.** È stato somministrato ai casi e ai controlli un questionario creato ad hoc per indagare l'esposizione ai possibili fattori scatenanti la sindrome ASIA come vaccinazioni, materiali estranei, esposizioni lavorative ed ambientali. Per entrambi i gruppi sono stati dosati gli autoanticorpi (anti-nucleo, anti-ENA, anti-dsDNA, anti-cardiolipina, anti- 2glicoproteina I).

**Risultati.** In tabella sono riportati i dati di esposizione che siano risultati significativamente diversi tra casi e controlli. In considerazione della descritta "molecular mimicry" tra B2GPI e tossina tetanica, abbiamo verificato che vi è una tendenza ad una maggiore prevalenza di anticorpi anti- 2glicoproteina I nelle UCTD vaccinate per tetano nei 10 anni precedenti la diagnosi (17 positività su 66, 25,7%) rispetto alle UCTD non vaccinate (3 positività su 27, 11,1%) (p=0,10).

**Conclusioni.** Dal confronto con i soggetti sani è emerso che i pazienti UCTD hanno avuto una mag-

	UCTD 84	Controlli 84	Fisher's exact test
<b>ESPOSIZIONE AMBIENTALE</b>			
Vaccini HBV*	10 (11,9%)	2 (2,4%)	p=0,032
Vaccino Tetanus Toxoid*	35 (41,7)	18 (21,4%)	p=0,008
Impianti metallici	30 (35,7%)	10 (11,9%)	p=0,001
Fumatori o ex fumatori	35 (41,7%)	22 (26,2%)	p=0,05
Fumatori attuali o che abbiano smesso nei 10 anni precedenti la diagnosi o l'arruolamento	28 (33,3%)	15 (17,9%)	p=0,033
<b>ALLERGIE</b>			
Allergie ai metalli	11 (13,1%)	8 (9,5%)	p=0,6
Allergie stagionale ed alimentari	21 (25%)	10 (11,9%)	p=0,046
Allergie a farmaci	21 (25%)	7 (8,3%)	p=0,006
<b>AUTOANTICORPI</b>			
ANA	84 (100%)	3 (3,5%) **	p<0,0001
Anti-ENA	36 (42,8%)	0	p<0,0001
Anti- dsDNA	10 (11,9%)	0	p<0,0001
Anti- Cl IgG e/o IgM	14 (16,6%)	1 (1,1%)	p=0,001
Anti- β2GPI IgP e/o IgM	19 (22,6%)	5 (5,9%)	p=0,003

\*vaccinazioni nei 10 anni precedenti la diagnosi dei pazienti e l'arruolamento per i controlli; \*\*positività a basso titolo, 1:160.

giore esposizione ad adiuvanti: vaccinazione contro HBV e Tetanus toxoid, impianti metallici, fumo di sigaretta. La maggior prevalenza di allergie testimonia che i pazienti UCTD abbiano un sistema immunitario più reattivo, su verosimile base genetica. Possiamo dunque suggerire che ASIA e UCTD siano due entità correlate nell'ambito del "mosaico dell'autoimmunità": il terreno genetico predisponente e l'esposizione ambientale ad adiuvanti producono un fenotipo clinico comune comprendente segni e sintomi di autoimmunità sistemica.

**Keywords:** UCTD, ASIA, Adjuvanti.

# RITUXIMAB NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON MIOSITE REFRATTARIA: L'ESPERIENZA DI 12 PAZIENTI

L. NALOTTO, N. BASSI, S. BETTIO, M. GATTO, M. LAROSA, A. GHIRARDELLO,  
L. IACCARINO, L. PUNZI, A. DORIA

UOC Reumatologia, Padova

**Scopo del lavoro.** Valutare l'efficacia di Rituximab nel trattamento dei pazienti con miopatie infiammatorie refrattarie alla terapia standard.

**Materiali e Metodi.** Da gennaio 2010 a marzo 2015 abbiamo trattato con Rituximab (2 infusioni endovenose da 1000 mg al giorno 0 e 14) 6 pazienti con polimiosite (PM), 3 positivi per anticorpi anti-signal recognition particle (SRP), 1 per anti-Ro-52 e 2 sieronegativi, e 6 con sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS), 2 positivi per anti-Jo-1, 2 per anti-Jo-1/Ro-52, 1 per anti-tRNA sintetasi e 1 per anti-PL-12/Ro-52.

Tutti i pazienti avevano assunto cortisone, 11 methotrexate, 6 micofenolato, 3 azatioprina, 3 immunoglobuline, 2 idrossiclorochina e 2 leflunomide. Le manifestazioni refrattarie erano: miosite in 7 pazienti, artrite in 2 e interstiziopatia polmonare in 3.

Nei pazienti con miosite abbiamo considerato il valore della creatinfosfochinasi sierica (CPK) e del Manual Muscle Test-8 (MMT), in quelli con artrite il Disease Activity Score (DAS 28) e in quelli

con interstiziopatia la capacità di diffusione (DLCO), registrando i parametri al baseline (T0), a 6 (T6), 12 (T12) e 24 (T24) mesi dall'infusione. Per CPK e MMT in 6 pazienti abbiamo effettuato un'analisi statistica utilizzando il test di Mann Whitney e il test ANOVA con misure ripetute.

Per un paziente trattato a marzo 2015 sono attualmente disponibili i valori di CPK (3170 U/L) e MMT (97) al T0.

**Risultati.** Come si vede nella tabella, il valore medio del CPK era 912 (range 531-2038) al T0, 270 (50-627) al T6, 701 (50-1729) al T12 e 1105 (50-2160) al T24; il valore medio del MMT era 108 (84-133) al T0, 134 (121-145) al T6, 135 (112-140) al T12 e 140 (135-150) al T24.

Nei 6 pazienti con miosite, il valore di CPK è diminuito ( $F=10.19$ ,  $p=0.05$ ) e MMT è aumentato ( $F=1147.16$ ,  $p<0.0001$ ) fino a 12 mesi.

Nei 2 pazienti con artrite DAS è diminuito al T6 e aumentato al T12 (7.1->4.9->7->7 e 4.5->2.0->2.5->2.6). In 1 paziente con interstiziopatia DLCO è aumentato al T6 e diminuito al T24 (55%->88%-

Paz con miosite	CPK T0	CPK T6	CPK T12	CPK T24	MMT T0	MMT T6	MMT T12	MMT T24
1	1162	627	701	560	120	144	140	150
2	662	50	-	-	84	211	-	-
3	531	50	50	50	100	121	135	135
4	609	188	632	334	133	145	127	140
5	2012	352	1729	2160	108	130	112	101
6	2038	573	933	733	108	138	140	140
Mediana (range)	912 (531-2038)	270 (50-1729)	701 (50-1729)	1105 (50-2160)	108 (84-133)	134 (121-145)	135 (112-140)	125.5 (101-150)
Paz con artrite	DAS PRE	DAS 6 MESI	DAS 12 MESI	DAS 24 MESI				
7	7,1	4,9	7	7				
8	4,5	2	2,5	2,6				
Paz con interstiziopatia	DLCO PRE	DLCO 6 MESI	DLCO 12 MESI	DLCO 24 MESI				
9	55,00%	88,00%	88,00%	42%				
10	31%							
11	31%							

>80%->42%) mentre negli altri 2 pazienti, trattati a marzo 2015, DLCO al T0 era 31%.

In tutti i pazienti si è registrata una deplezione dei CD19 al T6.

Per riacutizzazione della miosite, 2 pazienti con PM anti-SRP positivi sono stati ritrattati dopo 2 anni, rispettivamente a gennaio e aprile 2015, il primo con riduzione di CPK da 2160 a 1394 U/L dopo 3 mesi.

Il farmaco è stato ben tollerato da tutti i pazienti ec-

cetto uno, che ha manifestato una reazione infusoriale lieve caratterizzata da rash cutaneo pruriginoso diffuso risolto con la sospensione del trattamento.

**Conclusioni.** Questi dati dimostrano l'efficacia di Rituximab nel trattamento dei pazienti con miosite refrattaria. Tuttavia l'effetto del farmaco tende a diminuire dopo 6 mesi.

**Keywords:** *Rituximab, Miopatie, Refrattarie.*

---

# RUOLO DELL'ANALOGO DEL GnRH SULL'INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA E SULLA FERTILITÀ IN DONNE AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATE CON CICLOFOSFAMIDE

I. BARTOSIEWICZ, F. CECCARELLI, I. LECCESE, F.R. SPINELLI, C. PERRICONE, S. TRUGLIA, F. MIRANDA, G. PERRONE, F. CONTI, G. VALESINI

*Università La Sapienza di Roma*

**Scopo del lavoro.** La ciclofosfamide (Cy) è un farmaco immunosoppressore utilizzato per il trattamento delle forme più severe di Lupus Eritematoso Sistemico (LES), in particolare nelle forme con coinvolgimento renale e neurologico. L'impiego di questo farmaco è associato ad un rischio di sviluppare insufficienza ovarica primaria (IOP) che va dal 10 al 84% con conseguente amenorrea irreversibile ed infertilità. In accordo con i dati presenti in letteratura, il rischio di IOP sembra associato alla dose cumulativa di Cy ed all'età della paziente al momento della terapia. La terapia con analoghi del GnRH ha dimostrato risultati incoraggianti nella prevenzione della IOP in diversi studi clinici condotti su pazienti affetti da neoplasie e malattie autoimmuni. Scopo del presente studio è stato quello di valutare il ruolo del trattamento con analogo del GnRH sull'insufficienza ovarica e sulla fertilità in una coorte di pazienti affette da LES trattate con Cy.

**Pazienti e Metodi.** Sono state valutate 24 pazienti affette da LES (criteri ACR 1997) trattate con Cy per la presenza di coinvolgimento renale (20 pz, 83,4%), manifestazioni neurologiche (2 pz, 8,3%) e polmonari (2 pz, 8,3%). Tutte le pazienti sono state rivalutate dopo un follow-up medio di  $104.6 \pm 41.2$  mesi al fine di eseguire una valutazione relativa alla storia ginecologica ed ostetrica dopo la terapia con Cy in relazione alla concomitante assunzione di analoghi del GnRH.

**Risultati.** Al momento della terapia immunosop-

pressiva le pazienti presentavano un'età media di  $30.1 \pm 8.1$  anni ed una durata di malattia di  $130.8 \pm 50.7$  mesi. La dose totale media di Cy era pari a  $5.2 \pm 2.0$  gr. Quattordici pazienti (58.3%) sono state sottoposte a terapia con l'analogo del GnRH per una durata media di terapia di  $7.5 \pm 3.3$  mesi. La rivalutazione delle pazienti ha mostrato la comparsa di amenorrea in 2 pazienti (8.3%), una delle quali era stata trattata con analoghi del GnRH. In 5 pazienti (20.8%) si era riscontrata la modificazione nella frequenza del ciclo mestruale (4 trattate con l'analogo del GnRH). Per quanto riguarda la storia ostetrica dopo il trattamento con Cy, 4 pazienti hanno avuto gravidanze (tre pazienti 2 gravidanze e una paziente 1), che non hanno presentato complicazioni. Tutte e quattro le pazienti avevano praticato terapia con l'analogo del GnRH. Due pazienti, entrambe sottoposte alla terapia con analogo del GnRH, hanno avuto un aborto spontaneo nel I trimestre di gravidanza.

**Conclusioni.** Il nostro studio, condotto su una casistica di 24 pazienti affette da LES, ha mostrato lo sviluppo di IOP dopo trattamento con Cy nell'8.3% dei casi, indipendentemente dall'assunzione di analoghi del GnRH. Al contrario, tale terapia sembra influire sulla storia ostetrica delle pazienti: infatti, nella nostra coorte solo 4 pazienti trattati con analogo del GnRH avevano avuto una gravidanza dopo terapia con Cy.

**Keywords:** *Decapeptyl, Ciclofosfamide, Infertilità*

---

# GRAVIDANZA E MALATTIE REUMATICHE: ANALISI DELL'OUTCOME GRAVIDICO. ESPERIENZA MONOCENTRICA DI 10 ANNI DI AMBULATORIO DEDICATO, MEDIANTE APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO.

A. BORTOLUZZI<sup>1</sup>, M. PADOVAN<sup>1</sup>, S. GIACUZZO<sup>1</sup>, M.G. BARBIERI<sup>1</sup>, C. PAVAN<sup>1</sup>, R. CAPUCCI<sup>2</sup>, M. GOVONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna, Dip. di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Cona, FE; <sup>2</sup>UO di Ostetricia-Ginecologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna, Cona, FE

**Scopo dello studio.** Presso l'U.O.C. di Reumatologia di Ferrara è attivo da anni un ambulatorio integrato reumatologico-ginecologico in grado di garantire un approccio multidisciplinare e di supportare durante la gravidanza la donna affetta da malattia reumatica. Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare come tale approccio possa aver influito sull'outcome gravidico, mediante comparazione dell'outcome osservato nelle donne seguite in circa 10 anni di attività (dal 2004 al 2014), rispetto alla storia ostetrica pregressa delle stesse donne.

**Metodi.** Le pazienti sono state seguite in modo prospettico e omogeneo mediante counseling pregravidico in occasione del quale è stata registrata la storia ostetrica pregressa dopo la diagnosi di malattia, visite di follow-up ogni 4-6 settimane in corso di gravidanza e successiva visita post-partum. I risultati relativi all'outcome gravidico sono stati analizzati in relazione alla patologia reumatologica materna, in particolare Connettivite Indifferenziata (UCTD), Lupus Eritematoso (LES) e Sindrome di Sjogren (SS), patologie maggiormente rappresentate nell'utenza dell'ambulatorio. È stato applicato il test esatto di Fisher per la verifica della significatività statistica di dati appaiati (significatività  $p < 0.05$ ).

**Risultati.** UCTD: sono state seguite 117 pz per un totale di 112 gravidanze, 6 (5,4%) di queste si sono concluse con un aborto spontaneo. Dal confronto con la storia ostetrica pregressa di questa popolazione di donne abbiamo osservato come su un totale di 85 gravidanze, 16 si sono concluse con un aborto spontaneo (18,2% vs 5,4%  $p=0,7$ ), pari al 13,7% del totale; 3 con un'interruzione volonta-

ria di gravidanza (2,5% vs 0%  $p=0,9$ ); 1 donna ha avuto morte endouterina fetale (1,2% vs 0%  $p=0,9$ ). LES: sono state seguite 105 pz per 97 gravidanze complessive.

Ponendo a confronto la percentuale dei nati vivi e degli aborti nella storia ostetrica pregressa con i dati registrati durante l'attività dell'ambulatorio dedicato, si evidenzia un miglioramento complessivo dell'outcome di gravidanza nelle donne seguite dal nostro ambulatorio (aborti nella storia pregressa 40% vs 14,4%  $p=0,3$ ; IVG storia pregressa 2% vs 5,2%  $p=0,9$ ; MEF storia pregressa 2% vs 0%  $p=0,9$ ). SS: sono state seguite 45 gravidanze in 32 donne, 37 (82,2%) con esito favorevole e 8 (17,8%) aborti spontanei.

Relativamente alla storia ostetrica pregressa ritroviamo come su 13 gravidanze registrate in appena 7 casi vi era stato esito favorevole a fronte di 6 aborti (aborti della storia pregressa 46,2% vs 17,8%  $p=0,1$ )

L'analisi complessiva dei dati relativi mostra come durante gli anni di attività ambulatoriale vi sia stata una riduzione degli outcome gravidici sfavorevoli con una differenza statisticamente significativa (89,5% vs 53,8%;  $p=0,0006$ ).

**Conclusioni.** I dati emersi in questo studio hanno dimostrato come un'attività ambulatoriale integrata reumatologica e ginecologica, sia in grado di migliorare l'outcome gravidico concretizzando nel modo migliore possibile il desiderio di maternità delle donne in età fertile con patologia reumatica afferenti alla nostra struttura.

**Keywords:** Gravidanza, Malattie reumatiche, Outcome gravidico.



---

# ANALISI DELLE SOTTOPOPOLAZIONI T LINFOCITARIE SU SANGUE PERIFERICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA IgG4 CORRELATA: ASPETTI PATOGENETICI E RISPOSTA ALLA TERAPIA CON RITUXIMAB

E. DELLA TORRE<sup>1</sup>, H. MATTOO<sup>2</sup>, V. MAHAJAN<sup>2</sup>, S. PILLAI<sup>2</sup>, V. DESHPANDE<sup>3</sup>, J.H. STONE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità di Medicina ad Indirizzo Immunologico - IRCCS - Ospedale San Raffaele, Milano;

<sup>2</sup>Cancer Center - Massachusetts General Hospital, Boston, USA;

<sup>3</sup>Unit of Rheumatology - Massachusetts General Hospital, Boston, USA

**Body.** SCOPO DEL LAVORO. La malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione sistemica caratterizzata dalla presenza di masse fibrose e da elevati valori di IgG4 sieriche nella maggior parte dei pazienti. Numerose evidenze suggeriscono che IgG4-RD sia causata da una risposta immunitaria aberrante di tipo Th2 dominata dalla produzione di citochine pro-fibrosanti (IL-10 e TGF-beta). Non esistono tuttavia dati conclusivi sull'importanza relativa delle diverse sottopopolazioni di linfociti T in questa patologia. Scopo del lavoro è analizzare le sottopopolazioni T linfocitarie sul sangue periferico di una coorte di pazienti con IgG4-RD e valutare gli effetti della terapia con rituximab sul comparto T cellulare in questi soggetti.

**Materiali e Metodi.** 40 pazienti affetti da IgG4-RD (18 allergici e 22 non allergici) e 10 controlli sani sono stati inclusi nello studio. Cellule mononucleari sono state isolate dal sangue periferico prima e a distanza di 1-3-6 mesi dall'infusione di rituximab. Sono stati quindi condotti studi in citometria, coltura, ELISA, e Next Generation Sequencing per caratterizzare le sottopopolazioni T linfocitarie.

**Risultati.** Rispetto ai controlli sani, solo i 18 soggetti allergici affetti da IgG4-RD hanno evidenziato un incremento statisticamente significativo di linfociti Th2 (CD4+GATA3+) circolanti

( $p < 0.0001$ ). Non è stata riscontrata invece alcuna differenza statisticamente significativa in termini di cellule T regolatorie (FOXP3+) circolanti nei pazienti con IgG4-RD rispetto ai controlli sani ( $p = 0.123$ ). Tutti i pazienti con IgG4-RD hanno presentato un incremento di linfociti T effector memory CD4+ con fenotipo citotossico (CTLs) rispetto ai soggetti sani ( $p < 0.001$ ). Analisi in Next Generation Sequencing hanno inoltre permesso di dimostrare un'espansione oligoclonale di questi CTLs con una restrizione nell'utilizzo di catene beta del TCR. Da ultimo, la risposta clinica ottenuta dopo somministrazione di rituximab si è accompagnata ad una drastica riduzione delle conte di CTLs nei pazienti con IgG4-RD.

**Conclusioni.** L'espansione di CTLs CD4+ e non di linfociti Th2 suggerisce che questa popolazione atipica di cellule T possa contribuire alla patogenesi della IgG4-RD. L'evidenza di una restrizione clonale dei CTLs supporta inoltre l'ipotesi di una risposta immunitaria antigene specifica. Lo studio funzionale di questa popolazione cellulare e la loro identificazione nelle lesioni da IgG4-RD sono pre-requisiti essenziali per confermarne un possibile ruolo patogenetico.

**Keywords:** *Malattia IgG4 correlata, Fibrosi, Linfociti T.*

---

# RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA PER LA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA

S. BARSOTTI<sup>1</sup>, V. ZAMPA<sup>2</sup>, R. TALARICO<sup>1</sup>, F. MINICILLI<sup>3</sup>, S. ORTORI<sup>2</sup>, A. D'ASCANIO<sup>1</sup>, A.G. TAVONI<sup>4</sup>, M. MOSCA<sup>1</sup>, S. BOMBARDIERI<sup>1</sup>, R. NERI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia, Università di Pisa; <sup>2</sup>Dipartimento di radiologia diagnostica e interventistica, Università di Pisa;

<sup>3</sup>Unità di epidemiologia ambientale, Istituto di fisiologia clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa;

<sup>4</sup>UO Immunoallergologia, Università di Pisa

**Scopo del lavoro.** Nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica (MII), la valutazione dell'attività di malattia è particolarmente complessa soprattutto nei pazienti con lunga storia di malattia. La risonanza magnetica (RM) è una metodica non invasiva proposta come utile nella valutazione dell'attività di malattia ma sono disponibili pochi dati a tale riguardo. L'obiettivo primario del nostro lavoro è stato valutare il ruolo della RM muscolare come indice di attività di malattia, analizzando le potenziali correlazioni tra l'edema muscolare ed i parametri comunemente impiegati nella valutazione dell'attività di malattia.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 51 pazienti: 22 dermatomiositi, 29 polimiositi (13 M, 38 F) con età media  $53,7 \pm 13,2$  anni. In ogni paziente è stata eseguita valutazione clinica e laboratoristica con dosaggio di creatininfosfochinasi (CK), misurazione della forza muscolare mediante manual muscle test 8 (MMT8) e dell'attività di malattia da parte del medico (PGA) su una scala visuale-analogica (VAS). La RM è stata eseguita a livello delle cosce mediante un sistema a 1.5 Tesla con sequenze T2 a soppressione del grasso (STIR) e immagini pesate in diffusione (DWI). La presenza di sostituzione adiposa muscolare è stata valutata con sequenze SPGR con immagini in-phase e opposed-phase.

**Risultati.** Aumento delle CK è stato riscontrato in 35/51 pazienti con valori medi  $1907 \text{ UI/ml}$  (60-9979). La PGA-VAS media è risultata  $4,8 \pm 3,2$  cm; il valore medio dell'MMT8 acquisito in 30 pazienti è risultato  $54 \pm 14$ . Edema muscolare alla RM è stato riscontrato in 38 pazienti: in 14 casi di grado se-

vero mentre moderato e lieve in 12 pazienti ciascuno.

Considerando l'intero gruppo, l'analisi dei parametri clinici e sierologici ha evidenziato una correlazione significativa tra grado di edema alla RM e rialzo delle CK e valori della PGA-VAS (rispettivamente  $p=0,017$  e  $p<0,001$ ). Non è stata riscontrata correlazione tra edema e valori di MMT8.

Escludendo i pazienti con infiltrazione adiposa alla RM identificata con le sequenze SPGR, è stato possibile identificare correlazione statisticamente significativa anche tra la presenza di edema alla RM e i valori di MMT8 ( $p=0,025$ ).

Utilizzando come gold standard per la valutazione dell'attività di malattia il giudizio clinico, la sensibilità e la specificità della RM sono state rispettivamente del 92.3% e del 83.3%.

È stato inoltre riscontrato correlazione tra il coefficiente di diffusione apparente ottenuto dalle immagini DWI e la severità di edema nelle sequenze STIR ( $p<0,001$ ).

**Conclusioni.** La RM, oltre che costituire uno strumento per la diagnosi può fornire informazioni per la valutazione dell'attività di malattia consentendo, in particolare, di identificare i pazienti con malattia cronica in cui il deficit di forza è dovuto a infiltrazione adiposa muscolare.

Ulteriori dati su casistiche più numerose sono necessari per verificare a quale preciso livello di valutazione clinica, la RM possa essere inclusa per la valutazione dei pazienti con MII.

**Keywords:** Risonanza magnetica, Miositi, Attività di malattia.

## **SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI E DEI BIOSIMILARI**

*Moderatori: M. Cutolo (Genova), L. Sinigaglia (Milano)*

- Profilo di sicurezza  
P. Leccese (*Potenza*)
- Il ruolo della farmacovigilanza  
A. Capuano (*Napoli*)

---

# PROFILO DI SICUREZZA

P. LECCESE

*Dipartimento Regionale di Reumatologia della Basilicata Azienda Ospedaliera Regionale "Ospedale San Carlo", Potenza*

Nel corso degli ultimi decenni i farmaci "biologici" hanno modificato radicalmente lo scenario terapeutico di numerose malattie reumatiche come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e le spondiloartriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali. La scadenza del brevetto, già avvenuta o prossima, di alcuni di questi prodotti ha determinato nell'industria farmaceutica un grande interesse nella produzione di farmaci "biosimilari" che sta portando di fatto ad un ampliamento del mercato e ad un abbattimento dei costi.

Secondo la definizione fornita dall'EMA nel 2012 *"Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento")". I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento.*

*Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione.*

*Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012).*

Uno degli aspetti fondamentali nello sviluppo di farmaci "biologici" risiede nella complessità delle strutture molecolari, dovute alla loro natura intrinseca, e nei processi di produzione, che richiedono tecniche difficilmente trasferibili da un laboratorio ad un altro. Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento presentano di fatto una variabilità naturale, in quanto ottenuti mediante modalità differenti, e pertanto non sono identici ma essenzialmente simili.

Come stabilito dall'EMA l'approvazione di un biosimilare avviene quando siano dimostrate che eventuali differenze con il farmaco "originator" non in-

fluiscano sulla sicurezza o sull'efficacia. La comparazione tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, in accordo alle linee guida EMA e FDA, avviene attraverso una serie di procedimenti noti come "esercizio di comparabilità" che consistono nella comparazione di proprietà fisico-chimiche e biologiche (studi di qualità), con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinici (studi clinici comparativi).

Gli aspetti legati alla sicurezza sono rappresentati dall'immunogenicità, dall'incidenza di reazioni da ipersensibilità e dall'incremento del rischio di altri eventi avversi. Il primo farmaco biosimilare autorizzato dall'EMA è il CT-P13 (infliximab biosimilare). Gli studi pre-clinici condotti sul CT-P13 hanno dimostrato la sovrapponibilità in termini di proprietà chimico-fisiche ed attività biologica tra biosimilare e farmaco di riferimento. Nell'ambito della comparazione clinica sono stati condotti due studi di fase 3 (PLANETRA e PLANETAS) che hanno dimostrato un soddisfacente profilo di immunogenicità.

L'incidenza di sviluppo di anticorpi anti-chimera in pazienti affetti da Artrite reumatoide e Spondilite Anchilosante trattati con l'Infliximab biosimilare è simile a quella osservata in soggetti trattati con il farmaco originator. Nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di reazioni avverse ed anche l'efficacia per gli endpoint stabiliti è risultata sovrapponibile tra i 2 farmaci (1-3). I farmaci biosimilari rappresentano una risorsa nell'ambito dello scenario terapeutico garantendo una maggiore sostenibilità economica ed uno standard di qualità e sicurezza sovrapponibile al prodotto di riferimento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing

- 
- spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605-12.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613-20.
  3. Dae Hyun Yoo, Choongseob Oh, SeungSuh Hong & Won Park Analysis of clinical trials of biosimilar infliximab (CT-P13) and comparison against historical clinical studies with the infliximab reference medicinal product, *Expert Review of Clinical Immunology* 2015, 11: (Suppl. 1) 15-24.

---

# IL RUOLO DELLA FARMACOVIGILANZA

A. CAPUANO

*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Scuola di Medicina, Seconda Università degli Studi di Napoli*

Oggi le biotecnologie rappresentano uno dei principali settori con maggiori opportunità di crescita e la principale fonte di potenziali risposte ai bisogni di salute insoddisfatti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce un farmaco "una qualsiasi sostanza o prodotto usato per esplorare o modificare sistemi fisiologici o patologici, a scopo terapeutico o diagnostico, con beneficio di chi lo riceve". Un farmaco di sintesi è generalmente una molecola di piccole dimensioni e relativamente semplice. Si produce in laboratorio a partire da una molecola o reagente chimico standard, tramite reazioni chimiche, riproducibili grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili. L'azione farmacologica è funzione della sua struttura chimica e può essere modificata dalle vie di somministrazione e dalla sua formulazione. Un farmaco biologico differisce dai farmaci tradizionali per la tipologia di principio attivo: si tratta di una sostanza prodotta naturalmente da un organismo vivente o ottenuta da una sorgente biologica, attraverso l'utilizzo delle tecniche del DNA ricombinante (farmaco biotecnologico). Inoltre, è una molecola complessa e di grandi dimensioni. Complesse sono anche le tecniche di produzione, che dipendono dal substrato biologico/organismo, fattori ambientali, materiali e condizioni di crescita/fermentazione, possibile manipolazione genetica e metodiche di estrazione e purificazione (1-5).

Oggi il 20% dei farmaci in commercio ed il 50% di quelli in via di sviluppo è rappresentato da farmaci biologici/biotecnologici che includono anticorpi monoclonali, inibitori delle tirosin-chinasi, citochine e loro antagonisti recettoriali, proteine di fusione, ormoni, fattori di crescita (G-CSF), fattori della coagulazione e vaccini.

Mentre da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di farmaci biologici ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale. La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei biosimi-

lari. Un "biosimilare" è un farmaco biologico simile per caratteristiche ad un farmaco biologico originario precedentemente brevettato ed autorizzato. In accordo con quanto riportato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), un farmaco biosimilare è "*a biological medicine that is similar to another biological medicine that has already been authorised for use. Biological medicines are medicines that are made by or derived from a biological source, such as a bacterium or yeast. They can consist of relatively small molecules such as human insulin or erythropoietin, or complex molecules such as monoclonal antibodies*" (6).

Tali farmaci, per via delle dimensioni e complessità, presentano caratteristiche variabili; ne consegue che ci sono sempre differenze, anche se lievi, tra *originator* e biosimilare. Tali differenze possono anche non essere completamente evidenti, almeno fino a quando non vi sarà una larga esperienza nell'uso dei biosimilari. Pertanto, è indispensabile, dopo la registrazione di un nuovo biosimilare, approntare studi "ad hoc" di farmacovigilanza proattiva. Notevoli progressi sono già stati fatti dal 2005, data della prima regolamentazione europea in materia di biosimilari. Da allora hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa 21 farmaci biosimilari (Tab. I).

I farmaci biosimilari sono approvati dalla Commissione Europea (CE) mediante una procedura centralizzata sotto la supervisione dell'EMA. Come tutti i medicinali, anche i farmaci biosimilari sono soggetti a normative e linee guida che stabiliscono i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza che tali farmaci devono avere. Due aspetti essenziali da valutare in relazione alla qualità sono l'attività e la purezza del prodotto, che non devono differire in maniera significativa dal prodotto di riferimento. Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, i farmaci biosimilari devono dimostrare di essere altrettanto sicuri ed efficaci rispetto al prodotto di riferimento e di possedere la stessa qualità.

I farmaci biosimilari sono, pertanto, sottoposti ad

**Tabella I** - Farmaci biosimilari approvati dall'EMA - giugno 2015.

Nome del Farmaco	Principio attivo	Indicazioni	Data di autorizzazione
Abasagar precedentemente (noto come Abasria)	insulina glargine	diabete mellito	Settembre 2014
Abseamed	epoetina alfa	anemia severa associata a insufficienza renale cronica (IRC), pazienti oncologici e a rischio di trasfusioni	Agosto 2007
Accofil	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Settembre 2014
Bemfola	Follitropina alfa	Donne: anovulazione Uomo: stimolazione spermatogenesi	Marzo 2014
Binocrit	epoetina alfa	anemia severa associata a insufficienza renale cronica (IRC), pazienti oncologici e a rischio di trasfusioni	Agosto 2007
Biograstim	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Settembre 2008
Epoetin Alfa Hexal	epoetina alfa	anemia severa associata a insufficienza renale cronica (IRC), pazienti oncologici e a rischio di trasfusioni	Agosto 2007
Filgrastim Hexal	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Febbraio 2009
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Settembre 2008
Grastofil	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Ottobre 2013
Inflectra	infliximab	artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi	Settembre 2013
colite ulcerosa, Nivestim	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Giugno 2010
Omnitrope	somatropina	Bambini: deficit di crescita da insufficienza renale cronica, deficit GH, sindrome di Turner Adulti: deficit ormonale da patologie ipotalamiche	Aprile 2006
Ovaleap	follitropina alfa	Donne: anovulazione Uomo: stimolazione spermatogenesi	Settembre 2013
Ratiograstim	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Settembre 2008
Remsima	infliximab	artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi	Settembre 2013
Retacrit	epoetina zeta	anemia severa associata a insufficienza renale cronica (IRC), pazienti oncologici e a rischio di trasfusioni	Dicembre 2007
Silapo	epoetina zeta	anemia severa associata a insufficienza renale cronica (IRC), pazienti oncologici e a rischio di trasfusioni	Dicembre 2007
Tevagrastim	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Settembre 2008
Valtropin	somatropina	Bambini: deficit di crescita da insufficienza renale cronica, deficit GH, sindrome di Turner Adulti: deficit ormonale da patologie ipotalamiche	Aprile 2006
Zarzio	filgrastim	neutropenia e stimolazione cellule progenitrici ematiche	Febbraio 2009

**Fonte:** Agenzia Europea dei Medicinali [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&serchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&serchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit).

una attenta valutazione della loro comparabilità con il prodotto di riferimento. La valutazione viene effettuata caso per caso, per ogni prodotto biosimilare. Inoltre, come avviene per tutti gli altri medicinali, i farmaci biosimilari, una volta approvati, vengono monitorati permanentemente, per garantire una continua sicurezza. I dati relativi alla sicurezza dei pazienti sono raccolti mediante rigorose attività di farmacovigilanza, che includono misure di routine e monitoraggi specifici, come illustrato in dettaglio nel Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* - RMP) approvato dall'EMA (1).

Lo sviluppo di un farmaco biosimilare richiede la conduzione di test comparativi relativamente alle caratteristiche di qualità, e nel corso delle fasi non clinica e clinica. L'obiettivo dell'esercizio di comparabilità è garantire che il prodotto biosimilare corrisponda al relativo prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

La valutazione della comparabilità clinica di solito inizia con studi farmacocinetici e/o farmacodinamici. Come ulteriore misura tali studi possono essere seguiti da studi comparativi sull'efficacia e sulla sicurezza clinica in una o più indicazioni rappresentative. Oltre all'efficacia comparativa, deve essere dimostrato anche un profilo di sicurezza comparabile in termini di gravità frequenza di effetti tossici. La valutazione della comparabilità del profilo di immunogenicità per il biosimilare e il prodotto di riferimento rientra anch'essa nei dati di sicurezza clinica (2).

Come richiesto dalla legislazione farmaceutica per tutti i medicinali nell'Unione Europea, ogni farmaco biosimilare deve possedere una denominazione di fantasia (commerciale) o la denominazione del principio attivo assieme al nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Ogni farmaco biosimilare è conseguentemente facilmente identificabile tramite il suo nome univoco, che deve essere concordato formalmente con l'EMA nell'ambito della procedura di autorizzazione.

La denominazione scientifica è di solito chiamata DCI (*Denominazione Comune Internazionale*), talvolta detta anche denominazione generica, ed è approvata dall'EMA durante la valutazione scientifica del farmaco biosimilare. La denominazione di un medicinale è molto importante per garantire una chiara identificazione, prescrizione e dispensazioni sicure, nonché per il monitoraggio dell'uso sicuro del medicinale durante il suo intero ciclo di vita.

Come accade per tutti i farmaci presenti in commercio, le informazioni sulla sicurezza e l'efficacia sono limitate a causa dei numerosi limiti associati alla sperimentazione *pre-marketing* che non consentono di delineare in maniera completa e definitiva il profilo di sicurezza di un farmaco (7). Nel caso specifico dei farmaci biologici risulta importante sottolineare che sussistono specifiche problematiche di sicurezza strettamente inerenti alle caratteristiche di tali farmaci, al di là del loro meccanismo d'azione. Infatti, una prima importante caratteristica che distingue i farmaci biologici da quelli tradizionali è l'utilizzo di un sistema vivente per la loro produzione. In termini di sicurezza, questa caratteristica può tradursi in un possibile rischio di contaminazione del prodotto, soprattutto nel caso di farmaci biologici di origine umana come alcuni emoderivati. In termini di sicurezza, il principale rischio associato a tale caratteristica è la possibilità che tali molecole siano caratterizzate da un certo grado di immunogenicità. Un alto grado di immunogenicità può essere rilevante sia in termini di efficacia che di sicurezza. In termini di efficacia, una molecola immunogena può indurre la formazione di anticorpi che ne riduce l'effetto terapeutico. In termini di sicurezza, oltre al fallimento terapeutico, la somministrazione di farmaci immunogeni può essere responsabile dell'insorgenza di reazioni immuno-mediate, quali reazioni di ipersensibilità e patologie a carattere autoimmune (8).

Oltre le problematiche di sicurezza strettamente correlate alle caratteristiche intrinseche di tali farmaci, le diverse classi di farmaci biologici presentano un proprio profilo di sicurezza che li caratterizza.

In conclusione, i dati attualmente disponibili circa il profilo di sicurezza dei farmaci biologici derivano per lo più dalla sperimentazione clinica, ovvero dai trial clinici condotti su una popolazione di pazienti altamente selezionati e di durata limitata. Questo rappresenta un limite per una corretta valutazione del loro profilo di tollerabilità. Come è noto, l'uso dei farmaci nelle condizioni di *real life* può portare all'identificazione di importanti problemi di sicurezza.

Proprio per i problemi di sicurezza associati a tali farmaci, i produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire un sistema di monitoraggio della sicurezza del prodotto attraverso rigorose attività di farmacovigilanza, che includono misure di routine e monitoraggi specifici, come illustrato in dettaglio nel Piano di gestione del rischio



(RMP), presentato all'EMA insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. RMP è un documento confidenziale richiesto per tutti i prodotti farmaceutici, e deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente prodotto di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica. Ogni farmaco biosimilare sul mercato ha un RMP in corso, con una sintesi pubblicata nella Relazione di Valutazione Pubblica Europea (EPAR).

La nuova normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU), in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea, prevede che per tutti i prodotti medicinali debba essere incluso nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa al farmaco (*adverse drug reaction* - ADR). Inoltre, la menzionata Direttiva 2010/84/EU classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi. Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU, dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES).

Gli studi PASS hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'RMP). Gli studi PAES hanno,

invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia di un medicinale che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione (9-13).

## BIBLIOGRAFIA

1. Biosimilari - La Guida, seconda edizione. Assogenerici 2011.
2. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: Regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 2011; 71: 1527-36.
3. Crommelin DJ, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: Biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J Pharm* 2003; 266: 3-16.
4. Brockmeyer C, Seidl A. Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2009; 15: 34-40.
5. Schellekens H, Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins: Causes and consequences. *J Neurol* 2004; 251 (Suppl. 2): II4-9.
6. European Medicine Agency. Biosimilar Medicine. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000318.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp)
7. MedWatch Continuing Education Article. Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease. Goldman SA, Kennedy DL, Lieberman RL, eds. Rockville, Md Food and Drug Administration, June 1995.
8. Ryff JG, et al. Immunogenicity of rDNA derived pharmaceuticals. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 254-56; Kessler M, et al. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephron Dial Transplant* 2006; 21: 9-12.
9. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 661-9.
10. Thijs J, Giezen. Mapping the Safety Profile of Biologicals A Disproportionality Analysis Using the WHO Adverse Drug Reaction Database, VigiBase. 2011.
11. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 661-9.
12. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf* 2014; 37: 9-18.
13. European medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf).



## **NUOVI MECCANISMI DI AZIONE NELL'ARTRITE PSORIASICA**

*Moderatori: S. D'Angelo (Potenza),  
E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)*

- Nuovi approcci terapeutici  
A. Marchesoni (*Milano*)
- Esperienze cliniche del Centro di Verona  
M. Rossini (*Verona*)
- Esperienze cliniche del Centro di Bari  
G. Lapadula (*Bari*)

---

# **NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI**

A. MARCHESONI

*Milano*

Non pervenuto

---

# ESPERIENZE CLINICHE DEL CENTRO DI VERONA

M. ROSSINI, L. IDOLAZZI, O. VIAPIANA, M. VITIELLO, E. FRACASSI, D. GATTI, S. ADAMI

*UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona*

L'artrite psoriasica (PsA) è notoriamente complicata da lesioni ossee caratterizzate sia da un aumentato riassorbimento osseo che da eccessiva neoformazione. Studi recenti hanno identificato nell'asse IL23-IL17 un ruolo centrale nella patogenesi della PsA ed in particolare nel suo coinvolgimento osseo. La PsA è stata vista associarsi con uno specifico polimorfismo dei geni codificanti per l'IL23 ed il suo recettore (1, 2). Inoltre il rischio di sviluppare una PsA è significativamente associato con polimorfismi del gene codificante per l'ACT1 (TRAF3IP2), noto signalling a valle dell'IL17 (3). È stato riportato un aumento dell'espressione dell'IL23 e dell'IL17 nelle lesioni psoriasiche e nel fluido sinoviale di pazienti con PsA (4-7). È inoltre noto che l'asse IL23-IL17 è critico nell'induzione di dermatiti simil-psoriasiche nel topo (8-11). Nel sangue periferico di pazienti affetti da PsA è stato riportato un aumento delle cellule T CD4+ IL17+ (12) e nel liquido sinoviale di pazienti affetti da PsA è stato osservato un aumento delle cellule T CD8+IL17+ rispetto al sangue periferico e questo incremento correlava con l'attività di malattia e la progressione delle erosioni articolari (13,14). Queste ultime sono state documentate nel 67% dei pazienti con PsA (15). Anche in questi pazienti sono le cellule T sinoviali ad indurre l'osteoclastogenesi attraverso il segnale del RANKL. Le citochine note indurre la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti nella PsA, anche in maniera indipendente l'una dall'altra, sono il TNF, l'IL17 e l'IL23 (16, 17). L'IL23 in particolare sembra avere un ruolo critico nella formazione dell'osteoclasta e nella regolazione dell'attività metabolica dell'osso (18), sebbene da sola non risulti in grado di indurre osteoclastogenesi (19). Comunque è in grado di indurre l'espressione del RANKL, la principale citochina coinvolta nella genesi e nell'attivazione degli osteoclasti (20). In particolare induce l'espressione del RANKL da parte delle cellule T CD4+ e promuove l'osteoclastogenesi in modelli animali di artrite autoimmune (21). Inoltre l'IL23 è in grado di indurre l'espressione del recettore

RANK nei precursori mieloidi, promuovendo così l'osteoclastogenesi in cooperazione con il RANKL ed in maniera indipendente dall'IL17 (19). L'IL23 si è dimostrata anche in grado di indurre osteoclastogenesi in colture di cellule mononucleate periferiche, in assenza di osteoblasti o RANKL esogeno. Questo effetto era inibito dall'osteoprotegerina, decoy-receptor del RANKL, ma anche dagli anticorpi anti-IL17 ed anti-TNF, indicando il coinvolgimento del RANKL, dell'IL17 e del TNF nell'osteoclastogenesi indotta dall'IL23 (22). Inoltre l'IL23 è in grado di orientare la produzione di IL23 da parte di cellule T attivate, a scapito di quella di IFN- $\gamma$ , quest'ultimo com'è noto ad azione osteoprotettiva. Nonostante il recettore per l'IL23 sia espresso anche dalle  $\gamma\delta$  T cell, presenti soprattutto a livello delle entesi, tipicamente coinvolte in corso di PsA, sembra che sia l'asse IL23-Th17 quello maggiormente coinvolto nelle manifestazioni ossee erosive (23). L'IL23 agendo sulle  $\gamma\delta$  T cell a livello delle entesi potrebbe invece avere un ruolo nella concomitante abnorme neoformazione ossea.

Queste recenti acquisizioni sulla patogenesi della PsA consentono di prevedere nuovi meccanismi d'azione di farmaci che hanno come target l'IL23 e l'IL17 e di interpretare potenziali effetti collaterali di farmaci osteotropi che interferiscono con alcune sottopopolazioni linfocitarie (24-27).

## BIBLIOGRAFIA

1. Bowes J et al. Confirmation of TNIP1 and IL23A as susceptibility loci for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis* 2011; 70: 1641-4.
2. Filer C et al. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3705-9.
3. Hüffmeier U et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat. Genet* 2010; 42: 996-9.
4. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol. Cell. Biochem* 2012; 359: 419-29.

5. Mrabet D et al. Synovial fluid and serum levels of IL-17, IL-23, and CCL-20 in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a Tunisian cross-sectional study. *Rheumatol. Int* 2013; 33: 265-6.
6. Tonel G et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J. Immunol* 2010; 185: 5688-591.
7. Wilson NJ et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat. Immunol* 2007; 8: 950-7.
8. Chan JR et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J. Exp. Med* 2006; 203: 2577-87.
9. van der Fits L et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol* 2009; 182: 5836-45.
10. Rizzo HL et al. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A. *J. Immunol* 2011; 186: 1495-502.
11. Cai Y et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells in skin inflammation. *Immunity* 2011; 35: 596-610.
12. Benham H et al. TH17 and TH22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res. Ther* 2013; 15: R136.
13. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol* 1999; 2: 1117.
14. Menon B et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1272-81.
15. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann. Rheum. Dis* 2005; 64 (Suppl. 2), ii14-17.
16. Novelli L, Chimenti MS, Chiricozzi A, Perricone R. The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: perspectives and validated strategies. *Autoimmun. Rev* 2014; 13: 64-9.
17. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 496-502.
18. Adamopoulos IE et al. IL-23 is critical for induction of arthritis, osteoclast formation, and maintenance of bone mass. *J. Immunol* 2011; 187: 951-9.
19. Chen L, Wei XQ, Evans B, Jiang W, Aeschlimann D. IL23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK) expression in myeloid precursor cells. *Eur. J. Immunol* 2008; 38: 2845-54.
20. Li X et al. IL-23 induces receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF- $\kappa$ B signal pathways. *Imunol. Lett* 2010; 127: 100-7.
21. Ju JH et al. IL-23 induces receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand expression on CD4+ T cells and promotes osteoclastogenesis in an autoimmune arthritis models. *J. Immunol* 2008; 181: 1507-18.
22. Yago T et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9: R96.
23. Pöllinger B et al. TH17 cells, not IL-17+  $\gamma\delta$  T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans. *J. Immunol* 2011; 186: 2602-12.
24. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Ortolani R, Vella A, Fracassi E, Gatti D. Circulating  $\gamma\delta$  T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 227-30.
25. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Ortolani R, Vella A, Zanotti R, Tripi G, Idolazzi L, Gatti D. Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating  $\gamma\delta$  T cells. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 395-9.
26. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Tripi G, Zanotti R, Ortolani R, Vella A, Troplini S, Gatti D. Acute phase response after zoledronic acid is associated with long-term effects on white blood cells. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 249-52.
27. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Ghellere F, Tripi G, Ortolani R, Zanotti R, Gatti D. Effects of denosumab on peripheral lymphocyte subpopulations. *Endocrine*. 2015. [Epub ahead of print].

---

# ESPERIENZE CLINICHE DEL CENTRO DI BARI

G. LAPADULA

*Bari*

Non pervenuto





## **IL RUOLO DEL METOTREXATO NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE PSORIASICA**

*Moderatori: M.A. Cimmino (Genova), A. Mathieu (Cagliari)*

- Metotrexato nell'artrite psoriasica e nelle spondiloartriti  
*C. Palazzi (Matera-Potenza)*
- Il risultato di una survey fra i reumatologi italiani  
*A. Cauli (Cagliari)*

---

# METOTREXATO NELL'ARTRITE PSORIASICA E NELLE SPONDILOARTRITI

C. PALAZZI

*Matera-Potenza*

Sebbene il metotressato (MTX) sia, da lungo tempo, il DMARD più impiegato nella artrite psoriasica (PsA) (a dosaggi variabili tra i 7,5 ed i 25 mg/settimana), i dati pubblicati al riguardo sono piuttosto scarni. Le varie raccomandazioni internazionali e nazionali ne riservano l'uso preminentemente alle localizzazioni artritiche periferiche. Non appare invece efficace nelle forme assiali, mentre nelle localizzazioni periferiche extra-articolari (dattilite, entesiti, ecc.) fornisce risultati variabili. Tra gli anni 80 e 90 un modesto numero di studi ha sottolineato l'efficacia sui parametri clinici del MTX, in corso di PsA (1-3). Un gruppo canadese ha poi pubblicato due studi per valutare la valenza del MTX nell'agire sulla progressione del danno radiografico della PsA. Nel primo lavoro, uno studio retrospettivo risalente al 1995, si arrivava a conclusioni negative sulla capacità del farmaco di prevenire la progressione del danno artritico sulle radiografie standard (4). Mentre nel successivo studio, pubblicato nel 2008, che arruolava pazienti con più breve durata di malattia, si sottolineava una maggiore efficacia clinica dell'MTX ma, soprattutto, la possibilità di un rallentamento del danno radiografico (5). In una review del 2010 veniva rimarcato come i risultati clinici ottenibili nella PsA periferica, siano decisamente più significativi impiegando dosaggi di almeno 15 mg/settimana (6). Lo studio multicentrico MIPA del 2012, che valutava l'efficacia a 6 mesi di 15 mg/settimana di MTX nei confronti del placebo forniva risultati contrastanti (7). Da una parte un significativo miglioramento veniva riscontrato nei *physician and patient global assessment* dell'attività di malattia sia a livello articolare che cutaneo, mentre, dall'altra, ulteriori parametri come PCR, DAS 28, ACR 20, PSARC non si mostravano soddisfacenti. Successivamente, però, lo studio in questione è stato criticato per una serie di motivi che ne riducevano, di fatto, l'attendibilità (8). In un lavoro retrospettivo giapponese del 2015, il MTX è risultato utile nel determinare una riduzione del

numero delle articolazioni tumefatte e dolenti oltre che del DAS28 (9).

Sebbene la associazione del MTX con i farmaci biotecnologici nella terapia di PsA, SpA e spondilite anchilosante non sia raccomandata dalle principali linee guida, dati recenti dimostrano come il MTX sia in grado di aumentare il tempo di permanenza in terapia dei pazienti; anche di quelli con il solo interessamento assiale (10-12). Effetto attribuito alla capacità del MTX di inibire la produzione di anticorpi anti-farmaci inibitori del TNF.

Ulteriori dati, di nuova pubblicazione, sottolineano la capacità del farmaco di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con PsA oltre che la sicurezza della molecola sia a livello polmonare che per quanto riguarda le patologie epatiche maggiori (13-16).

In conclusione, possiamo affermare che il MTX appare ancora oggi un farmaco efficace in molti casi di PsA con interessamento periferico, oltre che poco costoso. La consuetudine che abbiamo con tale molecola ci permette di gestirla in sicurezza. I migliori risultati clinici e la possibilità di incidere sulla progressione del danno radiografico dipendono dall'uso di dosaggi adeguati e dal procedere al trattamento nelle fasi precoci di malattia. La capacità del MTX di contrastare la produzione di anticorpi nei confronti di altre molecole anti-artritiche ne fa ipotizzare l'impiego anche in reumatite o subsets per i quali non sia stata dimostrata una sua efficacia specifica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 1983; 60: 165-7.
2. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 872-7.
3. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 589-93.

4. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 241-5.
5. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35: 469-71.
6. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (5 Suppl. 61): S132-7.
7. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1368-77.
8. Mease JP. Spondyloarthritis: Is methotrexate effective in psoriatic arthritis? *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 251-2.
9. Mori Y, Kuwahara Y, Chiba S, et al. Efficacy of methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors in Japanese patients with active psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 431-4.
10. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al. Tumor necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 915-26.
11. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 132-7.
12. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-D'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 970-8.
13. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 480-9.
14. Smith MD. Review: Methotrexate does not increase risk for lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, or IBD. *Ann Intern Med* 2015, in press.
15. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriatic arthritis and inflammatory bowel disease: systematic literature and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015, in press.
16. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015, in press.

---

# **IL RISULTATO DI UNA SURVEY FRA I REUMATOLOGI ITALIANI**

**A. CAULI**

*Cagliari*

Non pervenuto

---

**COMUNICAZIONI ORALI  
VERSO EULAR 2016 (1)**

*Moderatori: E. Gremese (Roma), M. Manara (Milano)*

**BETWEEN ACTIVITY AND DAMAGE: ARTERIAL INJURY IN LARGE-VESSEL VASCULITIDES AND ITS QUANTIFICATION**

E. Tombetti, D. Gopalan, K. Bechman, B. Ariff, J.C. Mason  
*London - UK*

**CORONARY ARTERY DISEASE IN TAKAYASU ARTERITIS**

E. Tombetti, R. Khamis, D. Gopalan, B. Ariff, J.C. Mason  
*London - UK*

**MOBILIZATION OF LYMPHATIC ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS AND LYMPHATIC NEOVASCULARIZATION IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME**

A. Alunno<sup>1</sup>, M. Manetti<sup>2</sup>, O. Bistoni<sup>1</sup>, L. Ibba-Manneschi<sup>2</sup>, S. Caterbi<sup>1</sup>, I. Rosa<sup>2</sup>,  
E. Bartoloni Bocci<sup>1</sup>, R. Gerli<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Perugia, <sup>2</sup>Firenze*

**INDUCTION OF APOPTOSIS AND AUTOPHAGY IN CIRCULATING PBMC BY MICROPARTICLES FROM PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

F. Miranda, C. Barbati, C. Alessandri, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, C. Perricone, G. Valesini, F. Conti  
*Roma*

**CORRELATION BETWEEN MRA, 18FDG-PET AND CLINICAL EVALUATION TO ASSESS DISEASE ACTIVITY AND OUTCOME IN TAKAYASU ARTERITIS**

E. Tombolini, A. Salerno, E. Incerti, E. Tombetti, G. Benedetti, M. Papa, L. Gianolli, A. Del Maschio, F. De Cobelli, M.G. Sabbadini, A. Manfredi, M. Picchio, E. Baldissera  
*Milano*

**PALMITOYLETHANOLAMIDE AND LUTEOLIN AMELIORATE DEVELOPMENT OF ARTHRITIS CAUSED BY INJECTION OF COLLAGEN TYPE II IN MICE**

D. Impellizzeri<sup>1</sup>, E. Esposito<sup>1</sup>, R. Crupi<sup>1</sup>, R. Di Paola<sup>1</sup>, M. Campolo<sup>1</sup>, S. Cuzzocrea<sup>1,2</sup>  
*<sup>1</sup>Messina, <sup>2</sup>Manchester - UK*

**TRANSGENIC ZAP-70+ B CELLS MICE SHOW A MORE SEVERE COLLAGEN ANTIBODY INDUCED ARTHRITIS (CAIA) THAN WILD TYPE**

F. Biscetti, F. Angelini, V. Arena, S. Gobessi, E. Gremese, B. Tolusso, D. Efremov, G. Ferraccioli  
*Roma*

**IL-17 PRODUCING PATHOGENIC T LYMPHOCYTES CO-EXPRESS CD20 AND ARE DEPLETED BY RITUXIMAB IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: A NOVEL TARGET FOR AN OLD WEAPON**

A. Alunno<sup>1</sup>, F. Carubbi<sup>2</sup>, O. Bistoni<sup>1</sup>, S. Caterbi<sup>1</sup>, R. Terenzi<sup>1</sup>, V. Valentini<sup>1</sup>,  
E. Bartoloni Bocci<sup>1</sup>, R. Gerli<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Perugia, <sup>2</sup>Sulmona, AQ*

# BETWEEN ACTIVITY AND DAMAGE: ARTERIAL INJURY IN LARGE-VESSEL VASCULITIDES AND ITS QUANTIFICATION

E. TOMBETTI<sup>1</sup>, D. GOPALAN<sup>2</sup>, K. BECHMAN<sup>1</sup>, B. ARIFF<sup>2</sup>, J.C. MASON<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Hammersmith Hospital, London, UK; <sup>2</sup>Radiology Unit, Hammersmith Hospital, London, UK

**Purpose.** Although prevention of arterial progression is a hard therapeutic goal in large-vessel vasculitides (LVV), there is neither an agreed definition of progression nor a proposed method to globally assess arterial injury. This lack of validated clinimetry limits the feasibility of clinical trials. Although distinguishing disease activity from damage in Takayasu arteritis (TA) is difficult, current damage indices lack imaging data. Outside LVV, the only validated quantitative methods to assess arterial damage are NASCET and ECST, both designed for carotid atherosclerosis. Our aims were:

- 1) To develop, starting from NASCET and ECST, a widely applicable imaging method for scoring large artery injury in TA and large vessel-giant cell arteritis (LV-GCA).
- 2) To initially validate this method: i) cross-sectionally against physician global assessment (PGA) of damage and ii) longitudinally against the actual evolution of imaging studies.

**Methods.** We based our method on luminography because: i) both ECST and NASCET were originally developed using angiography, ii) angiographic data can be non-invasively derived from MR or CT, with less acquisition time (thus might

Panel A		SCORE OF STENOTIC DISEASE		
Stenosis 0-50%	1	Length: <1 cm	0 extra point	
Stenosis 50-70%	2	1-3 cm	+1 extra point	
Stenoses 70-99 %	3	3-10 cm	+2 extra points	
Functional occlusion	4	>10 cm	+3 extra points	
SCORE OF ANEURYSMAL DISEASE				
Dilatation 0-50%	1	Length:<1 cm	0 extra point	
Dilatation 50-100%	2	1-3 cm	+1 extra point	
Dilatation >100% or requiring procedures	3	3-10 cm	+2 extra point	
		>10 cm	+3 extra points	
SCORE SET OF ARTERIES TO BE EVALUATED				
1) Ascending aorta		11) Left axillary artery		
2) Aortic arch		12) Left vertebral artery		
3) Thoracic aorta		13) left common carotid artery		
4) Abdominal aorta		14) Coeliac artery		
5) Brachiocephalic artery		15) Superior mesenteric artery		
6) Right subclavian artery		16) Right renal artery		
7) Right axillary artery		17) Left renal artery		
8) Right vertebral artery		18) Right common iliac artery		
9) Right commons carotid artery		19) Left common illac artery		
10) Left subclavian artery				
<b>Stenotic injury score:</b>				
<b>Dilatory injury score:</b>				
<b>overall arterial injury score:</b>				
Panel B		Stenotic score	Dilatory score	Overall score
LV-GCA	(N=24)	5 (1-12)	6 (0-14)	15 (9-23)
TA	(N=76)	21 (11-31)	0 (0,5)	24 (14-34)
p-value		<0,001	0,087	0,001

Panel C - All patients (N=100)		Stenotic score	Dilatory score	Overall score
Rho di Spearman		0,547	0,007	0,584
P-value		<0,001	0,945	<0,001
LV-GCA (N=24)		Stenotic score	Dilatory score	Overall score
Rho di Spearman		0,180	0,258	0,524
P-value		0,400	0,224	0,009
LV-GCA (N=76)		Stenotic score	Dilatory score	Overall score
Rho di Spearman		0,495	0,001	0,540
P-value		<0,001	0,992	<0,001
Panel D				

be more widely accessible), iii) more directly describe the haemodynamic derangement in LVVs. We extended the NASCET method to a core-set of arteries to be evaluated and modified it to account for the intrinsic characteristics of LVV and for separately scoring the steno-occlusive and dilatory involvement. In summary, stenotic and dilatory arterial injuries are quantified in separate scores, which can be summed in an overall arterial injury score (Fig. 1A).

**Results.** We have evaluated 214 scans from 100 patients (76 TA, 24 GCA). Although more time-consuming than conventional assessment, our initial impression is that this new index is more precise, identifying the pre-angiographic phase of LVV (score=0) and distinguishing “oligo-arteritis” from “poly-arteritis”. Despite LV-GCA having lower steno-occlusive injury, it showed a trend towards more dilatory injury (Fig. 1B).

Correlation with PGA damage was maximal for overall score but still highly significant for steno-occlusive score (Fig. 1C). Longitudinal evolution correlated highly with changes in all three scores (Fig. 1D), which identified progressive patients with a high accuracy.

Improvement of arterial involvement was frequent, underlining that it is influenced not only by arterial damage, but also by activity: the concept of “arterial injury” would thus be more appropriate to our scores.

**Conclusions.** Arterial injury scores for LVV have been initially validated. They might be useful as i) cross-sectional descriptors of disease burden, even in clinical practice; ii) important outcome measures in longitudinal studies, including clinical trials.

**Keywords:** Takayasu arteritis, Damage assessment, MR- and CT-angiography.

---

# CORONARY ARTERY DISEASE IN TAKAYASU ARTERITIS

E. TOMBETTI<sup>1</sup>, R. KHAMIS<sup>2</sup>, D. GOPALAN<sup>3</sup>, B. ARIFF<sup>3</sup>, J.C. MASON<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Hammersmith Hospital, London, UK; <sup>2</sup>Cardiology Unit, Hammersmith Hospital, London, UK;

<sup>3</sup>Radiology Unit, Hammersmith Hospital, London, UK

**Purpose.** TA is a pro-atherogenic condition but the relationship between vasculitis and atherosclerosis remains elusive. Coronary artery disease (CAD) in TA may be inflammatory or atherosclerotic. Recent data suggest a high prevalence of silent myocardial ischemia. Thus, we established a coronary CT-angiography (cCTA) screening programme in a well characterized cohort of 50 TA patients.

We sought to assess the sensitivity of cCTA in identifying CAD in TA and to determine whether it can distinguish coronary arteritis from atherosclerotic CAD.

**Methods.** We initially selected 50 TA patients (45 women) with known/suspected CAD or involvement of the ascending aorta for screening. Analysis: i) clinical and laboratory data and ii) cCTA. The total coronary Calcium Agatston Score (CAS) was measured and coronary lesions were characterized by significance (>50% stenosis), spatial distribution and calcific deposits.

**Results.** Median age was 47 (IQR 35-56) years. 600 (90%) of the 668 coronary artery segments analysed were of diagnostic quality: 113/600 (19%) showed CAD. 34/50 (69%) patients had detectable CAD, which involved the territories of the RCA, LMS, LAD and circumflex arteries in 30, 24, 16 and 9 patients respectively (88%, 71%, 47%, and 26% of TA patients with CAD). CAD was significant in 9 patients (18%).

The overall pattern of CAD was ostial/proximal in 20/34 (59%) (of which 13 patients had purely ostial involvement), with diffuse or mixed proximal and distal disease seen in the remaining 14. CAD was asymptomatic until the scan or acute coronary syndrome in 23/34 (68%) patients, including 6

(67%) with significant lesions. 109 lesions were characterized: 46% were non-calcified, 30% mixed and 22% calcified. Median CAS was 0 (IQR 0-34). All patients with CAS>0 had CAD, but only 16 (50%) of the 34 with CAD had CAS>0.

Age correlated with CAS ( $r=0.499$ ,  $p<0.001$ ) but not with presence of CAD nor the number of involved arteries. 33 patients had involvement of the ascending aorta/aortic root. 28 (85%) of these patients had CAD.

Age correlated with the presence of a diffuse pattern of CAD. Ascending aortitis was associated with a positive cCTA ( $p=0.003$ ), but not with the presence of significant stenosis ( $p=0.704$ ). Ascending aortitis was associated with a positive cCTA ( $p$ -value 0.003), but not with the presence of significant stenosis. Of note, ascending aortitis was associated with ostial involvement and with non-calcified or mixed lesions.

**Conclusions.** CAD in TA is frequent and often asymptomatic, supporting the rationale for screening high-risk patients. Three subsets of CAD, often overlapping, seem to exist in TA:

- 1) ostial-proximal disease, associated with ascending aortitis;
- 2) non-ostial coronaritis, independent of ascending aortitis;
- 3) atherosclerotic CAD, possibly accelerated in the setting of TA and associated with age and high CAS.

Accordingly, a screening programme should not be based only on low-dose CT Calcium scores.

**Keywords:** *Takayasu, Cardiopatia ischemica, Angio-TC.*



---

# MOBILIZATION OF LYMPHATIC ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS AND LYMPHATIC NEOVASCULARIZATION IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

A. ALUNNO<sup>1</sup>, M. MANETTI<sup>2</sup>, O. BISTONI<sup>1</sup>, L. IBBA-MANNESCHI<sup>2</sup>, S. CATERBI<sup>1</sup>, I. ROSA<sup>2</sup>, E. BARTOLONI<sup>1</sup>, R. GERLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia;

<sup>2</sup>Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence

**Objective.** Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disorder characterized by chronic lymphocytic infiltration of exocrine glands leading to progressive functional impairment. Lymphangiogenesis is a common finding in chronic inflammatory diseases as inflammation induces the production of growth factors for lymphatic vessels, such as vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C).

However, the role of lymphangiogenesis in target tissue of pSS, namely minor salivary glands (MSGs), remains to be elucidated. Recent evidence indicates that bone marrow-derived lymphatic endothelial progenitor cells (LEPCs) may differentiate into lymphatic endothelial cells via VEGF-C/VEGFR-3 signalling thereby contributing to lymphangiogenesis. This study was designed to investigate the circulating levels of LEPCs and the occurrence of lymphatic neovascularization in pSS.

**Materials and Methods.** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were collected from 15 female pSS patients and 15 age-matched healthy females (healthy donors, HD). LEPCs, defined as CD34+CD133+VEGFR-3+ cells, were identified by flow cytometry and results were expressed as percentage of CD133+VEGFR-3+ cells among CD34+ cells. MSG biopsies were obtained from 12 female pSS patients and 16 sicca non-pSS control females. MSGs were evaluated by haematoxylin-eosin to assess focus score and Tarpley biopsy score, and by immunofluorescence for CD3/CD20 and CD21 for T/B cell segregation and germinal

center (GC)-like structures. Lymphatic vessels were identified by immunohistochemistry for podoplanin (D2-40), a mucin-type transmembrane protein expressed by lymphatic endothelial cells but not by blood vessels. VEGF-C/VEGFR-3 expression in MSGs was investigated by immunofluorescence.

**Results.** Circulating LEPCs were significantly expanded in the PB of pSS patients compared with HD (p=0.0003). In control MSGs, lymphatic vessels were only detected around excretory ducts in the interlobular connective tissue. In pSS MSGs, the number of lymphatic vessels was increased around interlobular excretory ducts and a newly formed lymphatic capillary network was found within inflammatory foci.

A strong expression of VEGF-C was detected in ductal cells, vessels and inflammatory cells in pSS MSGs. VEGFR-3 expression was observed in a subset of vessels and infiltrating mononuclear cells. Circulating VEGF-C assessment in serum samples is currently ongoing.

**Conclusions.** We demonstrated for the first time that circulating LEPCs are significantly expanded in pSS PB. This observation, together with that at glandular level, suggests that LEPC mobilization and MSG lymphatic vessel reorganization may play a key role in the chronic inflammatory process of pSS.

**Keywords:** Sjögren's syndrome, Lymphangiogenesis, Minor salivary glands.

---

# INDUCTION OF APOPTOSIS AND AUTOPHAGY IN CIRCULATING PBMC BY MICROPARTICLES FROM PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

F. MIRANDA, C. BARBATI, C. ALESSANDRI, F.R. SPINELLI, F. CECCARELLI, S. TRUGLIA, C. PERRICONE, G. VALESINI, F. CONTI

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma*

**Scopo del lavoro.** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by heterogeneous clinical manifestation and a complex pathogenesis. Lymphocytes from patients with SLE display multiple alterations, including increased cell activation, abnormal apoptosis and impairment of autophagic pathway. Recently, evidence from genetic, cell biology and animal models suggested that autophagy, a major pathway for organelle and protein turnover, may play a pivotal role in the occurrence and development of SLE. Some studies showed altered profile of circulating microparticles (MPs) in SLE patients. These MPs are released constitutively and may increase as a result of cellular activation and apoptosis. Originally considered as inert debris, MPs are now known to display diverse pro-inflammatory and pro-thrombotic activities, and they are implicated in the intercellular communications. MPs can influence the course of rheumatic and other immune-mediated diseases. The aim of our study was to evaluate the possible role of MPs purified from SLE patients on the modulation of apoptosis and autophagy in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) isolated from healthy donors.

**Materiali e Metodi.** PBMCs from healthy donors were isolated by Ficoll-Hypaque density-gradient centrifugation, cultured and treated with 0.5, 2.5, 5 \*10<sup>6</sup> MPs purified by 10 sera of active SLE for 16 h. Apoptosis was measured using FITC-conjugated annexin V (AV) and a propidium iodide (PI) apoptosis detection kit. Acquisition was performed on a FACS Calibur. Autophagy was measured by Western blot for LC3II.

**Risultati.** MPs appeared capable of inducing apoptosis. Indeed, PBMCs showed significantly higher apoptosis if treated with MPs compared with untreated cells (percentage of apoptotic cells treated with 5, 2.5 and 0.5\*10<sup>6</sup> MPs: 15, 10, 9 vs. 7%, P=0.0001, P=ns, P=ns, with respectively). Moreover, MPs increased autophagy in a dose response manner (LC3II / Beta actin ratio: 1.2, 1, 0,6 vs 0.5, with 5, 2.5 and 0.5\*10<sup>6</sup> MPs, respectively).

**Conclusioni.** We demonstrated that MPs from SLE patients induce apoptosis in PBMCs, thereby possibly decreasing the number of circulating leucocytes. The mechanisms underlying such phenomena are not known.

Some authors suggested that MPs, through the arachidonic acid pathway, may induce apoptosis. Indeed, this pathway, together with the sphingomyelinic, increase the concentration of ceramide, thus leading into apoptosis mediated by the activation of caspase 8 and by the release of downstream pro-apoptotic factors. Moreover, available data do not exclude the possibility that components of MPs other than arachidonic acid, may also contribute to the ceramide-mediated apoptosis. Finally, this is the first study addressing the relations between MPs and autophagy, suggesting an increase of this cellular event after exposure to MPs. Since an augmented autophagy has been implicated in autoimmunity, it could be of interest to target MPs in order to re-balance the autophagic processes.

**Keywords:** *Systemic lupus erythematosus, Microparticles, Apoptosis.*

---

# CORRELATION BETWEEN MRA, 18FDG-PET AND CLINICAL EVALUATION TO ASSESS DISEASE ACTIVITY AND OUTCOME IN TAKAYASU ARTERITIS

E. TOMBOLINI, A. SALERNO, E. INCERTI, E. TOMBETTI, G. BENEDETTI, M. PAPA, L. GIANOLLI, A. DEL MASCHIO, F. DE COBELLI, M.G. SABBADINI, A. MANFREDI, M. PICCHIO, E. BALDISSERA

*IRCCS San Raffaele, Milano*

**Objectives.** Takayasu arteritis (TA) is a rare, chronic, systemic, idiopathic disease of the large arteries with important morbidity. Inflammation within arterial walls causes stenosis or dilation. Disease activity (DA) assessment is still a problematic topic as current methods (NIH criteria and ITAS) are not accurate. Functional imaging with magnetic resonance angiography (MRA) and 18FDG-PET/CT (PET) can study arterial wall inflammation, but their role in DA assessment is unclear, as conflicting results have been reported. The aim of the study is to correlate clinical assessment, PET and MRA in the evaluation of TA activity.

**Methods.** Cross-sectional analysis of 56 TA patients. Clinical activity was evaluated NIH criteria, ITAS2010, PGA and VAS. All patients underwent PET and MRA (median interval of 17 days). Vascular lesions were characterized by MRA in terms of length, thickness and percentage of stenosis. Contrast to noise ratio (CNR) was calculated, when possible. Each vascular lesion uptake large enough to be evaluated by PET was evaluated with both a qualitative (0-3) and a quantitative (SUV<sub>max</sub>) method. Per patients and per lesion analyses were performed.

**Results.** 56 patients with already performed contemporary MRA, PET and clinical evaluation were selected. Scoring of the MRA and PET is ongoing. Preliminary results are available for 21 patients (11 active according to NIH criteria). MRA was showed a significant enhancement after contrast medium infusion in 21 pts (median CNR<sub>max</sub> of 10,9). PET showed significant uptake in 15 patients (median SUV<sub>max</sub> of 3,1). 159 lesions were evaluated with MRA: 67 lesions (42%) had MRA-evidence of enhancement and 34 (21%) had positive uptake in PET.

Per patients analysis (Figure 1): MRA and PET

	MRA +	PET+	median CNR <sub>MAX</sub>	median SUV <sub>MAX</sub>
<b>NIH 0</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>8,10</b>	<b>3,22</b>
PGA 0	3	1	14,50	1,30
PGA 1	7	6	5,35	4,04
<b>NIH 1</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>13,51</b>	<b>3,06</b>
PGA 1	5	4	13,22	2,86
PGA 2	6	4	13,75	3,23
<b>Tot</b>	<b>21</b>	<b>15</b>	<b>10,93</b>	<b>3,14</b>

showed vascular enhancement and uptake respectively in 11/11 and 8/11 of the patients with clinical activity (NIH), and in 10/10 and 7/10 of the patients without clinical activity. MRA was positive all the patients with PET positivity, while PET was positive in 15/21 of the patients with positive MRA. Clinical DA correlates better with enhancement in MRA than with PET uptake, particularly with CNR<sub>max</sub>. Two out of five pts with negative PET were considered clinically active.

Per lesions analysis: there was no correlation between MRA-derived CNR and SUV (rho: 0,221, p-value 0,362).

Only 27% of the lesions with positive CNR also had significant uptake of 18FDG, while 42% of the hot lesion in PET had a significant contrast enhancement.

**Conclusions.** NIH criteria, MRA, and PET/CT are non-redundant modalities of evaluating DA in TA, possibly giving complementary information. Preliminary and cross-sectional analysis show that clinical evaluation correlates better with functional MRA data than PET. Prospective evaluation of these preliminary results is needed to define the precise role of a multi-modality assessment of DA in TA.

**Keywords:** *Takayasu, Disease activity, Multi-modality assessment.*

---

# PALMITOYLETHANOLAMIDE AND LUTEOLIN AMELIORATE DEVELOPMENT OF ARTHRITIS CAUSED BY INJECTION OF COLLAGEN TYPE II IN MICE

D. IMPELLIZZERI<sup>1</sup>, E. ESPOSITO<sup>1</sup>, R. CRUPI<sup>1</sup>, R. DI PAOLA<sup>1</sup>, M. CAMPOLO<sup>1</sup>, S. CUZZOCREA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Biological and Environmental Sciences, University of Messina;*

<sup>2</sup>*Manchester Biomedical Research Centre, Manchester Royal Infirmary, School of Medicine, Manchester, UK*

N-palmitoylethanolamine (PEA) is an endogenous fatty acid amide belonging to the family of the N-acylethanolamines (NAEs). Recently, several studies demonstrated that PEA is an important analgesic, antiinflammatory, and neuroprotective mediator. The aim of this study was to investigate the effect of co-ultramicrosized PEA on the modulation of the inflammatory response in mice subjected to collagen-induced arthritis (CIA).

**Methods.** CIA was induced by an intradermally injection of 100 microliter of the emulsion (containing 100 microgram of bovine type II collagen (CII) and complete Freund adjuvant (CFA) at the base of the tail. On day 21, a second injection of CII in CFA was administered. Mice subjected to CIA were administered PEA (10 mg/kg 10% ethanol, intraperitoneally (i.p.)) every 24 hours, starting from day 25 to 35.

**Results.** Mice developed erosive hind-paw arthritis when immunized with CII in CFA. Macroscopic clinical evidence of CIA first appeared as peri-

articular erythema and edema in the hindpaws. The incidence of CIA was 100% by day 28 in the CII-challenged mice, and the severity of CIA progressed over a 35-day period with a resorption of bone.

The histopathology of CIA included erosion of the cartilage at the joint. Treatment with PEA ameliorated the clinical signs at days 26 to 35 and improved histologic status in the joint and paw. The degree of oxidative and nitrosative damage was significantly reduced in PEA mice, as indicated by nitrotyrosine and malondialdehyde (MDA) levels. Plasma levels of the proinflammatory cytokines and chemokines were significantly reduced by PEA treatment.

**Conclusions.** We demonstrated that PEA co-ultramicrosized exerts an antiinflammatory effect during chronic inflammation and ameliorates CIA.

**Keywords:** *Arthritis, Palmitoylethanolamide, Inflammation.*

# TRANSGENIC ZAP-70+ B CELLS MICE SHOW A MORE SEVERE COLLAGEN ANTIBODY INDUCED ARTHRITIS (CAIA) THAN WILD TYPE

F. BISCETTI<sup>1</sup>, F. ANGELINI<sup>2</sup>, V. ARENA<sup>3</sup>, S. GOBESSI<sup>4</sup>, E. GREMESE<sup>1</sup>, B. TOLUSSO<sup>1</sup>, D. EFREMOV<sup>1</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;* <sup>2</sup>*Istituto di Patologia Speciale Medica e Semeiotica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;* <sup>3</sup>*Istituto di Anatomia Patologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;* <sup>4</sup>*International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Roma*

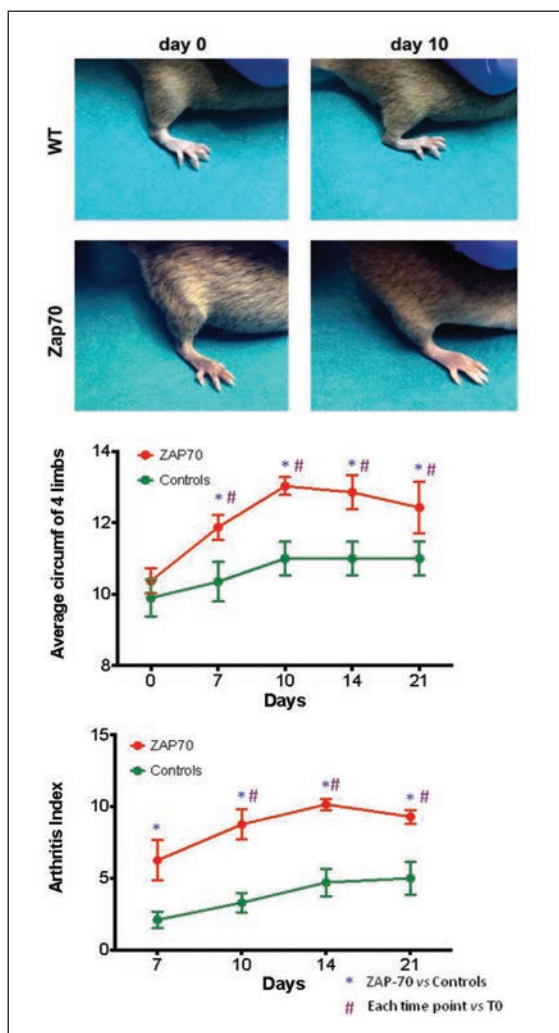
**Aims.** Zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP-70), a tyrosine kinase constitutively expressed in T cells, can be found in B cells and is used as a prognostic marker in identifying different forms of chronic lymphocytic leukemia. We previously provided evidence that a subset of B cells in patients with rheumatoid arthritis (RA) expresses ZAP-70, that marks the memory B cell subsets (IgD+CD27+ and IgD-CD27+), thus suggesting that the ZAP-70+ B cells represent a memory activated subset likely involved in the maintenance of an activated B cell pool. The aim of the present study was to clarify whether B cells, especially ZAP-70 expressing B cells, represent indeed a risk for a severe expression of arthritis in a transgenic ZAP-70+B murine model.

**Materials and Methods.** Male transgenic ZAP-70+B mice, that has already been shown to present an high ZAP-70 expression in the B cell lineage, aged 8–12 weeks old were used for experiments. All the animals were injected with a cocktail of 5 monoclonal antibodies recognizing the conserved epitopes on various species of type II collagen. Three days later the mice were injected with LPS from *E. coli* 0111:B4 to trigger arthritis development.

Animals were evaluated every 3 days after the infusion of the antibody cocktail for arthritis incidence and each paw was evaluated and scored individually on a scale of 0-4. An arthritis index (AI) that expressed a cumulative score for all paws was calculated for each animal.

**Results.** We found that the transgenic ZAP-70+B cells mice presented a more severe form of arthritis, compared to wild type age-matched mice ( $p < 0.001$ ). Histological and immunohistochemical analyses confirmed the presence of joint erosions and inflammatory infiltrate at the level of the synovium of ZAP-70+B cells mice.

**Conclusions.** These data suggest that B cells am-



plify the degree of CAIA, that ZAP-70 is involved in the pathogenesis of arthritis in an RA-like model, and that this tyrosine kinase likely represents a possible target of therapy.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, ZAP-70, CAIA.

---

# IL-17 PRODUCING PATHOGENIC T LYMPHOCYTES CO-EXPRESS CD20 AND ARE DEPLETED BY RITUXIMAB IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: A NOVEL TARGET FOR AN OLD WEAPON

A. ALUNNO<sup>1</sup>, F. CARUBBI<sup>2</sup>, O. BISTONI<sup>1</sup>, S. CATERBI<sup>1</sup>, R. TEREZI<sup>1</sup>, V. VALENTINI<sup>1</sup>, E. BARTOLONI<sup>1</sup>, R. GERLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia;

<sup>2</sup>Department of Medicine, ASL1 Avezzano, L'Aquila, Sulmona, AQ

**Background and objective.** Compelling evidence suggests that IL-17 and IL-17 producing cells play a pivotal role in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome (pSS). We previously demonstrated that besides conventional CD4+Th17 cells, a small subset of CD3+ T lymphocytes lacking CD4 and CD8 on the cell surface (double negative, DN) play a pathogenic role in pSS and are resistant to corticosteroids *in vitro*.

The anti-CD20 antibody rituximab (RTX) is able to interfere with IL-17 axis in rheumatoid arthritis by reducing synovial CD4+Th17 cells that co-express CD20. It has been recently demonstrated that RTX is also able to reduce glandular IL-17 in pSS but data concerning the effects of this compound on IL-17 producing cells in this disease are lacking.

Since the use of RTX in pSS is constantly growing, aim of the study was to investigate phenotypic and functional effects of RTX on circulating and glandular IL-17 producing T cells in pSS.

**Methods.** Minor salivary glands (MSGs) and peripheral blood (PB) samples were obtained from patients with early and active pSS at different timepoints during the treatment with either RTX or disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Flow cytometry was employed for phenotypic analysis of PB and MSGs T cells. PBMCs from pSS patients before and after receiving RTX or

DMARDs were on cross-linked anti-CD3 coated plates in presence or absence of dexamethasone. Hematoxylin-eosin and immunofluorescence were employed on paraffin embedded MSGs tissue specimens.

**Results.** RTX is able to deplete circulating IL-17+CD3+CD4-CD8- double negative (DN) but not CD4+Th17 cells at month 3. At month 6 both cell subsets are significantly increased compared to baseline. After 2 courses of RTX, glandular DN cells and CD4+ Th17 cells are markedly depleted. Glandular and circulating IL-17+DN cells and CD4+Th17 cells express CD20 on the cell surface, explaining the depleting activity of RTX also in the T-cell compartment. The exposure to RTX does not rescue the *in vitro* corticosteroid-resistance of IL-17+DN T cells.

**Conclusion.** Taken the well-established pathogenic role of IL-17 axis in pSS, our results further support the therapeutic role in pSS of RTX that, despite its B cell specificity, appears able to hamper also IL-17 producing T cells in this disease.

## REFERENCES

- Alunno A. et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 286-92.
- Alunno A. et al J Autoimmun. 2014; 51: 38-43.
- Carubbi F et al. Lupus 2014; 23: 1337-49.

**Keywords:** Sjögren's syndrome, Rituximab, IL-17.

---

## **COMUNICAZIONI ORALI**

### **ARTRITE REUMATOIDE (1)**

*Moderatori: R. Meliconi (Bologna), M. Scarpellini (Magenta, MI)*

#### **MICRORNA-155 COME REGOLATORE EPIGENETICO DELL'ATTIVITÀ DELLE CELLULE B IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE**

S. Alivernini<sup>1</sup>, B. Tolusso<sup>1</sup>, M. Kurowska-Stolarska<sup>2</sup>, S. Canestri<sup>1</sup>, R. Benvenuto<sup>1</sup>, A. Mangoni<sup>1</sup>, L. Petricca<sup>1</sup>, M.R. Gigante<sup>1</sup>, C. Di Mario<sup>1</sup>, A.L. Fedele<sup>1</sup>, E. Gremese<sup>1</sup>, I.B. McInnes<sup>2</sup>, G. Ferraccioli<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Roma, <sup>2</sup>Glasgow - UK

#### **EVIDENZE IN VIVO ED EX VIVO DELLA PREVENZIONE DA PARTE DI ANGIOTENSINA 1-7 DELLO SVILUPPO DI EVENTI INFIAMMATORI E DANNO STRUTTURALE VASCOLARE A LIVELLO MESENTERICO E SINOVIALE IN UN MODELLO SPERIMENTALE DI FLOGOSI CRONICA**

D. De Nardo, F. Bossi, S. Bernardi, M. Stebel, R. Carretta, B. Fabris, F. Fischetti  
*Trieste*

#### **LA PALMITOILETANOLAMIDE RALLENTA I PROCESSI INFIAMMATORI IN UN MODELLO MURINO DI ARTRITE REUMATOIDE INDOTTA DA COLLAGENE (CIA MODEL)**

D. Impellizzeri<sup>1</sup>, E. Esposito<sup>1</sup>, R. Crupi<sup>1</sup>, R. Di Paola<sup>1</sup>, M. Campolo<sup>1</sup>, S. Cuzzocrea<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Messina, <sup>2</sup>Manchester - UK

#### **BIOMARCATORI DI RISPOSTA A TERAPIA CON TOCILIZUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: RUOLO DELLE SOTTOPOPOLAZIONI B LINFOCITARIE**

A.L. Fedele, B. Tolusso, E. Gremese, S. Canestri, C. Di Mario, M. Nowik, G. Ferraccioli  
*Roma*

#### **STUDIO PILOTA SULL'EFFICACIA DI UNA FORMULAZIONE MICELLARE CONTENENTE UN COMPLESSO DI AU(III) NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE SPERIMENTALE DA COLLAGENE NEL TOPO**

R. Luisetto<sup>1</sup>, C. Nardon<sup>1</sup>, F. Leite De Oliveira<sup>2</sup>, N. Bassi<sup>1</sup>, L. Brustolin<sup>1</sup>, N. Pettenuzzo<sup>1</sup>, D. Fregona<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, A. Doria<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Padova, <sup>2</sup>Rio de Janeiro - BR

#### **LA TENOSINOVITE SUBCLINICA RILEVATA ECOGRAFICAMENTE SI ASSOCIA A FLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA. RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO STARTER DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA.**

E. Bellis<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>2</sup>, G. Carrara<sup>2</sup>, A. Iagnocco<sup>3</sup>, Gruppo di Studio STARTER<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Torino, <sup>2</sup>Milano, <sup>3</sup>Roma

#### **WINDOW OF OPPORTUNITY E ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE: ESORDIO DEI SINTOMI O ESORDIO DELLA PRIMA PERSISTENTE TUMEFAZIONE COME MIGLIOR PREDITTORE DI REMISSIONE?**

A. Zabotti, L. Quartuccio, S. Salvin, S. De Vita  
*Udine*

#### **STUDIO DI MORTALITÀ IN UNA POPOLAZIONE DI ARTRITI INIZIALI: IMPATTO DELLA DURATA DI MALATTIA ALL'ESORDIO E DELLA TERAPIA STEROIDEA**

G. Sakellariou<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>2</sup>, G. Carrara<sup>2</sup>, C. Cerra<sup>1</sup>, S. Migliazzza<sup>1</sup>, R. Caporali<sup>1</sup>, C. Montecucco<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Pavia, <sup>2</sup>Milano

---

# MICRORNA-155 COME REGOLATORE EPIGENETICO DELL'ATTIVITÀ DELLE CELLULE B IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE.

S. ALIVERNINI<sup>1</sup>, B. TOLUSSO<sup>1</sup>, M. KUROWSKA-STOLARSKA<sup>2</sup>, S. CANESTRI<sup>1</sup>, R. BENVENUTO<sup>3</sup>, A. MANGONI<sup>3</sup>, L. PETRICCA<sup>1</sup>, M.R. GIGANTE<sup>1</sup>, C. DI MARIO<sup>1</sup>, A.L. FEDELE<sup>1</sup>, E. GREMESE<sup>1</sup>, I.B. MCINNES<sup>2</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Università Cattolica, Roma; <sup>2</sup>Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, UK; <sup>3</sup>Divisione di Patologia, Università Cattolica, Roma

**Scopo del lavoro.** MicroRNA-155 (miR-155) è un fattore chiave nell'attivazione delle cellule B. In particolare, la regolazione dell'espressione del fattore di trascrizione PU.1 da parte di miR-155 è determinante per la produzione di IgG1 ad alta affinità e per la maturazione delle cellule B. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'espressione di miR-155 in cellule B in corso di sinovite in pazienti con Artrite Reumatoide (AR).

**Materiali e Metodi.** 60 pazienti con AR sono stati sottoposti a biopsia della membrana sinoviale (ST). Il pattern sinoviale è stato classificato come diffuso o follicolare attraverso marcatura in immunistochemica di cellule CD20, CD3, CD68 e CD21. L'espressione di miR-155 in cellule B sinoviali residenti nel ST è stata valutata attraverso ibridizzazione in situ (ISH) a fluorescenza. Inoltre, cellule B sono state isolate da sangue periferico (PB) e liquido sinoviale (SF) di pazienti affetti da AR e da sangue periferico di soggetti sani come gruppo di controllo. La concentrazione di IL-6 e BAFF è stata valutata con ELISA in PB e SF. L'espressione di miR-155 e PU.1 è stata valutata attraverso qPCR in cellule B isolate da PB e SF di pazienti affetti da AR e in ST di pazienti affetti da AR e osteoartrite (OA) come gruppo di controllo.

**Risultati.** 29 (49,2%) pazienti affetti da AR presentavano ST con pattern follicolare. I pazienti con pattern follicolare erano più frequentemente anti-CCP+ rispetto ai pazienti con pattern diffuso

( $p=0.04$ ). L'analisi di ISH a fluorescenza ha dimostrato che la maggioranza delle cellule B residenti nel ST in corso di AR esprime miR-155, in particolare in ST di pazienti con pattern follicolare rispetto ai pazienti con pattern diffuso ( $p=0.03$ ). A livello cellulare, le cellule B isolate da PB di pazienti con AR erano caratterizzate da maggiore espressione di miR-155 rispetto ai controlli ( $p=0.0002$ ). Inoltre, le cellule B isolate da SF presentavano maggiore espressione di miR-155 rispetto a cellule B isolate da PB ( $p=0.05$ ) con una minore espressione di PU.1 ( $p=0.001$ ). Inoltre i pazienti con AR antiCCP+ erano caratterizzati da maggiori livelli di espressione di miR-155 nelle cellule B rispetto ai soggetti anti-CCP- ( $p=0.02$ ) e i controlli sani ( $p=0.001$ ). Infine, miR-155 è stato dimostrato essere inducibile nelle cellule B stimulate in vitro con IL-6 (30 ng/mL) e BAFF (20 ng/mL) ( $p=0.04$  e  $p=0.03$ ).

**Conclusioni.** MiR-155 è over-espresso in cellule B di pazienti con AR ed è associato alla positività per antiCCP, al pattern sinoviale follicolare e ad una down-espressione di PU.1. MiR-155 è inducibile da parte di IL-6 e BAFF che sono up-regolati nel compartimento sinoviale. Pertanto miR-155 potrebbe rappresentare un fattore regolatore chiave per le cellule B di pazienti con AR.

**Keywords:** Micro-RNA, B cellule, Artrite reumatoide.



---

# EVIDENZE *IN VIVO* ED *EX VIVO* DELLA PREVENZIONE DA PARTE DI ANGIOTENSINA 1-7 DELLO SVILUPPO DI EVENTI INFIAMMATORI E DANNO STRUTTURALE VASCOLARE A LIVELLO MESENTERICO E SINOVIALE IN UN MODELLO SPERIMENTALE DI FLOGOSI CRONICA

D. DE NARDO<sup>1</sup>, F. BOSSI<sup>2</sup>, S. BERNARDI<sup>1</sup>, M. STEBEL<sup>2</sup>, R. CARRETTA<sup>1</sup>, B. FABRIS<sup>1</sup>, F. FISCHETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DSM, Università degli Studi di Trieste; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste

**Scopo del lavoro.** Verificare se, nell'ambito delle complesse attività metaboliche svolte dal sistema renina-angiotensina nelle fasi evolutive di vasculopatia nel decorso di patologie infiammatorie sistemiche, fosse rilevabile una potenziale attività anti-infiammatoria da parte di Angiotensina (AT) 1-7, contraria a quella nota di AT II, in grado in particolare di prevenire, in un modello sperimentale di flogosi vascolare da streptozotocina (SZ), gli eventi di attivazione in vivo del traffico leucocitario mediata da agenti flogogeni quali trombina (TR) o complesso terminale del complemento (TCC) e le alterazioni di carattere ossidativo e strutturale a livello di parete micro vascolare.

**Metodi e Materiali.** Nel rispetto delle normative europee (86/609/EEC) ed italiane (D.L.116/92) sulla ricerca in ambito sperimentale animale, 2 gruppi ognuno di 20-24 ratti maschi erano allocati a ricevere trattamento giornaliero per 3 settimane con soluz. salina sterile oppure con AT 1-7 (576 microg/kg/die), somministrati attraverso mini-pompe osmotiche, previa iniziale singola infusione, o meno, in 2 sottogruppi di 10-12 animali, di SZ (50 mg/kg).

Dopo 3 settimane, in 4 ratti anestetizzati di ogni gruppo si valutava con videomicroscopia in vivo il grado di aderenza ed extravasazione leucocitaria a livello di venule post-capillari di sedi mesenteriche o sinoviali, indotte da TR o TCC, mentre negli altri animali di ogni gruppo si verificavano con tecnica immunostochimica *ex vivo* la concentrazione distrettuale vascolare di IL-6, MCP-1, Nitrotrosina, connective tissue growth factor

(CTGF), proliferative cell nuclear antigen (PCNA), l'espressione genica con RT-PCR di molecole di adesione e CTGF e si analizzavano le modificazioni strutturali di parete vascolare, determinate dal rapporto parete:area totale vaso (W/TV) con valutazione anche dell'estensione della matrice extracellulare.

**Risultati.** AT 1-7 non induceva significative modificazioni negli animali sani di controllo, mentre riduceva l'aumento di traffico leucocitario (adesione stabile, extravasazione) indotto da TR o TCC in un periodo di tempo tra i 15 e 60 minuti ( $p < 0,01$ ) nel gruppo di ratti con danno da SZ.

Aggiuntivamente, AT 1-7 riduceva l'aumento percentuale SZ-indotto di W/TV ( $61 \pm 5$  vs  $87 \pm 6$ ,  $p < 0,001$ ), la concentrazione intravascolare (ng/microg prot.) di IL-6 ( $7 \pm 1,2$  vs  $3 \pm 0,8$ ,  $p < 0,01$ ), MCP-1 ( $12 \pm 4$  vs  $7 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ) e quelle % di Nitrotirosina ( $25.5 \pm 6.7$  vs  $9.5 \pm 4$ ,  $p < 0,01$ ), CTGF ( $21 \pm 4$  vs  $14.5 \pm 2.5$ ,  $p < 0,01$ ) e PCNA (medial layer= $8 \pm 3.2$  vs  $2.5 \pm 0.15$ ,  $p < 0,01$ ). Sono in fase di conclusione le analisi RT-PCR.

**Conclusioni.** La qui dimostrata azione antiinfiammatoria di AT 1-7 potrebbe rivestire un ruolo di rilievo nell'ambito dei meccanismi di prevenzione dello sviluppo delle alterazioni funzionali e strutturali vascolari alla base di processi di danno immunomediato quale quello presente in corso di artrite reumatoide. Analisi in tal senso sono in fase di avvio.

**Keywords:** *Infiammazione, Danno vascolare, Traffico leucocitario.*

---

# LA PALMITOILETANOLAMIDE RALLENTA I PROCESSI INFIAMMATORI IN UN MODELLO MURINO DI ARTRITE REUMATOIDE INDOTTA DA COLLAGENE (CIA MODEL)

D. IMPELLIZZERI<sup>1</sup>, E. ESPOSITO<sup>1</sup>, R. CRUPI<sup>1</sup>, R. DI PAOLA<sup>1</sup>, M. CAMPOLO<sup>1</sup>, S. CUZZOCREA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Biologiche ed Ambientali, Messina;*

<sup>2</sup>*Manchester Biomedical Research Centre, Manchester Royal Infirmary, School of Medicine, Manchester, UK*

L'artrite reumatoide (RA) è una malattia autoimmune molto comune caratterizzata dalla progressiva e simmetrica erosione e distruzione delle articolazioni periferiche. Gravità e suscettibilità all'RA sono influenzate da svariati fattori genetici, riproduttivi, ambientali e dall'età. Il danno più importante è dato dall'infiammazione del panno sinoviale che riveste i capi articolari con erosione progressiva dei tessuti cartilagineo ed osseo. Più raramente, oltre al sistema articolare sono presenti patologie a carico di altri organi e tessuti. Ad oggi non esiste alcuna cura farmacologica universalmente riconosciuta come efficace per trattare l'artrite reumatoide. Attualmente i trattamenti impiegati per rallentare la progressione dell'artrite comprendono farmaci antireumatici ed agenti biologici che agiscono come farmaci immunomodulatori.

La palmitoiletanolamide (PEA) è un costituente fisiologico delle cellule. È definita come aliamide, ovvero un'amide ad effetto ALIA, acronimo di Autacoid Local Inflammation (oppure Injury) Antagonism, con attività antinfiammatoria, analgesica e neuroprotettiva.

**Scopo.** studiare l'effetto del trattamento con PEA nel modulare la risposta infiammatoria in un modello murino di artrite reumatoide indotta da collagene (CIA model).

**Metodi.** Topi DBA/1 sono stati immunizzati con una emulsione di Collagene tipo II (CII) disciolto in Complete Freund adiuvante (CFA). Collagene di

Tipo II è stato sciolto in 0,01 M di acido acetico ad una concentrazione di 2 mg/ml. Complete Freund adiuvante (CFA) è stato preparato con l'aggiunta di *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra ad una concentrazione di 2 mg/ml. Prima dell'iniezione, CII è stato emulsionato con un volume uguale di CFA. Il giorno 1 (giorno dell'induzione), a ciascun topo DBA sono stati iniettati 100 µl di emulsione (contenente 100 µg di CII) per via intradermica alla base della coda. Il 21° giorno è stata effettuata una seconda iniezione di CII in CFA. Dal 25 al 35 giorno gli animali sono stati trattati con PEA ultramicronizzata (10 mg/kg via intraperitoneale).

**Risultati.** Il trattamento con PEA ha significativamente migliorato i segni clinici nei giorni 26-35, lo stato istologico delle articolazioni e le performance comportamentali. Il danno provocato da stress nitrosativo si è ridotto in maniera significativa dopo trattamento con PEA ultramicronizzata, come indicato dai livelli di nitrotirosina e malondialdeide (MDA). I livelli plasmatici di citochine proinfiammatorie e chemochine si sono significativamente ridotti dopo trattamento con PEA.

**Conclusioni.** I risultati del nostro studio dimostrano che la PEA ultramicronizzata possiede attività antinfiammatoria in grado di migliorare il decorso della malattia.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Palmitoiletanolamide, Infiammazione.

---

# BIOMARCATORI DI RISPOSTA A TERAPIA CON TOCILIZUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: RUOLO DELLE SOTTOPOPOLAZIONI B LINFOCITARIE

A.L. FEDELE, B. TOLUSSO, E. GREMESE, S. CANESTRI, C. DI MARIO, M. NOWIK,  
G. FERRACCIOLI

*Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

**Scopo del lavoro.** Definire se la combinazione di variabili cliniche e l'analisi delle sottopopolazioni B cellulari alla valutazione basale possano aiutare ad individuare i pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) che raggiungeranno la remissione clinica in corso di terapia con Tocilizumab (TCZ), e valutare se i cambiamenti nel tempo nella distribuzione dei subset B cellulari possano predire la remissione a 6 e 12 mesi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 63 pazienti consecutivi affetti da AR candidati ad iniziare terapia con TCZ al dosaggio mensile di 8 mg/Kg (durata malattia media 9.0 anni (ds: 10.5 anni); 25.4% con AR early, 61.9% sieropositivi per ACPA e/o FR-IgM).

Tutti i pazienti erano non responsivi a terapia con c-DMARDs e/o b-DMARDs (47.6%). Al basale e ogni 3 mesi sono state valutate la risposta clinica e la remissione, in base ai criteri ACR/EULAR, ed è stata analizzata mediante citometria a flusso la distribuzione delle sottopopolazioni B linfocitarie nel sangue periferico utilizzando la classificazione IgD/CD27.

**Risultati.** Ad oggi 51 pazienti hanno raggiunto il dodicesimo mese di follow-up (FU); 7 pazienti hanno sospeso la terapia (2 entro il terzo mese), 5 per inefficacia, e 2 per eventi avversi. La remissione secondo i criteri EULAR (DAS <1.6) è stata raggiunta da 27 pazienti (44.3% al sesto mese, 52.9% al dodicesimo mese), mentre la remissione ACR/EULAR (SDAI <3.3) è stata ottenuta al sesto mese da 10 pazienti (16.4%), e al dodicesimo mese da 9 pazienti (17.6%).

La percentuale di remissione ACR/EULAR (SDAI

<3.3) era inferiore tra le donne (8.7% al sesto mese, 7.7% al dodicesimo mese) rispetto agli uomini (40.0% al sesto mese, p=0.004; 50.0% al dodicesimo mese, p=0.001). Inoltre, una maggior percentuale di pazienti con AR early raggiungeva un valore di SDAI <3.3 (40.0% al sesto mese, 41.7% al dodicesimo mese) rispetto ai soggetti con AR long-standing (8.7% al sesto mese, p=0.004; 10.3% al dodicesimo mese, p=0.01).

La terapia con TCZ determinava nel tempo una riduzione percentuale delle cellule di memoria CD19+/IgD-CD27+ (p=0.001) e doppio negative CD19+/IgD-CD27- (p=0.004), variazioni che si osservavano in maggior misura nei pazienti in remissione.

In analisi multivariata i fattori predittivi di remissione ACR/EULAR al sesto mese risultavano essere: una durata di malattia inferiore ad un anno [OR(95% CIs): 24.1(1.7-341.8)], un'attività di malattia moderata al basale (SDAI <26) [OR(95% CIs): 18.5(1.4-250)] ed una maggiore percentuale di riduzione delle cellule CD19+/IgD-CD27- al terzo mese di FU [OR(95% CIs): 1.05(1.001-1.11)].

**Conclusioni.** Nella nostra coorte, una durata di malattia inferiore a 12 mesi e un'attività di malattia moderata sono i fattori predittivi di risposta a terapia con TCZ. Inoltre una riduzione al terzo mese della percentuale delle cellule B doppio negative è emerso come biomarcatore precoce di remissione al sesto mese.

**Keywords:** *Tocilizumab, Risposta alla terapia, Linfociti B.*

---

# STUDIO PILOTA SULL'EFFICACIA DI UNA FORMULAZIONE MICELLARE CONTENENTE UN COMPLESSO DI AU(III) NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE SPERIMENTALE DA COLLAGENE NEL TOPO

R. LUISETTO<sup>1</sup>, C. NARDON<sup>2</sup>, F. LEITE DE OLIVEIRA<sup>3</sup>, N. BASSI<sup>4</sup>, L. BRUSTOLIN<sup>2</sup>, N. PETTENUZZO<sup>2</sup>, D. FREGONA<sup>2</sup>, L. PUNZI<sup>4</sup>, A. DORIA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dip Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche DISCOG, Università di Padova;

<sup>2</sup>Dip. Scienze Chimiche DISC, Università di Padova;

<sup>3</sup>Instituto de Ciencias Biomedicas, Universidade Federal Rio de Janeiro, BRAZIL;

<sup>4</sup>UO Reumatologia DIMED, Università di Padova

**Scopo.** L'artrite indotta da collagene (CIA) è un modello sperimentale di infiammazione che condivide numerosi aspetti fisiopatologici con l'artrite reumatoide quali la proliferazione sinoviale, il danno cartilagineo ed erosione ossea a livello articolare.

Recentemente numerosi studi hanno evidenziato l'effetto anti-infiammatorio di composti di coordinazione a base di oro. In particolare, in questo studio è stata valutata l'efficacia di un complesso di Au(III) con leganti solforati (AuMN8) nel trattamento della CIA nel topo.

**Metodi.** La CIA è stata indotta in 20 topi C57/Bl6 con inoculo di Collagene Bovino IX in Adiuvante Completo di Freund nei giorni 1, 7 e 21 della sperimentazione. Successivamente 10 topi sono stati trattati con 2 iniezioni intraperitoneali alla settimana di una formulazione micellare a base del polimero biocompatibile Pluronic F127<sup>®</sup> (4% p/p in salina) e contenente AuMN8 (ca. 160 nmol/dose, corrispondente a 4 mg/kg) (gruppo 1); il gruppo 2 (10 topi) è stato trattato con soluzione salina, per 3 mesi a partire dall'insorgenza di uno score clinico >2 secondo i criteri di Bendele nella valutazione della CIA. La misura delle articolazioni è stata eseguita con un calibro Kroeplin tre volte alla settimana. L'analisi differenziale dei leucociti è stata effettuata mediante strisci di sangue periferico ogni 4 settimane ed al sacrificio. L'analisi istopatologica delle articolazioni è stata eseguita secondo i seguenti criteri: artrite

- 1) lieve con minima proliferazione sinoviale e perdita cartilaginea;
- 2) moderata con proliferazione sinoviale, significativi fenomeni erosivi nella cartilagine e

nell'osso ma struttura articolare mantenuta;

- 3) grave con significativa proliferazione del pannone, infiltrati leucocitari ed estesa erosione tale da pregiudicare l'integrità dell'articolazione.

**Risultati.** Dopo l'immunizzazione il sangue periferico mostrava moderata leucocitosi senza differenze significative fra i due gruppi (11,8±2,1 vs 11,7±3,4 p=n.s.), con tendenza alla normalizzazione nel corso del trattamento.

Al sacrificio risultavano significativamente maggiori nel gruppo di controllo rispetto a quello trattato con AuMN8 sia la conta totale dei leucociti (7,7±1,3 vs 8,5±1,9; p<0.05) che la conta differenziale (linfociti 4,2±1,5 vs 2,2±0,5, p<0.05; monociti 0,03±0,06 vs 0,27±0,08, p<0.01; neutrofili 1,9±0,9 vs 3,4±0,4; p<0.001).

L'esame istologico ha evidenziato che la percentuale di articolazioni con segni di artrite grave era significativamente minore nei topi trattati rispetto ai non trattati (18% vs 71%, p<0.05). Nei non trattati si è osservata iperplasia e proliferazione sinoviale, ampie aree di erosione ossea e presenza di significativi infiltrati leucocitari e osteoclasti attivi.

**Conclusioni.** La formulazione utilizzata contenente AuMN8 ha dimostrato di attenuare la CIA nel topo e di rallentare efficacemente la progressione riducendo la gravità dell'infiammazione tissutale, la proliferazione del pannone sinoviale e l'erosione ossea. Questi dati preliminari sembrano confermare le proprietà anti-infiammatorie di questi innovativi composti.

**Keywords:** Artrite sperimentale, Composti in oro, Modello animale.

# LA TENOSINOVITE SUBCLINICA RILEVATA ECOGRAFICAMENTE SI ASSOCIA A FLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA. RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO STARTER DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA.

E. BELLIS<sup>1</sup>, C. SCIRÈ<sup>2</sup>, G. CARRARA<sup>2</sup>, A. IAGNOCCO<sup>3</sup>, GRUPPO DI STUDIO STARTER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Mauriziano, Torino; <sup>2</sup>Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano; <sup>3</sup>Università Sapienza, Roma

**Scopo del lavoro.** La remissione è l'obiettivo del trattamento nei pazienti con artrite reumatoide (AR). La persistenza di un'attività di malattia residua nel paziente in remissione clinica è responsabile della progressione del danno articolare. Molti studi di ecografia muscoloscheletrica (MSUS) si sono concentrati sul significato diagnostico-prognostico della sinovite subclinica nelle varie fasi dell'AR. La tenosinovite è una manifestazione tipica dell'AR, si associa a dolore, rotture tendinee e disabilità ed è predittiva di evoluzione erosiva nell'AR precoce. Nella sottopopolazione di pazienti con AR in remissione i dati disponibili sul coinvolgimento tenosinovitico sono scarsi. Scopo dello studio è definire la prevalenza della tenosinovite rilevata ecograficamente nei pazienti con AR in remissione e valutare la sua associazione con il rischio di flare ad un anno: in questo abstract presenteremo i risultati al basale ed a 6 mesi.

**Materiali e Metodi.** STARTER è uno studio multicentrico di coorte promosso dalla SIR che coinvolge

26 centri reumatologici italiani reclutati tra Ottobre 2013 e Giugno 2014. Gli ecografisti sono stati selezionati tramite esercizio di reliability inter-osservatore. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con AR in remissione clinica; al T0 e a 6 mesi ogni paziente è stato sottoposto a valutazione clinica (eseguita da reumatologi in cieco rispetto ai dati ecografici) ed ecografica utilizzando uno score semiquantitativo 0-3 in scala di grigi (GS) e in power Doppler (PD) a livello di polsi, MCF e IFP: per ogni paziente è stato calcolato uno score finale di GS-tenosinovite, GS-sinovite, PD-tenosinovite e PD-sinovite. La remissione ecografica è stata definita come score =0. Il flare è stato definito come:

- 1) aumento >1.2 oppure >0.6 se DAS28 >3,2;
- 2) peggioramento clinico da richiedere un aumento di terapia;
- 3) aumento > di 4 punti nel Flare Questionnaire (FQ) se FQ al basale <4.

Le relazioni con le variabili ecografiche sono state valutate con modelli logistici e presentate come OR

Variabili ultrasonografiche	Definizione di flare 1 Δ DAS28 (N=59/361) Odds Ratio* (IC 95%)	Definizione di flare 2 aumento di terapia (N=36/361) Odds Ratio* (IC 95%)	Definizione di flare 3 Flare Questionnaire (N=50/225) Odds Ratio* (IC 95%)
Tenosinovite PD	0,98 (0,47-2,03)	1,68 (0,69-4,10)	1,08 (0,43-2,68)
Tenosinovite GS	1,21 (0,65-2,24)	1,87 (0,79-4,43)	0,75 (0,38-1,05)
Sinovite PD	<b>2,01 (1,05-3,84)</b>	1,02 (0,44-2,38)	1,58 (0,75-3,29)
Sinovite GS	1,81 (0,82-4,02)	1,51 (0,49-4,63)	0,54 (0,24-1,22)
No PD sinovite/tenosinovite	1	1	1
Tenosinovite PD	0,92 (0,18-4,65)	<b>4,79 (1,13-20,26)</b>	<b>4,31 (1,01-18,31)</b>
Sinovite PD	<b>2,26 (1,10-4,67)</b>	1,31 (0,48-3,57)	<b>2,38 (1,05-5,40)</b>
Tenosinovite PD & Sinovite PD	1,59 (0,66-3,81)	1,33 (0,41-4,29)	0,97 (0,29-3,23)

\*aggiustati per età, sesso, durata malattia, durata remissione, comorbilità MSK, FR, ACPA, DMARDs, biologici, corticosteroidi (per os o locali), FANS  
In grassetto gli OR statisticamente significativi

95% CI, aggiustati per confondenti prespecificati.

**Risultati.** Le analisi hanno incluso 427 pazienti, 113(26.5%) maschi, età media (SD) di 56.6 (13.4) anni, mediana (IQR) di durata di malattia di 7.3 (3.8-13.5) anni, mediana (IQR) della remissione di 12 (8-24) mesi, 287 (67.4%) FR positivi, 322 (75.4%) in terapia con DMARDs, 83 (42,9%) con biologici, 187 (43.8%) con corticosteroidi. Al basale il 53.1% (198/373) dei pazienti mostrava GS-tenosinovite, il 23.7% (88/372) PD-tenosinovite, il 73.4% (270/368) GS-sinovite e il 46.5% (171/372) PD-sinovite. L'associazione tra variabili MSUS e outcome flare a 6 mesi è riportata in tabella.

**Conclusioni.** La prevalenza della tenosinovite sub-clinica è rilevante nella sottopopolazione di pazienti con AR in remissione clinica. Il riscontro di PD-sinovite si conferma essere predittivo di flare secondo la definizione DAS28 mentre la PD-tenosinovite sembrerebbe più specificamente associata alla definizione di flare basata su PROs e riaccutizzazione dei sintomi. La valutazione dei tendini dovrebbe far parte dell'esame MSUS nella comune pratica reumatologica.

**Keywords:** *Ecografia articolare, Tenosinovite, Remissione.*

# WINDOW OF OPPORTUNITY E ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE: ESORDIO DEI SINTOMI O ESORDIO DELLA PRIMA PERSISTENTE TUMEFAZIONE COME MIGLIOR PREDITTORE DI REMISSIONE?

A. ZABOTTI, L. QUARTUCCIO, S. SALVIN, S. DE VITA

*Clinica di Reumatologia, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine*

**Scopo.** In Artrite Reumatoide (AR) i primi sintomi dall'esordio clinico rappresentano una finestra terapeutica nella quale l'avvio di una terapia di fondo può condurre ad una DMARD-free sustained remission. Una durata dei sintomi inferiore alle 15-20 settimane potrebbe individuare i pazienti con maggiore probabilità di guarigione (VERA-Very Early Rheumatoid Arthritis) (1). L'EULAR ha stilato delle raccomandazioni (2) per definire le varie fasi di malattia:

- 1) esordio dei sintomi muscoloscheletrici considerati rilevanti dal reumatologo;
- 2) esordio della prima riferita tumefazione persistente;
- 3) iniziale soddisfacimento dei criteri per AR (ACR/EULAR 2010) valutati retrospettivamente.

Scopo del lavoro è definire preliminarmente la finestra temporale, rispetto alle fasi di malattia, che meglio discrimina il raggiungimento della remissione ACR al mese +12.

**Materiali e Metodi.** Valutati 76 pazienti consecutivi afferenti alla Early Arthritis Clinic con dia-

**Tabella I** - Caratteristiche basali dei pazienti studiati.

Caratterizzazione dei pazienti al basale	ERA totali (n=76)
Sesso, donne	52/76 (68.4%)
Età, anni (media±ds)	55.0±13.2
BMI (media±ds)	25.4±4.81
Fumatori	25/76 (32.9%)
FR positivi	39/76 (51.3%)
ACPA positivi	38/76 (50.0%)
Durata dei sintomi muscoloscheletrici rispetto al basale (media±ds)	11.9 (±9.7) mesi
Durata della prima persistente Tumefazione rispetto al basale (media±ds)	5.2 (±3.6) mesi
Durata al soddisfacimento dei criteri ACR/EULAR (media±ds)	3.9 (±3.1) mesi
PCR (mediana)	0.675 mg/dl
DAS28 basale (media±ds)	4.38±1.01
Articolazioni dolenti (su 68) (media±ds)	9.3±5.1
Articolazioni tumefatte (su 66) (media±ds)	5.4±4.1
Erosioni in US*	19/76 (25%)

\*≥1 erosione valutata su 7 articolazioni target come da US7 score (Backhaus M et al. Arthritis and Rheum 2009; 61: 1194-1201).

**Tabella II** - Coordinate delle curve ROC dell'esordio dei sintomi, della prima tumefazione persistente e del soddisfacimento dei criteri classificativi considerando la remissione sec. i criteri ACR come outcome. Le coordinate contrassegnate (\*, \*\*, \*\*\*) presentano il migliore potere discriminativo della remissione ACR sulla base dell'indice di Youden. L'area sotto la curva delle curve ROC è stata rispettivamente: 0,81 (95% IC 0.69-0.94) per l'esordio dei sintomi, 0,82 (95% IC 0.69-0.95) per la prima tumefazione persistente e 0.82 (95% IC 0.71-0.94) per il soddisfacimento dei criteri classificativi.

Tempi (mesi)	Esordio sintomi		Esordio tumefazione		Classificazione AR	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
1,5	0.07	1.00	0.36	0.97	0.43	
2,5	0.36	0.92	<b>0.71**</b>	<b>0.79**</b>	<b>0.86***</b>	<b>0.68***</b>
3,5	0.43	0.87	0.86	0.60	1.00	0.45
4,5	0.64	0.84	0.86	0.63	1.00	0.32
5,5	<b>0.71*</b>	<b>0.84*</b>	0.86	0.45	1.00	0.26
6,5	0.79	0.66	0.93	0.34	1.00	0.18

gnosi di AR secondo i criteri ACR/EULAR 2010. Criteri di invio: almeno una articolazione tumefatta da almeno 6 settimane ma meno di 12 mesi oppure squeeze test positivo con rigidità mattutina >30 minuti.

Le curve ROC sono state utilizzate per identificare il miglior intervallo temporale rispetto alle varie fasi di malattia in grado di predire il raggiungimento della remissione ACR al mese +12. Gli intervalli ottenuti, così come altri parametri basali (Tabella I) sono stati poi valutati mediante analisi multivariata per identificare i fattori predittivi di remissione.

**Risultati.** Le caratteristiche dei pazienti valutati e la durata media delle fasi di malattia sono riportate in tabella I.

52/76 (68.4%) pazienti hanno completato un follow-up di almeno 12 mesi e 14/52 (26.9%) hanno raggiunto la remissione ACR al mese +12.

Dalle curve ROC si è ottenuto che la durata delle fasi malattia con una migliore capacità discriminatoria, considerato come outcome la remissione ACR al mese +12, è rispettivamente di 5.5 mesi dall'esordio dei sintomi, 2.5 mesi dalla prima tumefazione persistente e analogamente 2.5 mesi dal soddisfacimento dei criteri ACR/EULAR (Tabella II). Nel modello di regressione logistica la durata dei sintomi <5.5 mesi è stata selezionata come unico fattore predittivo di remissione ACR al mese +12 (OR 13.3, 95% CI 3.1-56.9).

**Conclusioni.** Il nostro studio suggerisce che:

- 1) La finestra di opportunità dipende strettamente dalla tipologia di esordio considerato, arrivando a 6 mesi dall'esordio dei sintomi, ma riducendosi a 3 mesi dall'esordio della prima tumefazione persistente.
- 2) Dal momento in cui i pazienti soddisfano i criteri classificativi 2010 ACR/EULAR per AR, la finestra di opportunità è pari a 3 mesi, il che supporta l'utilità di questi criteri nella pratica clinica.
- 3) Dal momento che l'esordio dei sintomi ha un peso maggiore nel definire la VERA rispetto all'esordio della prima tumefazione, è fondamentale alzare il livello di allerta nella popolazione nei confronti delle artriti croniche.

## REFERENCES

1. Evaluating relationship between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Result on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. Van Nies et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 806-812.
2. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. Gerlag et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 638-41.

**Keywords:** *Artrite reumatoide precoce, Finestra delle opportunità, Remissione.*



---

# STUDIO DI MORTALITÀ IN UNA POPOLAZIONE DI ARTRITI INIZIALI: IMPATTO DELLA DURATA DI MALATTIA ALL'ESORDIO E DELLA TERAPIA STEROIDEA

G. SAKELLARIOU<sup>1</sup>, C.A. SCIRÈ<sup>2</sup>, G. CARRARA<sup>2</sup>, C. CERRA<sup>3</sup>, S. MIGLIAZZA<sup>3</sup>,  
R. CAPORALI<sup>1</sup>, C. MONTECUCCO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Cattedra e Divisione di Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia;*

<sup>2</sup>*Unità Epidemiologica della Società Italiana di Reumatologia, Milano;* <sup>3</sup>*Dipartimento di informazione e gestione del controllo, ASL Pavia*

**Scopo del lavoro.** Valutare l'impatto della diagnosi e del trattamento precoce con farmaci disease modifying (DMARDs) sulla mortalità per tutte le cause in pazienti con artrite iniziale.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati pazienti consecutivi da un'early arthritis clinic con artrite reumatoide (AR) o indifferenziata nel periodo 2005-2013, residenti in provincia di Pavia. All'esordio sono stati valutati l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e l'esordio dei sintomi. I pazienti sono stati trattati con DMARDs secondo un protocollo di tight control volto a raggiungere un DAS28 <3.2. Le informazioni sullo stato vitale e l'utilizzo di farmaci degli stessi pazienti dalla banca dati amministrativa (BDA) dell'ASL di Pavia sono state unite al database clinico mediante record linkage. È stato valutato l'effetto dell'intervallo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi e la diagnosi e l'introduzione di DMARDs sulla mortalità. È stata applicata un'analisi di regressione di Cox, comprendente genere, età, la dose media di steroide stimata sui dati della BDA, l'HAQ basale, l'indice di comorbidità di Charlson. I risultati sono stati espressi come Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

**Risultati.** Sono stati valutati 707 soggetti (63% AR, 73% donne, età mediana (IQR) 59 (47-71), 37% RA test positivo, DAS28 medio (ds) 4.54 (1.22)). La dose mediana di prednisone era di 1.27 mg/die (0-1.89). L'intervallo mediano tra esordio dei sintomi e diagnosi era di 113 giorni (68-205), tra diagnosi e terapia di 13 giorni (7-25). Dopo un

follow-up mediano (IQR) di 53.93 mesi (31.60-84.72) si sono verificati 35 decessi. Sono stati inclusi 416 soggetti con dati completi nell'analisi sull'intervallo tra esordio e diagnosi e 665 nell'analisi sull'intervallo tra diagnosi e trattamento. La diagnosi tra 3 e 6 mesi dall'esordio e oltre 6 mesi (rispetto a 3 mesi) non prediceva la mortalità (HR 95%CI 0.92 (0.37,2.25) e 1.32 (0.56,3.14) rispettivamente), così come il genere e l'HAQ basale, mentre l'età (HR 1.13 (1.07,1.18)), la dose media giornaliera di prednisone (HR 1.18 (1.01,1.38)), e l'indice di Charlson (HR 1.68 (1.08,2.60)) predicevano un'umentata mortalità. I pazienti mai trattati con DMARDs rispetto a quelli trattati entro 3 mesi presentavano un'umentata mortalità (HR 4.87 (1.64,14.46)), mentre l'inizio del DMARD dopo 3 mesi, il genere e l'HAQ basale non predicevano la morte. Ancora un volta l'età (HR 1.12 (1.07,1.18)), l'indice di Charlson (HR 1.57 (1.03,2.40)) e la dose media di prednisone (HR 1.20 (1.03,2.40)) erano predittori significativi di morte.

**Conclusioni.** In una popolazione di artriti iniziali la mancata introduzione di un DMARD determina un'umentata mortalità, mentre l'intervallo tra esordio dei sintomi e diagnosi non sembra influenzare l'outcome. Si conferma l'associazione tra terapia steroidea e mortalità. Questi risultati necessitano di conferma a lungo termine.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Early arthritis, Mortalità.*

---

## **COMUNICAZIONI ORALI**

### **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

*Moderatori: M. Govoni (Ferrara), A.G. Tavoni (Pisa)*

#### **BIOMARCATORI NELLA NEFRITE LUPICA: POSSIBILE RUOLO DI CISTATINA C E BETA2-MICROGLOBULINA SIERICA, DI ALFA1-MICROGLOBULINA URINARIA E DELL'ACR**

L. Messuti, L. Petricca, F. Forni, E. Gremese, C. Di Mario, M. Nowik, M.R. Gigante, G. Marino, G. Ferraccioli  
*Roma*

#### **SOPRAVVIVENZA A 12 MESI E CAUSE DI SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON BELIMUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, L. Massaro, F. Morello, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti  
*Roma*

#### **ANALISI DELLE OSPEDALIZZAZIONI IN SARDEGNA NEL PERIODO 2001-2012: MODIFICHE NELLE NECESSITÀ CLINICHE DI ACCESSO AL RICOVERO OSPEDALIERO PER I PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SCLEROSI SISTEMICA**

M. Piga, L. Casula, D. Perra, S. Sanna, A. Floris, A. Antonelli, A. Cauli, A. Mathieu  
*Cagliari*

#### **IMPATTO DELLE MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE SULLA QUALITÀ DI VITA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LES E CONFRONTO CON UNA POPOLAZIONE SANA E UNA AFFETTA DA AR**

M. Congia, M. Piga, A. Gabba, F. Figus, P. Garau, V. Ibba, A. Vacca, A. Cauli, A. Mathieu  
*Cagliari*

#### **ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ASSOCIAZIONE CON L'IPERVASCULARIZZAZIONE LOCALE INDIPENDENTEMENTE DALLA PRESENZA DI ANTICORPI ANTI-PEPTIDI CITRULLINATI**

F. Ceccarelli, A. Iagnocco, C. Perricone, V. Iorgoveanu, M. Pendolino, L. Massaro, C. Scirocco, G. Capalbo, E. Cipriano, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini  
*Roma*

#### **PRESENZA DI INFILTRATO INFIAMMATO INTERSTIZIALE ALLA BIOPSIA RENALE E OUTCOMES DELLA GLOMERULONEFRITE LUPICA DI CLASSE IV**

V. Varriano, E. Gremese, L. Messuti, S. Costanzi, L. Petricca, M. Nowik, M.R. Gigante, G. Marino, G. Ferraccioli  
*Roma*

#### **POLIMORFISMI DI ATG5 SVOLGONO UN RUOLO PROTETTIVO NEI CONFRONTI DEL DANNO EROSIVO VALUTATO ECOGRAFICAMENTE IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UNO STUDIO MULTIGENICO**

C. Perricone, A. Iagnocco, F. Ceccarelli, V. Iorgoveanu, C. Ciccacci, S. Rufini, C. Alessandri, F.R. Spinelli, E. Cipriano, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti  
*Roma*

#### **VALUTAZIONE DELLA FATICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE CON LO STATO DI SALUTE GENERALE, LA QUALITÀ DELLA VITA E LE MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE**

V. Pacucci, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Perricone, F. Miranda, S. Truglia, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti  
*Roma*

---

# BIOMARCATORI NELLA NEFRITE LUPICA: POSSIBILE RUOLO DI CISTATINA C E BETA2-MICROGLOBULINA SIERICA, DI ALFA1-MICROGLOBULINA URINARIA E DELL'ACR

L. MESSUTI<sup>1</sup>, L. PETRICCA<sup>1</sup>, F. FORNI<sup>2</sup>, E. GREMESE<sup>1</sup>, C. DI MARIO<sup>1</sup>, M. NOWIK<sup>1</sup>, M.R. GIGANTE<sup>1</sup>, G. MARINO<sup>1</sup>, G.F. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

<sup>2</sup>Laboratorio Analisi, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Scopo del lavoro.** La nefrite lupica è una delle manifestazioni più severe del LES, in grado di influenzare la prognosi della malattia lupica e conseguentemente le decisioni terapeutiche. Tale prerogativa rende necessaria una diagnosi corretta effettuata il più precocemente possibile, non solo all'esordio ma anche nelle riacutizzazioni di malattia. In questo contesto si sviluppa l'utilizzo dei biomarcatori, ancora oggetto di ricerca nell'ambito della nefrite lupica. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se era possibile individuare biomarcatori per la diagnosi e il monitoraggio della nefrite più sensibili rispetto a quelli convenzionali, focalizzandosi a livello sierico sul dosaggio della cistatina e della 2-microglobulina ed a livello urinario dell'1-microglobulina e del rapporto albumina/creatinina urinaria (ACR).

**Metodi.** Sono stati arruolati 73 pazienti consecutivi con una diagnosi di LES a coinvolgimento renale, sia attivo che inattivo al basale. Di questi pazienti sono state effettuate valutazioni cliniche e laboratoristiche al basale (T0), dopo 3 (T3) e dopo 6 (T6) mesi, dosando ad ogni visita le concentrazioni sieriche di cistatina C e di 2-microglobulina e le concentrazioni urinarie di 1-microglobulina ed ACR.

**Risultati.** Dei 73 pazienti con nefrite lupica arruolati (femmine 86.3%, età  $38.5 \pm 12.0$  anni, durata di malattia  $13.0 \pm 8.8$  anni), al basale 49 avevano una nefrite inattiva e 24 una nefrite attiva. I pazienti con nefrite attiva avevano livelli più alti di SLEDAI ( $p < 0.01$ ), della proteinuria delle 24 ore ( $p < 0.01$ ), così come di cistatina sierica ( $p = 0.01$ ), 1-microglobulina urinaria ( $p = 0.005$ ) ed ACR ( $p < 0.01$ ). Durante i 6 mesi di monitoraggio, dei 49 pazienti con nefrite inattiva al basale, 11 pazienti hanno presentato una riacutizzazione renale. Questi pazienti al basale avevano valori più alti di cistatina C sierica ( $1.9 \pm 0.6$  vs  $0.9 \pm 0.2$ ,  $p = 0.001$ ), 2-microglobulina sierica ( $4.0 \pm 2.6$  vs  $2.0 \pm 0.8$ ,  $p = 0.001$ ), 1-microglobulina urinaria ( $p < 0.01$ ) e ACR ( $279.9 \pm 440.1$  vs  $6.9 \pm 12.0$ ,  $p < 0.01$ ) rispetto ai pazienti con nefrite stabilmente inattiva, mentre non vi erano differenze nei parametri classicamente usati nel monitoraggio della nefrite (C3, anti-DNA, proteinuria delle 24 ore, SLEDAI e creatinina).

**Conclusioni.** Questo studio sembra dimostrare che potrebbe essere utile l'integrazione di questi nuovi biomarcatori con i biomarcatori convenzionali per predire le riacutizzazioni nefritiche.

**Keywords:** Nefrite lupica, Biomarcatori, Relapse.

# SOPRAVVIVENZA A 12 MESI E CAUSE DI SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON BELIMUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F.R. SPINELLI, F. CECCARELLI, L. MASSARO, F. MORELLO, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - Reumatologia, Sapienza Università di Roma*

Il Lupus Ertiematoso Sistemico (LES) è una patologia cronica che necessita di terapia a lungo termine.

Sebbene la terapia immunosoppressiva abbia sensibilmente incrementato la sopravvivenza dei pazienti affetti da LES, un percentuale considerevole di tali pazienti presenta una malattia persistentemente attiva. Belimumab (BLM), anticorpo monoclonale anti-B Lymphocyte Stimualtor (BLyS), è attualmente l'unico farmaco biologico approvato per la terapia del LES ed il suo impiego è indicato in pazienti con malattia attiva, non responsiva alla terapia immunosoppressiva tradizionale, che non presentino manifestazioni renali e neuropsichiatriche in atto.

Lo studio ha avuto lo scopo di analizzare la sopravvivenza a 12 mesi e le cause di sospensione della terapia con BLM in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES.

Sono stati arruolati allo studio tutti i pazienti candidati alla terapia con BLM. Alla prima visita sono stati registrati i dati demografici e clinici, l'indicazione al trattamento con BLM e la terapia concomitante.

Al basale e dopo 3, 6 e 12 mesi sono state registrate attività di malattia (SLEDAI 2K), valori di C3, C4 e anti-dsDNA e dose settimanale di glucocorticoidi. Inoltre, sono stati riportati gli eventi avversi e le cause di sospensione del BLM.

I dati sono stati espressi come media±deviazione standard; a 3, 6 e 12 mesi di follow-up è stata indagata la differenza rispetto al basale dei valori di SLEDAI 2K, C3, C4 e dose di prednisone (PDN). La sopravvivenza in terapia è stata valutata con analisi di Kaplan-Meier.

Valori di  $p < 0.05$  sono stati considerati statisticamente significativi.

Sono state arruolate allo studio 15 donne caucasiche, età media  $41.3 \pm 10.1$  anni, durata media di ma-

lattia  $19.2 \pm 9.2$  anni.

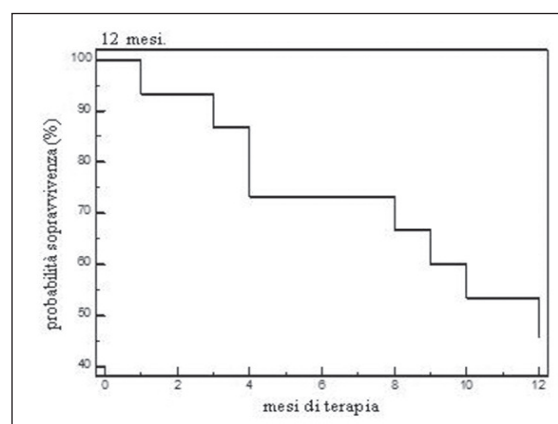
Le indicazioni al trattamento con BLM erano: manifestazioni mucocutanee ( $n=5$ , 33.3%), artrite ( $n=10$ , 66.7%) e manifestazioni polmonari (1 paziente, 6.7%).

Al basale tutte le pazienti assumevano PDN; l'88.7% era in terapia con idrossiclorochina, il 33.3% con micofenolato mofetile, il 20% con azatioprina, il 20% con ciclosporina, il 20% metho-

**Tabella 1** - Dose di prednisone, SLEDAI 2K, C3, C4 e anti-dsDNA al basale e durante il follow-up.

	T0	T3	T6	T12
N° Pazienti	15	13	11	9
PDN mg/sett <sup>†</sup>	$80.7 \pm 39.2^*$	$51 \pm 17.2^*$	$45 \pm 18.5^*$	$30.9 \pm 26.1^*$
SLEDAI 2K <sup>‡</sup>	$7 \pm 2.8$	$5.9 \pm 2.7$	$5.6 \pm 2.7$	$3.7 \pm 3.1^{**}$
C3 <sup>‡</sup>	$71.7 \pm 18.5$	$71.2 \pm 16.8$	$70.9 \pm 12.1$	$73.3 \pm 18.3$
C4 <sup>‡</sup>	$16.4 \pm 6.6$	$12.4 \pm 5.8$	$9.9 \pm 4.3$	$12.3 \pm 8.5$
aDNA+ (%)	100	41.6	30.0	28.5

<sup>†</sup> dati espressi come media ± deviazione standard.  
PDN = prednisone, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ .



**Figura 1** - Sopravvivenza in terapia con Belimumab a 12 mesi.

trexate con e il 6.7% con talidomide. La tabella I riporta l'andamento della dose settimanale di PDN, dello SLEDAI 2K, dei livelli di complemento e della positività per anti-dsDNA durante il follow-up. La Figura 1 indica la sopravvivenza in terapia a 12 mesi. Due pazienti hanno sospeso BLM per acuzie di malattia (neuropsichiatrica e renale), 3 per inefficacia (2 pazienti con lupus cutaneo subacuto e 1 con artrite) e 2 per eventi avversi; una paziente è stata persa al follow-up.

La curva di Kaplan-Meier evidenzia una sopravvivenza in terapia a 12 mesi pari al 54%.

Nella casistica studiata, la sospensione della terapia è stata prevalentemente dovuta ad inefficacia o riacutizzazione di malattia (62.5%) rispetto all'emergenza di eventi avversi (25%).

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Belimumab, Sopravvivenza.*

---

# ANALISI DELLE OSPEDALIZZAZIONI IN SARDEGNA NEL PERIODO 2001-2012: MODIFICHE NELLE NECESSITÀ CLINICHE DI ACCESSO AL RICOVERO OSPEDALIERO PER I PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SCLEROSI SISTEMICA

M. PIGA<sup>1</sup>, L. CASULA<sup>1,2</sup>, D. PERRA<sup>1</sup>, S. SANNA<sup>1</sup>, A. FLORIS<sup>1</sup>, A. ANTONELLI<sup>2</sup>, A. CAULI<sup>1</sup>, A. MATHIEU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Cagliari; <sup>2</sup>Osservatorio Epidemiologico Regionale, Cagliari

**Obiettivo.** Valutare l'andamento dei ricoveri ospedalieri in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Sclerosi Sistemica (SSc) attraverso uno studio retrospettivo di popolazione che ha analizzato i ricoveri erogati sul territorio nazionale a residenti in Sardegna durante il periodo 2001-2012. **Materiali e Metodi.**

Le Schede di Dimissione Ospedaliera con codice ICD-9-CM identificativo di LES (710.0) o SSc (710.1) sono state ottenute dall'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna e analizzati valutando la posizione (primaria e secondaria) dei codici in esame e i codici relativi alle manifestazioni o comorbidità ad essi associati. Al fine di valutare la significatività statistica dell'andamento dei ricoveri e delle diagnosi ad essi associate è stato applicato il Cochran-Armitage test e valori di  $p < 0.01$  sono stati considerati significativi.

I dati estratti dal database amministrativo sono stati incrociati con quelli estratti dalle cartelle cliniche di una quota (<30%) dei pazienti al fine di determinare la prevalenza per le malattie in esame nell'anno 2012.

**Risultati.** Sono state analizzate 6222 ospedalizzazioni in 1675 pazienti con LES (87% donne) e 4981 ospedalizzazioni in 736 pazienti con SSc (84.8% donne).

I ricoveri con LES in diagnosi principale sono risultati 3782 (58.0%), il cui numero annuo ha mostrato una riduzione ( $p < 0.001$ ) nel periodo in esame. Il numero annuo di ricoveri complicati da manifestazioni renali, neurologiche e ematologiche è rimasto costante ma la loro percentuale è aumentata ( $p < 0.001$ ) a causa della riduzione dei ricoveri

senza complicanze. Le diagnosi di accidenti cerebrovascolari ( $p = 0.0004$ ), sindromi coronariche acute ( $p = 0.0004$ ) e insufficienza renale cronica (per qualsiasi causa;  $p = 0.0003$ ) hanno mostrato un aumento numerico e percentuale annuo; al contrario il numero e la percentuale annua dei ricoveri con diagnosi di complicanze della gravidanza, del parto e del puerperio ( $p = 0.3375$ ), tumore maligno ( $p = 0.6608$ ), reazione avversa ai farmaci ( $p = 0.2456$ ) e infezione ( $p = 0.0304$ ) non hanno mostrato significative variazioni.

I ricoveri con SSc in diagnosi principale sono risultati 3631 (72.9%), il cui numero annuo ha mostrato un significativo aumento ( $p < 0.001$ ) nel periodo in esame. Le diagnosi di interstiziopatia polmonare ( $p < 0.0001$ ), ipertensione arteriosa polmonare ( $p = 0.0024$ ), fratture da fragilità ( $p < 0.0001$ ), ulcere e gangrena ( $p = 0.0037$ ), insufficienza respiratoria ( $p = 0.0016$ ) e scompenso cardiocongestivo ( $p < 0.0001$ ) e i ricoveri per trattamenti endovenosi ( $p = 0.0002$ ) hanno mostrato un aumento numerico e percentuale annuo.

La stima di prevalenza per l'anno 2012 dei pazienti con LES e SSc in Sardegna è stata pari a 99.3 e 34.8 casi per 100,000 abitanti, rispettivamente, dopo correzione per i rispetti tassi di ospedalizzazione (93.8% e 95.6%) e sopravvivenza (91.1% e 74.2%) calcolati nel periodo in esame.

**Conclusioni.** L'analisi dei dati di ospedalizzazione è utile per valutare le necessarie modifiche nella pianificazione sanitaria per i malati affetti da LES e SSc.

**Keywords:** Ospedalizzazioni, Sclerosi sistemica, LES.

# IMPATTO DELLE MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCHELETRICHE SULLA QUALITÀ DI VITA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LES E CONFRONTO CON UNA POPOLAZIONE SANA E UNA AFFETTA DA AR

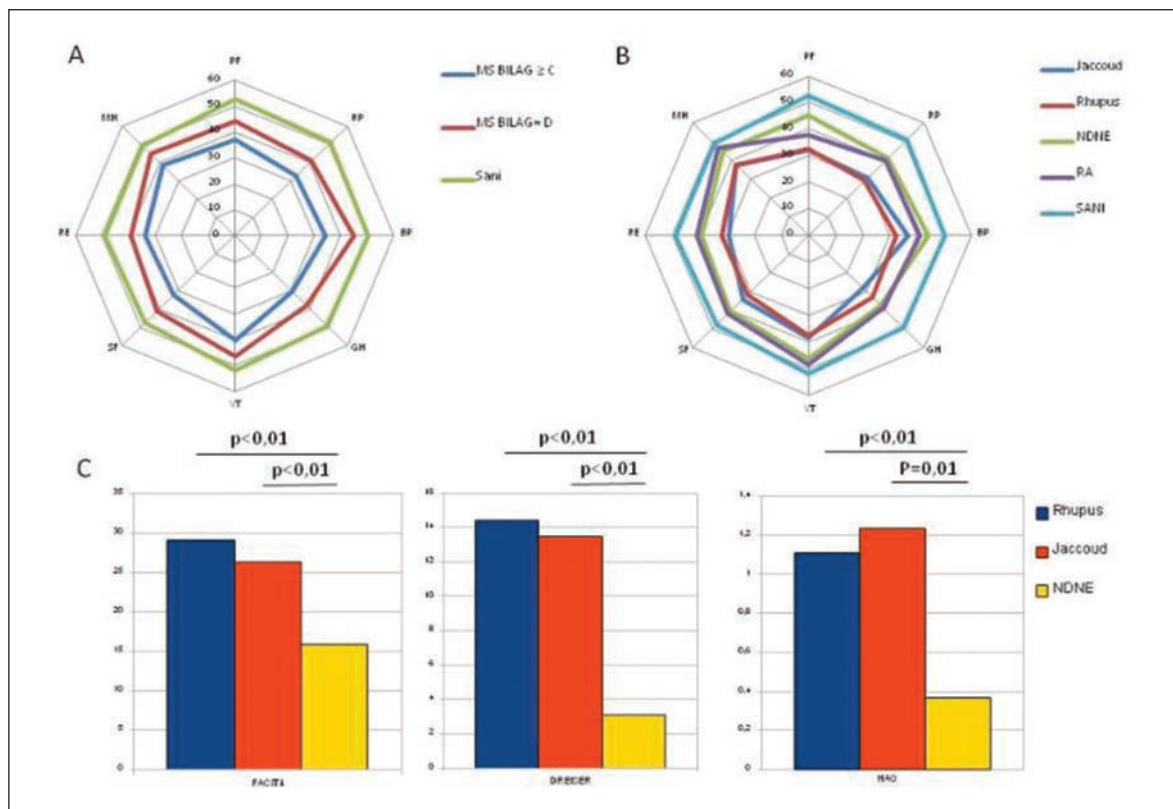
M. CONGIA, M. PIGA, A. GABBA, F. FIGUS, P. GARAU, V. IBBA, A. VACCA, A. CAULI, A. MATHIEU

*Cattedra e Struttura di Reumatologia, Policlinico Universitario AOU, Cagliari*

**Background.** Le manifestazioni muscoloscheletriche (MS) di tipo infiammatorio sono tra le manifestazioni con maggiore impatto sulla qualità della vita (QoL) in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico.

**Obiettivo.** Valutare l'impatto delle manifestazioni MS sulla QoL in pazienti affetti da LES e confrontare i risultati ottenuti in una popolazione di persone sane e in un' affetta da Artrite Reumatoide (AR).

**Metodi.** A tal fine sono stati arruolati 112 pazienti (età  $47,65 \pm 16,83$  anni, durata di malattia  $115,5 \pm 84$  mesi; 6 Maschi) affetti da LES con coinvolgimento MS. I pazienti affetti da LES sono stati classificati in base al profilo clinico-radiologico come forme non deformanti non erosive (NDNE; n=87; M/F=6/81), deformanti non erosive (Jaccoud; n=15; M/F=0/15) o forme erosive con e senza deformazioni (Rhupus; n=10; M/F=0/10). Inoltre sulla base del dominio muscolo scheletrico del



BILAG 2004 sono stati classificati come forme attive (MS-BILAG score  $\geq$ C) o inattive (MS-BILAG score =D). L'impatto della salute sulla QoL percepita dai pazienti è stato valutato attraverso il questionario SF36v2, il grado di fatica attraverso il FACIT 4, il DREISER FUNCTIONAL INDEX (DFI) e il HAQ sono stati utilizzati per valutare il grado di disabilità percepita. Il questionario SF36v2 è stato somministrato anche a 35 pazienti affetti da AR e a 38 controlli sani volontari.

Il confronto dei risultati ottenuti nei diversi gruppi è stato condotto con ANOVA. Valori di  $p < 0.05$  sono stati considerati significativi.

**Risultati.** Come atteso i pazienti con LES e manifestazioni MS attive presentano in assoluto punteggi più bassi in tutti i domini del SF36v2 rispetto agli altri gruppi (Fig. 1A).

I pazienti con Jaccoud e Rhupus presentavano valori simili in tutti i domini del SF36v2 con risultati più bassi rispetto ai pazienti con NDNE e con AR e rispetto ai controlli sani (Fig. 1B). I Valori di

HAQ, FACIT 4 e DFI sono risultati più bassi in maniera statisticamente significativa nei pazienti con JA e RH rispetto ai pazienti con NDNE (Fig. 1C). Quando l'impatto sulla QoL delle manifestazioni MS in fase attiva è stato analizzato nei pazienti con differenti sottotipi di coinvolgimento MS, esse sono risultate associate a un peggioramento significativo dei valori di HAQ, DFI e FACIT 4 solo nei pazienti con Jaccoud (Jaccoud+BILAG  $\geq$ C vs Jaccoud+BILAG=D: HAQ:  $p=0.02$ ; DFI:  $p < 0.01$ ; FACIT4  $p < 0.01$ ),

**Conclusioni.** Le manifestazioni MS in pazienti con LES determinano un'importante riduzione della QoL percepita, anche in rapporto a pazienti affetti da AR e soggetti sani. I pazienti classificati come affetti dalle più severe forme di artropatia, deformante ed erosiva all'Rx tradizionale, soffrono di una maggior riduzione della QoL percepita rispetto a quelli con forme NDNE.

**Keywords:** LES, QoL, Muscoloscheletrico.



---

# ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ASSOCIAZIONE CON L'IPERVASCOLARIZZAZIONE LOCALE INDIPENDENTEMENTE DALLA PRESENZA DI ANTICORPI ANTI-PEPTIDI CITRULLINATI

F. CECCARELLI, A. IAGNOCCO, C. PERRICONE, V. IORGOVEANU, M. PENDOLINO, L. MASSARO, C. SCIROCCO, G. CAPALBO, E. CIPRIANO, F.R. SPINELLI, C. ALESSANDRI, F. CONTI, G. VALESINI

*Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma*

**Scopo del lavoro.** Il coinvolgimento articolare rappresenta una frequente manifestazione in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Esso si caratterizza per una notevole eterogeneità in termini di severità, potendo svilupparsi anche forme erosive. La presenza di ipervascolarizzazione locale, valutata mediante power Doppler (pD), è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di danno erosivo nei pazienti con artrite reumatoide (AR). Tale dato non è stato a tutt'oggi confermato nei pazienti con LES. Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'associazione fra danno erosivo, segnale pD ed anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) in una coorte di pazienti affetti da LES.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 102 pazienti (M/F 1/101; età media  $44.5 \pm 11.6$  anni; durata media di malattia  $144.6 \pm 103.2$  mesi) con coinvolgimento articolare. In un sottogruppo di 64 pazienti è stata eseguita determinazione degli anticorpi anti-CCP (ELISA, Delta Biologic).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ultrasonografica a livello delle articolazioni metacarpofalangee (MCF), interfalangee prossimali (IFP) e metatarsofalangee (MTF). La presenza di pD e danno erosivo è stata registrata mediante score dicotomico (presente/assente) e semiquantitativo (0-3). Uno score totale espressione del pD o del danno erosivo è stato ottenuto sommando i valori ottenuti a livello di ogni articolazione.

**Risultati.** La presenza di segnale pD in almeno una articolazione è stata identificata in 25/102 (24.5%) pazienti (mediana score 4, range 1-23). Tale alterazione risultava più frequente a livello di II e III MCF (12.7% e 8.8%, rispettivamente). Seg-

ni ecografici riconducibili a danno erosivo si evidenziavano in 19 pazienti (18.7%).

La positività del segnale pD risultava significativamente associata alla presenza di danno erosivo: 13 pazienti pD-positivi presentavano danno erosivo (13/25, 52.1%) in almeno una articolazione, rispetto a 6/77 (8.4%) pazienti pD-negativi ( $P < 0.0001$ ). Considerando lo score erosivo, i pazienti pD-positivi presentavano valori significativamente più elevati rispetto ai pD-negativi (mediana 1, range 0-9 versus mediana 0, range 0-7,  $P < 0.0001$ ). Gli anticorpi anti-CCP risultavano positivi nel 21.8% dei pazienti analizzati, e non risultavano associati alla presenza di danno erosivo e/o pD. Infatti, il danno erosivo veniva riscontrato nel 21.4% dei pazienti anti-CCP+ e nel 20% degli anti-CCP- ( $P = NS$ ); analogamente, il pD risultava presente nel 28.6% dei soggetti anti-CCP+ e nel 22.0% degli anti-CCP- ( $P = NS$ ).

**Conclusioni.** Nel presente studio è stata identificata l'associazione fra la presenza di ipervascolarizzazione e danno erosivo in una coorte di pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare. Questi risultati, analogamente a quanto descritto per l'AR, suggeriscono il ruolo del pD come fattore prognostico associato a forme più severe di artrite, con conseguente ripercussione sulla scelta terapeutica. Inoltre, la presenza degli anti-CCP non sembra influire sulla severità delle alterazioni ultrasonografiche, suggerendo la presenza di un meccanismo patogenetico alternativo, non legato a tali anticorpi.

**Keywords:** *Artrite erosiva, Power doppler, Anticorpi Anti-CCP.*

---

# PRESENZA DI INFILTRATO INFIAMMATORIO INTERSTIZIALE ALLA BIOPSIA RENALE E OUTCOMES DELLA GLOMERULONEFRITE LUPICA DI CLASSE IV

V. VARRIANO<sup>1</sup>, E. GREMESE<sup>1</sup>, L. MESSUTI<sup>1</sup>, S. COSTANZI<sup>2</sup>, L. PETRICCA<sup>1</sup>, M. NOWIK<sup>1</sup>, M.R. GIGANTE<sup>1</sup>, G. MARINO<sup>1</sup>, G.F. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

<sup>2</sup>Divisione di Nefrologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Scopo dello studio.** Il ruolo del coinvolgimento extraglomerulare interstiziale a livello renale (tubulare, peritubulare, interstiziale) nel determinare l'esito della nefrite lupica (NL) è ancora sottovalutato. Scopo dello studio è stato valutare l'impatto prognostico dell'infiltrato infiammatorio interstiziale sull'evoluzione della malattia renale in termini di risposta terapeutica, numero delle riacutizzazioni renali, remissione persistente e sviluppo di danno renale cronico.

**Metodi.** Sono stati valutati 64 pazienti con una nefrite lupica di classe IV (classificazione ISN/RPS) al momento della comparsa della malattia renale. L'infiltrato interstiziale alla biopsia renale è stato considerato significativo quando superiore al 10% della superficie interstiziale. È stata valutata la risposta terapeutica a 6 (T6) e 12 (T12) mesi di follow-up (FU), il numero delle riacutizzazioni renali, la remissione renale persistente e la presenza di danno renale cronico all'ultimo FU.

**Risultati.** Dei 64 pazienti con NL classe IV (80,0% di sesso femminile, età 41,7±11,6 anni, durata di malattia 8,4±6,8 anni), 33 avevano infiltrato significativo (Inf+) e 31 no (Inf-). Una percentuale più

elevata di pazienti Inf+ avevano una nefrite attiva al T6 rispetto ai pazienti senza infiltrato (67,9% vs 33,3%; p=0,01), così come al T12 (52,2% vs 11,5%; p=0,002) e all'ultimo follow up (33,3% vs 3,3%; p=0,003).

Inoltre, i pazienti Inf- presentavano una più elevata percentuale di risposta precoce rispetto ai pazienti Inf+ (70,4% vs 32,1%; p=0,005), come pure di remissione persistente (74,2% vs 28,1%; p<0,01), ed una minore percentuale di riacutizzazioni renali durante il FU (19,4% vs 59,4%; p=0,01), e di sviluppo di danno renale cronico (3,2% vs 42,4%; p<0,01).

Una risposta precoce alla terapia (T6) e l'assenza di un significativo infiltrato interstiziale sono risultati i migliori predittori indipendenti di remissione persistente all'analisi multivariata.

**Conclusioni.** La valutazione dell'infiltrato interstiziale è importante nella definizione della prognosi e nella stratificazione dei pazienti per definire la progressione della nefrite lupica.

**Keywords:** Nefrite lupica, Impegno interstiziale, Prognosi.

---

# POLIMORFISMI DI ATG5 SVOLGONO UN RUOLO PROTETTIVO NEI CONFRONTI DEL DANNO EROSIIVO VALUTATO ECOGRAFICAMENTE IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UNO STUDIO MULTIGENICO

C. PERRICONE<sup>1</sup>, A. IAGNOCCO<sup>1</sup>, F. CECCARELLI<sup>1</sup>, V. IORGOVEANU<sup>1</sup>, C. CICCACCI<sup>2</sup>, S. RUFINI<sup>2</sup>, C. ALESSANDRI<sup>1</sup>, F.R. SPINELLI<sup>1</sup>, E. CIPRIANO<sup>1</sup>, G. VALESINI<sup>1</sup>, P. BORGIANI<sup>2</sup>, F. CONTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;*

<sup>2</sup>*Department of Biomedicine and Prevention, Section of Genetics, School of Medicine, University of Rome Tor Vergata*

**Scopo del lavoro.** Nella patogenesi del lupus eritematoso sistemico (LES) concorrono fattori ambientali e genetici in grado di influenzare il fenotipo di malattia. Il coinvolgimento articolare rappresenta una manifestazione di malattia frequente e spesso invalidante. Diverse alterazioni sono state descritte in corso di malattia, dall'artralgia infiammatoria all'artrite erosiva. L'ecografia muscolo-scheletrica (US) si è dimostrata utile nella valutazione del coinvolgimento articolare in corso di LES ed è più sensibile rispetto alla radiografia nel rilevare erosioni ossee.

Abbiamo analizzato, in una popolazione di pazienti affetti da LES, l'associazione fra 25 polimorfismi in 16 geni precedentemente associati con il LES o con altre malattie autoimmuni e la presenza di erosioni ossee osservate ecograficamente.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 56 pazienti consecutivi affetti da LES (M: F 3:53; età media 41,5±10,0 anni; durata media di malattia 12,7±10,3 mesi). La diagnosi di LES è stata eseguita in accordo con i criteri rivisti dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1997. Il protocollo di studio comprendeva l'esame fisico completo e la raccolta dei dati clinici e di laboratorio. Venticinque polimorfismi in 16 geni (STAT4, IL10, IL23R, IRAK1, PSORS1C1, HCP5, MIR146a, PTPN2, ERAP1, ATG16L1, IRGM, TRAF3IP2, VKORC1, CCR5, ATG5) sono stati genotipizzati mediante saggi di discriminazione allelica. Infine, i pazienti sono stati sottoposti alla valutazione ecografica delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali della mano e metatarsofalangee mediante sonda ad alta risoluzione a 18

MHz. La presenza del danno erosivo è stata valutata con un punteggio dicotomico (presenza/assenza).

**Risultati.** Quarantanove su 56 (87.5%) pazienti riferivano coinvolgimento articolare, definito secondo i criteri ACR del 1997, nel corso della loro storia clinica. Tale manifestazione è stata associata con la presenza di anticorpi anti-Sm (P<0,05), ma con nessuno dei polimorfismi studiati. La presenza di erosioni è stata dimostrata ecograficamente in 10/56 (17,8%) pazienti con LES. Il polimorfismo rs573755 di ATG5 sembra svolgere un ruolo protettivo verso lo sviluppo di erosioni [P=0,026, OR=0.176 (95% CI: 0,034-0,922)] e un trend di un'associazione protettiva è stata osservata per il polimorfismo rs2245214 dello stesso gene [P=0,056, OR=0,251 (95% CI: 0,057-1,103)].

**Conclusioni.** La presenza di erosioni ossee è relativamente comune nei pazienti con LES e i pazienti che ne soffrono meritano particolare attenzione. Il gene ATG5, coinvolto nei meccanismi dell'autofagia, è un possibile candidato alla suscettibilità per il LES. È stato recentemente dimostrato che un aumento dell'autofagia potrebbe rappresentare una risposta adattativa per proteggere le cellule dallo stress infiammatorio, e che tale fenomeno comporta un cambiamento dell'espressione genica verso un quadro simil-artrosico. È possibile pertanto che alterazioni di ATG5 potrebbero proteggere dallo sviluppo di danno erosivo osseo, come osservato nel nostro studio.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Genetica, Ultrasonografia.*

---

# VALUTAZIONE DELLA FATICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE CON LO STATO DI SALUTE GENERALE, LA QUALITÀ DELLA VITA E LE MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE

V. PACUCCI, F. CECCARELLI, F.R. SPINELLI, C. PERRICONE, F. MIRANDA, S. TRUGLIA, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

*Università La Sapienza di Roma - Policlinico Umberto I, Roma*

**Scopo del lavoro.** L'astenia rappresenta la manifestazione clinica più frequente nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES), riscontrabile nell'80% dei casi; è il sintomo più comune all'esordio e ha un sostanziale effetto sulla qualità della vita dei pazienti con LES. La quantificazione della fatica risulta difficoltosa e il questionario FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) viene generalmente utilizzato per la sua valutazione nelle malattie croniche. In particolare, la versione 4 (FACIT-F) è stata validata per l'utilizzo in soggetti adulti con patologie croniche anche di natura infiammatoria. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la fatica, mediante FACIT-F, in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES.

**Materiali e Metodi.** Sono stati valutati pazienti consecutivi affetti da LES diagnosticato in accordo con i criteri ACR 1997. I dati anamnestici, clinici e di laboratorio dei pazienti sono stati registrati su file dedicato. L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2K ed ECLAM, mentre il danno cronico mediante SDI. Tutti i pazienti sono stati invitati a compilare il questionario FACIT-F, costituito da 13 voci riguardanti il livello di fatica avvertito nello svolgimento delle attività della vita quotidiana relative ai precedenti 7 giorni (range 0-52, con valore <30 indicativo di fatica). È stato inoltre valutato lo stato di salute generale (GH) su una scala analogico visiva (0-100) e, in un sottogruppo di pazienti, la qualità della vita mediante Short Form (36) Health Survey (SF-36).

**Risultati.** Sono stati arruolati 147 pazienti affetti da LES (M/F 134/13; età media  $40.4 \pm 11.7$  anni;

durata media di malattia  $123.7 \pm 90.8$  mesi; SLEDAI-2K  $1.8 \pm 2.8$ ; ECLAM di  $0.8 \pm 1.2$ ; SDI  $0.3 \pm 0.7$ ). Nella nostra casistica si registrava un valore medio di FACIT-F pari a  $33.7 \pm 11.7$ . I valori di FACIT-F risultavano significativamente correlati ai valori di GH ( $63.0 \pm 19.2$ ;  $R=0.67$ ,  $P<0.0001$ ). Al contrario, si evidenziava una correlazione inversa con l'età ( $R=-0.256$ ;  $P=0.001$ ). I pazienti con coinvolgimento articolare presentavano un FACIT-F score significativamente più basso rispetto ai pazienti che non avevano tale manifestazione ( $31.5 \pm 10.7$  versus  $36.2 \pm 11.4$ ;  $P=0.004$ ). In 38 pazienti è stato inoltre somministrato il questionario SF-36. Una correlazione statisticamente significativa veniva evidenziata fra il FACIT-F score e i valori ottenuti dagli 8 domini dell'SF-36 [salute generale ( $R=0.7$ ;  $P<0,0001$ ); salute mentale ( $R=0.6$ ;  $P<0,0001$ ); attività fisica ( $R=0,6$ ;  $P<0,0001$ ); limitazioni dovute allo stato emotivo ( $R=0.3$ ;  $P=0,03$ ); limitazioni dovute alla salute fisica ( $R=0.4$ ;  $P=0,0031$ ); dolore fisico ( $R=0.6$ ;  $P<0,0001$ ); attività sociali ( $R=0.7$ ;  $P<0,0001$ ); vitalità ( $R=0.8$ ;  $P<0,0001$ )].

**Conclusioni.** I risultati del nostro studio, condotto su un'ampia casistica di pazienti affetti da LES, documentano come la fatica sia strettamente correlata allo stato di salute generale avvertito dai pazienti ed alla qualità di vita. Inoltre, il coinvolgimento articolare rappresentava l'unica manifestazione di malattia significativamente associata alla presenza di fatica.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Fatica, Qualità di vita.*

## **UPDATE SULLE SPONDILOARTRITI**

*Moderatori: M. Galeazzi (Siena), A. Marchesoni (Milano)*

- Le spondiloartriti come malattie autoinfiammatorie  
*L. Punzi (Padova)*
- Strategie terapeutiche nel paziente in remissione  
*E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)*

### **COMUNICAZIONI**

- Correlazione tra clinica e lesioni infiammatorie e strumentali alla RMN del rachide e delle sacroiliache in pazienti con spondiloartrite sieronegativa assiale di recente insorgenza nello studio “space”: dati provenienti da un singolo centro  
*M. Lorenzin<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, S. Vio<sup>1</sup>, C. Lacognata<sup>1</sup>, P. Frallonardo<sup>1</sup>, A. Ortolan<sup>1</sup>, M. De Hooge<sup>2</sup>, R. Ramonda<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Padova, <sup>2</sup>Leiden - NL)
- Persistenza in terapia a 8 anni della prima linea di trattamento con farmaci anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab ed etanercept) in pazienti affetti da artrite psoriasica: analisi retrospettiva multicentrica  
*E.G. Favalli<sup>1</sup>, M. Biggioggero<sup>1</sup>, S. Paris<sup>2</sup>, E. Fusaro<sup>2</sup>, A. Ariani<sup>3</sup>, D. Santilli<sup>3</sup>, A. Becciolini<sup>1</sup>, A. Marchesoni<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Milano, <sup>2</sup>Torino, <sup>3</sup>Parma)
- Persistenza in terapia a 8 anni della prima linea di trattamento con farmaci anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept ed infliximab) in pazienti affetti da spondiloartrite assiale: analisi retrospettiva multicentrica  
*E.G. Favalli<sup>1</sup>, A. Becciolini<sup>1</sup>, A. Ariani<sup>2</sup>, D. Santilli<sup>2</sup>, S. Paris<sup>3</sup>, E. Fusaro<sup>3</sup>, M. Biggioggero<sup>1</sup>, A. Marchesoni<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Milano, <sup>2</sup>Parma, <sup>3</sup>Torino)
- Autoimmunità ed anti-tnf-alfa in pazienti affetti da artrite psoriasica: risultati di 10 anni di osservazione  
*C. Esposito, G. Tramontano, C. Benigno, P. Bottiglieri, R. Peluso, A. Del Puente, F. Caso, R. Scarpa, L. Costa*  
(Napoli)

---

# LE SPONDILOARTRITI COME MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

L. PUNZI

*UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Azienda Ospedaliera-Università di Padova*

Le malattie autoinfiammatorie sistemiche (MAIS) sono un gruppo di affezioni di recente inquadramento caratterizzate da episodi infiammatori recidivanti, apparentemente spontanei, a carico di vari organi od apparati, in particolare articolazioni e cute. Si ritiene che le MAIS siano dovute ad uno sregolamento dell'immunità innata, senza coinvolgimento di linfociti T antigene specifici o di autoanticorpi, che invece caratterizzano le malattie autoimmuni. L'opportunità di rimarcare la differenza rispetto a queste ultime malattie, pur servendosi di una similitudine, sta alla base della proposta, da parte di McDermott nel 1999, di definire "autoinfiammatorie" le malattie caratterizzate da un meccanismo patogenetico peculiarmente differente dalle malattie autoimmuni (1).

Le spondiloartriti (SpA) sono un gruppo di affezioni apparentate da molti aspetti, fra cui l'interessamento infiammatorio del rachide, delle articolazioni sacro-iliache e delle entesi, la forte predisposizione genetica, la frequente associazione con alcune peculiari manifestazioni extra-articolari, quali la psoriasi, le malattie infiammatorie intestinali (IBD) e le uveiti. Dal punto di vista eziopatogenetico, le SpA non possono essere propriamente definite malattie "autoimmuni", in quanto non vi è generalmente evidenza di autoanticorpi malattia-specifici, come gli anticorpi anti-CCP nell'artrite reumatoide (AR) e gli anti-DNA nel lupus eritematoso sistemico (LES) (2). Né sembra convincente un recente studio che ha dimostrato una significativa maggiore presenza di auto-anticorpi particolari, quali i CLIP/CD74 coinvolti nel sistema MHC di classe II, nei pazienti con SpA assiale rispetto ai controlli, peraltro senza chiarire quale sia il potenziale patogenetico di questa presenza (3). In modelli autoimmuni di overespressione HLA-B27, i ratti sviluppano la malattia in assenza di cellule CD8+ (4). La semplice overespressione del TNF nei topi è sufficiente per generare entesite, poliartrite aggressiva e IBD (5). Topi overesprimenti forme di TNF legate alla membrana possono sviluppare artrite e neo-apposizione ossea (6). Vi sono

quindi molti elementi perché la SpA possano essere considerate auto-infiammatorie anziché auto-immuni.

Comunque, anche dal punto di vista clinico vi sono alcune caratteristiche delle SpA che le differenziano dalle classiche malattie autoimmuni di interesse reumatologico, quali l'artrite reumatoide (AR) ed il lupus eritematoso sistemico (LES), fra cui in particolare, la minore prevalenza del sesso femminile, l'impegno peculiare dell'entesi, la risposta scarsa o nulla a trattamenti con farmaci biologici target per le cellule T o B, quali l'abatacept o il rituximab. Inoltre, le SpA possono associarsi a lesioni acneiformi, pustolosi e osteite, occasionalmente multifocale. Queste manifestazioni si ritrovano anche in MAIS di tipo monogenico, quali la sindrome PAPA e la CMRO.

Un settore interessante che depone per l'inserimento della SpA nelle MAIS è la marcata associazione fra SpA ed IBD, soprattutto m. di Crohn (MC). Com'è noto, il MC è considerata una MAIS a trasmissione geneticamente definibile di tipo poligenico, associata alla mutazione CARD15/NOD2 (7). Questa mutazione è legata a sua volta ad un'aberrante risposta immune innata ai peptidoglicani batterici. Inoltre, CARD15/NOD2 è espressa nelle cellule epiteliali dell'intestino e si associa ad una malattia più gravemente espressa soprattutto come ileite terminale.

Lo sviluppo di una chiara IBD in un subset di pazienti con spondilite anchilosante (SA), ma anche la presenza di un'infiammazione intestinale subclinica in circa la metà dei pazienti con SpA, sembra avvalorare l'ipotesi che il microbioma possa avere un ruolo patogenetico rilevante anche nelle SpA. Il ruolo delle citochine IL-17/IL-23 sembra in questo contesto molto rilevante, ma tuttora non completamente chiarito. In effetti, l'intestino è la fonte principale di produzione dell'IL-23 (8) e, fra le innate lymphoid cells (ILC), che sono a loro volta suddivise in 3 gruppi a seconda delle citochine con cui sono associate, le ILC3 sono una fonte importante di IL-17 in risposta all'IL-23. In un recente

lavoro, Francesco Ciccia ha dimostrato che le ILC3 IL-17+ and IL-22+derivanti dall'intestino sono espanso nel sangue periferico, nel liquido sinoviale e nel midollo dei pazienti con SA, così suggerendo la presenza di un rapporto attivo fra l'intestino e le articolazioni sacro-iliache (9). Peralto, gli stessi autori hanno ridimensionato il ruolo del misfolding nelle SpA, in particolare la SA, suggerendo come per l'espressione dell'IL-23 possa essere invece maggiormente responsabile l'autofagia. In conclusione, vi sono molti elementi a favore dell'inquadramento delle SpA nell'ambito delle malattie autoinfiammatorie di tipo poligenico, come espressione di uno sregolamento dell'immunità innata. Vanno però chiariti maggiormente alcuni meccanismi, soprattutto di tipo intra-cellulare, per permettere un intervento terapeutico più mirato.

## BIBLIOGRAFIA

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
2. Zen M, Gatto M, Domeneghetti M, et al. Clinical guidelines and definitions of autoinflammatory diseases: contrasts and comparisons with autoimmunity - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 227-35.
3. Barakalios X, Baerlecken N, Witte T, Hildmann F, Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1079-82.
4. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N et al. Spondyloarthritis in HLA B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1977-84.
5. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, et al. Impaired on/off refulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity* 1999; 10: 387-98.
6. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E et al. Proof of the concepts: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 437-45.
7. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411; 599-603.
8. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 231-41.
9. Ciccia F, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1739-47.
10. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1566-74.

---

# STRATEGIE TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE IN REMISSIONE

E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

*Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso*

## INTRODUZIONE

Individuare le strategie terapeutiche nel paziente in remissione affetto da Artrite Psoriasica (AP) necessita sicuramente di una corretta definizione di remissione. A tal riguardo, il concetto di remissione venne introdotto da Dafna Gladmann nel 2001, per AP (1), aprendo un nuovo ambito gestionale per tali pazienti. Infatti, il concetto di remissione è, per il reumatologo clinico, un obiettivo fondamentale e particolarmente sfidante; le più recenti raccomandazioni per la gestione dei pazienti con AP hanno proposto come la remissione debba essere l'obiettivo primario. Una volta raggiunta la remissione, è quindi necessario che venga monitorata ed il trattamento adattato al mantenimento della stessa. Quindi è stato introdotto il concetto di "Treat to Target" anche nell'ambito delle Spondiloartriti (SpA) (2). Nell'ambito delle SpA, data l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e di quelle preminenti durante il decorso naturale della malattia, l'obiettivo del raggiungimento della remissione è talvolta molto complesso e non facilmente raggiungibile. Inoltre, il concetto di remissione e le sue modalità di valutazione del raggiungimento della stessa possono essere molto diverse. Infatti, la remissione può essere intesa come quella semplicemente clinica, oppure come evidenza dell'arresto della progressione del danno strutturale mediante la valutazione a livello di imaging (radiologia tradizionale, risonanza magnetica). In condizioni di malattie molto eterogenee quali le SpA, quindi, il raggiungimento della remissione è ancora materia di ulteriori approfondimenti. Concettualmente, anche se non presenti tutte le varie componenti delle SpA al momento dell'inizio del trattamento e, quindi, non tutte poi valutabili al fine del raggiungimento della remissione, è comunque importante avere strumenti in grado di misurare tutte le manifestazioni possibili, sia in termini di efficacia che di risposta terapeutica.

Nell'ambito della AP, diverse sono state le proposte da parte di reumatologi per la definizione della remissione, il più delle volte basato solo sulla valutazione della componente articolare (3). Più di recente, è stato introdotto il concetto di "Minimal Disease Activity" (MDA) nei pazienti con AP, che può essere considerato un surrogato ottimale per la valutazione di quello stato di attività di malattia giudicato dal medico e dal paziente come raggiungibile e soddisfacente (4).

La remissione può essere definita, pertanto, come "assenza completa di attività di malattia". In condizioni quali le SpA, la definizione di remissione dovrebbe, pertanto, essere caratterizzata come "l'assenza completa di attività di malattia in tutti i domini", ovvero una condizione in cui le componenti quali l'impegno articolare ed entesitico, quello cutaneo (come nella AP), le altre manifestazioni extra-articolari (quali il coinvolgimento oculare e intestinale) sono tutte contemporaneamente controllate dal trattamento, raggiungendo così lo stato di remissione. Intuitivamente, il raggiungimento della remissione potrebbe essere molto complicato, dal momento che non sempre tutti i domini sopra elencati possono essere controllati dal trattamento in maniera consistente e tale da indurre la stessa.

Le prime proposte di remissione nell'AP risalgono, appunto, agli inizi del 2000 quando Gladman et al. definirono la remissione come numero di articolazioni tumefatte e dolenti pari a zero (1). In tale studio in 69/391 (17,6%) pazienti raggiungevano la remissione, sotto trattamento e la durata della remissione clinica era di 2,6 anni. Di questi, 20 (29%) erano in remissione senza trattamento (drug-free remission). La stessa proposta fu poi fatta successivamente con altri lavori che consideravano la remissione quando i pazienti con AP non presentavano nessuna articolazione tumefatta o dolente (5, 6). Appare evidente che le proposte di remissione fatte dagli autori erano caratterizzate solo



dalla valutazione della componente articolare, ai fini del raggiungimento della remissione clinica, trascurando completamente le altre componenti della malattia.

Un'altra proposta di remissione clinica, sotto forma di indice composito fu successivamente pubblicata. Successivamente è stato utilizzato il Disease Activity Score (DAS) nella valutazione della remissione in pazienti con AP. L'utilizzo del DAS28, originariamente disegnato e validato per la AR, dimostrava una buona percentuale (58%) dei pazienti a 12 mesi che avevano raggiunto un valore di DAS28  $\leq 2,6$  (7). Anche in questo studio la remissione veniva considerata solo sulla base del miglioramento dell'impegno articolare, perlopiù poli-articolare, senza considerare gli altri subsets clinici della malattia.

Più di recente, il gruppo GRAPPA (Group of Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ha proposto due nuovi indici di misura dell'attività di malattia denominati "PASDAS" (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) e "Arithmetic Mean Desirability Function" (AMDF). Tali indici compositi, ottenuti sulla base di uno studio multicentrico con dati provenienti da diverse strutture reumatologiche in pazienti con AP ed in trattamento farmacologico, avrebbero il vantaggio di misurare le diverse fasi di malattia. In particolare, il PASDAS potrebbe porsi, quindi, come un vero indice di misura di attività di malattia, piuttosto che di risposta al trattamento. Questo studio denominato GRACE ha fornito per la prima volta due strumenti "propri" della AP ed ottenuto da pazienti con tale patologia (8), piuttosto che strumenti "prestiti" da studi condotti su pazienti con SA e/o altre spondiloartriti. Infine, tali strumenti hanno mostrato di avere un buon potere discriminante tra condizioni di elevata attività di malattia rispetto a quelle a bassa attività di malattia (8). Altro indice composito è il Composite Psoriatic Arthritis Disease Activity Index (CPDAI) che, in maniera analoga del PASDAS, misura l'attività di malattia e consente di definire soglie al fine del tipo di trattamento da utilizzare (9).

Per i pazienti con Spondilite Anchilosante (SA), classificata secondo i criteri di New York, sono stati proposti nel tempo diverse modalità di indici che consentono di misurare l'attività di malattia, la risposta al trattamento e, infine, di valutare una eventuale condizione di remissione, indotta o meno dalla terapia farmacologica. A tal riguardo, il gruppo ASAS (Assessments of Spondylo Arthritis International Society) ha proposto ed utilizzato in di-

versi trial controllati e in studi osservazionali quale indice di attività il BASDAI, identificando in un valore di  $\geq 4$  la soglia per l'inizio dei farmaci biologici anti TNF- $\alpha$  (10). Allo stesso modo, sempre il BASDAI con un suo miglioramento del 50%, è stato considerato un indice di risposta al trattamento. Nella nostra esperienza personale utilizzando il "BASDAI50" in un gruppo di pazienti con AP a prevalente impegno assiale, tale indice ha mostrato di monitorare in maniera attendibile la risposta al trattamento con farmaci anti TNF- $\alpha$  (11). Inoltre sono stati proposti altri indici compositi che hanno consentito di valutare la risposta al trattamento farmacologico. Nella nostra esperienza, recentemente è stato pubblicato uno studio su una ampia casistica di pazienti con SA (secondo i criteri di New York) trattati con farmaci biologici e la valutazione della risposta si è basata sulla "Partial Remission (PR)" proposta dall'ASAS (12). In tale studio, basato sulla reale pratica clinica quotidiana in 6 centri Italiani, si evidenziava come il raggiungimento della PR era consistente in un gruppo di 283 pazienti (12).

Per quel che riguarda la valutazione di attività di malattia mediante indici compositi, l'ASAS ha proposto un indice chiamato "ASDAS" che consente di identificare le diverse fasi della malattia, da quella elevata a quella di remissione, dimostrando di essere uno strumento efficace e affidabile per il monitoraggio al trattamento nei pazienti con SpA (13). I predittori di risposta al trattamento con farmaci anti TNF- $\alpha$  rappresentano un altro aspetto fondamentale al fine della valutazione della remissione di malattia. A tal riguardo lo studio condotto in Italia da Spadaro et al. ha dimostrato come, in una casistica di 283 pazienti con SA arruolati in 6 centri Italiani e in trattamento con farmaci biologici, il valore di PCR elevato all'inizio del trattamento rappresentava un predittore di buona risposta e di persistenza al trattamento (12). Tali risultati confermarono i dati ottenuti da studi post-hoc di trials clinici controllati con farmaci biologici (14). Più di recente è stata valutata la remissione nelle forme di spondiloartrite assiale non radiografica, mediante i vari indici precedentemente considerati, e i potenziali predittori di risposta (15, 16).

Pertanto, in condizioni di malattie eterogenee quali le SpA, il raggiungimento di una condizione ottimale di assenza di attività di malattia (la remissione), può essere talvolta molto difficile, data l'intrinseca complessità di tali condizioni patologiche. Quale proposta alternativa, surrogato della remissione, è stata quella definita come MDA. Più di re-

cente è stato pubblicato un lavoro canadese che ha dimostrato come la MDA sia un obiettivo raggiungibile e sostenuto a 12 mesi di trattamento, nella reale pratica clinica quotidiana (17).

Più di recente, è stato introdotto il concetto e la metodologia del cosiddetto "tight control" per i pazienti con AP e sono in corso studi al riguardo (18).

## STRATEGIE TERAPEUTICHE

Una volta raggiunta la remissione o lo stato di MDA, la domanda che molti clinici si pongono è: "È possibile sospendere il trattamento di fondo e, se sì, per quanto tempo dura la condizione di drug-free remission?".

Dalla letteratura, basandosi sull'evidenza scientifica e sulle raccomandazioni circa il trattamento della AP e delle SpA, i dati a tal riguardo non sono univoci. Infatti sia per le raccomandazioni GRAPPA che per quelle proposte dall'EULAR non si evince la possibilità di sospensione terapeutica, quando raggiunto il controllo clinica della malattia (19, 20). Al contrario, le raccomandazioni italiane della Società Italiana di Reumatologia (SIR) per il trattamento con farmaci biologici nella AP aveva contemplato tale possibilità, per i subsets di malattia ad interessamento periferico, entesitico e dattilico. Ovviamente questo veniva considerato possibile quando la malattia veniva riconosciuta come in uno stato di remissione persistente (20). Inoltre, quando valutata la remissione clinica nei pazienti in trattamento con DMARDs, questa è raggiunta in circa il 25% dei pazienti con AP in trattamento con DMARDs e in circa il 10% la remissione è sostenuta anche dopo la sospensione dei DMARDs (21).

Per quel che riguarda le strategie terapeutiche nel paziente in remissione, quindi, sembrerebbe da alcuni contributi in letteratura che la riduzione posologica terapeutica o l'allungamento temporale delle somministrazioni dei farmaci potrebbe mantenere la condizione di buon controllo clinico. E questo potrebbe anche avere delle implicazioni di tipo farmaco-economiche. Al momento sono solo contributi spontanei con disegni di studi variegati e non controllati. Più di recente è stato proposto uno studio chiamato "RETREAT" che ha valutato la possibilità di condurre uno studio randomizzato controllato di sospensione al trattamento in pazienti con AP in remissione (22). I risultati di tale studio potranno condurre a delle informazioni scientificamente più valide per orientare verso strategie terapeutiche corrette.

## CONCLUSIONI

Le SpA sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da diversi fenotipi e con andamento clinico molto variegato. Il raggiungimento della remissione, quella clinica, sembrerebbe un obiettivo possibile e raggiungibile e identificata con strumenti di valutazione multi-dimensionali in grado di definire il grado di attività e la risposta al trattamento. Le strategie terapeutiche, una volta raggiunta la remissione, non sono ancora codificate dal raccomandazioni ma solo da esperienze singole dove la possibilità di riduzione posologica dei farmaci bio-tecnologici sarebbe possibile quando il paziente è in una condizione di buon controllo clinico di malattia. Al tempo stesso, però, la possibilità di riacutizzazione di malattia, il cosiddetto "flare", è un evento possibile e frequente da considerare quando si attuino tali strategie terapeutiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1045-8.
2. Smolen J, Braun J, Dougados M et al. Treating Spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2013; 73: 6-16.
3. Caperon A, Helliwell PS. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39 (Suppl. 89): 19-21.
4. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 48-53.
5. Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmström G, Larsson PT. Psoriatic Arthritis Group of the Society for Rheumatology. The Swedish early psoriatic arthritis register- 2 year follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 668-73.
6. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, Sanduzzi A, Lubrano E, Del Puente A, Scarpa R. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 399-403.
7. Saber T, Ng C, Renard G, Lynch B, Pontifex E, Walsh C, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R94-R100.
8. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 986-91.

9. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol* 2014; 41: 1212-7.
10. Braun J, Pham T, et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-2.
11. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A, Olivieri I, Scarpa R, D'Angelo S, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 80-4.
12. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs: a national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1914-9.
13. Machado P, Landewé R. Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 388-90.
14. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman D, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 973-81.
15. Perrotta FM, Addimanda O, Ramonda R, D'Angelo S, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Predictive factors for partial remission according to the Ankylosing Spondylitis Assessment Study working group in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs. *Reumatismo* 2014; 66: 208-14.
16. Lubrano E, Perrotta FM, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in non-radiographic axial spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  drugs: an Italian multicenter study. *J Rheumatol* 2015; 42: 258-63.
17. Haddad A, Thavaneswaran A, Ruiz-Arruza I, Pellett F, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Minimal disease activity and anti-tumor necrosis factor therapy in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 842-7.
18. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387-94.
19. Smolen J, Lanedwe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-75.
20. Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, Cantini F, Cauli A, Lubrano E, et al. Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (3 Suppl. 66): S28-41.
21. Lubrano E, Soriano E, FitzGerald O. Can traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs be withdrawn or tapered in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (4 Suppl. 78): S54-8.
22. Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, Waxman R, Torgerson D, Cocks K, et al. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis [REMOVAL of treatment for patients in REMission in psoriatic Arthritis (RETREAT (F))]. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb 3.

---

# CORRELAZIONE TRA CLINICA E LESIONI INFIAMMATORIE E STRUMENTALI ALLA RMN DEL RACHIDE E DELLE SACROILIACHE IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA ASSIALE DI RECENTE INSORGENZA NELLO STUDIO “SPACE”: DATI PROVENIENTI DA UN SINGOLO CENTRO

M. LORENZIN<sup>1</sup>, L. PUNZI<sup>1</sup>, S. VIO<sup>2</sup>, C. LACOGNATA<sup>2</sup>, P. FRALLONARDO<sup>1</sup>, A. ORTOLAN<sup>1</sup>, M. DE HOOGE<sup>3</sup>, R. RAMONDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED Università di Padova;

<sup>2</sup>Dipartimento di Radiologia Università di Padova; <sup>3</sup>Rheumatology, LUMC, Leiden, NL

**Body.** Lesioni infiammatorie e strutturali alla RMN della colonna vertebrale (CV) e delle sacroiliache (SI) sono di comune riscontro nei pazienti (pts) affetti da spondiloartrite assiale (axSpA), tuttavia non è chiaro se la localizzazione delle lesioni alla RMN è correlabile al sito del dolore assiale.

Scopo del lavoro:

- 1) determinare la prevalenza di lesioni alla RMN-CV e alla RMN-SI;
- 2) valutare se la localizzazione del dolore rachideo è legato alla posizione delle lesioni alla RMN.

**Materiali e Metodi.** 60 pts con dolore lombare cronico (>3 mesi, <2 anni, esordio <45 anni), afferenti all'ambulatorio Spondiloartriti locale, sono stati inclusi nello studio multicentrico SpondyloArthritis Caught Early (SPACE) e sottoposti a RMN-CV e RMN-SI. Il dolore assiale veniva riferito a siti diversi (distretto cervicale, toracico, lombare, gluteo). La presenza alla RMN-CV di edema osseo (BME) e fatty lesions veniva segnalata quando una lesione era visibile su >2 fette consecutive, mentre per le lesioni strutturali (erosioni, sindesmofiti) la presenza su >1 fetta era sufficiente. Alla RMN-SI tutte le lesioni (BME, fatty lesions, sclerosi, erosioni) venivano segnalate quando >1 lesione era presente su >2 fette consecutive. Le RMN sono state valutate in maniera indipendente da 2 radiologi esperti. La posizione delle lesioni alla RMN era distinta nei settori cervicale, toracico, lombare e SI. L'associazione tra il sito del dolore e la posizione della lesione alla RMN è stata valutata mediante Odds Ratio (OR).

**Risultati.** L'età media d'insorgenza del dolore era 29,12±8,38 anni, 43,3% maschi, 49,6% HLA-

B27+, il 64,7% presentava dolore cervicale, 47,8% toracico, 82,5% gluteo. Il 41,7% ha mostrato lesioni BME alla RMN-CV (6%, 21,7% e 23,4% rispettivamente in regione cervicale, toracica, lombare) e il 46,7% alla RMN-SI. Dei 33 (55%) pts con una positiva RMN-CV, 12 pts (20%) presentavano una RMN-SI negativa. Lesioni strutturali alla RMN-CV erano presenti nel 31,7% (15% nel sito cervicale, 11,6% toracico e 15% lombare) e alla RMN-SI nel 28,3%. OR tra sito del dolore e corrispondenti lesioni BME era: 10,96(CI:0,47-2,54; NS) per il sito cervicale; 3,28(CI:0,08-0,51; p=0,0007) per sito toracico; 21,33 (CI:0,98-4,63; NS) per sito lombare e 1,16(CI:0,07-0,38; p=0,0001) per sito gluteo. Il dolore non era significativamente associato a cambiamenti strutturali alla RMN nello stesso sito, fatta eccezione per il rapporto tra dolore gluteo e lesioni strutturali alla RMN-SI con OR di 1,58 (CI:0,03-0,21; p=0,011). OR per lesioni strutturali in altri sedi erano: 1,82 (CI:0,11-0,63) per il sito cervicale; 1,62 (CI:0,07-0,86) per sito toracico e 10,83 (CI:0,49-2,47) per sito lombare.

**Conclusioni.** La localizzazione del dolore assiale è significativamente correlata alla sede delle lesioni BME solo nel distretto toracico e gluteo. Vi è inoltre una relazione significativa tra dolore gluteo e lesioni strutturali alla RMN-SI. Una RMN-CV positiva può essere presente in pts con RMN-SI negativa ed avere un valore aggiunto diagnostico alla RMN-SI nei soggetti con sospetto di axSpA.

**Keywords:** Spondiloartriti assiali, Lombalgia infiammatoria, Risonanza magnetica nucleare.

# PERSISTENZA IN TERAPIA A 8 ANNI DELLA PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF-ALFA (INFLIXIMAB, ADALIMUMAB ED ETANERCEPT) IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: ANALISI RETROSPETTIVA MULTICENTRICA

E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, M. BIGGIOGGERO<sup>2</sup>, S. PARISI<sup>3</sup>, E. FUSARO<sup>3</sup>, A. ARIANI<sup>4</sup>, D. SANTILLI<sup>4</sup>, A. BECCIOLINI<sup>1</sup>, A. MARCHESONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>2</sup>Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>3</sup>Struttura Complessa Reumatologia, AO Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino;

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Reumatologia, AO Universitaria, Parma

**Scopo del lavoro.** L'utilizzo dei farmaci anti-TNF alfa per il trattamento dell'artrite psoriasica (AP) è ben consolidato e supportato da numerosi trial clinici.

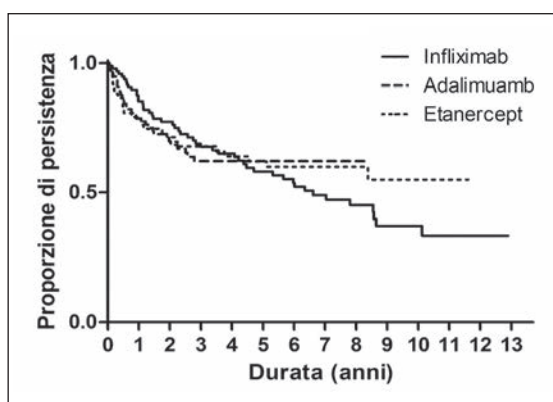
Tuttavia i dati sull'efficacia e la tollerabilità a lungo termine nella pratica clinica sono ancora limitati. L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare la persistenza in terapia a 8 anni e la tollerabilità del trattamento con anti-TNF alfa (adalimumab [ADA], etanercept [ETN], e infliximab [IFX]) in un'ampia coorte multicentrica di pazienti affetti da AP.

**Materiali e Metodi.** Pazienti affetti da AP e trattati con una prima linea anti-TNF alfa tra gennaio 2003 ed aprile 2015 sono stati selezionati dai registri locali di tre centri reumatologici. L'analisi è stata limitata a quei pazienti che sono stati trattati con ADA, ETN, o IFX come prima linea di trattamento biologico. La persistenza in terapia è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier e confrontata, in accordo all'agente anti-TNF alfa, con un log-rank test stratificato.

**Risultati.** L'analisi ha coinvolto 272 pazienti (46.3% femmine, età mediana [±SD] 47.9 [±12.2] anni, durata di malattia mediana 9.1 [±7.3] anni), trattati con ADA (n=98), ETN (n=75), e IFX (n=99).

La persistenza mediana in trattamento dell'intero gruppo è stata di 104 mesi. I tassi di persistenza in trattamento a 1, 3, 5 e 8 anni sono risultati rispettivamente 81.2, 65.7, 59.9, e 52.4%.

Negli stessi intervalli di tempo i tassi di persistenza in trattamento per ADA, ETN e IFX sono risultati rispettivamente: 77.4, 62.1, 62.1, e 62.1%; 77.7,



67.8, 59.9, e 59.9%; e 85.2, 67.6, 56.6, e 45.1% (Fig. 1). Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi di trattamento ( $p=0.4783$ ).

Il 25.6% dei pazienti ha sospeso la prima linea di trattamento con il farmaco anti-TNF alfa per inefficacia, mentre il 19.2% per eventi avversi.

**Conclusioni.** In un contesto real-life, la persistenza in terapia a 8 anni della prima linea biologica con un agente anti-TNF alfa in pazienti affetti da AP si è dimostrata elevata.

Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di retention rate tra i 3 farmaci anti-TNF analizzati.

La sospensione dell'agente biologico è avvenuta in misura maggiore per inefficacia che per intolleranza.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Anti-TNF, Retention rate.

# PERSISTENZA IN TERAPIA A 8 ANNI DELLA PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF-ALFA (ADALIMUMAB, ETANERCEPT ED INFlixIMAB) IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE: ANALISI RETROSPETTIVA MULTICENTRICA

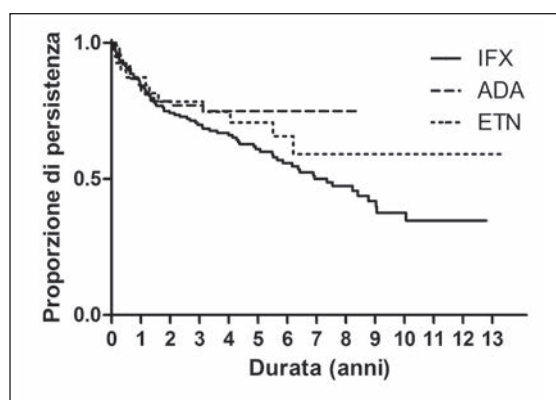
E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, A. BECCIOLINI<sup>1</sup>, A. ARIANI<sup>2</sup>, D. SANTILLI<sup>2</sup>, S. PARISI<sup>3</sup>, E. FUSARO<sup>3</sup>, M. BIGGIOGGERO<sup>4</sup>, A. MARCHESONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Reumatologia, AO Universitaria, Parma; <sup>3</sup>Struttura Complessa Reumatologia, AO Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino; <sup>4</sup>Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

**Scopo del lavoro.** I dati sull'efficacia e la tollerabilità a lungo termine sull'utilizzo dei farmaci anti-TNF alfa per il trattamento della spondilite anchilosante (SA) sono ancora limitati. L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare la persistenza in terapia a 8 anni e le cause di sospensione del trattamento con anti-TNF alfa (adalimumab [ADA], etanercept [ETN], ed infliximab [IFX]) in un'ampia coorte multicentrica di pazienti affetti da SA.

**Materiali e Metodi.** Pazienti affetti da SA e trattati con una prima linea anti-TNF alfa tra gennaio 2002 ed aprile 2015 sono stati selezionati dai registri locali di tre centri reumatologici del nord Italia. L'analisi è stata limitata a quei pazienti che sono stati trattati con ADA, ETN, o IFX come prima linea di trattamento biologico. La persistenza in terapia è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier e confrontata, in accordo all'agente anti-TNF alfa, con un log-rank test stratificato.

**Risultati.** L'analisi ha incluso 322 pazienti (69.2% maschi, età mediana [±SD] 42 [±12.2] anni, durata di malattia mediana 5.2 [±8] anni, BASDAI 51.6 [±21.7]), trattati con ADA (n=99), ETN (n=40), e IFX (n=183). La persistenza mediana in trattamento dell'intero gruppo è stata di 105.2 mesi. I tassi di persistenza in trattamento a 1, 3, 5 e 8 anni sono risultati rispettivamente 84.4, 72.9, 68.4, e 56.1%. Negli stessi intervalli di tempo i tassi di persistenza in trattamento per ADA, ETN e IFX sono risultati rispettivamente: 83.3, 77, 74.9, e 74.9%; 87.3, 74.6, 70.7, e 59.1%; e 84.3, 69.9, 60.9, e 47.3%. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi di tratta-



mento ( $p=0.1113$ ). Il 18.2% dei pazienti interrompevano la prima linea di trattamento con il farmaco anti-TNF alfa per inefficacia, mentre il 16.4% per la comparsa di eventi avversi.

**Conclusioni.** In un contesto real-life, la persistenza in terapia a 8 anni della prima linea biologica con un agente anti-TNF alfa si è dimostrata elevata in pazienti affetti da SA, senza alcuna differenza statisticamente significativa tra ADA, ETN ed IFX. La sospensione dell'agente biologico è avvenuta in egual misura per intolleranza o inefficacia.

**Keywords:** Spondiloartrite assiale, Anti-TNF, Retention rate.

---

# AUTOIMMUNITÀ ED ANTI-TNF-ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI 10 ANNI DI OSSERVAZIONE

C. ESPOSITO, G. TRAMONTANO, C. BENIGNO, P. BOTTIGLIERI, R. PELUSO, A. DEL PUENTE, F. CASO, R. SCARPA, L. COSTA

*Università Federico II, Napoli*

**Scopo del lavoro.** I farmaci biologici rappresentano un'importante opportunità terapeutica nei pazienti affetti da Artrite Psoriasica (AP). Numerosi dati in letteratura riportano la comparsa di patologie autoimmuni in corso di terapia. Scopo di questo studio è valutare lo sviluppo di autoanticorpi in una popolazione di pazienti affetti da AP in terapia con inibitori del TNF (i-TNF).

**Materiali e Metodi.** È stata effettuata un'analisi retrospettiva di pazienti affetti da AP, osservati dal 2005 al 2014. Criteri di inclusione erano: età  $\geq 18$  anni, ambo i sessi, AP classificata sulla base dei criteri CASPAR, terapia con i-TNF, monitoraggio laboratoristico autoimmunitario eseguito all'inizio della terapia e poi almeno biennialmente. Sono stati analizzati: ANA, anti-dsDNA, ENA, LAC, IgG e IgM anti-cardiolipina e anti-2-GPI, complementemia, valutando incidenza di positività degli autoanticorpi, loro andamento nel tempo, comparsa di segni/sintomi specifici di "lupus-like syndrome" (LLS), tipo di terapia praticata, comorbidità.

**Risultati.** Sono stati osservati 160 pazienti, di cui 28 (17.5%) (F=64.3%; età media 48.3 anni  $\pm 12.3$  ds; durata media di malattia 11.8 anni  $\pm 5.7$  ds) presentavano ANA-positività  $\geq 1:160$ . 12 pazienti praticavano terapia con adalimumab, 9 con etanercept, 6 con infliximab e 1 con golimumab. 7 pazienti assumevano DMARDs tradizionali (methotrexate, ciclosporina A, salazopirina) per una durata media complessiva di 3.6 anni  $\pm 1.4$  ds. Il 53.5% dei casi era naive a i-TNF, mentre i restanti pazienti avevano praticato precedentemente

almeno un i-TNF (n. 1=28.6%; n. 2=14.3%; n. 3=3.6%). L'incidenza di ANA-positività per infliximab era del 35.2%, per adalimumab del 17.6%, per etanercept del 13.8%, per golimumab del 10%. Nei pazienti naive, l'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia e la comparsa degli ANA era in media di 2.0 anni  $\pm 1.0$  ds per infliximab, di 3.0 anni  $\pm 2.5$  ds per etanercept, di 3.2 anni  $\pm 2.7$  ds per adalimumab.

Nei casi di positività il titolo variava da 1:160 a 1:1280 (2 casi). In aggiunta, in 3 casi veniva riscontrata positività di anti-dsDNA e anti-istoni; in 1 di LAC e anti-2-GPI-IgM; in 1 complementemia ridotta. La negativizzazione degli autoanticorpi veniva raggiunta nel 50% dei casi in un tempo medio di 11.8 mesi  $\pm 11.2$  ds. Nessuno dei pazienti manifestava segni/sintomi specifici di LLS. La sospensione della terapia veniva effettuata nei 3 pazienti con positività degli anti-istoni. La comorbidità più frequente era una patologia tiroidea (tiroidite, iperplasia nodulare) (28.6%).

**Conclusioni.** Questi risultati evidenziano che solo il 17.5% dei pazienti trattati con i-TNF sviluppa autoanticorpi. L'infliximab è associato ad una maggiore incidenza di positività e per una durata di trattamento più breve. L'assenza di sintomi da LLS ed un adeguato follow-up consentono la prosecuzione della terapia. Inoltre, bisogna considerare il possibile riscontro di ANA-positività nella popolazione sana ed in corso di altre concomitanti patologie autoimmuni.

**Keywords:** SNA, TNF, AP.





## **RECENTI PROGRESSI NELLE MALATTIE DEL CONNETTIVO**

*Moderatori: F. Cozzi (Padova), C. Ferri (Modena)*

- La sindrome anti-sintetasi  
*L. Cavagna (Pavia)*
- Nuovi biomarkers per la diagnosi precoce e la stratificazione prognostica nella sindrome di Sjögren  
*E. Bartoloni Bocci (Perugia)*
- La diagnosi "molto precoce" della sclerosi sistemica: come districarsi tra criteri classificativi e pratica clinica  
*S. Guiducci (Firenze)*

### **COMUNICAZIONI**

- Fibrosi e sclerosi sistemica: possibile ruolo dell'endotelina-1 nell'induzione del fenotipo "alternatively activated" nei macrofagi umani  
*S. Soldano, R. Brizzolara, A. Sulli, A.C. Trombetta, P. Montagna, S. Paolino, C. Pizzorni, B. Serio, M.A. Cimmino, M. Cutolo (Genova)*
- Dry eye nella sindrome di Sjögren: efficacia del trattamento con lisato piastrinico autologo  
*S. Parisi<sup>1</sup>, V. Aragno<sup>1</sup>, M. Scarati<sup>1</sup>, V. Testa<sup>1</sup>, M. Priora<sup>1</sup>, F. Machetta<sup>1</sup>, M. Bruzzone<sup>1</sup>, R. Caporali<sup>2</sup>, S. D'Antico<sup>1</sup>, F. Grignolo<sup>1</sup>, E. Fusaro<sup>1</sup>, C. Montecucco<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Torino, <sup>2</sup>Pavia)*

---

# LA SINDROME ANTI-SINTETASI

L. CAVAGNA<sup>1</sup>, M.A. GONZALEZ-GAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia;

<sup>2</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spagna

## INTRODUZIONE

La sindrome antisintetetica (ASSD) è una connettivite caratterizzata dalla presenza di anticorpi rivolti contro dei particolari enzimi, le aminoacil-tRNA sintetasi, che hanno un ruolo cruciale nella sintesi proteica (1).

I più frequenti tra questi anticorpi sono gli anti Jo-1, diretti contro l'istidil-tRNA sintetasi, mentre le altre specificità autoanticorpali (a esempio anti-PL-7, PL-12, EJ, KS, OJ, YRS and Zo) sono di più raro riscontro. Clinicamente, le principali manifestazioni sono l'artrite, la miosite e l'interstiziopatia polmonare, riportate tra il 70 e il 90% dei casi, mentre il fenomeno di Raynaud (FdR), le mani da meccanico (MM) e la febbre sono riportate in una percentuale minore di casi, compresa tra il 20 e il 50% (1-5).

Dal punto di vista classificativo, per molti anni la ASSD è stata considerata come un subset delle miopatie infiammatorie idiopatiche (6), anche se per alcuni autori l'inclusione di questa patologia tra le miositi appare come limitativo (4).

Quest'ultima osservazione nasce dal fatto che pur essendo l'esordio classico della malattia caratterizzato dalla contemporanea presenza di artrite, miosite e ILD (1), con o senza la presenza di FdR, MM o febbre, nel corso degli anni sono stati descritti molti casi/casistiche di pazienti con anticorpi antisintetasi positivi senza miosite (4, 7, 8). Appare indubbio che alla limitazione dello studio della ASSD concorrono molteplici fattori, tra cui in particolare la mancanza di criteri classificativi condivisi universalmente e la difficoltà nel raccogliere ampie casistiche.

Infatti, nella maggior parte degli studi sinora pubblicati il numero di pazienti è limitato, spesso provenienti da un solo centro o da casistiche al massimo nazionali, volti spesso a valutare particolari aspetti della malattia, perdendo spesso la visione di insieme dell'ASSD (9-12, 13). Le meglio descrit-

te casistiche nazionali sono sicuramente quelle francesi (3, 8, 14-18).

Nell'ambito di un approccio più globale alla malattia, nell'aprile 2014 è stato istituito un network internazionale di centri specialistici reumatologici di vari paesi (Italia, Spagna, Germania e Stati Uniti d'America), volto allo studio della ASSD dal punto di vista clinico, terapeutico e patogenetico. Il network è stato chiamato *American and European Network of Antisynthetase Syndrome (AE-NEAS) collaborative group* e dal momento della sua istituzione ha raccolto una casistica di circa 300 pazienti con ASSD, permettendo di ottenere dei dati di estremo rilievo per la gestione clinica di questa condizione, che saranno riassunti brevemente qui di seguito, in attesa di ulteriori e pratici sviluppi del network.

## DEFINIZIONE DEI PATTERN DI MALATTIA

Le principali manifestazioni di malattia sono rappresentate dalla classica triade artrite, miosite e ILD (1, 2, 4, 19).

pazienti che hanno tutte queste manifestazioni verranno per comodità definiti come affetti da una forma "completa" di ASSD. I pazienti che hanno solo una o due di queste manifestazioni saranno definiti come affetti da una forma "incompleta" di ASSD (3, 18). Il FdR, le MM e la febbre non concorrono nel definire una ASSD come completa o incompleta (19).

Per diagnosticare un'ASSD abbiamo ritenuto necessario la presenza di almeno una manifestazione tra artrite, miosite e ILD, oltre alla positività degli anticorpi antisintetasi.

## ESORDIO DELLA MALATTIA

L'esordio tipico della ASSD è rappresentato dalla forma completa di malattia (1, 2), anche se nel corso degli anni sono stati descritti molti pazienti con

esordio incompleto (3, 9, 18, 20, 21). Nel complesso, i dati disponibili appaiono disomogenei e non completamente chiari, senza studi che abbiano affrontato e definito il pattern di presentazione della ASSD. Questo è stato il primo argomento valutato dal gruppo AENEAS, che ha portato ad una più precisa definizione del pattern clinico di presentazione della malattia (19). In questo studio abbiamo analizzato 225 pazienti (58 uomini e 167 donne) affette da ASSD, tutti anti Jo-1 positivi. La principale manifestazione all'esordio era l'artrite, rilevata in 144 pazienti (64,5%), nella maggior parte dei casi (97 pazienti, 67% delle artriti) poliarticolare e simmetrica. Il fattore reumatoide (RF-IgM) è risultato positivo in circa il 30% dei casi, mentre gli anticorpi antipeptide citrullinato ciclico (ACPA) erano positivi in circa il 13% dei casi. Centocinquante pazienti (55,5%) aveva una miosite e 114 (51%) un'ILD. Dal punto di vista autoanticorpale gli anticorpi anti-Ro erano positivi nel 54% dei casi. Febbre, FdR e MM erano presenti rispettivamente circa nel 25%, 19% e 23% dei casi. Solo in una minima percentuale di casi (17%) l'esordio del FdR precedeva quello dell'ASSD. All'esordio inoltre solo 44 pazienti (19,5% dei casi) avevano una forma completa di malattia. Per quanto riguarda le forme a esordio incompleto, 110 pazienti (49%) avevano una sola delle manifestazioni della classica triade clinica, in particolare 54 pazienti (49% del subset) aveva un'artrite, 28 rispettivamente (49% del subset) ILD e miosite. I restanti 71 pazienti (31,5% del totale) con forma incompleta avevano artrite e miosite (28 casi, 39,5% del subset), artrite e ILD (18, 25%), ILD e miosite (25, 35,5%). In una successive sub-analisi effettuata sui pazienti esorditi con artrite isolata si è visto come questi in circa il 71% soddisfacessero i criteri classificativi ACR del 1987 per l'artrite reumatoide (22).

#### **EVOLUZIONE DEL PATTERN CLINICO NEL CORSO DEL FOLLOW-UP**

In sintonia con la scarsità di dati relativa al pattern di presentazione clinica dell'ASSD, sino ad ora non vi sono stati altri studi che abbiano analizzato le variazioni del pattern di presentazione clinica dell'ASSD nel corso del follow-up. Nei nostri pazienti (19), alla fine di un follow-up mediano di 82 mesi (range interquartile 40-147), abbiamo assistito a una sostanziale modifica del pattern di presentazione clinica rispetto all'esordio. In particolare i pazienti con artrite era aumentati sino a 172

(76,5%), confermandosi la maggior prevalenza di un interessamento poliarticolare e simmetrico (113, 66% delle artriti), la frequente positività del FR IgM (29% circa) e in minor misura degli ACPA (12,5%). Dal punto di vista radiografico circa il 21,5% dei pazienti aveva erosioni marginali alle radiografie convenzionali di mani e piedi, maggiormente evidenti nei pazienti FR IgM e ACPA positivi. Centocettantasette pazienti (79%) avevano una miosite e 189 (84%) un'ILD. Febbre, FdR, MM erano presenti nel 35%, nel 37% e nel 30% dei casi. Il dato di maggior rilievo era che su 181 pazienti con malattia incomplete ben 107 (59%) hanno sviluppato ulteriori manifestazioni in un arco di tempo mediano di 12 mesi (range interquartile 6-40,8). Il principale fattore che al baseline era in grado di predire la successiva comparsa di altre manifestazioni è risultato essere l'esordio con una sola manifestazione tra artrite, miosite e ILD. Considerando la febbre, il FdR e le MM, abbiamo rilevato come la loro comparsa nel corso del follow-up si associasse all'insorgenza di ulteriori manifestazioni della triade nei pazienti che esordivano con una forma incompleta di ASSD (*submitted*). Alla fine del follow-up le forme complete e incomplete sostanzialmente si equilibravano (13 e 112 casi, rispettivamente). La principale manifestazione presentatasi ex-novo era l'ILD, insorta in 74 (67%) dei pazienti senza ILD al basale.

#### **CONCLUSIONI**

I dati raccolti dal gruppo AENAS nei suoi primi due anni di vita hanno sicuramente portato un importante contributo alla conoscenza dell'ASSD anti Jo-1 positiva, ponendo l'attenzione su alcuni aspetti sinora trascurati della malattia. I punti di forza del gruppo sono sicuramente il numero di pazienti raggiunti e la lunghezza del follow-up, che già nel primo articolo pubblicato (19) erano superiori rispetto a praticamente tutti gli altri studi sinora pubblicati sull'argomento (3, 8, 14-16).

Il decorso della malattia appare estremamente mutevole: se all'esordio la maggior parte dei pazienti ha un'artrite, alla fine l'ILD appare la manifestazione predominante. Inoltre, solo una minima parte di color che esordiscono con una forma incompleta di malattia non modifica il pattern di presentazione nel corso del follow-up e molti pazienti sviluppano la forma completa di ASSD. Le variazioni del pattern clinico si verificano in un ampio range temporale, da pochi mesi, sino a molti anni, rendendo necessario lo stretto e continuo follow-up

dei pazienti con forma incompleta per identificare precocemente l'insorgenza ex-novo di ulteriori manifestazioni.

Il dato appare di particolare rilievo in particolare per i pazienti che esordiscono con un'artrite isolata. Considerando che nella maggior parte dei casi questi pazienti hanno una poliartrite simmetrica, che spesso sono RF-IgM e/o ACPA positivi, oltre che con erosioni articolari, appare evidente come spesso la diagnosi più comune sia di AR. La successiva evoluzione del quadro clinico, con comparsa o di ILD, o di miosite, o di entrambi, rende ancora più importante rendere precoce la diagnosi di ASSD. Tutto questo indica chiaramente un importante punto di discussione: che cosa serve per fare diagnosi di ASSD? Infatti, pur essendo stati proposti (23), al momento attuale non vi sono criteri approvati internazionalmente. Se in un articolo recente Meyer et al. (16) non hanno diagnosticato un'ASSD in pazienti ACPA positivi e artrite isolata nonostante la positività degli anticorpi antisintetasi, i nostri dati indicano invece come in situazioni del genere la diagnosi di ASSD sia cruciale. Inoltre, su queste basi, è possibile ipotizzare che alcuni casi di ILD anti Jo-1 positiva indotta dagli anti-TNF- $\alpha$  nell'AR siano state delle ASSD sin dall'inizio e che queste si siano comportate esattamente come una normale ASSD, cioè sviluppando ulteriori manifestazioni (24-26).

In conclusione, i risultati suggeriscono che gli Ab anti Jo-1 siano da valutare non solo nei pazienti con miosite o ILD isolate (27), ma anche nei pazienti con artrite isolata ACPA positiva e che in tutti i pazienti positivi con una forma incompleta sia necessario effettuare un regolare screening per escludere la comparsa di ulteriori manifestazioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 161-8.
2. Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies. *Intern Med J* 2011; 41: 674-9.
3. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A, Dubucquoi S, Hatron PY, Musset L, Wallaert B, Nunes H, Maisonobe T, Olsson NO, Adoue D, Arlet P, Sibilia J, Guiguet M, Lauque D, Amoura Z, Hachulla E, Hamidou M, Benveniste O. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 210-7.
4. Chatterjee S, Prayson R, Farver C. Antisynthetase syndrome: not just an inflammatory myopathy. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 655-66.
5. Cavagna L, Gonzalez-Gay MA, Castaneda-Sanz S, Franceschini F, Airo P, Cavazzana I. Clinical and Temporal Characterization of Anti-Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Preliminary Results of an International Multicentre Study. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 550.
6. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M, Hatron PY, Devulder B. The antisynthetase syndrome: a subgroup of inflammatory myopathies not to be unrecognized. *Rev Med Interne* 2002; 23: 273-82.
7. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40: 484-92.
8. Hervier B, Benveniste O. Clinical heterogeneity and outcomes of antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 349.
9. Plastiras SC, Soliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 108-11.
10. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006; 39: 249-53.
11. Chatterjee S, Farver C. Severe pulmonary hypertension in Anti-Jo-1 syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 425-9.
12. Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Caballero-Rodriguez J, Galvez-Munoz J. Dermatomyositis sine myositis and antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 72-5.
13. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, Oddis CV. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 227-32.
14. Stanciu R, Guiguet M, Musset L, Touitou D, Beigelman C, Rigolet A, Costedoat-Chalumeau N, Allenbach Y, Hervier B, Dubourg O, Maisonobe T, Charuel JL, Behin A, Herson S, Amoura Z, Grenier P, Benveniste O. Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheumatol* 2013; 39: 1835-9.
15. Hervier B, Benveniste O. Clinical phenotypes and prognosis of antisynthetase syndrome. *Rev Med Interne* 2014; 35: 453-60.
16. Meyer A, Lefevre G, Bierry G, Duval A, Ottaviani S, Meyer O, Tournadre A, Le Goff B, Messer L, Buchdahl AL, De Bandt M, Deligny C, Dubois M, Coquerelle P, Falgarone G, Flipo RM, Mathian A, Geny B, Amoura Z, Benveniste O, Hachulla E, Sibilia J, Hervier B. In Antisynthetase Syndrome, ACPA Are Associated With Severe and Erosive Arthritis: An Overlapping Rheuma-

- toid Arthritis and Antisynthetase Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e523.
17. Hervier B, Devilliers H, Benveniste O. Patients with non-Jo-1 anti-RNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: e18-2013-203605. Epub 2013 May 5.
  18. Lefevre G, Meyer A, Launay D, Machelart I, DeBandt M, Michaud J, Tournadre A, Godmer P, Kahn JE, Behra-Marsac A, Timsit MA, Schleinitz N, Wendling D, Melac-Ducamp S, Boyer P, Peretz A, Lequerre T, Richez C, Stervinou-Wemeau L, Morell-Dubois S, Lambert M, Dubucquoi S, Wallaert B, Benveniste O, Flipo RM, Hatron PY, Sibilia J, Hachulla E, Hervier B. Seronegative polyarthritis revealing antisynthetase syndrome: a multicentre study of 40 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 927-32.
  19. Cavagna L, Nuno L, Scire CA, Govoni M, Longo FJ, Franceschini F, Neri R, Castaneda S, Giraldo WA, Caporali R, Iannone F, Fusaro E, Paolazzi G, Pellerito R, Schwarting A, Saketkoo LA, Ortego-Centeno N, Quartuccio L, Bartoloni E, Specker C, Murcia TP, La Corte R, Furini F, Foschi V, Corral JB, Airo P, Cavazzana I, Martinez-Barrio J, Hinojosa M, Giannini M, Barsotti S, Menke J, Triantafyllis K, Vitetta R, Russo A, Bajocchi G, Bravi E, Barausse G, Bortolotti R, Selmi C, Parisi S, Montecucco C, Gonzalez-Gay MA, AENEAS (American, European Network of Antisynthetase Syndrome) collaborative group. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1144.
  20. Yang CJ, Sheu CC, Ou TT, Hwang JJ, Huang MS. Combined lung fibrosis and 'mechanic's hand': a clinical diagnostic clue to amyopathic antisynthetase syndrome. *Respirology* 2008; 13: 611-4.
  21. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2011; 105: 1238-47.
  22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 31: 315-24.
  23. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years?. *Chest* 2010; 138: 1464-74.
  24. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Usui T, Mimori T. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 563-6.
  25. Musial J, Undas A, Celinska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 42: 1566-8.
  26. Urata Y, Wakai Y, Kowatari K, Nitobe T, Mizushima Y. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 410-1.
  27. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, Rondinone R, Sarzi-Puttini P, Todesco S, Doria A. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006; 39: 217-21.
  28. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, Roblot P, Jouneau S, Hatron PY, Tiev KP, Vittecoq O, Noel D, Mouthon L, Menard JF, Jouen F. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 739-45.
  29. Johnson C, Connors GR, Oaks J, Han S, Truong A, Richardson B, Lechtzin N, Mammen AL, Casciola-Rosen L, Christopher-Stine L, Danoff SK. Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type. *Respir Med* 2014; 108: 1542-8.

---

# NUOVI BIOMARKERS PER LA DIAGNOSI PRECOCE E LA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA NELLA SINDROME DI SJÖGREN

E. BARTOLONI BOCCI, A. ALUNNO, R. GERLI

*Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia*

Considerata per lungo tempo la malattia autoimmune a prognosi più favorevole ed a decorso clinico più benigno ed indolente tra le patologie autoimmuni sistemiche, è ormai evidente che in realtà la sindrome di Sjögren (SS) rappresenta una patologia caratterizzata da un rischio significativo di complicanze sistemiche a lungo termine che possono avere un impatto rilevante sulla prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti (1).

Sebbene al momento non vi sia una chiara evidenza di un aumentato rischio di mortalità direttamente legato alla patologia, è però stato dimostrato che il decorso della malattia è caratterizzato da numerose comorbidità, tra cui un aumentato rischio di sviluppare altre patologie autoimmuni, disordini ematologici, in particolare una gammopatia monoclonale benigna, e neoplasie, sia solide, evidenziate in quasi il 30% dei pazienti, che, soprattutto, disordini linfoproliferativi come il linfoma non-Hodgkin (LNH) a derivazione B cellulare (1).

Inoltre, circa il 50% dei pazienti sviluppa, nel decorso della patologia, interessamento extra-ghiandolare sistemico che richiede, nel 15-20% dei casi, introduzione di terapia immunosoppressiva (2).

In considerazione di ciò, diventa quindi imperativo, analogamente a quanto recentemente emerso per altre patologie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide, garantire una diagnosi precoce della malattia nei soggetti che presentano sintomi potenzialmente associati alla stessa allo scopo di controllarne il decorso spesso debilitante.

Risulta infatti spesso difficile effettuare una diagnosi precoce vista la scarsa specificità dei sintomi, il ritardo nella esecuzione dei tests diagnostici e la potenziale normalità di esami specifici, come la biopsia delle ghiandole salivari minori, nelle fasi iniziali di malattia.

In tale contesto, è stato infatti dimostrato che la maggior parte dei pazienti riceve una diagnosi di

SS in media da 7 a 10 anni dopo la comparsa dei sintomi (3).

Pertanto, nell'ottica di una prossima validazione di nuovi criteri classificativi che possano consentire una caratterizzazione diagnostica più precoce (4), la ricerca negli ultimi anni è stata indirizzata allo studio delle molecole coinvolte nella patogenesi della SS potenzialmente fruibili come biomarcatori per la identificazione in fase precoce della malattia e di fattori specifici della malattia utilizzabili per la caratterizzazione prognostica dei pazienti affetti (5). In tale ambito, la recente validazione dello *score* di misurazione dell'attività di malattia mediante valutazione dell'EULAR *Sjögren's syndrome disease activity index* (ESSDAI) e la stratificazione sulla base di tale indice, dei livelli di attività della stessa hanno permesso una categorizzazione prognostica oggettiva dei pazienti e, di conseguenza, di introdurre terapie immunosoppressive in quei pazienti maggiormente a rischio di malattia a decorso più aggressivo (6, 7).

La possibilità, però, di "personalizzare" tali protocolli terapeutici richiede la stratificazione dei pazienti in base ai diversi fenotipi clinici e l'identificazione di biomarcatori clinici, molecolari e cellulari in grado di caratterizzare ciascun fenotipo di malattia e predire l'*outcome* della stessa.

Negli ultimi, numerosi progressi sono stati compiuti nella comprensione dei meccanismi immunopatogenetici alla base della SS.

In particolare, l'identificazione dei complessi *pathways* molecolari e cellulari che, interagendo con una predisposizione genetica e fattori ambientali, sono in grado di innescare e perpetuare la malattia, ha consentito la caratterizzazione di alcune molecole potenzialmente utilizzabili sia come marcatori di diagnosi precoce nelle varie fasi della patogenesi della malattia sia come fattori di caratterizzazione prognostica una volta che la malattia si sia manifestata clinicamente.

## BIOMARCATORI DI DIAGNOSI PRECOCE

### Genetici

L'innovazione tecnologica negli ultimi anni ha rivoluzionato la ricerca nella genetica, nella genomica e nell'epigenetica mediante la possibilità di caratterizzare ed analizzare il DNA e l'RNA su campioni di pazienti. L'applicazione di tali metodiche alla SS ha permesso di identificare, in studi di genomica su larga scala, fattori di rischio addizionali per lo sviluppo e la caratterizzazione prognostica della malattia e l'importanza dei geni coinvolti nell'immunità innata ed adattativa (8, 9). In particolare, un recente studio ha consentito l'identificazione, nella saliva e nel tessuto ghiandolare salivare dei pazienti con SS, di un particolare profilo di espressione di 19 geni (*EPST11*, *IFI44*, *IFI44L*, *IFIT1*, *IFIT2*, *IFIT3*, *MX1*, *OAS1*, *SAMD9L*, *PSMB9*, *STAT1*, *HERC5*, *EVI2B*, *CD53*, *SELL*, *HLA-DQA1*, *PTPRC*, *B2M*, e *TAP2*) dotato di una sensibilità e specificità diagnostica del 94,6% e del 100%, rispettivamente (10). È di interesse l'evidenza che 13 di tali 19 geni sono *interferon (IFN)-regulated*.

È noto, infatti, che pazienti affetti da SS sono caratterizzati da un'augmentata attività dell'IFN I e da un'augmentata espressione di geni *IFN-regulated* nella saliva, nelle cellule periferiche mononucleate e nelle ghiandole salivari (11). L'espressione di INF I nelle cellule monocitarie dei pazienti con SS sembra inoltre essere associata ad una maggiore attività di malattia ed una più elevata espressione del fattore di attivazione B cellulare (BAFF) e, di conseguenza, una maggiore produzione autoantipale (12).

Altri geni identificati nella saliva e nelle ghiandole salivari dotati di alto potere predittivo per la SS includono i geni *SELL*, *CD53*, *PTPRC* e *EVI2B*. Il gene *SELL* codifica una molecola di adesione della superficie cellulare in grado di facilitare la migrazione dei leucociti negli organi linfoidi (10). Il gene *CD53* codifica una proteina di segnale espressa sui linfociti che svolge un ruolo chiave nella regolazione della risposta immune. Infine, il gene *PTPRC* ha un ruolo importante nella modulazione del segnale mediato dal *T cell receptor* e quindi può contribuire all'augmentata suscettibilità alle patologie autoimmuni. In conclusione, ognuno dei 19 geni identificati sembrano svolgere un ruolo specifico nei diversi *pathways* patogenetici della malattia ed il loro dimostrato alto valore predittivo li rende dei biomarcatori potenzialmente utilizzabili per la diagnosi precoce della SS (10).

### Ghiandolari

Studi condotti su modelli animali e sull'uomo hanno dimostrato che l'infiltrato linfocitario a livello della ghiandola salivare che caratterizza i pazienti con SS si modifica con il progredire delle diverse fasi di malattia (13, 14). In particolare, i linfociti T CD4<sup>+</sup> sono le prime cellule reclutate nell'infiltrato infiammatorio ghiandolare mentre i linfociti B ed i macrofagi caratterizzano le fasi più avanzate di malattia. Le cellule dendritiche e le *natural killer* rimangono invece relativamente stabili durante tutto il decorso della malattia (13). I meccanismi patogenetici che precedono e sottendono il reclutamento nel parenchima ghiandolare dell'infiltrato linfocitario, e quindi implicati nell'induzione della malattia, sono invece meno noti vista la intrinseca difficoltà nell'evidenziare tale processo nel tessuto ghiandolare umano in fase iniziale di malattia. Per ovviare a ciò, studi molecolari condotti su modelli murini di SS hanno consentito di identificare numerosi meccanismi patogenetici potenzialmente in grado di agire prima della comparsa dell'infiltrato linfocitario nella ghiandola salivare. Tra questi, è stato dimostrato che una disregolazione del processo apoptotico nella ghiandola salivare potrebbe rappresentare un evento iniziale nella patogenesi della malattia. Studi su tessuto ghiandolare di modelli murini di SS in fase pre-clinica di malattia hanno evidenziato una significativa *up-regulation* di numerosi geni pro-apoptotici, tra cui Caspase 3, Caspase 7, Caspase 11, Gpr3711 e Neo1 e l'attività di tali geni correla con l'entità delle cellule epiteliali salivari apoptotiche (15-17). La dimostrazione di una significativa riduzione dell'infiltrato linfocitario a seguito della somministrazione di inibitori della caspasi suggerisce un ruolo dell'apoptosi nell'induzione degli eventi molecolari che conducono al reclutamento delle cellule linfocitarie nel tessuto ghiandolare (18). Una augmentata attività apoptotica è stata dimostrata anche a livello delle cellule epiteliali ghiandolari salivari e del tessuto ghiandolare di pazienti con SS. L'*up-regulation* di Caspase 3 ed 8, del complesso Fas/Fas ligand, del TNF *apoptosis inducing ligand-receptor* 1 (TRAIL-R1) e TRAIL-R2 e dell'interleuchina (IL) -1 $\beta$  e -18 è stata dimostrata a livello del tessuto ghiandolare umano di soggetti con SS, suggerendo che tali molecole possono fungere da biomarcatori apoptotici della fase iniziale del danno ghiandolare (19).

Citochine infiammatorie e chemochine sembrano intervenire nella fase pre-clinica di malattia e precedere la comparsa dell'infiltrato linfocitario

ghiandolare. In particolare, IFN- $\gamma$  sembra avere un ruolo rilevante nell'induzione della malattia sia in modelli murini di SS che nell'uomo, in quanto iperespresso a livello ghiandolare ed in grado di indurre l'apoptosi delle cellule epiteliali ghiandolari nelle fasi iniziali di malattia (20, 21). Altre molecole dimostrate nelle fasi iniziali di malattia sono la linfotossina (LT)- $\alpha$  e CXCL13, una chemochina implicata nel reclutamento dei linfociti B. Tali molecole sono state dimostrate ad elevate concentrazioni nel siero e nel tessuto ghiandolare di modelli murini di SS e nella saliva e nel siero di soggetti con SS e sembrano svolgere un ruolo chiave nel reclutamento dell'infiltrato ghiandolare nelle fasi iniziali di malattia (22, 23). Infine, l'*up-regulation* di Ccl6, Cxcl16 e Cxcl17, potenti citochine pro-infiammatorie, prima della formazione dell'infiltrato infiammatorio a livello ghiandolare, suggerisce che tali molecole possono avere un ruolo nell'indurre la migrazione leucocitaria a livello della ghiandola salivare e quindi nell'innescare le fasi iniziali della malattia (19). Anche l'attivazione del *signaling* mediato dai *Toll-like receptor* (TLR) 3 e 4 può essere implicato nella induzione della malattia. In particolare, l'attivazione di TLR3 induce una patologia SS-like in topi sani e stimola il reclutamento delle cellule del sistema immune adattativo a livello del tessuto ghiandolare salivare umano (24, 25). Recentemente, è stato dimostrato che alcune molecole costituenti la matrice extra-cellulare e fondamentali per il mantenimento della struttura del parenchima ghiandolare, come l'eparansolfato, la laminina e la fibronectina, potrebbero avere un ruolo nella induzione della malattia. In particolare, un aumento dei livelli di tali molecole indurrebbe una attivazione del TLR4 con conseguente aumentata produzione di citochine infiammatorie, quali Ccl6 e Ccl2, caratteristiche delle fasi precoci di malattia, ed induzione della risposta immune adattativa (19).

Interessanti risultati emergono inoltre da recenti studi che hanno evidenziato un ruolo importante di alcuni fattori pro-angiogenetici nella patogenesi del danno ghiandolare. In particolare, l'espressione di neuropilina (NRP)1, una proteina che svolge un ruolo chiave nella neovascolarizzazione attraverso l'attivazione del sistema NF- $\kappa$ B, è aumentata a livello delle ghiandole salivari dei pazienti con SS, suggerendone un ruolo funzionale come *biomarker* di aumentata vascolarizzazione del parenchima ghiandolare (26).

Negli ultimi anni la ricerca ha consentito di identificare biomarcatori presenti nel siero e nella sali-

va di pazienti affetti da SS di più facile accessibilità rispetto alle molecole sopra citate, in genere evidenziabili prevalentemente nel contesto del parenchima ghiandolare e quindi più difficili da valutare. In tal senso, interessanti risultati emergono da studi che hanno dimostrato che la proteomica salivare dei pazienti affetti da SS è significativamente differente da quella dei pazienti con artrite reumatoide o dei soggetti sani.

In particolare, uno specifico *biomarker* costituito da 4 proteine (*clusterin*, IL-5, *fibroblast growth factor* 4 e IL-4) consente di classificare in maniera corretta il 94% dei pazienti con SS ed il 100% dei soggetti non-SS (27).

Analogamente, un biomarker composto da 6 proteine (*clusterin*, IL-5, *pregnancy-associated plasma protein A*, *C-reactive protein*, *apolipoprotein A-II* e IL-4) è in grado di discriminare il 96% dei pazienti affetti da SS (27). Anche la profilina e CA-1 sono stati identificati come potenziali *biomarkers* salivari utilizzabili per l'identificazione precoce dei pazienti con SS (28). Tuttavia, tali proteine della proteomica salivare sembrano avere scarsa correlazione con la funzionalità della ghiandola salivare e con l'entità del flusso salivare (27). Per tale motivo, la proteomica salivare rappresenta una metodica utile e non invasiva per l'identificazione di *biomarkers* utilizzabili nella diagnosi precoce della SS ma, vista la scarsa correlazione con la funzionalità parenchimale ghiandolare, andrebbe considerata in combinazione con la biopsia delle ghiandole salivari minori per la diagnosi, la stratificazione prognostica e la classificazione della malattia.

Analogamente, l'analisi del profilo proteico lacrimale rappresenta una metodica non invasiva che ha consentito di evidenziare alcuni *biomarkers* specifici per la caratterizzazione diagnostica della SS. Tra questi, un significativo incremento dell'attività della Catepsina G lacrimale, una proteina coinvolta nella risposta immune, è stata dimostrata in pazienti affetti da SS in confronto a controlli sani o pazienti con altre patologie autoimmuni, suggerendone un ruolo come marcatore lacrimale specifico della SS (29). Un recente studio, condotto su circa 50 pazienti con occhio secco relativo a SS, ha dimostrato una aumentata espressione dell'mRNA per *Nod-like receptor family pyrin domain containing 3* (*NLRP3 inflammasome*, un complesso proteico intracellulare in grado di attivare la procaspasi 1 e di rilasciare IL-1 $\beta$  ed IL-18, e della proteina NLRP3 in campioni biotici della congiuntiva e nei campioni lacrimali dei pazienti rispetto a



soggetti sani ed a soggetti con occhio secco non-SS (30). È di interesse l'evidenza, negli stessi pazienti con SS, di un'umentata attività lacrimale della caspasi 1 ed un'umentata concentrazione di IL-1 $\beta$  ed IL-18, suggerendo quindi che NLRP3 può fungere da *biomarker* di induzione del processo infiammatorio che conduce al danno della ghiandola lacrimale in corso di SS (30). Infine, i pazienti affetti da SS sembrano caratterizzati, rispetto a soggetti sani, da una ridotta espressione, a livello della congiuntiva bulbare, di *Paired-box protein 6* (PAX6), un regolatore della differenziazione delle cellule progenitrici corneali in cellule epiteliali non cheratinizzate caratteristiche della mucosa della superficie oculare (31). Di conseguenza, la *downregulation* di PAX6 potrebbe rappresentare un evento trigger della disregolazione della differenziazione corneale e, di conseguenza, del danno della superficie oculare, in corso di SS. A sostegno di ciò vi è l'evidenza, nel medesimo studio, di una correlazione significativa tra la ridotta espressione di PAX6, l'umentata produzione locale di IL-1b e l'entità del danno della superficie oculare valutata mediante *ocular staining score* (31).

### **Infiammatori sistemici**

Negli ultimi 10 anni è emerso con sempre maggiore rilevanza il ruolo della disregolazione T helper (Th)1/Th2 e della selettiva *upregulation* delle citochine secrete da tali linfociti nella patogenesi della SS (32-34). In particolare, alcune citochine, tra cui IL-1b, IL-12p40, IL-15, TNF- $\alpha$ , alcune chemochine, tra cui CXCL8, CCL4, CCL2, CCL11 e CCL15 e *epidermal growth factor* (EGF), sembrano svolgere un ruolo rilevante nella risposta immune cellulare ed umorale, nella regolazione della migrazione leucocitaria e della proliferazione cellulare che caratterizzano la patogenesi della SS e, di conseguenza, possono essere utilizzate come *biomarkers* e potenziali *targets* per interventi terapeutici (32-34).

Recentemente, l'attenzione della ricerca è stata rivolta allo studio del ruolo dell'INF tipo I nella patogenesi della malattia. Nei pazienti con SS, l'INF I, prodotto dalle cellule dendritiche plasmocitoidi, sembra avere un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia e nel mantenimento del processo flogistico a livello del parenchima ghiandolare, correlando con l'attività di malattia (35, 36). Tra i vari marcatori di attività dell'INF tipo I, recentemente è stato dimostrato che la *Myxovirus-resistance protein 1* (MxA), una proteina antivirale quasi esclusivamente indotta da INF I, potrebbe rappresenta-

re un *biomarker* specifico dell'attività di INF tipo I facilmente dosabile nel sangue periferico dei pazienti con SS (37). L'espressione a livello monocitario e del sangue periferico di MxA sembra correlare direttamente con la bioattività di INF tipo I e di rilievo è l'osservazione della associazione significativa tra i livelli di MxA ed alcuni parametri di attività di malattia, tra cui l'ESSDAI *score*, il dosaggio immunoglobulinico e la concentrazione di alcuni autoanticorpi quali anti-SSA, anti-SSB ed il fattore reumatoide (37). Tali dati suggeriscono il potenziale ruolo di MxA non solo come *biomarker* diagnostico in una fase precoce di malattia ma anche come marcatore di attività di malattia da poter essere utilizzato per selezionare i pazienti potenzialmente passibili di terapia immunosoppressiva. Aumentati livelli sierici di IL-17, una citochina proinfiammatoria prodotta dalle cellule Th17, di cui è stato riconosciuto, insieme alle cellule T CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, un ruolo rilevante nella patogenesi della SS e presenti a livello della ghiandola salivare, sono stati recentemente dimostrati in pazienti affetti da SS (38-41). In particolare, tale citochina, altamente espressa a livello del tessuto ghiandolare di pazienti con durata di malattia inferiore a 10 anni, è maggiormente espressa a livello sierico nei pazienti con più lunga durata di malattia, suggerendone un ruolo patogenetico e come marcatore iniziale di interessamento ghiandolare (42, 43).

### **BIOMARCATORI DI STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA**

L'associazione tra la SS ed il rischio di sviluppare una patologia linfoproliferativa è nota da circa 40 anni. Nonostante la malattia sia caratterizzata da un decorso relativamente benigno, i pazienti affetti presentano un rischio fino a 40 volte aumentato di sviluppare una patologia linfoproliferativa cronica rispetto alla popolazione generale (44). Il *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) linfoma B cellulare extra-nodale della zona marginale rappresenta il sottotipo istologico che più frequentemente complica il decorso della SS, interessando nella maggioranza dei casi la ghiandola salivare. In genere sono colpiti soggetti giovani, di età media pari a 55 anni alla diagnosi, ad un intervallo temporale medio di circa 5 anni dalla diagnosi (44). Nonostante caratterizzato da un decorso relativamente indolente, senza sintomi sistemici e con raro coinvolgimento midollare, la comparsa di un LNH ha un significativo impatto sulla morbilità a lungo termine in tali pa-

zienti. Inoltre, i pazienti con elevata attività di malattia, valutata mediante ESSDAI, alla diagnosi di linfoma presentano un aumentato rischio di mortalità ed una prognosi a lungo termine più sfavorevole (45). Di conseguenza, diventa imperativa l'identificazione di specifici *biomarkers* in grado di identificare in maniera attendibile i pazienti a rischio di sviluppare tale complicanza nel decorso della malattia. Recenti studi, anche di meta-analisi, hanno consentito di confermare il ruolo di alcuni tradizionali fattori clinici e laboratoristici caratteristici della malattia, quali la tumefazione parotidea persistente, la porpora, la splenomegalia, la riduzione della frazione C4 del complemento, le crioglobuline e la leucopenia, come fattori significativamente associati ad un aumento, anche di 15 volte, del rischio di sviluppare patologia linfoproliferativa cronica (46, 47). Recentemente, una condizione di ipovitaminosi D è stata identificata come potenziale predittore sierologico, facilmente dosabile, di rischio di sviluppare complicanza linfoproliferativa in pazienti con SS (48).

Considerando che la tumefazione parotidea persistente rappresenta uno dei più significativi fattori di rischio di linfoma in corso di SS, la ricerca si è focalizzata alla individuazione di marcatori molecolari ed istologici caratteristici della ghiandola salivare potenzialmente utili come *biomarkers* di stratificazione prognostica. In tale contesto, la presenza di strutture *germinal center (GC)-like* al livello dell'esame istologico delle ghiandole salivari, riscontrabile in una minoranza di pazienti, è stato riconosciuto recentemente come significativo predittore di sviluppo di linfoma (49, 50). Alcune chemochine, come CXCL13, CCL21 e CXCL12, svolgono un ruolo rilevante nella organizzazione linfoide nel contesto della ghiandola salivare e quindi nella formazione del GC, fungendo da marcatori prognostici di patologia linfoproliferativa (51). Inoltre, sempre nel contesto della ghiandola salivare, l'aumentata espressione di IL-18 e IL-12, citochine pro-infiammatorie prodotte dai macrofagi attivati e dalle cellule dendritiche, sembrano costituire altri fattori di rischio per lo sviluppo di linfoma alla luce anche della loro dimostrata correlazione con altri fattori prognostici, quali l'ipocomplementemia, la tumefazione parotidea ed il *focus score* alla biopsia (52).

Infine, numerosi marcatori molecolari ed immunofenotipici sono emersi negli ultimi anni come potenziali *biomarkers* di stratificazione prognostica. Tra questi, elevate concentrazioni sieriche di BAFF, un importante fattore di differenziazione e

proliferazione B cellulare, di *Fms-like tyrosine kinase 3* (Flt3), l'espansione periferica di CD27 *naïve B-cells* e la mutazione del gene TNFAIP3 codificante la proteina A20 che ha un ruolo fondamentale nell'attivazione del *pathway* NK-kB, sono stati identificati come promettenti fattori di aumentato rischio di patologia linfoproliferativa in pazienti con SS (44, 51).

Negli ultimi anni è emersa con sempre maggiore rilevanza l'evidenza che la prognosi a lungo termine di tali pazienti può essere anche condizionata da un aumentato rischio di patologie cardiovascolari (CV). La malattia, infatti, può essere considerata un fattore di rischio indipendente di aterosclerosi subclinica e di disfunzione endoteliale e numerosi marcatori, tra cui la durata ed il danno da malattia, la tumefazione parotidea, la leucopenia e la positività per anti-SSA ed SSB, sono stati dimostrati contribuire al danno aterosclerotico precoce (53-57). A tale danno aterosclerotico accelerato sembra contribuire anche una eccessiva frammentazione del *layer* endoteliale mediata da un aumentato rilascio di microparticelle endoteliali, di cui può essere pertanto ipotizzato un plausibile ruolo come biomarcatore precoce di danno endoteliale in tali pazienti (58).

In tale contesto, è di ulteriore interesse la recente dimostrazione di un significativo aumento della prevalenza di eventi CV, in particolare di infarto del miocardio e di eventi ischemici cerebrovascolari, in donne giovani affette da SS rispetto alla popolazione generale di pari età (59).

Tali eventi sono più frequenti nelle pazienti con malattia ad interessamento sistemico, in particolare polmonare e del sistema nervoso centrale, e caratterizzata da maggiore necessità di terapia immunosoppressiva. È di rilievo l'evidenza che i pazienti con leucopenia presentano un rischio incrementato di 6 volte di sviluppare angina rispetto ai pazienti con normale conta leucocitaria, ad ulteriore conferma del ruolo di tale parametro come biomarcatore prognostico in pazienti con SS (59). In conclusione, la caratterizzazione dei meccanismi che innescano i processi patogenetici della SS è di cruciale importanza per l'identificazione di specifici biomarcatori utilizzabili per la diagnosi precoce e la stratificazione prognostica dei pazienti affetti. Questo potrebbe condurre all'identificazione di specifiche sottocategorie di pazienti per i quali indirizzare il trattamento allo scopo di controllare il danno ghiandolare e ridurre il rischio di sviluppare manifestazioni sistemiche extra-ghiandolari e patologie linfoproliferative croniche (60).

## BIBLIOGRAFIA

1. Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández J, Isenberg D. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjögren's syndrome: 25 year experience. *Clin Med* 2014; 14: 157-64.
2. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2014; 53: 839-44.
3. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 247-55.
4. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 475-87.
5. Kramer J. Early events in Sjögren's Syndrome pathogenesis: The importance of innate immunity in disease initiation. *Cytokine* 2014; 67: 92-101.
6. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 859-66.
7. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206008; [Epub ahead of print].
8. Miceli-Richard C, Criswell A. Genetic, genomic and epigenetic studies as tools for elucidating disease pathogenesis in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 437-44.
9. Konsta O, Thabet Y, Le Dantec C, et al. The contribution of epigenetics in Sjögren's syndrome. *Front Genet* 2014; 5: 71.
10. Khuder S, Al-Hashimi I, Mutgi A, Altorok N. Identification of potential genomic biomarkers for Sjögren's syndrome using data pooling of gene expression microarrays. *Rheumatol Int* 2015; 35: 829-36.
11. Vakaloglou KM, Mavragani CP. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 459-64.
12. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwse CG, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjögren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 728-35.
13. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010; 34: 400-7.
14. Roescher N, Lodde BM, Vosters JL, et al. Temporal changes in salivary glands of non-obese diabetic mice as a model for Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2012; 18: 96-106.
15. Nguyen CQ, Sharma A, Lee BH, She JX, McIndoe RA, Peck AB. Differential gene expression in the salivary gland during development and onset of xerostomia in Sjögren's syndrome-like disease of the C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 mouse. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R56.
16. Killedar SJ, Killedar SY, Eckenrode SE, et al. Early pathogenic events associated with Sjögren's syndrome (SjS)-like disease of the NOD mouse using microarray analysis. *Lab Invest; J Tech Methods Pathol* 2006; 86: 1243-60.
17. Bulosan M, Pauley KM, Yo K, et al. Inflammatory caspases are critical for enhanced cell death in the target tissue of Sjögren's syndrome before disease onset. *Immunol Cell Biol* 2009; 87: 81-90.
18. Okuma A, Hoshino K, Ohba T, et al. Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-I $\kappa$ B-f signaling pathway in epithelial cells induces Sjögren's syndrome-like autoimmune disease. *Immunity* 2013; 38: 450-60.
19. Kramer J. Early events in Sjögren's Syndrome pathogenesis: The importance of innate immunity in disease initiation. *Cytokine* 2014; 67: 92-101.
20. Cha S, Brayer J, Gao J, et al. A dual role for interferon-gamma in the pathogenesis of Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy in the nonobese diabetic mouse. *Scand J Immunol* 2004; 60: 552-65.
21. Li H, Ice JA, Lessard CJ, Sivils KL. Interferons in Sjögren's Syndrome: genes, mechanisms, and effects. *Front Immunol* 2013; 4: 290.
22. Shen L, Suresh L, Malyavantham K, et al. Different stages of primary Sjögren's syndrome involving lymphotoxin and type 1 IFN. *J Immunol* 2013; 191: 608-13.
23. Kramer JM, Klimatcheva E, Rothstein TL. CXCL13 is elevated in Sjögren's syndrome in mice and humans and is implicated in disease pathogenesis. *J Leukocyte Biol* 2013; 94: 1079-89.
24. Nandula SR, Scindia YM, Dey P, Bagavant H, Deshmukh US. Activation of innate immunity accelerates sialoadenitis in a mouse model for Sjögren's syndrome-like disease. *Oral Dis* 2011; 17: 801-7.
25. Nakamura H, Horai Y, Suzuki T, et al. TLR3-mediated apoptosis and activation of phosphorylated Akt in the salivary gland epithelial cells of primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatol Int* 2013; 33: 441-50.
26. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD, D'Amore M, Ribatti D. Neuropilin-1 is upregulated in Sjögren's syndrome and contributes to pathological neovascularization. *Histochem Cell Biol* 2012; 137: 669-77.
27. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun BJ, Jonsson M, Jonsson R. High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 1084-95.
28. Deutsch O, Krief G, Konttinen Y, et al. Identification of Sjögren's syndrome oral fluid biomarker candidates following high-abundance protein depletion. *Rheumatology* 2015; 54: 884-90.
29. Hamm-Alvarez S, Janga S, Edman M, et al. Tear Cathepsin S-A candidate biomarker for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1872-81.

30. Niu L, Zhang S, Wu J, Chen L, Wang Y. Upregulation of NLRP3 inflammasome in the tears and ocular surface of dry eye patients. *PLoS One* 2015; 11: e0126277.
31. McNamara N, Gallup M, Porco T. Establishing PAX6 as a biomarker to detect early loss of ocular phenotype in human patients with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 7079-7084.
32. Szodoray P, Alex P, Brun JG, Centola M, Jonsson R. Circulating cytokines in primary Sjögren's syndrome determined by a multiplex cytokine array system. *Scand J Immunol* 2004; 59: 592-9.
33. Lisi S, Sisto M, D'Amore M, Lofrumento D, Ribatti D. Emerging avenues linking inflammation, angiogenesis and Sjögren's syndrome. *Cytokine* 2013; 61: 693-703.
34. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 544-56.
35. Ronnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 248-53.
36. Gottenberg J, Cagnard N, Lucchesi L, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 2770-5.
37. Maria N, Brkic Z, Waris M, et al. MxA as a clinically applicable biomarker for identifying systemic interferon type I in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1052-9.
38. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009; 175: 1167-77.
39. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 734-43.
40. Alunno A, Bistoni O, Bartoloni E, et al. IL-17-producing CD4-CD8- T cells are expanded in the peripheral blood, infiltrate salivary glands and are resistant to corticosteroids in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 286-92.
41. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. CD4(-)CD8(-) T-cells in primary Sjögren's syndrome: association with the extent of glandular involvement. *J Autoimmun* 2014; 51: 38-43.
42. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Rituximab modulates IL-17 expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2014; 53: 1313-20.
43. Alunno A, Bistoni O, Caterbi S, Bartoloni E, Cafaro G, Gerli R. Serum interleukin-17 in primary Sjögren's syndrome: association with disease duration and parotid gland swelling. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 129.
44. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2015; 168: 317-27.
45. Papageorgiou A, Ziogas D, Mavragani C, et al. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One* 2015; 10: e0116189.
46. Nishishinya M, Pereda C, Munoz-Fernandez S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 17-26.
47. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014; 51: 75-80.
48. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2012; 39: 234-9.
49. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1363-8.
50. Fisher B, Brown R, Bowman SJ, Barone F. A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1645-50.
51. Papageorgiou A, Voulgarelis M, Tzioufas A. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjögren syndrome. *Autoimm Rev* 2015; 14: 641-9.
52. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, et al. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3977-88.
53. Gerli R, Vaudo G, Bartoloni E, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 712-8.
54. Vaudo G, Bartoloni E, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3890-7.
55. Pirildar T, Tikiz C, Ozkaya S, et al. Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2005; 25: 536-9.
56. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 361-8.
57. Sabio J, Sanchez-Berna I, Martinez-Bordonado J, et al. Prevalence of and factors associated with increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res* 2015; 67: 554-62.
58. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, et al. Characterization of circulating endothelial microparticles and endothelial progenitor cells in primary Sjögren's syndrome: new markers of chronic endothelial damage? *Rheumatology* 2015; 54: 536-44.
59. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med* 2015; 278: 185-92.
60. Sada P, Isenberg D, Ciurtin C. Biologic treatment in Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2015; 54: 219-30.

---

# LA DIAGNOSI “MOLTO PRECOCE” DELLA SCLEROSI SISTEMICA: COME DISTRICARSI TRA CRITERI CLASSIFICATIVI E PRATICA CLINICA

S. GUIDUCCI

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, SOD Reumatologia, Università degli Studi di Firenze*

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia cronica del tessuto connettivo, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmunitaria, caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario, disfunzione endoteliale e progressivo accumulo di tessuto fibroso a carico della cute e degli organi interni (1). È da tempo noto un aumentato rischio di mortalità nei soggetti affetti da SSc, oscillante tra 1,5 e 7,2, rispetto alla popolazione di controllo. Le principali cause di morte sono dovute al coinvolgimento polmonare, cardiaco (insufficienza cardiaca, aritmia ventricolare) e renale (crisi renale) (2). Negli ultimi anni si è comunque assistito ad una chiara riduzione della mortalità, con una sopravvivenza a 10 anni dell'80%-90% nei pazienti con la forma limitata e del 62%-76% nella forma diffusa. Un recente studio prospettico condotto a Pittsburgh su pazienti affetti da SSc seguiti per 20 anni ha evidenziato un aumento della sopravvivenza a 10 anni dal 54% al 66%, con un significativo incremento osservato tra il 1982 ed il 1991 rispetto al periodo 1972-81, incremento che si è mantenuto significativo anche escludendo pazienti con crisi renale sclerodermica. L'analisi dei dati inoltre conferma la precedente osservazione di una significativa riduzione della mortalità per crisi renale sclerodermica durante i 30 anni di follow-up e di un significativo aumento della mortalità legata all'interessamento polmonare ed alla comparsa di ipertensione arteriosa polmonare isolata, evidenziando quindi che sebbene la mortalità globale non abbia subito un significativo cambiamento, si è assistito ad un'evidente riduzione della mortalità legata direttamente alla malattia (2). Infatti, ancora oggi, la SSc è la patologia del tessuto connettivo con la prognosi peggiore ed è una malattia invalidante che compromette la qualità di vita e le capacità funzionali del paziente, con conseguente sviluppo di disabilità e, inoltre, a causa di cambiamenti nell'aspetto fisico legati alla sclerosi cutanea, all'atrofia muscolare e alle contratture articolari,

questa patologia ha anche un impatto sulla sfera emotiva e sul benessere psicologico (3-5). Pertanto, una diagnosi precoce è fondamentale per avviare un trattamento efficace al fine di attenuare l'evoluzione della malattia, mantenere la qualità di vita, evitare o ridurre i danni d'organo riducendo anche quello che rappresenta un importante costo socioeconomico.

La classificazione in forma diffusa e limitata ben distingue due subsets di malattia caratterizzate non solo da una diversa prognosi e da diverse manifestazioni cliniche, ma anche da un pattern anticorpale differenziato. Segno distintivo della malattia, che contraddistingue il 90-95% dei pazienti affetti è la presenza di autoanticorpi specifici, i principali dei quali infatti sono costituiti dagli anticorpi anti-topoisomerasi I (anti-Topo I) e dagli anticorpi anti-centromero (ACA) (6, 7). Questi autoanticorpi maggiori, pur non presentando un accertato significato patogenetico (8), sono utili per la diagnosi e la classificazione della malattia e vengono ampiamente utilizzati nella pratica clinica. Tuttavia la metà dei pazienti sclerodermici è sieronegativo a questi anticorpi, risultando positivo solo alla ricerca di anticorpi anti-nucleolo, tra i quali i più noti sono gli anti-Pm-Scl, gli anti-Th/To, gli anti-U3RNP/anti-fibrillarina e gli anti-RNA polimerasi (RNAP) I, II e III (6, 7, 9).

Come le manifestazioni clinico-laboratoristiche, anche il decorso della malattia varia ampiamente. A differenza delle altre connettiviti, caratterizzate da episodi di riacutizzazione e remissione, la SSc ha un andamento monofasico, spesso relativamente benigno nel tempo, come si osserva particolarmente nella forma limitata caratterizzata da una prognosi migliore, o rapidamente progressivo con elevato rischio di mortalità, tipico della forma diffusa. Le fasi precoci della malattia sono clinicamente caratterizzate dalla insorgenza del fenomeno di Raynaud, dalla sclerodattilia e, nella maggior parte dei casi, dalla positività di autoanticorpi spe-

cifici per la sclerodermia (10). Quasi tutti i pazienti con una SSc in fase precoce inoltre presentano un pattern capillaroscopico alterato (11). Le alterazioni vascolari infatti costituiscono un evento precoce nella SSc ed il Fenomeno di Raynaud, presente in oltre il 90% dei pazienti, rappresenta l'espressione clinica dell'alterata regolazione del flusso sanguigno dovuta al danno microvascolare (12). La presenza di un pattern capillaroscopico anomalo in pazienti con Fenomeno di Raynaud isolato è evocativo della futura evoluzione in una malattia del tessuto connettivo (13).

La diagnosi di SSc è piuttosto semplice nelle fasi di malattia conclamata, in cui l'impegno sclerotico della cute coesiste con il Fenomeno di Raynaud e con manifestazioni o reperti laboristico-strumentali di impegno degli organi interni. Fino a pochi anni fa, la diagnosi veniva effettuata in base ai criteri ACR (1980) che richiedevano la presenza di sclerosi cutanea prossimalmente alle articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee, o la presenza di due dei tre criteri secondari (sclerodattilia, ulcere digitali, o fibrosi polmonare) (14). Purtroppo questi criteri consentivano una diagnosi solo in fasi caratterizzate da fibrosi tissutale, che è solo parzialmente reversibile e può portare a disfunzioni della organi colpiti. Le Roy e Medsger, al fine di superare i limiti dei criteri ACR, hanno proposto i criteri per definire la SSc in fase precoce (ESSc) come una condizione (15) caratterizzata dal Fenomeno di Raynaud obiettivato da un medico in presenza di anticorpi antinucleari marcatori (anticentromero, anti topo isomerasi I, anti-RNA polimerasi I o III antifibrillarina, anti-PM-SCL, anti-fibrillin o anti-RNA, in un titolo di 1:100 o superiore) (16) o di tipiche alterazioni capillaroscopiche (megacapillari e/o aree avascolari) (17) o, alternativamente, di fenomeno di Raynaud anamnestico, associato ad entrambi i suddetti reperti.

Nel 1985, infatti, Medsger (18) segnalò che 67 dei 639 pazienti (10,5% della casistica in toto e 20% dei pazienti con sclerosi cutanea limitata) di SSc visitati a Pittsburgh dal 1972 al 1983 non soddisfacevano i criteri ACR. Più recentemente (19) è stato segnalato che il 66% dei 152 pz di lcSSc della casistica di Montreal non soddisfacevano i criteri dell'ACR per la classificazione della SSc. Nel 1996, Fine et al. (20) proposero di definire pre-sclerodermia condizioni caratterizzate da fenomeno di Raynaud, alterazioni digitali ischemiche, reperti capillaroscopici tipici (megacapillari e/o aree avascolari), anticorpi antinucleari marcatori di malattia (anti-topo I, anti-centromero, anti-RNA po-

limerasi III). Le proposte di Fine et al. (20) e di Le Roy e Medsger (15) sono tuttavia incomplete in quanto, la prima parla di pre-sclerodermia limitando di fatto alla cute la sede dove esplorare la presenza di fibrosi; Le Roy e Medsger (15) non elencano le indagini da eseguire per chiarire l'impegno degli organi interni nei pazienti con "early SSc". L'esistenza, infatti, di pazienti SSc sine scleroderma (21, 22) e di pazienti in cui l'impegno fibrotico degli organi interni precede quello cutaneo (15-19) impone che tale approccio sia delineato (23). Un registro canadese su 359 pazienti ha dimostrato che il ritardo prima che venga posta la diagnosi è di 6,1 anni dopo la comparsa del fenomeno di Raynaud e 2,7 anni dopo l'esordio di altri sintomi (24). Questo grande divario tra i sintomi e la diagnosi, che si basa come è stato detto, principalmente sulla fibrosi cutanea, potrebbe essere considerata come una "finestra di opportunità". Una diagnosi precoce può consentire di aggredire la malattia in una fase ancora reversibile attraverso un trattamento appropriato, al fine di bloccare l'evoluzione, mantenere la qualità di vita e di evitare danni d'organo.

A tale proposito è stato disegnato un progetto europeo per l'identificazione di una serie di criteri necessari per la diagnosi molto precoce (very early) della sclerodermia (VEDOSS, Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis), promosso dai centri EULAR (EULAR Scleroderma Trials and Research), che ha individuato i parametri necessari per sospettare la presenza della malattia: Fenomeno di Raynaud, edema digitale e anticorpi antinucleo positivi (Red Flags). La diagnosi di SSc è piuttosto semplice nelle fasi di malattia conclamata, mentre è meno facile nella fase iniziale. Le Red Flags devono portare a sospettare precocemente la presenza di SSc, e quindi inviare il paziente ad uno specialista da parte del medico di medicina generale. Tale progetto prevede la realizzazione di un "data base" per la centralizzazione dei dati clinici di tutti i pazienti. A tal fine, una indagine di Delphi sviluppata in tre fasi è stata effettuata tra gli esperti nel campo della SSc al fine di individuare i criteri preliminari ritenuti necessari per la diagnosi precoce di SSc.

Le tre fasi hanno permesso di individuare le seguenti quattro diverse voci relative ai sintomi/segni, agli esami di laboratorio e al pattern videocapillaroscopico considerate specifiche per porre diagnosi: Fenomeno di Raynaud, edema digitale/sclerodattilia, anticorpi specifici per la sclerodermia (anticorpi anticentromero e anticorpi anti-topoisome-

raisi-I) e videocapillaroscopia (VCP) con relativo scleroderma pattern (25, 26).

Comunque, autoanticorpi e pattern videocapillaroscopico sono considerati principali strumenti diagnostici per indagare i pazienti in presenza di fenomeno di Raynaud, nel sospetto molto precoce di SSc.

La videocapillaroscopia periungueale è considerata il metodo più affidabile, non invasivo, facilmente ripetibile, per valutare sia la comparsa sia la progressione della microangiopatia sclerodermica e quindi per distinguere precocemente tra Fenomeno di Raynaud primario e secondario. Nel 2000 Cutolo et al. ha classificato le lesioni microvascolari rilevabili alla capillaroscopia in tre pattern morfologici: "Early", "Active" e "Late" (27).

Si deve comunque sottolineare che l'ultima serie di criteri fondamentali dell'indagine Delphi è il risultato del parere espresso da alcuni esperti del settore. Così, i risultati possono essere visti come un elenco di priorità per la diagnosi precoce della SSc, per la quale deve essere ancora raggiunta una validazione completa (28).

Lo studio prevede inoltre un gruppo di controllo costituito da 200 pazienti che presentano soltanto il Fenomeno di Raynaud non associato a positività autoanticorpale. In questo gruppo la videocapillaroscopia dovrebbe individuare i casi che potrebbero divenire nel tempo fenomeno di Raynaud secondario, rimanendo sierologicamente negativi o positivizzandosi anche per gli autoanticorpi (29). L'obiettivo dello studio è quello di determinare/validare per la diagnosi precoce di SSc, la capacità di discriminazione (sensibilità e specificità) e di previsione (valore predittivo positivo e valore predittivo negativo) di caratteristiche cliniche (Fenomeno di Raynaud, edema digitale, sclerodattilia), esami di laboratorio (positività SSc di anticorpi specifici) e del pattern capillaroscopico (strumentale). Di grande importanza risulta il fatto che pazienti con Fenomeno di Raynaud ed edema digitale e che presentano alterazioni del microcircolo evidenziato alla capillaroscopia dovrebbero essere oggetto di esami sierologici (indici di flogosi e di funzionalità renale) e di ulteriori indagini per valutare la funzione e lo status degli organi interni (ecocardiogramma, Tc torace ad alta risoluzione, prove di funzionalità respiratoria con misurazione del DLCO).

Nel 2013 sono stati pubblicati i nuovi criteri classificativi della SSc, presentati sia sulla rivista *Arthritis & Rheumatism* che *Annals Rheumatic Diseases*, sono stati sviluppati da un comitato di esperti medici a cui hanno preso parte membri dell'Ame-

rican College of Rheumatology (ACR) e dell'European League Against Rheumatism (EULAR) (30). Il comitato ACR-EULAR si è fissato come principale obiettivo il miglioramento dei criteri di classificazione sviluppati negli anni '80 che non erano abbastanza sensibili per identificare i pazienti con malattia in stadio precoce. I risultati dei test per la validazione dei criteri 2013 hanno rivelato una specificità e sensibilità superiore al 90% rispetto al 75% di quelli precedenti risalenti al 1980.

In conclusione, una diagnosi precoce è quindi fondamentale per avviare un trattamento efficace al fine di attenuare l'evoluzione della malattia, mantenere la qualità di vita, evitare o ridurre i danni d'organo riducendo pertanto anche quello che rappresenta un importante costo socioeconomico. Un approccio interdisciplinare è fondamentale per lo screening e il trattamento della malattia ad ogni stadio; essendo classificata come "malattia rara" è necessario inoltre istituire un registro che consenta la gestione dei dati relativi alle modalità di presentazione, trattamento e outcome (31).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1.012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-52.
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of Rheumatic Diseases* 2007; 66: 940-4.
3. Merkel PA, Herylin K, Martin RW, Anderson JJ. Measuring disease activity and functional status in patient with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002; 4: 2410-20.
4. Baron M, Sutton E, Hudson M. The relationship of dyspnea to function of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* Aug 29 (Epub ahead of print).
5. Valentini G, Matucci Carinic M. Disease specific quality indicators, guidelines and outcome measures in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 159-62.
6. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
7. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA Jr. Disease subsets, antinuclear antibody profile and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34: 104-9.
8. Senecal JL, Hénault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005; 32: 1643-9.
9. Tozzoli R, Villalta D. Anti-RNA Polymerase antibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, eds. Au-

- toantibodies. 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier Science BV 2006; 247-54.
10. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68-77.
  11. Maricq HR, Gordon G, Leroy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat* 1977; (16 Pt 2): 135-41.
  12. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719-26.
  13. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 195-205.
  14. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr et al. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
  15. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheum* 2001; 28: 1573-1576.
  16. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
  17. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillarity abnormalities in connective tissue disease by "wide field" microscopy". *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-28.
  18. Medsger A Jr. Comment on Scleroderma Criteria Cooperative Study. In Black CM, Myers AR, editors. *Current topics in rheumatology: systemic sclerosis*. New York: gower Medical Publishing 1985; 16-7.
  19. Lorenzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the intensity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 735-6.
  20. Fine GL, Denton CP, Black CM, Korn JH, de Crombrughe B. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453-8.
  21. Giordano M, Valentini G, Vatti M. Systemic sclerosis sine scleroderma and correlated diagnostic problems. *Conn Tiss Dis* 1982; 1: 115-36.
  22. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serological features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 2: 444-51.
  23. Valentini G. Early systemic sclerosis: diagnostic criteria and work-up. *Reumatismo* 2002; 54: 9-11.
  24. Hudson M, Thombs B, Baron M. Time to Diagnosis in Systemic Sclerosis: Is Gender a factor? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 487-9.
  25. Khanna D, Lovell DJ, Giannini E, Clements PJ, Merkel PA, Seibold JR, et al. Development of a provisional core set of response measures for clinical trials of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 703-9.
  26. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-52.
  27. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo, S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
  28. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C, Valentini G, Distler O, Fligelstone K, Tyrrel-Kennedy A, Farge D, Kowal-Bielecka O, Van den Hoogen F, Cutolo M, Sampaio-Barros PD, Nash P, Takehara P, Furst DE. The Challenge of Early Systemic Sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy *Annals Rheum Dis* in press 2009.
  29. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. The reasons for a growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthri Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.
  30. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 405-10.
  31. Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screenin



---

# FIBROSI E SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE RUOLO DELL'ENDOTELINA-1 NELL'INDUZIONE DEL FENOTIPO "ALTERNATIVELY ACTIVATED" NEI MACROFAGI UMANI

S. SOLDANO, R. BRIZZOLARA, A. SULLI, A.C. TROMBETTA, P. MONTAGNA, S. PAOLINO, C. PIZZORNI, B. SERIOLO, M.A. CIMMINO, M. CUTOLO

*Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova*

**Scopo del lavoro.** La presenza di macrofagi nell'infiltrato immunoinfiammatorio tissutale rappresenta un'importante caratteristica della sclerosi sistemica (SSc) (1). Tra le varie popolazioni macrofagiche, i macrofagi "alternatively activated" (M2) partecipano al processo fibrotico grazie alla loro capacità di overprodurre molecole profibrotiche quali metalloproteinasi (MMPs), fibronectina e TGF (1), come già osservato nella fibrosi renale e nei tumori (2). La presenza di macrofagi M2 è stata evidenziata nei pazienti SSc sia a livello sistemico, sia nei tessuti coinvolti (1). I macrofagi M2 sono attivati da citochine Th2 (IL4 e IL13) ed esprimono marcatori specifici, quali i "macrophage scavenger receptors" (CD204, CD163) e il recettore del mannosio (CD206) (1). Dato l'importante ruolo svolto dall'endotelina-1 (ET-1) nel processo fibrotico della SSc, scopo dello studio è stato valutare la capacità di ET-1 di indurre l'attivazione del fenotipo M2 in colture di monociti/macrofagi umani.

**Materiali e Metodi.** Monociti umani (THP1, 1.000.000 cellule/ml) sono stati attivati a macrofagi mediante stimolazione con forbolo miristato acetato (PMA, 50ng/ml) per 4 ore. Una parte di macrofagi è stata trattata per 72 ore con ET-1 (100nM) o IL4 (10ng/ml) in RPMI al 5% di siero fetale bovino. Un'altra parte di macrofagi è stata trattata con siero isolato da pazienti SSc che soddisfacevano i nuovi criteri EULAR/ACR per la diagnosi di SSc (3). Macrofagi non trattati sono stati utilizzati come controlli (CTR). L'espressione di CD204, CD206 e CD68 è stata valutata mediante qRT-PCR, immunocitochimica (ICC) e western blotting (WB). La sintesi della MMP9 è stata va-

lutata mediante zimografia. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test non parametrico di Mann-Whitney.

**Risultati.** ET-1 ha determinato nei macrofagi un aumento significativo dell'espressione genica di CD204 ( $p < 0.05$ ) e indotto una significativa espressione di CD206 ( $p < 0.05$ ) rispetto ai CTR, come osservato mediante qRT-PCR. Tali effetti erano simili a quelli determinati dal trattamento con IL4 ( $p < 0.05$  per CD204 e CD206 vs CTR) e con siero SSc ( $p < 0.05$  per CD204 e CD206 vs CTR). ET-1 ha incrementato la sintesi proteica di CD204 e ha indotto la sintesi de novo di CD206 rispetto ai CTR, come osservato mediante ICC e WB. Inoltre ET-1 ha incrementato la sintesi di MMP9 rispetto ai CTR. L'incremento di CD204, CD206 e MMP9 nei macrofagi era simile a quello indotto dal trattamento con IL4 e con siero SSc.

**Conclusioni.** ET-1, analogamente a IL4 (citochina Th2) e al siero SSc, sembra indurre la polarizzazione dei monociti/macrofagi umani verso un fenotipo M2, che potrebbe essere coinvolto nel processo fibrotico della SSc (2). Inoltre, questi risultati sembrano confermare le evidenze che i macrofagi siano sensibili alla modulazione da parte dell'ET-1.

## BIBLIOGRAFIA

1. Higashi-Kuwata N et al. *Arthrit Res Ther* 2010;12: R128.
2. Wynn TA et al. *Nat Rev* 2013; 496: 445-55.
3. van den Hoogen F et al. *Arthrit Rheum* 2013; 65: 2737-47.

**Keywords:** *Endotelina-1, Macrofagi, Fibrosi.*

# DRY EYE NELLA SINDROME DI SJÖGREN: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON LISATO PIASTRINICO AUTOLOGO

S. PARISI<sup>1</sup>, V. ARAGNO<sup>2</sup>, M. SCARATI<sup>1</sup>, V. TESTA<sup>2</sup>, M. PRIORA<sup>1</sup>, F. MACHETTA<sup>2</sup>, M. BRUZZONE<sup>1</sup>, R. CAPORALI<sup>3</sup>, S. D'ANTICO<sup>4</sup>, F. GRIGNOLO<sup>2</sup>, E. FUSARO<sup>1</sup>, C. MONTECUCCO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>2</sup>Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università di Torino; <sup>3</sup>Struttura Complessa Reumatologia, Università di Pavia, Irccs Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>4</sup>Banca Del Sangue, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

**Introduzione.** La Sindrome di Sjögren (SSj) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmunitaria, caratterizzata da un'infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine. L'interessamento oculare è la manifestazione clinica tipica della SSj, con distruzione dell'epitelio congiuntivale, bulbare e corneale, detta dry eye syndrome (DES). La DES si verifica quando l'unità funzionale lacrimale non è più in grado di mantenere uno strato di lacrima stabile a livello precorneale.

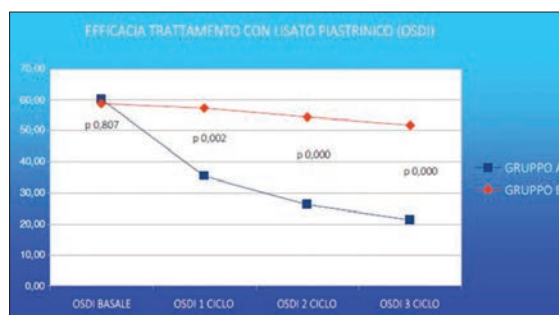
**Scopo del lavoro.** Valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento topico (collirio) con lisato piastrinico autologo in pazienti con DES affetti da SSj.

**Materiale e Metodi.** In questo studio prospettico controllato randomizzato sono stati reclutati 43 pazienti di età media pari a 59,75 (DS  $\pm$ 13,10) anni (donne: 42/43), affetti da SSj Primaria da 7,48 (DS  $\pm$ 5,56) anni, secondo i Criteri AECG del 2002. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi:

- Gruppo A: 22 pazienti trattati con lisato piastrinico autologo (LPA).
- Gruppo B: 21 pazienti trattati con lacrime artificiali (Acido ialuronico 0,2%).

Il LPA è un derivato del plasma autologo arricchito di piastrine privo di leucociti. Ha numerosi Fattori di Crescita, come EGF, PDGF, FGF e VEGF che sono coinvolti nella proliferazione, differenziamento, migrazione e apoptosi delle cellule epiteliali corneali, contribuendo al rinnovamento cellulare.

**Risultati.** Dopo 90 giorni di terapia, la differenza di miglioramento dell'Ocular Surface Disease Index (OSDI) tra i pazienti trattati con LPA e i pazienti trattati con Lacrime Artificiali è stata pari al 54,32% in favore dei primi ( $p=0,000$ ). A questo si è associato un miglioramento di tutti i fattori analizzati: il tempo di rottura del film lacrimale (BUT) è aumentato in tutti i pazienti trattati con LPA (Delta +3,38  $p=0,000$ ), indicando una sua maggiore stabilità e un miglioramento qualitativo, imputabile



probabilmente ad un aumento delle cellule mucose. Questo fenomeno si è accompagnato a una riduzione di colorazione con fluoresceina (Delta -1,47;  $p=0,000$ ) e del verde di lissamina (Delta -1,05;  $p=0,004$ ) espressione di un minor danno corneale e congiuntivale con conseguente aumento della stabilità del film lacrimale. Questi risultati estremamente positivi potrebbero essere giustificati dalla composizione del LPA e della sua azione immuno-regolatoria. Il LPA, infatti, contiene gli elementi necessari per riequilibrare l'ambiente della superficie oculare senza modificare la fisiologia della secrezione lacrimale. Un ruolo importante sembra essere ricoperto dal TGF- in relazione al rapporto Treg/Th17 che a concentrazioni adeguate inibisce la risposta immuno mediata da cellule Th17, contrastandone il priming e convertendo i Tcell naive in Treg.

**Conclusioni.** Il LPA ha dimostrato di essere una valida alternativa alla terapia standard nel trattamento della DES nei pazienti affetti da SSj, con una buona efficacia, tollerabilità e sicurezza. È necessaria un'analisi più approfondita, aumentando il numero di pazienti e il follow up, in modo da valutare la durata dell'efficacia del trattamento e la possibile insorgenza di complicanze a lungo termine.

**Keywords:** Dry Eye, Lisato piastrinico, Collirio.

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SER  
(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA)**

*Moderatori: J.V. Moreno Muelas (Madrid - ES), I. Olivieri (Potenza)*

- Pathobiology of the synovial membrane in psoriatic arthritis  
*J.D. Cañete (Barcelona - ES)*
- Psoriatic disease  
*R. Scarpa (Napoli)*
- Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis  
*M.A. Gonzalez-Gay (Santander - ES)*
- Cardiovascular risk in vasculitis  
*N. Pipitone (Reggio Emilia)*

---

# PATHOBIOLOGY OF SYNOVIAL MEMBRANE IN PSORIATIC ARTHRITIS

J.D. CAÑETE

*Arthritis Unit, Rheumatology Dpt., Hospital Clinic and IDIBAPS, Barcelona - ES*

Psoriatic arthritis (PsA) is a clinically-heterogeneous inflammatory musculoskeletal disease associated with skin psoriasis (PsO), with various clinical patterns involving all or a combination of the peripheral joints, axial skeleton, entheses, tendons, eyes or gut. Skin manifestations precede PsA in around 80% of patients, but in 10-15% PsA presents before psoriasis or they occur almost simultaneously. Clinical patterns usually change during the disease evolution and bone erosion and neoformation coincide in the same patient. This phenotypic diversity makes it difficult to study the pathophysiology of PsA (1).

The Synovial Membrane tissue (SM), one of the most important targets of PsA, is easy and safe to obtain by mini-arthroscopy and ultrasound guided synovial tissue biopsy sampling, in contrast with other tissues involved in spondylitis, enthesitis and dactylitis.

Normal synovial membrane consists of a thin, 1-2 cell layer thick, intimal lining layer of fibroblast like synoviocytes and macrophages and a sublining layer of loose connective tissue with blood-vessels, lymph-vessels, fibroblasts, collagen fibers, nerve fibers and only very few leukocytes.

Inflamed synovial membrane displays three major histological alterations:

- 1) hyperplasia of the intimal lining layer due to accumulation of macrophages and proliferation of fibroblast-like synoviocytes;
- 2) neoangiogenesis with endothelial activation in the synovial sublining;
- 3) inflammatory cells such as macrophages, dendritic cells, lymphocytes, and mast cells in the synovial sublining.

These infiltrating leukocytes are activated and produce a vast amount of pro-inflammatory and destructive mediators that contribute to synovitis as well as to cartilage and bone destruction (2).

Although cellular infiltrate in PsA is similar to that in rheumatoid arthritis (RA), i.e., sharing the presence of follicular aggregates (organization of T and B cells as germinal centres), plasma cells, CD68+

macrophages and synovial fibroblasts, the two types of synovitis have structural and cellular differences. Angiogenesis, the neoformation of vessels required for leukocytes from peripheral blood to reach the joint and provide nutrients and oxygen for synovial growth, is greatly increased in PsA joints compared with RA synovitis (3). Angiogenesis is also characteristic of psoriatic plaques. TNF inhibitor therapy significantly reduces angiogenic factor expression and neovessel density in the synovium and skin of PsA patients with a good therapeutic response (4, 5). Although adaptive immune system cells abound in the ST of PsA, the pathogenic relevance of innate immune cells has been demonstrated: CD163+, type II macrophages, CD15+ neutrophils and c-kit+ mast cells are over-represented in SM of PsA compared with RA, and CD163+ macrophages and neutrophils are significantly reduced after effective therapy, highlighting their roles as biomarkers of disease activity (6). Mast cells and neutrophils are the main producers of IL- ST in PsA and skin psoriasis (7, 8). Interestingly, it has been demonstrated that mast cells does not express the IL-23 receptor, but they capture, store and release IL-17 (Baeten D, personal communication). Together to IL-23/IL-17 axis cytokines, TNF- $\alpha$  plays a crucial role in synovial inflammation and RANKL-dependent osteoclastogenesis in PsA (9).

Recently it has been demonstrated that Synovial B cells from patients with RA and patients with PsA express different antigen-presenting cell phenotypes, suggesting that this cell type plays a dissimilar role in the pathogenesis of each disease (10).

Although the number of synovial fibroblasts and their morphology on histology seems quite similar between the two diseases, a pan-genomic gene expression analysis showed a robust, highly significant and reproducible upregulation of myogenes in SpA (11). Additional immunohistochemical staining showed that myofibroblasts specifically express these myogenes. The myofi-

broblast signature was independent of disease duration, treatment and clinical phenotype of SpA and, most interestingly, was not modulated by clinically and biologically effective downmodulation of synovial inflammation by TNF blockade. Further research on the functional role of these cells in SpA is needed (2).

The clinical heterogeneity of PsA reflects its complex physiopathology. Although the role of enthesitis as the earlier manifestation of PsA has been proposed, it remains to be substantiated clinically. On the other hand, synovitis without contiguous enthesitis is the most prevalent manifestation in PsA (12). Therefore, the study of the inflammation of SM in PsA patients in different phases of the disease, before and after targeted therapies, applying new methodologies, could give us new insights into its pathogenesis, prognosis and treatment.

Although human studies and clinical trials support the relevance of TNF- $\alpha$  and the IL-17/IL-23 axis in the pathophysiology of PsA, it remains unclear which cells are the source of IL-17 (isophorms A and F) and what is the relationship between TNF and IL-17/IL-23 cytokines; these pathways are probably partially complementary, as suggested by the worse response of TNF-insufficient responders to ustekinumab (13).

As previously mentioned, in contrast with the findings of increased CD4+IL-17+ Th or CD8+ IL17+ Tc cells in peripheral blood or synovial fluid in PsA (14, 15), only a few CD3+IL17+ T cells are detected in synovium, while the cells with the highest content of IL-17 belong to the innate immune system (8).

The pathophysiological relationship between joint and skin manifestations in PsA is a relatively unexplored research area. A recent study comparing microarray-gene expression in paired samples of psoriatic skin and synovium of patient with PsA reported differences in cytokine expression between both compartments, with higher levels of IL-17 related cytokines in skin and higher levels of IL-6 and TNF in synovium. The results of this study are in line with the findings in clinical trials of anti-IL-17 treatment in psoriasis and psoriatic arthritis, with a better response in skin compared to arthritis (16).

## REFERENCES

1. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 214.
2. van de Sande M, Baeten D. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatology (Oxford)* 2015 (in press).
3. Kruithof E, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R569-80.
4. Cañete JD, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1636-41.
5. Goedkoop AY, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R326-34.
6. Kruithof E, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1795-804.
7. Lin AM, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011; 187: 490-500.
8. Noordenbos T, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 99-109.
9. Ritchlin CT, et al. Mechanisms of TNF- $\alpha$  and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-31.
10. Armas-González E, et al., Differential Antigen-presenting B Cell Phenotypes from Synovial Microenvironment of Patients with Rheumatoid and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2015 Jul 15. pii: jrheum.141577.
11. Yeremenko N, Noordenbos T, Cantaert T, et al. Disease-specific and inflammation independent stromal alterations in spondylarthritis synovitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 174-85.
12. Paramarta JE, van der Leij C, Gofita I, Yeremenko N, van de Sande MG, de Hair MJ, Tak PP, Maas M, Baeten D. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 735-40.
13. Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6 month and 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990-9.
14. Leipe J, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2876-85.
15. Menon B, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1272-81.
16. Belasco J, Louie JS, Gulati N, Wei N, Nograles K, Fuentes-Duculan J, Mitsui H, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 934-44.

---

# PSORIATIC DISEASE

F. CASO<sup>1,2</sup>, L. COSTA<sup>1,2</sup>, R. PELUSO<sup>1</sup>, A. DEL PUENTE<sup>1</sup>, R. SCARPA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Naples;

<sup>2</sup>Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy, associated with skin and/or nail psoriasis. The concept of PsA was introduced for the first time in 1959 by Verna Wright, in a study on 150 patients with psoriasis and various inflammatory joint manifestations (1).

On the basis of the results of the study, the authors identified and classified three groups of patients. A first group with involvement of the distal interphalangeal joint and concomitant presence of onychopathy. A second group of patients with deforming arthritis, which in its most aggressive form resulted mutilating (mutilating arthritis). A third group of patients had a clinical picture of joint inflammation similar to rheumatoid form, but not showing a positive rheumatoid factor.

In patients with severe arthritis, psoriasis appeared to involve a larger body surface, also presenting as more refractory to treatment used. Despite the absence of data to support a clear spondylitic involvement, Wright also documented an increased incidence of sacroiliitis in the study population.

Subsequently, in 1973, John Moll and Verna Wright characterized in more detail the broad clinical spectrum of disease (2), describing five subgroups of arthritis, including the spondylitic one. These observations also contributed to the birth of the concept of seronegative spondyloarthritis, whose group was described in more detail in the following years (3, 4).

In recent decades, the growing number of studies on PsA has allowed a wider clinical characterization (5). The clinical findings, and the identification and recognition of pro-inflammatory cytokines involved in the pathogenesis of the disease have led to the understanding of its heterogeneity (6-8).

In particular, more recently, PsA has been identified as "psoriatic disease", a clinical condition in which systemic dysregulation of the mechanisms of inflammation is the basis for a wide spectrum of manifestations at the level of different districts such as joints, skin, gut, eye, metabolic and va-

scular (9, 10). Although the pathogenesis of the disease is not fully clarified, it is known that the positivity of HLA B27 and HLA Cw6, the latter in patients sine psoriasis, may represent predisposing factors, even if their presence can also occur in healthy people. Several studies report on the possibility of other genes involved in PsA, but it remains to be defined the genotypic characterization of the disease. Environmental factors such as trauma (Koebner phenomenon) and infections have been often considered as possible trigger mechanisms of disease (9, 10). In the scenario of psoriatic disease, a key role is played by pro-inflammatory cytokines, in particular tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , that seems to represent the main mediator not only for arthro-cutaneous manifestations, but also for the various aspects of psoriatic disease (9, 10).

Recently, several studies have also outlined the involvement in the pathogenesis of other cytokines other than TNF- $\alpha$ , such as IL23 and IL17A-F and their receptors, and the identification of different pathways of signal transduction, in particular JAK/STAT (6-8).

The presence of specific pathogenic mechanisms and the possibility of systemic involvement, could support the concept of PsA as a peculiar condition within spondyloarthropathies, which would be better defined as Psoriatic Disease (11).

## BIBLIOGRAFIA

1. Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann. Physical. Med* 1959; 5: 17-21.
2. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
3. Moll JMH, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 343-64.
4. Wright V and Moll JMH, 1976 Seronegative polyarthritis, in: V Wright, JMH Moll, Editors, *Psoriatic arthritis*, North Holland Publishing Company, Amsterdam 1976; 169-223.

5. Caso F, Costa L, Atteno M, Del Puente A, Cantarini L, Lubrano E, Scarpa R. Simple clinical indicators for early psoriatic arthritis detection. *Springerplus* 2014; 3: 759.
6. Fiocco U, Martini V, Accordi B, Caso F, Costa L, Oliviero F, Scanu A, Facco M, Boso D, Gatto M, Felicetti M, Frallonardo P, Ramonda R, Piva L, Zambello R, Agostini C, Scarpa R, Basso G, Semenzato G, Dayer JM, Punzi L, Doria A. Transcriptional network profile on synovial fluid T cells in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2015.
7. van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH, Gerlag DM, Tak PP. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 426.
8. Fiocco U, Accordi B, Martini V, Oliviero F, Facco M, Cabrelle A, Piva L, Molena B, Caso F, Costa L, Scanu A, Pagnin E, Atteno M, Scarpa R, Basso G, Semenzato G, Punzi L, Doria A, Dayer JM. JAK/STAT/PKC $\delta$  molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis. *Immunol Res* 2014; 58: 61-9.
9. Scarpa R. New insights into the concept of psoriatic disease. *J Rheumatol* 2012; 89: (Suppl.) 4-6.
10. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol* 2006; 33: 210-2.
11. Scarpa R. Is it time to leave the family? *Arthritis Rheumatol*. 2015 Aug 5.

---

# CARDIOVASCULAR DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

M.A. GONZALEZ-GAY

*Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander - ES*

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory rheumatic disease associated with progressive disability, systemic complications and early death (1). Mortality is higher among RA patients than in the general population. Cardiovascular (CV) disease is the most common cause of death in these patients (2). The mechanisms leading to increased frequency of CV disease in RA are complex, including not only the effect of traditional CV risk factors and chronic inflammation (3-5). In this regard genetic polymorphisms located inside and outside of the human leukocyte antigen (HLA) region also influence the risk of CV disease in RA (2, 6). Subclinical atherosclerosis has been observed in RA patients, even in those without traditional CV risk factors, and abnormally high values of carotid intima-media thickness and plaques have been found to predict the risk of CV events in these patients (7). Methotrexate and biologic therapies have been found to decrease the risk of CV death in these patients (8-10).

## REFERENCES

1. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 663-7.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1524-9.
3. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8-17.
4. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, Ollier WE, Martin J, Llorca J. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 125-32.
5. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Wolfe F. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 943-51.
6. López-Mejías R1, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, Castañeda S, Miranda-Fillooy JA, Gómez-Vaquero C, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Blanco R, González-Álvaro I, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. NFKB1-94ATTG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2012; 224: 426-9.
7. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 366-71.
8. Choi HK1, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
9. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2905-12.
10. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, Farkouh ME, Nasir A, Setoguchi S, Solomon DH; CORRONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 576-82.



---

# CARDIOVASCULAR RISK IN VASCULITIS

N. PIPITONE

*Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia*

## INTRODUCTION

It is increasingly recognized that at least some of the vasculitides are associated with an increased cardiovascular risk. The aim of this paper was to review the evidence pointing to such an increased risk in giant cell arteritis (GCA), Takayasu arteritis (TAK), Adamantiades-Behçet disease (ABD) and ANCA-associated vasculitis (AAV).

## CARDIOVASCULAR RISK IN SPECIFIC VASCULITIDES

### *Giant cell arteritis*

GCA can cause organ ischemic manifestations, typically visual loss, but also (although less commonly) stroke (8, 46) and myocardial infarction (2). These manifestations, when they occur at, or shortly after diagnosis, are usually considered vasculitic in nature; glucocorticoids dramatically and swiftly decrease the risk of GCA-related ischemic complications (8, 46). A florid inflammatory response with elevated production of IL-6 has been shown to be a protective factor against ischemic events (8, 46). In contrast, hypertension, a past history of ischemic heart disease and a low inflammatory response have all been mapped to a higher risk of developing ischemic complications (8, 46). It is debated whether GCA is associated in the longer term with an increased cardiovascular risk. In a retrospective population-based review of 245 patients from the Mayo Clinic, no increased risk of acute coronary syndrome was found (9). On the contrary, in another US observational cohort study containing 3408 patients with incident GCA, the risk of developing myocardial infarction, cerebrovascular accidents (CVA) and peripheral vascular disease was more elevated in GCA patients than in matched controls (10). The risk was particularly high in the first month after diagnosis, suggesting the early cardiovascular complications might be vasculitic in nature. An increased risk of cardio-

vascular disease was also documented in an Ontario cohort (11), while another study found a raised risk of venous thrombo-embolism (12).

### *Takayasu arteritis*

TAK is a chronic inflammatory disease of the large vessels (the aorta and its main branches) (13). TAK can cause clinical (8, 46) and subclinical myocardial ischemia (8, 46). Stroke has also been described in association with TAK. In a series of 17 patients followed up for 20 years after onset of symptoms, 2 patients had a stroke before the diagnosis was made, while another had recurrent transient ischemic attacks (8, 46).

There is also evidence that patients with TAK have a high prevalence of metabolic syndrome (17), increased arterial stiffness (18) and a high rate of atherosclerotic plaques, at least as frequent as that observed among patients with systemic lupus erythematosus (19).

### *Adamantiades-Behçet disease*

It is well known that patients with ABD can develop vascular manifestations (20). In a review of 2319 cases, vascular involvement was found in 14% of cases, and was mainly characterized by superficial and deep venous thrombosis usually affecting the lower limbs. In contrast, arterial lesions were distinctively uncommon. Male patients were more frequently affected compared to female patients (21).

Pulmonary involvement is infrequent and encompasses pulmonary artery aneurysms, arterial and venous thrombosis, pulmonary infarctions, recurrent pneumonia and pleurisy. The estimated prevalence of pulmonary involvement is about 1% (22). The heart can also be affected. The spectrum of cardiac involvement in ABD is broad, and includes pericarditis, myocarditis, valvulopathies, intracardiac thrombus formation, coronary arteritis with or without myocardial infarction, aneurysms of the coronary arteries, of the heart chambers or of the aortic sinus (sinus of Valsalva), and endomyocar-

dial fibrosis. These manifestations occur with an estimated frequent of close to 5% or less (8, 46). Vascular manifestations are managed with glucocorticoids and, in severe cases, cyclophosphamide as induction therapy, while azathioprine may be used to maintain remission (8, 46).

Despite the inflammatory status, however, accelerated atherosclerosis has not been noted in ABD (28).

### ***ANCA associated vasculitis***

A number of studies have reported an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with AAV.

In the Wegener's granulomatosis (currently known as granulomatosis with polyangiitis, GPA) Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study, which enrolled 180 patients with active GPA, during 228 person-years of prospective follow-up, 16 episodes of VTE occurred in 167 patients with no history of VTE. Median time from enrollment to VTE for patients with an event was 2.1 months. The incidence of VTE among patients with GPA was 7.0 per 100 person-years, higher than that expected in the general population (8, 46).

In 2006, Weidner et al in a retrospective analysis of 105 patients with AAV calculated an incidence of VTE of 4.3 events per 100 patient-years (30). 81% of the episodes occurred during active disease

Two years later, Stassen et al reported on 198 patients with AAV followed for 6.1 (0.2-17.6) years. In 23 patients (12%), 25 episodes of VTE (17 deep venous thromboses, 3 pulmonary emboli, 5 both) occurred in association with AAV, of which 52% occurred during active disease. VTE incidence was 1.8/100 person-years, increasing to 6.7/100 during active disease (31).

In 2009, the French Vasculitis Study Group retrospectively reviewed the cases of VTE among 1130 patients with GPA, microscopic polyangiitis (MPA), Churg-Strauss syndrome (CSS, currently also known as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [EGPA]) and polyarteritis nodosa (PAN) (8, 46). During a mean follow-up of 58.4 (45.8) months, 83 episodes of VTE occurred in 74 (6,5%) patients, with a median vasculitis-VTE diagnosis interval of 5.8 months (-3 to +156). VTE occurred in seven of 285 (2,5%) patients with PAN, 19 of 232 (8,2%) with CSS, 30 of 377 (8%) with GPA and 18 of 236 (7,6%) with MPA. Age, male sex or previous VTE or stroke with motor deficit were found to be associated with a higher VTE

risk. The adjusted odds ratio (95% confidence interval) for VTE was 2.88 (1.27 to 6.50) for patients with GPA, MPA or CSS compared with PAN. These findings convergently point to an increased risk of VTE in patients with AAV.

Patients with AAV can also incur cerebro-vascular accidents (CVA) or cardiac ischemic events when vasculitis affects the central nervous system (CNS) (8, 46) or heart (8, 46), respectively.

Finally, there is evidence pointing to endothelial dysfunction (a predictor of atherosclerotic disease) (8, 46), accelerated atherosclerosis (39) and prevalent metabolic syndrome (40) in patients with AAV.

### **TREATMENT EFFECTS**

Glucocorticoids have known proatherogenic properties. However, they are also able to suppress inflammation and thus improve inflammation-related complications. In GCA, glucocorticoids effectively and rapidly decrease the risk of developing GCA-related ischemic events (8, 46). They have also been shown to improve endothelial function (an early step in the development of atherosclerosis) in patients with active GCA (8, 46), and might thus help to prevent ischemic heart disease. Other medications endowed with anti-inflammatory properties might display similar effects. In this regard, the TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab has been shown to improve endothelial dysfunction in patients with AAV (8, 46). The use of anti-platelet agents in vasculitis is still a matter of debate. In TAK, anti-platelet therapy has been associated with a decreased risk of ischemic events, with the benefit being especially pronounced in patients with severe vascular complications (8, 46).

In GCA, two retrospective studies have suggested that low-dose aspirin might prevent GCA-related ischemic complications (8, 46). On the basis of these findings, the EULAR (European League Against Rheumatism) has recommended that all patients with GCA should receive low-dose aspirin (8, 46). However, these putative beneficial effects of aspirin have not been confirmed by other retrospective studies (8, 46). A prospective trial is required to establish whether anti-platelet therapy has a role in GCA.

### **CONCLUSIONS**

Vasculitis can cause cardiovascular complications. Effective treatment can curb cardiovascular risk. More studies are needed to quantify cardiovascu-

lar risk in vasculitis and tease out the mechanisms involved as well as the interference of therapy with such mechanisms.

## REFERENCES

- Samson M, Jacquin A, Audia S, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86; 216-21.
- Lin LW, Wang SS, Shun CT. Myocardial infarction due to giant cell arteritis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 23; 195-8.
- Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Hunder GG. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 8; 509-21.
- Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 372; 234-45.
- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347; 261-71.
- Hernandez-Rodriguez J, Font C, Garcia-Martinez A, et al. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine (Baltimore)* 86; 233-41.
- Cid MC, Font C, Oristrell J, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 41; 26-32.
- Salvarani C, Della BC, Cimino L, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 48; 250-3.
- Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67; 396-402.
- Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 160; 73-80.
- Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart* 91; 324-8.
- Unizony S, Menendez ME, Rastalsky N, Stone JH. Inpatient complications in patients with giant cell arteritis: decreased mortality and increased risk of thromboembolism, delirium and adrenal insufficiency. *Rheumatology (Oxford)* 54; 1360-8.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 120; 919-29.
- Sun T, Zhang H, Ma W, et al. Coronary artery involvement in takayasu arteritis in 45 Chinese patients. *J Rheumatol* 40; 493-7.
- Comarmond C, Cluzel P, Toledano D, et al. Findings of cardiac magnetic resonance imaging in asymptomatic myocardial ischemic disease in Takayasu arteritis. *Am J Cardiol* 113; 881-7.
- Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford)* 44; 1012-5.
- da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfa E, Pereira RM. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol* 40; 1897-904.
- Ng WF, Fantin F, Ng C, et al. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology (Oxford)* 45; 741-5.
- Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 65; 1202-7.
- Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 76; 629-37.
- Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 45; 919-21.
- Erkan F. Pulmonary involvement in Behcet disease. *Curr Opin Pulm Med* 5; 314-8.
- Gurgun C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Heart J* 43; 389-98.
- Heper G, Polat M, Yetkin E, Senen K. Cardiac findings in Behçet's patients. *Int J Dermatol* 49; 574-8.
- Aksu T, Tufekcioglu O. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: four new cases and a comprehensive literature review. *Rheumatol Int* 35; 1269-79.
- Geri G, Wechsler B, Thi Huong dL, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 91; 25-34.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68; 318-23.
- Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Behçet's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 38; 1-12.
- Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 142; 620-6.
- Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 55; 146-9.
- Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis-incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* 47; 530-4.
- Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guillevin L. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 68; 564-7.
- Ghinoi A, Zuccoli G, Pipitone N, Salvarani C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis involving the central nervous system: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 28; 759-66.

34. Courand PY, Croisille P, Khouatra C, Cottin V, Kirkorian G, Bonnefoy E. Churg-Strauss syndrome presenting with acute myocarditis and cardiogenic shock. *Heart Lung Circ* 21; 178-81.
35. Shanks M, Ignaszewski AP, Chan SY, Allard MF. Churg-Strauss syndrome with myocarditis manifesting as acute myocardial infarction with cardiogenic shock: case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 19; 1184-8.
36. Lazarus MN, Khurana R, Sethi AS, Naughton MA. Wegener's granulomatosis presenting with an acute ST-elevation myocardial infarct (STEMI). *Rheumatology (Oxford)* 45; 916-8.
37. Gatenby PA, Lytton DG, Bulteau VG, O'Reilly B, Basten A. Myocardial infarction in Wegener's granulomatosis. *Aust NZJ Med* 6; 336-40.
38. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 62; 162-7.
39. Pagnoux C, Chironi G, Simon A, Guillemin L. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann NY Acad Sci* 1107; 11-21.
40. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi AM, de JH, van PP, Cohen Tervaert JW. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 52; 197-203.
41. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Steroid therapy improves endothelial function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *J Rheumatol* 33; 74-8.
42. Booth AD, Jayne DR, Kharbada RK, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 109; 1718-23.
43. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J* 74; 1236-41.
44. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 50; 1332-7.
45. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 54; 3306-9.
46. Narvaez J, Bernad B, Gomez-Vaquero C, et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 26; S57-S62.

**27 NOVEMBRE**



## **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**

*Moderatori: A. Doria (Padova), G. Valesini (Roma)*

- Terapia B-depletiva nel lupus eritematoso sistemico  
*L. Iaccarino (Padova)*
- Impegno neuropsichiatrico nel lupus eritematoso sistemico  
*A. Bortoluzzi (Ferrara)*

### **COMUNICAZIONI**

- Modificazione dei disturbi neurocognitivi in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: studio longitudinale a 10 anni  
*F. Ceccarelli, C. Pirone, C. Perricone, L. Massaro, C. Alessandri, C. Mina, M. Marianetti, F.R. Spinelli, G. Valesini, F. Conti*  
(Roma)
- Fattori associati allo sviluppo precoce di danno d'organo in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: risultati preliminari dell'early lupus project a 12 mesi di follow-up  
*M. Piga<sup>1</sup>, F. Figus<sup>1</sup>, G.D. Sebastiani<sup>2</sup>, I. Prevede<sup>2</sup>, A. Iuliano<sup>2</sup>, F. Bellisa<sup>3</sup>, S. Bettio<sup>4</sup>, A. Bortoluzzi<sup>5</sup>, L. Coladonato<sup>6</sup>, M. Mosca<sup>7</sup>, F.R. Spinelli<sup>2</sup>, A. Mathieu<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Cagliari, <sup>2</sup>Roma, <sup>3</sup>Siena, <sup>4</sup>Padova, <sup>5</sup>Ferrara, <sup>6</sup>Bari, <sup>7</sup>Pisa)
- Ruolo dell' interleuchina 32 nella patogenesi della nefrite lupica  
*S. Truglia<sup>1</sup>, C. Alessandri<sup>1</sup>, F. Ciccio<sup>2</sup>, A. Rizzo<sup>2</sup>, T. Colasanti<sup>1</sup>, F. Miranda<sup>1</sup>, F.R. Spinelli<sup>1</sup>, F. Ceccarelli<sup>1</sup>, G. Triolo<sup>2</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, F. Conti<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Roma, <sup>2</sup>Palermo)
- Varianti genetiche di TRPC6 e sviluppo di neuroles  
*G. Ramirez, C. Lanzani, E.P. Bozzolo, L. Citterio, L. Zagato, N. Casamassima, V. Cantj, M.G. Sabbadini, P. Rovere-Querini, P. Manunta, A.A. Manfredi*  
(Milano)

---

# TERAPIA B-DEPLETIVA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

L. IACCARINO, M. LAROSA, S. BETTIO, M. GATTO, M. ZEN, L. NALOTTO, A. DORIA

*UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova*

## INTRODUZIONE

La principale alterazione del sistema immunitario nel lupus eritematoso sistemico (LES) è la produzione di un gran numero di autoanticorpi diretti verso antigeni contenuti in tutte le cellule dell'organismo, come gli anticorpi antinucleo (ANA) e anticitoplasma, verso molecole circolanti, come gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) (1-5), o verso antigeni di superficie di singole cellule, tra cui globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. La produzione di un elevato numero di autoanticorpi indica che i linfociti B svolgono un ruolo chiave nella patogenesi della malattia (6, 7).

Il linfocita B nel LES non è solo coinvolto nella produzione di autoanticorpi, ma interviene anche nella presentazione dell'antigene, funzionando da Antigen Presenting Cell, nella costimolazione dei linfociti T con produzione da parte di queste cellule di interleuchina (IL)-10, BLyS (B lymphocyte stimulator), APRIL (a proliferation-inducing ligand), nella produzione di ulteriori citochine (IL-4, IL-6) e chemochine (linfotossina) che influenzano altre cellule del sistema immunitario e nella diretta infiltrazione degli organi bersaglio, ad esempio il rene.

## TERAPIA ANTI LINFOCITI B NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Data l'importanza e il ruolo centrale assunto dai linfociti B nella patogenesi del LES, in questi ultimi anni sono state studiate nuove molecole biotecnologiche in grado di modificarne la funzione.

Vi sono tre bersagli presenti sui linfociti B verso cui sono diretti i principali farmaci biotecnologici:

- 1) CD20, canale del calcio specifico per i linfociti; i farmaci utilizzati o in fase di sviluppo sono: ocrelizumab, rituximab, atumumab, velumzumab, obinutuzumab; l'inibizione dei CD20 è in grado di indurre una deplezione completa dei linfociti B;
- 2) CD22, un recettore di significato inibitorio in

grado di bloccare l'attivazione e la proliferazione dei linfociti B; il farmaco biologico che si lega a CD22 è l'epratuzumab; il meccanismo d'azione del farmaco non è ancora del tutto chiaro, sembra che il legame con CD22 modifichi l'espressione di alcune molecole di adesione sulla superficie dei linfociti B interferendo con il processo di homing di queste cellule;

- 3) BAFF R, BCMA e TACI: 3 recettori presenti sulla superficie del linfocita B, e i rispettivi ligandi BAFF e APRIL; attraverso il legame delle due citochine con i tre recettori viene regolato lo sviluppo dei linfociti B; tra i farmaci che utilizzano questo meccanismo vi sono belimumab, tabalumab e ataccept; attualmente è disponibile per l'uso clinico il belimumab.

## TERAPIA B-DEPLETIVA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Tra i farmaci in grado di indurre una deplezione completa dei linfociti B utilizzati negli studi randomizzati controllati (RCTs) di fase III o nella pratica clinica vi sono ocrelizumab e rituximab (RTX); quest'ultimo è utilizzato anche nella pratica clinica con modalità *off-label*.

RTX è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano costituito da una regione variabile di origine murina ed una costante di origine umana. È indicato nella terapia dei linfomi a cellule B, nel trattamento dell'artrite reumatoide (8) e più recentemente anche nella Malattia di Wegener (9); è in grado di legarsi al CD20, proteina di 33-35 kDa, espressa dalle cellule B in fase di maturazione, ma non dalle cellule progenitrici B, dalle cellule staminali e dalle plasmacellule, che pertanto non vengono influenzate dalla terapia con RTX. Ciò spiega perché durante il trattamento con questo farmaco i titoli di immunoglobuline di tipo IgG si riducono poco e l'immunità specifica (ad esempio contro la tossina tetanica) venga di solito mantenuta. La deplezione dei linfociti B indotta da RTX è selettiva e transitoria e si instaura già due settimane



dopo la prima infusione; la ripopolazione da parte dei linfociti avviene invece in un periodo variabile tra i 3 e i 40 mesi.

Il meccanismo d'azione di RTX non è stato ancora completamente chiarito; alcuni studi hanno tuttavia suggerito tre possibili meccanismi: la lisi cellulare mediata dal complemento, la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e l'induzione di apoptosi delle cellule CD20 positive (10) attraverso l'inibizione di differenti segnali intracellulari (tra cui bcl-2, NF-kB, P38 MAPK e PI3K/AKT).

Ocrelizumab è un anticorpo umanizzato in grado di legarsi al CD20; il meccanismo d'azione sembra coinvolgere prevalentemente la citotossicità anticorpo e complemento mediata, mentre non vi sono ancora evidenze che sia in grado di indurre l'apoptosi delle linee cellulari CD20+ (11-13). L'unico studio effettuato per testare l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco nei paziente affetti da LES è uno studio RCT di fase III denominato BELONG. Il trial includeva 381 pazienti con glomerulonefrite lupica (LN) di classe III o IV ISN/RPS a cui ocrelizumab veniva somministrato al dosaggio di 400 mg o 1g (14) in associazione a cortisone orale e micofenolato mofetile (MMF) oppure cortisone e ciclofosfamide (CYC) ev. Lo studio BELONG è stato interrotto precocemente a causa di un elevato tasso di infezioni severe ed oportu-

nistiche nei paziente reclutati nel braccio di trattamento con Ocrelizumab, in particolare in pazienti asiatici che assumevano contemporaneamente MMF. Non sono stati effettuati ulteriori studi su questo farmaco proprio per la gravità degli eventi avversi che si sono verificati.

RTX ha dimostrato una buona efficacia e tollerabilità in numerosi case-series e studi osservazionali condotti nei pazienti affetti da LES refrattari alla terapia standard (15-29) (Tab. I). Gli RCT che hanno verificato efficacia e sicurezza di RTX nei pazienti affetti da LES sono due.

Il primo, denominato EXPLORER (30), della durata di 52 settimane, è stato condotto su 257 pazienti affetti da LES attivo (BILAG A  $\geq$  1 o BILAG B  $\geq$  2) senza impegno renale. I pazienti arruolati venivano trattati con RTX al dosaggio di 1g per due volte a distanza di 2 settimane mantenendo la propria terapia di base a cui veniva aggiunto un ciclo di prednisone prima della randomizzazione; il ciclo di RTX veniva ripetuto dopo 6 mesi, indipendentemente dall'andamento clinico. Non è stata osservata alcuna differenza in termini di risposta clinica completa e parziale tra il gruppo placebo e quello trattato con RTX (30).

Il secondo, denominato LUNAR (31), anch'esso della durata di 52 settimane, è stato condotto su 144 pazienti con LES affetti da glomerulonefrite lupica (LN) attiva di classe III o IV. Lo studio si pre-

**Tabella I** - Principali studi condotti con l'impiego del rituximab nel lupus eritematoso sistemico antecedenti ad EXPLORER e LUNAR.

Autore, anno (voce bibliografica)	N pazienti	Disegno di studio	Efficacia	Eventi avversi severi
Sfikakis, 2005 (15)	10 LN	prospettico	CR 50%; PR 80%	nessuno
Leandro, 2005 (16)	24 LN	longitudinale	R 96%	1 pancitopenia; 1 decesso
Gottenberg, 2005 (17)	43	retrospettivo	CR 54%; PR 15%	1 sindrome "sepsi-like"
Vigna-Perez, 2006 (18)	22 LN	prospettico	R 90%	1 istoplasmosi
Tokunaga, 2007 (19)	10 NPSLE	retrospettivo	CR 90%	nessuno
Tanaka, 2007 (20)	14	prospettico	CR 14%; PR 50%	3 infezioni
Jónsdóttir, 2008 (21)	16	prospettico	CR 56%; PR 37,5%	nessuno
Albert, 2008 (22)	16	prospettico	R 63%	1 malattia da siero; 1 reazione da infusione
Galarza, 2008 (23)	43	retrospettivo	R 83%	nessuno
Lindholm, 2008 (24)	17 LN	retrospettivo	CR 12%; PR 53%	1 infezione polmonare; 1 malattia da siero
Reynolds, 2009 (25)	11	retrospettivo	R 90%	1 accesso da piaghe da decubito infette ed ulcere vasculitiche agli arti inferiori
Lu, 2009 (26)	45	retrospettivo	CR 42%; PR 47%	1 infezione; 1 reazione da infusione
Melander, 2009 (27)	20 LN	retrospettivo	CR 35%; PR 25%	1 shock settico; 1 artrite settica
Boletis, 2009 (28)	10 LN	prospettico	CR 60%; PR 20%	nessuno
Pepper, 2009 (29) toracica	18 LN	prospettico	CR 33%; PR 33%	1 cellulite; 1 herpes zoster; 1 infezione
N: numero; LN: glomerulonefrite lupica; NPSLE: lupus neuropsichiatrico; CR: risposta completa; PR: risposta parziale; R: risposta parziale e completa.				

figgeva di valutare l'efficacia di RTX in aggiunta alla terapia iniziale della LN (alte dosi di cortisone e MMF). Lo studio LUNAR, come il trial EXPLORER, non ha dimostrato una differenza significativa in termini di efficacia tra il braccio trattato con RTX e quello con placebo.

Vi sono diverse possibili spiegazioni del fallimento degli RTCs su RTX nel LES. In primo luogo, i pazienti reclutati negli studi EXPLORER e LUNAR non erano refrattari alla terapia immunosoppressiva standard; in secondo luogo, la dose di cortisone associata a RTX era alta, giustificando quindi la buona risposta ottenuta nel gruppo trattato con placebo, soprattutto se si considera la durata relativamente breve dei periodi di follow-up. In merito allo studio LUNAR, l'esito negativo del trial potrebbe essere dovuto anche alla scelta del MMF al posto della CYC, la quale avrebbe un effetto sinergico maggiore rispetto al MMF se somministrata con RTX.

I risultati degli studi LUNAR ed EXPLORER contrastano con quelli degli studi prospettici e retrospettivi pubblicati in precedenza (Tab. I) e con i dati provenienti dalla pratica clinica da cui emerge che i pazienti con LES refrattario alla terapia standard traggono beneficio dalla somministrazione di RTX, in particolare nella glomerulonefrite lupica (LN), nelle citopenie autoimmuni e nel lupus neuropsichiatrico. Per questo motivo, nonostante il fallimento dei due RCTs, la terapia B-depletiva nei pazienti affetti da LES non è stata abbandonata, anzi, il farmaco è tuttora utilizzato nella pratica clinica quotidiana con modalità *off-label*.

L'uso *off-label* di RTX nella pratica clinica è anche sostenuto da altri studi, tra cui lo studio prospettico RITUXILUP (32) in cui 50 pazienti affetti da LN di classe III, IV o V sono stati trattati con due dosi di RTX (da 1g ciascuna) e metilprednisolone (al dosaggio di 500 mg/die) a distanza di due settimane, seguiti da una terapia di mantenimento con MMF, senza somministrazione di cortisone orale. I risultati hanno mostrato che circa il 90% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa o parziale ad un tempo medio di 37 settimane.

Sempre nell'ambito della LN, vale la pena di segnalare che è in corso uno studio denominato RING (Rituximab for Lupus Nephritis with remission as a Goal). Lo studio, della durata di 104 settimane, si propone di verificare l'efficacia del RTX in soggetti affetti da LN con proteinuria persistente  $\geq 1$  g/die dopo almeno 6 mesi di terapia standard con immunosoppressori. È previsto l'uso di RTX associato alla terapia di base (azatioprina-AZA o MMF) e alla somministrazione di prednisolone ad un dosaggio massimo di 10 mg/die. Attualmente lo

studio RING risulta ancora in fase di arruolamento ed è previsto il completamento del trial nel 2016 (33). In questi ultimi anni sono stati inoltre pubblicati i risultati di alcuni registri nazionali. I dati provenienti dai registri francese, spagnolo e tedesco (34-36), hanno confermato l'efficacia del farmaco. Il registro francese ha mostrato una risposta completa e parziale nel 71% dei casi (35), il registro spagnolo nel 77% dei casi (36) e quello tedesco nell'81% dei casi (34). In tutti e tre i registri nazionali il profilo di sicurezza è stato giudicato soddisfacente (34-36).

Recentemente, sono stati pubblicati anche i dati del registro nazionale italiano (37) che include 145 pazienti affetti da LES con manifestazioni refrattarie alla terapia standard. In questo registro RTX veniva somministrato dopo il fallimento di almeno un immunosoppressore e veniva aggiunto o somministrato in sostituzione degli immunosoppressori precedentemente utilizzati. Nel registro venivano adottati tre diversi regimi di somministrazione: il primo prevedeva la somministrazione di RTX (1g) a distanza di due settimane; il secondo 4 infusioni al dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> somministrato a settimane alterne; il terzo, infine, prevedeva la somministrazione di 4 infusioni di RTX (alla dose di 375 mg/m<sup>2</sup>) a settimane alterne, seguite da due ulteriori dosi somministrate a 1 e 2 mesi di distanza dall'ultima somministrazione del farmaco.

Le manifestazioni cliniche che non avevano risposto alla terapia standard e avevano richiesto l'uso di RTX erano renali (50,7%), muscoloscheletriche (26,1%), ematologiche (18,6%), cutanee (8,2%), neuropsichiatriche (6,7%), sierosittiche (3,7%) e vasculitiche viscerali (0,7%). I farmaci utilizzati in associazione a RTX erano corticosteroidi orali (89,7%) e/o somministrati per via endovenosa (7,6%), antimalarici (23,4%) e immunosoppressori (75,9%); questi ultimi erano MMF (27,6%), CYC (13,8%), metotrexate (13,1%), AZA (10,3%), ciclosporina A (9,0%) e luflunomide (0,7%).

Dopo il primo ciclo di trattamento, analizzando i dati provenienti da 134 pazienti, si è evidenziata una risposta completa e parziale complessive del 85,8% dei casi a 12 mesi di follow-up con una risposta completa del 45,5%.

Tra i pazienti con impegno renale è stata osservata una risposta renale completa e parziale complessive nel 94,1% dei pazienti, con una risposta renale completa del 30,9%. Le riacutizzazioni di malattia sono state riscontrate nel 39,5% dei casi e si sono verificate soprattutto nei soggetti non trattati con MMF (34,9% vs 14,8%;  $p=0,011$ ).

Dopo il secondo ciclo di trattamento con RTX, eseguito su 59 pazienti, è stata osservata una risposta

complessiva nell'84,4% dei casi con una risposta completa del 57,5%; l'efficacia di RTX nei pazienti affetti da LN attiva è risultata sovrapponibile al primo ciclo di terapia con una risposta renale completa e parziale del 90% e una risposta renale completa del 60%, così come per le riacutizzazioni di malattia, riportate nel 31,6% dei casi.

Dopo il terzo ciclo di trattamento, a cui sono stati sottoposti il 13 pazienti, è stata ottenuta una risposta complessiva sovrapponibile ai due cicli precedenti (84,6% con una risposta completa del 69,2%). In merito al profilo di sicurezza del farmaco, i dati raccolti suggeriscono una buona tollerabilità del RTX come riportato dagli altri registri europei. La percentuale di infezioni osservata dopo il primo ciclo è stata pari al 16,4% dei casi e, tra queste, quelle a carico dell'apparato respiratorio risultavano essere le più frequenti, seguite dalle infezioni delle vie urinarie e cutanee.

È stato inoltre riscontrato un tasso di infezioni più elevato dopo il 2° e il 3° ciclo di trattamento, probabilmente dovuto all'azione immunosoppressiva prolungata del farmaco; la percentuale di infezioni gravi, definite tali in caso di decesso, ospedalizzazione o terapia antibiotica somministrata per via parenterale, era del 6%. Non sono state infine osservate reazioni infusionali gravi, né decessi, confermando quindi una buona tollerabilità di RTX. In conclusione, nonostante il fallimento degli RCTs, RTX risulta essere ampiamente utilizzato nella pratica clinica; i dati provenienti dai registri europei (34-36) ed italiano (37) confermano l'efficacia e la tollerabilità del farmaco che ad oggi continua ad essere impiegato con modalità *off-label* con successo, soprattutto nell'ambito delle manifestazioni renali, ematologiche e neurologiche del LES.

## BIBLIOGRAFIA

- Bizzarro N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15 year longitudinal study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1158-64.
- Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, et al. Antinuclear antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. *J Autoimmun* 2004; 22: 235-40.
- Villata D, Romelli PB, Savina C, et al. Anti-dsDNA antibody avidity determination by simple reliable ELISA method for SLE diagnosis and monitoring. *Lupus* 2003; 12: 31-6.
- Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, et al. Diagnostic tests for antiribosomal P protein antibodies: a comparative evaluation of immunoblotting and ELISA assays. *J Autoimmun* 2002; 19: 71-7.
- Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, et al. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and association with the IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 975-81.
- Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus: pharmacological developments and recommendations for a therapeutic strategy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 31-41.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
- Wendler J, Burmester GR, Sörensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multi-centre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R80.
- Díez-Morrondo C, Pantoja L, Fernández R, et al. Good response to rituximab in a patient with granulomatosis with polyangiitis and pulmonary, renal manifestations and ophthalmoplegia. *Acta Reumatol Port* 2015; Jun 29 [Epub ahead of print].
- Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fcγ3 genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 455-9.
- Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2652-61.
- Gregersen JW, Jayne DR. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 505-14.
- Emery P, Rigby W, Tak PP, et al. Safety with Ocrelizumab in Rheumatoid Arthritis: Results from the Ocrelizumab Phase III Program. *PLoS One* 2014; 9: e87379.
- Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2368-79.
- Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-13.
- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1542-5.
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913-20.
- Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83.
- Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus

- erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 470-5.
20. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 191-7.
  21. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A, et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 330-4.
  22. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1724-31.
  23. Galarza C, Valencia D, Tobón GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 124-8.
  24. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Long term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826-33.
  25. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009; 18: 67-73.
  26. Lu TY-T, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 482-7.
  27. Melander C, Sallé M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: Early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 18: 67-73.
  28. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: A long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2157-60.
  29. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-23.
  30. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222-33.
  31. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-26.
  32. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280-6.
  33. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673295>.
  34. Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* 2013; 22: 1142-9.
  35. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Auto Immunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-66.
  36. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, et al. *Off-label* use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 468-76.
  37. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of *off-label* use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clinical Exp Rheumatol* 2015; 33: 449-56.

---

# IMPEGNO NEUROPSICHIATRICO NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

A. BORTOLUZZI, M. GOVONI

*UOC Reumatologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna, Cona (FE); Dipartimento di Scienze Mediche,  
Università degli Studi di Ferrara*

Benché l'interessamento neuropsichiatrico (NP) rappresenti una delle manifestazioni più spesso accertate nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) il suo corretto riconoscimento e attribuzione alla malattia rappresenta ancora oggi uno degli aspetti più controversi per il clinico che si confronta con questa complicanza. Si stima che tra il 28% e il 40% delle manifestazioni del LES-NP si collochi prima o al momento della diagnosi e che il 63% avvenga nell'anno successivo all'esordio di malattia.

Gli studi clinici riportano una prevalenza dell'interessamento NP nel LES variabile tra il 21% e il 74,7%. In una metaanalisi condotta da Unterman et al. in cui sono stati presi in considerazione 10 studi prospettici per un campione complessivo 2.049 pazienti lupici la prevalenza di manifestazioni NP è risultata pari al 56% con oltre il 90% delle manifestazioni interessanti il sistema nervoso centrale (SNC) e la restante parte il sistema nervoso periferico (SNP) (1). Le manifestazioni NP più comunemente rilevate sono risultate la cefalea (12,2%), i disturbi dell'umore (7,4%), le convulsioni (7,0%), le disfunzioni cognitive (6,6%) e gli accidenti cerebrovascolari (5,0%), tra le manifestazioni del SNP le più frequenti sono risultate la polineuropatia (1,5%) e la neuropatia dei nervi cranici (1,0%) (1). Questa ampia variabilità nei dati riportati è dovuta, in parte, alla mancanza di definizioni condivise per gli eventi NP ed in parte, alla difficoltà nel determinarne la loro attribuzione alla malattia. Nel 1999, l'ACR ha prodotto un sistema nomenclativo e classificativo di riferimento per 19 sindromi NP (3) definendo per ciascuna di esse criteri di definizione, diagnosi ed esclusione individuando per ciascuna manifestazione possibili fattori confondenti in grado di contribuire all'evento stesso. Il glossario della classificazione ACR, in combinazione con dati clinici, di laboratorio e di neuroimaging, ha reso possibile l'inquadramento delle manifestazioni NP secondo tre tipologie (2):

1) sindrome indotta per la quale sia dimostrabile una relazione causale con il LES, ovvero quando è presente un'incidenza maggiore di tali quadri nei pazienti con LES che non può essere spiegata dalla semplice casualità;

2) sindrome associata la cui eziologia può essere molteplice, non solo riconducibile al lupus, ma anche alla coesistenza di situazioni cliniche e/o soluzioni terapeutiche concomitanti;

3) sindrome secondaria quale risultato di patologie non correlate al LES a espressività neurologica (radicolopatia compressiva), di effetti avversi ai farmaci utilizzati per il trattamento del LES (per esempio l'emorragia intracranica in pazienti in terapia anticoagulante orale), di uno stato di immunosoppressione del paziente stesso, di uno stato di ipofunzione di altri organi con ripercussione sul sistema nervoso centrale o periferico o la conseguenza di un'altra sindrome (per esempio l'insorgenza di una polineuropatia in corso di ipotiroidismo o deficit di vitamina B12).

Diversi studi hanno criticato la nomenclatura ACR (3, 4) e alcuni di essi hanno proposto versioni riviste per la classificazione, sostenendo che la proposta di 19 manifestazioni non permettesse di differenziare i pazienti lupici dai controlli sani.

È un dato di fatto che alcuni quadri più miti con segni e sintomi in parte soggettivi quali l'emicrania, le disfunzioni cognitive minori e le alterazioni del tono umore siano più difficili da diagnosticare e collocare, sia per la mancanza di un gold standard diagnostico, sia per l'elevata prevalenza di tali affezioni nella popolazione generale (5).

Se consideriamo la cefalea, ad esempio, osserviamo come questa sia stata considerata una delle più frequenti manifestazioni ascritte al LESNP. Peraltro la definizione stessa di cefalea lupica risulta piuttosto approssimativa e quella derivata dallo SLEDAI-2K prevederebbe la presenza di una cefalea grave, persistente, anche di tipo emicranico, non responsiva agli analgesici oppiacei.

Un recente studio prospettico condotto da Hanly et al. ha riconsiderato nel dettaglio questa complicanza. In questo studio per la prima volta la cefalea viene distinta in sottogruppi accuratamente definiti (emicranica, a grappolo, tensiva, aspecifica intrattabile e ipertensione endocranica) e valutata prospetticamente studiando correlazioni cliniche e

sierologiche. Lo studio è stato realizzato includendo 788 manifestazioni cefalalgiche registrate in una popolazione di 1.732 pazienti seguiti per un periodo di 12 anni (7).

Al momento dell'arruolamento, il 17,8% dei pazienti presentava cefalea, la prevalenza aumentava al 58% dopo 10 anni. Solo l'1,5% dei pazienti aveva una cefalea come identificata dallo SLEDAI-2K. Sulla base di dati consistenti gli autori concludono che la cefalea nel LES non si correla a qualsiasi altra manifestazione riferibile a riacutizzazione/attività di malattia e nel 56,1% dei pazienti il disturbo tende a risolversi nel follow-up (7).

Anche i difetti cognitivi sono relativamente comuni nei pazienti lupici con un'incidenza variabile dal 21% all'80%. Sebbene il meccanismo patogenetico sottostante non sia stato ancora chiarito, alcuni dati mostrano una correlazione con la positività per gli anticorpi antifosfolipidi, l'attività della malattia ed il danno cronico. I disturbi psichiatrici, specialmente quando appaiono come manifestazioni sfumate, rappresentano un altro argomento controverso oltre che una zona grigia per il clinico (6). La prevalenza stimata di sindromi psichiatriche è estremamente eterogenea. I disturbi del tono dell'umore, in particolare quelli di tipo depressivo, sono stati riportati nel 6-44% dei pazienti con LES, l'ansia nel 13-27%.

Distinguere tra quadri psicopatologici a carattere ansioso-depressivo derivanti dalla malattia organica sottostante e quelli correlati all'influenza negativa della malattia cronica stessa è molto complesso e talvolta impossibile. In uno scenario tanto articolato, una diagnosi differenziale accurata e il riconoscimento della manifestazione NP come primaria, LES indotta o secondaria e LES associata, è mandatorio prima che qualsiasi approccio terapeutico possa essere intrapreso (8, 9).

In questo'ottica, uno studio multicentrico condotto dal gruppo di studio italiano per il LESNP sotto l'egida della Società Italiana di Reumatologia ha permesso di mettere a punto un algoritmo di attribuzione in grado di supportare il clinico nell'approccio ai quadri NP osservati nel LES. Dopo un processo di realizzazione costituito da tre fasi (revisione della letteratura, identificazione delle potenziali variabili di attribuzione ed applicazione ad una coorte monocentrica retrospettiva) è stato elaborato il modello finale.

Il modello di attribuzione ha affrontato e si basa su quattro temi:

- 1) il rapporto temporale degli eventi NP rispetto alla diagnosi di LES;
- 2) l'identificazione di eventi NP minori o comuni;
- 3) il riconoscimento di fattori confondenti (cioè

eziologie alternative derivati dal glossario ACR);

- 4) la ponderazione di fattori favorenti rappresentati da variabili cliniche e non cliniche in grado di sostenere l'attribuzione al LES e derivate dalle raccomandazioni EULAR sul LESNP e dall'opinione degli esperti (10).

L'applicabilità di tale algoritmo in coorte più ampie e multi-etniche, oltre che la validità in termini prospettici e tutt'ora oggetto di studio.

È chiaro come l'importanza di una corretta attribuzione degli eventi NP sia fondamentale per la cura del singolo paziente ed nella pratica assista il clinico nel percorso terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 1-11.
2. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
3. Nived O, Sturfelt G, Liang MH, De Pablo P. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. *Lupus* 2003; 12: 872-6.
4. Sciascia S, Bertolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 426-9.
5. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 419-23.
6. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
7. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keefe AG, Gordon C, Bae S-C, Sanchez-Guerrero J, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2887-97.
8. Hanly JG. Attribution in the assessment of nervous system disease in SLE. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54: 755-6.
9. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas J-A, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; 31: 2156-62.
10. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, Caniatti L, Conti F, De Vita S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54: 891-8.

---

# MODIFICAZIONE DEI DISTURBI NEUROCOGNITIVI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO LONGITUDINALE A 10 ANNI

F. CECCARELLI<sup>1</sup>, C. PIRONE<sup>1</sup>, C. PERRICONE<sup>1</sup>, L. MASSARO<sup>1</sup>, C. ALESSANDRI<sup>1</sup>, C. MINA<sup>2</sup>, M. MARIANETTI<sup>2</sup>, F.R. SPINELLI<sup>1</sup>, G. VALESINI<sup>1</sup>, F. CONTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neurologia e ORL, Sapienza Università di Roma*

**Scopo del lavoro.** Nell'ambito delle molteplici manifestazioni neuropsichiatriche del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), i disturbi neurocognitivi sono descritti in una percentuale di pazienti variabile fra il 3 e l'80%. In particolare, sono stati descritti deficit delle funzioni di attenzione, apprendimento, fluenza verbale e non verbale, linguaggio, competenze visuo-spaziali, e funzioni esecutive, suggerendo un danno frontale-sottocorticale.

La maggior parte degli studi condotti finora si caratterizzano per un disegno trasversale; solo tre studi hanno previsto una valutazione longitudinale, con un follow-up massimo di 5 anni, suggerendo la stabilità di disturbi neurocognitivi. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la modificazione a lungo termine di queste manifestazioni in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES.

**Materiali e Metodi.** 43 pazienti affetti da LES (M/F 5/38; età media 45.7±10.1 anni; durata media malattia 230.8±74.3 mesi) sono stati valutati al basale (T0) e dopo 10 anni (T1). Il protocollo di studio prevedeva la raccolta dei principali dati anamnestici e la determinazione dei seguenti autoanticorpi: antinucleo, anti-dsDNA, anti-cardiolipina, anti-B2 Glicoproteina I, e Lupus Anticoagulant (LA). L'attività di malattia ed il danno cronico sono stati valutati rispettivamente con gli indici SLEDAI-2K e SDI. Una specifica batteria di test, disegnata per la valutazione di disturbi frontali-sottocorticali in 5 domini (memoria, attenzione, ragionamento astratto, funzioni esecutive e visuo-spaziali) è stata somministrata a tutti i pazienti dallo stesso operatore al T0 e al T1. Per il singolo pa-

ziente, i punteggi grezzi di ogni test sono stati confrontati con le medie della popolazione sana, poi trasformati in punteggi Z (deviazione dalla media), ed infine, sommati per ottenere un punteggio relativo alla Disfunzione Cognitiva Globale (GCDs).

**Risultati.** La presenza di disturbi cognitivi è stata identificata nel 20.9% dei pazienti al T0 e nel 13.9% al T1. Tali disturbi risultavano prevalentemente di grado lieve al T0 (55.5% dei casi) e lieve/moderato al T1 (36.3%). La valutazione eseguita dopo 10 anni ha mostrato un peggioramento delle funzioni cognitive solo nel 10% dei soggetti. Tutti i domini risultavano migliorati al T1, con una differenza significativa per le funzioni esecutive (P=0.04). L'analisi multivariata ha evidenziato un'associazione significativa fra la presenza di dislipidemia ed il coinvolgimento di tutti i domini, ad eccezione di quello all'attenzione. Il peggioramento delle funzioni visuospatiali risultava associato alla positività per LA (P=0.04).

**Conclusioni.** Nel presente studio prospettico abbiamo valutato per la prima volta l'andamento a lungo termine dei disturbi neurocognitivi in pazienti affetti da LES. Solo una ridotta percentuale di pazienti aveva presentato un peggioramento delle funzioni cognitive dopo 10 anni. Al contrario, si registrava il miglioramento di tutte le funzioni cognitive, con una differenza significativa per quelle esecutive. Questi risultati suggeriscono come un appropriato management della malattia sia in grado di controllarne i disturbi cognitivi.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Disturbi neurologici, Disturbi cognitivi.*

# FATTORI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO PRECOCE DI DANNO D'ORGANO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RISULTATI PRELIMINARI DELL'EARLY LUPUS PROJECT A 12 MESI DI FOLLOW-UP

M. PIGA<sup>1</sup>, F. FIGUS<sup>1</sup>, G.D. SEBASTIANI<sup>2</sup>, I. PREVETE<sup>2</sup>, A. IULIANO<sup>2</sup>, F. BELLISAI<sup>3</sup>, S. BETTIO<sup>4</sup>, A. BORTOLUZZI<sup>5</sup>, L. COLADONATO<sup>6</sup>, M. MOSCA<sup>7</sup>, F.R. SPINELLI<sup>8</sup>, A. MATHIEU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Cagliari; <sup>2</sup>Ospedale San Camillo, Roma; <sup>3</sup>Università di Siena; <sup>4</sup>Università di Padova; <sup>5</sup>Università di Ferrara; <sup>6</sup>Università di Bari; <sup>7</sup>Università di Pisa; <sup>8</sup>Università La Sapienza, Roma

**Scopo dello studio.** La prevenzione del danno d'organo è uno degli obiettivi del trattamento nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Pochi studi hanno indagato i fattori associati allo sviluppo di danno nelle fasi iniziali della malattia. Lo scopo di questo studio è valutare i fattori di rischio per lo sviluppo di danno d'organo nell'Early Lupus Project, una inception cohort di pazienti con diagnosi precoce di malattia (entro 12 mesi dalla comparsa del 4 criterio ACR 1997).

**Materiali e Metodi.** Descriviamo lo sviluppo e la progressione del danno d'organo, valutato attraverso l'indice SLICC/Damage Index (SDI), entro i primi 12 mesi di malattia. L'SDI tiene conto del danno irreversibile verificatosi dopo l'insorgenza del LES per cui il suo punteggio è pari a zero all'esordio della malattia.

Attraverso un'analisi univariata e un modello di regressione logistica stepwise, abbiamo valutato il rischio associato alla presenza di variabili registrate al momento dell'arruolamento (demografiche, sierologiche, cliniche in accordo con i domini del BILAG2004, attività di malattia valutata con l'ECLAM) nello sviluppo di danno (SDI da 0 a ?1) entro 12 mesi dalla diagnosi. L'odd ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (95%CI) è stato calcolato. Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0.05$ .

**Risultati.** Su 163 pazienti arruolati al 31 dicembre 2014, 119 (93.3% Caucasici, 18 maschi) sono risultati eleggibili allo studio avendo un follow-up superiore  $\geq 12$  mesi di malattia. L'età media e la durata media di malattia al momento del riconoscimento di almeno 4 criteri classificativi ACR 1997 erano  $36.7 \pm 14.1$  anni e  $2.5 \pm 3.9$  mesi (mediana = 1; interquartile range 0-3.1), rispettivamente. Dopo 6

**Tabella 1** - Distribution at 6 and 12 months and prevalence of organ damage stratified according to the SDI domains at 12 months of disease.

Prevalence (patients)	
<b>SLICC 6 Months (median; IR range)</b>	<b>0 (0-0)</b>
SLICC = 0	76.5% (91)
SLICC = 1	16.8% (20)
SLICC > 1	6.7% (8)
<b>SLICC 12 Months (median; IR range)</b>	<b>0 (0-1)</b>
SLICC = 0	73.9% (88)
SLICC = 1	18.5% (22)
SLICC > 1	7.6% (9)
<b>SDI domains Neuropsychiatric</b>	<b>10.1% (12)</b>
Cerebrovascular accident	5.9% (7)
Cognitive impairment	3.4% (4)
Peripheral neuropathy	1.7% (2)
Psychosis	0.8% (1)
<b>Ocular</b>	<b>5.9% (7)</b>
Cataract	3.4% (4)
Retinal change	2.5% (3)
<b>Miscellanea</b>	<b>5.0% (6)</b>
Malignancy	4.2% (5)
Diabetes	0.8% (1)
<b>Cardiac</b>	<b>3.4% (4)</b>
Pericarditis or pericardiectomy	1.7% (2)
Myocardial infarction	0.8% (1)
Valvular disease	0.8% (1)
<b>Peripheral Vascular</b>	<b>3.4% (4)</b>
Venous thrombosis with swelling, ulceration	3.4% (4)
<b>Pulmonary</b>	<b>2.5% (3)</b>
Pleural fibrosis	2.5% (3)
Pulmonary fibrosis	0.8% (1)
<b>Musculoskeletal</b>	<b>2.5% (3)</b>
Deforming or erosive arthritis	1.7% (2)
Muscle atrophy or weakness	0.8% (1)
<b>Renal</b>	<b>2.5% (3)</b>
Proteinuria $\geq 3.5$ gm/24 hours	1.7% (2)
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	0.8% (1)
<b>Mucocutaneous</b>	<b>1.7% (2)</b>
Scarring chronic alopecia	1.7% (2)



e 12 mesi di malattia 28 (23.5%) e 31 (26.0%) pazienti, rispettivamente, presentavano un punteggio SDI  $\geq 1$  (Tabella I).

Il riscontro di dislipidemia ( $p=0.01$ ), positività per anticorpi anti-Beta2glicoproteina ( $p=0.02$ ), coinvolgimento cardiorespiratorio ( $p=0.02$ ), elevata attività di malattia calcolata con l'ECLAM ( $p=0.05$ ) all'arruolamento sono risultati associati alla sviluppo di danno d'organo precoce all'analisi univariata, ma solo una età più anziana alla diagnosi ( $p<0.01$ ; OR 1.1 95% CI 1.0-1.3), un elevato numero di manifestazioni cliniche in accordo con i domini del BILAG2004 ( $p<0.01$ ; OR 1.7 95% CI 1.2-2.4) e il coinvolgimento neuropsichiatrico all'arruolamento ( $p<0.01$ ; OR 6.7 95% CI 1.4-

32.2) sono risultati i fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo precoce di danno d'organo.

Nessuna influenza del trattamento instaurato al basale sullo sviluppo del danno d'organo è stata rilevata nella nostra coorte, probabilmente perché esso influisce maggiormente sullo sviluppo tardivo del danno.

**Conclusioni.** Il danno d'organo si manifesta precocemente nei pazienti con LES. Al fine di istaurare strategie volte alla prevenzione del danno d'organo è necessario individuare quali sono le manifestazioni cliniche e i fattori di rischio ad esso.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Danno, Diagnosi precoce.*

# RUOLO DELL'INTERLEUCHINA 32 NELLA PATOGENESI DELLA NEFRITE LUPICA

S. TRUGLIA<sup>1</sup>, C. ALESSANDRI<sup>1</sup>, F. CICCIA<sup>1</sup>, A. RIZZO<sup>3</sup>, T. COLASANTI<sup>1</sup>, F. MIRANDA<sup>1</sup>, F.R. SPINELLI<sup>1</sup>, F. CECCARELLI<sup>1</sup>, G. TRIOLO<sup>2</sup>, G. VALESINI<sup>1</sup>, F. CONTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Reumatologia, Palermo; <sup>3</sup>Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

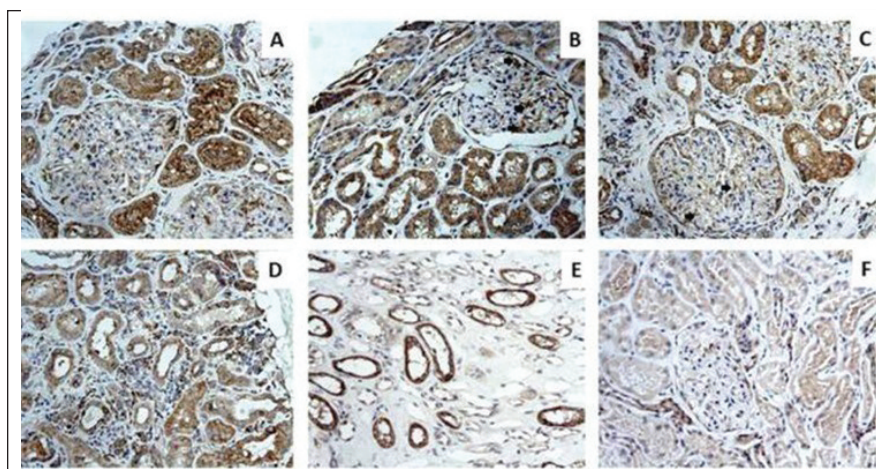
La nefrite lupica (NL) colpisce il 70% dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità in questi pazienti. Diversi studi hanno dimostrato come le citochine giochino un ruolo importante nella patogenesi della NL. L'interleuchina 32 (IL32) è una citochina che svolge un ruolo importante sia nell'immunità innata che in quella adattiva; essa è un mediatore pro-infiammatorio e pro-apoptotico ed è stata associata a diverse patologie come le infezioni, le malattie infiammatorie croniche e i tumori. IL32 induce la maturazione e l'attivazione delle cellule dendritiche, conseguente polarizzazione Th1 e Th17 e attivazione endoteliale; l'aumento intracellulare di IL32 aggrava la secrezione di collagenasi interstiziali, gelatinasi e collagenasi 3 che sono implicate nel danno della membrana basale glomerulare.

Valutare la concentrazione sierica di IL32 e la sua espressione in sezioni di biopsie renali in pazienti con NL.

I campioni di siero sono stati ottenuti da 28 pazienti

con NL, 30 pazienti affetti da LES senza coinvolgimento renale e 10 controlli sani (HC) appaiati per sesso ed età. I sieri sono stati raccolti e conservati a -20 ° C fino al momento dell'uso. Le concentrazioni sieriche IL32 sono state misurate utilizzando un Kit ELISA commerciale ( R&D System). Inoltre è stata eseguita l'analisi immunohistochimica con anticorpi monoclonali anti-IL32 (Biolegend) sulle sezioni istologiche di 20 biopsie renali di pazienti affetti da NL sottoposti a biopsia per scopi diagnostici. Come controlli, sono state utilizzate le sezioni di tessuto renale sano di pazienti nefrectomizzati per neoplasia renale.

I pazienti affetti da NL (2 maschi e 26 donne) avevano un'età media alla biopsia di  $36,8 \pm 11,5$  anni e una durata media di malattia di  $9,74 \pm 11,42$  anni. I pazienti con LES senza coinvolgimento renale (3 maschi e 27 femmine) avevano una età media di 46 anni  $\pm 17$  ed una durata media di malattia di  $18 \pm 7$  anni. I livelli sierici di IL32 erano significativamente più alti nei pazienti con NL (mediana 2210, IQR 2.404 pg/ml) rispetto ai pazienti affetti da LES



**Figura 1** - Espressione di IL32 in sezioni istologiche renali di pazienti affetti da LES (A-E) e in controlli sani (F).

senza coinvolgimento renale (mediana 1254, IQR 1334 pg/ml) ( $p=0,019$ ).

Non è emersa nessuna differenza significativa nei livelli sierici di IL32 tra i pazienti con NL e HC. L'IL32 è risultata più espressa nelle biopsie dei pazienti con NL rispetto ai HC e soprattutto nella III e IV classe (Figura 1). In particolare, l'IL32 era espressa a livello delle cellule epiteliali dei tubuli prossimali e distali, delle cellule mesangiali e del-

le cellule mononucleate dell'infiltrato infiammatorio interstiziale peritubulare.

I dati di questo studio mostrano aumentati livelli sierici di IL32 e un'aumentata espressione di questa citochina nel tessuto renale di pazienti affetti da NL, suggerendo un possibile ruolo dell'IL32 nella NL.

**Keywords:** *Nefrite lupica, Interleuchina 32, LES.*

# VARIANTI GENETICHE DI TRPC6 E SVILUPPO DI NEUROLES

G. RAMIREZ<sup>1</sup>, C. LANZANI<sup>2</sup>, E.P. BOZZOLO<sup>1</sup>, L. CITTERIO<sup>1</sup>, L. ZAGATO<sup>1</sup>, N. CASAMASSIMA<sup>1</sup>, V. CANTI<sup>1</sup>, M.G. SABBADINI<sup>1</sup>, P. ROVERE-QUERINI<sup>1</sup>, P. MANUNTA<sup>1</sup>, A.A. MANFREDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Medicina Interna ad Indirizzo Immunologico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

<sup>2</sup>U.O. Nefrologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

**Scopo del lavoro.** Negli ultimi anni è stata individuata una forte associazione tra un gruppo di geni legati al controllo della risposta immunitaria innata e acquisita e lo sviluppo di lupus eritematoso sistemico (LES). L'identificazione delle variabili genetiche implicate nella suscettibilità allo sviluppo di specifiche manifestazioni di malattia, come la nefrite lupica (NL) o il neuroLES, è invece tuttora incompleta e in rapida evoluzione. Il gene TRPC6 (transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6) codifica per un canale del calcio, strategicamente espresso in numerosi tessuti chiave come il polmone, il rene e l'encefalo, dove svolge un ruolo essenziale nella modulazione della risposta all'ischemia-riperfusion. In questo lavoro abbiamo indagato la presenza di possibili associazioni tra un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) di questo gene e lo sviluppo di neuroLES. **Materiali e Metodi.** Abbiamo reclutato 106 pazienti affetti da LES secondo i criteri ACR 1997 (95 donne, 11 uomini). Nell'ambito di questo gruppo, 27 pazienti avevano sviluppato manifestazioni neuropsichiatriche secondarie al LES (secondo la classificazione ACR 1999) durante un follow-up pluriennale. Tutti i pazienti sono stati genotipizzati per lo SNP TRPC6 rs7925662. Le frequenze alleliche riscontrate sono state confrontate con quelle di popolazioni caucasiche e italiane di riferimento. Abbiamo quindi costruito una curva di Kaplan-Meier per valutare la possibile associazione tra le varianti alleliche dello SNP in questione e lo sviluppo di neuroLES, considerando la presenza di ipertensione e di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi come covariate e potenziali fattori confondenti.

**Risultati.** Eventi ischemici cerebrali, epilessia, neuropatie periferiche e cefalea lupica sono state le più frequenti manifestazioni neurologiche riscontrate (Fig. 1A). Le frequenze alleliche di TRPC6 rs7925662 sono risultate in equilibrio di Hardy-Weinberg e non significativamente diverse da quelle delle popolazioni di riferimento. I pazienti portatori del genotipo TT (wild-type) sono risultati a

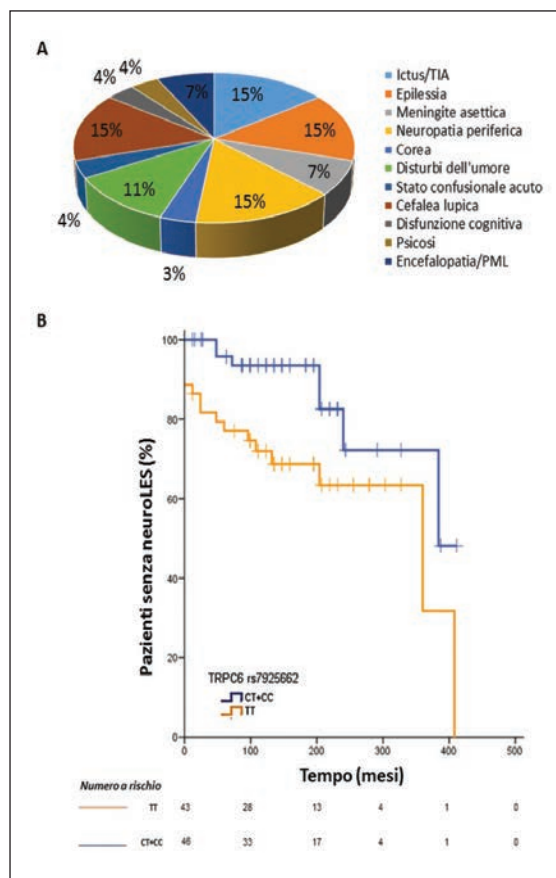


Figura 1

maggior rischio di sviluppo di neuroLES (Fig. 1B) rispetto ai pazienti con almeno un allele C (Log-Rank: 6,521;  $p=0,011$ , OR=3,285, IC 95%: 1,277-8,447), mentre non sono state rilevate associazioni con il rischio di NL.

**Conclusioni.** TRPC6 è coinvolto nella suscettibilità allo sviluppo di neuroLES, forse a causa del suo ruolo nella modulazione della risposta al danno ipossico, che svolge verosimilmente un ruolo patogenetico centrale in questo particolare contesto nosologico.

**Keywords:** Neurolupus, Genetica, TRPC6.

## **MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO**

*Moderatori: G. Minisola (Roma), L. Sinigaglia (Milano)*

- Soglia diagnostica e soglia terapeutica  
*M. Rossini (Verona)*
- Osteoporosi maschile  
*G. Bianchi (Genova)*
- Osteoporosi e osteoartrosi: due patologie a confronto  
*B. Frediani (Siena)*

### **COMUNICAZIONI**

- Prevenzione della perdita ossea indotta dalla terapia con inibitori delle aromatasi (cancer treatment induced bone loss, CTIBL) in donne con CA mammario iniziale: confronto tra denosumab e neridronato  
*E. Bruschi, C. Casu, L. Belloli, V. Campanella, E. Schito, D. Filippini, M. Muscarà, O.M. Epis*  
(Milano)
- Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa  
*A. Giollo<sup>1</sup>, D. Gatti<sup>1</sup>, M. El Ghoch<sup>2</sup>, O. Viapiana<sup>1</sup>, A. Ruocco<sup>2</sup>, E. Chignola<sup>2</sup>, L. Idolazzi<sup>1</sup>, M. Rossini<sup>1</sup>, S. Adami<sup>1</sup>, R. Dalle Grave<sup>2</sup>*  
(<sup>1</sup>Verona, <sup>2</sup>Garda, VR)

---

# SOGLIA DIAGNOSTICA E SOGLIA TERAPEUTICA

M. ROSSINI, D. GATTI, O. VIAPIANA, L. IDOLAZZI, S. ADAMI

*UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona*

Sui criteri per la diagnosi di osteoporosi c'è abbastanza consenso: Tscore <-2,5 o pregressa frattura osteoporotica. Va solo ricordato che prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi devono essere praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale per escludere eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva, od altre patologie che si manifestano pure con ridotta densità minerale ossea (es. osteomalacia) o con fratture da fragilità (es. metastasi ossee).

Più difficile è definire e condividere la soglia del trattamento ovvero chi trattare. Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e quella sociale deve tener conto di aspetti di farmacoeconomia. In Italia la nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat (NNT) per prevenire un evento fratturativo ragionevolmente accettabile* e giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. La valutazione del rischio di frattura e quindi la definizione di una soglia di intervento sono complicate dall'interagire di più fattori di rischio per frattura, oltre che dal diverso profilo di efficacia, di aderenza e di sicurezza ed infine dal diverso costo dei farmaci disponibili. Va innanzitutto sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura da fragilità,

soprattutto se vertebrale o femorale, e/o riduzione della densità ossea valutata mediante DXA. Per tali motivi appare prima di tutto giustificato il trattamento in prevenzione secondaria di soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o femorali con dimostrata riduzione della densità ossea. In prevenzione primaria, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età  $\geq 50$  anni la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrici, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. È opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di intraprendere o meno un trattamento.

La recente revisione della nota 79, alla quale ha contribuito il Gruppo di Studio SIR "Osteoporosi e Malattie Metaboliche dello Scheletro", è ispirata a questo principio ed ha cercato di considerare i principali, i più documentati ed il maggior numero di fattori di rischio di frattura osteoporotica.

Va inoltre ricordato che il fine ultimo della nota 79 è quello di migliorare, alla luce delle conoscenze disponibili, l'appropriatezza del trattamento. La definizione di appropriatezza comprende aspetti legati all'interesse del malato, in termini di bilancio rischi/benefici del trattamento, ma anche aspetti sociali, legati ad un corretto impiego delle risorse, purtroppo limitate. La valutazione dell'opportunità di un trattamento farmacologico, anche nel campo dell'osteoporosi, è complessa, derivando dal convergere di fattori legati ai farmaci (evidenze di efficacia, dati di safety, credibilità in termini di praticabilità e di prolungata aderenza, costi) ma anche ai pazienti (rischio di frattura, comorbilità, ecc.). In particolare un'accurata valutazione del rischio di frattura del paziente è altrettanto importante quanto la scelta di un trattamento efficace. Se trattiamo pazienti a basso rischio dobbiamo trattarne migliaia per prevenire, in questo caso, una frattura osteoporotica: questo NNT equivale pressoché al *Number Needed to Harm (NNH)*, cioè alla probabilità

di avere un grave effetto collaterale in seguito al trattamento. Per un rischio di frattura osteoporotica più elevato invece l'NNT è dell'ordine di decine, molto più basso dell'NNH correlato ai farmaci attualmente disponibili e comportante un costo inferiore a quello della frattura. Per rischi di frattura particolarmente elevati l'NNT diventa così ridotto da consentire anche l'uso di farmaci più costosi, purché più efficaci. A quest'ultima condizione vanno anche riservati i farmaci con i più gravi, peggio se anche comuni, effetti collaterali, ovviamente in assenza di alternative.

Anche la nuova nota, come la precedente, considera come validi criteri di accesso alla terapia a carico del SSN i più importanti e validati fattori di rischio non modificabili di frattura osteoporotica. È stato innanzitutto conservato della vecchia nota il criterio più importante che ha consentito sino ad ora di identificare, meglio che in altri Paesi Europei (1), i pazienti a maggior rischio di frattura osteoporotica: la pregressa frattura vertebrale o di femore. È stata inoltre confermata la considerazione del numero di pregresse fratture vertebrali o di femore, notoriamente condizionanti il rischio di recidiva o di fratture di altre sedi scheletriche (2). Si è tuttavia ritenuto di semplificare il criterio diagnostico morfometrico vertebrale, limitandosi alla definizione di frattura secondo Genant (riduzione di almeno il 20% dell'altezza del corpo vertebrale) (3), senza pretendere il grading della frattura, poco impiegato nella pratica clinica.

Sempre in termini di prevenzione secondaria nella nuova nota vi è l'innovativo riconoscimento dell'importanza, al pari della pregressa frattura di polso, anche di fratture osteoporotiche di altre sedi scheletriche (4). È evidente, ad esempio, che anche una frattura osteoporotica di omero o di costole è predittiva di altre fratture osteoporotiche e va considerata quanto quella di polso. Pertanto, in presenza anamnestica di qualsiasi frattura osteoporotica, anche non vertebrale o non femorale, purché sia documentata densitometricamente una significativa condizione osteoporotica, viene garantita la possibilità di fare prevenzione secondaria, indipendentemente dall'età.

Anche la nuova nota 79 prevede occasioni di prevenzione primaria, cioè anche prima di un evento fratturativo, in particolare in donne in postmenopausa (anche se precoce o anticipata perché è stato tolto il precedente discutibile requisito di avere almeno 50 anni) od in uomini di età superiore ai 50 anni, purché ad elevato rischio di frattura.

Indiscusso e pertanto confermato nella nuova nota come importante fattore di rischio di frattura osteoporotica il criterio del trattamento corticosteroidico,

anche in assenza di pregresse fratture o solo in previsione, includendo nel dosaggio considerato anche i 5 mg di prednisone o equivalenti, frequentemente usati nella pratica clinica.

Tra le novità principali della rivista nota 79 vi è la considerazione di una nuova condizione iatrogena di rischio di frattura. In particolare vi è il riconoscimento dell'accesso al trattamento ed alla prevenzione dell'osteoporosi a carico del SSN di pazienti a rischio perché in blocco ormonale adiuvante, come ad esempio pazienti in trattamento di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata o in trattamento con inibitori dell'aromatasi per carcinoma al seno (5). Sono numerose infatti le evidenze disponibili circa l'effetto osteopenizzante e l'aumento del rischio di frattura osteoporotica di pazienti neoplastici in trattamento di blocco ormonale. A ciò si aggiungono le evidenze che l'aumento del riassorbimento osseo conseguente a questi trattamenti favorirebbe l'homing e la replicazione delle cellule metastatiche, per cui un trattamento anti-riassorbitivo in questi pazienti potrebbe anche avere un effetto adiuvante.

Tra le più importanti novità della nuova nota vi è la possibilità di considerare, ai fini della prescrivibilità, anche i risultati densitometrici alla colonna, notoriamente, quando accurati, più predittivi di fratture vertebrali rispetto a quelli al femore (6), i soli fino ad ora utilizzabili ai fini della nota. Considerata la migliorata disponibilità di strumentazione Dual X Ray Absorptiometry (DXA) si è ritenuto di applicare le raccomandazioni della Società Internazionale di Densitometria Clinica (7), che indica come più appropriato ai fini della decisione terapeutica l'utilizzo dei risultati DXA alla colonna ed al femore, anche in considerazione delle documentazioni di efficacia dei farmaci attualmente disponibili. Sono pertanto stati esclusi i criteri ultrasonografici ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN, senza togliere all'ultrasonografia ossea il riconosciuto valore predittivo del rischio di frattura e le peculiari potenzialità per strategie di screening.

Un'altra importante nuova possibilità di trattare adeguatamente i pazienti a rischio di frattura osteoporotica deriva dal riconoscimento nella nuova nota dell'importanza di altre comorbidità, oltre a quelle reumatiche (artriti ed altre connettiviti) già considerate dalla precedente nota: in particolare negli ultimi anni è stato documentato un significativo aumento del rischio di frattura osteoporotica in presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie intestinali croniche, diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, AIDS, sclerosi multipla, morbo di Parkinson ed altre condizioni di grave di-

sabilità motoria (8-11). Una documentata significativa condizione osteoporotica associata ad una di queste comorbidità, come a familiarità per fratture di vertebre o femore, giustifica un trattamento a carico del SSN.

Un limite della precedente nota, come recentemente evidenziato da una revisione della gestione dell'osteoporosi nei vari Paesi europei (12), era anche la mancata classificazione dei farmaci in linee di trattamento. Questo si presta a discutibili semplificazioni da parte di farmaco-economisti o contribuisce a determinare un imbarazzante comportamento disomogeneo del prescrittore in Italia di fronte alle stesse pazienti o determina poco razionali posizionamenti dell'uso dei vari farmaci in relazione al rischio di frattura. Nella nuova nota si forniscono pertanto indicazioni sui farmaci di I, II o III livello nelle diverse condizioni di rischio, sulla base fondamentalmente di 3 criteri: le evidenze di efficacia antifratturativa, in particolare nelle diverse forme di osteoporosi se disponibili; il costo, corretto per l'efficacia, per frattura prevenuta (13); l'esperienza in termini di safety, considerando anche il diverso significato clinico e la diversa incidenza degli effetti collaterali noti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8: 136.
2. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2395-411.
3. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
4. FitzGerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, LaCroix AZ, Hosmer DW Jr, Hooven FH, Gehlbach SH. GLOW Investigators. Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1907-15.
5. Coleman R, et al. Bone health in cancer patients: ES-MO Clinical Practice Guidelines. *Ann Onc* 2014; 25 (Suppl. 3): iii124-37.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9.
7. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *JCD* 2013; 16: 455-67.
8. Dennison EM et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone* 2012; 50: 1288-93.
9. Reyes C, et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1751-8.
10. Gregson CL, Dennison EM, Compston JE, Adami S, Adachi JD, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Greenspan SL, Hooven FH, LaCroix AZ, Nieves JW, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Wyman A, Cooper C. GLOW Investigators. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 85-95.
11. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM. Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305: 2184-92.
12. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, Lems WF, McCloskey EV, Rizzoli R, Stenmark J. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 144.
13. Adami S, et al. Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursement Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 195-200.



---

# **OSTEOPOROSI MASCHILE**

**G. BIANCHI**

*Genova*

Non pervenuto

---

# **OSTEOPOROSI E OSTEOARTROSI: DUE PATOLOGIE A CONFRONTO**

**B. FREDIANI**

*Siena*

Non pervenuto

# PREVENZIONE DELLA PERDITA OSSEA INDOTTA DALLA TERAPIA CON INIBITORI DELLE AROMATASI (CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS, CTIBL) IN DONNE CON CA MAMMARIO INIZIALE: CONFRONTO TRA DENOSUMAB E NERIDRONATO

E. BRUSCHI, C. CASU, L. BELLOLI, V. CAMPANELLA, E. SCHITO, D. FILIPPINI, M. MUSCARÀ, O.M. EPIS

AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

**Scopo del lavoro.** Nelle donne con carcinoma mammario la velocità di perdita ossea è significativamente maggiore rispetto alle donne in menopausa fisiologica, a causa dell'effetto di numerosi fattori, quali inibitori dell'aromatasi (AI), menopausa indotta dalla chemioterapia, GnRH. Numerosi studi hanno dimostrato che entrambe le classi di AI incrementano la perdita ossea ed il rischio di fratture da fragilità.

Basandosi sulle evidenze disponibili, le più recenti linee guida e raccomandazioni sottolineano l'importanza di riconoscere e prevenire la perdita di massa ossea legata alla terapia con IA.

Obiettivo dello studio è stato quello di confrontare l'efficacia sulla prevenzione della perdita di massa ossea in donne in post-menopausa e con carcinoma della mammella, in terapia con IA, di 2 farmaci antiriassorbitivi, con diverso meccanismo d'azione: Denosumab e Neridronato.

**Materiali e Metodi.** Nello studio sono state incluse donne con ca mammella non metastatico, in post-menopausa, con BMD lombare o femorale  $<-1$  e almeno un fattore di rischio tra: pregresse fratture da fragilità dopo i 50 anni, familiarità per frattura femorale, assunzione giornaliera di alcol  $>3$  unità, pregressa assunzione di glucocorticoidi per almeno 6 mesi, fumo, basso BMI ( $<22$  kg/m<sup>2</sup>)  
Criteri di esclusione: terapia in atto con bisfosfonati; metastasi ossee; insufficienza renale di grado severo, osteomalacia, epatopatia, alcolismo.

Le pazienti (pz) eleggibili, sono state assegnate a due gruppi di trattamento:

- 1) Denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi.
- 2) neridronato 50 mg ev ogni 2 mesi.

Entrambi associati a supplementazione di calcio e vitamina D, in quantità sufficiente per mantenere i livelli di 25 OH vitamina D superiori a 30 ng/ml.

**Risultati.** Sono state valutate 53 donne, 32 trattate con neridronato (età media 73,3 $\pm$ 8,7 anni) e 21 con denosumab (73,3 $\pm$ 8,7 anni), in terapia con IA da 30,3 $\pm$ 20,6 mesi nel primo gruppo, e 18,2 $\pm$ 16,6 nel secondo.

I risultati della MOC basale e dopo 18 mesi sono riportati in tabella.

Neridronato	T0	T18 mesi	p
T-score lombare	-2,1 $\pm$ 0,9	-2,0 $\pm$ 0,9	0,67
T-score femore totale	-1,8 $\pm$ 0,7	-1,5 $\pm$ 0,7	0,20
T-score femore neck	-1,9 $\pm$ 0,6	-2,0 $\pm$ 0,8	0,58
Denosumab			
T-score lombare	-2,1 $\pm$ 1,4	-1,5 $\pm$ 1,3	0,26
T-score femore totale	-1,9 $\pm$ 1,0	-1,5 $\pm$ 1,0	0,28
T-score femore neck	-2,2 $\pm$ 1,2	-1,9 $\pm$ 1,2	0,47

La variazione della densitometria non raggiunge la significatività statistica, anche a causa della ridotta casistica, ma mostra un trend di miglioramento nel gruppo trattato con Denosumab.

**Conclusioni.** Sia neridronato sia denosumab si sono confermati efficaci nel prevenire la perdita di massa ossea nelle donne in menopausa in terapia con inibitori aromatasi, sebbene la variazione della densitometria non risulti statisticamente significativa per la ridotta numerosità della casistica. Non è possibile inoltre effettuare un confronto tra i due trattamenti con differente meccanismo d'azione.

**Keywords:** Osteoporosi, T-score, Inibitori aromatasi.

---

# STRONG RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D STATUS AND BONE MINERAL DENSITY IN ANOREXIA NERVOSA

A. GIOLLO<sup>1</sup>, D. GATTI<sup>1</sup>, M. EL GHOC<sup>2</sup>, O. VIAPIANA<sup>1</sup>, A. RUOCCO<sup>2</sup>, E. CHIGNOLA<sup>2</sup>, L. IDOLAZZI<sup>1</sup>, M. ROSSINI<sup>1</sup>, S. ADAMI<sup>1</sup>, R. DALLE GRAVE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, University of Verona; <sup>2</sup>Department of Eating and Weight Disorders, Villa Garda Hospital, Garda, VR

Anorexia nervosa (AN) is associated with impaired bone health and low bone mineral density (BMD) as a consequence of an inadequate peak bone mass in adolescence and bone loss in young adulthood. The vitamin D status with its implications for bone health in patients affected by AN has only been examined previously in small studies.

**Objective.** To evaluate the prevalence of vitamin D deficiency and test the hypothesis that patients with AN and vitamin D deficiency might have worse bone metabolism and lower bone density as compared with AN with adequate vitamin D repletion.

**Design.** We analysed the vitamin D status and bone metabolism in a large cohort (n=89) of untreated patients affected by AN, with amenorrhoea.

**Results.** Vitamin D deficiency is widespread in untreated patients with AN: 16.9% had 25OH vitamin D levels below 12 ng/ml, 36% below 20 ng/ml and 58.4% below 30 ng/ml. PTH values were higher and BMD at both femoral sites were lower in patients with vitamin D lower than 20 ng/ml. Progressively higher values of BMD were observed by

4 ranks of 25 OH vitamin D values (severe deficiency: lower than 12 ng/ml, deficiency: equivalent or higher than 12 ng/ml and lower than 20 ng/ml, insufficiency: equivalent or higher than 20 and lower than 30 ng/ml and normal: equivalent or higher than 30 ng/ml). In patients with severe vitamin D deficiency BMD at the hip were significantly lower than that measured in groups with values over 20 ng/ml (p lower 0.001 for trend). The level of significance did not change for values adjusted for BMI or body weight.

**Conclusion.** We found a strong relationship between vitamin D status and hip BMD values with additional benefits for those with 25 OHD levels above 20 ng/ml. Our results support the design of a randomized placebo controlled clinical trial on the effect of vitamin D on BMD in patients with AN.

The second point, whether 25OHD should be above 20 or 30 ng/ml remains a discussion point.

**Keywords:** *Vitamin D, Bone mineral density, Osteoporosis.*

## **FIBROMIALGIA**

*Moderatori: L. Bazzichi (Pisa), S. Stisi (Benevento)*

- Breve introduzione  
*L. Bazzichi (Pisa), S. Stisi (Benevento)*
- La sindrome fibromialgica è un disturbo somatoforme? PRO e CON  
*A. Alciati (Albese con Cassano, CO), P. Sarzi-Puttini (Milano)*

## **COMUNICAZIONI**

- Astenia e quantità del sonno soggettiva e oggettiva nella fibromialgia  
*M. Fernandes, M.P. Guzzo, C. Violani, F. Lucidi, L. Mallia, M.C. Gerardi, A.C. Di Lollo, C. Iannuccelli, M. Di Franco, G. Valesini (Roma)*
- Cluster-analysis e pattern sintomatologici in pazienti con fibromialgia. Risultati di uno studio trasversale su piattaforma web-based.  
*A. Draghessi<sup>1</sup>, F. Mozzani<sup>2</sup>, R. Catellani<sup>2</sup>, A. Corsi<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, F. Azteni<sup>3</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>3</sup>, F. Salaffi<sup>1</sup>*  
*(<sup>1</sup>Jesi, AN, <sup>2</sup>Parma, <sup>3</sup>Milano)*

---

# LA SINDROME FIBROMIALGICA È UN DISTURBO SOMATOFORME? PRO E CON

A. ALCIATI<sup>1</sup>, P. SARZI-PUTTINI<sup>2</sup>, M.C. GERARDI<sup>2</sup>, A. BATTICCIOTTO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Hermanas Hospitalarias, FoRiPsi, Dipartimento di Neuroscience Cliniche, Villa San Benedetto Menni, Albese con Cassano, Como;*

<sup>2</sup>*U.O. di Reumatologia, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano*

## INTRODUZIONE

Dopo l'osteoartrite, la Fibromialgia (FM) è la seconda più comune patologia reumatica. In relazione ai criteri diagnostici che si utilizzano la prevalenza può variare dal 2 all'8% della popolazione. I criteri diagnostici per la FM furono originariamente pubblicati nel 1990 con una particolare enfasi sulla presenza di dolore cronico diffuso e di un certo numero di tender points (TPs).

Utilizzando questa definizione quasi tutti i pazienti erano di sesso femminile poiché le donne hanno un numero di TPs molto più elevato rispetto a quello dei soggetti di sesso maschile.

Secondo invece i criteri diagnostici più recenti, interamente basati sui sintomi senza la valutazione dei TPs, la malattia presenta un rapporto maschi/femmine di 1:2 simile a quello di altre patologie croniche. La FM può comparire ad ogni età, compresa l'infanzia. La prevalenza è simile nei vari paesi, culture e gruppi etnici; non vi è evidenza che la FM abbia una maggiore prevalenza nei paesi industrializzati.

La patogenesi non è del tutto chiarita ma i meccanismi che generano l'amplificazione dei sintomi cominciano ad essere noti per cui ci si sta muovendo da ipotesi di natura somatoforme a correlati neurofisiologici orientati sul sistema di percezione e di elaborazione del dolore.

Scopo di questo intervento sarà la risposta ad un quesito che ci si pone da sempre legato al fatto che la sindrome fibromialgica sia o meno da considerare un disturbo somatoforme o comunque una sindrome con gestione e trattamento prettamente psichiatrico/psicologico.

## ARGOMENTI A FAVORE

La FM è una patologia ad eziologia multifattoriale con una espressività clinica polimorfa. Pur essendo caratterizzata da manifestazioni che coinvolgono in modo prevalente il corpo, l'alterazione

primaria ha sede nelle aree cerebrali deputate al controllo del dolore e della risposta emotiva al dolore e agli stimoli negativi in genere.

La pur accurata descrizione della sintomatologia somatica raramente esaurisce la complessità di una malattia che trova non solo nel sintomo ma anche nella reazione psicologica ad esso la sua reale entità clinica. Questi due elementi non possono essere disgiunti perché il differente bilanciamento tra sintomo e reazione psicologica ad esso costituisce spesso il predittore dell'esito clinico e funzionale e del posizionamento nosografico del singolo caso all'interno o meno dell'area del disturbo mentale. La recente 5.a edizione del Manuale Statistico Diagnostico delle Malattie Mentali (DSM-5) nel riclassificare la categoria diagnostica dei "Disturbi Somatoformi" rispetto alla precedente edizione (DSM IV-TR), definisce in termini operativi proprio questi concetti (1).

Il DSM -5 infatti richiede la presenza anche di un solo sintomo somatico in grado di procurare disagio e/o interferire negativamente nella vita quotidiana e sposta l'accento sulla reazione psicologica al sintomo quale espressione clinica del disturbo mentale. Il paziente deve infatti presentare un eccessivo coinvolgimento cognitivo, emotivo e comportamentale nei confronti dei sintomi somatici espresso da almeno 2 delle seguenti 3 condizioni: elevato livello di ansia relativo alla salute; preoccupazione sproporzionata e persistente rispetto alla gravità dei sintomi; utilizzo eccessivo di tempo ed energia nel controllo dei sintomi.

La diversità di approccio teorico rispetto alla precedente edizione del DSM si è espressa anche con il cambiamento della denominazione della categoria diagnostica da "Disturbi Somatoformi" a "Disturbi con sintomi somatici" (SSD).

Ancora a differenza del DSM IV-TR, il DSM-5 si riferisce non solo ai sintomi somatici non spiegabili dal punto di vista medico (MUS) ma anche quelli di chiara natura organica ad ulteriore sottolineatura del fatto che il nucleo del Disturbo con

Sintomi Somatici non è il sintomo, ma la valutazione cognitiva ed emotiva del sintomo con il conseguente correlato comportamentale.

Una delle caratteristiche peculiari della FM è la frequente compromissione del funzionamento socio-lavorativo e della qualità della vita del paziente in assenza di alterazioni organiche dimostrabili con le comuni metodiche diagnostiche (2).

Nel momento in cui l'elevato e persistente livello di disabilità entra a far parte del quadro clinico della fibromialgia diventa necessario indagare la presenza della componente psico-comportamentale intesa, in linea con la definizione di SSD, come eccessivo coinvolgimento cognitivo, affettivo e comportamentale di fronte al sintomo fisico.

Gli studi hanno infatti dimostrato che le caratteristiche psico-comportamentali sono in grado di spiegare una significativa parte della disabilità (3) e costituiscono il principale predittore di recidiva dei sintomi dolorosi muscolo scheletrici (4), e della loro cronicizzazione (5).

Inoltre, i fattori psicologici permettono di identificare i soggetti con sintomi somatici che esprimono elevati bisogni sanitari da coloro che, pur lamentando svariati sintomi, sono in grado di affrontarli senza eccessivo utilizzo di interventi medico-diagnostici (6).

La più potente variabile psico-comportamentale per l'identificazione dei soggetti con sintomi somatici e elevato utilizzo di interventi sanitari e/o disabilità grave è costituito da comportamenti di evitamento dell'attività fisica sulla base della percezione di un'aumentata frequenza cardiaca e di eccessiva sudorazione. Non a caso un altro fattore di natura psichiatrica associato alla disabilità funzionale è la presenza di un Disturbo di Panico, caratterizzato dalla improvvisa comparsa di sintomi somatici e dal timore del loro possibile ripresentarsi (7).

Tra le variabili cognitive rilevanti per l'individuazione del sottogruppo a maggiore disabilità tra le persone che soffrono di sintomi somatici sono state individuate la percezione catastrofica delle sensazioni corporee, l'attribuzione di una genesi somatica al disturbo fisico, la ruminazione sui sintomi (3).

Alcuni fattori genetici, come gli alleli del gene per la codifica delle catecol-orto-metil-transferasi (COMT) potrebbero costituire una possibile base biologica del binomio percezione del sintomo/amplificata risposta psicologica quale nucleo centrale della FM espressa all'internodel DSS. Infatti alcuni polimorfismi genetici che si associano alla

vulnerabilità a sviluppare fibromialgia appaiono anche in relazione alla tendenza ad esprimere difese psicologiche disfunzionali nei confronti del sintomo fisico (8).

## ARGOMENTI CONTRO

Il concetto dei disturbi somatoformi si basa sulla teoria che tali disordini non siano delle reali patologie con una causa organica o biomedica. Nel corso degli anni, negli studi volti a chiarire la patogenesi della FM, è stata via via indagata l'esistenza di alterazioni della morfologia e/o della funzione di quegli organi o apparati ai quali sembrava poter essere ascritta la sintomatologia riferita dai pazienti, ma con risultati spesso contraddittori e senza alcuna dimostrazione di alterazioni strutturali a livello periferico. Più recentemente, nella FM così come in altre condizioni dolorose croniche si è spostato lo sguardo dagli organi dove il paziente lamenta il dolore al sistema nervoso centrale e periferico. Secondo le ultime evidenze, nella sindrome da dolore cronico ci sarebbe un'alterata sensibilizzazione dei recettori periferici, delle fibre nervose e dei neuroni che, a diversi livelli, costituiscono le strutture deputate alla nocicezione. Secondo tale ipotesi, la FM è considerata una sindrome da sensibilizzazione centrale (9). Studi in linea con questa ipotesi, infatti, hanno dimostrato i livelli, sierici e nel sistema nervoso, di molecole che facilitano la trasmissione del dolore, come la sostanza P, sono aumentati nei pazienti con FM rispetto ai soggetti sani; al contrario, sostanze antinocicettive come la serotonina sono diminuite nei pazienti affetti da FM rispetto alla popolazione sana (10, 11). Inoltre, il sempre più esteso utilizzo della Risonanza Magnetica (RM), ha permesso di evidenziare alterazioni strutturali e funzionali di aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore. Studi di RM encefalo strutturale (VBM) hanno consentito l'individuazione anche di alterazioni strutturali nei pazienti con FM: un ridotto volume della sostanza grigia, soprattutto in regioni coinvolte nella nocicezione (cingolo, insula e corteccia prefrontale) e nello stress (giro ippocampale), sebbene resti da determinare se tali anomalie siano una conseguenza dello stimolo doloroso cronico, fattori coinvolti nella patogenesi del dolore cronico o entrambi (12).

Numerosi studi hanno, invece, utilizzato la RM funzionale dimostrando alterazioni funzionali in risposta a diversi stimoli nocicettivi i pazienti con FM rispetto ai controlli, soprattutto nelle aree sot-

tocorticali (12). Inoltre, è stata osservata un'alterata connessione intrinseca a riposo tra aree cerebrali coinvolte nella nocicezione e aree cerebrali coinvolte nell'attenzione (12).

Un recente studio ha attirato l'attenzione dei ricercatori anche sul possibile coinvolgimento del sistema nervoso periferico. Biopsie cutanee hanno infatti permesso di evidenziare una ridotta densità delle fibre nervose cutanee nei pazienti fibromialgici rispetto ai controlli, suggerendo un possibile ruolo delle neuropatia delle piccole fibre nervose nella patogenesi della FM (13). Le ultime evidenze scientifiche, pertanto, sembrerebbero dimostrare un'origine centrale e periferica del dolore fibromialgico (14).

Ma probabilmente, l'eziologia di un disordine così complesso come la FM non è univoca, ma prevede il contributo di diversi fattori, non necessariamente solo biomedici. Secondo il modello biospiciosociale proposto da Engel per le malattie croniche, allo sviluppo ed evoluzione della FM potrebbero concorrere diversi fattori, sia biologici, sia psicologici che sociologici (15).

Compito della ricerca futura sarà individuare i diversi fattori coinvolti e come questi interagiscano tra loro nella genesi del dolore e degli altri sintomi associati nella FM.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Wolfe F, Hawley DJ. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroQol. *Br J Rheumatol*. 1997; 36: 786-93.
3. Hausteiner C, Bornschein S, Bubel E, et al. Psychobehavioral predictors of somatoform disorders in patients with suspected allergies. *Psychosom Med* 2009; 71: 1004-11.
4. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 2010; 303: 1295-302.
5. Keijsers E, Feleus A, Miedema HS, Koes BW, Bierma-Zeinstra SMA. Psychosocial factors predicted nonrecovery in both specific and nonspecific diagnoses at arm, neck, and shoulder. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 1370-79.
6. Hiller W, Fichter MM. High utilisers of medical care: a critical subgroup among somatising patients. *J Psychosom Res* 2004; 56: 437-43.
7. Alciati A, Caldirola D, Grassi M, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Perna G. Is panic disorder associated with the clinical severity of fibromyalgia? a preliminary study in a tertiary care centre. Submitted to *Arthritis research & Therapy*.
8. Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J and Tennen H (2011) COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain* 152: 300-7.
9. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37: 339-52.
10. Wolfe F, Russell IJ, Vupraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24: 555-9.
11. Welin M, Bragee B, Nyberg F, Kristiansson M: Elevated substance P levels ... by a decrease in met-enkephalin-arg-phe levels in CSF from fibromyalgia patients. *J Musculoskel Pain* 1995; 3: 4.
12. Cagnie B, Coppeters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 68-75.
13. Caro XJ, Winter EF. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1945-54.
14. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia: a never-ending story of central and peripheral pain mechanisms. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 1687-8.
15. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine *Science* 1977; 196:129-136.



---

# ASTENIA E QUANTITÀ DEL SONNO SOGGETTIVA E OGGETTIVA NELLA FIBROMIALGIA

M. FERNANDES<sup>2</sup>, M.P. GUZZO<sup>1</sup>, C. VIOLANI<sup>2</sup>, F. LUCIDI<sup>3</sup>, L. MALLIA<sup>2</sup>, M.C. GERARDI<sup>1</sup>, A.C. DI LOLLO<sup>1</sup>, C. IANNUCELLI<sup>1</sup>, M. DI FRANCO<sup>1</sup>, G. VALESINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, UOC Reumatologia, Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Psicologia, Sapienza Università di Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Psicologia dei Processi di Sviluppo e Socializzazione, Università Sapienza di Roma

**Scopo del lavoro.** La Fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso in cui tra i sintomi associati, i disturbi del sonno, l'astenia e le alterazioni dell'umore hanno un importante impatto negativo sulla qualità di vita. Scopo dello studio è stato quello di esaminare la relazione tra le valutazioni soggettive e oggettive della qualità del sonno e analizzare possibili fattori predittivi dell'astenia in una coorte di pazienti italiani affetti da FM.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati consecutivamente le pazienti affette da FM, secondo i criteri ACR/EULAR 1990 e 2010, afferenti all'Ambulatorio per la diagnosi e terapia della FM.

Hanno sottoscritto un consenso informato e completato lo studio 21 pazienti di sesso femminile, con età media di 46,9 aa (range 32-68) e durata media di malattia 7,5 aa (range 1-27). La quantità oggettiva del sonno è stata valutata mediante attigrafi (AMI Motionlogger WatchWare), che misurano i parametri del sonno in base a registrazioni elettroniche continue del movimento rilevato da un accelerometro. Le pazienti hanno indossato l'attigrafo al polso non dominante per 6 notti consecutive e hanno parallelamente compilato un diario del sonno.

Dopo 7 giorni, alla riconsegna dell'attigrafo, le pazienti hanno risposto a un'intervista strutturata condotta da psicologi. La qualità del sonno soggettiva è stata valutata tramite lo Sleep Disorder Questionnaire (SDQ). Le pazienti inoltre hanno completato un questionario socio-demografico e scale psicometriche tra cui il Brief Symptom Inventory (BSI) per ansia e depressione e la Checklist of In-

dividual Strength (CIS20) per l'astenia percepita. Durante lo studio le pazienti non dovevano variare la terapia prescritta, fatta eccezione per il paracetamolo.

**Risultati.** Il 76,2% delle pazienti intervistate riferiva una qualità del sonno molto scarsa o scarsa con una media di 3.10 (DS±0.89) su scala Likert 0-4. Tutte le pazienti lamentavano insonnia e 18 (81%) al QDS soddisfacevano i criteri DSM 5 per una diagnosi di insonnia cronica. La percezione delle pazienti circa il numero di ore di sonno dormite (M=5.7) era significativamente inferiore ( $t=3.292$ ,  $p<0.005$ ) rispetto alla quantità media di sonno registrata dall'attigrafo (M=6.8). La media del tempo totale di sonno (TTS) attigrafico correlava positivamente con l'intensità dell'astenia percepita ( $r=0,481$ ,  $p<0,05$ ) e il tempo medio totale trascorso a letto (TTL) era la singola variabile che mostrava un significativo valore predittivo multivariato rispetto all'astenia percepita ( $\beta=0.481$ ,  $p<0.05$ ) indipendente da ansia e depressione. Il TTS e il TTL medi correlavano negativamente con la durata della FM (rispettivamente  $r=-.589$ ,  $p<0.005$ ;  $r=-.565$ ,  $p<0.008$ ).

**Conclusioni.** I risultati confermano l'elevata prevalenza nella FM dell'insonnia e la sua severità correla con la durata di malattia. Inoltre le analisi preliminari evidenziano una paradossale relazione positiva fra quantità del sonno e severità dell'astenia, indipendente dalla depressione e dagli effetti ipnofacilitanti della terapia effettuata.

**Keywords:** Fibromialgia, Astenia, Sonno.

---

# CLUSTER-ANALYSIS E PATTERN SINTOMATOLOGICI IN PAZIENTI CON FIBROMIALGIA. RISULTATI DI UNO STUDIO TRASVERSALE SU PIATTAFORMA WEB-BASED.

A. DRAGHESSI<sup>1</sup>, F. MOZZANI<sup>2</sup>, R. CATELLANI<sup>2</sup>, A. CORSI<sup>1</sup>, S. GASPARINI<sup>1</sup>, F. AZTENTI<sup>3</sup>, P. SARZI-PUTTINI<sup>3</sup>, F. SALAFFI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, AN; <sup>2</sup>Unità di Medicina Interna e Reumatologia, Università di Parma; <sup>3</sup>Unità Operativa di Reumatologia - Ospedale Universitario L.Sacco, Milano

**Scopo del lavoro.** La fibromialgia (FM) è una complessa affezione di riscontro frequente, classificata nell'ambito dei reumatismi extrarticolari, che si caratterizza per la persistenza di dolore muscoloscheletrico diffuso, nonché per la presenza di molteplici sintomi extra-scheletrici, tra i quali la cefalea, le alterazioni del sonno, l'astenia, la rigidità, le parestesie agli arti superiori ed inferiori, le toracoalgie atipiche, la sindrome dell'intestino irritabile, la cistite interstiziale, le turbe neurocognitive e psico-affettive. L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare e caratterizzare i differenti pattern sintomatologici all'interno di un eterogeneo campione di pazienti con FM, attraverso l'impiego di questionari validati di auto-valutazione, somministrati mediante una piattaforma informatizzata WEB-based.

**Materiali e Metodi.** Sono stati studiati complessivamente 353 pazienti (85,3% donne), di età media pari a 51 anni e durata media di malattia di 4,7 anni (range 1-18 anni). Mediante l'impiego di una piattaforma WEB, appositamente implementata (<http://fibromialgiaitalia.it/site/>), sono stati somministrati la versione italiana del revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) e l'indice composito di malattia denominato Fibromyalgia Assessment Status (FAS).

L'identificazione dei diversi sottogruppi (cluster analysis) sulla base dei sintomi, è stata condotta mediante l'applicazione del clustering gerarchico di tipo agglomerativo.

**Risultati.** I domini considerati più rilevanti dai pazienti sono risultati la stanchezza, il sonno non ristoratore, il dolore, la rigidità, la difficoltà di concentrazione e la perdita di memoria. Una elevata percentuale di pazienti ha riferito cerviconucalgia (81,4%), dorsalgia (70,1%) e lombalgia cronica (83,2%). La soluzione gerarchica agglomerativa ha svelato la presenza di un modello tricompartmentale ( $p < 0.0001$ ). I tre sottogruppi suddividono il campione in differenti ( $p < 0.0001$ ) livelli di severità: il Cluster 1 comprende pazienti ( $n=117$ ) con bassi punteggi in tutti i domini del FIQR; il Cluster 3 raggruppa i pazienti ( $n=116$ ) con elevati valori; il Cluster 2 comprende pazienti ( $n=120$ ) con valori intermedi sui domini più rilevanti ma con bassa componente psico-affettiva (depressione e ansia).

**Conclusioni.** L'indagine fornisce una panoramica dei sintomi della FM e contribuisce ad evidenziare l'esistenza di sottogruppi distinti di pazienti.

**Keywords:** *Fibromialgia, Cluster-analysis, Telemonitoraggio.*

**COMUNICAZIONI ORALI  
VERSO EULAR 2016 (2)**

*Moderatori: G. Arioli (Mantova), G. Passiu (Sassari)*

**BEHÇET'S DISEASE AND PREGNANCY: WHAT IS THE RELATIONSHIP?**

M. Gilio<sup>1</sup>, G. Tramontano<sup>2</sup>, S. D'Angelo<sup>1</sup>, P. Leccese<sup>1</sup>, A. Padula<sup>1</sup>, R. Scarpa<sup>2</sup>, I. Olivieri<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Potenza, <sup>2</sup>Napoli)

**INFLUENCE OF CONCURRENT DMARDS AND GLUCOCORTICOIDS  
ON THE RISK OF HOSPITALIZATION FOR SERIOUS BACTERIAL  
INFECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED  
WITH BIOLOGICS. ANALYSIS FROM THE RECORD STUDY  
OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY.**

A. Bortoluzzi<sup>1</sup>, G. Carrara<sup>2</sup>, G. Sakellariou<sup>3</sup>, M. Govoni<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>2</sup>, Gds Record<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Ferrara, <sup>2</sup>Milano, <sup>3</sup>Pavia)

**HEART FAILURE RISK IN A REAL-LIFE COHORT OF PATIENTS  
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ABATACEPT  
COMPARED TO ETANERCEPT: RESULTS FROM THE RECORD STUDY  
OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY**

G. Selmi<sup>1,2</sup>, G. Carrara<sup>2</sup>, E. Generali<sup>1</sup>, M. Kallikourdis<sup>1</sup>, G. Condorelli<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Rozzano, MI, <sup>2</sup>Milano)

**BIOLOGIC-FREE REMISSION: PRELIMINARY RESULTS OF A  
BDMARD-SPACING PROTOCOL IN A COHORT OF REAL LIFE RHEUMATOID  
ARTHRITIS PATIENTS. A SINGLE CENTER EXPERIENCE.**

M. Todoerti, F. De Nard, S. Breda, S. Monti, V. Grosso, R. Caporali, C. Montecucco  
(Pavia)

**CERTOLIZUMAB PEGOL EXPOSURE IN RHEUMATOID ARTHRITIS  
PREGNANCIES: A CASE SERIES**

M. Meroni, D. Gerbaldo, S. Paolino, C. Pizzorni, C. Gustavino, M. Cutolo  
(Genova)

**THE PREVALENCE OF MALIGNANCY IN PATIENTS WITH PSORIATIC  
ARTHRITIS TREATED WITH SYNTHETIC DMARDS AND TNF-ALFA BLOCKERS**

M. Vitiello<sup>1</sup>, R. Scarpa<sup>2</sup>, A. Del Puente<sup>2</sup>, O. Viapiana<sup>1</sup>, S. Adami<sup>1</sup>, M. Rossini<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Verona, <sup>2</sup>Napoli)

---

# BEHÇET'S DISEASE AND PREGNANCY: WHAT IS THE RELATIONSHIP?

M. GILIO<sup>1</sup>, G. TRAMONTANO<sup>2</sup>, S. D'ANGELO<sup>1</sup>, P. LECCESE<sup>1</sup>, A. PADULA<sup>1</sup>, R. SCARPA<sup>2</sup>,  
I. OLIVIERI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza;  
<sup>2</sup>Rheumatology Reserch Unit, Departement of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Napoli

**Background.** Behçet's disease (BD) is a multisystemic disorder of unknown aetiology characterized by recurrent oral and genital ulcers and inflammatory eye involvement. Other manifestations include skin lesions and musculoskeletal, neurological, gastrointestinal and vascular symptoms. Although BD is diagnosed during the fertile age there is a little knowledge about the influence of pregnancy and puerperium on the disease activity and outcome.

**Objectives.** The purpose of this study was to analyse the relationship between pregnancy and BD.

**Methods.** We studied women with BD, meeting the International Study Group (ISG) criteria, seen in our Department between October 1998 and December 2014. These patients were entered in a special register and were followed prospectively in order to investigate the relationship between BD and pregnancy. Data on previous pregnancies were retrospectively collected by using a standardized form. We collect data on maternal age, disease onset, infertility, disease manifestations (oral and genital ulcers, anterior and posterior uveitis, arthritis and cutaneous, neurological, gastrointestinal and vascular manifestations), therapeutic changes, ma-

ternal and neonatal complications in the 3 months before and 6 months after pregnancy.

**Results.** We studied 142 pregnancies in 86 women (mean age at disease onset 24.1±13.1 yrs, mean age at first visit 38.3±11.8 yrs, mean disease duration 14.3±11.0 yrs; 65% HLA B51 positive). Twenty-five patients had no pregnancies (a diagnosis of infertility was made in 5 of them), 31 had pregnancies after the disease onset and 30 had pregnancies before the first manifestation occurred. Only 1 patient had active disease at the time of conception.

A disease flare occurred in 14.1% (20/142) and 13.4% (19/142) during and after pregnancy, respectively. Miscarriages, premature labours, and pre-eclampsia or eclampsia occurred in 17.6% (25/142), 12.7% (18/142) and 4.2% (6/142) of pregnancies of women with BD, respectively. No cases of stillbirth, neonatal death, congenital abnormalities, and neonatal BD were reported.

**Conclusions.** Our study shows that pregnancy does not affect BD activity. Furthermore, our data suggest that BD does not negatively influence pregnancy, labour and neonatal outcome.

**Keywords:** Behçet, Pregnancy, Vasculitis.

# INFLUENCE OF CONCURRENT DMARDS AND GLUCOCORTICOIDS ON THE RISK OF HOSPITALIZATION FOR SERIOUS BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH BIOLOGICS. ANALYSIS FROM THE RECORD STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY.

A. BORTOLUZZI<sup>1</sup>, G. CARRARA<sup>2</sup>, G. SAKELLARIOU<sup>3</sup>, M. GOVONI<sup>1</sup>, C.A. SCIRÈ<sup>2</sup>, G.D.S. RECORD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Ferrara; <sup>2</sup>Società Italiana di Reumatologia, Milano; <sup>3</sup>Università di Pavia

**Aim.** Biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) are widely and effectively used in treating rheumatoid arthritis (RA). In patients treated with these drugs, multiple evidence supports an increased risk of infections, but the influences of concurrent treatments, both conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs) and glucocorticoids, are not still clearly elucidated. This analysis aims to assess the risk of hospitalization for bacterial infections due to cDMARDs, including methotrexate (MTX) and leflunomide (LEF), and glucocorticoids (GC) in patients with RA treated with different bDMARDs in clinical practice.

**Materials and Methods.** Data were extracted from health databases of the Lombardy Region in the period between 1/1/2004 and 31/12/2013. Patients with RA were identified through the exemption code 006.714.0. Among these, we selected patients with prescriptions for one or more of the following bDMARDs: abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab and tocilizumab. Hospitalizations for bacterial infections were evaluated by the hospital discharge forms in the period of exposure to each biologic drug with the following diagnosis ICD9-CM: 049.\* or 320.\*, 054.3 or 323.\*, 681.\*-682.\*, 421.\*, 481.\*-482.\*, 590.\*, 711.\*, 730.0\*-730.2\*, 038.\* or 790.7. Concurrent cDMARD was defined when a prescription of MTX or LEF was recorded in the period of exposure of the bDMARD. Within the time of exposure the mean daily dose of prescribed prednisone-equivalents (PDN) was also calculated. The association between exposure to cDMARDs and PDN and risk of hospitalization for bacterial infection was assessed through Cox survival models including time-dependent exposure and confounders. Results are presented as

hazard ratio (HR) and their 95% confidence intervals (95% CI), adjusted for pre-specified confounders.

**Results.** 4,656 RA patients treated with at least one bDMARD were included, for a total of 7601 exposure periods, equal to 20,519 person-years. The study sample included 3,603 (77.4%) women with a mean age at first prescription of bDMARD of 55.8 (SD 12.7) years, and a modal disease duration >5 years (29%). Out of the 7,601 exposure periods, 4,942 (65%) were attributed to MTX, while 776 (10.2%) to LEF. The estimated mean daily dose of PDN equivalents was 2.5mg (SD 3.65). During the period of exposure a total of 181 events occurred, with an overall incidence of 8.82 cases for 1,000 person years. The results of the adjusted HR of the risk of hospitalization for serious bacterial infection for cDMARDs and PDN are reported in the Table.

Drug	Adjusted HR (95% IC)*
Methotrexate	0.92 (0.65-1.30)
Leflunomide	1.23 (0.78-1.93)
Prednisone (mg/die)	1.09 (1.06-1.11)

\*Adjusted for age, gender, disease duration, Charlson comorbidity index, concurrent NSAIDs, concurrent bDMARD.

**Conclusions.** Concurrent treatment with cDMARDs, both LEF and MTX, does not substantially increase the risk of hospitalization for bacterial infections, while PDN show a strong and dose dependent influence on the risk, independently from demographic characteristics, comorbidity and type of concomitant bDMARD. These results reinforce the need of aiming to a GC-free control of disease activity in RA patients.

**Keywords:** Safety, DMARDs, Glucocorticoidi.

# HEART FAILURE RISK IN A REAL-LIFE COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ABATACEPT COMPARED TO ETANERCEPT: RESULTS FROM THE RECORD STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

C. SELMI<sup>1,3</sup>, G. CARRARA<sup>2</sup>, E. GENERALI<sup>1</sup>, C.A. SCIRÈ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Humanitas Research Hospital, Rozzano, MI; <sup>2</sup>Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan;

<sup>3</sup>BIOMETRA Departments, University of Milan

**Aim of the study.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease associated with high cardiovascular (CV) risk, associated with the persisting inflammatory state. RA treatments, especially with biologic agents, counteract chronic inflammation and may lower CV risk. Heart failure (HF) represents a major cause of hospitalization, morbidity and mortality in the general population and in association with CV events. Recent studies reported that HF is associated with the up-regulation of pro-inflammatory cytokines (i.e. TNF $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ ) and the involvement of T and B cells but clinical trials of drugs blocking TNF $\alpha$  were not successful in preventing HF. Based on these theses, biologics with different mechanisms of action may modify HR risk in RA patients and we thus aimed to ascertain in a real-life population the effect of etanercept (ETN) and abatacept (ABA) biologic agents targeting TNF $\alpha$  and CTLA-4, respectively, both as first-line or first and subsequent lines, on the development of HF.

**Materials and Methods.** Among the 10 million residents of Lombardia region, we identified RA cases and HF incidence using disease-specific co-payment exemptions, hospital discharge forms, diagnosis-related group codes and anatomical-therapeutic-chemical codes. Confounding factors, such as disease duration, methotrexate (MTX), NSAIDs and oral steroids use, previous CV risk factors as hypertension, dyslipidemia, diabetes and chronic kidney disease were recorded. Data are reported as competing risk hazard ratios (SHR) and 95% confidence intervals.

**Results.** Raw and adjusted HR for the occurrence of HF among first-line or any-line biologics are reported in Table 1. First, the analysis of patients with RA receiving ABA or ETN as any line of treatment identified 2.527 patients treated with either ETN (n=1.690) or ABA (n=837). HF incidence rate was higher in the ABA cohort (1.658 person year, 7.23, 95% CI 4.11-12.74) than in the

Table 1

ABA vs ETN treatment cohort	Heart Failure SHR (95% CI), p value
<i>First line treatment</i>	
SHR crude	2.95 (95% CI 0.98-8.87), p=0.054
SHR adjusted for age, sex, disease duration concomitant MTX, NSAIDs, glucocorticoids, previous biologics, previous hypertension, myocardial infarction, dyslipidemia, diabetes, chronic kidney disease	1.49 (95% CI 0.38-5.71), p=0.561
<i>All treatment lines</i>	
SHR crude	2.38 (1.08-5.27), p=0.032
SHR adjusted for age, sex, disease duration concomitant MTX, NSAIDs, glucocorticoids, previous biologics, previous hypertension, myocardial infarction, dyslipidemia, diabetes, chronic kidney disease	1.42 (0.51-3.97), p=0.497

ETN cohort (4.390 person year, 2.96, 95% CI 1.72-5.10). The crude SHR was 2.38 (1.08-5.27; p=0.032) while the adjusted SHR was 1.42 (0.51-3.97, p=0.497). In the analysis of first-line biologics, a total of 1.545 patients with RA treated with ETN (n=1.254) or ABA (n=291) as first-line biologic agent were identified. HF incidence rate was higher in the ABA (549.8 person year, 9.09, 95% CI 3.78-21.85) compared to the ETN (3.398 person year, 2.94, 95% CI 1.58-5.47) cohort. The results of the competing risk analysis between ABA and ETN demonstrated a crude SHR of 2.95 (95% CI 0.98-8.87; p=0.054), and an adjusted SHR of 1.49 (95% CI 0.38-5.71; p=0.561).

**Conclusions.** HF is a frequent morbidity condition in the real-life RA population. Treatment with ABA does not modify the risk of developing HF in our cohort, compared to ETN. The results do not differ between the patients treated with ABA as first biologic agent or in all treatment lines.

**Keywords:** Cardiovascular risk, Biologics, Safety.

# BIOLOGIC-FREE REMISSION: PRELIMINARY RESULTS OF A bDMARD-SPACING PROTOCOL IN A COHORT OF REAL LIFE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS. A SINGLE CENTER EXPERIENCE.

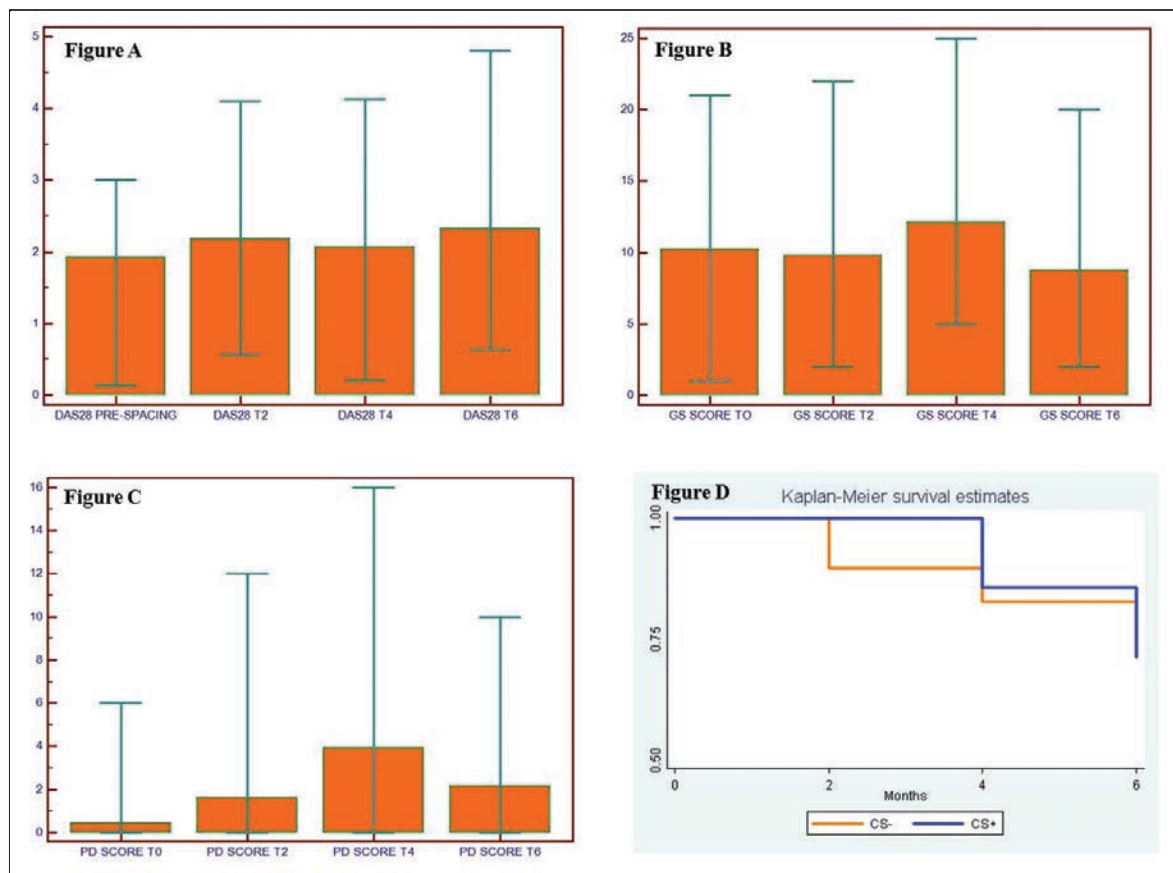
M. TODOERTI, F. DE NARD, S. BREDA, S. MONTI, V. GROSSO, R. CAPORALI, C. MONTECUCCO

*IRCCS Policlinico San Matteo, Università Degli Studi di Pavia*

**Aim.** To analyze the impact of a bDMARD down-titration strategy on clinical and sub-clinical disease activity over 6 months in real life rheumatoid arthritis (RA) patients attending a single Rheumatologic Unit. Observation will be extended (up to 12 months).

**Methods.** RA patients with a well-controlled disease activity (at least low disease activity/LDA according to DAS28 for at least 6 months) were of-

ferred to undergo to the spacing (doubling the inter-administration period) of their ongoing bDMARD (anti-TNF, Abatacept/ABA, Tocilizumab/TCZ) medication (at least 1 year of treatment duration). When present, concomitant csDMARDs and/or low dosage (less than 7,5 mg/d prednisone-equivalent) oral corticosteroid (CS) were maintained (stable dosages for at least 6 months before enrollment): Group A= CS-on patients; Group B=



CS-off patients. Local ethics Committee approved the protocol and written informed consent was given to patients. Clinical disease activity was monitored every 2 months through DAS28 in order to detect any clinical relapse (>LDA): relapsing Group A patients immediately resumed original bDMARD schedule, relapsing Group B patients started low dose CS (5 mg/d), when not contraindicated, while keeping on bDMARD spacing. At the same time-points, ultrasonographic (US) assessment (Gray Scale/GS and power Doppler/PD scores for each patient) was performed on bilateral hands and wrists. Results were analyzed either globally and by CS-co-medication.

**Results.** 37 RA patients consented to the bDMARD spacing. Most patients were on anti-TNFs (4 TCZ, 1 ABA) in association with csDMARDs (7/37 csDMARD free), but without CS (30/37 CS free). At time of spacing overall clinical (mean DAS28±sd 1,92±0,59), lab (median ESR [IQR] mm/h 10,50 [7-16], median CRP [IQR] mg/dL 0,14 [0,10-0,49]) and US parameters (median GS score [IQR] 9 [6-13,5], median PD score [IQR] 0 [0-0]) were under control; 57% patients had negative prognostic factors.

Globally, DAS28 and GS scores tended to remain

stable over time, whilst PD score showed significant increase from 4 months onwards (Figures A-B-C: mean values and ranges). Over the first 6 months, 8 patients relapsed: CS-off patients tended to relapse sooner and more frequently than CS-treated patients (Figure D). Despite the original study design, in Group B 4/6 patients refused CS introduction at time of relapse; as happened for 2 Group A relapsing patients, they resumed original bDMARD medication with prompt disease control.

**Conclusions.** In line with increasing numbers of clinical trials dealing with bDMARDs tapering in case of persistent disease activity control and as suggested by current guidelines on RA management, the need of feasible step-down schedules should be clarified in real life setting, too. bDMARD spacing might be a possible choice, especially when low dosage CS are co-administered: their eventual bDMARD sparing effect should be confirmed with larger and longer observations, together with evaluations about cost-effectiveness and risk-to-benefit profiles.

**Keywords:** *Rheumatoid arthritis, bDMARD spacing, Disease control.*



# CERTOLIZUMAB PEGOL EXPOSURE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PREGNANCIES: A CASE SERIES

M. MERONI<sup>1</sup>, D. GERBALDO<sup>2</sup>, S. PAOLINO<sup>1</sup>, C. PIZZORNI<sup>1</sup>, C. GUSTAVINO<sup>2</sup>, M. CUTOLO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratory and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa;

<sup>2</sup>Surgery Department, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Genoa

**Scopo del lavoro.** To report certolizumab pegol (CTZ) exposure, followed by favourable pregnancy outcome, in a case series of 7 women with rheumatoid arthritis (RA) treated by CTZ closing up to pregnancy.

**Materiali e Metodi.** We retrospectively considered 7 RA patients, diagnosed according to 2010 ACR/EULAR criteria and followed by our Rheumatology Division and Obstetrics and Gynecology Unit, who were exposed to CTZ just at the beginning (1st trimester) or during the whole pregnancy. All these patients had previously signed an informed consent regarding the potential risk of biologic agents on fetus. Details regarding demographic and clinical presentation were collected. All cases were free from any potentially teratogenic drug (methotrexate; leflunomide), stopped in the view of pregnancy.

In 5/7 patients, we carried on with CTZ treatment just on the first trimester of pregnancy, thanks to an improvement of RA symptoms and laboratory tests, while in 2 cases high disease activity required a prosecution of biologic administration until the end of the second trimester. All patients were treated by low-dose of oral prednisone ranging from 5±2.5 mg daily; two subjects were on sulfasalazine administration (both on 500 mg three times daily)

and two others on hydroxychloroquine 200 mg, twice daily.

**Risultati.** Mean maternal age at conception was 31.6±3.4 (years.months); mean disease duration dated of 51±26 months. The totality of patients was free from taking any potentially teratogenic drug like methotrexate or leflunomide, that were been stopped in the view of pregnancy. Mean gestation period was 39±0.8 weeks and mean birth weight 3.037±0.58 grams.

Three patients deliveries required cesarean section, while the others experienced a normal vaginal delivery (2 labor were induced by intravenous oxytocin). Mean APGAR scores after 1, 5 and 10 minutes from delivery were, respectively, 8±2; 8±1 and 9±1. No obstetric, perinatal or neonatal complications were observed. None of the newborn was breastfed, due to the lack of data about its safety. Demographic and clinical patients/newborns details are showed on Table I.

**Conclusioni.** Our data confirm the overall safety of CTZ administration during pregnancy of RA patients. Further large data collection perspective, controlled studies are absolutely needed to confirm this statement.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Pregnancy, Certolizumab.

Table I

SUBJ ID	Age (y/m)	RA duration (m)	CTZ dose	CTZ unit (trimestral)	Other drugs	Pregnancy duration	Delivery modality	Baby weight (kg)+ sex	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
1	31.2	52	200y2	I	PDN+SSZ	40	C	2.24 M	6	8	10
2	28.6	39	200y3	I	PDN	39	V+O	3.12 F	9	10	10
3	26.9	24	200y2	II	PDN	38	C	2.36 F	7	8	9
4	29.1	78	200y2	I	PDN+HYQ	40	V	3.86 M	8	10	10
5	33.6	63	200y3	II	PDN+HYQ	39	V	2.924 F	9	9	10
6	37.2	90	200y2	I	PDN+SSZ	38	V+O	2.97 M	6	7	9
7	34.8	13	200y2	I	PDN	39	V	3.77 M	10	10	10

Y, years; m, months; RA, rheumatoid arthritis; CTZ, certolizumab (mg); y2/y3, every 2/3 weeks; PDN, prednisone; SSZ, sulphasalazine; HYQ, hydroxychloroquine; pregnancy duration (weeks); C, cesarean dissection; V, vaginal delivery; O, oxytocin-induced delivery; baby weight (kg+g); APGAR 1; APGAR 5; APGAR 10, 1; 5, 10 minutes after delivery.

---

# THE PREVALENCE OF MALIGNANCY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS TREATED WITH SYNTHETIC DMARDS AND TNF-ALFA BLOCKERS

M. VITIELLO<sup>1</sup>, R. SCARPA<sup>2</sup>, A. DEL PUENTE<sup>2</sup>, O. VIAPIANA<sup>1</sup>, S. ADAMI<sup>1</sup>, M. ROSSINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, University of Verona; <sup>2</sup>Rheumatology Unit, University Federico II, Naples

**Introduction.** Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis associated with psoriasis and/or family history of psoriasis. PsA belongs to the group of spondyloarthritis which are a group of multisystem disorders that share a common aspect: the enthesitis. The clinical manifestations are varied and include: enthesitis, psoriasis, peripheral arthritis, dactylitis, uveitis, inflammatory low back pain, colitis unspecified. The guidelines of GRAPPA indicate the appropriate treatment based on the cutaneous, articular and enthesitic involvement. The TNF-alfa plays a key role in enhancing the inflammatory response in psoriasis is that in PsA. Patients with psoriasis and/or PsA have been reported elevated levels of TNF-alfa in serum, skin, synovial fluid and synovial membrane. The aim of the study was to determine the prevalence and the type of malignancy developed in a cohort of patients with PsA and treated with synthetic DMARDS and TNF-alfa blockers.

**Methods.** 618 patients with PsA (CASPAR) were studied in a prospective study with an observation period of 10 years. There were two groups: 296 patients treated with TNF-alfa blockers and 322 patients treated with DMARDS. Mean age, gender, years of illness, family history of cancer and smoking habits were evaluated in each group.

**Results.** 44 patients had diagnosis of cancer. Data stratified according to the type of therapy, showed that 14 of 296 patients treated with anti-TNF-alfa (4.7%) and 30 of 322 treated with synthetic

DMARDS (9.3%) had developed a malignancy. This difference was statistically significant ( $p=0.029$ ). 70 out of 296 patients treated with TNF-alfa blockers was in therapy with synthetic DMARDS too (23.6%). The prevalence of malignancy in patients with the combination therapy was higher than patients in exclusive treatment with anti-TNF-alfa ( $p=0.006$ ). Among 14 patients treated with anti-TNF-alfa who developed a malignancy, 9 practiced combined therapy with synthetic DMARDS. The mean age of patients who developed a malignancy was higher than those who didn't have this complication. ( $p=0.001$ ). Treatment with DMARDS was associated with a marginal increase in the risk of malignant disease after adjusting data by sex, age, years of illness, smoking and family history of malignancy ( $p=0.061$ ).

**Conclusion.** We did not find any evidence that the patients in this study with PsA and treated with TNF-alfa blockers, have a greater risk of developing malignancy than the general population. An interesting result, however, is the increased albeit marginal risk of malignancy in patients with traditional DMARDS therapy, compared to patients treated with anti-TNF-alfa. Moreover, in these patients, it is the age of onset of psoriasis that the age of onset of PsA (disease duration) are not associated with an increased rate of cancer.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, TNF-alfa, DMARDS.

## **COMUNICAZIONI ORALI MISCELLANEA**

*Moderatori: G. Bagnato (Messina), V. Gerloni (Milano)*

### **TOCILIZUMAB EFFECTS ON LIPID PROFILE AND ATHEROGENIC INDEX OF PLASMA OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS**

F. Cacciapaglia<sup>1</sup>, M.G. Anelli<sup>2</sup>, A. Rinaldi<sup>2</sup>, C. Scioscia<sup>2</sup>, G. Lopaleo<sup>2</sup>, M. Covelli<sup>2</sup>,  
F. Iannone<sup>2</sup>, G. Lapadula<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>San Pietro Vernotico, BR, <sup>2</sup>Bari)

### **CARATTERIZZAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO INFRAPATELLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROSI DEL GINOCCHIO**

M. Favero, M. Rossato, E. Belluzzi, M. Granzotto, H. El Hadi, C. Iacobellis, A. Cigolotti,  
G. Sarasin, A. Porzionato, C.G. Fontanella, A. Natali, R. Vettor, L. Punzi, R. De Caro,  
V. Macchi  
(Padova)

### **VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA ALL'ESORDIO**

I. Rutigliano, F. Ceccarelli, M. Gerardi, C. Alessandri, F. Conti, M. Di Franco, R. Priori,  
V. Riccieri, R. Scrivo, F.R. Spinelli, G. Valesini, A. Iagnocco  
(Roma)

### **DETERMINAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI-CCP E VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIA DI JACCOUD**

L. Massaro, F. Ceccarelli, M. Pendolino, F.R. Spinelli, E. Cipriano, C. Perricone,  
C. Alessandri, G. Valesini, I. Iagnocco, F. Conti  
(Roma)

### **HIGHER LEVEL OF DICKKOPF-1 IS ASSOCIATED WITH LOW BONE MINERAL DENSITY AND HIGHER PREVALENCE OF VERTEBRAL FRACTURES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS**

L. Idolazzi, M. Rossini, F. Ghellere, S. Troplini, M. Vitiello, G. Adami, O. Viapiana,  
E. Fracassi, D. Gatti, S. Adami  
(Verona)

### **ANALISI DESCRITTIVA E FOLLOW-UP DI UNA LARGA CASISTICA DI BAMBINI ED ADOLESCENTI ITALIANI CON PANDAS (PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDER ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCUS INFECTION)**

F. Falcini<sup>1</sup>, A. Meini<sup>2</sup>, G. Lepri<sup>1</sup>, D. Rigante<sup>3</sup>, A. Ferrari<sup>2</sup>, E. Casalini<sup>1</sup>, M. Matucci Cerinic<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Firenze, <sup>2</sup>Brescia, <sup>3</sup>Roma)

---

# TOCILIZUMAB EFFECTS ON LIPID PROFILE AND ATHEROGENIC INDEX OF PLASMA OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

F. CACCIAPAGLIA<sup>1</sup>, M.G. ANELLI<sup>2</sup>, A. RINALDI<sup>2</sup>, C. SCIOSCIA<sup>2</sup>, G. LOPALCO<sup>2</sup>, M. COVELLI<sup>2</sup>, F. IANNONE<sup>2</sup>, G. LAPADULA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Internal Medicine Unit, Rheumatology Outpatients Clinic, ASL Brindisi, N. Melli Hospital, San Pietro Vernotico, BR;*

<sup>2</sup>*Interdisciplinary Department of Medicine (DIM), Rheumatology Unit, Medical School, University of Bari*

**Aim of the study.** This observational study wanted to evaluate the effect on lipoproteins and on the atherogenic index of plasma (AIP) of prolonged treatment with tocilizumab (TCZ), that previously has been associated with atherogenic changes in the lipoprotein profile of patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Patients and Methods.** Forty patients (36 female; age 55±11 yrs) with active RA and an inadequate response to DMARDs, treated with 8 mg/Kg TCZ every 4 weeks intravenously, were consecutively enrolled with a 1 year follow-up. Before and at week 12, 24 and 52, DAS28 and CDAI were evaluated, and blood samples were taken to assess plasmatic levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides (TG), and to calculate the AIP (LogTG/HDL), a useful predictor of cardiovascular risk.

**Results.** During the first 24 weeks of TCZ treatment we observed a statistically significant increase compared to baseline levels in TC of 30±8 mg/dL

and TG of 34±7 mg/dL, and in LDL-C and HDL-C of 32±7 mg/dL and 22±9 mg/dL, respectively (P<0.05). After 52 weeks there was a reduction of TC and TG compared to the 24 weeks observations, whereas LDL-C and HDL-C continued to increase of 45±12 mg/dL and 32±11 mg/dL compared to baseline (P<0.05).

At the same time we didn't observe a significant change in the AIP during the follow-up period of the study. While a negative correlation between lipid changes and disease activity assessed by DAS28 and CDAI was detected. During the study no CV events occurred.

**Conclusions.** TCZ acts on the lipid profile increasing all the lipoprotein fraction, especially during the first 6 months of treatment, probably by a direct hepatic effect. On the contrary the net effect of TCZ on AIP, and consequently on CV risk, would seem to be irrelevant.

**Keywords:** *Atherogenic index, Lipid profile, Tocilizumab.*

---

# CARATTERIZZAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO INFRAPATELLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROSI DEL GINOCCHIO

M. FAVERO<sup>1</sup>, M. ROSSATO<sup>2</sup>, E. BELLUZZI<sup>1</sup>, M. GRANZOTTO<sup>2</sup>, H. EL HADI<sup>2</sup>,  
C. IACOBELLIS<sup>3</sup>, A. CIGOLOTTI<sup>4</sup>, G. SARASIN<sup>5</sup>, A. PORZIONATO<sup>5</sup>, C.G. FONTANELLA<sup>6</sup>,  
A. NATALI<sup>6</sup>, R. VETTOR<sup>2</sup>, L. PUNZI<sup>1</sup>, R. DE CARO<sup>5</sup>, V. MACCHI<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia - Dipartimento di Medicina - DIMED - Università Azienda Ospedaliera di Padova;

<sup>2</sup>Clinica Medica 3a, Dipartimento di Medicina - DIMED - Università degli Studi di Padova; <sup>3</sup>Clinica Ortopedica e Traumatologica, Università degli Studi di Padova; <sup>4</sup>UOC di Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliera di Padova;

<sup>5</sup>Istituto di Anatomia Umana - Dipartimento di Biologia Molecolare, Università degli Studi di Padova;

<sup>6</sup>Centro Interdipartimentale di Ricerca di Meccanica dei Materiali Biologici, CMMB - Università degli Studi di Padova

**Scopo del lavoro.** L'osteoartrosi (OA) è la patologia articolare più diffusa e la causa maggiore di dolore e disabilità soprattutto nella popolazione anziana. L'obesità rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di OA, sia a causa del sovraccarico articolare determinato dal peso, che di un possibile ruolo infiammatorio del tessuto adiposo. Infatti, il tessuto adiposo è in grado di secernere sia adipochine che citochine ed i soggetti obesi hanno un maggior rischio di sviluppare OA non solo a livello del ginocchio ma anche della mano, articolazione non soggetta a carico.

Il tessuto adiposo infrapatellare (IFP) svolge un ruolo meccanico all'interno dell'articolazione del ginocchio. Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato un possibile ruolo infiammatorio dell'IFP nell'OA.

Lo scopo di questo lavoro è quello descrivere le caratteristiche istologiche e molecolari dell'IFP nei pazienti sottoposti a protesi di ginocchio per OA.

**Materiali e Metodi.** IFP è stato raccolto da 18 pazienti sottoposti a intervento di protesi di ginocchio per OA. I campioni di IFP sono stati processati per istologia ed estrazione di RNA. Campioni di tessuto adiposo sottocutaneo (TAS) raccolti a livello del ginocchio sono stati utilizzati come controllo dell'espressione genica.

Campioni di IFP da donatori afferenti al programma "Donarsi alla Scienza" dell'Istituto di Anatomia Umana sono stati utilizzati come controlli per le analisi istologiche. Le caratteristiche istologiche valutate a livello di IFP sono state: cellule infiammatorie, vascolarizzazione e spessore dei setti interlobulari.

Le caratteristiche infiammatorie della membrana

sinoviale adiacente all'IFP sono state valutate mediante l'utilizzo di uno score istologico basato sulla presenza di infiltrazione di cellule mononucleari, detriti, fibrosi, vascolarizzazione ed iperplasia sinoviale (Scanzello CR, Arthritis Rheum. 2011). L'espressione dei seguenti geni è stata valutata mediante qRT-PCR: leptina, adiponectina, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, PPAR- $\gamma$  e FABP.

**Risultati.** I 18 pazienti analizzati avevano un'età mediana di 68,5 anni (differenza interquartile [IQR] 74,3-66) con un BMI mediano di 29,8 Kg/cm<sup>2</sup> (IQR 33,1-26,3). L'esame istologico dell'IFP ha evidenziato la presenza di un infiltrato di cellule infiammatorie, di una maggiore vascolarizzazione e di un maggior spessore dei setti interlobulari rispetto ai controlli. In 12 campioni di membrana sinoviale adiacente all'IFP analizzati il 58% evidenziava un'infiammazione sinoviale marcata valutata secondo l'infiltrato linfocitario, il 25% moderata e il 17% lieve. I livelli di espressione di IL-6 erano ridotti nel IFP rispetto al TAS del ginocchio e correlavano negativamente con l'età ( $r=0.48$ ,  $p<0.04$ ). Non sono state evidenziate differenze di espressione per tutti gli altri geni analizzati tra IFP e TAS del ginocchio anche dividendo i pazienti tra obesi e non obesi (BMI maggiore o minore a 30 kg/mq).

**Conclusioni.** L'IFP dei pazienti con OA presenta maggiore infiltrato infiammatorio, vascolarizzazione e ispessimento dei setti interlobulari rispetto ai controlli. La membrana sinoviale adiacente all'IFP presenta caratteristiche di tipo infiammatorio.

**Keywords:** Artrosi, tessuto adiposo infrapatellare, Infiammazione.

---

# VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA ALL'ESORDIO

I. RUTIGLIANO, F. CECCARELLI, M. GERARDI, C. ALESSANDRI, F. CONTI, M. DI FRANCO, R. PRIORI, V. RICCIERI, R. SCRIVO, F. SPINELLI, G. VALESINI, A. IAGNOCCO

*Policlinico Umberto I, Roma*

**Scopo del lavoro.** La polimialgia reumatica (PMR) è una patologia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente soggetti di età superiore ai 50 anni, caratterizzata dall'impegno dei cingoli scapolo-omerale e pelvico e dall'aumento degli indici di flogosi. Nel 2012 sono stati elaborati i nuovi criteri classificativi ACR/EULAR (1) che sottolineano come la presenza di alcune alterazioni ultrasonografiche (borsite sub-acromiale, tenosinovite del capo lungo del bicipite, sinovite gleno-omerale, sinovite coxo-femorale, borsite trocanterica) ne aumenti la specificità diagnostica. Scopo del presente studio è stato quello di descrivere, in pazienti affetti da PMR all'esordio, la prevalenza delle alterazioni ecografiche inserite nei criteri classificativi ACR/EULAR.

**Materiali e Metodi.** Sono stati studiati pazienti consecutivi affetti da PMR, in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2012 (1). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame ecografico di spalle ed anche, per la valutazione delle seguenti alterazioni infiammatorie: sinovite delle articolazioni scapolo-omerale e coxo-femorale; borsite sub-acromiale e trocanterica; tenosinovite del capo lungo bicipitale.

Tutte le alterazioni identificate sono state registra-

te mediante uno score dicotomico (0=assente; 1=presente).

**Risultati.** Sono stati arruolati 29 pazienti (13M/16F, età media  $74.8 \pm 7.7$  anni) affetti da PMR all'esordio (latenza media dei sintomi  $4.9 \pm 4.8$  mesi). La presenza ecografica di tenosinovite del capo lungo bicipitale è risultata l'alterazione più frequente (35/58 articolazioni, 60.3%); la sinovite a carico della coxo-femorale era presente in 32 articolazioni (55.2%); la sinovite scapolo-omerale è stata registrata nel 29.3% di pazienti (17/58 articolazioni); la borsite sub-acromion-deltaoidea è stata rilevata in 14/58 articolazioni (24.1%); la borsite trocanterica è stata descritta nel 18.9% delle articolazioni studiate (11/58).

**Conclusioni.** Il presente studio, condotto su pazienti affetti da PMR all'esordio, con una latenza dei sintomi inferiore a 6 mesi, ha dimostrato una più elevata prevalenza dell'interessamento del capo lungo bicipitale con presenza di manifestazioni infiammatorie locali. L'ecografia si conferma una utile metodica ai fini dell'identificazione delle strutture coinvolte dal processo flogistico intra- ed extra-articolare nella PMR.

**Keywords:** *Polimialgia reumatica, Ultrasonografia, Linee guida.*

---

# DETERMINAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI-CCP E VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATHIA DI JACCOUD

L. MASSARO, F. CECCARELLI, M. PENDOLINO, F.R. SPINELLI, E. CIPRIANO, C. PERRICONE, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, I. IAGNOCCO, F. CONTI

*Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma*

**Scopo dello studio.** Il coinvolgimento articolare in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è molto frequente (60-90%) e nel 3-4% dei casi può presentarsi come un'artrite deformante non erosiva definita artropatia di Jaccoud (AJ) (1). Quest'ultima è caratterizzata da deformità riducibili e dall'assenza di erosioni alla radiologia convenzionale (2). Gli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (anti-CCP) sono stati riscontrati nel 10-15% di pazienti affetti da LES, percentuale che aumenta (fino al 40-60%) se si considerano i pazienti con prevalente impegno articolare.

Scopo del presente studio è stato quello di ricercare la presenza degli anti-CCP ed effettuare una valutazione ultrasonografica in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES con AJ.

**Materiali e Metodi.** Sono stati valutati consecutivamente i pazienti affetti da LES classificati secondo i criteri rivisti ACR 1987 che presentavano AJ (valutata mediante lo JAindex). I dati clinico-demografici e di laboratorio sono stati raccolti in un database elettronico. Al momento della valutazione tutti i pazienti venivano sottoposti a prelievo di sangue venoso per la determinazione degli anti-CCP mediante kit ELISA (DELTA BIOLOGIC) e ad una valutazione ultrasonografica di mani e polsi. Per ogni sede articolare si registravano sia le alterazioni infiammatorie (versamento, ipertrofia sinoviale e segnale power-Doppler (PD)), che il danno erosivo mediante una valutazione dicotomica (presenza/assenza).

**Risultati.** Sono stati valutati clinicamente 480 pazienti affetti da LES: di questi, 17 (3.5%) presentavano AJ (M:F 1:16; età media  $\pm$ DS 50.7 $\pm$ 11.1 an-

ni; durata media di malattia  $\pm$ DS 247.8 $\pm$ 116.2 mesi), con uno JA index maggiore o uguale a 5. La positività degli anti-CCP si evidenziava in 4/17 pazienti (23.5%).

Dalla valutazione ecografica dei pazienti con AJ emergeva come l'articolazione radio-ulno-carpica fosse la più frequentemente coinvolta da alterazioni infiammatorie [versamento articolare 14/17 (82.3%) pazienti; ipertrofia sinoviale 13/17 (76.5%); segnale PD 3/17 (17.6%)]. Le erosioni erano presenti in 10/17 pazienti (58.8%), e le articolazioni maggiormente colpite risultavano essere la I e II metacarpofalangea (17.6%). Considerando i 4 pazienti anti-CCP positivi, 3 presentavano un danno erosivo, mentre dei 13 anti-CCP negativi, 7 presentavano almeno un'erosione valutata ecograficamente.

**Conclusioni.** L'AJ è per definizione un'artrite deformante non erosiva. Questo studio evidenzia come, mediante ultrasonografia, le erosioni siano riscontrabili in oltre la metà della popolazione studiata e che le articolazioni prevalentemente interessate dal danno erosivo siano le MCF. Inoltre la prevalenza degli anti-CCP, considerati marker di erosioni, risultano positivi in quasi un quarto dei pazienti con AJ.

## BIBLIOGRAFIA

1. Santiago MB and Galvao V. *Medicine* (Baltimore) 2008.
2. Mittermayer B. *Santiago. Rheumatol Int* 2013.

**Keywords:** *Artropatia Jaccoud, Ultrasonografia, Anticorpi anti-CCP.*

---

# HIGHER LEVEL OF DICKKOPF-1 IS ASSOCIATED WITH LOW BONE MINERAL DENSITY AND HIGHER PREVALENCE OF VERTEBRAL FRACTURES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

L. IDOLAZZI, M. ROSSINI, F. GHELLERE, S. TROPLINI, M. VITIELLO, G. ADAMI, O. VIAPIANA, E. FRACASSI, D. GATTI, S. ADAMI

*Rheumatology Unit, University of Verona*

**Aims.** Patients with Ankylosing Spondylitis (AS) have an increased risk of bone loss and vertebral fractures. The mechanisms leading to osteoporosis in AS have been object of a number of speculations and hypotheses. In this study we explored the hypothesis that the excess bone loss and vertebral fractures might be related with the activity of the Wingless signalling pathway, and in particular with the serum levels of its circulating inhibitors, Sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1).

**Material and Methods.** We recruited 71 patients diagnosed with AS according to the modified New York criteria: fifty nine were males (mean age  $43\pm 12$  years) and 12 were females (mean age  $49\pm 12$  years). Exclusion criteria were concomitant diseases with relevant impact on bone metabolism, like inflammatory bowel disease, clinical or laboratory evidence of hepatic, renal or bone metabolic diseases or treatment with drugs known to interfere with bone or mineral metabolism, including TNF-alfa blockers, glucocorticoids and bisphosphonates.

Careful case history was collected and disease activity and disability were assessed by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Lateral radiographs of the total spine were analyzed to detect the presence of vertebral fractures, and bone mineral density (BMD) was assessed in all patients using DXA at lumbar spine and proximal femoral site. Blood samples were obtained and levels of erythrocyte

sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), DKK1 and Sclerostin serum levels were measured. Blood samples from 71 healthy sex and age-matched volunteers were collected to be used as controls.

**Results.** Vertebral fractures were detected more commonly among men than in women (29% vs 8%, respectively). The prevalence of patients with Z-score (number of standard deviations above or below the mean for the patient's age, sex and ethnicity) values equivalent or lower than -2 was 14.5% at the lumbar spine and 3% at the hip. Serum Sclerostin was significantly lower in AS patients as compared to healthy controls ( $25.2\pm 9.4$  vs  $38.0\pm 17.2$  pmol/L, respectively). DKK1 serum levels were also significantly lower in AS patients than in healthy controls ( $23.3\pm 13.1$  vs  $29.8\pm 15.9$  pmol/L). DKK1, but not Sclerostin serum levels, were inversely correlated to vertebral Z-score BMD. Patients with one or more prevalent vertebral fractures had significantly higher DKK1 levels, without significant difference in Sclerostin serum levels. A significant positive correlation was found between DKK1 serum levels and CRP ( $r=0.240$ ,  $p=0.043$ ).

**Conclusions.** The association we found between serum DKK1 levels and BMD values and vertebral fracture prevalence suggests that an inappropriate suppression of DKK1 expression might contribute to the severity of osteoporosis in AS.

**Keywords:** *Ankylosing spondylitis, DKK1, Sclerostin.*



---

# ANALISI DESCRITTIVA E FOLLOW-UP DI UNA LARGA CASISTICA DI BAMBINI ED ADOLESCENTI ITALIANI CON PANDAS (PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDER ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCUS INFECTION)

F. FALCINI<sup>1</sup>, A. MEINI<sup>2</sup>, G. LEPRI<sup>1</sup>, D. RIGANTE<sup>3</sup>, A. FERRARI<sup>2</sup>, E. CASALINI<sup>1</sup>, M. MATUCCI CERINIC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip. Medicina Interna, Sez. Reumatologia, Ambulatorio di Transizione, Università degli Studi di Firenze;

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia;

<sup>3</sup>Istituto di Pediatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Introduzione.** La PANDAS è definita da un esordio acuto, in età prepubere di sintomi neuropsichiatrici, in particolare disordini ossessivi compulsivi (OCD) o tics, associati ad un'infezione da streptococco betaemolitico del gruppo A (SBEGA). Tale sintomatologia presenta tipicamente andamento remittente/recidivante.

**Scopo del lavoro.** Descrivere le caratteristiche cliniche e il follow-up di 242 pazienti italiani con OCD e/o tics correlati ad una precedente infezione da SBEGA.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 242 pazienti da maggio 2009 a gennaio 2015, tutti con OCD e/o tics correlati a una infezione delle alte vie respiratorie (impetigine in 2 casi) da SBEGA. L'efficacia del trattamento è stato valutato stratificandolo in: beneficio nullo, <25%, tra il 25-75% e >75%.

**Risultati.** Dei 242 pazienti (M185;F57), 52 (37.68%) erano nati da parto cesareo (4 adottati, per cui non note le informazioni su gravidanza e parto). 101/236 (42.8%) presentavano familiarità per OCD/tics o altre patologie neurologiche (di 6 pazienti non siamo a conoscenza della storia familiare). L'attività motoria è stata valutata in 149/242 pazienti, 122/149 praticavano sport (81.88%). I segni clinici erano rappresentati da tic motori in 109/242 (45.04%), tic vocali in 6/242 (2.48%), tics motori e vocali in 28/242 (3.31%), tics motori e vocali e OCD in 18/242 (7.44%), OCD in 16/242 (6.61%), OCD e tics motori in 61/242 (25.21%), OCD e tics vocali in 4/242 (1.65%). L'età media alla prima valutazione era di

102.70±35.12 mesi. L'RM dell'encefalo è stata valutata in 110/242 pazienti risultando in tutti nei limiti della norma. Il tampone faringeo era positivo in 34/242 (14.05%); un TAS<250 IU è stato riscontrato in 19/242 (7.85%), tra 250-550 IU in 66/242 (27.28%) e >550 IU in 129/242 (53.31%), nei rimanenti era in corso durante la visita. Gli anti-DNasiB erano >650 IU/ml in 76/242 (31.4%) e >650 IU/ml in 42/242 (17.36%), nei restanti era in corso. Gli anticorpi antinucleo sono stati valutati in 142/242 pazienti, risultando positivi in 7/142 (4.93%). Tutti i pazienti sono stati trattati amoxicillina/clavulanico per 3-4 settimane, poi con benzilpenicillina ogni 21 giorni; farmaci neurolettici erano stati prescritti in altra sede in 27/242 pazienti (11.16%). L'efficacia terapeutica è stata nulla in 5/242 (2.07%), <25% in 7/242 (2.89%), tra 25 e 75% in 125/242 (51.65%) e >75% in 5/242 (23.97%); non è stata valutabile in 47/242 (19.42%) pazienti per follow-up ancora breve.

**Conclusioni.** I nostri dati mostrano una netta predominanza del sesso maschile e una familiarità in più del 40% dei pazienti. L'esordio è stato acuto in tutti i bambini e in epoca prepubere (età media di 8.5±2.9 anni) con tics motori nel 45% dei casi. Una precedente infezione da SBEGA è stata dimostrata in tutti i pazienti. La terapia con benzilpenicillina è risultata efficace in tre quarti dei casi con remissione parziale o completa.

**Keywords:** Pandas, Sbegas, Infezione da streptococco.

## **COMUNICAZIONI ORALI CASI DIFFICILI IN REUMATOLOGIA**

*Moderatori: G. Provenzano (Palermo), G.D. Sebastiani (Roma)*

### **BELIMUMAB IN UNA PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) AD ESORDIO GIOVANILE E COMPLICANZE OCULARI MULTIPLE E RECIDIVANTI**

G. Lepri, C. De Libero, M. Matucci Cerinic, F. Falcini  
*(Firenze)*

### **MALATTIA DI WHIPPLE, ENTITÀ NOSOGRAFICA SPESSO INDIAGNOSTICATA: DESCRIZIONE DI UN CASO**

D. Capocotta, S. Vettori  
*(Napoli)*

### **CUTANEOUS AND ARTICULAR ROSAI-DORFMAN DISEASE SUCCESSFULLY TREATED WITH LOW-DOSE METHOTREXATE**

M. Vitiello, E. Vantaggiato, S. Adami, M. Rossini  
*(Verona)*

### **CASO CLINICO: PANNICULITE ISTIOCITICA CITOFAGICA COMPLICATA DA SINDROME EMOFAGOCITICA DOPO INFEZIONE VISCERALE DA LEISHMANIA**

S. Gandolfo, L. Quartuccio, M. Merelli, S. Venturini, M. Bassetti, S. De Vita  
*(Udine)*

### **FEBBRE DI NATURA DA DETERMINARE IN UN CASO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON IMPEGNO ARTICOLARE E CUTANEO**

A. Iuliano, I. Prevede, M. Bracci, G.D. Sebastiani, G. Minisola  
*(Roma)*

### **MONITORAGGIO DELL'EBV-DNAEMIA IN UNA PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN FASE DI RIACUTIZZAZIONE: EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB**

F. De Nard, G. Crepaldi, S. Calarota, F. Locatelli, F. Crisafulli, R. Caporali,  
C. Montecucco, L. Cavagna  
*(Pavia)*

---

# BELIMUMAB IN UNA PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) AD ESORDIO GIOVANILE E COMPLICANZE OCULARI MULTIPLE E RECIDIVANTI

G. LEPRI<sup>1</sup>, C. DE LIBERO<sup>2</sup>, M. MATUCCI CERINIC<sup>1</sup>, F. FALCINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Sez. Reumatologia, Ambulatorio di Transizione, Università degli Studi di Firenze;

<sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Unità di Oftalmologia, Ospedale A. Meyer, Firenze of Pediatrics

**Introduzione.** Nel LES il coinvolgimento oculare non è raro: può essere legato all'attività di malattia o alla terapia steroidea. Le manifestazioni più frequenti sono la vasculite retinica, l'edema o l'emorragia subretinica, l'occlusione della vena centrale della retina e l'episclerite. Il Belimumab, anticorpo monoclonale umanizzato contro lo stimolatore dei linfocitiB, è stato recentemente approvato nel trattamento del LES attivo e refrattario ad altre terapie.

**Scopo.** Riportiamo il caso di una ragazza di 21 anni, affetta da LES esordito a 14 anni con artralgie, rash malare, fenomeno di Raynaud, ANA e anti-SmRNP positività, riduzione del C4 e proteinuria.

**Materiali, Metodi, Risultati.** La paziente, già in terapia con micofenolato mofetile (2.000 mg/die) e prednisone (5 mg die), giunge alla nostra attenzione nel dicembre 2013 per tumefazione, arrossamento e dolore dell'occhio sinistro e intensa cefalea temporale. L'oculista pone diagnosi di dacrioadenite sinistra con sfumato millimetrico adensamento di tessuto adiposo retro-orbitario circostante l'emergenza del nervo ottico di sinistra. Subito trattata con tre boli di metilprednisolone (1 gr/bolo), poi prednisone per os (1 mg/kg/die) con rapida remissione del quadro oculare. Dopo scalaggio dello steroide a 20 mg di prednisone/die è comparsa tenonite dei muscoli oculari sinistri, risoltasi senza aumento della dose di steroide. Giunti nello scalaggio dello steroide a 12,5 mg, la paziente ha ripresentato intenso dolore notturno e arrossamento dell'occhio al risveglio.

Anche in quell'occasione, non è stato aumentato lo steroide e l'occhio è progressivamente migliorato.

Ad ogni ulteriore tentativo di riduzione della terapia steroidea al di sotto dei 12.5 mg/die la paziente riferiva arrossamento, dolore oculare intenso e cefalea con rilievo di edema della papilla, sclerite posteriore e tenonite. Dopo ulteriori recidive oculari è stato introdotto il Belimumab (10 mg/kg, ogni 4 settimane) con miglioramento del quadro clinico; inoltre è stato possibile scalare il prednisone a 7.5 mg/die senza riattivazione oculare e della malattia di base.

**Conclusioni.** Il caso è interessante: la paziente ha sviluppato una sclerite posteriore, che a nostra conoscenza, non risulta riportata in letteratura in corso di LES. In accordo ai dati riguardanti l'esordio di sclerite posteriore in soggetti di età inferiore ai 18 anni, anche la nostra paziente ha presentato buon controllo con la terapia steroidea ad alto dosaggio, ma ad ogni tentativo di riduzione i sintomi si sono riacutizzati. Secondo un recente studio, i pazienti con sclerite posteriore sarebbero candidati ad un'aggressiva terapia steroidea sistemica per almeno un anno; in alcuni casi richiedono anche un trattamento immunosoppressivo; la prognosi è per lo più favorevole. La terapia con Belimumab è stata di fondamentale importanza nel mantenere il controllo delle manifestazioni oculari con un basso dosaggio di steroide mai prima possibile. Uno stretto monitoraggio dell'occhio con regolare follow-up oculistico, eventuale OCT e fluorangiografia è consigliato nei pazienti con LES poiché possono sviluppare complicanze oculari.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Coinvolgimento oculare in LES, Terapia LES.*

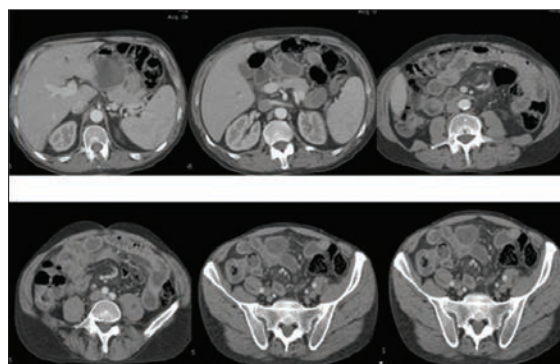
# MALATTIA DI WHIPPLE, ENTITÀ NOSOGRAFICA SPESSO INDIAGNOSTICATA: DESCRIZIONE DI UN CASO

D. CAPOCOTTA, S. VETTORI

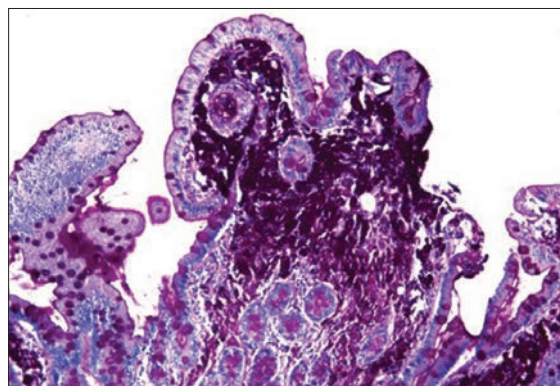
*Internista clinica e sperimentale F. Magrassi, Seconda Università degli Studi di Napoli*

Riportiamo il caso di un uomo di 62 anni, con diagnosi di Artrite reumatoide (AR) sieronegativa dall'età di 47, giunto alla nostra osservazione per diarrea acquosa da circa 12 mesi e calo ponderale del 10% del peso corporeo, associatisi, negli ultimi 6 mesi, ad edema improntabile intermittente agli arti inferiori. All'anamnesi patologica remota, riferiva episodi di febbre intermittente-ricorrente tra il 2009 ed il 2012, ad eziologia ignota. All'esame obiettivo generale si apprezzavano un modico edema improntabile con disposizione a gambaleto, dolorabilità diffusa alla palpazione addominale profonda ed accentuato timpanismo enterocolico. All'esame obiettivo specialistico era presente dolorabilità della II articolazione metacarpofalangea (MCF) e della III interfalangea prossimale (IFP) della mano sinistra, della IV e V MCF di destra, della caviglia sinistra e delle spalle, in assenza di tumefazioni.

Gli esami ematochimici documentavano anemia sideropenica, lieve incremento degli indici di flogosi e lieve ipoprotidemia. La proteinuria delle 24 ore era di 420 mg. Nella norma risultavano la calprotectina fecale, i peptidi endogeni enteroattivi, le catecolamine urinarie, la funzione tiroidea e gli oncomarkers. Venivano inoltre escluse la malattia celiaca e/o l'associazione della diarrea con altre intolleranze alimentari, l'infezione da *Clostridium Difficile* e le principali enteroparassitosi. L'ecografia addominale, l'ecocolordoppler venoso degli arti inferiori e l'ecocardiogramma erano nella norma, così come la colonscopia con esame istologico. La TC addome con e senza mdc, tuttavia, mostrava tumefazioni linfonodali (fino a 2 cm) a margini sfumati e densità ridotta, parzialmente confluenti, in sede mesenterica e lombo-aortica sinistra (Fig. 1). Nel sospetto di una Malattia di Whipple mimante un'AR sieronegativa, le cui manifestazioni enteriche potevano essere state slatentizzate dalla terapia immunosoppressiva recentemente introdotta, è stata eseguita una esofagogastroduode-



**Figura 1** - Linfadenopatie alla TC addome in fase di enhancement contrastografica.



**Figura 2** - Cellule schiumose nello stroma duodenale alla reazione istochimica di PAS.

noscopia che documentava la presenza di alterazioni macroscopiche della mucosa della seconda e terza porzione duodenale (villi tozzi e rarefatti con riduzione in numero ed altezza e delle pliche di Kerckring). L'esame istologico confermava la diagnosi di Malattia di Whipple per la presenza di flogosi cronica della mucosa duodenale con istiociti schiumosi con citoplasma granulare, intensamente positivi alla PAS-colorazione, contenenti bacilli Gram positivi (Fig. 2). La Malattia di Whipple è

una rara malattia infettiva a distribuzione sistemica, dovuta ad un bacillo Gram positivo, il Tropheryma Whipplei.

Una oligo-poliartite cronica migrante non erosiva sieronegativa è descritta nel 65-90% dei casi e può precedere le manifestazioni gastroenteriche di diversi anni (in media 6).

Il caso clinico qui riportato suggerisce la necessità

di considerare questa ipotesi diagnostica in casi di oligo-poliartite sieronegativa scarsamente o non-reattiva alla terapia immunosoppressiva, in particolare quando ad essa consegue una diarrea di recente insorgenza.

**Keywords:** *Malattia di Whipple, Poliartrite sieronegativa, Enterite.*

---

# CUTANEOUS AND ARTICULAR ROSAI-DORFMAN DISEASE SUCCESSFULLY TREATED WITH LOW-DOSE METHOTREXATE

M. VITIELLO, E. VANTAGGIATO, S. ADAMI, M. ROSSINI

*Rheumatology Unit, University of Verona*

**Introduction.** Rosai-Dorfman Disease (RDD), or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, is a rare, benign and self-limiting disease with unknown etiology. Main manifestations are cervical adenopathy, fever, leukocytosis, polyclonal gammaglobulinemia and increased erythrocyte sedimentation rate. Extranodal involvement occurs in about 43% of cases and the most common extranodal districts involved are skin, joints, retro-orbital tissue, upper respiratory tract, and bone. Around 10% of patients have skin lesions and in 3% of patients the cutaneous involvement is the only clinical manifestation. This disease is characterized by histiocytic infiltration of lymph nodes and tissue. We report a case of cutaneous and articular involvement of Rosai-Dorfman Disease in a 42-year-old woman.

**Methods.** A 42-year-old woman, came to our outpatient clinic with a two-year history of red plaques on her face, arms and legs. She had occasional pain and pruritus on her face. She reported ankles pain. Her family and personal history was negative for systemic diseases, fever, malaise, weight loss. The results of a general physical examination were normal, with no signs of lymph node involvement. Laboratory studies showed increased ESR, increased CRP, positive ANA. Chest radiography was negative. However, a dermatological examination showed indurated erythematous plaques with a number of reddish-yellow nodules on her face, arms and legs. The biopsy obtained from the afflicted area revealed dense inflammatory infiltrates, composed of neutrophils, plasma cells, lymphocytes and histiocytes, in the dermis. The histiocytes

exhibited abundant, focally foamy cytoplasm and large vesicular nuclei. Immunohistochemical staining revealed that the histiocytes were strongly positive for S100 protein, weak positive for CD68 and negative for CD1a. Thus, the diagnosis of RDD was confirmed. Articular involvement was studied by ultrasonography, which showed effusion and thickening of ankles' tendons. Therefore, the patient was treated with subcutaneous methotrexate (15 mg/week) and significant cutaneous and articular improvement was noted over the next 8 months. She is currently receiving methotrexate (15 mg/week).

**Conclusions.** There have been enough types of treatment used for RDD, including cryotherapy, surgical excision, irradiation, oral corticosteroids, dapsone, thalidomide, and isotretinoin. To our knowledge, the use of methotrexate alone or in combination with other agents has been reported in 9 cases of systemic Rosai-Dorfman, and a complete to partial response was reported in most cases. In our patient, the articular involvement directed the choice of low-dose methotrexate, to which a partial clinical response was seen over 8 months. Though the exact cause of RDD remains unknown, the presence of Epstein-Barr virus, human herpes virus 6 by Polymerase Chain Reaction may suggest that RDD is a benign reactive process with a particular pattern of immune dysregulation. Timely diagnosis and initiation of methotrexate therapy may be key to effecting a rapid clinical remission.

**Keywords:** *Histiocytosis, Lymphadenopathy, Methotrexate.*

---

# CASO CLINICO: PANNICULITE ISTIOCITICA CITOFAGICA COMPLICATA DA SINDROME EMOFAGOCITICA DOPO INFEZIONE VISCERALE DA LEISHMANIA

S. GANDOLFO<sup>1</sup>, L. QUARTUCCIO<sup>1</sup>, M. MERELLI<sup>2</sup>, S. VENTURINI<sup>2</sup>, M. BASSETTI<sup>2</sup>, S. DE VITA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine;*

<sup>2</sup>*Clinica di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine*

**Introduzione.** Presentiamo un raro caso di panniculite istiocitica citofagica (CHP) in un paziente di 22 anni proveniente dal Bangladesh insorta dopo infezione viscerale da *Leishmania* e complicata da sindrome emofagocitica, trattata efficacemente con ciclosporina-A dopo fallimento di anakinra ed etoposide.

Esordio clinico in novembre 2013 con febbre elevata (40°C) con brivido, tosse produttiva, astenia e calo ponderale di 18 kg nei precedenti due mesi. Alla TC si riscontravano diffusa linfadenopatia toraco-addominale e splenomegalia. Gli esami microbiologici eseguiti risultavano negativi e si avviava antibioticoterapia empirica, senza vantaggio clinico. Il paziente veniva trasferito al reparto di Malattie infettive ove si repertavano linfadenomegalie diffuse e lesioni cutanee indolenti a placca apparentemente infiltranti gli strati profondi del derma, compatibili istologicamente con cellulite e dotate di intensa attività metabolica in PET/TC. Agli esami ematochimici si riscontravano leucopenia (1800 mm<sup>3</sup>), lieve anemia (Hb 11 g/dL), rialzo degli indici di flogosi con iperferritinemia (PCR 12.84 mg/L, ferritina 2502 ng/mL). Data l'assenza di risposta, anche una seconda linea di terapia antibiotica veniva sospesa. Dall'aspirato midollare emergeva la presenza di amastigoti di *Leishmania* spp. per cui si avviava terapia con amfotericina B con completa risoluzione clinica e laboratoristica. Dopo due mesi si ripresentavano febbre elevata, lesioni cutanee, leucopenia, iperferritinemia, rialzo degli indici di flogosi e di citonecrosi epatica. Alla biopsia cutanea emergeva un quadro di panniculite e nel midollo osseo si descriveva un infiltrato granulomatoso istiocitico. Si avviava per

tale motivo terapia anti-tubercolare e, dato il persistere invariato del quadro clinico e laboratoristico, si poneva il sospetto di una concomitante sindrome emofagocitica, confermata alla biopsia cutanea. Si avviava dunque terapia steroidea (tre bolli di metilprednisolone 1g/die poi in tapering) in associazione ad anakinra 100 mg/die ed alla terapia anti-TB. Una settimana dopo, in assenza di risposta, si avviava anche ciclosporina-A (ev, 150 mg/die) che tuttavia non raggiungeva adeguate concentrazioni plasmatiche per la concomitante somministrazione di rifampicina. Successivamente si sostituiva anakinra con etoposide, senza beneficio. Solo con la sospensione della terapia anti-TB, la ciclosporinemia raggiungeva adeguati livelli plasmatici (250-300 ng/mL) e consensualmente si assisteva alla risoluzione della febbre, delle lesioni cutanee e al ripristino di normali parametri di laboratorio.

È stato sospeso nei mesi a seguire lo steroide e mantenuta la terapia con ciclosporina (orale, 250 mg/die), tuttora in corso, monitorandone i livelli plasmatici. La PET/TC ripetuta dopo 6 mesi risultava negativa e ad oggi non si è registrata recidiva di malattia.

Conclusioni: un adeguato inquadramento diagnostico e la terapia con ciclosporina, impiegata a dosi terapeutiche sulla base dei livelli plasmatici, e non la terapia biotecnologica, hanno consentito il raggiungimento della remissione nel caso presentato di CHP associata a emofagocitosi, rarissima condizione ad elevata mortalità.

**Keywords:** *Sindrome emofagocitica, Panniculite istiocitica, Ciclosporina.*

---

# FEBBRE DI NATURA DA DETERMINARE IN UN CASO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON IMPEGNO ARTICOLARE E CUTANEO

A. IULIANO, I. PREVETE, M. BRACCI, G.D. SEBASTIANI, G. MINISOLA

*UOC Reumatologia Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma*

**Scopo del lavoro.** Riportiamo il caso clinico di una paziente italiana di 33 anni affetta da lupus eritematoso sistemico (LES), giunta alla nostra osservazione per una sintomatologia caratterizzata da febbre elevata, eruzione cutanea diffusa e poliartrite.

**Pazienti e Metodi.** La malattia era esordita quattro anni prima, con impegno poliarticolare suggestivo di sindrome Rhupus e rash maculo papulare diffuso. A causa della scarsa risposta clinica, la paziente aveva effettuato numerose terapie anche in "off label" (methotrexate, azatioprina, micofenolato, leflunomide, rituximab, anakinra, tocilizumab e, da ultimo, etanercept) in associazione a corticosteroidi per os. A gennaio 2014 la paziente, in terapia con Deltacortene 10 mg/die, Etanercept e Plaquenil, giungeva alla nostra osservazione presentando poliartralgie, lesioni eritemato-papulari a livello della spalla sinistra e lesioni simil-vasculitiche alle dita delle mani, per le quali iniziava terapia infusione con iloprost. Nell'aprile 2014, per la comparsa di febbre alta, si interrompeva la terapia con etanercept.

Le artralgie subivano un peggioramento mentre le lesioni cutanee persistevano invariate. Si associava consumo di complemento (C3=44 mg/dl), positività degli anti-dsDNA, positività ANA con pattern granulare, positività degli anti-RNP, PCR pari a 1,30 mg/dl. Nel sospetto di un flare lupico, si incrementava la terapia steroidea (Deltacortene 37.5 mg/die).

A causa della comparsa di febbre alta si decideva di ricoverare la paziente in degenza ordinaria, iniziando in modo empirico antibiotico-terapia con

claritromicina e Bactrim per os, Ciproxin per via endovenosa. Al ricovero, le indagini sierologiche e culturali volte ad identificare una eziologia infettiva della febbre risultavano negative. Veniva effettuata una TC total body che evidenziava circoscritta area di ground glass nel segmento antero laterale del lobo superiore dx (suggestiva per alveolite), epatosplenomegalia, incremento volumetrico diffuso del pancreas, linfadenopatia addominale e ascellare. Il reperto di alveolite suggeriva al consulente infettivologo la diagnosi di infezione da *Pneumocystis carinii*, non confermata dalla ricerca del DNA con PCR su sangue e sul liquido di lavaggio bronco-alveolare. Nella norma anche la biopsia midollare con esame citologico, istologico e mielocultura. Dopo l'ennesimo consulto infettivologico, si decideva di eseguire la ricerca degli anticorpi anti-Rickettsia, riscontrando la positività di IgG e IgM per Rickettsia conorii.

**Risultati.** Veniva quindi posta diagnosi di infezione da Rickettsia e iniziata terapia con doxiciclina 100 mg x 2 al di, con rapido miglioramento fino a risoluzione sia della febbre che delle lesioni cutanee.

**Conclusioni.** Abbiamo osservato un caso clinico di difficile diagnosi differenziale in cui erano presenti febbre persistente e rash cutaneo. Questi sintomi possono essere espressione di un flare di malattia lupica oltre che di un'infezione. La febbre in corso di LES è sempre stata una sfida diagnostica anche perché non esistono markers sierologici che consentono di differenziare un'infezione da un flare lupico.

**Keywords:** LES, Febbre, Infezioni.



# MONITORAGGIO DELL'EBV-DNAEMIA IN UNA PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN FASE DI RIACUTIZZAZIONE: EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB

F. DE NARD<sup>1</sup>, G. CREPALDI<sup>1</sup>, S. CALAROTA<sup>2</sup>, F. LOCATELLI<sup>3</sup>, F. CRISAFULLI<sup>4</sup>, R. CAPORALI<sup>1</sup>, C. MONTECUCCO<sup>1</sup>, L. CAVAGNA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>2</sup>Dipartimento di Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>4</sup>Università di Pavia

**Scopo del lavoro.** Per le loro caratteristiche intrinseche e estrinseche di immunosoppressione, i pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) hanno un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, batteriche e virali.

Tra le infezioni virali di particolare rilievo è quella da virus di Epstein-Barr (EBV), un herpesvirus che può complicare il decorso del LES, mimarne alcune manifestazioni, determinare flare e potenzialmente indurre la malattia medesima.

La correlazione tra EBV e LES è stretta, tanto che un'EBV-DNAemia elevata è riscontrata in un'elevata percentuale di casi (sino al 45%).

La gestione terapeutica di questi pazienti, in particolare se la carica virale circolante è elevata, non è semplice: se l'opzione primaria è la riduzione dell'immunosoppressione, spesso l'attività di malattia rende necessario il suo potenziamento.

Partendo dal tropismo dell'EBV per i linfociti B, e dall'efficacia del rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, nelle patologie linfoproliferative EBV-correlate, abbiamo deciso di utilizzare belimumab (BLM), anticorpo monoclonale rivolto contro il Bly5, citochina che promuove la differenziazione e maturazione dei linfociti B, in una paziente con LES attivo e EBV-DNAemia elevata.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo somministrato BLM secondo scheda tecnica, con regolare monitoraggio di EBV-DNAemia, esami ematochimici, parametri clinici e SLEDAI score.

**Risultati.** Una paziente di 58 anni affetta da LES dal 2002 (ANA+, anti-RNP+, artrite, interessamento cutaneo e ematologico), in terapia con azatioprina e basse dosi di cortisone, è stata ricoverata presso la nostra UOC nel dicembre 2014 per flare di malattia.

Al ricovero riscontro di elevazione delle transaminasi (AST 124 U/L, ALT 124 U/L), per cui è stata sospesa l'azatioprina, valutata l'EBV-DNAemia (11250 copie/ml), escluse altre concomitanti cause di epatite (HCV, HBV, HCMV, ecc.) e eseguita biopsia epatica (epatosteatosi di grado severo associata a modico infiltrato linfoplasmacellulare).

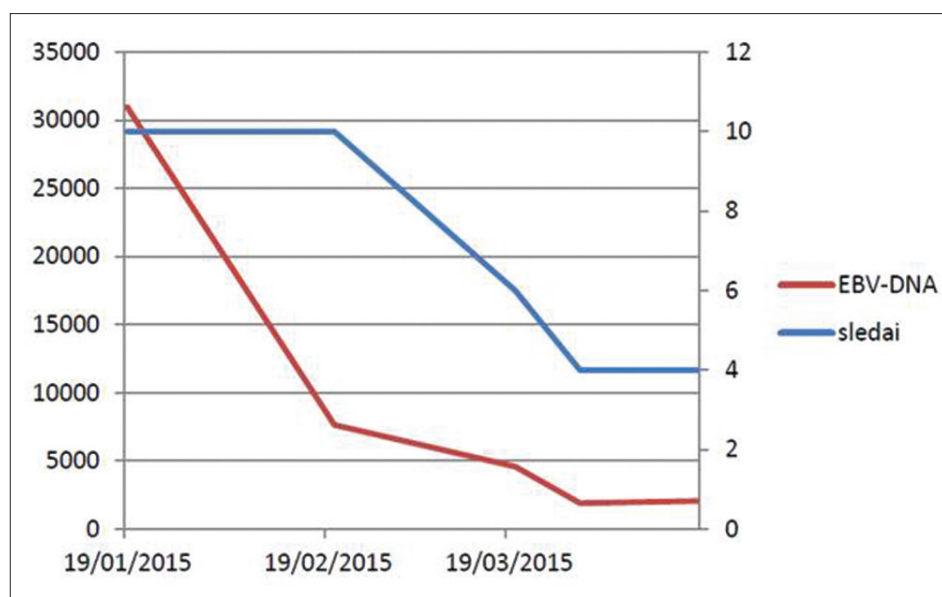
Abbiamo quindi aumentato la posologia del cortisone dai 7.5 ai 37.5 mg/die, con risposta clinica iniziale ma concomitante aumento dell'EBV-DNAemia sino a un massimo di 30.950 copie/ml.

Al decalage steroideo sino a 12.5 mg/die riduzione dell'EBV DNAemia sino a 2.340 copie/ml.

Considerando l'attività di malattia (SLEDAI score 10: rash malare, alopecia, complemento consu-

**Tabella I** - Descrizione dei valori di EBV-DNAemia, della transaminasi, dello SLEDAI e della posologia del prednisone in atto a ciascuna visita di follow-up.

Data (gg/mm/a)	Posologia prednisone (mg/die)	SLEDAI	EBV-DNA (copie/mL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
19/01/2015	40,0	10	30950	126	116
20/02/2015	12,5	10	7650	74	89
20/03/2015	12,5	6	4590	58	57
30/03/2015	10,0	4	1890	53	50
17/04/2015	10,0	4	2070	72	64



**Figura 1** - Andamento dei valori di EBV-DNA e dello SLEDAI.

La 1 infusione di belimumab è stata effettuata in data 20/02/2015.

mato, ds-DNA+, febbre, leucopenia) e le limitate possibilità terapeutiche, dopo aver escluso patologie linfoproliferative, abbiamo avviato terapia con BLM secondo posologia convenzionale, con riduzione dello SLEDAI (da 10 a 4), dell'EBV-DNAemia dalle prime somministrazioni e a parità di posologia cortisonica (Tabella I), attualmente riportata a prednisione 7.5 mg/die, e delle transaminasi (Fig. 1).

**Conclusioni.** Il trattamento con BLM sembra essere un'opzione terapeutica percorribile nei LES con EBV-DNAemia.

Il suo impiego, diversamente da altre terapie immunosoppressive, non sembra infatti comportare un aumento della carica virale circolante.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Epstein-Barr virus, Belimumab.*

## **LETTURA**

*Moderatore: M. Galeazzi (Siena)*

- I meccanismi intracellulari: nuove opportunità terapeutiche?  
*L. Sinigaglia (Milano)*

---

# I MECCANISMI INTRACELLULARI: NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE?

L. SINIGAGLIA

*Divisione di Reumatologia DH, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano*

La terapia dell'artrite reumatoide (AR) è profondamente cambiata dopo l'avvento dei farmaci biotecnologici che hanno consentito di ottenere risultati clinici fino a quel momento insperati, sia in termini di qualità della vita dei pazienti, sia in relazione al rallentamento della progressione del danno radiologico. I farmaci biotecnologici hanno consentito di colpire molecole chiave nella patogenesi della malattia come alcune citochine oppure di inibire la differenziazione di linee cellulari oppure ancora di inibire segnali di co-stimolazione. Tutti questi meccanismi d'azione riflettono effetti dei farmaci utilizzati su molecole che interagiscono tra le cellule a livello dell'ambiente extra-cellulare su targets via via più differenziati (citochine e loro recettori, molecole di co-stimolazione o molecole di espressione di precursori cellulari).

L'idea di inibire molecole che regolano la trasmissione del segnale all'interno delle cellule o fattori di trascrizione intracellulare è stata per molti anni una semplice possibilità che si è resa più palese e percorribile con la comprensione sempre maggiore dei meccanismi che regolano dall'interno della cellula la trasmissione del messaggio. Gli studi condotti negli ultimi 25 anni hanno dimostrato che il processo di fosforilazione proteica rappresenta uno dei fondamentali meccanismi di trasmissione intracellulare del segnale indotto da molte citochine. Grazie agli studi sul genoma umano, è oggi noto che esistono più di 500 chinasi che appartengono a un ampio gruppo di proteine intracellulari e che sono in grado di determinare la fosforilazione di altre proteine implicate nella trasmissione del segnale. Questa cascata fosforilativa rappresenta una vera e propria catena di amplificazione che conduce in ultima analisi alla attivazione di fattori di trascrizione che inducono la sintesi di citochine e di mediatori, come le metalloproteasi, in grado di attaccare substrati vitali come l'osso o la cartilagine. L'attenzione più recente si è focalizzata sulle Janus chinasi (JAK) che appartengono alla famiglia delle tirosin chinasi. La famiglia delle JAK china-

si comprende quattro membri (JAK1, JAK2, JAK3 e tirosin chinasi) che sono associati a diversi recettori citochinici, in diversa combinazione reciproca. Queste coppie o triplette di JAK svolgono un ruolo cruciale nella trasmissione del segnale innescata da molte citochine e il silenziamento di questa via si associa a una mancata trasmissione del segnale e quindi a una indiretta inibizione degli effetti di quella specifica citochina. È ovvio che essendo questo meccanismo comune a molte citochine, l'inibizione delle JAK chinasi è in grado di assicurare l'interruzione della trasmissione del segnale contemporaneamente per tutte le citochine che impiegano quella via di trasmissione del segnale a seconda delle diverse specificità. In altre parole l'impiego di inibitori delle JAK chinasi interrompe la trasmissione del segnale di una molteplicità di citochine contemporaneamente e questa sembra essere la maggiore novità rispetto all'impiego dei farmaci biotecnologici in utilizzo finora che bloccano una sola citochina per volta a seconda dello specifico target. Lo schema riportato in *Figura 1* illustra le specificità delle JAK chinasi per i singoli recettori citochinici.

Al momento non esistono inibitori selettivi di una singola JAK chinasi e i composti studiati esercitano una inibizione più o meno selettiva sulle diverse isoforme. I composti in più avanzato sviluppo sono Tofacitinib che è un inibitore selettivo di JAK 3, JAK 1 e in minor misura di JAK 2 e Baricitinib che è un inibitore selettivo di JAK 1 di JAK 2.

Tofacitinib, sulla base di numerosi studi, è stato approvato dalla Food and Drug Administration per la terapia dell'artrite reumatoide alla fine del 2012 ma in Europa la sua vendita è stata bloccata per problematiche relative alla sicurezza d'impiego nonché per la mancanza a quel tempo di robuste informazioni circa la capacità del prodotto di inibire la progressione del danno radiologico. Cionondimeno le raccomandazioni EULAR pubblicate nel 2013 prevederebbero l'impiego di questo farmaco come possibile agente terapeutico di secon-

		JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2
<b>Famiglia</b>	<b>Citochine</b>				
$\gamma$ c	IL-2,IL-4;IL-7,IL-9,IL-15	■	■	■	
gp130	IL-6,IL-11,,LIF,OSM	■			■
$\beta$ c	IL-3,IL-5,GM-CSF			■	
	IFN $\alpha$ , IFN $\beta$	■			■
	IL-12, IL-23		■		■
	IFN $\gamma$	■	■		
	IL-10	■			
	TNF $\alpha$	■	■		■
	EPO, TPO		■		

**Figura 1** - Specificità delle JAK chinasi per i recettori chitochinici.

da linea, in pazienti con Artrite Reumatoide che abbiano fallito almeno un trattamento con precedente agente biologico. Per questi motivi l'esperienza dei reumatologi Europei con questo agente è praticamente nulla. Su Baricitinib (che è un inibitore di JAK1 e di JAK2) sono in corso diversi studi di fase III su diverse popolazioni di pazienti con AR tra cui pazienti mai trattati in precedenza con Methotrexate, pazienti con precedente fallimento a un trattamento con Methotrexate o con altri DMARDs convenzionali e pazienti resistenti a un precedente trattamento con un agente biologico. Ad oggi sono stati pubblicati i dati dello studio di fase III di trattamento in pazienti con inadeguata risposta al Methotrexate.

Dopo 24 settimane oltre la metà di questi pazienti mostra di avere raggiunto una bassa attività di malattia con una remissione clinica che raggiunge il 33 % della popolazione studiata con un soddisfacente profilo di sicurezza.

L'inibizione delle JAK chinasi appare una via estremamente attraente per quelle che saranno nell'immediato futuro le nuove frontiere terapeutiche dell'AR. La terapia con agenti biologici al momento è gravata da alcune importanti limitazioni come la necessità di una somministrazione parenterale, i costi, il profilo di sicurezza e il potenziale immunogenico di questi trattamenti. L'impiego di piccole molecole per via orale potrebbe almeno in parte permettere di superare questi limiti. Gli studi sperimentali e i risultati degli studi clinici hanno dimostrato che l'inibizione della via delle JAK chinasi può essere vincente, soprattutto in condizioni cliniche in cui molteplici citochine fungono da fattori patogenetici che agiscono in concerto. Saranno determinanti in questa direzione i futuri dati di efficacia desumibili dai trials randomizzati e controllati nonchè il profilo di sicurezza di questi farmaci che dovrà definitivamente emergere dai registri e dai dati della pratica clinica.



## **TAVOLA ROTONDA**

*Moderatore: P. Saluzzi (Roma)*

- Artrite psoriasica: un nuovo percorso virtuoso per il paziente,  
un nuovo paradigma terapeutico per il clinico  
*L. Degli Esposti (Ravenna), G. Girolomoni (Verona), I. Olivieri (Potenza)*

---

# ARTRITE PSORIASICA: UN NUOVO PERCORSO VIRTUOSO PER IL PAZIENTE, UN NUOVO PARADIGMA TERAPEUTICO PER IL CLINICO

I. OLIVIERI<sup>1</sup>, G. GIROLOMONI<sup>2</sup>, W. RICCIARDI<sup>3</sup>, L. DEGLI ESPOSTI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza;*

<sup>2</sup>*Sezione di Dermatologia e Venereologia, Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Verona;*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Sanità Pubblica del Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma;*

<sup>4</sup>*CliCon Srl - Health, Economics & Outcome Research - Ravenna*

Parlare di “unmet needs” in Psoriasi e Artrite Psoriasica significa riferirsi a un concetto che racchiude fatti e cifre meritevoli di attenzione.

Condizioni dal decorso possibilmente invalidante, che necessitano di un tempestivo intervento, soffrono purtroppo spesso di un limite importante rappresentato dal ritardo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi che si attesta intorno ai 2 anni in media nel caso della Psoriasi fino ai 5 anni dell'Artrite Psoriasica.

Dati che già da soli spiegano il rallentamento di interventi auspicabili per garantire futuro soddisfacente e qualità di vita ottimale a pazienti che all'epoca della scoperta della patologia hanno in media solo 34 anni di età se psoriasici e 42 se colpiti da Artrite Psoriasica.

In queste patologie è quanto mai viva l'urgenza di rinnovata sinergia tra le principali discipline cliniche coinvolte: il fronte comune tra reumatologi e dermatologi costituisce un fondamentale contributo a colmare il gap diagnostico e di intervento testimoniato dalle recenti indagini di percezione, prevalenza e incidenza delle due malattie. La presenza di sintomi tipicamente dermatologici è di dimostrata utilità nell'indirizzare le indagini verso un sospetto di potenziale sviluppo di Artrite Psoriasica. Eppure, per il concorso di molteplici fattori anche di natura sociale e culturale, si calcola che circa il 50% dei pazienti con Psoriasi non si sia rivolto ad alcun medico nell'anno precedente.

Uno scenario quindi fortemente difficoltoso per la progettazione di percorsi condivisi ed efficaci di intervento, tanto più necessari trattandosi di pazienti nel pieno della loro attività lavorativa e professionale.

La vita quotidiana di chi ne è colpito è molto com-

promessa con risvolti drammaticamente impattanti sulla sfera psicologica, sulla vita sociale e sulla produttività.

Nonostante ciò, si calcola che l'87% dei pazienti psoriasici con 4 o più lesioni dermatologiche e il 59% di quelli con Artrite Psoriasica non ricevano alcun trattamento terapeutico.

Lo scenario si complica con l'amplificazione delle difficoltà derivanti dal tasso di abbandono della terapia per chi invece è in trattamento e dal diffuso stato di insoddisfazione dei pazienti che nel 50% dei casi denuncia l'invadenza di protocolli di screening, monitoraggio e di non comode vie di somministrazione.

Tutti gli aspetti considerati, anche attraverso l'analisi di esempi clinici nella vita reale, costituiscono il terreno di confronto per un dialogo costruttivo che, all'esigenza di un percorso virtuoso per il paziente, affianchi le potenzialità connesse alla disponibilità di un nuovo paradigma terapeutico per il clinico.

In questo senso, tra le opzioni terapeutiche di prossima introduzione in commercio, una nuova ed efficace soluzione è rappresentata da una molecola per via orale, APREMILAST, inibitore selettivo della fosfodiesterasi 4 (PDE4) enzima chiave nei processi eziopatogenetici tipici di queste malattie. APREMILAST vanta un profilo di sicurezza favorevole senza necessità di effettuare test di pre-screening specifici per il farmaco o monitoraggio dei parametri di laboratorio. È una nuova terapia che offre una concreta possibilità di semplificazione di intervento laddove l'accesso a cure efficaci e sostenibili e l'impiego di risorse giocano un ruolo determinante nelle scelte appropriate di sanità pubblica.



## **LETTURA**

*Moderatore: G. Bianchi (Genova)*

- Update sull'uso del neridronato nelle patologie dell'apparato locomotore  
*M. Varena (Milano)*

---

# **UPDATE SULL'USO DEL NERIDRONATO NELLE PATOLOGIE DELL'APPARATO LOCOMOTORE**

**M. VARENNA**

*Milano*

Non pervenuto

## **OBIETTIVO: MASSIMIZZARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA BIOLOGICA IN ARTRITE REUMATOIDE**

*Moderatore: G. Lapadula (Bari)*

- Come scegliere la migliore opzione terapeutica sulla base dell'analisi dei dati real life  
*E.G. Favalli (Milano)*
- La remissione nel paziente con artrite reumatoide precoce e aggressiva: un obiettivo raggiungibile  
*R. Caporali (Pavia)*

---

# COME SCEGLIERE LA MIGLIORE OPZIONE TERAPEUTICA SULLA BASE DELL'ANALISI DEI DATI REAL LIFE

E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, M. BIGGIOGGERO<sup>2</sup>, A. BECCIOLINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;*

<sup>2</sup>*Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano*

L'introduzione dei farmaci biologici all'inizio del secolo ha profondamente modificato la gestione ed il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), mettendo a disposizione del reumatologo prodotti mirati su specifici target in grado di influenzare significativamente il processo patogenetico della malattia.

Nel corso di questi primi 15 anni di impiego nella pratica clinica, la classe dei farmaci biologici, partendo dagli inibitori del tumor necrosis factor (TNFi), si è via via arricchita di composti con differente meccanismo d'azione come il blocco dell'interleuchina 6 (IL-6), il blocco della co-stimolazione dei linfociti T, la deplezione dei linfociti B e, seppure più marginalmente, il blocco dell'interleuchina 1 (IL-1).

Ad oggi, ben 9 farmaci biologici sono in commercio con l'indicazione al trattamento dell'AR, rendendo sempre più pressante l'esigenza di un adeguato profiling del paziente al fine di identificare il farmaco biologico più adatto al singolo individuo, all'interno di un concetto di "personalizzazione del trattamento" che è diventato sempre più di attualità in campo reumatologico e non (1).

In quest'ottica, i dati evidence-based che derivano dai trials clinici randomizzati controllati (RCTs) non sempre sono in grado di fornire informazioni realmente applicabili nella pratica quotidiana, anche per via degli stringenti criteri di inclusione ed esclusione che li caratterizzano e che portano inevitabilmente a selezionare una popolazione non aderente a quella che poi viene invece trattata nella real-life.

Per questo, soprattutto negli ultimi anni, stanno via via acquisendo sempre più importanza i dati che emergono dai registri locali e nazionali, che possiedono l'enorme vantaggio di includere popolazioni numericamente molto rilevanti, arruolate in un contesto di pratica clinica quotidiana e seguite per periodi di followup molto prolungati.

Premesso che, in termini di efficacia clinica e radiologica, diverse meta-analisi della letteratura (2-3) ed il primo studio comparativo head-to-head tra farmaci biologici (lo studio AMPLE (4), che ha comparato abatacept e adalimumab in associazione con methotrexate [MTX]) hanno sancito la sostanziale sovrapponibilità tra i prodotti al momento disponibili, le evidenze potenzialmente utili alla differenziazione dei diversi farmaci all'interno della classe dei biologici possono riguardare il profilo di sicurezza, la persistenza in terapia, la via di somministrazione, il ruolo dei trattamenti concomitanti come MTX e le caratteristiche dell'AR (sieropositività per fattore reumatoide ed anticorpi anti-peptidi citrullinati [ACPA], grado di attività, durata di malattia, erosività articolare, presenza di manifestazioni extra-articolari) e del paziente da trattare (età, coesistenza di comorbidità, fumo, body mass index [BMI]).

In particolare, le indicazioni che emergono dai principali registri internazionali sembrano suggerire che abatacept (5) e rituximab (6) siano associati ad una miglior risposta clinica nei pazienti ACPA positivi rispetto ai negativi, mentre nessuna evidente differenza in questo senso sembra emergere per tocilizumab (7) e per la classe dei TNFi (8).

Un incremento della quota di tessuto adiposo si è dimostrata in grado di esacerbare la patologie infiammatorie, tra cui l'AR (9). In questo senso, sembra dimostrato come i TNFi risentano maggiormente in negativo di un elevato BMI (10), mentre la risposta clinica di abatacept (11) non ne sembra influenzata. Anche il fumo sembra in grado di condizionare l'efficacia dei TNFi (12), ma non di rituximab (13) e tocilizumab (14).

Infine, tutti i farmaci biologici sembrano più efficaci se impiegati in associazione con MTX (15, 16), anche se tocilizumab ha dati a supporto di una buona risposta clinica anche quando utilizzato in monoterapia (17).

## BIBLIOGRAFIA

1. Kiely PDW. Biologic efficacy optimization-a step towards personalized medicine. *Rheumatology* 2015.
2. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 516-28.
3. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Meroni PL. The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrollment: data from a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 730-7.
4. Schiff MH, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde DM, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 86-94.
5. Gottenberg JE, Neto D, Gomez-Reino JJ, Iannone F, Lie E, Canhao H, et al. Positivity for Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide is Associated with A Better Drug Retention of Abatacept: Data from A Paneuropean Analysis of RA Registries. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (Suppl. 2): 502-3.
6. Strangfeld A, Eveslage M, Listing J, Kekow J, Graßler A, Kaufmann J, et al. Effectiveness of treatment with rituximab depends on autoantibody status - results from 2 years of experience in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (Suppl. 10): 1695.
7. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 9-17.
8. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF $\alpha$  agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e89442.
9. Finckh A, Turesson C. The impact of obesity on the development and progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1911-3.
10. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffener B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  in rheumatoid arthritis: An approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 94-100.
11. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, Lorenz H-M, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 176.
12. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1180-7.
13. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Hauge E, et al. Smoking and response to rituximab in anti-CCP positive and negative rheumatoid arthritis - Results from an international European collaboration. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl. 2): 484.
14. Theander E, Proven A, Fallang A, Svelander L, Trollmo T. Smoking Status Does not Seem to Affect Tocilizumab Efficacy in RA Patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl. 2): 482.
15. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 374-7.
16. Kiely P, Florentinus S, Keidel S et al. Higher likelihood of response in rheumatoid arthritis patients treated in a real-life setting with adalimumab in combination with methotrexate, but not with other DMARDs, versus adalimumab monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3): A432-3.
17. Gabay C, Riek M, Hetland ML, Hauge E-M, Pavelka K, Tomsic M, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis* 2015.

---

# LA REMISSIONE NEL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE E AGGRESSIVA: UN OBIETTIVO RAGGIUNGIBILE

R. CAPORALI

*UO Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia*

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia cronica ed invalidante le cui cause sono a tutt'oggi sconosciute. Negli ultimi 15 anni l'approccio terapeutico a questa patologia è radicalmente cambiato, grazie alla riconosciuta necessità di una diagnosi e di un trattamento precoce e grazie all'arrivo sul mercato di nuovi farmaci particolarmente efficaci (1). Attualmente la remissione, definita utilizzando indici clinimetrici di attività di malattia (2), è divenuta un obiettivo raggiungibile in una quota rilevante di pazienti, sia utilizzando farmaci tradizionali (sDMARDs) sia utilizzando, nei casi non responsivi, farmaci biologici (bDMARDs). Il raggiungimento di una remissione clinica come target ultimo del trattamento viene riconosciuto come in grado di determinare migliori outcome sia a breve che a medio e lungo termine: questo ha portato alla definizione di un nuovo modo di gestire la terapia allo scopo di cercare di raggiungere la remissione, o almeno una bassa attività di malattia, in tutti i pazienti con AR.

Questa modalità di trattamento è stata definita *target to treat* (T2T) (3) ed è attualmente considerata lo standard of care, al punto che è stata inserita anche nelle raccomandazioni EULAR/ACR per il management dell'AR (4). La possibilità di indurre una remissione clinica in corso di AR può variare in base a diversi fattori, di cui uno dei più importanti è la diagnosi precoce associata al precoce inizio della terapia (5). Altri fattori che possono influire con una minore o maggiore probabilità di raggiungere la remissione sono legati alle caratteristiche della malattia, ed in particolare alla presenza di autoanticorpi quali fattore reumatoide (FR) e/o anti peptidi citrullinati ciclici (ACPA) ad alto titolo. Tuttavia i dati più recenti della letteratura ci mostrano come, anche nei casi con presenza di fattori prognostici negativi, la remissione può essere raggiunta in una quota considerevole di pazienti, in particolare utilizzando bDMARDs che sono in grado di indurre una risposta importante anche in questi pazienti (6).

## BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Aletaha D. Nat Rev Rheumatol. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges 2015; 11: 276-89.
2. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, Wang S, Wolfe F. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. Arthritis Rheum 2011; 63: 3204-15.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhart H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Östör A, Richards P, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73: 492-509.
5. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 858.
6. Kiely PD. Biologic efficacy optimization-a step towards personalized medicine. Rheumatology (Oxford). 2015 Sep 30. pii: kev356. [Epub ahead of print].

## **INIBIZIONE DELL'INTERLEUCHINA 17A NELLE SPONDILOARTRITI: UN NUOVO PARADIGMA DI EFFICACIA**

*Moderatore: G. Ferraccioli (Roma)*

- Ruolo dell'IL 17A nella fisiopatologia delle spondiloartriti sieronegative  
*G. Ferraccioli (Roma)*
- Dalla psoriasi all'artropatia psoriasica: i vantaggi di un nuovo target terapeutico  
*A. Marchesoni (Milano)*
- Nuove prospettive terapeutiche per la gestione del paziente affetto da spondilite anchilosante  
*C. Salvarani (Reggio Emilia)*

---

# RUOLO DELL'IL 17A NELLA FISIOPATOLOGIA DELLE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>, C. SALVARANI<sup>2</sup>, A. MARCHESONI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;*

<sup>2</sup>*Unità Operativa di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;*

<sup>3</sup>*Unità Operativa Day Hospital di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano*

Le spondiloartriti (SpA) colpiscono circa lo 0.5-1.5% della popolazione e sono caratterizzate da flogosi a carico dell'apparato articolare assiale e periferico oltre che da manifestazioni extra articolari quali psoriasi, uveite e malattia infiammatoria intestinale.

Sebbene la terapia delle SpA sia enormemente migliorata in seguito all'introduzione più di 10 anni fa degli inibitori del TNF<sup>-</sup>, persiste l'esigenza di nuove alternative terapeutiche. Fino al 40% dei pazienti infatti non risponde alla terapia con anti-TNF<sup>-</sup> per inefficacia primaria o secondaria o per effetti collaterali (1).

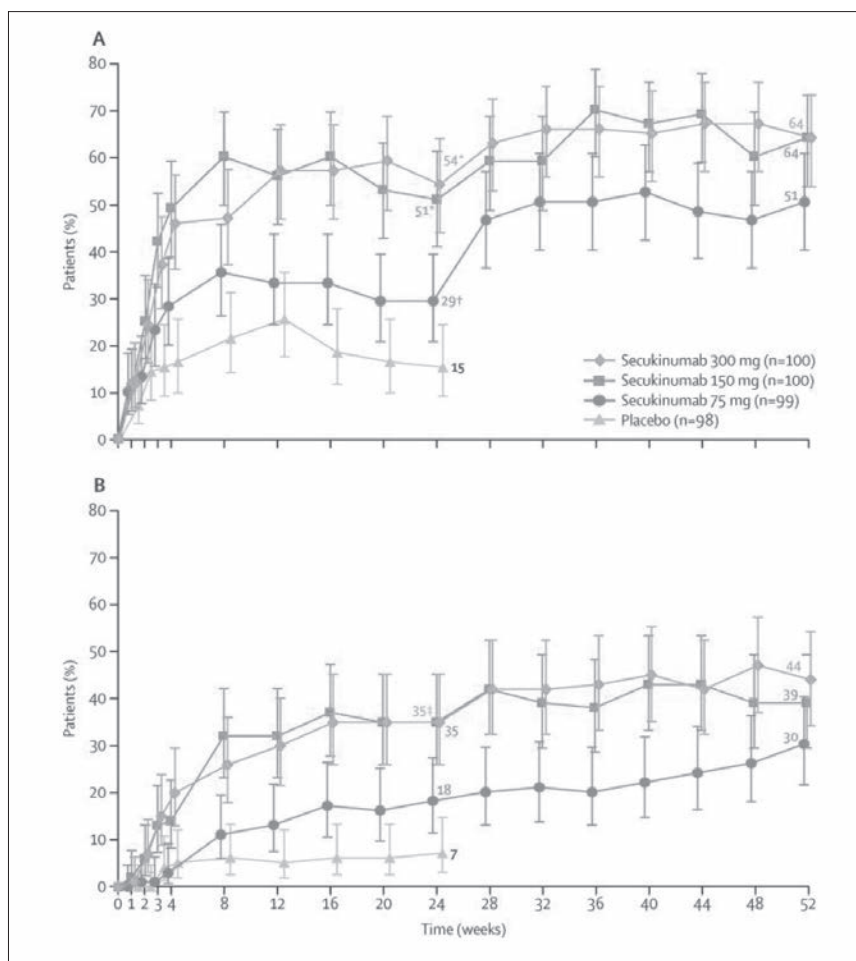
Inoltre per i pazienti in cui gli anti-TNF<sup>-</sup> risultano efficaci, la remissione non è duratura dal momento che una percentuale importante perde di efficacia e la maggior parte va incontro a recidive alla sospensione della terapia (2-4). Peraltro, anche quando i sintomi clinici e la flogosi sono controllate, l'inibizione del TNF<sup>-</sup> non sembra impedire la neo apposizione ossea.

Recentemente, numerose evidenze, suggeriscono che l'asse IL23/IL17 possa essere un target terapeutico promettente nel trattamento delle SpA (5). Studi effettuati su topi knock-out per IL23 hanno dimostrato che risultavano resistenti all'artrite indotta da collagene. Successivamente è emerso come IL23 sia in grado di mediare il suo effetto promuovendo lo sviluppo di un nuovo subset di cellule T, i T helper 17 (Th17), principali produttori dell'IL17 (6). L'IL17 comprende una famiglia di 6 citochine in cui IL17A e IL17F risultano le meglio caratterizzate e funzionalmente attive. Entrambe sono in grado di legarsi ai propri recettori espressi su cellule epiteliali, endoteliali e fibroblasti con conseguente attivazione del NFκB, produzione di citochine pro infiammatorie, chemochine, molecole di adesione e successivo reclutamento di leucociti con attivazione endoteliale e conseguente sviluppo di una risposta immunitaria (7). IL 17A prodotta da cellule Th17 ma anche da cellule del si-

stema immunitario innato, non è soltanto un potente induttore del TNF<sup>-</sup> ma agisce spesso in sinergia con tale citochina (8). Sono numerose le evidenze a supporto dell'efficacia dell'inibizione dell'asse IL23/IL17 nelle SpA. Le SpA mostrano una forte associazione genetica con numerosi polimorfismi correlati al gene per il recettore dell'IL23; tali varianti geniche sono in grado di conferire protezione dalle malattie infiammatorie intestinali, dalla psoriasi e dalla spondilite anchilosante tramite una compromissione selettiva della produzione di IL17A (9). Modelli sperimentali in vitro e in vivo indicano come la catena pesante dell'HLA-B\*27 presenti una specifica propensione a mal ripiegarsi durante l'assemblaggio nel reticolo endoplasmico; tutto ciò in particolari condizioni può condurre ad una aumentata produzione di IL23 (10). Infine, analisi condotte su sangue periferico di pazienti affetti da spondilite anchilosante hanno mostrato un' aumentata quantità di cellule CD4 IL17+ e cellule T / oltre che un aumento di cellule dell'immunità innata produttrici di IL17. Tutte queste evidenze genetiche, correlate a modelli in vitro, studi sull'uomo e modelli animali, supportano il coinvolgimento dell'asse IL23/IL17 nella patogenesi delle SpA (11). Il riconoscimento dell'importanza dell'asse IL23/IL17 ha avuto come conseguenza lo sviluppo di una serie di farmaci aventi come target tali citochine.

In particolare, il secukinumab, un anticorpo monoclonale completamente umano della classe IgG1/kappa, è il primo della classe di anticorpi monoclonali ricombinanti ad alta affinità, avente come target selettivo l'IL-17A. L'efficacia di secukinumab nella psoriasi, patologia in cui IL17A risulta presente abbondantemente a livello della placca psoriasica, è stata dimostrata grazie ad un estensivo programma di studi di fase III: più di 8000 pazienti sono stati sottoposti a terapia con il secukinumab e 2 comparator attivi (etarnecept e ustekinumab) sono stati utilizzati per supportarne l'effi-





**Figura 1** - Future 2: risposta ACR20 e ACR50 dal baseline alla settimana 52.

cacia (12). L'ampio numero di pazienti trattati e gli ottimi risultati conseguiti nei trials clinici conclusi, hanno indotto il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ad approvare l'utilizzo del secukinumab come terapia in prima linea in alternativa a ciclosporina, methotressate, acitetrina ed alla PUVA terapia nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa.

La psoriasi e l'artropatia psoriasica costituiscono due manifestazioni cliniche dello stesso processo fisiopatologico la cui corretta designazione nosografica dovrebbe essere "malattia psoriasica".

I pazienti affetti presentano infatti un comune substrato genetico su cui agiscono simultaneamente o in sequenza fattori ambientali che provocano la comparsa di differenti quadri clinici che comprendono, oltre alla psoriasi, anche l'artropatia psoriasica o psoriasi artropatica definite tali a seconda di quale specialista (i.e. reumatologo o dermatologo) le diagnostichi per primo (13).

Il riscontro di elevate quantità di IL17 nell'am-

biente sinoviale e soprattutto nelle entesi dei pazienti affetti da artropatia psoriasica ha supportato l'inizio di un esteso programma di studi clinici denominato FUTURE per questa indicazione.

Due recenti pubblicazioni relative al FUTURE 1 (14) (induzione endovena e mantenimento sottocute) e al FUTURE 2 (regime di induzione e mantenimento entrambi sottocute) (15) hanno dimostrato la superiore efficacia di secukinumab rispetto al placebo. Dal punto di vista dell'efficacia, i risultati del FUTURE 2 che utilizzano un regime analogo a quello che sarà in commercio, dimostrano un ACR 20 a 52 settimane pari al 64%. I risultati relativi all'ACR 20 e 50 alla settimana 52 sono rappresentati nella figura 1.

I risultati dei 2 trials clinici, mostrano anche una notevole efficacia di secukinumab nella risoluzione di entesite (50% dei pazienti) e dattilite (60% dei pazienti) oltre che una inibizione della progressione del danno strutturale valutato in base al modified total Sharp Score (mTSS) (80% dei pazienti

mostravano una mancata progressione del danno radiologico). Analogamente a quanto effettuato per l'artropatia psoriasica, un ampio programma di studi clinici randomizzati, in doppio cieco, denominato MEASURE è in fase di sviluppo per l'indicazione Spondilite Anchilosanti (data on file).

I dati provenienti dal MEASURE 1 e 2 il cui disegno risulta analogo a quello del FUTURE 1 e 2, non sono stati ancora oggetto di pubblicazione ma evidenze preliminari dimostrano una efficacia di secukinumab sovrapponibile a quella degli anti TNF- con un ASAS 20 raggiunto da più del 60% dopo 24 settimane di terapia. Peraltro, l'efficacia clinica del secukinumab è risultata evidente già a partire dalla prima settimana di somministrazione. Tale dato acquista maggior valore se si pensa che quasi il 50% dei pazienti affetti da AS in terapia con anti-TNF- sospende il farmaco entro il primo anno e che l'inibizione dell'IL-17 rappresenta attualmente l'unico meccanismo d'azione alternativo all'inibizione del TNF-.

Il profilo di sicurezza del secukinumab emerso dai trials clinici che hanno coinvolto più di 1.500 pazienti affetti da SpA è risultato sovrapponibile a quello emerso dal programma di studi clinici nell'indicazione psoriasi a placche con le infezioni delle vie respiratorie superiori annoverate come l'evento avverso più frequentemente descritto presente con una frequenza sovrapponibile a quella dei farmaci anti-TNF-.

In conclusione, i dati di efficacia e sicurezza emersi dai trials clinici effettuati sulle indicazioni artropatia psoriasica e spondilite anchilosante hanno ulteriormente supportato l'evidenza che l'IL17A è una citochina chiave nella patogenesi delle spondiloartriti sieronegative e hanno suggerito come il secukinumab, grazie al suo meccanismo d'azione alternativo rispetto alle attuali terapie esistenti, potrebbe risultare una valida opzione in grado di soddisfare esigenze terapeutiche ancora presenti nonostante il vasto armamentario di farmaci attualmente disponibile.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377: 2127-37.
2. Brandt J, Haibel H, Comely D et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1346-52.
3. Paramarta JE, HeijdaTF, Baeten DL. Fast relapse upon discontinuation of tumor necrosis factor blocking therapy in patients with peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1581-2.
4. Song IH, Althoff CE, Haibel H et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulphasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1212-5.
5. Cua DJ, Sherlock J, Chen HY. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-8.
6. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-4.
7. Wright JF, Guo Y, Quazi A et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 13447-55.
8. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine* 2008; 41: 92-104.
9. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 361-70.
10. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2633-43.
11. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1647-56.
12. Langley RG, Boni MD, Elewski E. et al. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase III trials. *NEJM* 2014; 371: 326-38.
13. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 2): 3-11.
14. Mease PJ, McInnes I, Kirkham B et al. Secukinumab inhibition of IL17 in patients with psoriatic arthritis. *NEJM* 2015; 373: 1329-39.
15. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab a human anti-IL17 A monoclonal antibody in patients with psoriatic arthritis (FUTURE2): a randomized, double blind, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1137-46.

---

# **DALLA PSORIASI ALL'ARTROPATHIA PSORIASICA: I VANTAGGI DI UN NUOVO TARGET TERAPEUTICO**

**A. MARCHESONI**

*Milano*

Non pervenuto

---

# **NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA SPONDILITE ANCHILOSANTE**

**C. SALVARANI**

*Reggio Emilia*

Non pervenuto

---

## **COMUNICAZIONI ORALI**

### **SCLERODERMIA (2)**

*Moderatori: D. Giuggioli (Modena), A. Sulli (Genova)*

#### **PROGRESSIONE DELLA MICROANGIOPATIA CORONARICA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA**

E. Pigatto, G. Famoso, M. Favaro, F. Oliviero, P. Miatton, K. Bourji, L. Punzi, F. Cozzi, F. Tona  
*(Padova)*

#### **GLI ANTICORPI ANTI-RNA POLIMERASI III NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI DI UNO STUDIO EUSTAR MULTICENTRICO**

M. Lazzaroni<sup>1</sup>, E. Colombo<sup>1</sup>, I. Cavazzana<sup>1</sup>, O. Distler<sup>2</sup>, R. Hesselstrand<sup>3</sup>, V. Smith<sup>4</sup>, P. Caramaschi<sup>5</sup>, E. Hachulla<sup>6</sup>, A. Balbir-Gurman<sup>7</sup>, V. Ricciari<sup>8</sup>, C. Varjú<sup>9</sup>, G. Nagy<sup>9</sup>, Y. Allanore<sup>10</sup>, P. Airò<sup>1</sup>  
*(<sup>1</sup>Brescia, <sup>2</sup>Zürich - CH, <sup>3</sup>Lund - CH, <sup>4</sup>Gent - BE, <sup>5</sup>Verona, <sup>6</sup>Lille - FR, <sup>7</sup>Haifa - IL, <sup>8</sup>Roma, <sup>9</sup>Pécs - HU, <sup>10</sup>Paris - FR)*

#### **ASSOCIAZIONE RITUXIMAB - MICOFENOLATO MOFETILE NELLA SCLEROSI SISTEMICA. ANALISI PRELIMINARE DI UNA COORTE DI PAZIENTI.**

C. Fischetti, P. Fraticelli, M. Mattioli, L. Albani, L. Manfredi, A. Gabrielli  
*(Ancona)*

#### **CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELLA MIOPATIA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: IL RUOLO DELLA FIBROSI E DELLA MICROANGIOPATIA PERIFERICA**

C. Corallo, N. Volpi, D. Franci, A. Montella, C. Chirico, M. Biagioli, R. Nuti, N. Giordano  
*(Siena)*

#### **L'INEFFICACIA DEL TRATTAMENTO ANTI-FIBROTICO A BASE DI RELAXINA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA È DOVUTA AD ALTERAZIONI DEL RECETTORE RXFP1/LGR7**

C. Corallo<sup>1</sup>, F. Gianfrancesco<sup>2</sup>, A. Montella<sup>1</sup>, C. Chirico<sup>1</sup>, F. Petraglia<sup>1</sup>, P. Carrarelli<sup>1</sup>, R. Nuti<sup>1</sup>, N. Giordano<sup>1</sup>  
*(<sup>1</sup>Siena, <sup>2</sup>Napoli)*

#### **LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA NELLA VALUTAZIONE DI PAZIENTI SINTOMATICI CON SCLEROSI SISTEMICA: CORRELAZIONI CON LE CARATTERISTICHE CLINICHE E IL RISCHIO ARITMICO**

S.L. Bosello, G. De Luca, G. Berardi, G. Canestrari, M. Rucco, F. Parisi, A. Meduri, R. Marano, G. Ferraccioli  
*(Roma)*

#### **BIOMARCATORI DI COINVOLGIMENTO CARDIACO: RUOLO DIAGNOSTICO E PROGNOSTICO DI NT- PROBNP E CTNT**

S.L. Bosello, G. De Luca, F. Parisi, G. Berardi, G.B. Canestrari, M. Rucco, F. Forni, C. Di Mario, F. Gabrielli, G. Ferraccioli  
*(Roma)*

#### **MICRORNA-34A E MICRORNA-155 SONO ASSOCIATI AL PATHWAY IL-6/IL-6R NELLE CELLULE CD14 IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA**

S. Alivernini<sup>1</sup>, S.L. Bosello<sup>1</sup>, M. Kurowska-Stolarska<sup>2</sup>, B. Tolusso<sup>1</sup>, S. Canestri<sup>1</sup>, L. Bui<sup>1</sup>, M.M. Fabrizi<sup>1</sup>, G. Massi<sup>1</sup>, I.B. McInnes<sup>2</sup>, G. Ferraccioli<sup>1</sup>  
*(<sup>1</sup>Roma, <sup>2</sup>Glasgow - UK)*

# PROGRESSIONE DELLA MICROANGIOPATIA CORONARICA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

E. PIGATTO<sup>1</sup>, G. FAMOSO<sup>2</sup>, M. FAVARO<sup>1</sup>, F. OLIVIERO<sup>1</sup>, P. MIATTON<sup>1</sup>, K. BOURJI<sup>1</sup>, L. PUNZI<sup>1</sup>, F. COZZI<sup>1</sup>, F. TONA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova;

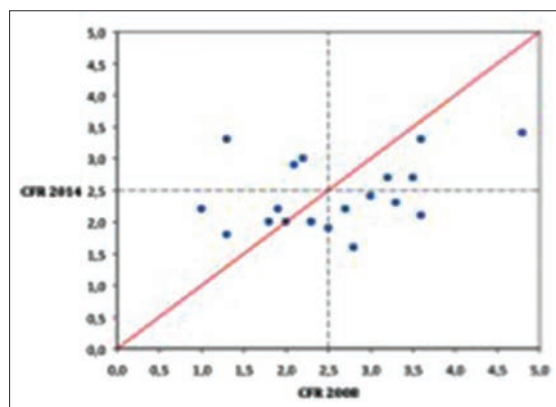
<sup>2</sup>UOC di Cardiologia, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** La disfunzione microvascolare coronarica (DMC) è il processo patogenetico alla base dell'impegno miocardico nella Sclerosi Sistemica (SSc). Le metodiche diagnostiche usualmente impiegate consentono di identificare alterazioni cardiache solamente in uno stadio avanzato, quando il danno d'organo si è già determinato. La misurazione del flusso di riserva coronarica (CFR) è una metodica non invasiva in grado di valutare la DMC anche in assenza di segni di cardiopatia. Lo studio si è proposto di indagare l'evolutivezza della DMC in un gruppo di pazienti affetti da SSc, sottoponendoli a CFR nel corso dell'ultimo anno e confrontandone i risultati con quelli rilevati nel 2008.

**Materiali e Metodi.** Lo studio è stato effettuato in 20 pazienti (17 donne, 3 uomini), affetti da SSc (criteri ACR/EUSTAR 2013), di età media  $57.5 \pm 9.2$  anni e durata media di malattia  $15.8 \pm 6.5$  anni. 12 pazienti erano affetti dalla forma cutanea limitata e 8 dalla forma diffusa di SSc. Gli anticorpi antinucleo (ANA) erano positivi in tutti i pazienti, in 8 con specificità anti-centromero (ACA), in 5 anti-Scl70 e in 7 con pattern aspecifico. Il flusso di riserva coronarica a livello della coronaria discendente anteriore sinistra è stato misurato mediante Ecocardiografia Doppler transtoracica al basale e dopo infusione di adenosina. È stata considerata anormale e quindi segno di DMC una CFR  $< 2.5$ . La CFR attuale è stata confrontata con quella eseguita nel 2008, quando nessun paziente presentava sintomi o segni di cardiopatia.

**Risultati.** Nei 20 pazienti i valori di CFR riscontrati nel corso del 2014 sono risultati ridotti rispetto a quelli del 2008 (rispettivamente  $2.66 \pm 0.9$  e  $2.4 \pm 0.51$ ), senza raggiungere una differenza significativa ( $p=0.12$ ).

Nel 2008 10 pazienti (50%) avevano valori di CFR inferiori rispetto al limite di norma (media  $1.94 \pm 0.47$ ), mentre gli altri 10 pazienti (50%) ave-



vano valori normali (media  $3.38 \pm 0.59$ ). Nel 2014 13 pazienti (65%) avevano una CFR inferiore a 2.5 (media  $2.05 \pm 0.21$ ), mentre gli altri 7 pazienti (35%) risultavano avere valori normali (media  $3.04 \pm 0.29$ ), con differenza rispetto al 2008 statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ). Dopo 6 anni 12 pazienti (60%) hanno presentato un peggioramento del valore di CFR, 2 pazienti (10%) si sono mantenuti stabili e in 6 pazienti (30%) i valori di CFR sono migliorati (Figura).

Nei 6 anni solo in 2 pazienti sono comparsi sintomi o segni di cardiopatia.

**Conclusioni.** Il nostro studio longitudinale ha mostrato dopo 6 anni una riduzione dei valori medi di CFR in un gruppo di pazienti con SSc. Il numero di pazienti con diminuzione della CFR è aumentato in modo significativo.

Questo dato appare indicativo di una progressione della microangiopatia coronarica anche in pazienti sclerodermici asintomatici per cardiopatia. Suggestisce anche che la CFR, metodica non invasiva e ben tollerata, andrebbe considerata nella diagnostica precoce dell'impegno cardiaco nella SSc.

**Keywords:** Microangiopatia coronarica, Riserva coronarica, Sclerosi sistemica.

# GLI ANTICORPI ANTI-RNA POLIMERASI III NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI DI UNO STUDIO EUSTAR MULTICENTRICO

M. LAZZARONI<sup>1</sup>, E. COLOMBO<sup>1</sup>, I. CAVAZZANA<sup>1</sup>, O. DISTLER<sup>2</sup>, R. HESSELSTRAND<sup>3</sup>, V. SMITH<sup>4</sup>, P. CARAMASCHI<sup>5</sup>, E. HACHULLA<sup>6</sup>, A. BALBIR-GURMAN<sup>7</sup>, V. RICCIERI<sup>8</sup>, C. VARJÙ<sup>9</sup>, G. NAGY<sup>9</sup>, Y. ALLANORE<sup>10</sup>, P. AIRO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>Division of Rheumatology, University Hospital, Zürich, CH; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Lund University Hospital, Lund, SE;

<sup>4</sup>Department of Rheumatology, University Hospital and University of Gent, BE; <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università degli Studi di Verona; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, University Lille Nord-de-France, Lille, FR; <sup>7</sup>B. Shine Rheumatology Unit, Rambam Health Care Campus, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, IL; <sup>8</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università La Sapienza di Roma; <sup>9</sup>Department of Rheumatology and Immunology Clinic Centre, University of Pécs, HU; <sup>10</sup>Department of Rheumatology, Paris Descartes University, Cochin Hospital, Paris, FR

**Scopo del lavoro.** Gli anticorpi anti-RNA Polimerasi III (RNAP) nei pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) sono stati associati a interessamento cutaneo diffuso, crisi renale sclerodermica (SRC), coinvolgimento articolare e GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia). Inoltre è stata descritta una relazione temporale tra l'insorgenza della SSc e di tumori maligni. Questi dati derivano da casistiche monocentriche o di numerosità limitata.

In questo studio si vogliono analizzare le associazioni cliniche degli anti-RNAP in un'ampia coorte multicentrica di pazienti con SSc utilizzando il database EUSTAR.

**Materiali e Metodi.** Nella prima parte dello studio (Fase I) sono stati inclusi pazienti per cui il campo anti-RNAP era compilato in almeno una visita; sono stati considerati positivi se il test era positivo in almeno una determinazione. La seconda parte (Fase II) è uno studio caso-controllo basato su un modulo supplementare compilato da 13 centri EUSTAR, dedicato a coinvolgimento cutaneo, GAVE, crisi renale e cancro.

**Risultati.** Fase I: i dati raccolti si riferiscono all'ultima visita registrata nel database EUSTAR. Tra gli 11399 pazienti registrati, 4986 erano stati testati per anti-RNAP: 223 positivi e 4763 negativi. Tra i

**Tabella I** - Risultati dell'analisi univariate e multivariata (n=4939 pazienti). I risultati sono presentati come numero/numero di dati disponibili (%), eccetto dove diversamente indicato. \*p Value dopo la correzione di Bonferroni: <0.0007.

Parametri clinici	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	RNA Pol III (n=4763)	RNA Pol III (n=176)	p value	N. dati disponibili (%)	OR, 95% IC	p Value*
Età all'esordio (anni) (media (DS)) (n. disponibili)	46.5 (14.2) (3946)	46.4 (13.1) (140)	0.981	4086 (82.7)		0.461
Durata di malattia (mesi) (media (DS)) (n. disponibili)	138.6 (102.6) (3943)	131.0 (125.0) (140)	0.391	4083 (82.7)		0.843
Sesso maschile	684/4763 (14.4)	45/176 (25.6)	<0.0001	4939 (100.0)		0.306
Ipertensione arteriosa	1040/4600 (22.6)	50/168 (29.8)	0.030	4768 (96.5)		0.508
Crisi Renale Sclerodermica	59/4608 (1.3)	21/169 (12.4)	<0.0001	4777 (96.7)	7.06 (3.77-12.21)	<0.0001
Coinvolgimento cutaneo diffuso	1289/4573 (28.2)	98/169 (58.0)	<0.0001	4742 (96.0)	2.35 (1.58-3.49)	<0.0001
Joint contractures	1346/4489 (30.0)	74/160 (46.3)	<0.0001	4659 (94.3)		0.104

223 positivi, sono stati esclusi i 47 con positività anticorpale multipla (anti-centromero e/o anti-Scl 70); solo i 176 con positività isolata anti-RNAP sono stati confrontati con anti-RNAP-.

In Tabella I sono illustrati i risultati dell'analisi: dalla multivariata anti-RNAP+ è risultato essere fattore di rischio indipendente per SRC ( $p < 0.0001$ ) e coinvolgimento cutaneo diffuso ( $p < 0.0001$ ).

Sono state eseguite inoltre un'analisi univariata e multivariata confrontando i pazienti con SRC ( $n=80$ ) e senza SRC ( $n=4697$ ), da cui sono emersi come fattori di rischio indipendenti: sesso maschile (OR: 3.22; 95% IC (1.69-6.15),  $p:0.0004$ ), anti-RNAP+ (OR: 6.50; 95% IC (2.63-16.07),  $p < 0.0001$ ), coinvolgimento cutaneo diffuso (OR: 4.44; 95% IC (2.14-9.19),  $p < 0.0001$ ) e versamento pericardico (OR: 5.06; 95% IC (2.33-11.0),  $p < 0.0001$ ).

Fase II: Sono stati inclusi 158 pazienti RNAP+ e 199 controlli RNAP- appaiati per sesso, coinvolgimento cutaneo e durata di malattia ( $\pm 5$  anni). È stata riscontrata un'associazione tra anti-RNAP+ e crisi renale ( $p:0.0005$ ), ipertensione arteriosa

( $p:0.006$ ), malattia da reflusso gastro-esofageo ( $p:0.003$ ), GAVE ( $p:0.0009$ ) e un intervallo più breve per il raggiungimento del massimo valore di Rodnan Skin Score ( $p:0.01$ ; log-rank test). È emersa un'associazione con i tumori maligni ( $p:0.015$ ), in particolare quelli sincroni all'esordio di malattia (6 mesi precedenti-12 seguenti,  $p:0.02$ ); tra questi vi era un'aumentata incidenza di tumori solidi ( $p:0.01$ ) ed il più frequente era il carcinoma mammario ( $p:0.03$ ).

**Conclusioni.** L'analisi di un grande database multicentrico e di uno studio caso-controllo dedicato conferma che gli anti-RNAP sono un marker utile per identificare un subset con peculiari caratteristiche cliniche, che includono la rapida progressione cutanea, il GAVE e un aumentato rischio di tumori sincroni alla SSc. Queste informazioni dovrebbero guidare il follow-up dei pazienti SSc anti-RNAP+.

**Keywords:** *Anti-RNA Polimerasi III, Cancro, Sclerosi sistemica.*



---

# ASSOCIAZIONE RITUXIMAB - MICOFENOLATO MOFETILE NELLA SCLEROSI SISTEMICA. ANALISI PRELIMINARE DI UNA COORTE DI PAZIENTI.

C. FISCHETTI, P. FRATICELLI, M. MATTIOLI, L. ALBANI, L. MANFREDI, A. GABRIELLI

*Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**Scopo del lavoro.** Valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione Rituximab (RTX) e Micofenolato Mofetile (MMF), in una coorte di pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) con malattia rapidamente progressiva e/o resistente alle terapie convenzionali.

**Materiali e Metodi.** Ai pazienti è stato somministrato RTX secondo due differenti schemi terapeutici: 1000 mg al giorno 0 e + 15 o 375 mg/mq/settimana per 4 settimane consecutive. La dose di RTX è stata ripetuta dopo 6 mesi ed associata a MMF 2 g/die e profilassi anti-infettiva con Valaciclovir 1000 mg 5 giorni alla settimana e Cotrimossazolo 160/800 mg a giorni alterni. Sono stati esclusi i pazienti con storia di neoplasia, infezione da HBV, HCV o TBC e con connettiviti da sovrapposizione.

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e laboratoristica ogni 3 mesi. Il coinvolgimento cutaneo è stato valutato utilizzando il Rodnan Skin Score modificato (mRSS), mentre per il monitoraggio dell'interstiziopatia polmonare sono state eseguite TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) ed esame spirometrico con capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) al basale e dopo 6 e 12 mesi.

La fibrosi polmonare alla HRCT è stata analizzata con un metodo di punteggio semi-quantitativo (Fraticelli P et al. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jul 8; 16: R144). La funzionalità polmonare è stata valutata con: Capacità Vitale Forzata (FVC); Capacità Polmonare Totale (TLC); Volume Espiratorio Forzato

al 1 secondo (FEV1). I dati sono stati analizzati con Wilcoxon matched paired signed rank test.

**Risultati.** Sono stati arruolati 18 pazienti con SSc (M/F: 8/10, mediana età 53,5 anni, mediana durata di malattia 2 anni, SSc diffusa 9, SSc limitata 9). Due pazienti hanno abbandonato lo studio clinico: il primo perso al follow-up e il secondo a causa di reazione infusoriale minore. L'analisi preliminare, a sei mesi, comprende 16 dei 18 pazienti arruolati. Il mRSS ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo ( $p=0,0376$ ). Per l'interessamento polmonare si è ottenuto un miglioramento statisticamente significativi per FVC ( $p=0,0197$ ), FEV1 ( $p=0,0278$ ) e TLC ( $p=0,0384$ ), con valori stabili di DLCO. Il quadro HRCT risulta migliorato in due pazienti, con una riduzione dei segmenti a vetro smerigliato, mentre per i pazienti con pattern prevalentemente reticolare o alveare avanzato il quadro radiologico è rimasto stabile. Non sono stati registrati eventi avversi gravi durante tutto il follow-up. In due pazienti la dose di MMF è stata ridotta per lieve neutropenia, ed in un paziente è stata sospesa la profilassi con Cotrimossazolo per comparsa di lieve anemia macrocitica.

**Conclusioni.** Nonostante i dati preliminari e limitati ad una piccola coorte di pazienti, i nostri risultati suggeriscono che la terapia di combinazione con RTX e MMF sia ben tollerata, sicura e potenzialmente efficace per il trattamento del coinvolgimento cutaneo e polmonare pazienti affetti da SSc.

**Keywords:** *Solo, Solonoi, Solonoidue.*

# CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELLA MIOPATIA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: IL RUOLO DELLA FIBROSI E DELLA MICROANGIOPATIA PERIFERICA

C. CORALLO, N. VOLPI, D. FRANCI, A. MONTELLA, C. CHIRICO, M. BIAGIOLI, R. NUTI, N. GIORDANO

*Scleroderma Unit, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena*

**Scopo del lavoro.** La prevalenza di miopatie in corso di Sclerosi Sistemica (SSc) varia tra il 5% e l'81%, a secondo delle diverse classificazioni di impegno muscolare utilizzate.

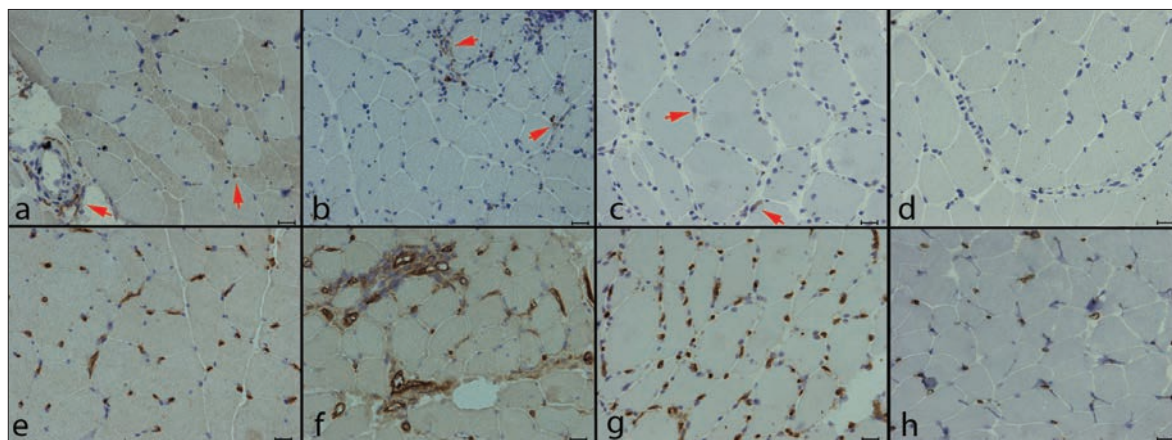
Tale indice risulta estremamente poco accurato e non permette di identificare delle caratteristiche specifiche della miopatia sclerodermica rispetto ad altre forme di miopatia. In sintesi, gli studiosi raggruppano tra le forme più diffuse di miopatia in corso di SSc l'astenia muscolare diffusa, la miopatia primitiva con debolezza dei muscoli prossimali degli arti, e la polimiosite con elevati indici di flogosi VES e PCR. Lo scopo del presente studio è quello di identificare le caratteristiche istopatologiche della miopatia sclerodermica e paragonarle a quelle di altre miopatie (infiammatorie e non) e alle caratteristiche del muscolo sano.

**Materiali e Metodi.** 10 pazienti affetti da SSc (6 affetti dalla forma limitata e 4 dalla forma diffusa) con alterazioni della creatinfosfochinasi (CK), aldolasi e alterazioni elettromiografiche sono stati arruolati nello studio e hanno subito una biopsia muscolare al livello del vasto mediale. Tali biopsie

muscolari sono state paragonate a quelle di pazienti con miopatie infiammatorie, non infiammatorie e a biopsie muscolari di soggetti sani. Su tali biopsie è stata valutata mediante immunoistochimica la presenza del recettore della relaxina (potente agente antifibrotico) RXFP1/LGR7 al fine di valutare l'attività antifibrotica della stessa nel tessuto connettivo endomisiale, e la presenza del CD31 al fine di valutare l'indice di vascolarizzazione delle fibre muscolari.

In parallelo è stata valutata la natura dell'infiltrato nelle biopsie di miopatie infiammatorie mediante l'analisi del CD68 e la presenza di fibroblasti del connettivo endomisiale mediante l'analisi del collagene di tipo 1.

**Risultati.** Il recettore della relaxina RXFP1/LGR7 è risultato presente al livello dei fibroblasti del tessuto connettivo endomisiale (grazie alla doppia marcatura con il collagene di tipo 1): (a) nel muscolo sano; (b) in quello affetto da miopatie infiammatorie; (c) (non nell'infiltrato) e non infiammatorie; (d) mentre risulta totalmente assente nei fibroblasti del muscolo sclerodermico.



L'analisi dell'indice di vascolarizzazione mediante presenza del CD31 ha mostrato una ridotta vascolarizzazione del muscolo sclerodermico (h) con meno di un vaso per fibra muscolare rispetto al muscolo sano ( $p < 0.01$ );(e), al muscolo con miopatia infiammatoria ( $p < 0.01$ ) (f) e a quello con miopatia non infiammatoria ( $p < 0.05$ ) (g).

**Conclusioni.** Questi risultati suggeriscono che una delle caratteristiche istopatologiche più importanti della miopatia in corso di SSc è la microangio-

patia periferica con riduzione della vascolarizzazione delle fibre muscolari unita alla presenza di alcune aree avascolari.

In più, l'assenza del recettore della relaxina RXFP1/LGR7 nel muscolo sclerodermico permette di evidenziare l'inefficacia della relaxina nel contrastare l'evoluzione fibrotica della malattia.

**Keywords:** *Sclerosi sistemica, Miopatia, Istopatologia.*

---

# L'INEFFICACIA DEL TRATTAMENTO ANTI-FIBROTICO A BASE DI RELAXINA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA È DOVUTA AD ALTERAZIONI DEL RECETTORE RXFP1/LGR7

C. CORALLO<sup>1</sup>, F. GIANFRANCESCO<sup>2</sup>, A. MONTELLA<sup>1</sup>, C. CHIRICO<sup>1</sup>, F. PETRAGLIA<sup>3</sup>, P. CARRARELLI<sup>3</sup>, R. NUTI<sup>1</sup>, N. GIORDANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Scleroderma Unit, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena;*

<sup>2</sup>*Istituto di Genetica e Biofisica Adriano Buzzati-Traverso, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli;*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena*

**Scopo del lavoro.** La relaxina è un piccolo ormone con struttura simile all'insulina. È coinvolta nel rimodellamento della matrice extracellulare e svolge attività anti-fibrotica nel polmone, fegato, rene e cuore, favorendo anche la guarigione delle ferite. La relaxina umana ricombinante è stata utilizzata per attenuare la fibrosi della cute e ridurre la disabilità funzionale in corso di sclerosi sistemica (SSc), ma i risultati restano ancora controversi. Lo scopo del presente studio è quello di investigare l'inefficacia del trattamento a base di relaxina in corso di SSc, analizzandone i livelli sierici, l'espressione tissutale e cellulare del suo recettore RXFP1/LGR7 con i rispettivi livelli di mRNA in pazienti con sclerosi sistemica limitata (ISSc), diffusa (dSSc) e in soggetti di controllo.

**Materiali e Metodi.** 10 pazienti affetti da ISSc, 10 da dSSc e 10 soggetti di controllo sono stati arruolati. I livelli sierici di relaxina sono stati dosati mediante ELISA. L'espressione del recettore RXFP1/LGR7 è stata valutata mediante immunostochimica su biopsie cutanee di pazienti con dSSc, ISSc (cute affetta e cute non affetta) e dei controlli. I livelli di mRNA del recettore RXFP1/LGR7 sono stati determinati mediante real-time-PCR nei fibroblasti isolati dalle suddette biopsie, coltivati dal passaggio 1 al passaggio 10.

**Risultati.** I livelli sierici di relaxina sono risultati significativamente più alti nei pazienti con ISSc e dSSc rispetto ai controlli ( $p < 0,001$ ). Una forte immunoreattività per l'*RXFP1/LGR7* è stata evidenziata nei cheratinociti, fibroblasti, endotelio, ghan-

dole sebacee e sudoripare di cute di controllo e cute non affetta di pazienti con ISSc. Nessuna immunoreattività per l'*RXFP1/LGR7* è stata evidenziata nella cute affetta di pazienti con ISSc/dSSc. Viceversa, i livelli di mRNA dell'*RXFP1/LGR7* sono risultati 8 volte superiore nei fibroblasti di cute affetta (ISSc/dSSc) rispetto a quelli riscontrati nei fibroblasti di cute non affetta (ISSc) e di controllo ( $p < 0,01$ ). Inoltre, tali livelli di mRNA sono aumentati in maniera statisticamente significativa in coltura dal passaggio 1 al passaggio 10 nei fibroblasti di cute affetta ISSc/dSSc ( $p < 0,01$ ), mentre sono rimasti costanti nei fibroblasti di cute non affetta e di controllo. Infine, nonostante gli elevati livelli di mRNA dell'*RXFP1/LGR7* riscontrati nei fibroblasti di cute affetta (ISSc/dSSc), la proteina *RXFP1/LGR7* è sempre stata mancante.

**Conclusioni.** Questi risultati suggeriscono che l'inefficacia del trattamento a base di relaxina per la gestione della fibrosi cutanea in corso di SSc potrebbe essere una conseguenza di alterazioni primarie del recettore *RXFP1/LGR7* nella cute lesionale dei pazienti. Inoltre, tali alterazioni potrebbero essere la causa di elevati livelli di relaxina circolanti nel siero dei pazienti. Pertanto, le nuove strategie terapeutiche basate sull'impiego di relaxina nella gestione della fibrosi cutanea in corso di SSc dovrebbero focalizzarsi sul complesso sistema recettoriale *RXFP1/LGR7*.

**Keywords:** *Sclerosi sistemica, Relaxina, RXFP1/LGR7.*

---

# LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA NELLA VALUTAZIONE DI PAZIENTI SINTOMATICI CON SCLEROSI SISTEMICA: CORRELAZIONI CON LE CARATTERISTICHE CLINICHE E IL RISCHIO ARITMICO

S.L. BOSELLO<sup>1</sup>, G. DE LUCA<sup>1</sup>, G. BERARDI<sup>1</sup>, G. CANESTRARI<sup>1</sup>, M. RUCCO<sup>1</sup>, F. PARISI<sup>1</sup>, A. MEDURI<sup>2</sup>, R. MARANO<sup>2</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica, Roma;

<sup>2</sup>Istituto di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica, Roma

**Scopo dello studio.** la Risonanza Magnetica Cardiaca (C-RM) è stata proposta quale strumento diagnostico utile per l'identificazione precoce del coinvolgimento cardiaco nei pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo della C-RM nello studio del coinvolgimento cardiaco in pazienti sclerodermici con segni e/o sintomi d'impegno cardiaco.

**Materiali e Metodi.** Cinquanta pazienti con SSc con sintomi cardiaci (dispnea e/o palpitazioni) e/o aumento della troponina T, sono stati sottoposti a C-RM con mezzo di contrasto. Le caratteristiche cliniche e cardiache erano disponibili per tutti i pazienti arruolati. I parametri di C-RM sono stati confrontati con quelli di 20 soggetti sani.

**Risultati.** I pazienti con SSc presentavano volumi di fine-diastole (EDV) e di fine-sistole (ESV) del ventricolo destro e sinistro, comparabili ai soggetti sani. Nonostante i pazienti presentassero una più bassa frazione di eiezione (EF) del ventricolo sinistro (LV) e del ventricolo destro (RV) alla C-MR, rispetto ai controlli sani le differenze non erano statisticamente significative. Diciannove pazienti (38%) presentavano alterazioni alla C-RM, rispetto a nessuno dei controlli. La C-RM ha dimostrato la presenza di un'iperintensità nelle sequenze T2 in 5 pazienti con SSc(10%). Mentre nessuno dei pazienti sclerodermici presentava un "early enhancement", 17 pazienti (34%) presentavano un "late gadolinium enhancement(LGE)", con 3 differenti pattern di distribuzione: subepicardico, subendocardico e della parete intermedia. Tre pazienti (17.7%) presentavano più di un pattern di distribu-

zione; il 58.8% dei pazienti presentava un pattern di distribuzione della parete intermedia, il 29.4% un pattern subepicardico e 35.3% un pattern subendocardico. Dodici pazienti (38%) presentavano aree di ipocinesia e solo uno un'area di acinesia. Ventidue pazienti (44.0%) presentavano un versamento pericardico.

I pazienti con alterazioni alla C-RM avevano una più lunga durata di malattia rispetto ai pazienti senza alterazioni, ( $p=0.003$ ). Le EF del LV e del RV erano più basse, mentre gli ESV di entrambi i ventricoli erano più alti nei pazienti con alterazioni alla RM. Infine nei pazienti sclerodermici la FE del LV correlava inversamente con la durata di malattia e con il numero di battiti ectopici ventricolari(BEVs) all'ECG-Holter. Considerando i parametri di C-RM del RV, il numero di BEVs, inoltre, correlava inversamente con EF e direttamente con EDV e ESV.

**Conclusioni.** La C-RM rappresenta uno strumento utile per identificare un sottogruppo di pazienti sclerodermici con alterazioni dell'iperintensità T2 e del LGE e con alterazioni della funzione e dei volumi del cuore. Sebbene le correlazioni emerse tra alcune caratteristiche di malattia (durata di malattia e numero di VEBs), i volumi e le frazioni di eiezione del ventricolo sinistro e soprattutto del ventricolo destro suggeriscano un possibile utile ruolo della C-RM in corso di sclerodermia, il reale valore clinico e prognostico delle alterazioni C-RM resta ancora da definire.

**Keywords:** Cuore, risonanza magnetica, Sclerodermia.

---

# BIOMARCATORI DI COINVOLGIMENTO CARDIACO: RUOLO DIAGNOSTICO E PROGNOSTICO DI NT-PROBNP E CTNT

S.L. BOSELLO<sup>1</sup>, G. DE LUCA<sup>1</sup>, F. PARISI<sup>1</sup>, G. BERARDI<sup>1</sup>, G.B. CANESTRARI<sup>1</sup>, M. RUCCO<sup>1</sup>, F. FORNI<sup>2</sup>, C. DI MARIO<sup>1,2</sup>, F. GABRIELLI<sup>3</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica, Roma;*

<sup>2</sup>*Istituto di Chimica e Biochimica, Università Cattolica, Roma,*

<sup>3</sup>*Unità Di Cardiologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica, Roma*

**Scopo dello studio.** Il coinvolgimento cardiaco, spesso asintomatico e non diagnosticato, è frequente in corso di Sclerosi Sistemica(SSc) e rappresenta una delle cause di morte in questi pazienti. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo di due marcatori sierici nell'identificare il coinvolgimento cardiaco in corso di Sclerodermia.

**Materiali e Metodi.** Dal 2008 al 2013 la troponina ad alta sensibilità (cTnT) e l'NT-proBNP sono stati valutati in 250 pazienti sclerodermici consecutivi e in 30 controlli paragonabili per sesso e per età. Le caratteristiche clinico/strumentali della malattia erano disponibili per l'intera coorte e tutte le morti relate e non relate alla malattia sclerodermica sono state registrate durante il follow-up.

Risultati: I livelli di cTnT e di NT-proBNP sono risultati più elevati nei pazienti con SSc (cTnT:  $0.035 \pm 0.0095$  ng/ml e NTproBNP:  $919.8 \pm 2953.9$  pg/ml) rispetto ai controlli sani (cTnT:  $0.006 \pm 0.0004$  ng/ml and NT-proBNP:  $90.6 \pm 70.9$  pg/ml,  $p < 0.00001$  per entrambi i confronti). I livelli di cTnT sono risultati  $>0.14$  ng/ml in 98 pazienti (40.0%), 69 (70.4%) dei quali non riferivano alcun sintomo cardiologico, mentre 29 (29.6%) erano sintomatici per palpitazioni o dispnea. Anche l'NT-proBNP era  $>125$  pg/ml in 98 pazienti (40.0%) e 64 di questi presentavano anche un aumento dei livelli di cTnT. I livelli di NT-proBNP correlavano direttamente con i livelli di cTnT ( $R=0.4$ ;  $p < 0.0001$ ) ed erano più alti nei pazienti con cTnT elevata ( $2154.1 \pm 4691.8$  pg/ml) rispetto ai pazienti senza aumento della cTnT ( $115.5 \pm 145.4$  pg/ml;  $p < 0.0001$ ). Durante il periodo di follow-up si so-

no verificate 26 morti secondarie alla patologia sclerodermica, 17 di queste erano direttamente relate al coinvolgimento cardiaco. Tutti i pazienti che sono andati incontro a prognosi infausta per cause cardiache presentavano aumento della cTnT e del NT-proBNP. La sopravvivenza valutata con la curva di Kaplan-Mayer era peggiore nei pazienti con aumentati livelli sia di cTnT che di NT-proBNP.

Inoltre i pazienti con prognosi infausta presentavano al baseline più elevati livelli di cTnT ( $0.11 \pm 0.03$  ng/ml) e di NT-proBNP ( $7193.1 \pm 5691.6$  pg/ml) e una più bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra(LV-EF) ( $52.5 \pm 11.9\%$ ) rispetto ai pazienti sopravvissuti (cTnT:  $0.02 \pm 0.05$  ng/ml; NT-proBNP:  $585.8 \pm 2517.3$  pg/ml; LV-EF:  $61.9 \pm 6.6\%$ ;  $p < 0.001$  per tutti i confronti). Alla curva ROC, un valore di cTnT  $>0.019$  ng/ml ha mostrato la migliore specificità(75%) e sensibilità (100%) nell'identificare i pazienti con cattiva prognosi (AUROC=0.90,  $p < 0.0001$ ), mentre il valore di NT-proBNP in grado di identificare i pazienti a rischio di morte cardiaco è stato di 618 pg/ml con una specificità del 90% e una sensibilità del 100% (AUROC=0.97,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusioni.** Il dosaggio di cTnT e NT-proBNP consente di identificare i pazienti sclerodermici con un coinvolgimento cardiaco, anche subclinico, e pertanto dovrebbe far parte della valutazione basale di tutti i pazienti con SSc, anche se asintomatici. I pazienti con cTnT  $>0.019$  ng/ml e NT-proBNP  $>618$  pg/ml hanno un elevato rischio di morte relate al coinvolgimento cardiaco e richiedono un attento monitoraggio.

**Keywords:** Cuore, Troponina, NTproBNP.

---

# MICRORNA-34A E MICRORNA-155 SONO ASSOCIATI AL PATHWAY IL-6/IL-6R NELLE CELLULE CD14 IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

S. ALIVERNINI<sup>1</sup>, S.L. BOSELLO<sup>1</sup>, M. KUROWSKA-STOLARSKA<sup>2</sup>, B. TOLUSSO<sup>1</sup>, S. CANESTRI<sup>1</sup>, L. BUT<sup>3</sup>, M.M. FABRIZI<sup>3</sup>, G. MASSI<sup>3</sup>, I.B. MCINNES<sup>2</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Università Cattolica, Roma; <sup>2</sup>Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, UK; <sup>3</sup>Divisione di Patologia, Università Cattolica, Roma

**Scopo del lavoro.** MiR-34a e miR-155, regolatori epigenetici implicati nella patogenesi della Sclerosi Sistemica (SSc), sono stati associati alla senescenza endoteliale ed alla cascata infiammatoria regolata dalle cellule mieloidi. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'espressione di miR-34a e miR-155 in cellule CD14+ e in campioni appaiati di cute sana e malata di soggetti con SSc.

**Materiali e Metodi.** 27 soggetti con Fenomeno di Raynaud (FdR) sono stati inclusi nello studio e suddivisi in 3 gruppi: long standing SSc (lsSSc) (n=10), early SSc (eSSc) (n=9) e FdR primitivo (n=8) rispettivamente. 7 soggetti sani sono stati arruolati come gruppo di controllo. L'espressione di miR-34a è stata valutata attraverso ibridizzazione in situ (ISH) su cute sana e malata di pazienti con SSc. Inoltre, l'espressione di miR-34a e miR-155 è stata valutata attraverso qPCR in cellule CD14+ isolate da sangue periferico (SP) e su cute sana e malata dei soggetti arruolati. L'IL-6 recettore (IL-6R) è stato selezionato come potenziale target per miR-155 (TargetScan) e validato sperimentalmente attraverso Luciferasi. I livelli plasmatici di IL-6 e IL-6R sono stati misurati con ELISA.

**Risultati.** Le cellule CD14+ di pazienti con eSSc (p=0.0002) e lsSSc (p=0.04) mostravano maggiore espressione di miR-155 rispetto ai controlli sani mentre solo i pazienti con lsSSc presentavano maggiore espressione di miR-34a (p=0.01). I pazienti con FdR primitivo non differivano dai controlli sani circa l'espressione di miR-155 e miR-34a (p=0.63 e p=0.71). I campioni di cute malata era-

no caratterizzati da una conta significativamente maggiore di cellule CD68+ rispetto alla cute sana (p=0.02) così come per l'espressione in ISH di miR-34a (p=0.001). Tale dato è stato confermato da qPCR (p=0.001). L'espressione di IL-6R era ridotta in cellule CD14+ di pazienti con lsSSc e eSSc rispetto ai pazienti con FdR primitivo (p=0.0001 e p=0.0002). Nella coorte di pazienti con SSc, l'espressione di miR-34a in cellule CD14+ correleva direttamente con il valore di skin score (R=0.52, p=0.03) e con la concentrazione plasmatica di IL-6 (R=0.42; p=0.01).

Considerando le manifestazioni vasculopatiche associate alla SSc, i pazienti con ulcere cutanee presentavano maggiore espressione di miR-34a a livello delle cellule CD14 rispetto ai pazienti senza storia di ulcere (p=0.01). Infine, miR-155 è stato dimostrato essere un miR inducibile da parte di IL-6 già a basse concentrazioni (3, 10 e 30 ng/mL) mentre miR-34a solo alla concentrazione di 30 ng/mL dopo stimolazione in vitro di cellule sane CD14+.

**Conclusioni.** MiR-34a e miR-155 possono rappresentare dei possibili biomarkers per l'identificazione di FdR secondari a SSc in quanto regolatori epigenetici inducibili da IL-6, molecola chiave coinvolta nella patogenesi della fibrosi cutanea e delle manifestazioni cliniche vascolari in corso di SSc.

**Keywords:** Micro-RNA, Cellule CD14, Sclerosi sistemica.

---

## COMUNICAZIONI ORALI

### ARTRITE REUMATOIDE (2)

Moderatori: U. Fiocco (Padova), G. Lapadula (Bari)

#### ADERENZA ALLE RACCOMANDAZIONI SULL'USO DEL METHOTREXATE NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN ITALIA: RISULTATI DALLO STUDIO MARI

M. Manara<sup>1</sup>, S. Adami<sup>2</sup>, G. Bianchi<sup>3</sup>, O.M. Epis<sup>1</sup>, A. Migliore<sup>4</sup>, L. Sinigaglia<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Milano, <sup>2</sup>Verona, <sup>3</sup>Genova, <sup>4</sup>Roma)

#### RUOLO DEL METHOTREXATE COME TERAPIA DI ASSOCIAZIONE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB ED ETANERCEPT NELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO LOCALE

A. Becciolini, E.G. Favalli, C. Crotti, N. Ughi, A.E. Penatti, M. Biggioggero, A. Marchesoni, P.L. Meroni  
(Milano)

#### PERSISTENZA IN TERAPIA E MOTIVI DI SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIA AD ESORDIO IN ETÀ GIOVANILE E ADULTA

M. Biggioggero, E.G. Favalli, I. Pontikaki, N. Ughi, A. Becciolini, A. Penatti, C. Crotti, A. Marchesoni, V. Gerloni, P.L. Meroni  
(Milano)

#### EARLY ARTHRITIS CLINIC: ESPERIENZA DECENNALE DI UN SINGOLO CENTRO

F. Benaglio, S. Balduzzi, S. Bugatti, G. Sakellariou, C. Montecucco, R. Caporali  
(Pavia)

#### LE COMORBIDITÀ INFLUENZANO LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI REAL LIFE DAL REGISTRO LORHEN

S. Monti<sup>1</sup>, V. Grosso<sup>1</sup>, R. Gorla<sup>2</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>3</sup>, F. Atzeni<sup>3</sup>, R. Pellerito<sup>4</sup>, E. Fusaro<sup>4</sup>, G. Paolazzi<sup>5</sup>, P.A. Rocchetta<sup>6</sup>, E.G. Favalli<sup>3</sup>, A. Marchesoni<sup>3</sup>, R. Caporali<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Pavia, <sup>2</sup>Brescia, <sup>3</sup>Milano, <sup>4</sup>Torino, <sup>5</sup>Trento, <sup>6</sup>Alessandria)

#### REGISTRO LORHEN: 15 ANNI DI TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE REUMATOIDE

V. Grosso<sup>1</sup>, R. Gorla<sup>2</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>3</sup>, F. Atzeni<sup>3</sup>, R. Pellerito<sup>4</sup>, E. Fusaro<sup>4</sup>, G. Paolazzi<sup>5</sup>, P.A. Rocchetta<sup>6</sup>, E.G. Favalli<sup>3</sup>, A. Marchesoni<sup>3</sup>, R. Caporali<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Pavia, <sup>2</sup>Brescia, <sup>3</sup>Milano, <sup>4</sup>Torino, <sup>5</sup>Trento, <sup>6</sup>Alessandria)

#### LA RETENTION RATE A 5 ANNI DI ABATACEPT NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA

E.G. Favalli<sup>1</sup>, K. Botsios<sup>2</sup>, C. Bazzani<sup>3</sup>, B. Raffainer<sup>4</sup>, G. Ciancio<sup>5</sup>, A. Giollo<sup>6</sup>, A. Marchesoni<sup>1</sup>, R. Gorla<sup>3</sup>, C. Caimmi<sup>6</sup>, A. Becciolini<sup>1</sup>, S. Piantoni<sup>3</sup>, M. Biggioggero<sup>1</sup>, A. Carletto<sup>9</sup>  
(<sup>1</sup>Milano, <sup>2</sup>Padova, <sup>3</sup>Brescia, <sup>4</sup>Bolzano, <sup>5</sup>Ferrara, <sup>6</sup>Verona)

#### TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI NELL'ARTRITE REUMATOIDE: MONOTERAPIA VS TERAPIA DI COMBINAZIONE. ANALISI DI UNA CASISTICA SELEZIONATA DA UN CENTRO DI III LIVELLO.

I. Farina, B. Abdel Hafith, E. Galuppi, A. Lo Monaco, M. Govoni  
(Ferrara)



---

# ADERENZA ALLE RACCOMANDAZIONI SULL'USO DEL METHOTREXATE NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN ITALIA: RISULTATI DALLO STUDIO MARI

M. MANARA<sup>1</sup>, S. ADAMI<sup>2</sup>, G. BIANCHI<sup>3</sup>, O. EPIS<sup>4</sup>, A. MIGLIORE<sup>5</sup>, L. SINIGAGLIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; <sup>2</sup>Università di Verona; <sup>3</sup>Ospedale La Colletta, Arezzano, GE; <sup>4</sup>Ospedale Niguarda, Milano; <sup>5</sup>Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

**Scopo del lavoro.** Il Methotrexate (MTX) è considerato il farmaco “ancora” nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR) ma il suo utilizzo nella pratica clinica è spesso influenzato dall'esperienza personale del medico più che dalle evidenze derivate dai trial clinici. Scopo di questo studio è stato valutare come l'utilizzo del MTX nella gestione dell'AR in Italia sia in linea con le attuali raccomandazioni nazionali.

**Materiali e Metodi.** È stata effettuata un'analisi cross-sectional e retrospettiva dei dati raccolti alla visita basale dello studio MARI, una survey multicentrica sui pazienti italiani affetti da AR in terapia da almeno 12 mesi con MTX. I dati retrospettivi includevano la storia clinica del paziente, il precedente trattamento con MTX, i test di screening effettuati prima della prescrizione del MTX. Sono stati raccolti dati cross-sectional riguardanti l'attuale trattamento con MTX, i farmaci concomitanti e l'attività di malattia. Ogni proposizione delle raccomandazioni Italiane del 2013 sull'uso del MTX nell'AR è stata riformulata in modo da ottenere criteri di audit e per ogni paziente è stata valutata l'aderenza alle indicazioni fornite dalle raccomandazioni.

**Risultati.** Dei 1336 pazienti arruolati, meno del

40% aveva iniziato il trattamento con MTX entro 3-6 mesi dalla diagnosi e solo il 30% dei soggetti inclusi riportava un dosaggio iniziale compreso tra i 12.5 e 15 mg alla settimana, mentre la maggior parte era stata trattata in partenza con un dosaggio inferiore. Lo screening per infezione da HBV e HCV e la radiografia del torace era stato eseguito in circa il 60% dei pazienti prima di iniziare il MTX e più del 90% dei soggetti inclusi aveva effettuato esami di laboratorio prima della prescrizione e secondo gli intervalli raccomandati durante il trattamento.

La supplementazione con acido folico veniva prescritta ai dosaggi consigliati in un'elevata proporzione di pazienti (>90%) e in quasi tutti i pazienti il dosaggio massimo consentito di MTX non veniva mai superato.

**Conclusioni.** La nostra indagine ha dimostrato una buona aderenza dei reumatologi italiani alle raccomandazioni riguardanti la sicurezza del trattamento con MTX, ma un approccio poco aggressivo in termini di tempistica e dosaggio della terapia nelle fasi iniziali di malattia.

**Keywords:** *Metotrexate, Artrite reumatoide, Aderenza.*

---

# RUOLO DEL METHOTREXATE COME TERAPIA DI ASSOCIAZIONE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB ED ETANERCEPT NELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO LOCALE

A. BECCIOLINI<sup>1</sup>, E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, C. CROTTI<sup>2</sup>, N. UGHI<sup>2</sup>, A.E. PENATTI<sup>2</sup>, M. BIGGIOGGERO<sup>2</sup>, A. MARCHESONI<sup>1</sup>, P.L. MERONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>2</sup>Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

**Scopo del lavoro.** Le più recenti raccomandazioni internazionali sul trattamento dell'artrite reumatoide (AR) suggeriscono l'utilizzo dei farmaci biologici (bDMARDs) in associazione con methotrexate (MTX). Sebbene recenti studi abbiano evidenziato l'importanza in questo contesto di dosi crescenti di MTX, tuttora la posologia ottimale con cui impiegare MTX non è stata ancora del tutto chiarita. L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare retrospettivamente l'effetto di differenti dosi di MTX sull'efficacia di adalimumab (ADA) ed etanercept (ETN) durante il primo anno di trattamento di pazienti con AR.

**Materiali e Metodi.** Pazienti affetti da AR e trattati con una prima linea biologica tra gennaio 2000 e dicembre 2014 sono stati selezionati da un registro locale. L'analisi è stata limitata ai pazienti in trattamento con ADA ed ETN e con almeno un anno di follow-up. La casistica è stata stratificata secondo la concomitante terapia con MTX in 3 gruppi: no MTX (gruppo 1), MTX a basso dosaggio (5-10 mg/settimana, gruppo 2) e MTX ad alto dosaggio (12.5-20 mg/settimana, gruppo 3).

La risposta clinica, definita in base alla variazione rispetto al basale del Disease Activity Score 28 (DAS28), è stata valutata a 6 e 12 mesi, compa-

rando i 3 gruppi con i test di Kruskal-Wallis e di Dunn.

**Risultati.** L'analisi ha incluso 329 pazienti (83.3% femmine, età mediana [±SD] 55.4 [±13] anni, durata di malattia mediana 9.7 [±9.3] anni), trattati con ADA (n=189) o ETN (n=140). 102 pazienti hanno assunto il bDMARD in monoterapia (gruppo 1), 123 in associazione con MTX a basse dosi (gruppo 2) e 104 con MTX ad alte dosi (gruppo 3). Nella valutazione a 6 mesi, i pazienti del gruppo 3 presentano una maggiore riduzione del DAS28 rispetto al gruppo 1 (rispettivamente -1.95 e -1.17, p=0.0012), mentre non sono emerse differenze tra gruppo 3 e gruppo 2 e tra gruppo 1 e gruppo 2. A 12 mesi, il gruppo 3 presenta una maggiore riduzione del DAS28 rispetto sia al gruppo 1 che al gruppo 2 (rispettivamente -2.23, -1.26 e -1.49, p=0.0002).

**Conclusioni.** L'analisi retrospettiva di un registro locale in un contesto real-life ha evidenziato come l'effetto del MTX come terapia di associazione con i bDMARDs sia progressivamente crescente con l'incremento della dose e come la posologia ottimale di MTX sia di almeno 12.5 mg/settimana.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Biologici, Methotrexate.

---

# PERSISTENZA IN TERAPIA E MOTIVI DI SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATHIA AD ESORDIO IN ETÀ GIOVANILE E ADULTA

M. BIGGIOGGERO<sup>1</sup>, E.G. FAVALLI<sup>2</sup>, I. PONTIKAKI<sup>2</sup>, N. UGHI<sup>1</sup>, A. BECCIOLINI<sup>2</sup>, A. PENATTI<sup>1</sup>, C. CROTTI<sup>1</sup>, A. MARCHESONI<sup>2</sup>, V. GERLONI<sup>2</sup>, P.L. MERONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, DISCCO, Università degli Studi di Milano, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>2</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

**Scopo del lavoro.** I farmaci anti-tumor necrosis factor alfa (anti-TNF) sono utilizzati comunemente per il trattamento di artrite reumatoide (AR), spondilite anchilosante (SA), artropatia psoriasica (AP) ed artrite idiopatica giovanile (AIG). Non esistono studi che confrontino l'efficacia degli anti-TNF in pazienti con artropatia ad esordio in età giovanile (JoA) o adulta (AoA). L'obiettivo di questo lavoro è di valutare la persistenza in terapia e i motivi di sospensione della prima linea di trattamento con anti-TNF (infliximab [IFX], adalimumab [ADA], o etanercept [ETN]) in una coorte di pazienti affetti da AR, SA, AP ed AIG.

**Materiali e Metodi.** Pazienti affetti da AR, SA, AP ed AIG trattati con una prima linea anti-TNF tra ottobre 1999 ed ottobre 2014 sono stati selezionati da un registro locale. La persistenza in terapia è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier e stratificata in rapporto all'età di esordio, all'agente anti-TNF impiegato e al motivo di sospensione tramite un log-rank test.

**Risultati.** Sono stati inclusi 360 pazienti affetti da JoA trattati con IFX (n=89), ADA (n=66), o ETN (n=205) e 927 pazienti con AoA (583 AR, 188 SA, e 156 AP) trattati con IFX (n=447), ADA (n=262), o ETN (n=218). Il tasso di persistenza in terapia a 10 anni è risultato del 30.3%, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (31.2% e 27.5%; HR [95% CI] 0.96 [0.81-1.13]). Il rischio

di interrompere l'agente anti-TNF per eventi avversi è risultato significativamente minore nel gruppo JoA (HR 0.78 [0.61-0.99]), senza alcuna differenza nelle sospensioni per inefficacia (HR 1.16 [0.92-1.46]). Le sospensioni per infezioni (n=31 vs n=3) e neoplasie (n=19 vs n=0) sono risultate più frequenti nel gruppo AoA, mentre quelle per complicanze neuropsichiatriche (n=16 vs n=1), oculari (n=14 vs n=3) e gastrointestinali (n=11 vs n=0) nel gruppo JoA. La retention rate a 10 anni è stata significativamente maggiore per ETN che per IFX ed ADA (rispettivamente 55.5 vs 27.5 e 23.3%, p<0.0001) nei pazienti con AoA e significativamente maggiore per ADA rispetto ad IFX ed ETN (rispettivamente 52.1 vs 11 e 32.2%, p<0.0001) in quelli con JoA.

**Conclusioni.** La persistenza della prima linea anti-TNF è simile in pazienti con esordio in età adulta e giovanile. Il rischio di sospendere il trattamento a causa di eventi avversi è significativamente inferiore nel gruppo JoA. Le complicanze neuropsichiatriche, oculari e gastrointestinali sono più frequenti nel gruppo JoA, mentre le infezioni e le neoplasie sono più frequenti in quello AoA. ETN ha una persistenza maggiore nei pazienti con AoA, mentre ADA nei pazienti con JoA.

**Keywords:** Artrite idiopatica giovanile, Retention rate, Anti-TNF.

---

# EARLY ARTHRITIS CLINIC: ESPERIENZA DECENNALE DI UN SINGOLO CENTRO

F. BENAGLIO, S. BALDUZZI, S. BUGATTI, G. SAKELLARIOU, C. MONTECUCCO, R. CAPORALI

*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

**Scopo del lavoro.** Valutare il ritardo nella diagnosi di artrite reumatoide (AR) e artrite indifferenziata (AI) giunte alla nostra early arthritis clinic (EAC) tra il 2005 e il 2015.

**Materiali e Metodi.** 513 pazienti con AR o AI (durata di malattia <12 mesi), valutati presso la nostra EAC tra il 2005 e il 2015: 305 valutati nel primo quinquennio (gruppo 1) vs 208 valutati nel secondo (gruppo 2).

**Risultati.** Il tempo trascorso tra esordio e diagnosi non era diverso nei gruppi (105 giorni IQR 66.5-171 vs 107 IQR 67-177.5; p=ns). Nel 42% dei pazienti del gruppo 1 la diagnosi era effettuata entro 90 giorni dall'esordio vs il 39% del gruppo 2 (p=ns); nel 35.5% vs il 37% tra 3 e 6 mesi (p=ns); nel 15% vs il 17% tra 6 e 9 mesi (p=ns); nel 7.5% vs il 7% tra i 9 e 12 mesi (p=ns). Il tempo trascorso tra invio e visita presso l'EAC non differiva nei gruppi (20 giorni IQR 10.75-31 vs 20 IQR 13-28; p=ns).

Al basale i gruppi mostravano differenze in termini di DAS28 ( $4.97 \pm 1.19$  vs  $4.57 \pm 1.21$ ; p=0.0003), numero di articolazioni dolenti (7 IQR 2.75-13 vs 5 IQR 2-9; p=0.0009), numero di articolazioni tumefatte (7 IQR 4-12 vs 5 IQR 3-8; p<0.0001), VES (24.5 IQR 13-42 vs 21 IQR 10-38; p=0.0051), VAS-GH (44 IQR 25-50 vs 50 IQR 30-60; p=0.0056); non c'erano differenze in termini di sie-

ropositività né di diagnosi. Valutando la categoria di DAS28 basale non c'erano differenze nel ritardo tra gruppi: i pazienti con DAS28<3.2 avevano un ritardo mediano di 124 giorni (IQR 88.2-194.5) nel gruppo 1 vs 88 (IQR 62-175) nel gruppo 2 (p=ns); i pazienti con DAS28 compreso tra 3.2 e 5.1 avevano un ritardo di 116 giorni (IQR 71-182) vs 117 (IQR 80.5-184.5) (p=ns), i pazienti con DAS28>5.1 avevano un ritardo di 92 giorni (IQR 63-147) vs 98 (IQR 52-166) (p=ns). Dei pazienti giunti alla EAC entro i primi 3 mesi il 68% del gruppo 1 aveva diagnosi di AR vs il 70% del gruppo 2 (p=ns).

**Conclusioni.** La riduzione dell'attività di malattia negli anni non è legata ad un miglioramento dei tempi di attesa tra l'esordio e la diagnosi di malattia. Ad oggi in circa il 60% delle artriti la diagnosi non viene ancora formulata entro i 90 giorni dall'esordio, periodo convenzionalmente considerato finestra di opportunità terapeutica. Esiste pertanto un importante margine di miglioramento solo in minima parte legato al ritardo tra invio e diagnosi presso l'EAC; sono necessari programmi di educazione allo scopo di migliorare la correttezza e la rapidità di invio dei pazienti.

**Keywords:** *Early arthritis clinic, Ritardo diagnostico, Attività di malattia.*

# LE COMORBIDITÀ INFLUENZANO LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI REAL LIFE DAL REGISTRO LORHEN

S. MONTI<sup>1</sup>, V. GROSSO<sup>1</sup>, R. GORLA<sup>2</sup>, P. SARZI-PUTTINI<sup>3</sup>, F. ATZENI<sup>3</sup>, R. PELLERITO<sup>4</sup>, E. FUSARO<sup>5</sup>, G. PAOLAZZI<sup>6</sup>, P.A. ROCCHETTA<sup>7</sup>, E.G. FAVALLI<sup>8</sup>, A. MARCHESONI<sup>8</sup>, R. CAPORALI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Pavia, Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>2</sup>Reumatologia, Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Università e Ospedale L. Sacco, Milano; <sup>4</sup>Ospedale Mauriziano, Torino;

<sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>6</sup>Ospedale Santa Chiara, Trento;

<sup>7</sup>Struttura di Reumatologia A.S.O. «SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo», Alessandria;

<sup>8</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

**Scopo del lavoro.** Indagare il ruolo delle comorbidity nella scelta del farmaco biologico (bDMARD) per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), sia in prima linea che allo switch a linee successive di trattamento, con particolare attenzione

per la prescrizione di abatacept (ABA) rispetto agli inibitori del TNF (anti-TNF).

**Materiali e Metodi.** I dati della popolazione in studio sono stati estratti dal registro italiano LORHEN. Tutti i pazienti hanno fornito il con-

**Tabella I** - Caratteristiche generali della popolazione in studio e caratteristiche relative alla morbidity.

Mediana (RIQ)	ABA prima linea (n=1014)	Anti-TNF prima linea (n=1014)	p	ABA switch (n=364)	Anti-TNF switch (n=617)	p
Età	60.71 (52.49; 68.89)	54.42 (44.35; 63.44)	<0.001	59.18 (50.07; 67.65)	54.79 (45.26; 66.40)	0.001
Sesso (F/M)	94/20	794/220	ns	306/58	532/85	ns
Durata malattia	5.65 (2.19; 13.34)	5.35 (2.19; 11.48)	ns	9.81 (5.47; 18.76)	9.11 (5.19; 15.65)	ns
DAS28	5.34 (4.55; 6.11)	5.20 (4.41; 5.94)	ns	5.07 (4.30; 5.93)	4.78 (3.82; 5.62)	<0.001
N. precedenti csDMARDs	2 (1; 3)	2 (1; 3)	ns	2 (2; 4)	2 (1; 3)	ns
HAQ	1.25 (0.875; 1.750)	1.125 (0.750; 1.625)	ns	1.125 (0.870; 1.625)	1.00 (0.625; 1.5)	0.001
VES (mm/h)	38 (21; 54)	30 (17; 48)	0.03	31 (17; 46.75)	27 (14; 45)	ns
PCR (mg/dl)	1.39 (0.59; 6.02)	1.57 (0.50; 5.60)	ns	1.60 (0.42; 5.30)	1.20 (0.44; 4.66)	ns
SCREENING PRE-TRATTAMENTO						
LTB screening positivo/totale (%)	32/110 (29.1%)	144/941 (15.3%)	0.001	64/321 (19.9%)	84/551 (15.2%)	0.023
HBV+ (%)	9/109 (8.3%)	74/934 (7.9%)	ns	26/311 (8.4%)	33/524 (6.3%)	ns
HCV+ (%)	2/109 (1.8%)	26/928 (2.8%)	ns	9/311 (2.9%)	15/521 (2.9%)	ns
COMORBIDITÀ						
Polmonare	19 (16.7%)	59 (5.8%)	<0.001	30 (8.2%)	41 (6.6%)	ns
Cardiovascolare	10 (8.8%)	63 (6.2%)	ns	41 (11.3%)	38 (6.2%)	0.005
Iperensione arteriosa	44 (38.6%)	249 (24.5%)	0.001	146 (40.1%)	199 (32.3%)	0.013
Dislipidemia	17 (14.9%)	73 (7.2%)	0.004	40 (11.0%)	53 (8.6%)	ns
Diabete mellito	8 (7.0%)	49 (4.8%)	ns	20 (5.5%)	33 (5.3%)	ns
Neuropatia periferica	2 (1.8%)	7 (0.7%)	ns	8 (2.2%)	2 (0.03%)	0.005
Osteoporosi	15 (13.2%)	124 (12.2%)	ns	76 (20.9%)	97 (15.7%)	0.041
Tiroidite autoimmune	17 (14.9%)	109 (10.7%)	ns	53 (14.6%)	78 (12.6%)	ns
Altro	77 (67.5%)	422 (41.6%)	<0.001	197 (54.1%)	305 (49.4%)	ns
NUMERO DI COMORBIDITÀ						
1	34 (29.8%)	290 (28.6%)	ns	105 (28.8%)	186 (30.1%)	ns
2	28 (24.6%)	195 (19.2%)	ns	86 (23.6%)	131 (21.2%)	ns
3	22 (19.3%)	104 (10.2%)	0.005	57 (15.7%)	77 (12.5%)	ns
4	12 (10.5%)	38 (3.7%)	0.001	31 (8.5%)	39 (6.3%)	ns
>5	3 (2.6%)	10 (0.98%)	ns	12 (3.2%)	2 (0.3%)	<0.001

ns: non significativo; csDMARDs: DMARDs convenzionali sintetici; HAQ: health assessment questionnaire; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina reattiva; LTB: screening per tubercolosi latente; HBV: evidenza di progressa infezione da epatite B (positive per anti-HBs e/o anti-HBc); HCV: anticorpi anti-epatite C.

senso informato. L'analisi è stata ristretta ai pazienti inseriti nel registro a partire dal 2008, anno dell'ingresso di ABA nella comune pratica clinica. Le comorbidità sono state categorizzate per interessamento d'organo (patologia polmonare, patologia cardiovascolare, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, neuropatia periferica, osteoporosi, tiroidite autoimmune, altro). La popolazione in studio è stata divisa in bDMARD in "prima linea" e bDMARD "switch" comprendente tutte le successive linee di trattamento.

**Risultati.** In totale sono stati inclusi nello studio n=2109 pazienti: ABA prima linea (n=114), anti-TNF prima linea (n=1014), ABA switch (n=364), anti-TNF switch (n=617). Le caratteristiche generali della popolazione sono descritte nella tabella I. L'età è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con ABA rispetto agli anti-TNF, sia in prima linea (60.71 vs 54.42;  $p<0.001$ ) che nelle successive linee terapeutiche (59.18 vs 54.79;  $p<0.001$ ). Il tipo ed il numero di comorbidità è risultato essere significativamente associato con la prescrizione di ABA come bDMARD di prima linea. La presenza di malattia polmonare ( $p<0.001$ ), ipertensione arteriosa ( $p = 0.001$ ), dislipidemia ( $p=0.004$ ), e altre comorbidità ( $p<0.001$ ) è risultata significativamente più rappresentate nel gruppo

di ABA prima linea rispetto agli anti-TNF. Nello switch tra bDMARD, la presenza di malattia cardiovascolare ( $p=0.005$ ), ipertensione arteriosa ( $p=0.013$ ), neuropatia ( $p=0.005$ ) ed osteoporosi ( $p=0.041$ ) è risultata essere significativamente associata alla scelta di ABA.

Anche il numero di comorbidità favoriva la scelta di ABA sia in prima linea che allo switch ad altro bDMARD. La positività dello screening pretrattamento per tubercolosi latente (LTB) era inoltre significativamente più frequente nei pazienti che ricevevano ABA in entrambi i gruppi (prima linea e switch:  $p=0.001$ ;  $p=0.023$  rispettivamente) Tabella I.

**Conclusioni.** La crescente evidenza di un profilo di sicurezza particolarmente favorevole per ABA si riflette nelle prescrizioni dei bDMARD nella comune pratica clinica. I risultati ottenuti dal registro italiano LORHEN dimostrano che l'età più avanzata, la positività per lo screening LTB, il tipo ed il numero di comorbidità influenzano la scelta del bDMARD di prima linea e nelle linee successive di trattamento, con una preferenza per ABA rispetto agli anti-TNF.

**Keywords:** *Farmaci biologici, Comorbidità, Abatacept.*

# REGISTRO LORHEN: 15 ANNI DI TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE REUMATOIDE

V. GROSSO<sup>1</sup>, R. GORLA<sup>2</sup>, P. SARZI-PUTTINI<sup>3</sup>, F. ATZENI<sup>3</sup>, R. PELLERITO<sup>4</sup>, E. FUSARO<sup>5</sup>, G. PAOLAZZI<sup>6</sup>, P.A. ROCCHETTA<sup>7</sup>, E.G. FAVALLI<sup>8</sup>, A. MARCHESONI<sup>8</sup>, R. CAPORALI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; <sup>2</sup>Reumatologia, Spedali Civili, Brescia;

<sup>3</sup>University Hospital L. Sacco, Milano; <sup>4</sup>Ospedale Mauriziano, Torino; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>6</sup>Santa Chiara Hospital, Trento; <sup>7</sup>Struttura di Reumatologia A.S.O. «SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo», Alessandria; <sup>8</sup>Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milano

**Scopo del lavoro.** Riassumere le caratteristiche di una popolazione multicentrica di pazienti con artrite reumatoide (AR), trattati con farmaci biologici (bDMARD), dal 1999 al 2015.

**Materiali e Metodi.** Nel registro LORHEN (LOmbardy Rheumatology Network) stati identificati tutti i pazienti ai quali è stato somministrato un bDMARD dal 1° gennaio 1999 al 1° gennaio 2015. Sono stati arbitrariamente stabiliti tre gruppi temporali sulla base della data della prima somministrazione: dal 1999 al 2004 (99-04), dal 2005 al 2010 (05-10) e dal 2011 al 2015 (11-15).

Sono state raccolte le variabili demografiche, di malattia, pregressi trattamento con DMARDs convenzionali (csDMARD), status di fattore reumatoide e ACPA, DAS28 e HAQ all'inizio del trattamento con il primo bDMARD e al primo eventuale switch terapeutico.

**Risultati.** Sono stati recuperati i dati riguardanti 2620 pazienti (F:M 2133:487) in totale, con un'età media (ds) pari a 54,51 (±13,33) anni e una durata di malattia mediana (IQR) pari a 5,20 (1,85-

11,98) anni. I tre gruppi temporali hanno compreso 844 (99-04), 1099 (05-10) e 677 (11-14) pazienti. Il DAS28 medio (ds) è risultato significativamente maggiore nel gruppo (99-04) rispetto ai gruppi (05-10) e (11-15), con valori medi (ds) rispettivamente pari a 5,94 (±1,12), 5,34 (±1,20) e 5,13 (1,25) (p<0,05).

La prevalenza di pazienti che avevano tentato un solo csDMARD prima del bDMARD è risultata 11,5%, 28,7% e 33,2% per il gruppo (99-04), (05-10) e (11-15) rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa (p<0,01) tra i gruppi (05-10) e (11-15) rispetto al (99-04).

Sono stati raccolti i dati su 435 (05-10) e 322 (11-15) pazienti che avevano effettuato uno switch.

Il tempo mediano (IQR) tra l'inizio del primo bDMARD e lo switch è stato di 1,57 (0,55-3,67) e 1,33 (0,51-4,11) anni per il gruppo (05-10) e (11-15) rispettivamente (p=ns). Il DAS28 medio (ds) al momento dello switch è risultato pari 4,69 (±1,53) e 4,45 (±1,42) per il (05-10) e (11-15) rispettivamente (p<0,05).

Caratteristiche al basale. IQR: range interquartile. \*p<0,05 rispetto a (1999-2004); \*p<0,05 rispetto a (2005-2010).

	1999-2004	2005-2010	2011-2015
Pazienti, num.	844	1099	677
Femmine, num.	702 (83,2%)	895 (81,4%)	535 (79,0%)
Età (anni), media (±ds)	55,02 (±13,8)	53,52 (±13,50)*	55,46 (±13,15)*
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	5,79 (1,26-12,53)	5,20 (2,01-11,46)	5,07 (2,00-11,52)
csDMARDs precedenti, mediana (IQR)	3 (2-4)	2 (1-3)*	2 (1-3)*
Precedenti csDMARDs ≤2, num.	354 (41,9%)	693 (63,1%)*	482 (71,2%)**
DAS28, media (±ds)	5,94 (±1,12)	5,34 (±1,20)*	5,13 (±1,25)**
Attività di malattia moderata (DAS28), num. (%)	106 (12,6%)	288 (26,2%)*	235 (34,7%)**
HAQ, mediana (IQR)	1,5 (1,0-2,0)	1,25 (0,875-1,75)*	1,125 (0,625-1,75)**

Caratteristiche al primo switch. IQR: range interquartile. \*p<0,05 rispetto a (2005-2010).

	2005-2010	2011-2015
Pazienti, num.	435	322
Durata primo bDMARD (anni), mediana (IQR)	1,57 (0,55-3,67)	1,33 (0,51-4,11)
DAS28, media (±ds)	4,69 (±1,53)	4,45 (±1,42)*
HAQ, mediana (IQR)	1,000 (0,625-1,500)	1,000 (0,500-1,500)

**Conclusioni.** È stato riscontrato un trend temporale di maggior precocità e aggressività nel trattare con bDMARD, sia termini di attività di malattia che nel minor numero di csDMARD tentati in precedenza. La disabilità media, valutata mediante HAQ, si è progressivamente ridotta nel tempo, a testimonianza dell'effetto preventivo di un atteggiamento terapeutico precoce e intensivo.

Negli ultimi 10 anni si è inoltre ridotto il tempo atteso prima di uno switch terapeutico nei pazienti non responsivi al primo bDMARD.

Tuttavia, la durata di malattia media all'inizio del trattamento con bDMARDs rimane elevata.

In conclusione, negli ultimi quindici anni, abbiamo assistito ad un sempre più precoce trattamento con bDMARD e ad un sempre più stretto controllo dell'attività di malattia, probabilmente collegato al cambiamento delle linee guida e alle nuove possibilità terapeutiche disponibili.

**Keywords:** *Farmaci biologici, Epidemiologia, Artrite reumatoide - terapia.*



# LA RETENTION RATE A 5 ANNI DI ABATACEPT NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA

E.G. FAVALLI<sup>1</sup>, K. BOTSIOS<sup>2</sup>, C. BAZZANI<sup>3</sup>, B. RAFFAINER<sup>4</sup>, G. CIANCIO<sup>5</sup>, A. GIOLLO<sup>6</sup>, A. MARCHESONI<sup>1</sup>, R. GORLA<sup>3</sup>, C. CAIMMI<sup>6</sup>, A. BECCIOLINI<sup>1</sup>, S. PIANTONI<sup>3</sup>, M. BIGGIOGERO<sup>1</sup>, A. CARLETTO<sup>6</sup>

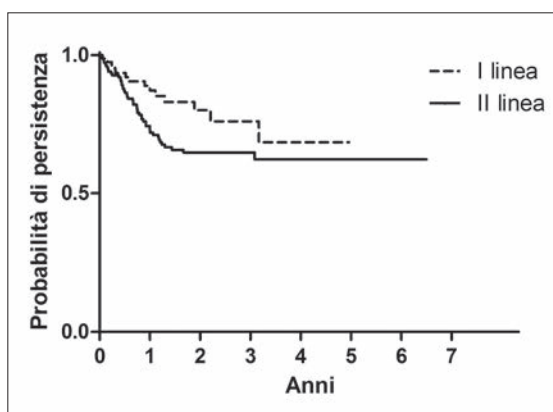
<sup>1</sup>Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; <sup>2</sup>Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova; <sup>3</sup>U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; <sup>4</sup>Divisione di Medicina Interna, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano; <sup>5</sup>Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara; <sup>6</sup>U.O.C. Reumatologia, AOUI, Verona

**Scopo del lavoro.** Nonostante abatacept venga ormai comunemente utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), i dati a lungo termine di impiego nella pratica clinica italiana sono ancora limitati. L'obiettivo di questo studio è di valutare la persistenza in terapia a 5 anni del trattamento con abatacept in una ampia coorte multicentrica di pazienti affetti da AR.

**Materiali e Metodi.** Sono stati inclusi nella valutazione pazienti affetti da AR, afferenti a cinque centri di terzo livello di reumatologia del nord Italia, trattati con abatacept tra dicembre 2007 ed aprile 2015. La persistenza in terapia complessiva è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier, comparando tramite un log-rank test stratificato la retention rate di pazienti che hanno ricevuto abatacept come prima o seconda linea biologica.

**Risultati.** L'analisi ha incluso 465 pazienti affetti da AR (età mediana [±SD] 57.96 [±12.58] anni, durata di malattia mediana 156 [±115.5] mesi, DAS28 basale medio 5.22 [±1.23], HAQ basale medio 1 [±1.11]). 83 (17.84%) pazienti avevano ricevuto abatacept come prima linea di terapia biologica, 153 (32.9%) come seconda linea e 229 (49.24%) come terza linea o successiva.

Il tasso di persistenza in terapia a 1, 3 e 5 anni è risultato rispettivamente 79.4%, 65% e 56.9%. In totale 146 (31.4%) pazienti hanno interrotto il trattamento con abatacept per le seguenti cause: inefficacia (n=98, 21.1%), eventi avversi (n=37, 7.9%) ed altro (quali: compliance, drop-out ad altro centro, remissione; n=11, 2.4%). Analizzando la pri-



ma e la seconda linea di trattamento, il tasso di persistenza in terapia a 1 e 3 anni è risultato rispettivamente 87.2% e 76.1% contro 72.7% e 64.7%, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (HR [95% CI] 0.58 [0.34-0.99]).

**Conclusioni.** In un'ampia coorte multicentrica la persistenza in terapia con abatacept a 5 anni è risultata globalmente elevata. In particolar modo, l'utilizzo del farmaco nei pazienti naïve alla terapia biologica ha mostrato una miglior retention rate rispetto all'impiego in soggetti non responsivi ad un precedente agente biologico. Il profilo di sicurezza di abatacept si è confermato molto favorevole con solo il 7.9% di sospensioni per eventi avversi.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Abatacept, Retention rate.

# TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI NELL'ARTRITE REUMATOIDE: MONOTERAPIA VS TERAPIA DI COMBINAZIONE. ANALISI DI UNA CASISTICA SELEZIONATA DA UN CENTRO DI III LIVELLO.

I. FARINA, B. ABDEL HAFITH, E. GALUPPI, A. LO MONACO, M. GOVONI

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Cona, FE

**Scopo del lavoro.** Nella terapia dell'artrite reumatoide (AR) numerose evidenze dimostrano maggiore efficacia della combinazione biologico + csDMARDs (combotp) rispetto alla monoterapia con biologico (monotp) o csDMARD; tuttavia, nella pratica clinica, la monotp è diffusa (30-32%). Obiettivo del lavoro è definire l'entità della monotp in una coorte di pazienti con AR trattati con farmaci biologici presso il nostro centro. Descrivere il profilo di questi pazienti e caratterizzare la monotp esaminando l'atteggiamento prescrittivo, come essa si costituisce nel tempo e le motivazioni che la determinano.

**Materiali e Metodi.** Sono stati retrospettivamente esaminati pazienti con AR seguiti presso il nostro centro, in trattamento con farmaci biologici al 31 gennaio 2015. Sono state raccolte caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti: età media, sesso, durata di malattia, anamnesi farmacologica prossima e remota, motivazioni, date di sospensione dei diversi farmaci, attività di malattia all'ultima valutazione mediante DAS28.

**Risultati.** Sono stati inclusi 341 pazienti con AR, in terapia con biologici. F 283, M 58, età media  $59.98 \pm 12.54$ , durata di malattia  $178.69 \pm 101.81$  mesi. Di questi, 197 in terapia con il primo farmaco biologico, 144 già trattati con farmaci biologici. 179 (52%) pazienti assumono biologico in monotp, durata di malattia  $187.4 \pm 125.1$  mesi; 162 (48%) in combinazione con csDMARDs (MTX nel 65% dei casi), durata di malattia  $168.9 \pm 42.4$  mesi. La distribuzione dei diversi biologici utilizzata nei pazienti in monotp e combotp è riportata in tabella I, dove emerge una quota di pazienti in monotp con farmaci non registrati per questo utilizzo in Italia. Il 32% dei pazienti in monotp sospende csDMARDs prima dell'inizio del biologico, il 68% successivamente, in media dopo 40.7 mesi dall'inizio ( $p < 0.001$ ). La monotp è giustificata da eventi

**Tabella I** - Distribuzione dei diversi farmaci biologici utilizzati in monotp e combotp. \*Farmaci autorizzati in Italia per monotp.

	Tot pz 341	Monotp 179	Combotp 162
Eta*	37%	37%	36%
ADA*	17%	15%	21%
IFX	4%	4%	4%
TCZ*	17%	17%	12%
RTX	13%	16%	11%
ABA	7%	9%	6%
CTZ*	2%	1%	6%
GOL	2%	0	4%
KIN	1%	1%	0

avversi nel 55% dei casi con una differenza significativa tra chi sospende prima e dopo l'inizio del biologico (67% vs 48%,  $p < 0,02$ ). Altre motivazioni di stop sono: intolleranze aspecifiche 11%, inefficacia 9%, altro 11%. 25 pazienti (14%) già in trattamento con biologico sospendono csDMARDs per buon controllo clinico di malattia. Sul totale dei pazienti in biologico il 57% ha DAS28 < 2.6 senza differenze in termini di attività di malattia tra i due gruppi (monotp e combotp). Stratificando la frequenza del ricorso alla monotp in base alla durata di malattia essa aumenta in rapporto alla durata di malattia e si distribuisce in modo significativo ( $p < 0,0001$ ) in pazienti con AR > 10 anni.

**Conclusioni.** La monotp con farmaci biologici presso il nostro centro è un fenomeno molto diffuso soprattutto tra i pazienti con lunga durata di malattia. La maggior parte dei pazienti approda alla monotp dopo l'inizio del biologico, per eventi avversi/intolleranza correlati all'uso del csDMARD mentre una porzione minoritaria di pazienti, raggiunto un persistente buon controllo di malattia, preferisce sospendere il csDMARDs piuttosto che il biologico.

**Keywords:** *Biologici, Monoterapia, Terapia di combinazione.*

## **VASCULITI: COSA C'È DI NUOVO**

*Moderatori: R. Caporali (Pavia), M.A. Cimmino (Genova)*

- La terapia delle vasculiti dei piccoli vasi  
*L. Quartuccio (Udine)*
- Le vasculiti d'organo isolate  
*C. Salvarani (Reggio Emilia)*

### **COMUNICAZIONI**

- Caratterizzazione delle cellule natural killer nei pazienti con vasculiti anca-associate  
*A. Gattamelata<sup>1</sup>, R. Scrivo<sup>1</sup>, G. Peruzzi<sup>1</sup>, C. Gross<sup>1</sup>, R. Carletti<sup>2</sup>, C. Di Gioia<sup>2</sup>, R. Priori<sup>1</sup>, S. Morrone<sup>1</sup>, A. Santoni<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Roma, <sup>2</sup>Münster - DE)
- Il significato prognostico del Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in pazienti con vasculiti sistemiche ricoverati in unità di terapia intensiva  
*F. Biscetti, A. Carbonella, F. Parisi, F. Cianci, S. L. Bosello, E. Gremese, G. Ferraccioli*  
(Roma)
- Caratterizzazione delle manifestazioni di danno malattia-associato e iatrogeno in una coorte monocentrica di pazienti affetti da granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA)  
*F. Ferro, S. L'Abbate, N. Luciano, M. Latorre, V. Seccia, A. Della Rossa, S. Galimberti, C. Tani, M. Mosca, C. Baldini*  
(Pisa)
- Manifestazioni cliniche più severe nei pazienti con diagnosi di vasculite crioglobulinemica che soddisfano i criteri classificativi  
*L. Corazza<sup>1</sup>, L. Quartuccio<sup>1</sup>, G. De Marchi<sup>1</sup>, G. Ferraccioli<sup>2</sup>, S. Scarpato<sup>2</sup>, F. Saccardo<sup>2</sup>, A. Gabrielli<sup>2</sup>, P. Fraticelli<sup>2</sup>, M. Lenz<sup>2</sup>, M.T. Mascia<sup>2</sup>, A.G. Tavonni<sup>2</sup>, P. Pioltelli<sup>2</sup>, A.L. Zignego<sup>2</sup>, C. Ferri<sup>2</sup>, D. Sansonno<sup>2</sup>, G. Monti<sup>2</sup>, M. Pietrogrande<sup>2</sup>, M. Galli<sup>2</sup>, S. Bombardieri<sup>2</sup>, S. De Vita<sup>1</sup>*  
(<sup>1</sup>Udine, <sup>2</sup>Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie, GISC)

---

# LA TERAPIA DELLE VASCULITI DEI PICCOLI VASI

L. QUARTUCCIO

*Clinica di Reumatologia, Università degli Studi di Udine*

## NOVITÀ NELLA TERAPIA DELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

### *L'induzione della remissione*

#### *Granulomatosi con poliangioite (ex-Wegener's) e poliangioite microscopica*

Circa 40 anni fa, l'introduzione della ciclofosfamide ha cambiato l'esito invariabilmente fatale delle forme severe di Granulomatosi con Poliangioite (GPA) e di Poliangioite Microscopica (MPA). La remissione poteva essere indotta con successo con la combinazione di glucocorticoidi e ciclofosfamide, trasformando queste condizioni morbose da potenzialmente mortali a malattie croniche. Purtroppo, la natura recidivante di GPA e MPA spesso richiede ripetuta e talvolta prolungata esposizione alla ciclofosfamide, causando notevole tossicità cumulativa. L'infertilità indotta dopo pochi mesi di esposizione, e il rischio di tumori solidi così come ematologici sono temibili complicanze date dall'esposizione alla ciclofosfamide. Inoltre, alcuni pazienti non raggiungono la remissione stabile con le massime dosi tollerate di ciclofosfamide (1). Il micafenolato mofetile può rappresentare un'alternativa alla ciclofosfamide per l'induzione e il mantenimento della remissione nei pazienti con MPA MPO-ANCA-associata con da lieve a moderata malattia renale (2, 3).

Per queste ragioni, sono state esplorate terapie alternative con profili di sicurezza maggiori e almeno pari efficacia. Nelle forme lievi di malattia, studi randomizzati controllati e studi prospettici osservazionali di coorte hanno dimostrato che il metotressato potrebbe sostituire la ciclofosfamide nei pazienti con limitata o GPA non severa.

Nell'ultimo decennio, l'introduzione dei farmaci biotecnologici ha permesso un approccio più specifico e mirato a molecole target nella patogenesi delle malattie autoimmuni, affiancandosi agli immunosoppressori tradizionali nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche. Di fatto, la disponibilità di questi farmaci ha permesso di tentare un approccio alle malattie autoimmuni sistemi-

che non più mutuando le terapie dall'Oncoematologia e adattandole alle esigenze delle malattie infiammatorie croniche, ma utilizzando le conoscenze sulla patogenesi delle malattie e cercando di disattivare singoli meccanismi biologici potenzialmente a monte del processo patologico, attraverso l'inibizione di citochine pro-infiammatorie, la deplezione di linee cellulari definite (linfociti B) o inibendo la loro attivazione o il loro reclutamento (linfociti T, eosinofili).

La capacità di colpire specificamente i linfociti B con rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20, sta cambiando radicalmente la terapia delle forme gravi delle vasculiti ANCA-associate (AAV). Dopo il primo report del suo uso nelle AAV nel 2001, l'esperienza con rituximab nelle AAV si è rapidamente diffusa. Lo studio RAVE (Rituximab Versus Ciclofosfamide nelle Vasculiti ANCA-associate) ha dimostrato che rituximab non è inferiore alla ciclofosfamide nell'induzione della remissione nelle GPA e MPA severe, e nei pazienti con malattia recidivante, rituximab è risultato essere superiore alla ciclofosfamide (4). Sulla base di questi risultati, nell'Aprile del 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato rituximab in associazione con glucocorticoidi per l'induzione della remissione nei pazienti con GPA e MPA severa o recidivante. Una subanalisi di questo studio nei pazienti con impegno renale ha confermato l'equivalente efficacia di rituximab e della ciclofosfamide nell'induzione della remissione nella AAV (5).

Il follow-up a 18 mesi dello studio RAVE ha dimostrato che un singolo ciclo di quattro infusioni una volta alla settimana di rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> è efficace per l'induzione della remissione e il mantenimento della risposta a 18 mesi, in confronto al mantenimento con azatioprina dopo induzione con ciclofosfamide (6). Ulteriori studi monocentrici di coorte a lungo termine hanno suggerito che il rituximab possa essere efficace e sicuro per il mantenimento della remissione, in particolare nelle forme croniche recidivanti di GPA.

Al momento attuale, l'indicazione alle plasmferesi è ancora sostenuta in pazienti con alveolite emorragica e per la malattia renale severa. La logica di questo approccio si regge sul ruolo patogeno degli anticorpi ANCA e sulla loro rapida rimozione da parte della plasmferesi. I dati a sostegno di questa pratica, tuttavia, non sono conclusivi. La FDA e molteplici agenzie internazionali hanno unito le forze per finanziare cooperativamente uno studio randomizzato globale (PEXIVAS) per valutare l'efficacia e la sicurezza della plasmferesi nei pazienti con glomerulonefrite in AAV o diffusa emorragia alveolare o entrambi. Inoltre, l'uso delle plasmferesi è stato proposto anche come terapia "rescue" in pazienti con risposta clinica insufficiente o peggioramento delle condizioni cliniche nella fase di induzione (7).

Infine, dato il ruolo cruciale della via alternativa del complemento nella patogenesi delle vasculiti ANCA-associate, ed in particolare nella glomerulonefrite necrotizzante, il blocco farmacologico di tale via è oggetto di studi clinici recenti. Xiao et al. hanno riportato risultati preliminari incoraggianti con CCX168, un inibitore orale di C5aR/CD88, nel modello murino della glomerulonefrite associata a vasculite ANCA-MPO-positiva esprimente C5aR/CD88 umano (8).

#### *Granulomatosi Eosinofila con poliangioite (ex Churg-Strauss)*

Un ruolo per i farmaci biologici sta emergendo anche per la Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA). I glucocorticoidi sono stati a lungo il cardine del trattamento, e la ciclofosfamide è il farmaco di riferimento nelle forme che hanno colpito organi vitali. In questo contesto, ridurre gli effetti collaterali a lungo termine dei glucocorticoidi rappresenta la sfida più impegnativa nella gestione di questa malattia. Sicuramente l'eosinofilo rappresenta il target biologico più chiaro al momento attuale.

L'interleuchina-5 (IL-5) media rilascio dal midollo osseo, la sopravvivenza nel tessuto, la maturazione e l'attivazione degli eosinofili. Inoltre, i livelli di IL-5 sono aumentati nei pazienti con EGPA e sono associati all'attività di malattia. Di conseguenza, il blocco di IL-5 sembra essere un approccio razionale per la EGPA. Mepolizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro IL-5, ha mostrato risultati promettenti nella EGPA. Studi pilota di piccole dimensioni hanno dimostrato la riduzione rapida e prolungata degli eosinofili periferici, il miglioramento clinico e la riduzione dell'uso di glu-

cocorticoidi (9). Un ampio studio multicentrico randomizzato controllato di mepolizumab nella EGPA è in corso.

Case report di piccole dimensioni e uno studio retrospettivo su 41 pazienti suggeriscono che il rituximab può rappresentare un'alternativa alla ciclofosfamide nelle forme gravi di EGPA, specialmente se si tratta di forme MPO-ANCA-associate, la cui tendenza alla recidiva è peraltro maggiore (10). Recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni internazionali per la gestione della EGPA (11).

#### **Mantenimento della remissione**

Attualmente la sfida ancora più impegnativa che rimane nella gestione di queste malattie croniche recidivanti è il mantenimento a lungo termine della remissione minimizzando la tossicità delle terapie messe in atto, tenuto conto che il rischio di recidiva non è lo stesso per tutti i pazienti, come indicato anche dagli studi di genetica (12). Per queste ragioni, l'attenzione si è spostata dagli studi di fase III relativi alla induzione a quelli di mantenimento della remissione.

Diversi studi retrospettivi e prospettici si sono focalizzati sull'utilizzo di rituximab come terapia di mantenimento dopo l'induzione della remissione, osservando una riduzione delle frequenza delle ricadute cliniche di malattia. Lo studio MAINRISTAN condotto in 115 pazienti con AAV ha confermato la maggiore efficacia di rituximab (500 mg, Day 0, Day 14, Month 6, Month 12, Month 18) rispetto all'azatioprina nel mantenimento della remissione dopo induzione con ciclofosfamide (13). I pazienti con AAV e anti-PR3 positivi potrebbero beneficiare di più di questo tipo di opzione, secondo lo studio MAINRISTAN2, tutt'ora in corso. Sebbene rituximab appare efficace per il mantenimento della remissione nelle AAV dopo induzione con ciclofosfamide, il dosaggio e i tempi di ritrattamento, così come l'efficacia e la sicurezza nel lungo termine devono essere ancora definiti da studi di maggiori dimensioni. In particolare, resta da definire il rischio di ipogammaglobulinemia nel lungo termine e di infezioni (14). Attualmente, è in corso uno studio randomizzato che confronta rituximab contro azatioprina per il mantenimento della remissione dopo induzione con rituximab in pazienti con GPA o MPA recidivanti (RITAZAREM).

Altri agenti biologici sono oggetto di interesse per il mantenimento remissione. Belimumab (Benlysta) è un anticorpo monoclonale umano IgG che

neutralizza un fattore solubile attivante i linfociti B (BAFF), chiamato anche stimolatore dei linfociti B (BLyS). BAFF è essenziale per lo sviluppo dei linfociti B, la loro sopravvivenza così come per la produzione di immunoglobuline. Belimumab è stato dimostrato efficace e sicuro nel lupus eritematoso sistemico e sono in corso studi di efficacia e sicurezza anche nella sindrome di Sjögren. L'aspetto clinico più rilevante di tale terapia che ha come target indiretto il linfocito B è l'ottimo profilo di sicurezza. Dal momento che i linfociti B appaiono di fondamentale importanza per l'attività della malattia nelle AAV, l'uso di belimumab in combinazione con l'azatioprina per il mantenimento della remissione dopo l'induzione della remissione nella GPA e MPA è oggetto di valutazione in uno studio internazionale di fase III in corso (BREVAS). Le alterazioni dei linfociti T regolatori sembrano rappresentare un aspetto chiave per le recidive nelle AAV. Per questo motivo è stata preliminarmente testata l'efficacia di abatacept (CTLA-4-IgG1), proteina di fusione ricombinante costituita dalla porzione legante di CTLA-4 e dalla porzione Fc di una IgG1 umana modificata che agisce bloccando la costimolazione dei T linfociti, in 20 pazienti con GPA lieve recidivante. Questo studio pilota in aperto ha dato risultati promettenti, in termini di sicurezza e ha consentito la sospensione dello steroide in quasi tre quarti dei pazienti (11/15) (15). Uno studio multicentrico di fase III con abatacept chiarirà il ruolo potenziale di questo agente nel trattamento delle forme lievi recidivanti di GPA (ABROGATE).

### **Aspetti particolari**

La gestione della terapia delle vasculiti ANCA-associate nel soggetto anziano è ancora da definire. La prognosi delle AAV in questo contesto clinico è peggiore, con un tasso di mortalità a 6 mesi dalla diagnosi che è significativamente più alto nei soggetti con età  $\geq 75$  anni. Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato controllato condotto in 104 pazienti con vasculiti sistemiche necrotizzanti con età  $\geq 65$  anni, in cui è stato possibile utilizzare uno schema di trattamento con dosi cumulative più basse di steroide, ottenendo un miglior profilo di sicurezza a 3 anni e una efficacia equivalente (16).

L'utilizzo di rituximab in questa classe di pazienti sembra essere promettente, ma necessita di ulteriori studi soprattutto per definire meglio il rischio infettivo (17).

Rituximab potrebbe essere una terapia utile in as-

soziazione o in alternativa alla ciclofosfamide anche nella GPA localizzata con impegno oculare (18), e come alternativa alla ciclofosfamide nella ricaduta di malattia nei soggetti sottoposti a trapianto renale (19).

Anche il trattamento farmacologico delle stenosi tracheobronchiali nella GPA sembra differenziare il ruolo della ciclofosfamide rispetto a rituximab, essendo la prima più efficace nelle stenosi bronchiali e il secondo nelle stenosi subglottiche, secondo dati molto preliminari (20).

### **NOVITÀ NELLA TERAPIA DELLA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA**

Nei primi anni '90 la scoperta dell'infezione attiva da HCV nella maggior parte dei pazienti affetti da crioglobulinemia mista consentì di attribuire un ruolo determinante al virus C nell'insorgenza della patologia. La vasculite crioglobulinemica (CV) è ora considerata la più comune manifestazione extraepatica dell'infezione da HCV (21). La presenza di crioglobuline sieriche è di frequente riscontro in pazienti con epatite cronica da HCV. I pazienti che sviluppano una CV sono solo l'1-3% dei pazienti HCV positivi; essa è caratterizzata da un corteo di manifestazioni cliniche e dalla tipica triade di Meltzer: porpora, astenia ed artralgie. I criteri classificativi della CV sono stati recentemente pubblicati e validati a livello internazionale (22, 23). Esiste una quota minore di pazienti HCV negativi affetti da CV: sono soprattutto donne affette da malattie autoimmuni ed in particolare dalla sindrome di Sjögren.

Nel 2011 il GISC (Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie) ha pubblicato le raccomandazioni per il trattamento della sindrome crioglobulinemica (24).

Le crescenti conoscenze circa l'interazione tra ospite e virus e la disponibilità di dati osservazionali a lungo termine su grandi serie di pazienti con CV, hanno dimostrato che, sebbene i farmaci immunosoppressori restano fortemente raccomandati, in particolare nei pazienti con malattia severa, l'eradicazione del virus HCV dovrebbe essere l'obiettivo primario in ogni paziente con CV, dal momento che la clearance virale è associata a miglior outcome e l'uso di farmaci immunosoppressori è un predittore indipendente di esito infausto, indipendentemente dalla severità di malattia (25, 26).

Si deve tuttavia tenere conto, che la presenza delle crioglobuline miste è un predittore indipenden-

te di non risposta ai trattamenti antivirali con interferone (25). Queste osservazioni, da un lato, supportano l'importanza di strategie terapeutiche basate su regimi di associazione con la somministrazione sequenziale o sincrona di antivirali e immunosoppressori, in particolare di rituximab, e dall'altro, evidenziano la necessità di nuove strategie per l'eradicazione virale nei pazienti con CV, tenendo ovviamente in debito conto il quadro clinico particolare di ciascun paziente.

La tripla terapia antivirale interferon-based è più efficace del doppio trattamento antivirale, tuttavia, mostra un più elevato rischio di eventi avversi, il che rende questa opzione particolarmente rischiosa nei pazienti con CV, più a rischio di complicanze (27-29).

Nuovi regimi di terapia antivirale, IFN-free, hanno recentemente dimostrato di essere molto efficaci nell'eradicazione del virus e hanno mostrato un profilo di sicurezza molto buono; tuttavia l'efficacia sulle manifestazioni crioglobulinemiche deve ancora essere dimostrata (30, 31).

In ogni caso, ci sono alcune condizioni che rendono l'utilizzo dell'immunosoppressore imprescindibile: CV in cui la eradicazione del virus non è possibile per fallimento o controindicazioni, CV che persistono o si ripresentano nonostante l'eradicazione del virus, le CV essenziali o associate ad altre malattie non-infettive, CV con manifestazioni severe o "life-threatening" in cui l'eradicazione del virus non è prioritaria. In tutti questi contesti, l'immunosoppressore che si è dimostrato efficace da solo, o in combinazione con glucocorticoidi e plasmaferesi nelle situazioni più gravi, è risultato il rituximab (32, 33).

In particolare, lo studio randomizzato controllato del GISC ha supportato l'efficacia di rituximab (1 gr, Day1-Day15) nel lungo termine con un follow-up a 24 mesi nelle manifestazioni severe della CV (glomerulonefrite, neuropatia periferica e ulcere cutanee). Inoltre, l'osservazione retrospettiva nel lungo periodo dei pazienti arruolati in questo studio ha permesso di concludere che il ritrattamento con rituximab al bisogno in assenza di glucocorticoidi potrebbe essere la modalità migliore di gestione dei pazienti con CV in quanto solo una frazione di essi necessita di un ritrattamento e che nella maggior parte dei casi il ritrattamento è ugualmente efficace (34). Tale modalità di gestione della CV si è peraltro associata ad una bassa frequenza di ipogammaglobulinemia e di infezioni, in un contesto clinico complesso come è quello della CV in cui concomitano una malattia autoimmune e una

infezione cronica e, spesso, plurime comorbidità. Anche nella CV, ovviamente, in assenza di studi randomizzati controllati con numerosità elevata, la scelta del regime di trattamento migliore va individualizzata tenendo conto del tipo di manifestazione clinica e della sua gravità. Anche le basse dosi di rituximab ( $250 \text{ mg/m}^2 \times 2$ ) si sono dimostrate efficaci nella CV in uno studio di fase II (35), e possono quindi rappresentare una opzione in casi selezionati, o potrebbero essere sfruttate nel ritrattamento/mantenimento in determinati casi. Probabilmente, l'utilizzo in combinazione dei nuovi antivirali e del rituximab potrebbe rappresentare la chiave di volta per curare al meglio la CV, potendo sfruttare farmaci altamente efficaci sull'agente infettivo e sul clone patogeno, rispettivamente, mantenendo nel contempo un ottimo profilo di tollerabilità.

## NOVITÀ NELLA TERAPIA DELLA VASCULITE ORTICARIOIDE IPOCOMPLEMENTEMICA

La vasculite orticarioide ipocomplementemica (HUV) è una vasculite dei piccoli vasi mediata da immunocomplessi, con orticaria e riduzione dei valori del complemento (C1q basso con o senza C3 e C4 bassi), di solito associata ad autoanticorpi circolanti anti-C1q. Sono segni sistemici comuni l'artrite, la malattia polmonare, l'infiammazione oculare e la glomerulonefrite. Sono stati stabiliti dei criteri diagnostici: la diagnosi richiede la presenza di 2 criteri principali (orticaria ricorrente per >6 mesi e ipocomplementemia) e almeno 2 criteri minori (vasculite leucocitoclastica [venule postcapillari] alla biopsia, artralgia e artrite, infiammazione oculare, dolore addominale, glomerulonefrite e presenza di autoanticorpi anti-C1q). Esordisce di solito nella 4ª decade di vita, ma è stato descritto anche l'esordio infantile. Il rapporto tra HUV e lupus eritematoso sistemico (LES) è complesso e si caratterizza per numerosi segni di sovrapposizione (segni di HUV sono presenti nel 10% dei pazienti con LES e il 50% dei pazienti con HUV sono in seguito diagnosticati affetti da LES).

Non esiste un trattamento specifico e la presa in carico richiede una terapia personalizzata con steroidi e immunosoppressori. I pazienti con malattia cutanea e artralgie, senza coinvolgimento dei principali organi, possono essere trattati con basse dosi di prednisone, idrossiclorochina o dapsone, mentre i pazienti con coinvolgimento degli organi principali (glomerulonefrite) possono richiedere alte dosi di corticosteroidi e agenti citotossici, in ana-

logia con quanto previsto per il trattamento del LES attivo. Il trattamento di solito riduce i livelli degli anti-C1q circolanti e normalizza i livelli di C3 e C4, anche se C1q spesso rimane basso. La prognosi è variabile e dipende soprattutto dalla gravità della malattia polmonare, cardiaca e renale.

In uno studio retrospettivo francese condotto su 57 pazienti, l'idrossiclorochina o la colchicina hanno mostrato pari efficacia dei glucocorticoidi come terapia di prima linea. Nei pazienti con malattia recidivante e/o malattia refrattaria, i tassi di risposta cutanea e immunologica alla terapia apparivano essere più alti con gli immunosoppressori convenzionali, in particolare, azatioprina, micofenolato mofetile, o ciclofosfamide, mentre rituximab tendeva a mostrare una maggiore efficacia. Infine, una risposta cutanea alla terapia era associata ad una risposta immunologica alla terapia (36).

## BIBLIOGRAFIA

- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
- Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 445-53.
- Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, et al. Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13 years of experience at a university hospital. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl. 1): i132-7.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
- Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 976-85.
- Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417-27.
- de Jooode AA, Sanders JS, Smid WM, Stegeman CA. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J Clin Apher* 2014; 29: 266-72.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 225-31.
- Herrmann K, Gross WL, Moosig F. Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (1 Suppl. 70): S62-5.
- Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2014. pii: annrheumdis-2014-206095.
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; pii: S0953-6205(15)00144-2.
- Alberici F, Martorana D, Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl. 1): 37-45.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-80.
- Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015; 57: 60-5.
- Langford CA, Monach PA, Specks U, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1376-9.
- Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1117-27.
- Timlin H, Lee SM, Manno RL, Seo P, Geetha D. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 67-9.
- Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, et al. Long-term Outcomes of Rituximab Therapy in Ocular Granulomatosis with Polyangiitis: Impact on Localized and Nonlocalized Disease. *Ophthalmology* 2015; 122: 1262-8.
- Hruskova Z, Geetha D, Tesar V. Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl. 1): 159-63.
- Girard C, Charles P, Terrier B, et al. Tracheobronchial Stenoses in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Report on 26 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1088.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015; 7: 327-43.
- De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1183-90.
- Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of



- the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2209-13.
24. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 444-54.
  25. Gagnani L, Fognani E, Piluso A, et al. for the MaSVE Study Group. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: A prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology* 2015; 61: 1145-53.
  26. Landau Da, Scerra S, Sene D, Rescherigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatol* 2010; 37: 615-21.
  27. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, et al. Peg-IFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 831-7.
  28. Gagnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinemia: a prospective controlled pilot study. *Dig Liv Dis* 2014; 46: 833-87.
  29. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, et al. PegIFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2015; 62: 24-30.
  30. Stine JG, Cornella S, Shah NL. Treatment of chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with new protease inhibitor, sofosbuvir. *Ann Rheum Dis*. 2014;73: e64.
  31. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A case series. *Postgrad Med* 2015; 127: 413-7.
  32. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 843-53.
  33. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 835-42.
  34. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, et al. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun*. 2015. pii: S0896-8411(15)30015-9.
  35. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev* 2015; pii: S1568-9972(15)00121-4.
  36. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 527-34.

---

# SINGLE ORGAN VASCULITIS

C. SALVARANI, N. PIPITONE, F. MURATORE, M.G. CATANOSO, G. PAZZOLA, A. SORIANO, N. POSSEMATO, F. ROSSI, P.L. MACCHIONI, A. CARUSO, G. GERMANO, L. BOLIARD

*Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Reggio Emilia e Modena, Reggio Emilia*

The diagnosis of single organ vasculitis should always be made with caution and recognition that it may be the first manifestation of a systemic process. Certainty about the accuracy of diagnosis comes only after long-term followup.

## LOCALIZED VASCULITIS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

A study from Mayo Clinic described the clinical features and outcomes of patients with localized vasculitis of the gastrointestinal tract (LVGT). Medical records of 608 patients diagnosed with vasculitis involving the intra-abdominal vasculature and/or abdominal viscera between January 1996 and December 2007 were reviewed. Only patients with histopathological confirmation or typical angiographic findings of vasculitis localized to the abdomen were included. 18 cases with LVGT were identified over the 12-year study period. The patients were predominantly Caucasian (89%) and female (67%) with a median age at diagnosis of 53.5 (range 17.4-83.3) years. Most of the patients presented with abdominal pain and 12 (66.6%) patients presented with an acute abdomen requiring surgical intervention. At diagnosis, the median ESR was 30.5 (range 4-77) mm/h. Autoantibody screening was generally unrevealing. Abdominal CT scan findings included: bowel wall thickening, bowel infarction and solid organ infarcts. In 14 patients, the diagnosis of vasculitis was established by abdominal angiography. Histological evidence of vasculitis was recorded in 5 (28%) patients, most commonly from gall bladder or small intestine specimens. Corticosteroid therapy was administered to 10 (56%) patients, 5 of whom also received other immunosuppressive agents. Median duration of follow-up was 10.5 (range 2-156) months. No evidence of vasculitis outside the abdomen was observed during follow-up. Seven (39%) patients died during the follow-up period. Survival of the patient

cohort (compared with an age-matched US white population) was significantly reduced ( $P<0.001$ ). This study indicates that LVGT is an uncommon form of vasculitis that can be associated with significant morbidity and mortality. Only after long-term followup.

## PRIMARY CNS VASCULITIS

Primary CNS vasculitis (PCNSV) is an uncommon disorder of unknown cause that is restricted to brain and spinal cord. The median age of onset is 50 years. The neurological manifestations are diverse, but generally consist of headache, altered cognition, focal weakness, or stroke. Serological markers of inflammation are usually normal. Cerebrospinal fluid is abnormal in about 80-90% of patients. Diagnosis is unlikely in the presence of a normal MRI of the brain. Biopsy of CNS tissue showing vasculitis is the only definitive test; however, angiography has often been used for diagnosis even though it has only moderate sensitivity and specificity. The size of the affected vessels varies and determines outcome and response to treatment. Early recognition is important because treatment with corticosteroids with or without cytotoxic drugs can often prevent serious outcomes. The differential diagnosis includes reversible cerebral vasoconstriction syndromes and secondary cerebral vasculitis. A recent study included a cohort of 163 consecutive patients with PCNSV who were examined at the Mayo Clinic over a 29-year period from 1983 to 2011. The aim of this study was to define the characteristics of these patients, which represents the largest series in adults reported to date. A total of 105 patients were diagnosed by angiographic findings and 58 by biopsy results. The patients diagnosed by biopsy more frequently had at presentation cognitive dysfunction, greater cerebrospinal fluid total protein concentrations, less frequent cerebral infarcts, and more frequent leptomeningeal

gadolinium-enhanced lesions on magnetic resonance imaging (MRI), along with less mortality and disability at last follow-up. The patients diagnosed by angiograms more frequently had at presentation hemiparesis or a persistent neurologic deficit or stroke, more frequent infarcts on MRI and an increased mortality. These differences were mainly related to the different size of the vessels involved in the 2 groups. Although most patients responded to therapy with glucocorticoids alone or in conjunction with cyclophosphamide and tended to improve during the follow-up period, an overall increased mortality rate was observed. Relapses occurred in one-quarter of the patients and were less frequent in patients treated with prednisone and cyclophosphamide compared with those treated with prednisone alone. The mortality rate and degree of disability at last follow-up were greater in those with increasing age, cerebral infarctions on MRI, angiographic large vessel involvement, and diagnosis made by angiography alone, but were lower in those with gadolinium-enhanced lesions on MRI and in those with cerebral amyloid angiopathy. The annual incidence rate of PCNSV was estimated at 2.4 cases per 1,000,000 person-years. The study concluded that PCNSV appears to consist of several subsets defined by the size of the vessels involved, the clinical characteristics at presentation, MRI findings, and histopathological patterns on biopsy. Early recognition and treatment may reduce poor outcomes.

nly after long-term followup.

### GYNECOLOGIC VASCULITIS (GynV)

Gynecologic vasculitis (GynV) has been reported as part of systemic vasculitis (SGynV) and as single-organ (isolated gynecologic) vasculitis (IGynV). Hernandez-Rodriguez et al analyzed the clinical and histologic characteristics of patients with GynV and sought to identify features that differentiate the isolated from the systemic forms of the disease.

The Authors used pathology databases from Cleveland Clinic and an English-language literature search (PubMed) to identify affected patients with biopsy-proven GynV. Clinical manifestations, laboratory and histologic features, and surgical and medical therapies were recorded. Patients were analyzed as 2 subsets: IGynV and SGynV. A total of 163 patients with GynV were included (152 from the literature and 11 from the Cleveland Clinic pathology database). The incidence of vasculi-

tis among all gynecologic surgeries in Cleveland Clinic over 16 years was 0.15%. Half of the patients presented with vaginal bleeding. Other less common presentations included the finding of an asymptomatic abdominal mass, uterine prolapse, atypical cervical smear, and pelvic pain. Constitutional and musculoskeletal symptoms were reported in 24% of patients. One hundred fifteen (70.6%) patients had IGynV, and 48 (29.4%) had SGynV. Compared to patients with SGynV, those with IGynV were younger (median age, 51 yr; range, 18-80 yr vs. median, 68 yr; range, 32-83 yr;  $p=0.0001$ ) and presented more often with vaginal bleeding (57% vs. 25%;  $p=0.0002$ ) and less frequently with asymptomatic pelvic masses (6% vs 35%;  $p=0.0001$ ). IGynV was less often associated with constitutional or musculoskeletal symptoms (7% vs 74%;  $p=0.0001$ ). Patients with IGynV were much less likely to have abnormal erythrocyte sedimentation rates (26% vs. 97%;  $p=0.0001$ ) and anemia (17% vs 80%;  $p=0.0001$ ) than patients with SGynV. None of the patients with IGynV received corticosteroids, whereas almost all patients with SGynV received corticosteroids and about one-third also received cytotoxic therapy. In IGynV, the site most often involved was the uterus, particularly the cervix, whereas in SGynV lesions were more often multifocal, affecting mainly ovaries, fallopian tubes, and myometrium.

Nongranulomatous inflammation occurred in most patients with IGynV, while the predominant histologic pattern noted in SGynV was granulomatous. While vasculitis was the only lesion in 32% of the resected specimens, leiomyomas (18.4%) and endometrial carcinoma (8.3%) were the most frequent concomitant benign and malignant (nonvasculitic) lesions, respectively. Except for benign ovarian abnormalities, which were more frequent in SGynV than in IGynV (21% vs 4%;  $p=0.001$ ), other benign (50%) and malignant (18%) conditions were similarly present in both groups. Among SGynV patients, giant cell arteritis was diagnosed in 29 of the 48 (60.4%) patients, and one-third presented without symptoms of vascular involvement or polymyalgia rheumatica. In summary, GynV is rare and most often occurs as a single-organ disease. It is usually an incidental finding in the course of surgery. The isolated form is associated with the absence of systemic symptoms and normal acute phase reactants, and does not require systemic therapy. Among systemic vasculitides, giant cell arteritis is the most frequently reported form of systemic vasculitis with gynecologic involvement.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Salvarani C, Calamia KT, Crowson CS, et al. Localized vasculitis of the gastrointestinal tract: a case series. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1326-35.
2. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.
3. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 2012; 380: 767-77.
4. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 759-72.
5. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course. Analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1637-45.
6. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e738.
7. Hernández-Rodríguez J, Molloy ES, Hoffman GS. Single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 40-6.

---

# CARATTERIZZAZIONE DELLE CELLULE NATURAL KILLER NEI PAZIENTI CON VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

A. GATTAMELATA<sup>1</sup>, R. SCRIVO<sup>1</sup>, G. PERUZZI<sup>2</sup>, C. GROSS<sup>3</sup>, R. CARLETTI<sup>4</sup>, C. DI GIOIA<sup>4</sup>, R. PRIORI<sup>1</sup>, S. MORRONE<sup>5</sup>, A. SANTONI<sup>1</sup>, G. VALESINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza, Università di Roma; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Münster, Münster, DE;

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico-patologiche, Sapienza, Università di Roma;

<sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza, Università di Roma

**Scopo dello studio.** Si ritiene che le infezioni possano svolgere un ruolo nell'insorgenza e/o riacutizzazione delle vasculiti ANCA-associate (VAA). Le cellule natural killer (NK) e i Toll-like receptors (TLR) sono fondamentali nella difesa contro le infezioni e recenti evidenze mostrano un'aumentata espressione di alcuni TLR sulle cellule NK del sangue periferico di pazienti con VAA. Lo scopo del nostro studio è stato quello di caratterizzare le cellule NK in pazienti con VAA, attraverso l'analisi del numero, fenotipo, stato funzionale ed esame istologico dei tessuti colpiti.

**Pazienti e Metodi.** Abbiamo arruolato pazienti consecutivi con VAA in accordo ai criteri di Chapel Hill e controlli sani. Dopo aver ottenuto il consenso informato, sono stati raccolti i dati clinici, comprensivi dell'attività di malattia calcolata con BVAS, ed effettuato un prelievo di sangue venoso, necessario per eseguire la citofluorimetria multiparametrica sulle cellule mononucleate. Sono stati quindi valutati: il numero delle cellule NK (CD3-CD56+) e dei loro subset CD56dim, CD56bright e CD56dimCD57bright; il fenotipo con l'espressione di TLR2 e TLR9; lo stato funzionale (produzione intracellulare di IFN-gamma dopo stimolazione con i ligandi di TLR2 e TLR9 e degranolazione dopo incubazione con le cellule target K562); l'analisi immunohistochimica delle biopsie disponibili (5 renali, 1 cutanea, 1 del nervo surale); il pattern citochinico sierico mediante multiplex.

**Risultati.** Non sono state osservate differenze nelle percentuali delle cellule NK fra pazienti (n=33) e controlli (n=17). Abbiamo riscontrato una riduzione dei livelli di espressione di TLR2 nelle cel-

lule NK (p=0.03) e nei subset CD56dim (p=0.001), CD56bright (p=0.002), CD56dimCD57bright (p=0.004) nei pazienti rispetto ai controlli. L'espressione di TLR2 sulle cellule NK è risultata più elevata nei pazienti con malattia attiva rispetto a quelli in remissione (p=0.02). Abbiamo inoltre osservato un'aumentata produzione di IFN-gamma nei pazienti dopo stimolazione con il ligando di TLR9 (p=0.04), mentre non vi era differenza nella degranolazione delle NK tra i 2 gruppi. L'analisi immunohistochimica ha mostrato sporadici elementi CD56+ solo in una biopsia renale. Infine, tra le citochine analizzate, i livelli sierici di IL-12p70 e IL-22 erano più bassi nei pazienti rispetto ai controlli (p=0.0001 e p=0.007). Tuttavia, l'esame immunohistochimico con anticorpo anti-IL-22 ha evidenziato positività di numerose cellule infiammatorie interstiziali e focalmente intraglomerulari nelle biopsie renali, e di alcune cellule infiammatorie presenti a livello perivasale nel derma della biopsia cutanea e in alcuni tubuli renali, oltre che in cellule endoteliali e muscolari lisce di entrambe le sedi.

**Conclusioni.** I nostri dati supportano il ruolo delle infezioni e il coinvolgimento delle cellule NK nell'induzione e riattivazione delle VAA. La scarsa presenza di tali cellule nei tessuti suggerisce che esse sono marginalmente coinvolte nelle risposte infiammatorie locali, mentre il riscontro di abbondanti quantità di IL-22 apre nuove prospettive di studio in chiave patogenetica.

**Keywords:** Natural killer, Toll-like receptor, Vasculiti.

---

# IL SIGNIFICATO PROGNOSTICO DEL BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE (BVAS) IN PAZIENTI CON VASCULITI SISTEMICHE RICOVERATI IN UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA

F. BISCETTI, A. CARBONELLA, F. PARISI, F. CIANCI, S.L. BOSELLO, E. GREMESE, G. FERRACCIOLI

*Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

**Scopo del lavoro.** Le vasculiti sistemiche rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie che hanno in comune diverse caratteristiche cliniche, tra cui l'insufficienza respiratoria, la disfunzione renale e disturbi neurologici. Queste malattie possono spesso causare complicazioni potenzialmente letali che richiedono il trasferimento in unità di terapia intensiva (ICU).

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di perfezionare un indicatore prognostico per i pazienti affetti da vasculiti sistemiche ricoverati presso la divisione di Reumatologia.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo condotto uno studio retrospettivo nei pazienti con vasculite sistemica ricoverati presso la divisione Reumatologia dal 2004 al 2014 e trasferiti in terapia intensiva a causa di un peggioramento clinico, con una durata del ricovero in ICU di almeno 24 ore. Tredici pazienti (sei uomini e sette donne) con vasculite sistemica sono stati inclusi nello studio.

**Risultati.** Abbiamo scoperto che la mortalità in ICU era significativamente associata ad elevati punteggi di Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) determinati al momento del ricovero pres-

so il reparto di degenza ( $p=0,01$ ) e al momento del ricovero in terapia intensiva ( $p=0,01$ ), indipendentemente dal valore di Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) ( $p=0,50$ ). Abbiamo usato una analisi della curva receiver-operator characteristic (ROC) per valutare il possibile cut-off per il BVAS in reparto e in terapia intensiva e abbiamo scoperto che un BVAS  $>8$  al momento del ricovero in reparto e che un BVAS  $>10$  al momento del trasferimento in terapia intensiva erano significativamente correlati alla mortalità in ICU ( $p=0,01$ ).

**Conclusioni.** Il BVAS è un ottimo strumento per la valutazione del rischio di mortalità in terapia intensiva di pazienti con vasculite sistemica ricoverati in reparti specialistici. La nostra esperienza ha dimostrato che l'esecuzione della valutazione del BVAS al momento del ricovero in reparto è più importante nel determinare il rischio di mortalità prima dell'aggravamento clinico che causa il trasferimento in terapia intensiva.

**Keywords:** *Vasculiti sistemiche, BVAS, Terapia intensiva.*

---

# CARATTERIZZAZIONE DELLE MANIFESTAZIONI DI DANNO MALATTIA-ASSOCIATO E IATROGENO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE (EGPA)

F. FERRO, S. L'ABBATE, N. LUCIANO, M. LATORRE, V. SECCIA, A. DELLA ROSSA, S. GALIMBERTI, C. TANI, M. MOSCA, C. BALDINI

*UO Reumatologia, Università di Pisa*

**Scopo del lavoro.** Descrivere l'outcome a lungo termine e stimare la prevalenza del danno d'organo in una coorte di pazienti affetti da granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA).

**Materiali e metodi:** Disegno di studio: cross-sectional; Criteri di inclusione: pazienti consecutivi con diagnosi di EGPA (ACR 1990); Variabili in esame: caratteristiche demografiche e clinico-sierologiche dei pazienti, tassi di remissione completa e parziale e di recidiva. Calcolo dei seguenti indici clinimetrici: Five Factors Score (FFS), Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), Vasculitis Damage Index (VDI) e il Charlson Comorbidity Index (CCI). Analisi statistica: chi square, t-test, correlazione bivariata con test di Spearman

**Risultati.** Sono stati inclusi 67 pazienti con EGPA, (36 M: 31 F). L'età media alla diagnosi era di  $48.9 \pm 14.6$  anni. 23 (34.3%) pazienti erano ANCA positivi. Dei 67 pazienti studiati, 62 (92.5%) sono andati incontro a remissione clinica, 5 (7.5%) presentavano una forma refrattaria di malattia. Inoltre, 32 (37.8%) pazienti presentavano una forma "grumbling" di malattia e 21 (31.3%) hanno avuto almeno un episodio di recidiva. La positività degli ANCA e la durata di malattia sono stati individuati come fattori predittivi di future recidive. Dei pazienti studiati, 64/67 (95.5%) hanno riportato danni permanenti. Il VDI medio all'ultima visita era pari a  $5.06 \pm 2.86$  (range 0-13). Il danno globale è stato poi scorporato in due componenti: VDI malattia-associato ( $3.30 \pm 1.75$ ) e VDI iatrogeno ( $1.76 \pm 1.58$ ). Le più frequenti manifestazioni di

danno da malattia erano la neuropatia periferica (47.8%), l'asma cronico (43.3%), la rinite cronica e la sinusite cronica (40.3%). Le più comuni manifestazioni di danno iatrogeno erano invece la dislipidemia (62.7%), l'osteoporosi (49.3%), l'ipertensione arteriosa (25.4%) e la cataratta (23.9%). È emersa una correlazione fra il danno globale, la durata della malattia, l'attività di malattia, la presenza di comorbidità all'esordio e la comparsa di recidive. Il danno da malattia è risultato significativamente correlato alla durata di malattia, all'attività e alla severità di malattia (FFS). Il danno iatrogeno è stato invece correlato all'età di insorgenza dell'asma, all'età alla diagnosi, alla durata di malattia, all'attività di malattia, alla presenza di comorbidità all'esordio (CCI) e ad episodi di recidiva di malattia. È stata in seguito effettuata una stratificazione del danno, distinguendo i soggetti con un danno significativo (VDI maggiore o uguale a 5), che è risultato correlato alla durata di malattia, al BVAS all'ultima visita, ad una forma "grumbling" di malattia e alla presenza di comorbidità all'esordio. Non vi è invece alcuna relazione fra lo sviluppo del danno e la positività degli ANCA.

**Conclusioni.** Sebbene la prognosi della EGPA sia relativamente benigna, le manifestazioni di danno irreversibile sono risultate molto frequenti sottolineando la necessità di ottimizzare i protocolli terapeutici esistenti nel breve e nel lungo termine.

**Keywords:** EGPA, Danno, Long-term outcome.

---

# MANIFESTAZIONI CLINICHE PIÙ SEVERE NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA CHE SODDISFANO I CRITERI CLASSIFICATIVI

L. CORAZZA<sup>1</sup>, L. QUARTUCCIO<sup>1</sup>, G. DE MARCHI<sup>1</sup>, G. FERRACCIOLI<sup>2</sup>, S. SCARPATO<sup>2</sup>, F. SACCARDO<sup>2</sup>, A. GABRIELLI<sup>2</sup>, P. FRATICELLI<sup>2</sup>, M. LENZI<sup>2</sup>, M.T. MASCIA<sup>2</sup>, A.G. TAVONI<sup>2</sup>, P. PIOLTELLI<sup>2</sup>, A.L. ZIGNEGO<sup>2</sup>, C. FERRI<sup>2</sup>, D. SANSONNO<sup>2</sup>, G. MONTI<sup>2</sup>, M. PIETROGRANDE<sup>2</sup>, M. GALLI<sup>2</sup>, S. BOMBARDIERI<sup>2</sup>, S. DE VITA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AOU Santa Maria Della Misericordia, Udine; <sup>2</sup>Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie, GISC

**Obiettivo.** Valutare le differenze in termini di manifestazioni clinico-laboratoristiche e impegno d'organo tra pazienti con diagnosi di vasculite crioglobulinemica (CV) che risultino classificabili secondo criteri classificativi validati (De Vita et al, *Reheumatology* 2014) se confrontati con pazienti con sola diagnosi clinica di CV (cICV).

**Materiali e Metodi.** Analisi del database relativo allo studio preliminare per la formulazione dei criteri classificativi (De Vita et al. *Ann Reum Dis* 2011). La chart di raccolta dati comprendeva estesa valutazione delle possibili manifestazioni d'organo, presenza di sintomi sistemici, linfoprolifera-zione associata e assetto ematochimico.

Sono stati valutati i dati relativi ai 272 pazienti arruolati da casistica multicentrica, con diagnosi di CV formulata dal clinico esperto. Sono state analizzate le differenze in termini di coinvolgimento ghiandolare, costituzionale, articolare, vascolare, renale, epatico, neurologico, polmonare, gastroin-testinale, muscolare, tiroideo, la presenza di sintomi suggestivi di linfoprolifera-zione, o linfoprolife-razione istologicamente documentata, di impegno ematologico come anemia, leuco-linfopenia, pia-strinopenia, o alterazioni ematochimiche: ipo o ipergammaglobulinemia, alterazione di indici di flogosi, creatinina o proteinuria.

**Risultati.** 224/272 pazienti erano classificabili per

CV mentre 48/272 pazienti non soddisfacevano i criteri (cICV). I pazienti classificabili per CV presentavano più frequentemente segni o sintomi da linfoprolifera-zione ( $p=0.041$ ) in particolare: sintomi B ( $p=0.01$ -Fisher) e tumefazione delle ghiandole salivari ( $p=0.05$ ); più frequente diagnosi istologica di linfoprolifera-zione (neoplastica o non,  $p=0.001$ ) ed un maggior coinvolgimento ghiandolare ( $p=0.007$ ), per sicca orale ( $p=0.013$ ) e oculare ( $p=0.023$ ).

Gli stessi pazienti presentavano più frequentemente sintomi sistemici ( $p<0.0001$ ) per maggiore astenia ( $p=0.0001$ ), febbre ( $p=0.039$ ) e febricola ( $p=0.03$ -Fisher), un più frequente e severo impegno vasculitico ( $p<0.0001$ ) con maggiore presenza di ulcere ( $p=0.034$ ) e neurologico da polineuropatia periferica ( $p=<0.0001$ ), maggiori sintomi articolari ( $p=0.0001$ ) ma non maggior artrite. Non sono state rilevate differenze per gli altri domini clinico-laboratoristici considerati.

**Conclusioni.** I recenti criteri validati per la CV identificano un sottogruppo di pazienti con manifestazioni cliniche più severe ed un più frequente associato disordine linfoproliferativo, e quindi potrebbero avere un impatto anche sull'outcome.

**Keywords:** *Crioglobulinemia, Linfoprolifera-zione, Criteri classificativi.*



## **MALATTIE REUMATICHE E GRAVIDANZA**

*Moderatori: P.L. Meroni (Milano), A. Tincani (Brescia)*

- Pianificazione familiare, contraccezione e menopausa  
*L. Andreoli (Brescia)*
- Nuovi farmaci e gravidanza  
*F. Conti (Roma)*

### **COMUNICAZIONI**

- Outcome a lungo termine dei figli di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche e positività per anticorpi antifosfolipidi  
*C. Nalli, A. Iodice, L. Andreoli, A. Lojacono, M. Motta, E. Fazzi, A. Tincani (Brescia)*
- Procreazione medicalmente assistita e autoimmunità B cellulare: effetti immunomodulanti in vivo dell'aumento indotto di estrogeni  
*A. Ghirardello, S. Gizzo, M. Beggio, N. Gallo, M.C. Sanzari, G. Pantano, M. Zaninotto, M. Plebani, M. Gangemi, L. Punzi, A. Doria (Padova)*
- Valutazione multicentrica dell'outcome materno e fetale in pazienti con positività confermata per anticorpi antifosfolipidi seguite prospetticamente durante la gravidanza  
*M. Fredi<sup>1</sup>, E. Aggogeri<sup>1</sup>, E. Bettiga<sup>1</sup>, L. Andreoli<sup>1</sup>, M.G. Lazzaroni<sup>1</sup>, V. Le Guern<sup>2</sup>, A. Lojacono<sup>1</sup>, N. Morel<sup>2</sup>, S. Zatti<sup>1</sup>, J.C. Piette<sup>2</sup>, N. Costedoat-Chalumeau<sup>2</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Brescia, <sup>2</sup>Paris - FR)*
- Predittività del pattern autoanticorpale nel blocco cardiaco congenito autoimmune  
*M. Tonello, A. Ruffatti, M. Favaro, T. Del Ross, A. Calligaro, A. Hoxha, E. Mattia, L. Meneghel, L. Punzi (Padova)*

---

# PIANIFICAZIONE FAMILIARE, CONTRACCEZIONE E MENOPAUSA

L. ANDREOLI, G. ODORICI, A. TINCANI

*UOC Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia e Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia*

Le malattie reumatiche autoimmuni tendono a colpire prevalentemente le donne, in particolar modo durante l'età fertile. È di fondamentale importanza per il reumatologo che si accinge a prendere in carico una paziente affrontare i temi della gravidanza, della pianificazione familiare, della contraccezione, della crescita dei figli. La gestione della "salute della donna" prosegue anche dopo l'età fertile, con le problematiche legate alla menopausa e allo screening per le neoplasie femminili.

Queste problematiche possono risultare di non semplice approccio da parte di un Reumatologo, pertanto il contesto ideale sarebbe di tipo multidisciplinare, con la collaborazione di Specialisti Ginecologi e Pediatri-Neonatologi. Tuttavia, alcune informazioni "di base" potrebbero e dovrebbero essere fornite dallo Specialista Reumatologo. In quest'ottica, diversi gruppi collaborativi di esperti a livello internazionale stanno lavorando per approfondire l'argomento e disseminare delle raccomandazioni che possano guidare il medico nella pratica di ogni giorno (1-4).

A seguire verranno affrontate le principali tematiche che possono rientrare nell'ambito del *counseling* tra reumatologo e giovane donna con malattia reumatica autoimmune.

## LA FERTILITÀ

In passato si riteneva che la presenza di una malattia autoimmune fosse una controindicazione ad intraprendere una gravidanza e che la presenza della malattia potesse contribuire a rendere la paziente meno fertile. Fatte alcune eccezioni, come la amenorrea transitoria che può accompagnare i *flare* di malattia, l'ipofertilità correlata all'insufficienza renale, la sindrome da mancata rottura del follicolo correlata all'assunzione di alte dosi di FANS e l'infertilità secondaria al trattamento con ciclofosfamide o alle alte dosi di corticosteroidi, l'ipotesi della diminuita fertilità non trova conferme negli studi della letteratura (1, 5). Tuttavia que-

ste credenze sono tuttora radicate e rendono necessario affrontare il tema della pianificazione familiare fin dalle prime visite.

Va poi tenuto presente che trattandosi di patologie croniche che inficiano la funzionalità del sistema muscolo-scheletrico, la paziente può andare incontro ad implicazioni psicologiche e funzionali che possono in qualche modo alterare la sua vita sociale e la sessualità (6, 7).

Lo spettro delle malattie reumatiche è ampio e variegato, e altrettanto lo può essere il loro comportamento durante la gravidanza. Si ritiene che durante la gravidanza il sistema immunitario vada incontro ad uno *switch* Th-1/Th-2, favorito dal progressivo incremento del livello di estrogeni e progesterone che raggiungono il picco nel terzo trimestre di gestazione. In particolare, alte concentrazioni di estrogeni appaiono correlate alla soppressione delle citochine Th-1 ed alla stimolazione della risposta di tipo Th-2.

La pratica clinica ha consentito di maturare un'esperienza che ha oggi portato alla possibilità di fare affrontare serenamente una gravidanza ad una donna con malattia autoimmune sistemica. Tale prospettiva richiede la condivisione con la paziente alcune informazioni essenziali, oltre ad invitarla ad aderire alle indicazioni fornite.

## IL TIMING DELLA GRAVIDANZA

È ormai accertato che il corretto *timing* della gravidanza è un fattore prognostico per il buon esito della gravidanza stessa, in quanto in tutte le malattie reumatiche l'esito gestazionale è influenzato dall'attività di malattia materna, e in particolare una gravidanza avviata durante un periodo di attività della malattia si associa più frequentemente a complicanze gravi. Per quanto riguarda l'andamento della gravidanza in relazione alla patologia sottostante, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (in cui si osserva una prevalente risposta immunitaria in senso Th-2) può avere la tendenza a peg-

giorare nel corso della gravidanza con il conseguente rischio di complicanze materno-fetali (1). In generale, le complicanze durante la gravidanza tendono ad essere più frequenti qualora il concepimento non sia stato programmato e la gravidanza sia intrapresa durante un periodo di non ottimale controllo della patologia (8).

In generale, a prescindere dalla malattia materna di base, il rischio di aborti spontanei nella paziente affetta da malattia autoimmune tende ad aumentare nel caso in cui vi sia una significativa attività di malattia al momento del concepimento e alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL). Nelle pazienti affette da LES tende ad essere significativamente aumentato il rischio di aborti, morte fetale endouterina e parto pretermine, soprattutto se il concepimento avviene in un periodo in cui la malattia è attiva, se c'è stato un significativo numero di *flare* nell'anno precedente, l'evidenza del coinvolgimento del SNC, del rene o una glomerulonefrite nei 6 mesi precedenti (9).

### L'ANDAMENTO DELLA MALATTIA MATERNA IN GRAVIDANZA

Per quanto riguarda invece l'andamento della patologia durante la gravidanza, le artriti croniche (malattie caratterizzate da una prevalente risposta in senso Th-1) e la sclerosi sistemica hanno maggiormente la tendenza ad andare incontro ad un miglioramento transitorio del quadro clinico (1). Per quanto riguarda l'artrite, è interessante sottolineare che in caso di aborto/perdita gravidica, circa 1 donna su 3 può andare incontro ad un *flare* di malattia e l'effetto benefico a cui normalmente si assiste verso il secondo-terzo trimestre è assente qualora si verifichi l'evento abortivo. Nell'ambito dell'artrite, il rischio di aborto non sembra essere correlato secondo l'esperienza di alcuni autori ad un elevato DAS28 nei mesi precedenti il concepimento, tuttavia in linea di massima l'artrite reumatoide attiva potrebbe interferire con la deciduazione favorendo così l'evento abortivo (10). Le gravidanze intraprese in pazienti affette da sclerosi sistemica nella maggior parte dei casi non vanno incontro ad acuzie durante la gravidanza e la patologia tende ad avere un decorso sostanzialmente stabile, anche se è raccomandabile tenere una stretta sorveglianza per possibili complicanze d'organo, in particolare a livello cardio-polmonare e renale. Dal punto di vista vascolare si può assistere ad un miglioramento transitorio del fenomeno di Raynaud e delle ulcere digitali. Le pazienti affette

da sclerosi sistemica tendono più spesso ad andare incontro al parto pretermine (soprattutto in epoca precedente alle 34 settimane), al ritardo di crescita endouterino, e ad avere bambini con basso peso alla nascita. La progressione della malattia nel periodo successivo al parto avviene molto raramente (11).

Per quanto riguarda malattie più rare come le vasculiti sistemiche, sono pochi i dati disponibili. Dalla revisione della letteratura emerge che le vasculiti (caratterizzate da una risposta immunitaria prevalentemente di tipo Th-1) non tendono a complicarsi né a complicare il decorso della gravidanza stessa. Si segnala tuttavia un lieve incremento del rischio di parto pretermine (in epoca inferiore alle 34 settimane) (12). Una indagine tramite questionario negli USA ha mostrato come l'incidenza di perdita gravidica fosse superiore nelle gravidanze condotte dopo la diagnosi di malattia rispetto a quelle avvenute in precedenza (13). Una recente casistica multicentrica di gravidanze seguite prospetticamente ha confermato una aumentata incidenza di parto pretermine nonostante la stretta sorveglianza materno-fetale e ha sottolineato l'importanza della profilassi antitrombotica in queste pazienti, alla luce di alcuni attacchi ischemici transitori registrati in corso di gravidanza o puerperio (14).

### LA TERAPIA DURANTE LA GRAVIDANZA

L'argomento che sicuramente sta più a cuore alla paziente è la gestione della terapia farmacologica in gravidanza per il timore di assumere farmaci che possano danneggiare il feto. Le credenze personali della paziente in merito ai farmaci possono fortemente influenzare la *compliance* alla terapia in corso di gravidanza (15). È dunque fondamentale informare la paziente che alcuni farmaci si possono usare in gravidanza (idrossiclorochina, ciclosporina, azatioprina, corticosteroidi, sulfasalazina, tacrolimus) e che anzi l'utilizzo dei farmaci risulta meno dannoso che una attività di malattia materna non controllata (per tutti i motivi esposti nei paragrafi precedenti). Un esempio su tutti è l'utilizzo dell'idrossiclorochina nel LES: la sospensione di questo farmaco al momento del concepimento espone la paziente ad un maggior rischio di riattivazione di malattia in gravidanza e alle conseguenze che questo porta anche sul benessere fetale (16). Il reumatologo deve informare la paziente della compatibilità o meno con la gravidanza dei farmaci che sta assumendo (alcuni farmaci terato-

geni come methotrexate, leflunomide, micofenolato mofetile, ciclofosfamide richiedono un periodo di *wash-out* prima del concepimento) e pianificare con lei il *timing* di sospensione dei farmaci (come tuttora avviene con i farmaci biologici anti-TNF- che vengono precauzionalmente interrotti al test di gravidanza positivo, nonostante non vi siano evidenze che siano teratogeni né che il loro utilizzo in gravidanza si associ a complicanze), piuttosto che l'introduzione di nuovi farmaci che abbiano un ruolo protettivo in gravidanza (come ad esempio l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio o l'eparina a basso peso molecolare).

### ALTRI FATTORI DI RISCHIO PER EVENTI AVVERSI OSTETRICI

Il *counselling* preconcezionale è il momento privilegiato in cui medico e paziente possono affrontare dubbi e incertezze e pianificare il "percorso gravidanza". Il ruolo dello Specialista Ginecologo è fondamentale per la raccolta di una completa anamnesi ostetrica e per integrare l'approccio reumatologico basato sulla specifica malattia autoimmune. In ogni caso, anche nel colloquio tra Reumatologo e paziente, particolare attenzione deve essere posta alla raccolta dell'anamnesi ostetrica (storia di aborti ricorrenti, morti endouterine, preeclampsia, ecc.) ed eventuali fenomeni trombotici pregressi. Altri fattori da indagare sono la presenza di diabete o familiarità, l'abitudine al fumo, l'indice di massa corporea e lo stile di vita: la valutazione globale di questi fattori fornisce importanti informazioni utili nella scelta della più corretta profilassi di potenziali complicanze, in particolare gli eventi trombotici. Di fondamentale importanza sono il monitoraggio della pressione arteriosa, il controllo del peso corporeo in corso di gravidanza e la verifica dello stato vaccinale della paziente: tutti elementi essenziali della gestione ostetrica che è bene che anche il Reumatologo ricordi alla paziente. Dal punto di vista immunologico, è importante che quegli autoanticorpi con potenziale impatto negativo sulla gravidanza vengano ricercati in ogni donna con malattia autoimmune reumatica che si accinge ad affrontare una gravidanza. Gli aPL devono essere ricercati mediante tutti e i 3 test attualmente raccomandati (Lupus Anticoagulant, anticardiolipina, anti-beta2glicoproteina I) e particolare attenzione deve essere posta ai profili considerati ad alto rischio (in particolare la triplice positività e gli alti titoli anticorpali) (17). Le donne portatrici di anti-Ro/SSA e anti-La/SSB devono esse-

re informate che tali autoanticorpi, pur non associandosi ad un esito gestazionale negativo, possono indurre la sindrome del "lupus neonatale" causata dalla azione degli anticorpi materni che raggiungono il feto per via transplacentare. Le manifestazioni cutanee del "lupus neonatale" sono assolutamente benigne, mentre invece sarà necessario approfondire con la coppia la complicità più temibile, seppur rara (1-2% delle gravidanze con anti-Ro/SSA), costituita dal Blocco Cardiac Congenito (18), che richiede un percorso più impegnativo costituito da ecografie fetali più frequenti.

### LA CONTRACCEZIONE E LA TERAPIA SOSTITUTIVA DELLA MENOPAUSA

L'utilizzo di terapie ormonali a scopo contraccettivo o sostitutivo è sempre stato considerato con timore in ambito reumatologico e a testimonianza di ciò vi sono indagini che rilevano come l'argomento "contraccezione" venga affrontato solo con una minoranza delle pazienti e dunque questo si traduca con uno scarso utilizzo di metodi contraccettivi, anche in quelle pazienti che particolarmente devono proteggersi da gravidanze indesiderate per assunzione di farmaci teratogeni (19, 20).

La scelta del metodo contraccettivo femminile andrebbe valutata considerandola malattia di base e dopo una attenta valutazione dei fattori di rischio tromboembolico (inclusi ipertensione, obesità, fumo di sigaretta, ecc.). Dal punto di vista ormonale, va considerato che sono gli estrogeni a possedere proprietà immunomodulanti e procoagulanti e che quindi il loro utilizzo può essere controindicato in certe categorie di pazienti, in particolare le donne con LES attivo e/o con positività per aPL (21). È invece dimostrato da trial randomizzati controllati che pazienti con LES in remissione o con attività di malattia stabile (e negatività per gli aPL), l'utilizzo della pillola estroprogestinica non si associa ad un aumentato rischio di riaccutizzazione di malattia né di eventi trombotici (22, 23). I preparati a base di solo progestinico (pillola per via orale, impianti sottocutanei) sono proponibili anche a queste pazienti, pur tenendo presente che possono incrementare il rischio trombotico, seppur in maniera molto minore rispetto agli estrogeni. I dispositivi intrauterini potrebbero essere proposti a qualsiasi paziente con malattia autoimmune, in assenza di controindicazioni ginecologiche. La terapia immunosoppressiva non è più considerata una controindicazione assoluta. Inoltre, l'utilizzo di spirale medicata con progesterone potrebbe risultare

vantaggioso per quelle pazienti con APS che sperimentano metrorragie come conseguenza del trattamento anticoagulante (4).

Considerazioni simili possono essere applicate anche alla scelta di utilizzare prodotti ormonali per la terapia sostitutiva della menopausa. Anche nella popolazione generale si tende sempre più a limitare l'uso della terapia ormonale solo alle donne che abbiano una importante sintomatologia e questo approccio è valido anche per le pazienti con malattia autoimmune sistemica. Inoltre, l'utilizzo di preparati contenenti estrogeni andrebbe sempre valutato in base al rischio della singola paziente, giudicato sulla presenza di aPL e di altri fattori di rischio cardiovascolare (4).

### LO STATO DI SALUTE E LO SVILUPPO PSICO-FISICO DEI FIGLI NATI DA MADRI AFFETTE DA MALATTIA AUTOIMMUNE

È frequente che possano emergere dubbi, incertezze e talora paure della futura madre nei confronti della possibilità che la malattia materna influenzi negativamente lo sviluppo dei figli. In questo senso i dati oggi a nostra disposizione sono rassicuranti e dimostrano che non ci sono evidenti problematiche correlate allo stato di salute dei figli di madri affette da malattie autoimmuni, né che per queste madri vi siano problematiche insormontabili legate alla crescita dei figli (24). Tuttavia capita spesso di rilevare in queste pazienti un senso di inadeguatezza e la sensazione di non avere le capacità di affrontare la gravidanza o la maternità, per via dello stato di cronicità della malattia che a volte si correla a disturbi dell'autostima e del tono dell'umore, oltre che ad inabilità fisiche. A tali dubbi deve essere prestata da parte del medico la dovuta attenzione nel assicurare la paziente sul fatto che, con il supporto della famiglia e/o di aiuti esterni (di cui può necessitare anche una donna non affetta da malattia cronica), è possibile realizzare una adeguata organizzazione familiare e una crescita serena dei figli (25).

### CONCLUSIONI

La salute della donna e gli aspetti riproduttivi sono parte integrante dell'approccio globale alla paziente con malattia reumatica autoimmune. Il reumatologo, sin dalla prima visita, dovrebbe interrogare la paziente sui propri piani riproduttivi e a prestare la massima attenzione nel cercare di supportare la paziente e la sua famiglia nell'ambito

delle decisioni in materia di pianificazione familiare. L'argomento andrà affrontato periodicamente, visto che le intenzioni della paziente possono modificarsi nel tempo. E laddove la paziente esprima desiderio di una gravidanza, accoglierlo come legittimo desiderio e, una volta considerati i fattori di rischio individuali, assicurare la paziente sul fatto che la malattia autoimmune non costituisce di per sé una controindicazione assoluta alla maternità.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews* 2015; 14: 376-86.
2. Ntali S, Damjanov N, Drakakis P, Ionescu R, Kalinova D, Rashkov R, et al. Women's health and fertility, family planning and pregnancy in immune-mediated rheumatic diseases: a report from a south-eastern European Expert Meeting. *Clinical and experimental rheumatology* 2014; 32: 959-68.
3. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis care & research* 2015; 67: 313-25.
4. Andreoli L, Bertias G, Agmon-Levin N, Brown C, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR Recommendations for Women's Health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy, and menopause in patients with Systemic Lupus Erythematosus and/or the Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74 (Suppl. 2): OP0086, 101.
5. Dalkilic E, Tufan AN, Oksuz MF, Sahbazlar M, Coskun BN, Seniz N, et al. Comparing female-based contraceptive methods in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and a healthy population. *International journal of rheumatic diseases* 2014; 17: 653-7.
6. Tristano AG. Impact of rheumatoid arthritis on sexual function. *World journal of orthopedics* 2014; 5: 107-11.
7. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Baccini M, Matucci Cerinic M. Sexual function in Italian women with systemic sclerosis is affected by disease-related and psychological concerns. *The Journal of rheumatology* 2013; 40: 1697-705.
8. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2015; 163: 153-63.
9. Borella E, Lojaco A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunologic research* 2014.

10. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Dolhain RJ. Brief Report: Miscarriages in Female Rheumatoid Arthritis Patients: Associations With Serologic Findings, Disease Activity, and Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ) 2015; 67: 1738-43.
11. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64: 1970-7.
12. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R, et al. Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews* 2012; 11: A447-59.
13. Clowse ME, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis care & research* 2013; 65: 1370-4.
14. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic Vasculitis and Pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 Prospectively Followed Pregnancies. *Autoimmunity reviews* 2015.
15. Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. *International journal of clinical pharmacy* 2014; 36: 145-53.
16. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54: 3640-7.
17. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thrombosis and haemostasis* 2014; 112: 727-35.
18. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nature reviews Rheumatology* 2015; 11: 301-12.
19. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis care & research* 2011; 63: 358-65.
20. Ostensen M. Connective tissue diseases: Contraception counseling in SLE-an often forgotten duty? *Nature reviews Rheumatology* 2011; 7: 315-6.
21. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* 2009; 114: 341-53.
22. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2539-49.
23. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2550-8.
24. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, et al. Children born to SLE and APS mothers. *Lupus* 2014; 23: 1246-8.
25. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, et al. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. *Lupus* 2014; 23: 507-17.

---

# NUOVI FARMACI E GRAVIDANZA

F. CONTI, F.R. SPINELLI, F. CECCARELLI, G. VALESINI

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi 15 anni, l'impiego crescente dei farmaci biologici ha migliorato la prognosi a breve e lungo termine dei pazienti affetti da malattie reumatiche autoimmuni. Il conseguente miglioramento della qualità della vita ha richiamato l'attenzione, sia dei pazienti che dei clinici, sulla sicurezza di tali terapie in relazione a fertilità, gravidanza e allattamento.

L'andamento della gravidanza è ampiamente variabile nelle diverse patologie di interesse reumatologico e non sempre le pazienti riescono ad affrontare l'intera gestazione in uno stato di remissione. Queste premesse suggeriscono di considerare la possibilità di affrontare una gravidanza anche in corso di terapia con biologici e rendono indispensabile la conoscenza degli effetti degli stessi su fertilità maschile e femminile, esito della gravidanza e possibilità di allattamento.

Poiché gli inibitori del TNF sono stati i primi ad essere utilizzati nel trattamento delle malattie reumatologiche, la maggiore esperienza è stata maturata con questa classe di farmaci biologici.

## EFFETTI SULLA FERTILITÀ

Il TNF sembra essere implicato nella fertilità sia maschile che femminile. Da più di venti anni è noto che il TNF è prodotto dagli spermatoцитi e aumenta negli stati infiammatori, alterando morfologia e motilità degli spermatoцитi e compromettendone il legame alla zona pellucida (1-4). Inoltre, alcuni polimorfismi del TNF sembrerebbero essere associati ad alterazioni qualitative, quantitative e morfologiche degli spermatoцитi (5, 6).

Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che la motilità spermatica, ridotta in modo dose-dipendente dall'incubazione con TNF, viene ripristinata dall'aggiunta dell'anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF infliximab (IFX) (7).

I dati *in vivo* sull'effetto della terapia con inibitori del TNF sulla fertilità sono a tutt'oggi scarsi: tut-

tavia i risultati degli studi condotti escludono in maniera univoca alterazioni qualitative e quantitative degli spermatoцитi in pazienti affetti da spondiloartriti trattati con IFX, adalimumab (ADA) ed etanercept (ETA) (8-12).

Il TNF è implicato nella fisiologica proliferazione dell'endometrio e i livelli endometriali della citochina sembrano essere associati all'esito gravidico nelle donne soggette a fecondazione *in vitro* (13). Gli elevati livelli di TNF riscontrati in pazienti affette da endometriosi confermano il ruolo della citochina nella proliferazione, fisiologica e patologica, dell'endometrio (14, 15).

Inoltre, anche le donne con storia di infertilità presentano elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, fra cui TNF, interferon-gamma, interleuchina (IL) 17, sia nel sangue periferico che a livello della decidua (16). Di conseguenza, il trattamento con anti-TNF è stato suggerito come possibile approccio terapeutico aggiuntivo in donne con storia di infertilità o aborti ricorrenti. In particolare due studi hanno testato l'effetto di ETA e ADA, aggiunti alle immunoglobuline per via endovenosa (IgEv), sull'esito della gravidanza in donne con infertilità: i risultati di questi studi hanno evidenziato una percentuale di nati vivi significativamente superiore nei soggetti trattati con anti-TNF rispetto alle sole IgEv (17, 18). L'efficacia che ADA ed ETA hanno dimostrato nei due studi clinici controllati, suggerisce che gli anti-TNF non interferiscono con l'impianto dell'embrione (19).

## EFFETTI SULLA GRAVIDANZA

In una donna in età fertile che voglia programmare una gravidanza, le caratteristiche del farmaco biologico e i dati disponibili in letteratura dovrebbero guidare la scelta della terapia. Ad oggi le evidenze maggiori riguardano gli anti-TNF.

La scelta del biologico da somministrare a donne in età fertile, con malattia attiva, che vogliano programmare una gravidanza, dovrebbe tener conto anche del differente passaggio placentare dei di-

**Tabella 1** - Indicazioni riguardanti la sospensione in previsione di una gravidanza riportate nella scheda tecnica dei diversi farmaci biologici.

<i>Farmaco (nome commerciale)</i>	<i>Molecola</i>	<i>Indicazioni da scheda tecnica</i>
Infliximab (Remicade, Inflectra)	Anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF	"Le donne in età fertile devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Remicade/Inflectra e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione".
Etanercept (Enbrel)	Recettore di fusione per il TNF	"Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel".
Adalimumab (Humira)	Anticorpo monoclonale	"Le donne in età fertile devono ricorrere a un umano anti-TNF adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Humira".
Golimumab (Simponi)	Anticorpo monoclonale	"Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un umano anti-TNF adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab".
Certolizumab pegol (Cimzia)	Frammento Fab pegilato anti-TNF	"Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo per la prevenzione della gravidanza e prolungarlo per almeno 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia".
Rituximab (Mabthera)	Anticorpo chimerico anti CD20	"Dato che rituximab ha un lungo tempo di ritenzione nei pazienti con deplezione di cellule B, le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci nel corso del trattamento e fino a 12 mesi dal completamento della terapia con MabThera".
Tocilizumab (Roactemra)	Anticorpo umanizzato anti IL6-R	"Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento".
Abatacept (Orencia)	Protina di fusione IgG1/CTLA-4	"Donne potenzialmente in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Orencia e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept".
Anakinra (Kineret)	Recettore ricombinante per l'IL1	"Kineret non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive".
Ustekinumab (Stelara)	Anticorpo monoclonale	"Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 15 settimane dopo la sospensione dello stesso".
Belimumab (Benlysta)	Anticorpo monoclonale umano anti-BLyS	"Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultimo trattamento".

versi farmaci. I dati disponibili sono tuttora scarsi e relativi ai soli inibitori del TNF. IFX, ADA e Golimumab (GLM) sono IgG1 e vengono attivamente trasportati attraverso la placenta, in minima parte durante il primo trimestre - periodo cruciale per l'organogenesi - e maggiormente durante il terzo trimestre di gravidanza (20).

Al contrario, Certolizumab Pegol (CZP), frammento Fab' PEGilato di un anticorpo monoclonale umanizzato, non viene attivamente trasportato at-

traverso la placenta (21). I pochi dati disponibili sulle concentrazioni di farmaco nel siero neonatale suggeriscono che IFX, ADA e CZP possano essere utilizzati durante il primo trimestre di gravidanza, mentre l'uso dei primi due sarebbe sconsigliato durante il secondo e terzo trimestre (22). La concentrazione dei due monoclonali, ma non di CZP, è più elevata nel sangue del cordone e del neonato rispetto al sangue materno (23). Il passaggio transplacentare di ETA è modesto durante tut-



ta la gravidanza, come dimostrato dalle basse concentrazioni di farmaco riscontrate alla nascita, che si riducono rapidamente fino a scomparire entro 6-12 settimane (24, 25).

Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia del 2011 suggeriscono di sospendere il farmaco anti-TNF al test di gravidanza positivo (Raccomandazione grado C); tuttavia le donne che dovessero iniziare una gravidanza non programmata durante l'assunzione di farmaci anti-TNF dovrebbero essere rassicurate sul buon profilo di sicurezza per loro stesse e per il prodotto del concepimento (Raccomandazione grado C). Oltre agli anti-TNF, le linee guida italiane prendono in considerazione anche Abatacept (ABA) e Rituximab (RTX), suggerendone la sospensione rispettivamente a 14 e 52 settimane prima della gravidanza (Raccomandazione grado D) (26). Le raccomandazioni dell'EULAR del 2012 rimandano a quanto riportato nella scheda tecnica dei singoli farmaci (Tab. I). La scarsità di dati disponibili in letteratura suggerisce ancora oggi prudenza con tutti i farmaci biologici diversi dagli inibitori del TNF e dell'IL1 (27).

L'esposizione agli antagonisti del TNF (IFX, ADA, ETA e CZP) è stata riportata in più di 2.000 gravidanze e non sembra determinare un aumento del rischio di aborto spontaneo, parto pre-termine o basso peso alla nascita (22). Recentemente, un gruppo di studio italiano ha pubblicato i risultati di uno studio osservazionale prospettico condotto su 79 gravidanze occorse in 67 donne trattate con diversi farmaci biologici; in linea con i dati di letteratura, i risultati dello studio non hanno evidenziato un aumento del rischio di aborto, morte fetale o parto pre-termine né una maggiore incidenza di malformazioni congenite rispetto alla popolazione generale (28).

L'esperienza con RTX è limitata ad un esiguo numero di gravidanze. L'esposizione al monoclonale chimerico anti-CD20 sembra essere associata ad un rischio di aborto spontaneo, morte fetale e parto pre-termine superiore rispetto alla popolazione generale ma non di morte neonatale o malformazioni congenite (29-31).

Quando il RTX è stato somministrato durante il secondo e terzo trimestre di gestazione, la concentrazione del farmaco nel sangue del cordone ombelicale era uguale o superiore a quella riscontrata nel sangue materno (32, 33). La deplezione delle cellule B del neonato osservata alla nascita andava incontro a completo recupero nell'arco di 6 mesi (33, 34). La scarsa esperienza con Abatacept, To-

cilizumab, Anakinra, Belimumab e Ustekinumab non permette di trarre conclusioni sulla sicurezza dei suddetti farmaci in gravidanza.

## EFFETTI SUL NEONATO

Dati sporadici suggeriscano che l'esposizione ad IFX durante il periodo gestazionale possa determinare neutropenia nel neonato e un rischio elevato di infezioni ed uso di antibiotici nell'infanzia, casistiche più ampie non evidenziano un aumento del rischio infettivo neonatale associato all'uso di inibitori del TNF durante la gravidanza (35, 36). Fino ad oggi è stato descritto un unico caso di tubercolosi disseminata fatale in un neonato vaccinato con bacillo di Calmette-Guerin (BCG) (37). La lunga emivita degli anti-TNF nel neonato suggerisce di non somministrare vaccini vivi - tra cui varicella, rosolia, morbillo, e BCG per i primi 6 mesi di vita (22).

L'esposizione a farmaci biologici anti-TNF prima del concepimento o durante la gestazione non sembra essere associata ad una maggiore incidenza di malformazioni fetali rispetto alla popolazione generale (38).

Nel 2009 Carter et al. hanno descritto un aumento del rischio di sindrome VACTERL (*Vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac anomalies, tracheo-oesophageal fistula, renal abnormalities and limb abnormalities*) in bambini nati da donne trattate con IFX o ETA (61 anomalie congenite in 41 neonati su una casistica di più di 120.000 gravidanze) (39); tale dato, tuttavia, non ha trovato conferma nei report successivi.

## FARMACI BIOLOGICI E ALLATTAMENTO

I componenti del latte materno (lattosio ed oligosaccaridi, lipidi, proteine, sali minerali) vengono secreti nel lume alveolare mediante meccanismo di trasporto attivo. I farmaci assunti dalla madre sono generalmente trasferiti nel latte mediante diffusione. La probabilità di diffusione deriva da alcune caratteristiche del farmaco: in particolare, farmaci ad alto peso molecolare e farmaci solubili ionizzati più difficilmente potranno passare nel latte materno.

Anche le proprietà farmacocinetiche possono svolgere un ruolo importante: una più lunga emivita, ad esempio, risulta associata ad una maggiore probabilità di diffusione nel latte materno (40). Da un punto di vista di sicurezza, è importante considerare il rapporto fra la concentrazione del farmaco

identificata nel siero e nel latte materno. È considerata sicura una concentrazione di farmaco a livello del latte materno che sia inferiore al 10% della dose terapeutica nel neonato o della dose materna corretta in mg/kg (40). Occorre inoltre considerare che i livelli di farmaco nel latte materno non sono statici, ma si modificano nel corso della giornata, con un picco 1-2 h dopo l'assunzione del farmaco.

Allo stato attuale non sono disponibili studi clinici randomizzati focalizzati sull'allattamento in donne affette da malattie autoimmuni trattate con farmaci biologici. I dati di cui disponiamo derivano da considerazioni teoriche, dalla determinazione dei livelli del farmaco nel latte materno e del siero dei neonati allattati e dagli effetti riscontrati in questi ultimi.

I farmaci antagonisti del TNF possono essere considerati a basso rischio per quanto riguarda l'allattamento materno in considerazione della loro struttura molecolare. In particolare, tutti i farmaci anti-TNF disponibili sono molecole ad alto peso molecolare e si prevede quindi una scarsa diffusione nel latte materno. Inoltre, questi farmaci vengono comunque degradati a livello intestinale e non vi è quindi il passaggio a livello sistemico. I diversi farmaci anti-TNF sembrano presentano una notevole variabilità per quanto riguarda la capacità di diffusione nel latte materno.

Per quanto riguarda IFX, sono stati pubblicati alcuni case report condotti prevalentemente su pazienti affette da malattia infiammatorie intestinali (in particolare morbo di Crohn). La valutazione di questi casi ha mostrato la presenza di livelli non dosabili del farmaco sia a livello del latte materno che del siero del neonato (40, 41). Relativamente all'ETA sono stati pubblicati in letteratura tre casi clinici che hanno descritto due pazienti affette da AR e una paziente con SA. Le concentrazioni di farmaco rilevato a livello del latte materno sono risultate in tutti e tre i casi inferiori al 10% di quelle identificate nel siero materno (42). Pochi dati sono disponibili sull'impiego di ADA, con la descrizione di un caso di una donna di 26 anni affetta da Morbo di Crohn.

I livelli di farmaco identificati nel latte materno risultavano inferiori a 1/100 dei livelli identificati nel siero materno (43). Per quanto concerne gli altri farmaci biologici, per alcuni di essi sono disponibili dati riguardo l'*outcome* di gravidanze insorte durante trattamento (Rituximab, Anakinra), ma non vi sono dati relativi al dosaggio del farmaco nel latte materno (40).

## CONCLUSIONI

La programmazione di una gravidanza in donne affette da malattie reumatiche autoimmuni deve tener conto della terapia in atto e delle possibilità terapeutiche da impiegare in caso di riaccutizzazione della patologia durante la gestazione.

D'altro canto, la scelta del farmaco più appropriato dovrebbe basarsi anche sul desiderio di gravidanza e sugli effetti delle diverse molecole su fertilità, passaggio placentare, esito gravidico e allattamento.

Sebbene le indicazioni riportate in scheda tecnica suggeriscano di sospendere il farmaco biologico - sia esso un anti-TNF o un farmaco con diverso meccanismo d'azione - prima del concepimento, i dati della letteratura e le raccomandazioni SIR confortano il clinico sulla possibilità di proseguire gli inibitori del TNF fino alla positività del test di gravidanza.

## BIBLIOGRAFIA

1. De SK, Chen HL, Pace JL, Hunt JS, Terranova PF, Enders GC. Expression of tumor necrosis factor-alpha in mouse spermatogenic cells. *Endocrinology* 1993; 133: 389-96.
2. Gruschwitz MS, Brezinschek R, Brezinschek HP. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J Androl* 1996; 17: 158-63.
3. Faber BM, Chegini N, Mahony MC, Coddington CC 3rd. Macrophagesecretory products and sperm zona pellucida binding. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 668-73.
4. Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, Calogero AE. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol* 2007; 27: 152-62.
5. Tronchon V, Vialard F, El Sirkasi M, Dechaud H, Rollet J, Albert M, Bailly M, Roy P, Mauduit C, Fenichel P, Selva J, Benahmed M. Tumor necrosis factor-alpha -308 polymorphism in infertile men with altered sperm production or motility. *Hum Reprod* 2008; 23: 2858-66.
6. Zalata A, Atwa A, El-Naser Badawy A, Aziz A, El-Baz R, Elhanbly S, Mostafa T. Tumor necrosis factor- gene polymorphism relationship to seminal variables in infertile men. *Urology* 2013; 81: 962-6.
7. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005; 83: 1665-73.
8. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-9.
9. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1842-4.

10. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 34-7.
11. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, Pizzol D, Punzi L, Garolla A. Influence of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril* 2014; 101: 359-65.
12. Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboac SD, Ostensen M. TNF- $\alpha$  inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1250-5.
13. Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJC, Lentjes EG, Fauser BCJM, et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum. Reprod.* 2009; 34: 1427-35.
14. Philippeaux MM, Piguet PF. Expression of tumor necrosis factor-alpha and its mRNA in the endometrial mucosa during the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1993; 143: 480-6.
15. Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (Suppl. 1): 19-25.
16. Piccinni MP. T cells in pregnancy. *Chem. Immunol. Allergy* 2005; 89, 3-9.
17. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 200; 60, 8-16.
18. Winger EE, Reed, Ashoush S, Sapna A, El-Roukhy T, Teranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin (IVIG) improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 113-20.
19. Clark DA. Anti-TNF $\alpha$  therapy in immune-mediated subfertility: state of the art. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 15-24.
20. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9.
21. Nesbitt TA, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Effects of structure of conventional anti-TNFs and certolizumabpegol on mode of action in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis* 2007; 66 (Suppl. 2): 296.
22. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1317: 32-8.
23. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286-92.
24. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1793-4.
25. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2225-7.
26. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Minniti I, Montecucco C, Matucci-Cerinic M; Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 3): S15-27.
27. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, Dörner T, Emery P, Fleischmann R, Gibofsky A, Kalden JR, Kavanaugh A, Kirkham B, Mease P, Rubbert-Roth A, Sieper J, Singer NG, Smolen JS, Van Riel PL, Weisman MH, Winthrop KL. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 2): ii2-34.
28. Bazzani C, Scrivo R, Andreoli L, Baldissera E, Biggoggero M, Canti V, Gerosa M, Pontikaki I, Ramoni V, Trespidi L, Zatti S, Caporali R, Gorla R, Iannone F, Lojaco A, Meroni P, Montecucco C, Motta M, Sabbadini MG, Valesini G, Tincani A. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2015 Aug 25.
29. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes following maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117: 1499-50.
30. Sangle SR, Lutalo PM, Davies RJ, Khamashta MA, D'Cruz DP. B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2013; 43: 55-9.
31. Pendergraft WF 3rd, McGrath MM, Murphy AP, Murphy P, Laliberte KA, Greene MF, Niles JL. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 2051-3.
32. Decker M, Rothermundt C, Holländer G, Tichelli A, Rochlitz C. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 693-4.
33. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91: 1426-7.
34. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 271363.
35. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 495-501.
36. Guiddir T, Frémond ML, Triki TB, Candon S, Croisille L, Leblanc T, de Pontual L. Anti-TNF- therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2014; 134: e1189-93.

37. Cheent, K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J. Crohn. Colitis* 2010; 4: 603-5.
38. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 196-201.
39. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635-41.
40. Sammaritano LR, Bermas BL. Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 354-60.
41. Raja H, Matteson EL, Michet CJ, Smith JR, Pulido JS. Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors during Pregnancy and Breastfeeding. *Transl Vis Sci Technol* 2012; 1: 6.
42. Keeling S, Wolbink GJ. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1551.
43. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, Lang A. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 475-6.

# OUTCOME A LUNGO TERMINE DEI FIGLI DI PAZIENTI CON MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE E POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

C. NALLI<sup>1</sup>, A. IODICE<sup>2</sup>, L. ANDREOLI<sup>1</sup>, A. LOJACONO<sup>3</sup>, M. MOTTA<sup>4</sup>, E. FAZZI<sup>2</sup>, A. TINCANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

<sup>2</sup>UO Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

<sup>3</sup>UO Ginecologia e Ostetricia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

<sup>4</sup>UO Neonatologia e NICU, Spedali Civili di Brescia

**Scopo del lavoro.** Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono presenti in circa il 50% delle donne con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e sono uno dei criteri diagnostici per la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS). Tutti gli anticorpi di classe IgG possono raggiungere il feto tramite la placenta. Gli aPL possono in tal modo potenzialmente interagire con la barriera emato-encefalica (BEE) del feto, fisiologicamente immatura, ed esplicare il loro potenziale patogeno sul tessuto neuronale, fino ad ora dimostrato solo in modelli animali. Abbiamo pertanto descritto nei figli di madri con malattie autoimmuni sistemiche e positività per aPL nel terzo trimestre di gravidanza l'outcome a medio e lungo termine attraverso test validati; abbiamo poi cercato di individuare un profilo di rischio in relazione alle variabili della malattia materna.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo valutato con un team multidisciplinare composto da reumatologo, neuropsichiatra infantile e neonatologo 40 soggetti (21 maschi e 19 femmine, età media 7.6 anni con range 3-18) figli di 27 pazienti con LES (16), APS (16) e Connettivite Indifferenziata (UCTD, 8) positive per aPL di classe IgG durante il III trimestre. Nessuna madre era anti-Ro/SSA positiva. Anamnesi materna negativa per neuroLES o flares di malattia prima/durante la gravidanza.

**Risultati.** In tutti i soggetti l'esame obiettivo neurologico e il livello cognitivo erano normali. La prematurità (30%) e il basso peso alla nascita (25%) non erano statisticamente correlati a nessuna variabile della patologia materna e non si sono dimostrati fattore di rischio significativo per problematiche neuroevolutive. Abbiamo rilevato 4 casi di epilessia (10%), frequenza nettamente superiore rispetto alla popolazione pediatrica generale, 0,5%. Le problematiche psicopatologiche e il livello cognitivo discrepante (in letteratura considerato learning disability) erano significativamente correlate all'essere figli di madri con LES e anti-dsDNA negatività nel III trimestre di gravidanza.

**Conclusioni.** L'aumentata frequenza di epilessia sembrerebbe confermare il ruolo patogeno diretto degli aPL materni sui neuroni fetali, con conseguente abbassamento soglia epilettogena. Potremmo inoltre ipotizzare un ruolo degli anti-NMDAR (anticorpi anti recettore del glutammato) nella patogenesi delle problematiche psicopatologiche e cognitive. Essi sono stati recentemente dimostrati associati a problematiche dell'apprendimento in pazienti LES anti-dsDNA negativi. Le nostre pazienti potrebbero aver trasmesso al feto nel III trimestre questi anticorpi ed essi, attraversando la BEE incompleta fetale ed interagendo direttamen-

Caratteristiche dei soggetti	Epilessia	Problematiche psicopatologiche	Disturbo specifico dell'apprendimento	QIV>QIP (profilo discrepante)
Nati a termine (n=28)	2	14 <sup>1</sup>	1	8
Nati pretermine (n=12)	2	1 <sup>1</sup>	1	1
Figli di madri LES con positività per anti-dsDNA nel III trimestre (n=11)	1	2 <sup>2</sup>	1	1 <sup>3</sup>
Figli di madri LES senza positività per anti-dsDNA nel III trimestre (n=5)	0	5 <sup>2</sup>	1	4 <sup>3</sup>
Figli di madri triplici aPL positive nel III trimestre (n=16)	1	8	1	3
Figli di madri con APS (n=24)	2	7	0	5
Figli di madri aPL carriers, LES o UCTD (n=16)	2	8	2	4

<sup>1</sup>p<0.01; <sup>2</sup>p<0.005; <sup>3</sup>p=0.01.

te con il tessuto cerebrale fetale, aver esplicitato effetto patogeno nel nascituro. Nel proseguo del nostro lavoro intendiamo testare questi anticorpi in tutti i soggetti. Abbiamo individuato una popolazione a maggior rischio di sviluppare problematiche neurologiche nel medio-lungo termine. Appare quindi di notevole importanza non soffermarsi solo sull'outcome neonatale ma proseguire nel fol-

low-up anche nelle successive fasi di sviluppo. Solo individuando precocemente eventuali problematiche, queste possono essere corrette e non interferire con la vita del soggetto e della sua famiglia.

**Keywords:** *Anticorpi antifosfolipidi, Figli di pazienti, Neurosviluppo.*

---

# PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA E AUTOIMMUNITÀ B CELLULARE: EFFETTI IMMUNOMODULANTI IN VIVO DELL'AUMENTO INDOTTO DI ESTROGENI

A. GHIRARDELLO<sup>1</sup>, S. GIZZO<sup>2</sup>, M. BEGGIO<sup>1</sup>, N. GALLO<sup>3</sup>, M.C. SANZARI<sup>3</sup>, G. PANTANO<sup>3</sup>, M. ZANINOTTO<sup>3</sup>, M. PLEBANI<sup>3</sup>, M. GANGEMI<sup>2</sup>, L. PUNZI<sup>1</sup>, A. DORIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova;*

<sup>2</sup>*UOC di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento della Salute della Donna e Del Bambino, Università di Padova;*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Università-Azienda Ospedaliera di Padova*

Gli ormoni sessuali hanno un ruolo immunomodulante e gli estrogeni stimolano la risposta immunitaria B-cellulare. L'up-regolazione o somministrazione di estrogeni aggrava l'evoluzione delle malattie autoimmuni mediate dai linfociti B, ma non è chiaro se gli estrogeni siano induttori di autoimmunità nel soggetto sano.

**Scopo dello studio.** Valutare gli effetti dell'incremento in vivo di estrogeni sui biomarkers di attivazione B linfocitaria in donne sane sottoposte a procreazione medicalmente assistita (PMA).

**Materiali e Metodi.** Previa autorizzazione del Comitato Etico, è stato condotto uno studio prospettico caso-controllo su 63 donne sane infertili sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (protocollo lungo medio-luteale con GnRH agonista) (gruppo-A), e 39 donne sane con ciclo ovulatorio normale, paragonabili per età (gruppo-B).

Sono stati testati i livelli di 17beta-estradiolo (E2), BAFF, IgG, IgM, IgA, anticorpi antinucleo (ANA), e analizzato l'immunofenotipo delle cellule B CD19+ circolanti su campioni seriali di sangue, raccolti nel gruppo-A rispettivamente nei periodi: T0, soppressione ipotalamica, T1, induzione dell'ovulazione, e T2, test betahCG; e nel gruppo-B rispettivamente nei periodi: T0, secondo giorno, T1, 14° giorno, T2, 21° giorno del ciclo mestruale.

Abbiamo dosato i livelli di E2 in chemiluminescenza, il BAFF in ELISA (Antigenix America Inc, NY, USA, sensibilità 0,04 ng/ml), IgG, IgM e IgA in immunonefelometria, e gli ANA in immunofluorescenza su cellule HEp-2. Le sottopopolazioni B linfocitarie sono state caratterizzate mediante immunocitofluorimetria.

I dati sono stati analizzati mediante statistiche parametriche e non parametriche.

**Risultati.** A T0, gruppo-A e gruppo-B non differivano nei livelli di E2 (media±DS: 0,06±0,04 vs 0,08±0,06 nmol/L, p=n.s.) e BAFF (mediana, 95° percentile: 0,85, 5,85 vs 0,53, 4,34 ng/ml, p=n.s.). A T1, i livelli di E2 erano più elevati nel gruppo-A rispetto al gruppo-B (media±DS: 4,63±3,19 vs 0,94±0,11 nmol/L, p<0,0001), mentre i livelli di BAFF erano più alti nel gruppo-A rispetto al gruppo-B ma non statisticamente (mediana, 95° percentile: 0,74, 10,60 vs 0,44, 4,15 ng/ml, p=n.s.). A T2, 16/63 (25,4%) donne del gruppo-A mostravano livelli di betahCG ≥100 mIU/ml, e 15/16 intraprendevano una gravidanza. I livelli di BAFF non differivano tra donne gravide e non-gravide del gruppo-A, né tra le non-gravide del gruppo-A e gruppo-B. Nel gruppo-A, i livelli di BAFF, IgG, IgM e IgA e ANA non variavano significativamente nei tre periodi; è stata trovata una correlazione tra BAFF e IgM a T0 (rho=0,401, p=0,009) e T1 (rho=0,496, p=0,002). L'immunofenotipo delle cellule B non variava, a parte una tendenza all'espansione delle cellule B "memory" della zona marginale CD19+CD27+IgD+ a T1 rispetto a T0 (% , media±ESM: 14,35±3,0 vs 26,39±8,1, p=0,083).

**Conclusioni.** Sebbene evidenze suggeriscano che l'up-regolazione di E2 induce autoimmunità, la nostra esperienza dimostra che l'incremento acuto di E2, indotto dalla stimolazione ovarica nel trattamento PMA, non sembra influire sui biomarkers B linfocitari nelle donne apparentemente sane.

**Keywords:** Estrogeni, BAFF, Autoimmunità.

# VALUTAZIONE MULTICENTRICA DELL'OUTCOME MATERNO E FETALE IN PAZIENTI CON POSITIVITÀ CONFERMATATA PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SEGUITE PROSPETTICAMENTE DURANTE LA GRAVIDANZA

M. FREDI<sup>1</sup>, E. AGGOGERI<sup>1</sup>, E. BETTIGA<sup>1</sup>, L. ANDREOLI<sup>1</sup>, M.G. LAZZARONI<sup>1</sup>, V. LE GUERN<sup>2</sup>, A. LOJACONO<sup>3</sup>, N. MOREL<sup>2</sup>, S. ZATTI<sup>3</sup>, J.C. PIETTE<sup>4</sup>, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU<sup>2</sup>, A. TINCANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili e Università Studi di Brescia;

<sup>2</sup>Internal Medicine Hopital Cochin, Paris, FR;

<sup>3</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia Spedali Civili e Università Studi di Brescia;

<sup>4</sup>Internal Medicine, Hopital PitiéSalpêtrière, Paris, FR

**Scopo del lavoro.** L'obiettivo di questo lavoro è l'individuazione di fattori di rischio in pazienti con positività confermata per aPL con o senza diagnosi di sindrome anticorpi antifosfolipidi primaria trattati durante la gravidanza con terapia convenzionale (ASA e eparina a basso peso molecolare (EBPM)).

**Materiali e Metodi.** Sono state incluse 200 pazienti seguite in uno dei 3 Centri dal 2000 al 2014. Nessuna delle pazienti aveva una concomitante malattia autoimmune sistemica, mentre 28 avevano una malattia autoimmune organo specifica (23 tiroiditi).

I dati demografici, laboratoristici e inerenti alla terapia in epoca antenatale, durante la gravidanza e nel puerperio sono stati desunti dalle cartelle cliniche. È stato considerato come evento avverso (EA) l'occorrenza di uno degli eventi ostetrici inclusi nei criteri classificativi per la PAPS, la sindrome HELLP e la mortalità perinatale.

**Risultati.** Centoventisette pazienti (63%), soddisfacevano i criteri per PAPS, mentre 73 (37%) no. Durante il periodo dello studio sono state completate 283 gravidanze. In base alle manifestazioni

cliniche e/o laboratorio le pazienti sono state così suddivise: 85 con PAPS ostetrica (O-APS, 124 gravidanze), 42 pazienti con sindrome trombotica (con/senza manifestazioni ostetriche) (T-APS, 66 gravidanze), 39 APS incomplete (incompleti criteri clinici, 54 gravidanze) e 34 aPL carrier without (39 gravidanze).

L'età media al concepimento era di 32.4 anni (SD 5.1), e il tasso di nati vivi era dell'88%. Un EA è stato riscontrato in 50 gravidanze (18%). All'analisi univariata, indipendentemente dal sottogruppo clinico, l'EA è risultato associato a diversi parametri, dettagliati in tabella I. All'analisi multivariata è risultata associazione statisticamente significativa con malattia autoimmune organo specifica ( $p=0.012$ , OR 3.29 (1.29-8.38) e consumo complemento ( $p=0.02$ , OR 2.3 (1.17-9.15)). Le pazienti con T-APS sono risultate quelle con più alto tasso di EA (24%), seguite da O-APS e aPL carrier (18%) e I-APS (9%). La terapia di combinazione ASA+EBPM è stata prescritta nel 85-90% delle pazienti O-APS e T-APS, mentre nel gruppo aPL carrier nel 34%.

Sono state inoltre registrate 14 complicanze ma-

Parametro	Valore di P	OR (95% IC)
Malattia autoimmune organo specifica (tiroiditi, celiachia, CBP, epatite autoimmune)	0.016	2.51 (1.09-5.75)
Precedente parto pretermine (<34w)	0.032	2.39 (0.99-5.82)
Altre manifestazioni non-criterio	0.002	2.95 (1.38-6.29)
LAC positivo*	0.03	1.97 (1.01-3.83)
aCL IgG positive*	0.005	2.54 (1.25-5.26)
Triplice positività	0.015	2.16 (1.10-4.25)
Autoanticorpi non organo specifici (ANA medio titolo, anti-ENA, anti ds-DNA)	0.012	2.23 (1.12-4.42)
Consumo complemento (C3 e/o C4) (dati disponibili per 195 gravidanze)	0.001	4.33 (1.63-11.46)

\*per tale parametro, non è stata individuata una differenza statisticamente significativa considerando le positività isolate per LAC e IgG aCL.



terne: 7 eventi trombotici e 7 manifestazioni “non criterio” (piastrinopenia, anemia emolitica autoimmune e epilessia). Gli eventi trombotici sono avvenuti principalmente in pazienti T-APS (71%), triplici positive (53%) e nel puerperio (53%). Le manifestazioni non criterio sono state nella maggior parte dei casi delle recidive (71%) e nel II-III trimestre di gestazione (85%).

**Conclusioni.** Nonostante l'uso della terapia convenzionale e un stretto monitoraggio clinico abbia permesso di ottenere un elevato tasso di nati vivi,

complicanze gravi sono ancora registrate in un numero considerevole di gravidanze. Sono stati individuati 3 profili di pazienti a maggior rischio: anamnesi trombotica, manifestazioni “sistemiche” di malattia (consumo complemento, autoimmunità organo specifica) e la triplice positività anche in pazienti con assenza di manifestazioni cliniche diagnostiche o suggestive per PAPS.

**Keywords:** *Gravidanza, Antifosfolipidi, Eventi avversi.*

# PREDITTIVITÀ DEL PATTERN AUTOANTICORPALE NEL BLOCCO CARDIACO CONGENITO AUTOIMMUNE

M. TONELLO, A. RUFFATTI, M. FAVARO, T. DEL ROSS, A. CALLIGARO, A. HOXHA, E. MATTIA, L. MENEGHEL, L. PUNZI

Cattedra e UOC di Reumatologia Dipartimento di Medicina Università di Padova

**Scopo del lavoro.** È stato valutato il valore predittivo di insorgenza di blocco cardiaco congenito (BCC) degli anticorpi anti-SSA/Ro52kd, anti-SSA/Ro60kd, anti-SSB/La, anti-p200 e dei loro livelli sierici.

**Materiali e Metodi.** Dal Gennaio 2009 al Dicembre 2014 sono giunte alla nostra osservazione 81 donne in gravidanza positive per anti-SSA/Ro e/o anti-SSB/La determinati con una metodica di controimmunolettroforesi home made. Le pazienti sono state suddivise in 2 gruppi sulla base della comparsa di BCC fetale (gruppo BCC) o della sua assenza (gruppo di controllo). Ciascuna paziente eseguiva al momento del reclutamento, un prelievo di sangue venoso che veniva stoccato a -80°C e conservato fino al momento della determinazione anticorpale. Gli anticorpi anti-SSA/Ro52kd, anti-SSA/Ro60kd, anti-SSB/La e anti-p200 sono stati ricercati con metodi ELISA home made. Quando i campioni mostravano assorbanze più elevate dello standard, si eseguivano diluizioni seriate e i risultati ottenuti erano moltiplicati per il fattore di diluizione. Per il confronto statistico sono stati utilizzati i test del chi quadrato e di Mann-Whitney.

**Risultati.** Le caratteristiche cliniche e demografiche delle pazienti sono descritte nella Tabella I. Il confronto statistico fra i due gruppi di studio ha mostra-

to una prevalenza significativa dell'assenza di manifestazioni cliniche nelle madri con BCC ( $p=0,009$ ). I risultati delle determinazioni anticorpali (Tabella I) hanno messo in evidenza una significativa prevalenza soltanto degli anti-p200 nelle donne con BCC ( $p=0,03$ ). Nello stesso gruppo era inoltre significativamente prevalente la positività contemporanea per anti-SSA/Ro52kd, anti-SSA/Ro60kd e anti p200 ( $p=0,03$ ). I livelli degli anti-SSA/Ro52kd, anti-SSA/Ro60kd e anti-p200 hanno mostrato valori medi significativamente più elevati nelle donne con BCC rispetto a quelle con gravidanze normali ( $p=0,003$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,04$ , rispettivamente). La media dei livelli degli anti-SSB/La è risultata invece simile nei due gruppi di studio.

**Conclusioni.** Questo studio suggerisce l'associazione degli anticorpi anti-p200 con il BCC. Infatti essi hanno mostrato una prevalenza significativa nel gruppo di pazienti con BCC sia quando erano confrontati come singolo anticorpo che in associazione con gli anti-SSA/Ro52kd e anti-SSA/Ro60kd. Inoltre nei pazienti con BCC, si conferma l'importanza dei livelli elevati di anti-SSA/Ro52kd, anti-SSA/Ro60kd e anti-p200.

**Keywords:** Anti Ro/SSA, Anti La/SSB, Blocco cardiaco congenito, Gravidanza.

Tabella I - Caratteristiche cliniche e autoanticorpali del gruppo di studio.

	Gruppo con BCC	Gruppo controllo	p=
N. casi	16	65	
Età media (range)	32. (41-27)	34.4 (44-24)	ns
Diagnosi			
	Sjögren	26	ns
	Connettivite differenziata	20	ns
	Artrite reumatoide	1	ns
	Lupus eritematoso sistemico	3	ns
	Lupus eritematoso discoidale	1	ns
	Sindrome da anticorpi antiposolipidi	2	ns
	Asintomatica	12	0.009
Autoanticorpi			
	a-SSA/Ro52kd n. (%)	54 (83.1)	ns
	Media livelli $\pm$ ds	658.7 $\pm$ 1244.3	0.003
	a-SSA/Ro60kd n. (%)	64 (98.5)	ns
	Media livelli $\pm$ ds	195.9 $\pm$ 345.5	0.0001
	a-SSB/La n. (%)	48 (73.8)	ns
	Media livelli $\pm$ ds	204.7 $\pm$ 896	ns
	a-p200 n. (%)	43 (66.8)	0.03
	Media livelli $\pm$ ds	14.8 $\pm$ 20.4	0.044

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-AIM  
(ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MIOLOGIA)**

*Moderatori: A. Doria (Padova), G. Siciliano (Pisa)*

- Moderno inquadramento delle miopatie infiammatorie idiopatiche:  
istopatologia vs autoanticorpi  
*M. Filosto (Milano)*
- Ruolo della risonanza magnetica muscolare nel management delle miositi  
*L. Spaggiari (Reggio Emilia)*
- Le iperCPKemie  
*G. Siciliano (Pisa)*
- Terapia delle miopatie infiammatorie idiopatiche  
*M. Mosca (Pisa)*

---

# **MODERNO INQUADRAMENTO DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: ISTOPATOLOGIA VS AUTOANTICORPI**

M. FILOSTO

*Milano*

Non pervenuto

---

# RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA MUSCOLARE NEL MANAGEMENT DELLE MIOSITI

L. SPAGGIARI<sup>1</sup>, E.I. ZAMBRINI<sup>1</sup>, N. PIPITONE<sup>2</sup>, A. VERSARI<sup>3</sup>, C. SALVARANI<sup>2</sup>, P. PATTACINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità operativa di Radiologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;

<sup>2</sup>Unità operativa di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;

<sup>3</sup>Unità operativa di Medicina Nucleare, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Le Miopatie Infiammatorie idiopatiche (DM, PM e IBM) sono patologie sistemiche rare, autoimmuni, caratterizzate da infiammazione ed ipostenia muscolare cronica.

L'iniziale diagnosi presuntiva di tali patologie viene posta solitamente dal clinico basandosi sull'anamnesi, sul test di forza muscolare e su gli esami laboratoristici, mentre la diagnosi di certezza rimane ancora ad oggi possibile solo con la biopsia muscolare. La RM riveste un ruolo importante sia nella diagnosi che nel follow-up (1). All'esordio della malattia, vista l'elevata sensibilità delle sequenze STIR nel riscontro dell'edema muscolare ben correlato con le fasi di attività, la RM si dimostra utile sia nella conferma di un sospetto diagnostico che nei casi dubbi, in cui vi è una discordanza tra dati laboratoristici negativi (cpK-) e clinica positiva. Nel follow-up, il riscontro di edema alla RM può permettere di identificare precocemente le fasi di riattivazione e indirizzare il clinico verso il mantenimento o la ripresa della terapia. In aggiunta, in corso di monitoraggio, le sequenze T1W permettono la valutazione del trofismo muscolare (atrofia), la sostituzione adiposa e quali gruppi muscolari sono coinvolti consentendo di individuare il percorso riabilitativo più idoneo per il paziente.

L'edema viene valutato in RM nelle sequenze STIR (1 = presente, 0 = assente) in 17 muscoli della coscia/pavimento pelvico. Viene attribuito 1 punto per ogni muscolo coinvolto da edema per un massimo di 17 muscoli per lato (range 0-17); calcolando poi la media tra i due lati.

Anche la PET con FDG riveste un ruolo importante nello studio dei pazienti affetti da miosite, infatti data la significativa captazione che si rileva nei ventri muscolari interessati, la metodica appare particolarmente utile sia nella conferma che nella valutazione di attività di malattia (2, 3).

## BIBLIOGRAFIA

1. Pipitone N, Notarnicola A, Spaggiari L, Scardapane A, Levrini G, Iannone F et al. Role of MRI in the follow-up of patients with myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 831.
2. Pipitone N, Versari A, Zuccoli G, Levrini G, Macchioni P, Bajocchi G et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the assessment of myositis: a case series. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 570.
3. Owada T, Maezawa R, Kurasawa K, Okada H, Arai S, Fukuda T. Detection of inflammatory lesions by f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1659-65.

---

# LE IPERCPKEMIE

G. SICILIANO, C. SIMONCINI

*Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa*

La creatinchinasi (CK), anche denominata creatina fosfochinasi (CPK), è un enzima ubiquitario cellulare dell'organismo, maggiormente espresso nelle fibre muscolari scheletriche e cardiache. L'azione di questo enzima consiste nel catalizzare sia la conversione della creatina in fosfocreatina che la reazione inversa, ottenendo nel primo caso un immagazzinamento di energia e nel secondo un rapido rilascio energetico. Nel corso di un esercizio fisico intenso e di breve durata la fosfocreatina, cedendo il proprio gruppo fosfato all'ADP, consente la formazione di nuova ATP necessaria per la contrazione muscolare. Esistono, in condizioni normali, tre diverse isoforme di creatinchinasi nell'individuo adulto di cui la CK-MM è quella maggiormente espressa nel muscolo scheletrico; un suo aumento persistente e ricorrente nel sangue, al di sopra del valore di riferimento intorno a 200 UI/L, condizione definita con il termine ormai di uso corrente di "iperCKemia", può essere indice di sofferenza muscolare. In alcuni casi, l'iperCKemia è asintomatica e viene riscontrata occasionalmente a seguito di accertamenti fatti per altri motivi, ad esempio nel corso di esami praticati come preparazione ad un intervento chirurgico; talvolta, invece, tale reperto è il risultato di accertamenti condotti, in presenza di sintomi muscolari come mialgie, crampi e facile affaticabilità, con lo scopo di valutare la presenza di un eventuale danno muscolare. Non sempre però l'iperCKemia è indice di una patologia muscolare. Il CPK può fisiologicamente aumentare in situazioni quali uno sforzo muscolare intenso e prolungato, in concomitanza del ciclo mestruale o in corso di esposizione prolungata a basse temperature ambientali. Talvolta, invece, l'iperCKemia è secondaria a condizioni quali traumi muscolari, infezioni virali, malattie sistemiche, uso di farmaci quali ad esempio le statine. Il sospetto di un danno primitivo del muscolo riferibile ad una possibile miopatia nasce in presenza di valori a riposo di CKemia pari almeno a

1,5 volte il limite superiore della norma associati a sintomatologia o obiettività muscolare, ma valori fino anche a 3 volte il limite massimo e senza sintomi possono essere considerati nella variabilità normale, se l'obiettività clinica e alcuni esami di screening escludono alterazioni muscolari significative. In caso di iperCKemia sintomatica è necessario un approfondimento diagnostico al fine di riscontrare la causa di tale condizione. L'iter diagnostico dal punto di vista neurologico si articola su più fasi, in prima istanza un'accurata anamnesi personale e familiare ed un attento esame obiettivo neurologico, successivamente esami strumentali quali l'esame elettromiografico e, in presenza di un profilo di tipo miopatico, a test da sforzo con dosaggi biochimici nel sangue atti a valutare le capacità metaboliche del muscolo. Ulteriori esami che molto spesso si rendono quindi necessari sono la biopsia muscolare che consente una miglior caratterizzazione del tessuto muscolare scheletrico e test genetici.

L'iperCKemia è una situazione assai frequente nella popolazione ed è importante sensibilizzare il personale medico a riconoscere questa condizione e a tenerla sotto controllo. Le linee guida della European Federation of the Neurological Societies (EFNS) indicano quali sono le condizioni in cui è consigliabile eseguire un approfondimento diagnostico e quando invece ci si trova davanti ad una condizione di scarso rilievo clinico che verosimilmente necessita di controlli periodici nel tempo ma che non rappresenta una situazione di allarme per il paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767-73.

# TERAPIA DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

M. MOSCA, S. BARSOTTI, R. NERI

UO di Reumatologia, Università di Pisa, AOUP

Tradizionalmente la terapia di prima linea delle miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) include corticosteroidi a dose elevata e farmaci immunosoppressori (IS).

I farmaci IS tradizionali includono il methotrexate, la azatioprina, la ciclosporina, l'acido micofenolico.

La ciclofosfamida e le immunoglobuline per via endovenosa sono riservate al trattamento di pazienti con malattia severa o refrattaria.

uttavia alcuni pazienti non rispondono a tali terapie e pertanto appare necessario lo sviluppo di nuove terapie.

Il miglioramento delle conoscenze relative alla patogenesi delle IIM ha consentito di identificare specifici targets terapeutici, quali i linfociti B e T e citochine. In particolare l'efficacia del rituximab è suggerita da case reports e case series in pazienti con malattia refrattaria.

Dati che derivano dal registro nazionale francese mostrano che il rituximab è tollerato ed efficace nel 53% of patients. Dati del registro spagnolo BIOGEAS ostrano una risposta parziale o complete in 17/20 pazienti (85%).

Altri farmaci utilizzati in piccole serie di pazienti sono: anakinra, tocilizumab, abatacept.

Tabella I - Modified from (1).

	Target	Relevance for IIM	Actual data
B cells	B cells CD20+	B cells and CD138+ plasma cells are found in muscle tissue. B cells producing autoantibodies and cytokines can also act as antigen presenting cells.	Some studies (2-4) and a RCT (5) report an improvement after rituximab (chimeric antiCD20 monoclonal antibody) treatment in muscle performance, CK levels, antibody levels and stabilization of ILD.
T cells	CD28 <sup>null</sup> T cells	Persistence in peripheral blood and muscle infiltrates even after prednisone treatment. CD28null are cytotoxic in close proximity to muscle.	No data available. However, alemtuzumab (targeted antiCD52, present on CD28null T cells) seems to be efficacious in IBM patients (7)
	T cells costimulations	CD28 is constitutively present on T cells and interaction with CD80 causes T cells activation.	Abatacept (a fusion protein of the Fc region of the IgG1 fused to the extracellular domain of CTLA-4) seems to be effective in IIM patients in case reports and case series (8)
Citokines	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ can have a direct impact on muscle function, although its importance in PM and DM is not well defined	Controversial effects of anti-TNF; infliximab may worsen refractory cases (9)
	IL-1	IL-1 $\alpha$ and $\beta$ are consistently expressed in muscle tissue of PM and DM. IL-1 induces transmigration of immune cells to the site of inflammation	Case reports and case series showed a clinical response to IL-1 blockade with anakinra (IL-1 receptor antagonist) (10)
	IL-6	IL-6 is expressed in muscle tissue in some PM and DM patients. It supports the growth of B cells, is an antagonist to regulatory T cells promoting the cytotoxic T cells.	Two case reports on the successful treatment of PM with tocilizumab (humanized anti-IL-6 receptor antibody). Efficacy in experimental animal model of myositis (11).
	IFN type I	IFNs up-regulate MHC class I and class II and control function and regulation of T cells. AntiJo-1-positive sera induced IFN- $\alpha$ production	Monoclonal antibodies targeting IFN- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ are being investigated in connective tissue diseases. was well tolerated in a phase I clinical trial of patients Sifalimumab (anti-IFN $\alpha$ monoclonal antibody) with PM and DM (12)

**BIBLIOGRAFIA**

1. Venalis P, Lundberg IE. Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets for therapy *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 397-405.
2. Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, Hachulla E, Sibia J, Fain O et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2283-9.
3. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, Pallarés L et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 468-76.
4. Muñoz-Beamud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 896-903.
5. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314-24.
6. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, Gatto M, Borella E, Domenighetti M, et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature *Immunol Res* 56: 362-70.
7. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO et al (2009) Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis *Brain*. 132:1536-44. doi: 10.1093/brain/awp104
8. Kerola AM, Kauppi MJ. Abatacept as a successful therapy for myositis-a case-based review. *Clin Rheumatol [Epub ahead of print]* 2014.
9. Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies *J Rheumatol* 2013; 40: 550-64.
10. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, Alexanderson H, Pieper J, Amoudruz P, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis* 73: 913-20.
11. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy *Semin Immunol* 2014; 26: 88-96.
12. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, White WI, Brohawn P, Guo X, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- $\alpha$  monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 256-62.







**28 NOVEMBRE**



**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMIT  
(SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI)  
EPATITI, DMARDS E MALATTIE REUMATICHE**

*Moderatori: L. Di Matteo (Pescara), P. Sarzi-Puttini (Milano)*

- Prevalenza delle epatiti nelle malattie reumatiche  
*M. Sebastiani (Modena)*
- Linee-guida SIR-SIMIT: epatiti B ed utilizzo di farmaci biologici e non  
*F. Atzeni (Milano)*
- Raccomandazioni SIR-SIMIT: epatite C ed utilizzo di farmaci biologici e non  
*L. Milazzo (Milano)*

---

# PREVALENZA DELLE EPATITI NELLE MALATTIE REUMATICHE

M. SEBASTIANI

*Cattedra di Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

I virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) sono ampiamente diffusi in tutto il mondo, anche se con un'elevata variabilità geografica.

È stato stimato che 350 milioni di persone al mondo siano portatori cronici del virus B, con un milione di decessi all'anno per patologie HBV correlate. La prevalenza mondiale stimata per l'HCV si aggira invece intorno al 2,2%, corrispondente a circa 130 milioni di individui affetti. Nel complesso il 75-80% dei casi di epatocarcinoma è attribuibile a HBV (50-55%) o HCV (25-30%).

Pertanto, in considerazione dell'elevata prevalenza nella popolazione generale delle artropatie infiammatorie croniche (>1%) e delle infezioni croniche da HBV e HCV (circa 3-4%), la loro associazione casuale potrebbe non essere particolarmente rara. Inoltre, anche in virtù del frequente decorso asintomatico delle due infezioni, non si può inoltre escludere una sottostima dei pochi dati epidemiologici al riguardo.

Aldilà del noto coinvolgimento epatico, sia l'HCV che l'HBV possono essere responsabili di manifestazioni extraepatiche. Infatti, manifestazioni cliniche come l'artropatia possono essere evidenti nel 40-70% dei pazienti con HCV e nel 20% dei pazienti con infezione da HBV. Proprio per questo motivo e per il suo spiccato linfotropismo, l'HCV è stato messo in relazione allo sviluppo di malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide, analogamente a quanto ampiamente dimostrato per la vasculite crioglobulinemica.

In un ampio studio prospettico su 1614 pazienti con infezione cronica da HCV il 23% di questi riferiva la presenza di artralgie o artrite, mentre almeno altri 2 studi evidenziavano un'alta prevalenza di HCV fra i malati reumatici, in particolare fra quelli con artrite reumatoide.

Analogamente diversi studi hanno ipotizzato un ruolo dell'HBV come trigger per lo sviluppo di malattie autoimmuni sistemiche ed osservavano un alto tasso di fattore reumatoide fra i portatori dell'antigene australe.

La variabilità geografica di entrambe le infezioni

da HBV e HCV è nota; per quanto riguarda l'HCV la sua prevalenza è estremamente bassa in Nord Europa, Nord America e nei paesi anglosassoni, ad esempio Regno Unito (0,01%), Germania (0,6%), India (0,9%), Francia (1,1%). Valori progressivamente crescenti sono stati evidenziati negli Stati Uniti (1,8%), in Giappone (2,3%), Italia (2,2%), Cina (3,2%) ed Egitto (22%).

Come già detto i pochi dati presenti in letteratura sembrerebbero mostrare tassi di infezione da HCV in corso di artropatie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide (AR), la spondilite anchilosante (SA) e l'artrite psoriasica (AP) più alti di quelli attesi, lasciando pertanto ipotizzare un ruolo del virus nella etiopatogenesi di queste malattie. Infatti, diversamente da quanto atteso, un'infezione da HCV in corso di malattia infiammatoria cronica si osserva nel 7,4% dei casi in Italia, nel 2,3% in Francia e nello 0,79% in Spagna.

Per quanto riguarda l'epatite B uno studio svolto in Cina mostrava una prevalenza doppia dell'HBsAg nella spondilite anchilosante rispetto alla popolazione generale.

Questi dati hanno lasciato ipotizzare per molti anni la possibilità che i virus epatotropi (in particolare B e C) avessero un qualche ruolo nella etiopatogenesi delle artropatie infiammatorie croniche, anche se questo ruolo non è mai stato confermato, al punto che uno studio francese ritiene di scarso beneficio uno screening per HCV in tutti i pazienti con artrite all'esordio, a causa del basso impatto sulla malattia e gli alti costi che ciò comporterebbe. In ogni caso, un così alto dato di prevalenza indica un'elevata possibilità nella pratica clinica di osservare pazienti con infezione da HBV o HCV, determinando una serie di conseguenze nel momento di iniziare terapie immunosoppressive tradizionali o con farmaci biologici, o comunque per tutte quelle terapie potenzialmente epatotossiche come il metotrexato.

Uno screening è opportuno soprattutto nel caso del virus B. Infatti, l'attività del virus C non sembra essere influenzata dai farmaci di fondo o biologici ed

anzi, alcuni studi ormai classici, documentano come l'etanercept o la ciclosporina A potrebbero addirittura essere utili come coadiuvanti nel trattamento dell'epatopatia.

Per quanto riguarda il virus B invece sono stati descritti casi di epatopatia fulminante in corso di terapia con farmaci biologici (in particolare anti-TNF-alfa e rituximab) e con metotrexato ed è ormai nota la possibilità che in corso di terapia si possa assistere ad una riacutizzazione di malattia, anche in caso di infezione occulta (pazienti

anti-core positivi). In conclusione sembra ormai possibile affermare che, nonostante il frequente coinvolgimento articolare in corso di infezione da HBV e HCV, non vi sia alcun rapporto etiopatogenetico fra questi virus e le artropatie infiammatorie croniche.

Tuttavia, considerando l'alta prevalenza nella popolazione generale, la ricerca dei marcatori sierologici di HBV e HCV diviene mandatoria prima di iniziare una terapia immunosoppressiva o epatotossica.

# LINEE-GUIDA SIR-SIMIT: EPATITI B ED UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI E NON

F. ATZENI, R. TALOTTA, V. VARISCO, L. BOCCASSINI, P. SARZI-PUTTINI

Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco Polo Universitario, Milano

## INTRODUZIONE

L'epatite B è un'infezione epatica provocata dal virus dell'epatite B (HBV), il quale possiede un genoma composto da DNA parzialmente a doppio filamento e un meccanismo di replicazione che prevede la sintesi di stampo intermedio di RNA per mezzo di una trascrittasi inversa (1). Il genoma virale è circondato dalle proteine o antigeni del core (HBcAg, e in minor misura, HbeAg) e da un envelope contenente l'antigene glicoproteico di superficie (HBsAg). Il virus ha un elettivo tropismo per gli epatociti, ai cui si adsorbe per poi rilasciare il DNA nel nucleo cellulare, il quale può integrarsi nel genoma degli epatociti o essere trascritto in copie di RNA e quindi retrotrascritto in DNA virale.

La prevalenza dell'infezione da HBV varia significativamente a seconda delle aree geografiche esaminate, essendo stimata intorno all'1-2% nei paesi occidentali e oltre l'8% in Asia e Africa. Non è nota la reale prevalenza dell'infezione da HBV nei pazienti affetti da patologie reumatiche, sebbene da alcuni studi sembrerebbe seguire le stime della popolazione generale di appartenenza.

L'infezione clinica riconosce diversi stadi evolutivi e diverse modalità espressive, potendosi risolvere con la clearance completa del virus e lo svi-

luppo di anticorpi protettivi, con lo stato di portatore cronico attivo o inattivo, o con lo sviluppo di un danno epatico immunomediato che può estrinsecarsi in quadri di epatite acuta, cronica, cirrosi o trasformazione cancerosa. Le diverse condizioni sono rispecchiate dagli stati antigenici virali e anticorpali riscontrabili tramite indagini sierologiche (Tab. I).

Nei portatori occulti o nei soggetti clinicamente guariti da una pregressa infezione da HBV, nonostante la presenza di anticorpi protettivi (HBsAb), il genoma virale può persistere in copie all'interno degli epatociti (cccDNA) e/o dare luogo a una ripresa di infezione in caso di deficit della sorveglianza da parte del sistema immunitario. È stato dimostrato che i soggetti HBcAb+ possono conservare copie del genoma virale negli epatociti fino nel 62,5% dei casi contro il 7,3% dei pazienti sieronegativi (2).

La ripresa di un'infezione attiva, o riattivazione, è testimoniata dall'incremento della carica virale (HBV DNA >2.000 IU/ml o 1 log<sub>10</sub> IU/mL rispetto ai valori di partenza) e da ipertransaminemia (incremento dei valori di ALT 2/3 volte oltre il limite superiore del range di normalità) nei soggetti portatori cronici inattivi, dalla positivizzazione della carica virale e dalla comparsa di HBsAg nei portatori occulti (sieroreversione inversa).

**Tabella 1** - Marcatori sierologici di infezione da HBV e relativo stadio infettivologico. Ag: antigene; Ab: anticorpo; AST: aspartato-aminotransferasi; ALT: alanina-aminotransferasi.

Stato	Epatite acuta	Portatore cronico attivo (>6 mesi)	Portatore cronico inattivo (>6 mesi)	Portatore occulto	Soggetto guarito o vaccinato
Sierologia	ALT e AST (oltre il doppio del limite superiore del range di normalità)	ALT e AST (oltre il doppio del limite superiore del range di normalità)	ALT e AST nel range	ALT e AST nel range	ALT e AS nel range
	HBV DNA >2000 UI/ml	HBV DNA >2000 UI/ml	HBV DNA <2000 UI/ml	HBV DNA non rilevabile	HBV DNA non rilevabile
	HBsAb -	HBsAb -	HBsAb -	HBsAb +/-	HBsAb +
	HBcAb -	HBcAb +/-	HBcAb +/-	HBcAb +	HBcAb -
	HBsAg +	HBsAg +	HBsAg +/-	HBsAg -	HBsAg -
	HBeAg +	HBeAg +/-	HBeAg -	HBeAg -	HBeAg -
	HBeAb -	HBeAb -	HBeAb +/-	HBeAb -	HBeAb



Nei soggetti affetti da epatite B il danno epatocellulare è prevalentemente immunomediato. Il trattamento con agenti immunosoppressori può pertanto favorire da un lato la replicazione virale e dall'altro contenere l'effetto della risposta immunitaria contro gli epatociti infetti. Al di là dell'incremento della carica virale, l'impiego di elevate dosi di farmaci immunosoppressori, compresi i corticosteroidi, può provocare un peggioramento del danno epatocellulare al momento della sospensione della terapia immunosoppressiva stessa e durante la ricostituzione della risposta immunitaria (3).

### CORTICOSTEROIDI

Sebbene i dati siano contrastanti, l'impiego dei corticosteroidi a dosaggi >20 mg/die per almeno due settimane sembrerebbe determinare un incremento significativo del rischio di riattivazione dell'infezione da HBV nei soggetti portatori cronici inattivi e occulti (4). Il peso dei corticosteroidi nell'indurre la riattivazione virale, anche a basso dosaggio ( $\leq 10$  mg/die), è stato confermato da un recente studio osservazionale prospettico, non controllato, non randomizzato, che ha coinvolto 211 pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) trattati con DMARDs convenzionali e corticosteroidi, che ha dimostrato la riattivazione dell'infezione in 4 casi, indipendentemente dallo stato di portatore (occulto, cronico attivo o inattivo) e dal tipo di farmaco immunosoppressore utilizzato, ma con un'associazione significativa con il trattamento corticosteroido cronico di fondo (5).

### DMARDs CONVENZIONALI

Il methotrexate (MTX) nei pazienti affetti da artropatie infiammatorie croniche è indicato come il primo approccio terapeutico, ma il suo utilizzo si associa allo sviluppo di diversi effetti collaterali. Casi di ipertransaminasemia fino a quadri di fibrosi epatica sono stati riportati in corso di terapia con MTX, sebbene la sicurezza d'impiego in pazienti con infezione da HBV debba essere ancora definita. Secondo alcuni Autori, l'impiego combinato di MTX e corticosteroidi si accompagnerebbe ad un rischio sovrapponibile a quello di un farmaco anti-TNF di slatentizzare l'infezione virale, sebbene con tassi di incidenza contenuti e con lenta progressione del danno epatocellulare (6). Dati più rassicuranti provengono da un recente studio *cross-sectional* thailandese condotto su 173 pazienti affetti da malattie reumatiche, trattati con MTX per un pe-

riodo medio di circa 9 anni, che ha dimostrato una prevalenza di portatori occulti del 37,6% e di portatori cronici inattivi dello 0,5%, e nessun caso di riattivazione dell'infezione virale nel periodo di osservazione (7).

L'impiego di leflunomide (LF) può rappresentare un'alternativa terapeutica nei pazienti affetti da artrite attiva intolleranti o non responder al trattamento con MTX. Tuttavia, anche l'uso di LF può interferire con la funzionalità epatica e, secondo alcuni Autori, favorire la riattivazione virale in particolare nei soggetti portatori cronici inattivi di HBV e con ipertransaminasemia al basale (8).

Scarse informazioni sono disponibili sulla sicurezza di altri farmaci di fondo come sulfasalazina o idrossiclorochina nei pazienti con pregressa infezione da HBV. Uno studio Russo ha confrontato il profilo di sicurezza dei due farmaci in pazienti con positività isolata di HBsAg, e ha riportato una minore epatotossicità e un minor rischio di riattivazione virale sotto trattamento con idrossiclorochina (9).

### DMARDs BIOLOGICI

L'avvento dei farmaci biologici, in grado di targettare specifiche molecole chiave della risposta immunitaria e pertanto capaci di favorire il riemergere di infezioni occulte e opportunistiche, ha spostato l'attenzione sul rischio di riattivazione di epatite B nei pazienti portatori cronici inattivi e occulti.

I farmaci anti-TNF, approvati per il trattamento delle artropatie croniche autoimmuni, della psoriasi cutanea e delle malattie infiammatorie croniche intestinali, neutralizzano l'azione del fattore del *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), riducendo l'immunità cellulo-, complemento- e anticorpo-mediata e favorendo l'espressione dei geni di HBV. Attualmente, esistono cinque farmaci anti-TNF in commercio, di cui tre sono anticorpi monoclonali (infliximab: IFX e biosimilari, adalimumab: ADA, golimumab: GOL), uno è una proteina di fusione recettoriale (etanercept: ETA) e l'ultimo un frammento FAB anticorpale coniugato a molecole di polietilenglicole (certolizumab pegol: CZP). Secondo i dati della letteratura, l'incidenza di riattivazione virale varia dal 36% dei soggetti portatori cronici inattivi al 3% dei pazienti portatori occulti HBcAb+. La concomitante negatività per HbsAb, l'utilizzo di anticorpi monoclonali, l'associazione con altri farmaci immunosoppressori convenzionali o steroidei può aumentare notevolmente il rischio anche nei portatori occulti (10). Allo stesso

modo, in uno studio Spagnolo l'incidenza di riattivazione virale in pazienti con pregressa infezione da HBV in trattamento con farmaci anti-TNF ha registrato tassi del 5% tra i portatori occulti e del 39% tra i portatori cronici inattivi, con un netto bilancio a sfavore dei pazienti non sottoposti a terapia antivirale (11). L'impiego di farmaci anti-TNF in portatori occulti HBcAb+ non sottoposti a profilassi non ha dimostrato, in uno studio Italiano su 67 pazienti, un rischio effettivo di riattivazione dell'infezione virale (12). Tuttavia, altri Autori hanno riportato un'incidenza dell'1.7% di riattivazione virale in uno studio condotto su 468 pazienti HBsAg-/HBcAb+, non sottoposti a trattamento profilattico e in trattamento con ETA o ADA (12). Basse incidenze di riattivazione virale (4,2%) sono state, anche descritte in una recente meta-analisi che ha confrontato i pazienti affetti da malattie reumatiche in trattamento con farmaci biologici anti-TNF e non, nel quale non state osservate differenze significative tra l'uso di ETA o ADA (13). Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico rivolto contro i linfociti B CD20+, utilizzato in ambito reumatologico ed ematologico. Il trattamento con RTX, soprattutto se in combinazione con i farmaci immunosoppressivi si associa ad un maggior rischio di infezioni da patogeni opportunistici (14). Sono stati segnalati casi di epatite fatale, esorditi in seguito a riattivazione virale in soggetti portatori cronici e occulti di infezione da HBV, nonostante la presenza di titoli anticorpali protettivi HBsAb (14). I soggetti più a rischio rimangono comunque quelli con costante riscontro di bassi livelli di HBVDNA sierico (15, 16). La riattivazione di infezione da HBV è stata riportata in oltre il 20% dei casi di pazienti HBsAg-/HBcAb+ in trattamento con RTX per patologie oncoematologiche senza un'adeguata profilassi antivirale (17, 18). Scarsi e discordanti sono invece i dati relativi alla sicurezza di RTX nei pazienti affetti da patologie reumatologiche e concomitante infezione da HBV. Due studi che hanno coinvolto in totale 26 pazienti portatori occulti di infezione e trattati con RTX senza profilassi antivirale non hanno dimostrato un sostanziale incremento del rischio di riattivazione virale (19, 20). Alcuni Autori hanno, tuttavia riportato un caso di sieroreversione inversa (positivizzazione di HBsAg) e lieve incremento dei valori di ALT in un paziente con artrite reumatoide due anni dopo l'inizio del trattamento con RTX e methotrexate (21).

Abatacept, una proteina di fusione recettoriale CTLA4/Fc, è in grado di interferire con i meccanismi di costimolazione cellula-cellula e interrompere l'attivazione dei linfociti T. La sua indicazio-

ne terapeutiche attualmente è limitata all'artrite reumatoide. Il rischio di riattivazione di epatite B in corso di trattamento con abatacept in pazienti portatori non attivi è stato riportato da alcuni case reports (22, 23). Particolare cautela deve essere adottata nei pazienti HBsAg+ non precedentemente posti in terapia profilattica antivirale in quanto, secondo alcuni Autori, il rischio di sviluppare un'infezione attiva potrebbe raggiungere il 50% dei casi (24).

Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale rivolto contro il recettore dell'IL6 indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide. I dati inerenti all'uso di TCZ in pazienti con infezione da HBV sono ancora scarsi ed incerti. Tuttavia, i casi riportati testimoniano una relativa sicurezza di TCZ nei pazienti portatori cronici di infezione, sebbene siano stati descritti due casi di riattivazione virale (HBV DNA + e lieve incremento delle transaminasi) in due portatori occulti HBcAb+, nei quali, si è però osservata una normalizzazione spontanea del quadro sierologico dopo alcuni mesi (25).

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale rivolto contro l'IL12 e IL23, approvato recentemente per trattare i pazienti affetti da artrite psoriasica. La neutralizzazione dell'asse IL12/23 potrebbe limitare da un lato l'attività citotossica Th1-dipendente e la produzione di interferon-gamma, utili per la clearance virale, e dall'altro lato incrementare l'espressione di citochine legate all'asse linfocitario Th2, con effetto pro-fibrotico. I dati relativi alla sicurezza del farmaco nella *real-life* in pazienti HBsAg+ o HBcAb+ derivano da due studi post-registrativi. Il primo condotto su 14 pazienti taiwanesi ha dimostrato un incremento della carica virale in un portatore cronico attivo e in uno inattivo, entrambi non sottoposti a profilassi antivirale, mentre non sono stati osservati casi di ripresa dell'infezione nei portatori occulti (26). L'altro studio, Spagnolo, condotto 25 pazienti di cui uno trattato con ustekinumab e portatore cronico di infezione da HBV, non ha evidenziato segni di riattivazione virale durante il trattamento né di peggioramento dei parametri di funzionalità epatica, nonostante la presenza di comorbidità (steatosi epatica, potus, obesità) (27). Il paziente era stato tuttavia sottoposto a trattamento profilattico con entecavir durante il trattamento con il farmaco biologico.

## PROFILASSI

Non ci sono indicazioni per intraprendere un trattamento profilattico con farmaci antivirali nei pazienti portatori occulti di infezione, sebbene sa-

rebbe consigliabile per quelli candidati al trattamento con rituximab, per i quali esiste un rischio comprovato di riattivazione virale. Tuttavia, si raccomanda in tutti i portatori di infezione da HBV uno stretto *follow-up* associato al monitoraggio della carica virale e dei valori delle transaminasi ogni 3 mesi durante il trattamento immunosoppressivo e ogni 6 mesi alla sospensione.

Autori suggeriscono l'utilizzo di farmaci antivirali nei pazienti trattati con corticosteroidi e con titolo HBsAb negativo. Nei pazienti portatori cronici attivi in procinto di intraprendere una terapia immunosoppressiva biologica o non biologica, le linee guida epatologiche Europee e Americane raccomandano di iniziare il trattamento antivirale profilattico circa 1-3 settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva e di mantenerlo per almeno 6 mesi dopo la sospensione della stessa, associata a regolare monitoraggio della carica virale e della funzionalità epatica. Il farmaco antivirale di prima scelta è la lamivudina, sebbene il trattamento per oltre 3 mesi possa provocare resistenza in circa il 53-76% dei casi.

L'impiego di altri farmaci antivirali come entecavir o tenofovir, o, in alternativa, adefovir e telbivudina, deve essere preferito nei casi di trattamento protratto per oltre 12 mesi o nei pazienti portatori cronici attivi con viremia >2.000 UI/ml. Secondo l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL), nei pazienti HBsAg-/HBcAb + con HBV DNA negativo, la profilassi con farmaci antivirali non è indicata, ma sono raccomandati controlli periodici dei livelli di ALT e di HBV DNA ad intervalli variabili (1 o 3 mesi) a seconda del trattamento immunosoppressivo prescelto (28). Nei soggetti con sierologia negativa, alcuni Autori consigliano la vaccinazione contro HBV che però non sempre permette il raggiungimento di livelli anticorpali protettivi, in quanto le dosi di richiamo sono spesso già effettuate in corso di terapia immunosoppressiva.

## CONCLUSIONI

Il trattamento con farmaci immunosoppressori può associarsi al rischio di slatentizzazione di infezioni opportunistiche, inclusa quella sostenuta da HBV. Sebbene non vi siano dati definitivi, ciascun farmaco immunosoppressore, sia convenzionale che biologico, può contribuire al rischio di riattivazione virale e la sospensione *ex abrupto* del trattamento può accelerare il danno epatocellulare immuno-mediato. In accordo alle linee guida Europee e Americane, è raccomandato lo *screening* dello stato infettivologico per HBV prima di intrapren-

dere un trattamento immunosoppressivo con un farmaco biologico o tradizionale. Restano ancora da definirsi i punti relativi alla terapia antivirale profilattica, e alla necessità d'impiego della stessa nei pazienti in trattamento con farmaci DMARDs convenzionali. In ogni caso è fondamentale uno stretto monitoraggio dell'andamento dei marcatori sierologici di infezione e della funzionalità epatica nei pazienti portatori cronici e occulti di infezione, in particolare in caso di terapia immunosoppressiva combinata.

## BIBLIOGRAFIA

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology IV edition 2002; 62.
- D'Errico T, Tirri E, Favalli G, Garau P, Mancarella L, Paoletti F, Pomponio G, Sandri G, Scioscia C, Selvi E, Epis O. Farmaci biologici ed epatiti da virus B e C. *Minerva medica* 2012; 103: 17-22.
- Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of Hepatitis B infection: Updates in 2013. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14581-88.
- López-Serrano P, de la FuenteBriongos E, Carrera Alonso E, LázaroPérez-Calle J, Fernández Rodríguez C. Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: When and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 539-47.
- Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1169-75.
- Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 621-7.
- Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int* 2015; 9: 202-8.
- Xu MH, Chen M, Cai Y, Jia HY. Clinical outcomes of low-dose leflunomide for rheumatoid arthritis complicated with Hepatitis B virus carriage and safety observation. *Pak J Med Sci* 2015; 31: 320-4.
- Petrov AV. Assessment of sulfasalazine and hydroxychloroquine hepatotoxicity in patients with rheumatic arthritis and isolated HBS-antigen positivity. *Lik Sprava* 2004; 1: 60-5.
- Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: Understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 478-84.
- Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 359-71.
- Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core an-

- tigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 118-21.
14. Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, Prignano F, Gaeta GB. HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2014; 2014: 926836.
  15. Viganò M, Mangia G, Lampertico P. Management of patients with overt or resolved hepatitis B virus infection undergoing rituximab therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1019-31.
  16. Raimondo G, Allain J-P, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652-7.
  17. Pollicino T, Belloni L, Raffa G, Pediconi N, Squadrito G, Raimondo G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology* 2006; 130: 823-37.
  18. Yeo W, Chan TC, Leung WY et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.
  19. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology* 2014; 59: 2092-100.
  20. Mitroulis I, Hatzara C, Kandili A, Hadziyannis E, Vassilopoulos D. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 308-10.
  21. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G. et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015; 62: 40-6.
  22. Gigi E, Georgiou T, Mougiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia* 2013; 17: 91-3.
  23. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2012; 56: 1420-1.
  24. Fanouriakis A, Vassilopoulos D, Repa A, Boumpas DT, Sidiropoulos P. Hepatitis B reactivation following treatment with abatacept in a patient with past hepatitis B virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 195-6.
  25. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1265-8.
  26. De Nard F, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to new erdrugs. *World J Hepatol* 2015; 7: 344-61.
  27. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *British J Dermatology* 2013; 169: 1295-303.
  28. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumor necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *British J Dermatology* 2013; 168: 609-16.
  29. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.

# RACCOMANDAZIONI SIR-SIMIT: EPATITE C ED UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI E NON

L. MILAZZO

Milano

Con una prevalenza mondiale del 2.35% (range 0,5->10%), l'infezione da HCV è una delle principali cause di malattia cronica di fegato a livello globale (1).

Sebbene l'associazione diretta tra infezione da HCV e sviluppo di patologie infiammatorie croniche e reumatologiche sia ancora oggetto di controversia (7-12), l'infezione da HCV può presentarsi con diverse manifestazioni reumatologiche e potrebbe giocare un ruolo nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni (13-15). Di fatto l'infezione da HCV in corso di malattia infiammatoria cronica si osserva nel 7,4% dei casi in Italia (Brunasso da Sebastiani).

Pertanto la presenza di infezione da HCV va ricercata nei pazienti con disturbi reumatologici per le implicazioni diagnostiche e terapeutiche che ne derivano.

In particolare le sindromi reumatologiche riconosciute come associate all'infezione cronica da HCV sono l'artrite infiammatoria HCV-correlata, la sclerodermite sieronegativa (con manifestazioni simili alla S. di Sjögren) e soprattutto la vasculite crioglobulinemica, patologie per le quali l'eradicazio-

ne di HCV induce un miglioramento significativo della cura stessa (review).

L'uso di farmaci immunosoppressori nelle patologie reumatologiche può provocare riacutizzazioni della epatite da virus C.

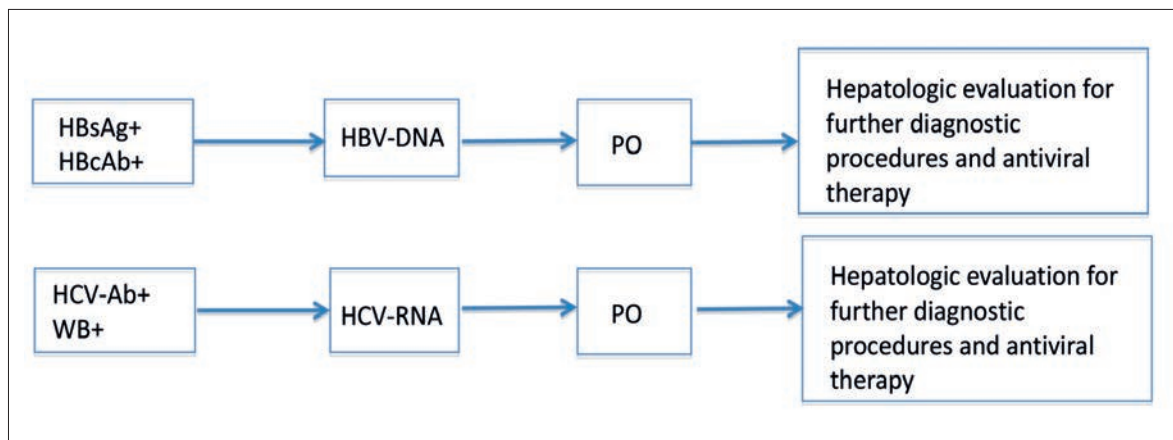
Pertanto la ACR raccomanda la ricerca dei virus HBV e HCV nei pazienti affetti da malattia reumatologica, in particolare prima dell'inizio di una terapia immunosoppressiva con farmaci biologici e non (20).

Le raccomandazioni emerse dalla Consensus SIR 2014 sono le seguenti:

Screening diagnostico per epatite da HCV in pazienti con artrite reumatoide (RA) o spondilite anchilosante (SpA)

**Raccomandazione 1: I marcatori virali di epatite dovrebbero essere ricercati nei pazienti con RA e SpA al momento della diagnosi e comunque prima di iniziare una terapia immunosoppressiva con farmaci biologici e non (BII).**

Da valutare: Enzimi epatici; HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb); HCV (HCV-Ab).



## EPATITE C E ANTAGONISTI DEL TNF-A

**Raccomandazione 2: I farmaci antagonisti del TNF- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) sono generalmente ben tollerati nei pazienti con concomitante epatite C. L'uso di etanercept e di adalimumab è raccomandato nei pazienti con RA e infezione attiva da HCV (evidenza di livello B).**

Vi sono evidenze che la patogenesi del danno epatocitario in corso di epatite cronica da HCV e della clearance dell'infezione stessa possano essere mediate dalla attivazione di citochine infiammatorie tra cui TNF- $\alpha$  (21). La maggior parte degli studi ha dimostrato che il gli inibitori del TNF sono sicuri nei pazienti con RA (Tab. I), senza significativi cambiamenti dei livelli di HCV-RNA o delle transaminasi durante il trattamento. Inoltre, da uno studio era emerso un effetto positivo di etanercept in associazione a IFN- $\alpha$  e ribavirina in termini di risposta virologica sostenuta (22). Nonostante questi risultati alcuni casi sporadici hanno riportato che il trattamento con inibitori del TNF può indurre la comparsa di crioglobulinemia mista nei pazienti con infezione da HCV (23). Non esistono dati relativi all'uso concomitante di inibitori del TNF e farmaci ad azione antivirale diretta contro HCV (DAAs).

## EPATITE C E ANTI-CD20

**Raccomandazione 3: Rituximab in associazione con methotrexate è stato approvato dall'FDA e da EMEA per il trattamento delle forme di RA moderato-severe non responsive agli anti-TNF- $\alpha$ . Il profilo di sicurezza di rituximab in pazienti con RA è buono, sebbene l'uso sia controindicato in presenza di cirrosi Child-Pugh B e C, sia che ricevano o meno terapia antivirale.**

Le recenti linee guida della ACR controindicano l'uso di rituximab nell'infezione da HCV con cirrosi in stadio Child-Pugh B e C, indipendentemente dal trattamento antivirale (24).

Rituximab è utilizzato nel trattamento della vasculite crioglobulinemica HCV-correlata (25). I dati disponibili ad oggi mostrano una buona risposta clinica senza riscontro di epatotossicità (26,27) sebbene in alcune segnalazioni sporadiche un lieve incremento dei livelli di HCV-RNA sia stato riportato (28, 29). A causa del ruolo patogenetico di HCV nella crioglobulinemia vi è la raccomandazione alla terapia antivirale con interferone peghilato e ribavirina con o senza associazione a rituximab (30-32). Attenzione va prestata al rischio di sindrome

secca nei pazienti con crioglobulinemia e infezione da HCV trattati con rituximab (33).

## *In conclusione*

I pazienti con infezione da HCV e RA o altre artriti croniche andrebbero valutati in collaborazione con l'epatologo per il trattamento antivirale di una eventuale epatite attiva. L'uso di farmaci anti-TNF e di rituximab si è dimostrato sicuro nei pazienti con RA e infezione da HCV, in assenza di cirrosi (35-39). L'uso di regimi interferon.free con molecole ad azione diretta anti-HCV, consentirà di eradicare l'infezione nella maggior parte dei pazienti trattati con un profilo di sicurezza ottimale.

## RA E TERAPIA CON IFN-A

**Raccomandazione 4: nell'era della terapia antivirale con farmaci ad azione diretta contro HCV, in accord con le recenti linee guida dell'AASLD e dell'EASL, le terapie a base di interferone andrebbero evitate nei pazienti con concomitante patologia reumatologica, a causa del rischio di esacerbare la malattia infiammatoria (CIII).**

L'IFN ha effetti immunomodulanti che possono indurre la comparsa di disordini autoimmuni. In alcuni casi sono state segnalate la comparsa di RA in corso di trattamento con pegylated interferon- $\alpha$ 2a per l'epatite cronica C (40-43). Sebbene infrequenti gli effetti immunologici dell'IFN- $\alpha$  possono spiegare il ruolo di attivatore sull'emergenza di questi eventi avversi.

## INFEZIONE DA HCV, RA, FARMACI ANTI-TNF E RISCHIO DI LINFOMA

L'infezione da HCV aumenta il rischio di sviluppare linfomi non-Hodgkin a cellule B (B-NHL) (44). La terapia antivirale può condurre a remissione della patologia ematologica, in particolare nei pazienti con linfomi marginali (45).

Inoltre il rischio di linfomi aumenta nei soggetti con RA e alcune segnalazioni suggeriscono che il methotrexate e le molecole anti-TNF possano essere indipendentemente associate a un aumentato rischio di linfomi, sebbene dai risultati di trial clinici e della pratica clinica non offrono evidenze sufficienti in tal senso anche a causa dei piccoli campioni studiati (44).

La stretta relazione tra infezione da HCV e RA con i disordini linfoproliferativi e i dubbi esistenti riguardo l'aumentato rischio di linfoma con l'uso di terapie anti-TNF, suggerisce di iniziare la terapia

antivirale anti-HCV nei soggetti con RA appena possibile, in considerazione del possibile rischio additive sulla patogenesi dei disturbi linfoproliferativi giocato dalle due malattie croniche, e in ogni caso ne suggerisce l'inizio prima di introdurre farmaci anti-TNF. L'ompatto dei regimi antivirali interferon-free non è stato studiato, ma promette risultati e profile di sicurezza ottimali.

### CHI, QUANDO E COME TRATTARE PER L'INFEZIONE DA HCV NELLA POPOLAZIONE AFFETTA DA RA

Sebbene l'infezione da HCV e la RA non interferiscano tra loro per quanto riguarda il reciproco andamento clinico, l'aumentato rischio di disordini linfoproliferativi associate ad entrambe le patologie e gli effetti a lungo termine dei farmaci immunosoppressivi, tra cui gli anti-TNF, ancora in parte sconosciuti sull'evoluzione della malattia epatica, così come la relativa controindicazione all'uso di anti-TNF nella cirrosi Child B e C, suggeriscono un inizio precoce della terapia antivirale nei pazienti con concomitante RA. Nell'era delle terapie della epatite C a base di interferone il momento per iniziare la terapia antivirale nei pazienti con RA era difficile da stabilire a causa degli effetti proinfiammatori dell'interferone che potevano indurre un aggravamento delle manifestazioni cliniche reumatologiche. La strategia migliore era quella di associare PegIFN/ribavirina con la terapia anti-TNF per ridurre i rischi di esacerbazione della RA. Le ultime linee guida della AASLD aprono un nuovo scenario. Le nuove associazioni di molecole ad attività diretta anti-HCV possono essere iniziate prima o in concomitanza con la terapia immunosoppressiva. Non vi sono ancora dati disponibili relative alle potenziali interazioni farmacologiche, per le quali sono richiesti studi sulle popolazioni con duplice patologia.

### CONCLUSIONI

Nonostante non vi siano dati sull'uso delle terapie antivirali "interferon-free" nei pazienti con patologie reumatologiche associate all'infezione da HCV, l'estrema efficacia e tollerabilità rispetto ai regimi a base di interferone ne suggeriscono l'uso in prima linea (prima di un trattamento con farmaci immunosoppressori) nei pazienti con forme lievi-moderate di malattia infiammatoria reumatologica nei quali procrastinare per 12 settimane la terapia immunosoppressiva rappresenti un rischio non elevato.

Nei pazienti in cui vi sia maggiore urgenza di iniziare una terapia con farmaci biologici, può essere ragionevole discutere con il paziente rischi e benefici di una possibile associazione di farmaci antivirali interferon-free e DMARDS. Pur in assenza di studi randomizzati, l'associazione di terapia antivirale e immunosoppressiva appare l'opzione migliore per i pazienti con forme gravi di malattia reumatologica HCV-correlata, quale ad esempio la crioglobulinemia mista con manifestazioni d'organo. I dati esistenti si riferiscono all'associazione di rituximab con Peg-IFN e ribavirina con tassi di risposta clinica di circa il 70% (32, 33, 50, 51). In alternativa, nelle forme più gravi gli esperti suggeriscono l'uso di rituximab o ciclofosfamide e in seguito l'aggiunta della terapia antivirale (16, 19, 25, 26). Studi con regimi interferon-free in associazione ai DMARDS potranno dimostrarne l'efficacia e la tollerabilità anche nelle forme più complicate in cui l'uso dell'interferone era contrindicato.

### BIBLIOGRAFIA

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-15.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205-19.
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 53: 650-7.
4. Rivera J, Garcia-Monforte A, Pineda A, Millan Nunez-Cortes J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999; 26: 420-4.
5. Barbosa VS, Silva NA, Martins RM. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 801-5.
6. Su FH, Wu CS, Sung FC, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS ONE* 2014. doi:10.1371/journal.pone.0113579
7. Agmon-Levin N, Ram M, Barzilai O, Porat-Katz BS, Parikman R, et al. (2009) Prevalence of hepatitis C serum antibody in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 32: 261-6.
8. Mailliefert JF, Muller G, Falgarone G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 635-7.
9. Hsu FC, Starkebaum G, Boyko EJ, Dominitz JA. Prevalence of rheumatoid arthritis and hepatitis C in those age 60 and older in a US population based study. *J Rheumatol* 2003; 30: 455-8.
10. Csepregi A, Poor G, Nemesanszky E. Hepatitis C virus and rheumatoid arthritis: further pieces to the puzzle. *J Rheumatol* 2004; 31: 1016-7.

11. Yilmaz N, Karadag O, Kimyon G, et al Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. *Eur J Rheumatol* 2014; 1: 51-4.
12. Varache S, Narbonne V, Jousse-Joulin S, et al. Is routine viral screening useful in patients with recent-onset polyarthritis of a duration of at least 6 weeks? Results from a nationwide longitudinal prospective cohort study. *Arthritis Care & Research* 2011; 63: 1565-70.
13. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 215.
14. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller- Ziegler L. Safety of anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006; 45: 1294-7.
15. Pyrpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimi-chailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 403-4.
16. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-7.
17. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Hue-de G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 788-9.
18. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 2416-20.
19. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Sato H, Murakami S, Nakano M, et al. Effect of etanercept and entecavir in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: a review of the literature. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1059-63.
20. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 625-39.
21. Kaser TH, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int* 2006; 26: 1029-39.
22. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 315-22.
23. Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L, et al. Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 290-3.
24. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-84.
25. Cacoub P, Delluc A, Saadoun A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 283-7.
26. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 842-6.
27. De Vita S, Quartuccio L, Fabris M. Rituximab in mixed cryoglobulinemia: increased experience and perspectives. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (Suppl. 1): S122-8.
28. Chen YM, Chen HH, Chen YH, et al. A comparison of safety profiles of tumour necrosis factor inhibitors and rituximabtherapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C. *Ann Rheum Dis Month* 2014 (epub ahead of print).
28. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.
29. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34.
30. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
31. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, et al. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1431-6.
32. Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus related vasculitis: a long-term follow-up study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2531-40.
33. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, et al. Rituximab may form a complex with IgM K mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3848-55.
34. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315-22.
35. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risk of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infection. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 619-25.
36. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl. 2): ii18-ii24.



37. Ferri C, Ferraccioli GF, Ferrari D, *et al.* Safety of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008; 35: 1944-9.
38. Fleischmann RM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: focus on rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 265-80.
39. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, *et al.* Long term treatment of rheumatoid arthritis with rituximab. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 591-4.
40. Ioannou Y, Isenberg D. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1431-42.
41. Conlon KC, Urba WJ, Smith JWD, Steis RG, Longo DL, Clark JW. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990; 65: 2237-42.
42. Yang D, Arkfeld D, Fong TL. Development of anti-CCP-positive rheumatoid arthritis following pegylated interferon- $\alpha$ 2a treatment for chronic hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2010; 37: 1777.
43. Izumi Y, Komori A, Yasunaga Y, *et al.* Rheumatoid Arthritis following a Treatment with IFN-alpha/Ribavirin against HCV Infection. *Intern Med* 2011; 50: 1065-8.
44. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 1740-51.
45. Michot JM, Canioni D, Driss H, *et al.* Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol* 2014.



## **RECENTI ACQUISIZIONI NELL'IMAGING**

*Moderatori: W. Grassi (Jesi, AN), R. Perricone (Roma)*

- **Ecografia**  
*A. Iagnocco (Roma)*
- **Risonanza magnetica**  
*E. Scarano (Potenza)*
- **PET-TAC**  
*A. Versari (Reggio Emilia)*
- **Capillaroscopia**  
*M. Cutolo (Genova)*

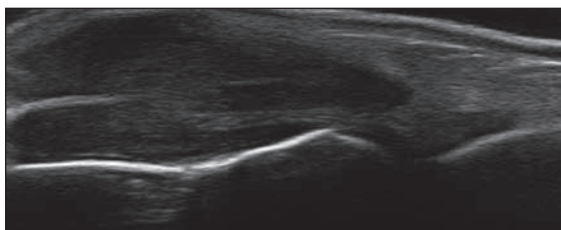
# ECOGRAFIA

A. IAGNOCCO

*Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche: Reumatologia, Sapienza Università di Roma*

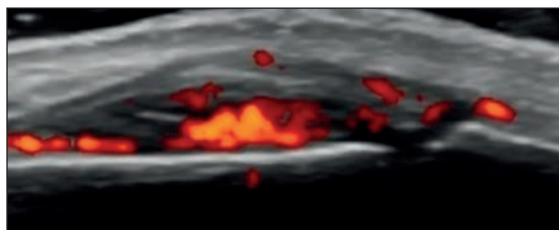
Nel corso degli ultimi anni, una crescente evidenza scientifica ha dimostrato che, nelle malattie reumatiche, una diagnosi precoce ed un trattamento efficace instaurato sin dalle fasi iniziali di malattia, migliorano il controllo dei sintomi e lo stato funzionale, come pure la comparsa e l'evoluzione del danno strutturale (1-3). D'altro canto, i recenti progressi nella terapia delle malattie infiammatorie croniche, con la disponibilità di farmaci in grado di controllare il processo flogistico e prevenire la disabilità, hanno posto grande enfasi sull'importanza di una diagnosi precoce di malattia.

In tale contesto, le recenti acquisizioni nell'imaging reumatologico, con lo sviluppo di nuove tecnologie e la produzione di apparecchiature altamente sofisticate, come pure l'applicazione di definizioni specifiche di patologia e l'utilizzazione di protocolli di tecnica standardizzati, hanno posto in evidenza il ruolo di primo piano dell'ecografia muscolo-scheletrica nella valutazione di un ampio spettro di quadri patologici correlati a svariate patologie reumatiche. Ciò è legato a numerose peculiarità di tale metodica di imaging, prima tra tutte l'evidenza della sua più elevata sensibilità, rispetto alla valutazione clinica, nel rilievo della flogosi a carico dei tessuti articolari e peri-articolari, con la capacità di dimostrare anche quadri di sinovite subclinica in pazienti in remissione, come pure di evidenziare la presenza di manifestazioni infiammatorie anche in articolazioni asintomatiche di pazienti con malattia attiva (4-6). Grazie all'utilizzazione delle metodiche Doppler, inoltre, l'ultrasonografia rileva fenomeni di ipervascolarizzazione

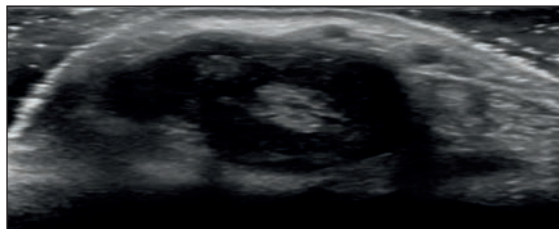


**Figura 1** - Ecografia della II articolazione metacarpofalangea (mano destra) di un paziente con artrite reumatoide. Presenza di ipertrofia sinoviale e versamento articolare, come per sinovite.

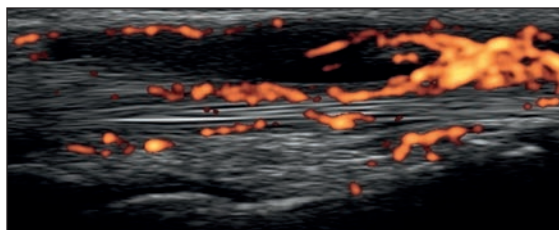
tissutale, sin dalle fasi precoci di malattia come pure durante il follow up, dimostrando quindi la presenza e l'eventuale persistenza di una attività infiammatoria articolare e peri-articolare (7-9). L'ecografia, inoltre mostra manifestazioni di danno strutturale osseo con una sensibilità superiore all'esame radiografico standard ed rileva fenomeni di danno tendineo e legamentoso, i quali appaiono



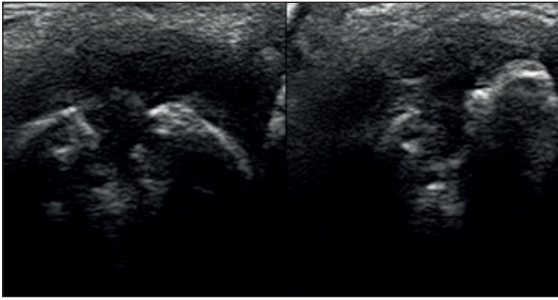
**Figura 2** - Ecografia della II articolazione metacarpofalangea della mano sinistra in una paziente con artrite psoriasica. Il power Doppler mostra fenomeni di elevata ipervascolarizzazione a carico del tessuto sinoviale ipertrofico, come per sinovite attiva.



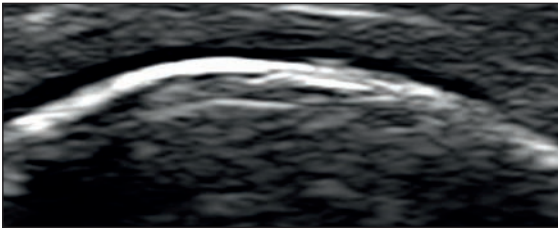
**Figura 3** - Ecografia del tendine dell'estensore ulnare del carpo (scansione trasversale) a livello del polso destro in una paziente con artrite reumatoide. Evidenza di versamento ed ipertrofia sinoviale locale, come per tenosinovite.



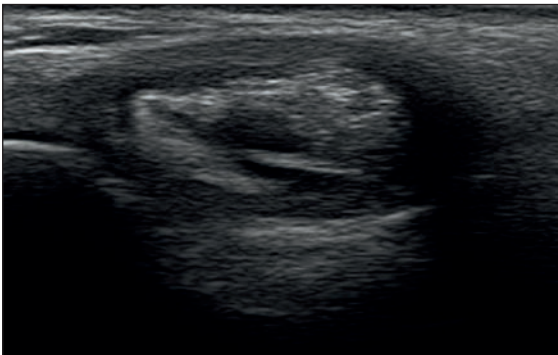
**Figura 4** - Ecografia del polso in paziente con artrite reumatoide (scansione longitudinale). L'applicazione del power Doppler evidenzia la presenza di vascolarizzazione patologica all'interno della guaina tendinea e nel contesto delle fibre tendinee del IV canale degli estensori, come per tenosinovite attiva.



**Figura 5** - Ecografia della II articolazione metacarpofalangea della mano sinistra in un paziente con artrite reumatoide. Evidenza ecografica di manifestazioni erosive a carico della corticale ossea della testa metacarpale.



**Figura 6** - Ecografia della II testa metacarpale (mano destra) in una paziente con artrite reumatoide. Evidenza di riduzione di spessore ed irregolarità delle superfici della cartilagine ialina.



**Figura 7** - Ecografia del tendine dell'estensore ulnare del carpo (scansione trasversale) in un paziente con artrite reumatoide. Evidenza ecografica di tenosinovite e lesioni multiple delle fibre tendinee.

anch'essi direttamente correlati alla presenza ed alla persistenza di una attività flogistica locale. L'ecografia quindi ha assunto, nel corso degli ultimi anni, un ruolo di primo piano nella diagnostica di malattia, nella stratificazione dei pazienti a rischio di patologia aggressiva come pure nel monitoraggio dei diversi tipi di trattamento. In particolare, essa è dotata di elevata sensibilità nel rilievo di quadri patologici a carico delle strutture muscolo-scheletriche periferiche, visualizzando i segni di un processo flogistico articolare e periarticolare

(Fig. 1-4), differenziando le forme attive da quelle inattive di infiammazione locale (Fig. 1-4), come pure dimostrando la presenza di manifestazioni di danno strutturale a carico dell'osso, della cartilagine ialina e dei tendini (Fig. 5-7).

L'ecografia è dotata di una vasta gamma di vantaggi rispetto ad altre modalità di imaging, come il costo limitato, la facile ripetibilità e la possibilità di essere utilizzata direttamente dal reumatologo nel corso della valutazione clinica del paziente reumatico, consentendo quindi una valutazione multi-distrettuale ed il rilievo di quadri patologici a carico di strutture anatomiche articolari e peri-articolari interessate in diverse malattie reumatiche (1). La possibilità, inoltre, di eseguire procedure locali in ecoguida, amplifica le applicazioni diagnostiche e terapeutiche di tale metodica di imaging.

## BIBLIOGRAFIA

1. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F et al. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 1890-6.
2. Wakefield R, D'Agostino MA, Naredo E et al. After treatment-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis* 2012;71: 799-803.
3. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
4. Patil P, Dasgupta B. Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012; 4: 341-55.
5. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A et al. OMERACT Ultrasound Group. The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007; 34: 848-51.
6. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, et al. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1590-5.
7. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894-8.
8. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Very early (<4 months) treatment with combination etanercept (etn) and methotrexate (mtx) produces significantly better remission rates: results from the COMET study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl. 3): 57.
9. Thiele RG. Ultrasonography applications in diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 259-75.

---

# RISONANZA MAGNETICA

E. SCARANO

*Unità Operativa di Radiologia, Azienda Ospedaliera Regionale S. Carlo di Potenza*

La Risonanza Magnetica (RM) negli ultimi anni ha subito notevoli progressi sia nell'hardware che nei software ottenendo un significativo miglioramento della qualità delle immagini e una riduzione della durata dell'esame, divenendo una metodica sempre più utilizzata in campo reumatologico.

Sono indiscussi i suoi pregi nella diagnosi precoce delle malattie reumatiche ma sta assumendo sempre più importanza l'utilizzo come strumento per il monitoraggio della terapia e per la definizione della prognosi. In tale contesto si inseriscono i metodi di scoring con Risonanza Magnetica che vengono sempre più utilizzati, non solo nei centri di ricerca.

La possibilità di ottenere voxel isotropici, ossia di dimensioni simili sui tre assi dello spazio, inferiori ai 2 mm, consente di produrre immagini con una risoluzione spaziale paragonabile a quella ottenibile con la Tomografia Computerizzata (TC) consentendo di entrare a studiare dettagli microscopici in qualsiasi piano dello spazio, grazie alle ricostruzioni multiplanari (MPR). L'associazione di elevata risoluzione spaziale e di contrasto e l'assenza di radiazioni ionizzanti ne fanno la metodica di secondo livello da preferire in molte situazioni diagnostiche dubbie.

L'utilizzo di bobine dedicate ad alta risoluzione (microcoil) si sta rilevando fondamentale nella valutazione eziopatogenetica delle malattie reumatiche e dall'altro lato lo studio con esami whole-body consentirà di risolvere il problema della panoramicità degli esami di RM.

L'imaging RM in diffusione, l'esame dinamico e la perfusione con mezzo di contrasto rappresenteranno in futuro utili ausili diagnostici per la diagnosi ed il follow-up dopo terapia.

Sono molteplici inoltre le applicazioni della RM per la valutazione delle alterazioni extra-articolari, ad esempio le recenti acquisizioni in risonanza cardiaca si stanno rilevando utili per caratterizzare e quantificare la fibrosi miocardica, conseguenza di

molte patologie reumatiche (in particolare le connettiviti), oppure l'utilizzo dell'angio-RM per valutare l'interessamento vasculitico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thomas C. Lauenstein, and Richard C. Semelka. Emerging Techniques: Whole-Body Screening and Staging With MRI. *Journal of Magnetic resonance Imaging* 2006; 24: 489-98.
2. Ann-Kathrin Mager, C.E. Althoff, J Sieper, B Hamm, Kay-Geert A. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis. *Hermann. European Journal of Radiology* 2009; 71: 182-8.
3. Weber U, Maksymowych WP, et al. Validation of Whole-Body Against Conventional Magnetic Resonance Imaging for Scoring Acute Inflammatory Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients With Spondyloarthritis *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2009; 7: 893-9.
4. Sabine Weckbach. Whole-body MR imaging for patients with rheumatism. *European Journal of Radiology* 2009; 70: 431-41.
5. Ai Lyn Tan, Andrew J. Grainger, Steven F. Tanner, Paul Emery, Dennis McGonagle. A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study of Distal Interphalangeal Joint Arthropathy in Psoriatic Arthritis and Osteoarthritis *Arthritis & Rheumatism* 2006; 4: 1328-33.
6. Grainger AJ, Farrant JM, O'Connor PJ, Tan AL, Tanner S, Emery P, D. McGonagle. MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive? *Skeletal Radiol* 2007; 36: 737-45.
7. Ai Lyn Tan, Eiji Fukuba, Nicola Ann Halliday, Steven F Tanner, Paul Emery, Dennis McGonagle. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis* 2014; 0: 1-5.
8. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best practice & research clinical Reumatology* 2002; 4: 573-604.
9. Ostergaard M, Poggenborg RP, Axelsen MB, Pedersen SJ. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis-how to quantify findings and measure response. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 637-57.

10. Ai T1, Yu K, Gao L, Zhang P, Goerner F, Runge VM, Li X. Diffusion tensor imaging in evaluation of thigh muscles in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Br J Radiol* 2014; 87: 20140261.
11. Okamoto Y, Kemp GJ, Isobe T, Sato E, Hirano Y, Shoda J, Minami M. Changes in diffusion tensor imaging (DTI) eigenvalues of skeletal muscle due to hybrid exercise training. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 1297-300.
12. Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernández-Reyes P, Montero-Duarte K, Martínez-Reyes C, Reyes-Utrera C, Vazquez-La Madrid J, Morales-Blanhir J, Núñez-Álvarez C, Cabiedes-Contreras J. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 647-54.9.
13. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 545-54.

# PET-TAC

A.VERSARI<sup>1</sup>, M. SOLLINI<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera S.Maria Nuova IRCCS di Reggio Emilia;

<sup>2</sup>Unità di Medicina Nucleare, IRCCS MultiMedica Sesto San Giovanni (MI);

<sup>3</sup>Consulente per la ricerca presso la Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova IRCCS di Reggio Emilia

## INTRODUZIONE ED ASPETTI TECNICI

A partire dagli anni 1970, le applicazioni sviluppate in alcuni Centri determinano la nascita della tomografia a emissione di positroni (PET) come metodica di *imaging* e l'avvio dello sviluppo tecnologico che conduce i radionuclidi emettitori di positroni fuori da un contesto di pura ricerca verso un ambito applicativo clinico. Questo settore si è dimostrato fortemente innovativo sia dal punto di vista tecnologico che della ricerca di base e applicata. In particolare, sono stati compiuti progressi formidabili nello sviluppo (in termini di risoluzione spaziale, efficienza e sensibilità) della tecnologia PET e di radionuclidi a breve emivita che rendono possibile l'impiego di traccianti emettitori di positroni come il carbonio-11 (<sup>11</sup>C), l'azoto-13 (<sup>13</sup>N), e il fuoro-18 (<sup>18</sup>F) (1, 2). La PET è una tecnica di medicina nucleare in "emissione", che permette la misura *in vivo* della concentrazione locale di un determinato radio farmaco (3).

Il progresso tecnologico legato all'integrazione dello scanner PET con un sistema per tomografia assiale computerizzata (TC) ha determinato notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo delle due tecniche separatamente. Un sistema "ibrido" PET/TC non

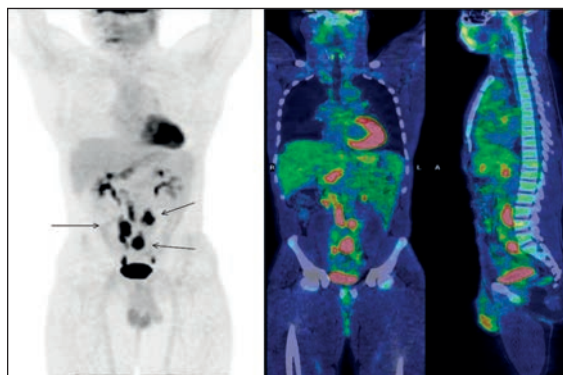


Figura 1 - 18F-FDG PET/CT in paziente con febbre di ndd: Tubercolosi addominale.

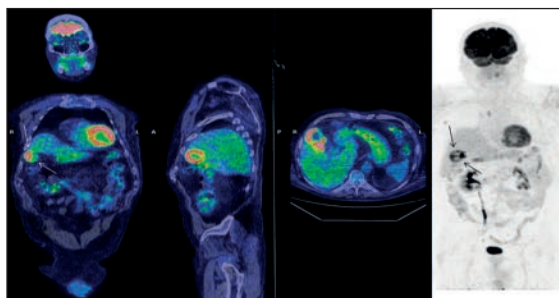


Figura 2 - 18F-FDG PET/CT in paziente con febbre di ndd: Colecistite.

solo integra due sistemi complementari ma, per l'utilizzo che se ne può fare, rappresenta un nuovo strumento di *imaging* tanto che la rivista *Time Magazine* lo ha definito "l'invenzione medica dell'anno". Combinando i due strumenti in un unico sistema è possibile infatti ottenere quasi simultaneamente dati funzionali (PET) e morfologici (TC), è altresì possibile utilizzare le informazioni sui coefficienti di attenuazione ricavati tramite la TC per effettuare la correzione per attenuazione dei dati PET e per la correzione delle limitazioni della PET (ad esempio nel calcolo del *Maximum Standardized Uptake Value* o  $SUV_{max}$ ) (4).

La valutazione delle immagini nella pratica clinica viene solitamente eseguita in modo qualitativo e/o semi-quantitativo. L'analisi qualitativa che permette di classificare il grado di captazione del tracciante in lieve, moderato ed intenso viene valutata confrontando la captazione del radiofarmaco presente nell'area di interesse (patologica) ed in un'area presa come riferimento (es. mediastino, fegato,...) mentre gli indici semi-quantitativi più utilizzati (soprattutto per il [<sup>18</sup>F]FDG), il  $SUV_{max}$  e  $SUV_{medio}$  sono attendibili e riproducibili solo se vengono rigorosamente rispettate determinate procedure relative alla preparazione del paziente, alla somministrazione del tracciante, all'acquisizione ed elaborazione dell'esame (5).

Il rispetto di tali procedure ha un ruolo fonamen-



tale soprattutto per tutte quelle applicazioni cliniche, prevalentemente oncologiche, in cui la PET/TC (generalmente con [ $^{18}\text{F}$ ]FDG) è utilizzata per la valutazione della risposta alla terapia. In genere, le variazioni del SUV in termini percentuali sono preferite rispetto a quelle in termini assoluti per stimare se la terapia ha conseguito una risposta (totale o parziale), se è stabile oppure, è in progressione. Una riduzione del SUV post-terapia superiore al 20% rispetto al valore pre-terapia è stata proposta come soglia di valutazione, considerando che la riproducibilità nel calcolo di tale parametro può presentare un errore metodologico nell'ordine del 10%; tuttavia, nella maggior parte degli studi clinici le riduzioni post-terapia di SUV che si associano a una migliore prognosi a lungo termine sono quelle che superano la soglia del 30-35% (6).

La facilità di esecuzione dell'esame, relativamente rapido e ben tollerato dal paziente, assieme alle elevate performances diagnostiche (in termini di riproducibilità, sensibilità, specificità ed accuratezza), alla pressoché totale assenza di controindicazioni assolute (tranne lo stato di gravidanza) ed alla disponibilità di innumerevoli radiofarmaci che "marcano" diversi processi molecolari (es. metabolismo glucidico, ipossia, recettori per la somatostatina) hanno determinato la diffusione dell'esame PET e PET/TC nella pratica clinica.

## RADIOFARMACI

La caratteristica della breve e talora brevissima emivita dei radiofarmaci emittitori di positroni (nell'ordine dei minuti) ha rappresentato e tuttora rappresenta un aspetto chiave della metodica PET. Infatti, se da un lato impone tempi di sintesi brevi e procedure ottimizzate di preparazione, il rapido decadimento fisico implica altresì una riduzione del carico radiodosimetrico al paziente studiato, l'assenza sostanziale di rifiuti radioattivi, e la possibilità di applicare protocolli clinici che prevedano somministrazioni ripetute (test/re-test).

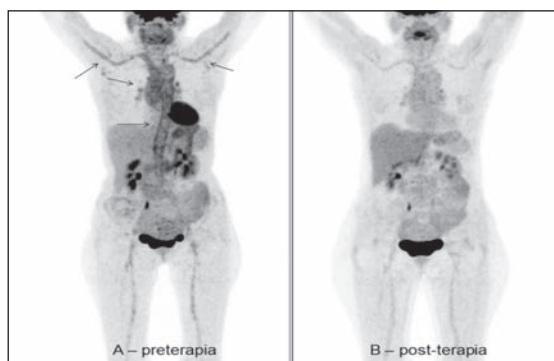
Da un punto di vista puramente radiochimico/radiofarmaceutico è stato fondamentale sviluppare metodiche capaci di ottenere dei prodotti molto vicini alle caratteristiche del tracciante "ideale", in cui la quantità di prodotto somministrato risulta minima (elevata radioattività specifica) ed è conseguentemente ridotta (se non del tutto eliminata) la possibile tossicità del composto marcato e l'eventualità di un effetto farmacodinamico nel soggetto studiato (7, 8). In teoria, i radionuclidi  $^{13}\text{N}$

e  $^{18}\text{F}$  possono essere utilizzati per la marcatura di qualsiasi substrato; in realtà, la possibilità di preparare una determinata molecola marcata dipende da una serie di fattori. L'insieme di queste valutazioni, frutto molto spesso di un intenso lavoro sperimentale, determina la fattibilità e il successo clinico e applicativo di un radiofarmaco (9).

Attualmente il radiofarmaco più utilizzato nella pratica clinica è il 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ FDG), un analogo del glucosio che dopo internalizzazione nelle cellule, viene fosforilato a  $^{18}\text{F}$ FDG-6- $\text{PO}_4$ .

Tale composto non entrando in nessuna delle successive tappe del **metabolismo glucidico**, si accumula nello spazio intracellulare. L'accumulo maggiore del radiofarmaco caratterizza i tessuti ad elevata attività glicolitica, come la sostanza grigia del cervello ed il miocardio in determinate condizioni metaboliche, le cellule neoplastiche e quelle infiammatorie/infettive. Per queste ragioni un esame con  $^{18}\text{F}$ FDG richiede il digiuno (da almeno 4-6 ore), adeguati valori di glicemia (si raccomandano nella pratica clinica valori  $<200$  mg/dL) e la sospensione di insulina o antidiabetici orali nelle 4-6 ore precedenti l'esecuzione dell'esame stesso (10).

Le caratteristiche chimico-fisiche proprie di questo tracciante lo rendono il radiofarmaco PET attualmente più utilizzato nella pratica clinica trovando indicazione in patologie oncologiche, neurologiche, cardiache e flogistico-infettive. L'eliminazione del radiofarmaco avviene prevalentemente per via renale (circa il 20% dell'attività iniettata è escreto con le urine nelle 2 ore successive alla somministrazione) pertanto il fisiologico accumulo del tracciante a carico delle vie escrettrici urinarie (rene, uretere, vescica ed uretra) non consente un'adeguata valutazione di tali organi (11, 12).



**Figura 3** -  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT: Vasculite dei grossi vasi, preterapia (A) e post-terapia (B) con buona risposta al trattamento.

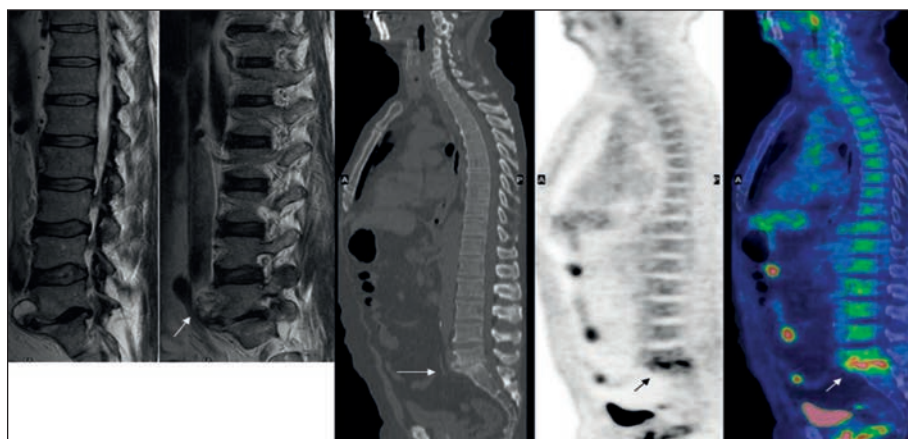


Figura 4 - 18F-FDG PET/CT: Spondilodiscite.

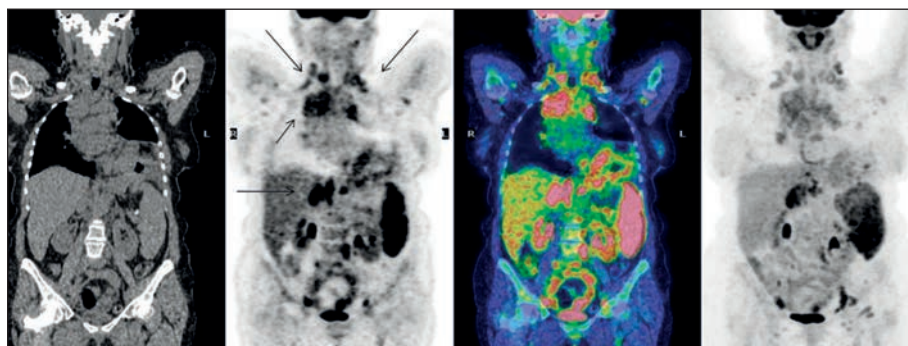


Figura 5 - 18F-FDG PET/CT: Sarcoidosi diffusa.

### APPLICAZIONI CLINICHE NELLE PATOLOGIE INFIAMMATORIE

Nella pratica clinica corrente il radiofarmaco PET utilizzato nello studio delle patologie infiammatorie-infettive è l' $^{18}\text{F}$ FDG che, come documentato dal crescente numero di lavori pubblicati in letteratura, offre un reale vantaggio in alcune patologie flogistiche (13, 14). Tuttavia, nello studio delle flogosi acute o croniche (in particolare per la valutazione delle infezioni protesiche e/o post-chirurgiche) si deve tener conto dei possibili casi falsi positivi (es. artefatti da ipercorrezione derivanti dalla presenza di materiale metallico, componente flogistica asettica reattiva da corpo estraneo che può persistere per anni, ecc...), pertanto il significato della captazione di  $^{18}\text{F}$ FDG deve essere attentamente valutato poiché non è sempre attribuibile ad una localizzazione infiammatoria/settica (15). Per l'elevata sensibilità della metodica, le principali indicazioni all'uso della  $^{18}\text{F}$ FDG-PET o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/TC nell'ambito delle flogosi sono la febbre di ndd, le vasculiti, la spondilodiscite e la sarcoidosi (brevemente trattate di seguito), ma per il suo elevato valore predittivo negativo, tenendo conto di

specifici criteri interpretativi, l'esame può essere impiegato anche in altre patologie acute (es. endocarditi e infezioni di *device* cardiaci, infezioni di protesi vascolari, ecc.) o croniche (es. infezioni osteo-muscolari, artrite reumatoide, aterosclerosi, ecc.). Evidenze crescenti sono state pubblicate sull'uso della  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/TC nella diagnosi di osteomielite nel piede diabetico, da cui emerge l'utilità di questa metodica per la diagnosi differenziale tra osteoartropatia di Charcot e presenza di osteomielite (sia in condizioni normali che in presenza di ulcere) (16-19).

**Febbre di ndd:** la  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/TC è indicata quando non si sospetti un'origine settica della febbre (in questo caso infatti la scintigrafia con leucociti marcati sarebbe l'esame più appropriato) e si ritengano più probabili le altre ipotesi diagnostiche (infezione, infiammazione, vasculite, neoplasia), nei casi in cui dopo una scintigrafia con leucociti marcati negativa non sia stata chiarita la natura della febbre, o nel caso in cui le condizioni del paziente richiedano una procedura rapida (Fig. 1 e 2). Nella febbre di ndd, tutte le aree di aumentata captazione del radiofarmaco vanno prese in considerazione va-

lutando le possibili ipotesi diagnostiche che dovrebbero essere descritte nel referto indicando anche, qualora possibile, la più probabile. Questa possibilità è legata anche ad un attento confronto con le indagini morfologiche disponibili avvalendosi quando necessario del supporto di un radiologo. I valori di utilità diagnostica riportati in letteratura nella febbre di ndd sono compresi tra il 16% ed il 69% per la [<sup>18</sup>F]FDG-PET e tra il 42% e l'89% per la [<sup>18</sup>F]FDG-PET/TC (20-22).

**Vasculiti:** la [<sup>18</sup>F]FDG-PET/TC è indicata per confermare il sospetto clinico-strumentale di malattia (dopo indagini di primo e secondo livello), per valutare le sedi e l'estensione del processo infiammatorio, l'attività di malattia e la risposta alla terapia (23) (Fig. 3). Nonostante esistano diversi criteri qualitativi e semi-quantitativi per la valutazione del grado di captazione vascolare (e conseguentemente dell'attività di malattia), quello più utilizzato nella pratica clinica è quello che identifica 4 gradi di captazione confrontando l'attività vascolare con la fisiologica captazione epatica del tracciante (0: no captazione; 1: vaso < fegato; 2: vaso = fegato; 3: vaso > fegato) (24). Secondo questo score, solo una captazione di grado 2-3 è considerata relativamente specifica per vasculite (per le arterie femorali solo una captazione di grado 3 è da considerare patologica) mentre il grado 1 può essere sospetto in assenza di specifica terapia medica (durante adeguata terapia potrebbe anche essere espressione di rimodellamento della parete vascolare e non di attività di malattia) (25).

**Spondilodiscite:** la [<sup>18</sup>F]FDG-PET/TC può essere scelta come prima indagine in caso di sospetta spondilodiscite ematogena in presenza di bassa probabilità di malattia, di sospetta spondilodiscite post-chirurgica, nel monitoraggio della risposta alla terapia e nel sospetto di ripresa di malattia (26, 27) (Fig. 4).

**Sarcoidosi:** la [<sup>18</sup>F]FDG-PET/TC può essere utilizzata per la valutazione dello stato di attività della malattia, per l'identificazione della sede delle localizzazioni e dell'estensione di malattia, per la pianificazione ed il monitoraggio della risposta alla terapia (28) (Fig. 5).

#### Lecture consigliate

Iung B, Erba PA, Petrosillo N, et al. Common diagnostic flowcharts in infective endocarditis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 55-65.

Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNM-MI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J. Nucl. Med* 2013; 54: 647-58.

Jutte P, Lazzeri E, Sconfienza LM, et al. Diagnostic flowcharts in osteomyelitis, spondylodiscitis and prosthetic joint infection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 2-19.

Raccomandazioni procedurali Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) disponibili al sito [www.aimn.it/?page\\_id=994](http://www.aimn.it/?page_id=994)

Lazzeri E, Signore A, Erba PA, Prandini N, Versari A, D'Errico G, Mariani G, eds. *Radionuclide Imaging of Infection and Inflammation. A Pictorial Case-Based Atlas*. NY: Springer Science Business Media, Inc. 2013.

Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia, 2010.

#### BIBLIOGRAFIA

- Lorenzoni A, Orsini F, Salvadori P. Radiofarmaci per tomografia. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 93-119.
- Belcari N, Guerra A Del. Il tomografo PET e PET/TC. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 253-78.
- Belcari N, Guerra A Del. Il tomografo PET e PET/TC. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 253-78.
- Belcari N, Guerra A Del. Il tomografo PET e PET/TC. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 253-78.
- [www.aimn.it/publicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_oncologia.pdf](http://www.aimn.it/publicazioni/LG/RP_AIMN_oncologia.pdf)
- Volterrani D, Erba PA, Boni R, Biggi E, Mariani G. Tecniche diagnostiche PET in oncologia. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 767-826.
- Lorenzoni A, Orsini F, Salvadori P. Radiofarmaci per tomografia. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 93-119.
- Belcari N, Guerra A Del. Il tomografo PET e PET/TC. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 253-78.
- Lorenzoni A, Orsini F, Salvadori P. Radiofarmaci per tomografia. *Fondamenti di Medicina Nucleare* In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer Verlag Italia 2010; 93-119.

10. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014; 42: 328-54.
11. Lorenzoni A, Orsini F, Salvadori P. Radiofarmaci per tomografia. *Fondamenti di Medicina Nuclucleare In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. Fondamenti di Medicina Nucleare. Springer Verlag Italia* 2010; 93-119.
12. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_oncologia.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_oncologia.pdf)
13. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
14. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J. Nucl. Med* 2013; 54: 647-58.
15. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
16. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
17. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J. Nucl. Med* 2013; 54: 647-58.
18. Jutte P, Lazzeri E, Sconfienza LM, et al. Diagnostic flowcharts in osteomyelitis, spondilodiscitis and prosthetic joint infection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 2-19.
19. Iung B, Erba PA, Petrosillo N, Lazzeri E. Common diagnostic flowcharts in infective endocarditis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 55-65.
20. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
21. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J. Nucl. Med* 2013; 54: 647-58.
22. Iung B, Erba PA, Petrosillo N, Lazzeri E. Common diagnostic flowcharts in infective endocarditis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 55-65.
23. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
24. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 730-6.
25. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
26. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)
27. Jutte P, Lazzeri E, Sconfienza LM, et al. Diagnostic flowcharts in osteomyelitis, spondilodiscitis and prosthetic joint infection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 2-19.
28. [www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_infezioni.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf)

---

# CAPILLAROSCOPIA

M. CUTOLO

*Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova*

I risultati nella pratica clinica delle malattie reumatiche, ottenuti tramite la tecnica diagnostica della capillaroscopia (CAP) periungueale negli ultimi anni sono divenuti notevoli. A conferma dell'attuale crescente interesse, su circa 1050 lavori dedicati alla CAP dal 1947 ad oggi (PubMed), circa 260 sono stati pubblicati nei soli ultimi 4 anni (2012-15).

Accanto alla totale sicurezza di impiego ed alla qualità di immagini dirette, che sono quantizzabili e raccolte con sistemi software avanzati, la CAP permette oggi una diagnosi differenziale tra fenomeno di Raynaud's primario e secondario, validata ad ogni livello.

Quindi, la introduzione per la prima volta nel 2013 della CAP tra i criteri classificativi della sclerosi sistemica, da parte dell'EULAR e dell'ACR, ha consentito tra l'altro un significativo aumento della sensibilità e specificità degli stessi.

Accanto alla sensibilità diagnostica qualitativa della CAP, la valutazione di parametri capillaroscopici specifici, validati da studi internazionali (CAP study), come la conta del numero dei capillari, ha permesso di approntare indici prognostici di malattia, per esempio per il rischio di comparsa di ulcere cutanee nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Il tutto basato sulla valutazione CAP quantitativa della variazione numerica dei capillari del letto ungueale.

A tale proposito, è stato attualmente approntato un sistema di conta dei capillari automatizzato che permetterà di migliorare la performance degli studi intercentro.

Molto interessante il parallelismo tra I patterns capillaroscopici di gravità del danno microvascolare (CAP patterns "early, active, late") ed il danno del flusso sanguigno periferico valutato con tecniche laser doppler come il LASCA (in perfusion units). Esiste completa sovrapposizione tra entità del danno anatomico microvascolare (rilevato da CAP) e

danno funzionale microvascolare (microflusso rilevato da LASCA e laser doppler).

Inoltre, ad ogni singolo CAP pattern, si collega una serie di complicazioni cliniche sistemiche della malattie sclerodermica (ie danno polmonare o renale) che appaiono in relazione appunto alla severità del danno tissutale come evidenziabile dalla progressione dei CAP patterns.

Infine, da circa 15 anni, la CAP si è mostrata in grado di permettere di monitorare gli effetti di molte terapie per la sclerosi sistemica, essendo quantizzabile.

Recenti studi hanno permesso infatti di osservare "disease modifying activities" per alcuni farmaci in monoterapia e in terapia di combinazione nella sclerosi sistemica: proprio valutando la morfologia/numerosità capillaroscopica. Ma il cammino della CAP non si ferma qui.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cutolo M et al. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nature Rev Rheumatol* 2010; 6: 578-87.
2. Sulli A et al. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 821-5.
3. Ruaro B et al. Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 2015; 30;101: 82-85.
4. Sulli A et al. Correlations between nailfold microangiopathy severity, finger dermal thickness and fingertip blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Di.* 2014; 73: 247-51.
5. Cutolo M et al. Longterm effects of endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40: 40-5.
6. Cutolo M, Sulli A. Optimized treatment algorithms for digital vasculopathy in SSc. *Nature Rev Rheumatol* 2015; 11: 569-71.



## **POSTERS**

## P1 - P12 ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (1)

### LONG-TERM (104-WEEK) EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF APREMILAST, AN ORAL PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM A PHASE III, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL AND OPEN-LABEL EXTENSION (PALACE 1)

P1

M. Cutolo<sup>1</sup>, G. Schett<sup>2</sup>, A. Kavanaugh<sup>3</sup>, A.O. Adebajo<sup>4</sup>, D.D. Gladman<sup>5</sup>, J.J. Gomez-Reino<sup>6</sup>, S. Hall<sup>7</sup>, E. Lespessailles<sup>8</sup>, P.J. Mease<sup>9</sup>, K. Shan<sup>10</sup>, C.C. Hu<sup>10</sup>, J. Wollenhaupt<sup>11</sup>

<sup>1</sup>University of Genova; <sup>2</sup>University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, DE; <sup>3</sup>University of California of San Diego School of Medicine, La Jolla, CA; <sup>4</sup>University of Sheffield, UK; <sup>5</sup>Toronto Western Research Institute, Toronto, CA; <sup>6</sup>Hospital Clinico Universitario, Santiago, ES; <sup>7</sup>Monash University, Melbourne, AU; <sup>8</sup>University of Orleans, FR; <sup>9</sup>Swedish Medical Center and Washington School of Medicine, Seattle, WA; <sup>10</sup>Celgene Corporation, Warren, NJ; <sup>11</sup>Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg, DE

**Aim of the study.** PALACE 1 compared apremilast (APR) efficacy/safety with placebo (PBO) in patients with active psoriatic arthritis despite prior conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics. We report APR efficacy/safety over 104 weeks.

**Materials and Methods.** Patients were randomized (1:1:1) to PBO, APR 30 mg BID (APR30), or APR 20 mg BID (APR20) stratified by baseline DMARD use (yes/no). Patients whose swollen/tender joint counts (SJC/TJC) had not improved  $\geq 20\%$  at Week 16 were considered non-responders and required to be re-randomized (1:1) to APR30 or APR20 if initially randomized to PBO, or continued on the initial APR dose. At Week 24, all remaining PBO patients were re-randomized to APR30 or APR20. Double-blind APR treatment continued to Week 52; patients could continue APR up to an additional 4 years.

**Results.** 504 patients received  $\geq 1$  dose of PBO (n=168), APR30 (n=168), or APR20 (n=168). At Week 52, 53.2%/59.6% (APR30/APR20) of patients achieved modified ACR20 responses;  $\sim 80\%$  (285/344) of patients completing Week 52 were still receiving APR at the data cutoff during year 2. At Week 104, APR patients demonstrated sustained improvements in modified ACR20/50/70) response (APR30: 65.3%/34.0%/19.6%; APR20: 60.9%/32.4%/16.5%); SJC/TJC mean percent change (APR30: -77.3%/-71.0%; APR20: -

67.6%/-67.1%); Health Assessment Questionnaire-Disability Index mean change (APR30: -0.41; APR20: -0.31); 28-joint count Disease Activity Score (C-reactive protein) mean change (APR30: -1.84; APR20: -1.64); 28-joint count Disease Activity Score (C-reactive protein)  $< 2.6$  achievement (APR30: 38.9%; APR20: 32.9%); and 75%/50% reduction from baseline Psoriasis Area and Severity Index response (APR30: 29.6%/54.9%; APR20: 31.6%/52.6%). No new safety concerns occurred through Week 104. Nasopharyngitis and upper respiratory tract infection occurred in  $\geq 5\%$  of APR-exposed patients (Weeks  $>52$ - $\leq 104$ ); most adverse events (AEs) were mild/moderate with no long-term increase in incidence/severity. Diarrhea/nausea rates were lower in Weeks  $>52$ - $\leq 104$  (1.7%/1.2%) vs. Weeks 0 to  $\leq 52$  (15.3%/12.4%). Serious AEs occurred in 4.7% (APR30) and 6.4% (APR20) (Weeks  $>52$ - $\leq 104$ ). Fewer discontinuations due to AEs occurred during Weeks  $>52$ - $\leq 104$  (1.5%) vs. Weeks 0 to  $\leq 52$  (8.2%).

**Conclusions.** Over 104 weeks, APR demonstrated sustained, clinically meaningful improvements in psoriatic arthritis signs/symptoms, physical function, and psoriasis; had an acceptable safety profile; and was generally well tolerated.

**Keywords:** Apremilast, Long-term data, Efficacy and safety phase III.



## PERSISTENZA A QUATTRO ANNI IN TERAPIA CON FARMACI ANTI-TNF IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

P2

S. Lopriore<sup>1</sup>, R. Bucci<sup>2</sup>, M.G. Anelli<sup>1</sup>, C. Scioscia<sup>1</sup>, M. Fornaro<sup>1</sup>, G. Righetti<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIM, UO di Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari;

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria - Ospedali Riuniti, Foggia

**Scopo del lavoro.** L'avvento della terapia con anti-TNF ha costituito un importante progresso per la cura dell'artrite psoriasica (APs) e i dati presenti in letteratura ne confermano l'efficacia. Diversi studi sono stati condotti per dimostrare la persistenza in terapia con anti-TNF a lungo termine in pazienti affetti da Artrite Reumatoide, meno si conosce sulla sopravvivenza in terapia in pazienti affetti da APs. Obiettivo di questo studio è stato valutare la sopravvivenza in terapia a 48 mesi in un'ampia casistica di pazienti affetti da APs ad interessamento periferico, trattati con adalimumab (ADA), etanercept (ETA) ed infliximab (INF) e la possibile esistenza di fattori predittivi di sospensione della terapia.

**Materiali e Metodi.** Sono stati analizzati 349 (F 216) pazienti affetti da APs diagnosticata secondo i criteri CASPAR, naive al trattamento con farmaci biologici, che hanno iniziato terapia con farmaci anti-TNF (ADA 114, ETA 156, INF 79) dopo fallimento di 1-2 DMARDs tradizionali. Endpoint primario dello studio è stato di valutare la persistenza in terapia a 48 mesi. Endpoint secondario, la ricerca di eventuali predittori della sospensione della terapia. Lo studio della sopravvivenza è stato eseguito mediante l'analisi di Kaplan-Meier ed il confronto tra farmaci mediante log rank test. L'analisi della regressione logistica binaria multivariata è stata utilizzata per la ricerca dei predittori della sospensione della terapia.

**Risultati.** I pazienti avevano età di  $48,3 \pm 12$  anni, durata di malattia  $5,4 \pm 6$  anni, PASI  $5,8 \pm 6$ , HAQ  $1,2 \pm 0,7$ , TJC-68  $11,7 \pm 11$ , SJC-66  $3,1 \pm 5$ . La persistenza globale in terapia a 48 mesi di follow-up era di 47,3%, essendo significativamente maggiore quella dell'etanercept (54,5%) di quella dell'adalimumab (41,8%) o infliximab (47,3%) (log rank 0,02). La regressione logistica multivariata (età, sesso, durata di malattia, anti-TNF, TJC68, SJC66, co-terapia con glucocorticoidi o DMARDs) mostrava che solo il sesso femminile (OR 3,3 95% CI 1,67-6,59) e l'etanercept (OR 0,47 95% CI 0,18-0,89) correlavano con la sospensione della terapia.

**Conclusioni.** Dall'analisi della nostra coorte di pazienti affetti da APs emerge che circa il 47% di questi persiste in terapia con adalimumab, etanercept o infliximab, utilizzati in prima linea, a 48 mesi. Nessuna differenza si è rilevata nella sopravvivenza in terapia in relazione ad età, durata della malattia, TJC, SJC, uso concomitante di glucocorticoidi o DMARDs. In accordo con i dati di altri studi presenti in letteratura, il sesso femminile correla con un maggior rischio di interrompere terapia con anti-TNF, mentre emerge maggiore persistenza in terapia dei pazienti trattati con Etanercept.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Anti-TNF, Sopravvivenza in terapia.

## CITOCINE PRO-INFIAMMATORIE ED ANALISI COMPUTERIZZATA MORFOMETRICA DELLA MICROVASCOLARIZZAZIONE SINOVIALE E DELLE CINETICHE DELLA PERFUSIONE SINOVIALE CON ECOGRAFIA CON MEZZO DI CONTRASTO NELL'ARTRITE PSORIASICA

P03

L. Costa<sup>1</sup>, R. Stramare<sup>2</sup>, A. Coran<sup>2</sup>, E. Grisan<sup>3</sup>, E. Scagliori<sup>2</sup>, F. Caso<sup>4</sup>, F. Lunardi<sup>5</sup>, F. Oliviero<sup>4</sup>, F. Chieco Bianchi<sup>6</sup>, A. Scanu<sup>4</sup>, V. Beltrame<sup>2</sup>, M. Vezzù<sup>4</sup>, L. Cozzi<sup>4</sup>, R. Scarpa<sup>1</sup>, F. Calabrese<sup>5</sup>, J.M. Dayer<sup>7</sup>, L. Rubaltelli<sup>2</sup>, A. Doria<sup>4</sup>, L. Punzi<sup>4</sup>, U. Fiocco<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Napoli;

<sup>2</sup>Section of Radiology, Department of Medicine, University of Padova; <sup>3</sup>Department of Information Engineering, University of Padova;

<sup>4</sup>Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; <sup>5</sup>Surgical Pathology, University of Padova;

<sup>6</sup>Respiratory Pathophysiology Division, University of Padova; <sup>7</sup>Faculty of Medicine, University Medical Center, University of Geneva, CH

**Scopo del lavoro.** Analisi computerizzata morfometrica della microvascolarizzazione sinoviale e delle cinetiche della perfusione sinoviale con ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) di pazienti affetti da artrite psoriasica (AP).

**Materiali e Metodi.** L'esame ecografico era eseguito attraverso trasduttore lineare combinato con metodica CEUS e mezzo di contrasto di seconda generazione in 32 pazienti con gonartrite attiva, ad una settimana dalla biopsia artroscopica.

Table 1 - Correlazioni delle cinetiche della perfusione sinoviale (CEUS) e dell'analisi morfometrica della vascolarizzazione sinoviale (IHC) e dell'espressione delle citochine nel liquido sinoviale dei pazienti con artrite psoriasica inclusi nello studio.

Analisi della cinetica della perfusione (CEUS)	Analisi morfometrica (IHC)	Correlazioni	
		p	R
PEAK - intensità di segnale	CD105	0,36	0,03
β	CD105	-0,34	0,05
RT	CD31	0,42	0,01
	Livello delle interleuchine nel LS (Luminex)	p	R
RBV	IL-1β	-0,43	0,05
PEAK	IL-22	0,018	0,64
RT	IL-22	-0,61	0,22
PEAK - intensità di segnale	MIP-1α	-0,43	0,05
S	MIP-1α	-0,51	0,016
RBV	MIP-1α	-0,49	0,02

CEUS: ecografia con mezzo di contrasto; IHC: immunostochimica; β: frequenza di perfusione; RT: tempo di riempimento; LS: flusso ematico regionale; IL: interleuchina; MIP-1α: proteina antinfiammatoria macrofagica; S: slope.

L'analisi morfometrica computerizzata delle aree di ipervascolarizzazione macroscopica biopsiate riguardava l'indagine immunohistochimica (IHC) dell'espressione di CD45 (cellule mononucleate), CD31 (PECAM-1; densità vasale) e CD105 (vasi neoformati). L'analisi computerizzata CEUS riguardava i parametri perfusionali: flusso ematico regionale (RBV); Peak (PEAK) dell'intensità di segnale; frequenza di perfusione (Beta); slope (S); tempo di riempimento (RT). I livelli delle citochine IL-1beta, IL-6, IL-22 e MIP-1alpha nel LS erano misurati con piattaforma Luminex.

**Risultati.** Le correlazioni dei parametri CEUS, dell'IHC e dell'espressione delle citochine nel LS sono riportati in Tabella I. Il livello di IL-1beta era associato in modo diretto a quello di IL-6 nel LS, mostrando una relazione diretta con l'espressione immunohistochimica di CD31, CD105 e CD45 nella membrana sinoviale. Inoltre, venivano riscontrate correlazioni dirette tra i livelli di IL-6 con RBV e S, e tra IL-22 e PEAK. Relazioni inverse erano riscontrate tra IL-22 e RT, IL-1beta e Beta, e MIP-1alpha e S.

**Conclusioni.** Le relazioni tra la misura CEUS dell'RBV e la concentrazione di IL-6 nel LS, e quella tra il livello di IL-1beta e della densità della microvascolarizzazione, espressione di CD31 all'IHC, suggerisce il ruolo pro-angiogenico di IL-1beta e IL-6.

Data la loro attività sinergica nell'induzione delle cellule Th17, principali produttrici di IL-22 nell'AP, tali citochine possono essere implicate in modo anche indiretto nella neovascolarizzazione sinoviale, attraverso l'attivazione dell'asse IL-17/IL-23, come anche nella linfoangiogenesi sinoviale nell'AP.

L'induzione IL-22 mediata di MIP1alpha a livello endoteliale, e l'immigrazione transendoteliale delle cellule MNC, me-

diata dall'interazione fra PECAM-1 e MIP1alpha, suggeriscono un ruolo di IL-1beta, IL-6 e IL-22 anche nella particolare cinetica della perfusione sinoviale.

**Keywords:** *Artrite psoriasica, Ecografia, Immunohistochimica.*

## SINDROME METABOLICA E ARTRITE PSORIASICA: EFFETTI DELLA TERAPIA CON ANTI-TNFALFA SU INSULINO-RESISTENZA E PROFILO LIPIDICO

P04

R. Colia, A. Corrado, N. Maruotti, F. D'Onofrio, N. Santoro, A.M. Gaudio, F.P. Cantatore

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia

**Introduzione.** Il TNF- $\alpha$  è una citochina prodotta principalmente dei monocito-macrofagi che svolge un ruolo chiave nei processi patogenetici di diverse artriti croniche, tra cui l'artrite psoriasica (APs); il TNF- $\alpha$  è inoltre coinvolto nella regolazione del metabolismo lipidico e glucidico, in quanto è considerato uno dei fattori responsabili dell'aumento della resistenza insulinica e della dislipidemia, due elementi distintivi della sindrome metabolica, la cui frequenza risulta essere aumentata nei pazienti affetti da APs.

**Scopo dello studio.** Valutare gli effetti di differenti farmaci anti TNF- $\alpha$  sull'insulino-resistenza, sul profilo lipidico e sui livelli circolanti di adipokine in una casistica di pazienti affetti da artrite psoriasica (APs) e la correlazione con l'attività di malattia.

**Pazienti e Metodi.** Sono stati inclusi nello studio 66 pazienti affetti da APs, già in trattamento con Methotrexate, naïves per terapia con farmaci anti TNF- $\alpha$  di cui 23 in procinto di iniziare terapia con Adalimumab (ADA), 18 con Infliximab (IFX) e 25 con Etanercept (ETN). Come gruppo di controllo sono stati considerati 20 pazienti affetti da APs in terapia con MTX. Per ogni gruppo di trattamento sono stati valutati al basale, dopo 3 e 6 mesi di terapia i seguenti parametri: attività di malattia (DAS28), BMI, profilo lipidico completo, indice aterogenico (ratio colesterolo totale/colesterolo HDL), resistenza insulinica (RI- indice HOMA), sensibilità insulinica (indice

QUICKI), livelli circolanti di adipokine (adiponectina, leptina, resistina, omentina).

**Risultati.** Al basale, in tutti i gruppi di trattamento, è stata osservata una correlazione positiva tra indice di attività di malattia e indice aterogenico, livelli circolanti di leptina, resistina, omentina; una correlazione inversa è stata osservata tra attività di malattia e livelli circolanti di adiponectina. Il trattamento con IFX, ADA e ETN determinava una riduzione significativa già a 3 mesi dei livelli sierici di leptina, resistina, omentina, dell'indice aterogenico (aumento dei livelli di HDL-colesterolo) e della RI; tale riduzione correlava direttamente con la concomitante riduzione dell'attività di malattia. Al contrario, i livelli sierici di adiponectina e l'indice di sensibilità insulinica erano significativamente aumentati dopo terapia con IFX, ADA, ETN, con una correlazione inversa rispetto alla riduzione dell'attività di malattia. Non sono state osservate differenze tra i gruppi sottoposti a diversi farmaci anti TNF- $\alpha$ .

**Conclusioni.** I dati preliminari di questo studio confermano l'ipotesi che il trattamento con farmaci anti TNF- $\alpha$  possa essere in grado di modificare in maniera positiva il metabolismo lipidico, l'indice aterogenico ed il profilo di resistenza insulinica in pazienti affetti da APs, in maniera parallela alla riduzione dell'attività di malattia.

**Keywords:** *Artrite psoriasica, Sindrome metabolica, TNF-alfa.*

## LONG-TERM (104-WEEK) EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST MONOTHERAPY IN DMARD-NAÏVE PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM A PHASE III, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL AND OPEN-LABEL EXTENSION (PALACE 4)

P05

P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>, G. Schett<sup>2</sup>, A.F. Wells<sup>3</sup>, C.J. Edwards<sup>4</sup>, A.O. Adebajo<sup>5</sup>, A.J. Kivitz<sup>6</sup>, K. Shah<sup>7</sup>, C.C. Hu<sup>7</sup>, J.A. Aelion<sup>8</sup>

<sup>1</sup>L. Sacco University Hospital, Milan; <sup>2</sup>University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, DE; <sup>3</sup>Rheumatology and Immunotherapy Center, Franklin, WI; <sup>4</sup>University Hospital Southampton, UK; <sup>5</sup>University of Sheffield, UK; <sup>6</sup>Altoona Center for Clinical Research, Duncansville, PA; <sup>7</sup>Celgene Corporation, Warren, NJ; <sup>8</sup>West Tennessee Research Institute, Jackson, TN

**Aim of the study.** Apremilast (APR), an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, helps regulate immune responses in psoriatic arthritis (PsA). PALACE 4 compared APR monotherapy efficacy/safety with placebo (PBO) in DMARD-naïve patients with active PsA. We report long-term APR efficacy/safety (<=2 years).

**Materials and Methods.** Patients were randomized (1:1:1) to PBO, APR 30 mg BID (APR30), or APR 20 mg BID (APR20). Patients whose swollen/tender joint counts (SJC/TJC) had not improved by >=20% at Week 16 were considered non-responders and were required to be re-randomized (1:1) to APR30 or APR20 if initially randomized to PBO, or continued on the initial APR dose. At Week 24, all remaining PBO patients were re-randomized to APR30 or APR20. Double-blind treatment continued to Week 52; patients could continue receiving APR up to an additional 4 years.

**Results.** 527 patients were included in the modified intent-to-treat population in which patients who were randomized in error and did not receive study medication were excluded (PBO: n=176; APR30: n=176; APR20: n=175); ~84% of patients completing Week 52 were maintained on therapy in year 2. At Week 104, APR patients demonstrated sustained improvements, shown by improvements in modified ACR20/50/70 response rates (APR30: 61.4%/40.7%/19.2%; APR20: 64.2%/41.6%/23.3%); SJC/TJC mean percent change (APR30:

-79.8/-64.0; APR20: -77.2/-60.9); Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) mean change (APR30: -0.38; APR20: -0.33); proportion of patients with HAQ-DI minimal clinically important differences >=0.30 (APR30: 48.3%; APR20: 50.6%); Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score=0 (APR30: 61.4%; APR20: 58.3%); dactylitis count =0 (APR30: 84.7%; APR20: 82.7%); and 75%/50% reduction from baseline Psoriasis Area and Severity Index response (APR30: 35.1%/56.7%; APR20: 44.0%/60.4%). The most common adverse events (AEs) with APR were upper respiratory tract infection (4.8%) and nasopharyngitis (3.2%) (Weeks >52-<=104); 5.3% experienced serious AEs. No change in types of AEs and no increase in AE incidence/severity were seen with longer-term exposure. Diarrhea and nausea rates were lower in Weeks >52-<=104.

**Conclusions.** Over 104 weeks, APR monotherapy demonstrated sustained response/improvements in PsA signs/symptoms, including enthesitis, dactylitis, physical function, and psoriasis. ACR20 response was 61% (APR30) at 2 years. APR continued to demonstrate an acceptable safety profile and was generally well tolerated.

**Keywords:** Apremilast, Phase III study results, Long term efficacy and safety.

## REMISSIONE CLINICA E TARGET TERAPEUTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ATTIVA IN TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

P06

M.S. Chimenti, G. Gigliucci, P. Conigliaro, P. Triggianese, F. Sunzini, L. Novelli, R. Perricone

Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

**Scopo dello studio.** L'Artrite Psoriasica (AP) è un'enteseoartrite tipicamente associata a psoriasi. Ad oggi, grazie all'utilizzo dei farmaci biologici, è possibile il raggiungimento di una minima attività di malattia (MDA). Valutare la proporzione di pazienti con AP moderata-severa in remissione clinica e MDA durante il trattamento continuativo di 2 anni con farmaci anti-TNF in prima, seconda e terza linea.

**Materiali e Metodi.** È stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati clinimetrici di 221 pazienti con AP moderata-severa (125 donne e 96 uomini; età media 54,6 anni; durata di malattia media 12,3 anni) in terapia con anti-TNF sottocute in pri-

ma (N=128), seconda (N=61) o terza (N=32) linea (Figura A). Sono stati valutati a T22 (T22), 52 (T52) e 104 (T104) settimane: indici clinimetrici (DAS28, SDAI, CDAI, boolean remission - BR, HAQ) terapie concomitanti, frequenza e cause di sospensioni dell'anti-TNF. Risultati. A T22 il 39%, a T52 il 38% e a T104 il 51% dei pazienti era in remissione DAS28, a T22 il 16%, a T52 il 21% e a T104 il 33.3% in remissione SDAI, a T22 il 13%, T52 il 20% e a T104 il 28% in remissione CDAI, a T22 il 26%, T52 il 37.3% e a T104 il 58% in MDA, e a T22 il 11.3%, T52 il 16.4% a T104 51.7% in BR. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa di psoriasi, ente-

Figura A

	T0 (n=221)	T22 (n=186)	T52 (n=158)	T104 (n=120)
Entesite (n/%)	100/45,2%	53/28,5%	32/20,3%	15/12,5%
Dattilite (n/%)	20/11,3%	2/1,1%	2/1,3%	1/0,8%
Psoriasi cutanea (n/%)	67/30,3%	46/24,7%	38/24,1%	22/18,3%
DAS28	4,38+1,42	2,89+1,35	2,85+1,34	2,48+1,17
CDAI	21,22+11,81	10,83+9,98	9,95+8,75	7,05+7,56
SDAI	22,19+12,01	10,84+9,71	10,3+8,8	7,1+7,7
HAQ	1,13+0,65	0,86+0,63	0,74+0,61	0,62+0,54

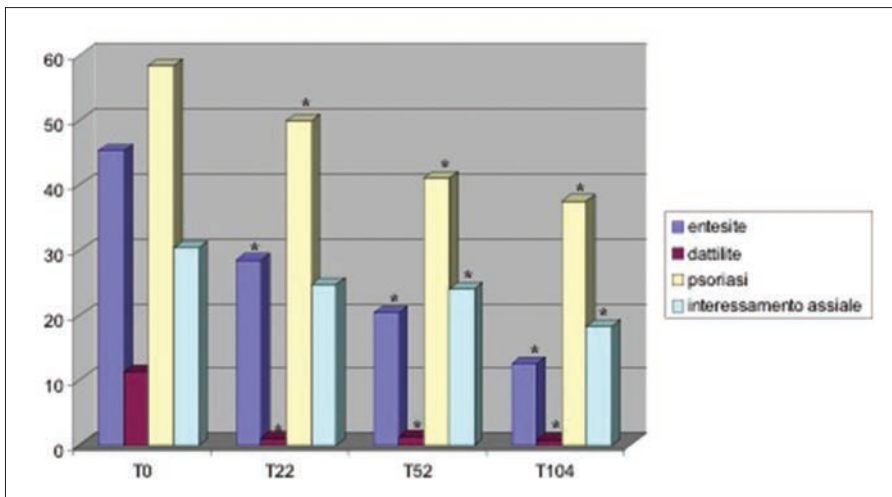


Figura B

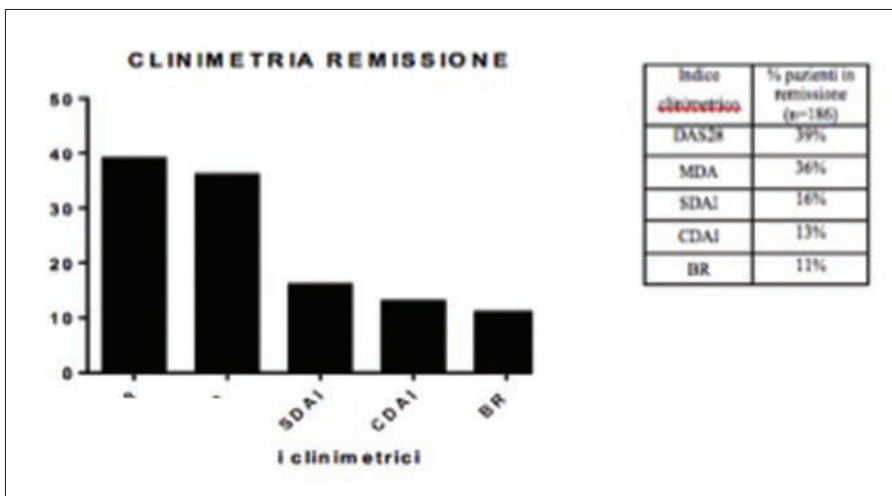


Figura C

site, dattilite, spondilite/sacroileite, HAQ a tutti i tempi di osservazione (Figura B). Nessuna differenza in termini di efficacia è stata osservata paragonando le diverse linee di trattamento. Una riduzione significativa è stata osservata nell'utilizzo di DMARDs e prednisione in tutte le linee di trattamento e a tutti i tempi di valutazione.

I tassi di sospensione non differivano secondo le diverse linee di trattamento e nell'87% dei casi la sospensione è avvenuta per inefficacia della terapia. Gli indici MDA e DAS28 hanno dimostrato una buona concordanza ( $k=0.63$ ); mentre gli indici di remissione CDAI, SDAI e BR hanno un'eccellente con-

cordanza ( $k>0.8$ ) risultando dunque più stringenti nella definizione dei pazienti in remissione clinica. Tali dati sono riassunti nella Figura C.

**Conclusioni.** Come definire la remissione clinica in corso di AP è ancora oggetto di studio e non vi sono criteri universalmente utilizzati. Questo studio ha dimostrato come l'assenza di segni e sintomi articolari e la riduzione delle terapie concomitanti sia possibile in un'ampia percentuale di pazienti in terapia continuativa di 2 anni con farmaci anti-TNF.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Remissione clinica, Anti-TNF.

## CARATTERISTICHE CLINICHE E FENOTIPICHE DI UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA OVER 65 AA

P07

D. Birra, D. Simone, G. Peluso, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore. Complesso Integrato Columbus, Roma

**Scopo del lavoro.** Descrivere le caratteristiche cliniche e fenotipiche di malattia di una popolazione monocentrica di pazienti affetti da Artrite Psoriasica (AP) in età avanzata.

**Materiali e Metodi.** È stata presa in esame una popolazione di 407 pazienti afferenti alla nostra divisione con diagnosi di AP e sono stati selezionati i pazienti con età >65 anni per la descrizione delle caratteristiche cliniche e di impegno di malattia. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi CASPAR ed erano in attivo follow-up (almeno due visite consecutive con ultimo follow-up non oltre il 2013).

**Risultati.** 104 pazienti (25,6%) presentavano al momento dell'ultima rilevazione età >65 anni. In 35 pazienti (33,6%) l'esordio della malattia si era verificato dopo i 65 anni di età, mentre i restanti pazienti, con esordio prima dei 65 anni, avevano una durata media di malattia di 14,1±6,8 anni. 79 (77%) pazienti presentavano un interessamento esclusivamente periferico, 12 (11,5%) un interessamento esclusivamente assiale e 12 (11,5%) una forma mista, sia assiale che periferica. Nell'ambito dei 92 pazienti (88,5%) con forme ad interessamento periferico, sia esso isolato che associato ad un coinvolgimento assiale, 56(53,8%) presentavano una forma poliarticolare, mentre 31(29,8%) una forma periferica oligoarticolare. I pazienti con malattia periferica avevano un DAS pari a 1,7±0,86, non dissimile da quello dei pazienti con forme assiali e miste (2,1±0,1 e 1,76±0,9, rispettivamente; p=ns). Anche il valore dell'HAQ era simile nei 3 sottogruppi di pazienti, con valori medi di 0,96±0,7 per le forme periferiche, 0,58±0,7 nelle forme assiali e 1,05±0,9 nelle forme miste (p=ns). Infine il BA-

SDAI era pari a 2,8±2,87 nelle forme assiali e 3,2±1,68 nelle forme miste (p=ns). 71 pazienti (68,2%) presentavano psoriasi cutanea, mentre in 11 (10,6%) era presente una familiarità per psoriasi; 21 pazienti (20,2%) presentavano entesite, 5 pazienti (4,8%) dattilite, mentre nessuno dei pazienti manifestava un'associazione con malattie infiammatorie croniche dell'intestino. Attualmente 71 (68,3%) pazienti sono in terapia solo con DMARDs, mentre 29 (27,9%) sono trattati con farmaci biologici; di questi 13 (12,5%) sono in monoterapia, i restanti 16 (15,4%) in associazione con DMARDs. Nell'ambito delle comorbidità associate, 58 pazienti (55,8%) presentano Iperensione Arteriosa, 30 pazienti (28,8%) dislipidemia, 25 pazienti (24%) Diabete Mellito, 22 pazienti (21,1%) osteoporosi, 11 pazienti (10,6%) cardiopatia ischemica, 11 pazienti (10,6%) storia clinica di neoplasie, 10 pazienti (9,6%) infezioni croniche (HBV, HCV e TBC), 6 pazienti (5,8%) IRC, 1 paziente (0,9%) gotta e infine 12 pazienti (11,5%) non presentavano alcuna comorbidità. Nessuno dei pazienti della nostra coorte presenta obesità: infatti il BMI è pari a 28±4,6 nelle forme periferiche, 26,3±3,3 nelle forme assiali e 28±5,9 nelle forme Miste (Tab. I).

**Conclusioni.** L'Artrite Psoriasica è una patologia cronica progressivamente invalidante ed una percentuale significativa di pazienti esordisce in età avanzata ed è caratterizzata da molteplici comorbidità.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Over 65 anni, BMI.

Table I - Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.

	Periferico (n) (%)	Assiale (n) (%)	Mixed (n) (%)
Totale	79 (77%)	12 (11,5%)	12 (11,5%)
F	49 (47,1%)	5 (4,8%)	6 (5,8%)
M	30 (28,8%)	7 (6,7%)	6 (5,8%)
Psoriasi	58 (55,8%)	6 (5,8%)	7 (6,7%)
Entesite	48 (46,1%)	9 (8,6%)	8 (7,7%)
Dattilite	5 (4,8%)	0	0
Familiarità	7 (6,7%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)
IBD	0	0	0
Esordio >65 aa	29 (27,9%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)
Esordio <65 aa	42 (40,4%)	8 (7,7%)	8 (7,7%)
DMARDs	61 (58,6%)	4 (3,8%)	6 (5,8%)
Terapia biologica	19 (18,5%)	4 (3,8%)	6 (5,6%)
DMARDs+terapia biologica	13 (12,5%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)
Cardiopatia	8 (7,7%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)
DM	20 (19,2%)	1 (0,9%)	3 (2,9%)
Iperensione arteriosa	46 (44,2%)	8 (7,7%)	4 (3,8%)
Dislipidemia	22 (21,1%)	6 (5,8%)	1 (0,9%)
Tumori	10 (9,6%)	0	1 (0,9%)
Infezioni croniche (HBV, HCV, TBC)	8 (7,7%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)
IRC	6 (5,8%)	0	1 (0,9%)
Gotta	1 (0,9%)	0	0
Osteoporosi	18 (17,3%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)
Nessuna comorbidità	7 (6,7%)	1 (0,9%)	3 (2,9%)
BMI (media±DS)	28±4,6	26±3,3	28±5,9
DAS (media±DS)	1,7±0,86	2,1±0,1	1,76±0,9
BASDAI (media±DS)	/	2,8±2,87	3,2±1,68
HAQ (media±DS)	0,96±0,7	0,58±0,7	1,05±0,9

## INCIDENZA DI UVEITI E FREQUENZA DI RECIDIVE OCULARI IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN TERAPIA CON INIBITORI DEL TNF ALFA

P08

G. Tramontano, C. Esposito, P. Bottiglieri, C. Benigno, R. Peluso, A. Del Puente, F. Caso, R. Scarpa, L. Costa  
Università Federico II, Napoli

**Scopo.** Dai dati della letteratura si stima che l'incidenza di uveiti in corso di Artrite Psoriasica (AP) sia intorno al 7-20%. I farmaci inibitori del TNF (i-TNF) stanno assumendo un ruolo sempre più importante nel trattamento delle manifestazioni articolari ed extra-articolari della patologia. Scopo del nostro studio è valutare l'incidenza di uveiti e la frequenza di recidive oculari in una popolazione di pazienti con AP in terapia con i-TNF- $\alpha$ .

**Materiali e Metodi.** Sono stati selezionati pazienti con diagnosi di AP e uveite in trattamento con i-TNF- $\alpha$  dal 2007 al 2015. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati relativi alle precedenti terapie praticate, al tipo di uveite ed alle sue complicanze, al numero di recidive, HLA e ANA.

**Risultati.** Di 330 pazienti in terapia con i-TNF- $\alpha$ , sono stati identificati 3 pazienti (0.9%), tutte di sesso femminile (età media 52.3 anni  $\pm$ 5.0 d.s.; durata media di malattia 11.7 anni  $\pm$ 8.0 d.s.) con diagnosi di AP e uveite in trattamento con i-TNF- $\alpha$ . Una paziente presentava una uveite bilaterale anteriore, 1 una uveite bilaterale posteriore e 1 una uveite monolaterale posteriore. In due casi l'esordio era stato successivo ed in uno contemporaneo all'impegno articolare. Nei due casi di uveite bilaterale la patologia infiammatoria oculare aveva dato come esito un calo del visus prima dell'inizio della terapia con i-TNF- $\alpha$ .

Una paziente era positiva per l'HLA-Cw6 ed una per gli ANA; nessuna per l'HLA B27 o B51. Due pazienti erano in terapia con adalimumab (per una durata media complessiva rispettivamente di 84 mesi e di 31 mesi) in associazione a metotrexate (durata media della terapia 12 mesi in entrambi i casi) e prednisone (durata media della terapia rispettivamente di 72 e 96 mesi).

Entrambe avevano fallito precedente terapia con ciclosporina (praticato per 72 mesi in un caso e 12 nell'altro) ed una con azatioprina (12 mesi).

Una paziente era, invece, in terapia con etanercept (durata media complessiva di 5 anni) in associazione con metotrexate (durata media 12 mesi) e prednisone (durata media 24 mesi). In tutte le pazienti non venivano registrate recidive oculari e/o articolari. La terapia con i-TNF- $\alpha$  consentiva la sospensione del DMARDs tradizionale in 2 casi e del corticosteroide in un caso e la riduzione del dosaggio negli altri due.

**Conclusioni.** I risultati di questo studio evidenziano che la terapia con i-TNF- $\alpha$  può essere un valido supporto nel trattamento dei sintomi oculari in pazienti con AP dopo fallimento dei DMARDs tradizionali.

**Keywords:** Uveiti, Artrite psoriasica, Inibitori del TNF- $\alpha$ .

## VALUTAZIONE DELLA SINOVITE IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA MEDIANTE ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA CON POWER-DOPPLER

P09

I. Rutigliano, E. Ricci, F. Ceccarelli, C. Perricone, A. Finucci, C. Scirocco, A. Gattamelata, G. Valesini, A. Iagnocco  
Policlinico Umberto I, Roma

**Scopo del lavoro.** Grazie alla sua riproducibilità ed elevata sensibilità nel rilievo di alterazioni flogistiche e strutturali, l'ecografia muscolo-scheletrica con power Doppler ha assunto, negli ultimi anni, un ruolo chiave nella valutazione dei pazienti affetti da artropatie infiammatorie.

Numerosi studi ne hanno esaminato il ruolo nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con artrite reumatoide. Negli ultimi anni, tuttavia, è stato sviluppato un numero crescente di ricerche incentrate a valutarne il ruolo anche nella diagnosi e nel follow-up di pazienti con artrite psoriasica (AP).

Obiettivo dello studio sarà analizzare prevalenza e severità della sinovite ecografica in pazienti affetti da AP clinicamente attiva.

**Metodi.** In pazienti consecutivi affetti da AP con impegno periferico e malattia attiva è stata effettuata una valutazione clinica, laboratoristica ed ultrasonografica. L'attività di malattia è stata valutata mediante l'applicazione del Disease Activity Score (DAS28) e escludendo dallo studio i pazienti in remissione (DAS28 <2.6).

È stata effettuata una valutazione ultrasonografica bilaterale con scansioni multiplanari in 6 articolazioni target (II metacarpo-falangea (MCF), polsi e ginocchia) sulla base di uno score ultrasonografico precedentemente validato (1). Le alterazioni ecografiche componenti della sinovite (versamento articolare, ipertrofia sinoviale, positività al power Doppler) so-

Tabella I - Score US in pazienti AP.

Score globale	5 $\pm$ 6.5
Score II MCF	1.2 $\pm$ 2.2
Score polsi	2.9 $\pm$ 2.6
Score ginocchia	2.7 $\pm$ 3.7

AP: artrite psoriasica; MCF: metacarpo-falangee.

Tabella II

	Score totale (media $\pm$ DS)
Bassa attività (DAS28 <3.2)	1.5 $\pm$ 2.1
Moderata attività (3.2 $\leq$ DAS $\leq$ 5.2)*	7.4 $\pm$ 6.7
Elevata attività (DAS28 >5.2)**	10.7 $\pm$ 6.5

\*Bassa attività di malattia vs moderata attività di malattia P=0.002;

\*\*Bassa attività di malattia vs elevata attività di malattia P=0.002.

no state valutate applicando uno score semiquantitativo (0-3). Dalla diversa combinazione degli score ottenuti per le singole alterazioni analizzate, sono quindi stati calcolati differenti score ultrasonografici infiammatori, a livello delle singole articolazioni ed a livello poliarticolare globale.

**Risultati.** Sono stati arruolati 43 pazienti affetti da AP(M/F 20/23; età media 54.8 $\pm$ 15.2 anni; durata media di malattia 112.6 $\pm$ 70.8 mesi). I valori medi del DAS28 sono risultati 4.3 $\pm$ 1.1. Le percentuali di prevalenza delle alterazioni infiam-

matorie registrate ecograficamente nelle 6 articolazioni target studiate era la seguente: versamento articolare 41.1%; ipertrofia sinoviale 31.3%; power Doppler 11.6%. La Tabella I mostra i valori di score ultrasonografici a livello delle singole articolazioni e lo score infiammatorio globale: l'articolazione che presentava un più severo coinvolgimento infiammatorio è risultata la radio-ulno-carpica. I pazienti sono stati quindi suddivisi in tre differenti gruppi secondo l'attività di malattia calcolata mediante DAS28 ed è stato quindi analizzato il corrispondente quadro ecografico: ad un aumento della classe di attività di malattia secondo DAS28, corrispondeva un aumento significativo dei valori medi di score ultrasonografico totale (Tabella II).

**Conclusioni.** Il presente studio ha dimostrato la presenza di un quadro di flogosi articolare in pazienti con AP ad impegno periferico, con un significativo incremento dei valori dello score ultrasonografico infiammatorio nelle differenti classi di attività di malattia secondo il DAS28.

### Bibliografia

Perricone C. et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheum (Oxford)* 2012; 51: 866-73.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Sinovite, Ecografia muscolo-scheletrica.

## PATTERN DEI FATTORI DI TRASCRIZIONE DELLA DIFFERENZIAZIONE HELPER/EFFETTRICE E PROFILO DELLE PROTEINE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE NEI T LINFOCITI DEL LIQUIDO SINOVIALE NELL'ARTRITE PSORIASICA

P10

F. Caso<sup>1</sup>, V. Martini<sup>2</sup>, B. Accordi<sup>3</sup>, L. Costa<sup>4</sup>, F. Oliviero<sup>1</sup>, A. Scanu<sup>1</sup>, D. Boso<sup>2</sup>, M. Felicetti<sup>1</sup>, P. Frallonardo<sup>1</sup>, R. Scarpa<sup>4</sup>, J.M. Dayer<sup>5</sup>, A. Doria<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, U. Fiocco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; <sup>2</sup>Haematology and Clinical Immunology Branch, University of Padova; <sup>3</sup>Department of Woman and Child Health, University of Padova; <sup>4</sup>Rheumatology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Napoli; <sup>5</sup>Faculty of Medicine, University Medical Center, University of Geneva, CH

**Scopo del lavoro.** Studio ex vivo dei fattori di trascrizione della differenziazione cellulare helper/effettrice e delle vie di trasduzione del segnale nei linfociti del liquido sinoviale (LS), in relazione all'espressione delle citochine e dei fenotipi CD4+ T helper/effettori (Th/eff) e T regolatori (Treg) nel LS di pazienti con Artrite Psoriasica (AP), rispetto al sangue periferico (SP) di soggetti sani (Controlli Normali: CN).

**Materiali e Metodi.** È stata condotta un'analisi quantitativa con reverse phase protein arrays (RPPA) dei livelli dei fattori di trascrizione Th: FOXP3-, RORgammat-, (IL)-23Rp19- e delle fosfoproteine JAK1, STAT1, STAT3 e STAT5 nei lisati delle cellule T totali del LS.

È stata eseguita, inoltre, un'analisi citofluorimetrica delle frequenze (%) delle cellule CD4+CD25-, CD4+CD25high FoxP3+ e CD4+CD25 high CD127low e dell'intensità media di fluorescenza (MFI) dell'espressione di FoxP3+ delle cellule Treg e della MFI dell'IL-6Ralpha sulle cellule CD4+ CD25-Th/eff e Treg su cellule T separate dal LS, rispetto a quelle del SP dei CN.

L'analisi mediante multiplex beads immunoassay-Luminex è stata utilizzata per la valutazione dell'espressione dei livelli di citochine IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-21 ed Interferon (INF)-gamma nel LS dei pazienti con AP, rispetto al LS di pazienti con osteoartrite non-infiammatoria.

**Risultati.** I livelli delle proteine IL-23R-, FOXP3- e RORgammat ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.05$ ;  $p < 0.02$ ), e delle fosfoproteine JAK1 e STAT3 ( $P < 0.01$ ), STAT1 e STAT5 ( $P < 0.05$ ) risultavano si-

gnificativamente incrementati nelle cellule T del LS dei pazienti rispetto al SP dei CN.

Il livello di IL-6 ed IL-1beta risultavano incrementati nel LS dei pazienti con AP rispetto al SP dei CN, a differenza di quello delle altre citochine, risultate non dosabili. Risultavano correlazioni dirette tra i livelli di JAK1 Y1022/Y1023 e STAT5 Y694, e STAT3 Y705 ed IL6 a livello del LS dei pazienti con AP. Risultava una incrementata frequenza dei fenotipi CD4+CD25 high FoxP3+ e CD4+CD25 high CD127 low Treg cells, come anche della MFI di IL-6 Ralpha espressa dai fenotipi CD4+CD25 high - e CD4+ CD25- CD4+ T a livello del LS dei pazienti con AP.

**Conclusioni.** Il pattern dei fattori di trascrizione ed il particolare profilo delle vie di trasduzione (JAK1/STAT3/STAT5) nei linfociti T, evidenziato nell'ambiente infiammatorio arricchito in IL-1/IL-6/STAT3, indicano un effetto sinergico di IL-1beta, IL-6 ed IL-23 nella polarizzazione delle cell Th/eff e nella plasticità Treg, in corso di AP. I risultati suggeriscono che IL-1beta ed IL-6, e le citochine gammaC (IL-12 ed IL-15) modulino l'equilibrio fra le fosfoproteine STAT3 e STAT5, che, per la competizione di legame con i promoters IL-17 nelle cellule T, regolano la risposta immuno-mediata della sinovite.

Lo studio ex vivo dimostra l'utilità dell'RPPA nella determinazione dei bersagli molecolari per nuovi approcci terapeutici mirati e per il loro follow-up quantitativo.

**Keywords:** Artrite psoriasica, IL-1beta, IL-6.

## TERAPIA A LUNGO TERMINE CON USTEKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON ANTI-TNF: ANALISI DEI DATI DI UN AMBULATORIO CONGIUNTO DI REUMATOLOGIA E DERMATOLOGIA

P11

M.S. Chimenti<sup>1</sup>, P. Tiggianese<sup>1</sup>, M. Talamonti<sup>2</sup>, M. Teoli<sup>2</sup>, M. Galluzzo<sup>2</sup>, L. Novelli<sup>1</sup>, R. Perricone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia, Allergologia, Immunologia Clinica. Università di Roma Tor Vergata, Roma;

<sup>2</sup>Dermatologia. Università di Roma Tor Vergata, Roma

Psoriasi (PsO) e artrite psoriasica (AP) sono malattie infiammatorie croniche che riconoscono meccanismi patogenetici comuni. Ustekinumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità proteica p40, condivisa da IL-12 ed IL-23, recentemente approvato anche per il trattamento dell'AP. Legando la subunità p40, Ustekinumab è in grado di bloccare la trasmissione del segnale di entrambe le citochine permettendo di limitare le risposte Th1 e Th17, implicate nei meccanismi patogenetici di PsO e AP. Scopo dello studio: Analisi della risposta clinica a lungo termine di pazienti affetti da PsO e AP in trattamento con Ustekinumab.

**Materiali e Metodi.** Analisi retrospettiva di dati clinici di 16 pazienti affetti da PsO e AP moderata-severa, già precedentemente trattati con almeno un agente anti-TNF, in terapia con Ustekinumab, al baseline e alla LO (last observation). Tutti i pazienti afferivano all'ambulatorio congiunto Reumatologia-Dermatologia da dicembre 2013 ad aprile 2015. La risposta clinica è stata valutata sulla base dei valori di: PASI, Pain VAS, Clinicians' VAS, DAS, CDAI, SDAI, HAQ. La differenza tra variabili è stata valutata mediante test T di Student, l'analisi di contingenza mediante test di Fisher (P significativa con valori <0.05).

**Risultati.** Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riassunte nella Figura A. La terapia con Ustekinumab è stata somministrata in seconda linea nel 19% dei pazienti (3/16), in terza (4/16) e in quarta (4/16) linea nel 25%, in quinta linea nel 31% (5/16). Le caratteristiche clinimetriche dei pazienti al baseline sono riportate nella Figura B.

Sono state osservate alla LO (19.9±16 mesi) riduzioni statisticamente significative di PASI (baseline 17.4±9.4, LO 4±3), DAS (baseline 5±1, LO 2.1±0.5), pain VAS (baseline 46.7±25.4, LO 10±12) (Fig. C).

Conclusioni. La valutazione clinica multidisciplinare migliora i tempi di diagnosi e la congruità dell'approccio terapeutico in pazienti con PsO e AP.

L'utilizzo di Ustekinumab in pazienti AP/PsO che hanno già fallito la risposta terapeutica con agenti anti-TNF consente il raggiungimento della risposta clinica sia a livello cutaneo che articolare.

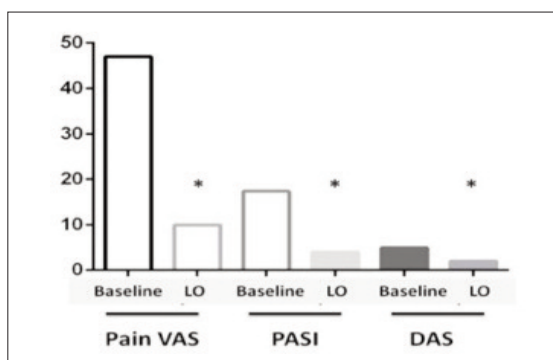
**Keywords:** Artrite psoriasica, Ustekinumab, Trattamento a lungo termine.

**Figura A**

Numero di pazienti	16
Sesso maschile (n/%)	(9/56.3)
Età (anni)	53.7±12.3
Fumo (n/%)	5/31.3
BMI	28.9±5.9
Età della diagnosi (anni)	34.6±14.6
Durata di malattia (anni)	14.4±9
PsO (n/%)	16/100
Durata di trattamento (mesi)	19.9±16
Linea di trattamento con Ustekinumab	
N on 2 (%)	3 (19)
N on 3 (%)	4 (25)
N on 4 (%)	4 (25)
N on 5 (%)	5 (31)
DMARDs concomitanti (n/%)	9/56.3

**Figura B**

PASI	17.4±9.4
Pain VAS	46.7±25.4
Clinicians* VAS	54.3±19.9
DAS	5±1
CDAI	25.4±16.7
SDAI	28.2±21
HAQ	1.5±0.7



**Figura C**



**UN CASO PESANTE DI ARTROPATIA PSORIASICA****P12****M. Riva, M.R. Pozzi***SS Reumatologia, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Monza*

**Scopo.** Nel corso di malattia psoriasica di lunga data caratterizzata da interessamento cutaneo, articolare ed assiale, è possibile osservare la perdita di efficacia del trattamento con DMARDs sintetici e biologici. Ciò non preclude la possibilità di resomministrazione dei farmaci con risposta terapeutica positiva.

**Materiali e Metodi.** Uomo di 42 anni affetto da psoriasi dall'età di 15 e da artropatia psoriasica ad interessamento periferico e spondilico dall'età di 27. Nel 2003 inizia CyA 3 mg/kg/die (CyA) e MTX (15 mg/sett.) con miglioramento cutaneo ma non articolare: inizia quindi terapia con IFX 5 mg/kg ogni 8 sett., sospende CyA, per elevata attività artritica (DAS28VES 5.58) con buona risposta (DAS28VES 3.3). BMI ad inizio terapia: 28.5. Nel 2006 riacutizzazione assiale: BASDAI 4.6, BASFI 6.7: ridotto intervallo di somministrazione di IFX a 4 settimane con efficacia. Nel 2007 per peggioramento della cute trattamento fototerapico e sospensione di MTX: alla ripresa di MTX (7.5 mg/sett) nausea e aumento transaminasi. Nel 2008 peggioramento cutaneo ed articolare: DAS28VES 4.5, BASDAI 3.7: stop IFX, switch ad Etanercept. Dopo 6 mesi ulteriore peggioramento della cute e non miglioramento dell'artrite periferica. Si reintroduce prima CyA (3.5 mg/kg/die) + bassa dose di Pd, poi IFX alla dose di 6 g/kg ogni 6 sett. + MTX 7.5 mg/sett. Dopo 1 anno: DAS 28 2.4, BASDAI 1.25, BMI 29. Sospeso MTX (desiderio di concepimento). Nel 2012 per peggioramento della cute reintrodotta CyA (2.5 mg/Kg/die) con IFX 6 mg/kg. Mantenuto buon controllo

di cute ed impegno articolare periferico ed assiale sino a settembre 2014, quando si presenta nuovo peggioramento della cute; permane controllo articolare (DAS 28 VES 3.2, BASDAI 0.5); si aumenta la dose di CyA a 3.2 mg/kg/die, con ulteriore peggioramento.

**Risultati.** Si riduce sino a sospensione CyA e, dopo 8 settimane dall'ultima somministrazione di IFX, inizia Ustekinumab alla dose di 90 mg sc; DAS28 VES 4.5, BASDAI 0.7, lesioni guttate diffuse. Peggioramento progressivo di cute ed artropatia. Alla II somministrazione di Ustekinumab: DAS 28 VES 6.5, BASDAI 2.6, peggioramento della cute. Reintrodotta MTX 15 mg/sett., che viene tollerata. Dopo 8 settimane ulteriore peggioramento di cute ed artrite (DAS 28 7.9 eBASDAI 5.7) per cui viene sospeso Ustekinumab e reintrodotta IFX alla dose di 5 mg/kg: dopo 2 somministrazioni di IFX netto miglioramento delle lesioni cutanee e della attività artritica (DAS28VES 4.76 BASDAI 0.6).

**Conclusioni.** L'interessamento cutaneo ed articolare della malattia psoriasica possono essere caratterizzati da una diversa risposta alla terapia sia con DMARDs sintetici che biologici. La variabile risposta ad Infliximab del paziente potrebbe essere imputata in parte alla incostante associazione con MTX ed in parte all'elevato BMI del paziente, come segnalato in letteratura. È sicuramente peculiare la pronta risposta alla reintroduzione di IFX, anche dopo la II sospensione del farmaco.

**Keywords:** BMI elevata, Perdita di efficacia, Risposta positiva.

## P13 - P24 ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (2)

---

### ALTERATA SECREZIONE DI CITOCHINE PROINFIAMMATORIE E ATTIVAZIONE COSTITUTIVA DI PATHWAY INFIAMMATORI IN PAZIENTI CON MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE MONOGENICHE E MULTIFATTORIALI P13

P. Galozzi<sup>1</sup>, O. Negm<sup>2</sup>, P. Sfriso<sup>1</sup>, D. Basso<sup>3</sup>, F. Oliviero<sup>1</sup>, A. Scanu<sup>1</sup>, M. Plebani<sup>3</sup>, P. Tighe<sup>2</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; <sup>2</sup>School of Life Sciences, Department of Immunology, University of Nottingham, UK; <sup>3</sup>Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** Le malattie autoinfiammatorie sono affezioni caratterizzate da episodi infiammatori ricorrenti, causati da disfunzione primaria del sistema immunitario innato. Classicamente, si suddividono in monogeniche ereditarie e multifattoriali complesse e si dipanano lungo un continuum che coinvolge fattori genetici, epigenetici e ambientali. Pertanto la diagnosi può rivelarsi difficile, anche a causa di sovrapposizioni o similitudini con sintomatologia autoimmune. I meccanismi infiammatori implicati nelle malattie autoinfiammatorie non sono del tutto noti.

Obiettivo di questo studio è stato valutare *ex vivo* il profilo citochinico e le principali vie di signaling intracellulari legate alla risposta infiammatoria in pazienti affetti da forme monogeniche quali Febbre Mediterranea Familiare (FMF) e sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS), e forme multifattoriali, quali morbo di Still dell'adulto (AOSD) e malattia di Behcet (BD).

**Materiali e Metodi.** Monociti e siero sono stati isolati a partire dal sangue periferico di 35 pazienti in fase intercritica (7 FMF, 12 TRAPS, 8 BD e 8 AOSD) e 27 controlli sani. I livelli di interleuchina (IL)1b, IL6, IL8, TNFa, IL12, IL17, IL22 e IL23 sono stati dosati mediante la tecnica di Antibody microarray, mentre un array proteico è stato costruito per poter

analizzare le vie di signaling di NF-kB, PI3K/Akt, MAPK, JAK/STAT e NLRP1, studiando in particolare le molecole regolatrici di ciascun pathway. I dati normalizzati sono stati poi sottoposti ad analisi di aggregazione per identificare possibili biomarcatori di malattia.

**Risultati.** I livelli di IL17, IL22 e IL23 aumentano in tutti i soggetti affetti, mentre IL1b, IL6, IL8, IL12 e TNFa sono diversamente secrete tra le malattie.

Non è stato riscontrata una significativa differenza tra forme monogeniche e multifattoriali, piuttosto una distinzione tra le diverse malattie in termini di quante citochine vengono secrete (BD<TRAPS<FMF<AOSD).

L'analisi dei pathway infiammatori ne ha evidenziato l'attivazione costitutiva nei pazienti rispetto ai controlli. L'attivazione prevalente è a carico della via di MAPK (Erk) e JAK/STAT. Non sono state inoltre osservate attivazioni differenziali tra i pazienti tali da poter distinguere le forme monogeniche dalle multifattoriali, ma l'analisi bioinformatica ha individuato nella combinazione di p-PDK1, p-Src, SOCS3 e p-JAK2 la tetraide di molecole in grado di discriminare tra le diverse malattie in analisi.

**Conclusioni.** Questo studio suggerisce che, in pazienti con malattie autoinfiammatorie, vi sia un'inflammatione persi-

stente anche nelle fasi intercritiche, in relazione all'anomala e costitutiva attivazione delle vie di signaling infiammatorie e al profilo citochinico proinfiammatorio osservato.

Inoltre, gli alti livelli di IL17, IL22 e IL23 suggeriscono un coinvolgimento del pathway Th17 quale target terapeutico per le malattie autoinfiammatorie. Il significato funzionale dell'attivazione costitutiva del signaling intracellulare, in particolare modo la tetraide molecolare osservata, merita di essere maggiormente indagato e potrebbe costituire un ausilio alla diagnosi delle diverse forme autoinfiammatorie.

**Keywords:** *Malattie autoinfiammatorie, Signaling intracellulare, Profilo citochinico.*

## EVALUATION OF SEMAPHORINE 3A, SCLEROSTIN AND BONE MORPHOGENIC PROTEIN 2 IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

P14

F. Perrotta, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, T. Colasanti, C. Barbati, C. Alessandri, G. Valesini

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma*

**Objective.** Mechanism of new bone formation in axial Spondyloarthritis (SpA) is still not fully understood but recently it has been hypothesized that signal pathways implicated in bone metabolism such as semaphorins/NP-1, Wnt/beta-catenin, bone morphogenic proteins and RANK/RANKL system could be associated with radiographic progression of the disease and potentially target for the therapy. The aim of the study was to assess serum levels of semaphorine 3A (SEMA 3A) and sclerostin in patients with axial SpA and to assess the relationship with disease activity parameters and radiological index of damage.

**Methods.** We enrolled patients with axial SpA fulfill ASAS criteria (1) with no history of recent (within 2 years) bone fracture. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C reactive protein (ASDAS-CRP), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), eritrosedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) were used as disease activity measures. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) was used as a measure of spinal mobility. Lateral spine radiographs, collected within 6 months, were scored (mSASSS) for chronic axial SpA-related changes. Serum level of SEMA 3A and sclerostin were assessed using commercial ELISA kit in all patients and controls. In a subgroup of patients, serum levels of Sema3A and sclerostin were evaluated at the time of starting (T0) and 4 months after starting anti-TNF therapy.

**Results.** Forty patients with axial SpA [M/F: 30/10; age (me-

dian/25°-75° percentile) 50/40.5-56.75 years; disease duration (median/25°-75° percentile) 12.5/6.2-21.5 years] and 20 healthy controls were enrolled. Serum levels of sclerostin in axial SpA patients were significantly lower ( $p=0.002$ ) in respect to controls and the concentration of sclerostin had a tendency to be lower in patients with total fusion of sacroiliac joints in respect to patients with less severe grade of sacroileitis (4.2 vs 5.07 pg/ml;  $p=0.07$ ). Serum levels of SEMA 3A did not statistically differ among patients and controls but serum levels correlates with the VAS physician ( $\rho 0.47$ ;  $p<0.01$ ) and with ESR ( $\rho 0.37$ ;  $p=0.049$ ). No correlations were found between serum levels of sclerostin and Sema3A with mSASSS or the other disease activity and disability index. In 15 patients treated with anti-TNFalfa, serum levels of sema3A and sclerostin remains unmodified after 4 months of therapy.

**Conclusion.** Our pilot study shows that serum levels of sclerostin, an inhibitor of bone formation through Wnt/beta-catenin pathway were low in patients with axial spondyloarthritis according to other studies (2). Correlation of SEMA 3A levels with disease activity indices corroborates the hypothesis that these proteins and the relative pathways are implicated in new bone formation and inflammation in axial SpA. Anti-TNF therapy does not seem to restore normal levels of sclerostin after four months of therapy.

**Keywords:** *Sclerostina, Semaforina, Spondiloartrite assiale.*

## PATIENT REPORTED OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE IN A COHORT OF PATIENTS AFFECTED BY ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS FROM A MONOCENTRIC PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

P15

D. Benfaremo, A. Farinelli, M. Ciferri, M. Rossini, W. Capeci, A. Balloni, L. Bolognini, G. Fava, P. Mosca, L. Manfredi, S. Tedesco, G. Pomponio, M.M. Luchetti, A. Gabrielli

<sup>1</sup>Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

<sup>2</sup>Gastroenterologia, Polo Ospedaliero-Universitario Umberto I, G.M. Lancisi, G. Alesi, Ancona

**Background and Objectives.** Enteropathic spondyloarthritis (ES) belongs to spondyloarthritis (SpA) and are the most frequent extra-intestinal manifestation in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). The coexistence of gut and articular inflammation advocates an integrated approach for the clinical management of these patients in clinical practice (1). We carried out a clinical study, henceforth defined SPIB (SPondyloarthritis in Inflammatory Bowel disease), in the outpatient clinics and in the clinical ward of the gastroenterology and internal medicine departments, having the following end-points;

a) the early diagnosis of ES;

b) the evaluation of the quality of life before and after therapeutic integrated approach.

**Materials and Methods.** From January, 2014 to January 2015, 198 consecutive IBD pts were screened; 48 refused to participate and 154 were evaluated at baseline and after 3 and 6 months for gastrointestinal symptoms and activity, patient-reported outcomes of the quality of life, and rheumatologic symptoms (Fig. 1).

After a gastroenterologist and rheumatologist evaluation, the therapeutic strategy was chosen in concert based on gastrointestinal and joint disease activity, and the presence of peripheral and/or axial involvement of the joints.

**Results.** 65 (33,6%) of the 154 pts complained of articular symptoms and in 51 of 65 (25,8% of all IBD pts) an active enteropathic SpA (ES) was diagnosed. Peripheral arthritis was present in 23 pts (45%) and axial involvement in 28 pts (55%). Articular symptoms had been present for 5±4,9 yrs in 51% of the ES pts. The quality of life in the cohort of ES pts, compared to that of IBD pts, was significantly worsened by articular symptoms (Fig. A).

At baseline, 20 ES pts were treated with metotrexate, 2 with salazopyrine, 5 with infliximab, and 23 with adalimumab. After 6 months of treatment, 90% of the ES pts reported a significant improvement in their quality of life (Fig. 1B). A significant improvement of both gastrointestinal (Fig. 1B) and articular disease (Fig. 1C) was achieved in 88% of the patients, mostly in pts receiving anti-TNF-alfa drugs.

**Conclusions.** The early diagnosis of enteropathic spondyloarthritis and the choice of the optimal therapeutic strategy constitute a major topic in clinical practice (1). Our study confirmed the importance of an integrated clinical evaluation of ES pts carried out by the gastroenterologist and rheumatologist, for a correct diagnosis and the choice of the optimal therapeutic strategy. The SPIB study is an important example of the application of this strategy of management and we have already scheduled the follow up of the patients until 3 years.

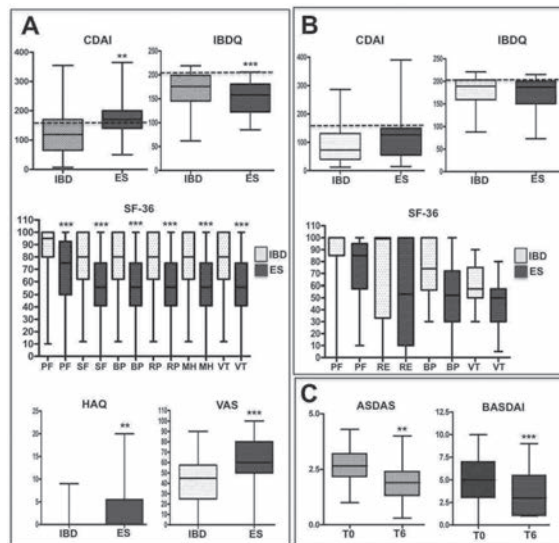
### Bibliografia

1. Olivieri I. et al. Autoimmun Rev 2014; 8: 822-30.

**Keywords:** Enteropathic spondyloarthritis, Diagnostic screening, Quality of life.

Table 1 - Test employed in the SPIB project.

- Gastrointestinal activity: a) CDAI, Crohn's disease activity index; b) IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire.
- Patient-reported outcomes of the quality of life: a) SF-36, short-form 36-questionnaire; b) HAQ, health assessment questionnaire; c) VAS, visual analog scale of pain.
- Patient's reported rheumatologic symptoms (collected with a questionnaire specifically made).
- Rheumatologic clinimetric test: ASDAS, BASDAI, BASMI and BASFI.



**Figure 1 - Table 1 - Test reporting clinical activity and patient-reported outcomes of patients affected by IBD and enteropathic spondyloarthritis (ES).** **Panel A.** Patient evaluation at the entry in the study. **Panel B.** Patient evaluation after 6 months of treatment. CDAI: Crohn's activity index; active disease if score >154, dashed line in the graph. IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire; active disease if score <210, dashed line in the graph. SF-36-questionnaire: PF, physical functioning; SF, social functioning; BP, Body Pain; RP, role-physical; RE, role-emotional; MH, mental health; VT, vitality. Highest score correspond to a normal quality of life. HAQ, health assessment questionnaire. VAS, visual analogue pain scale. **Panel C.** Evaluation of spondyloarthritis disease activity in ES patients before (T0) and after (T6) 6 months of treatment with anti-TNF biological drugs. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. Statistical analysis has been carried out by the GraphPad InStat software. P-value: \*p<0.05; \*\*p>0.01; \*\*\*p<0.001, calculated by Mann-Whitney unpaired test. If not reported, p value not significant.

## CORRELAZIONE TRA PRODUTTIVITÀ LAVORATIVA ED ATTIVITÀ DI MALATTIA E CAPACITÀ FUNZIONALE IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NELLO STUDIO "SPACE": DATI PROVENIENTI DA UNA SINGOLA COORTE ITALIANA

P16

M. Lorenzin<sup>1</sup>, A. Ortolan<sup>1</sup>, M. De Hooge<sup>2</sup>, P. Frallonardo<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, R. Ramonda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED Università di Padova; <sup>2</sup>Rheumatology, LUMC, Leiden, NL

Diversi studi europei hanno finora dimostrato che la produttività lavorativa è legata sia all'attività di malattia che alla capacità funzionale nei pazienti (pts) con spondiloartrite assiale (axSpA). Tuttavia limitati dati inerenti l'influenza dell'axSpA sull'ambito lavorativo sono disponibili per la popolazione italiana.

**Scopo del lavoro.** Indagare la produttività lavorativa e valutare se vi è una correlazione con l'attività di malattia e con la capacità funzionale nei pts italiani con axSpA di recente insorgenza.

**Materiali e Metodi.** Pts con dolore lombare cronico (>3 mesi, <2 anni, insorgenza <45 anni) afferenti all'ambulatorio Spondiloartriti locale, sono stati inclusi nello studio multicentrico Spondylo Arthritis Caught Early (SPACE). Solo pazienti della coorte italiana con diagnosi di axSpA, formulata da due reumatologi secondo i criteri ASAS 2009, sono stati considerati.

La produttività lavorativa è stata misurata tramite il questionario Work Productivity and Activity Impairment (WPAI).

Sono stati segnalati l'assenteismo (assenza dal lavoro per malattia), il presenzialismo (ridotta produttività durante il lavoro) e la perdita di produttività lavorativa (WPL, che combina assenteismo e presenzialismo) riferiti all'ultima settimana precedente la valutazione.

L'attività di malattia è stata valutata mediante: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI; bassa (<4) e alta (>4) attività di malattia), Ankylosing Spondylitis disease activity score (ASDAS; malattia inattiva (<1,3), malattia moderatamente attiva (1,3-2,1), malattia molto attiva (2,1-3,5) e malattia severamente attiva (>3,5)).

La capacità funzionale è stata valutata con Bath Ankylosing

Spondylitis Functional Index (BASFI; alta (<2,5) e bassa (>2,5) capacità funzionale).

**Risultati.** Su 51 pts 21 erano maschi (41,2%), l'età media di insorgenza della lombalgia era di 29,7±8,7 anni, la durata media della lombalgia di 12,9±8,7 mesi, 16 (31,4%) pts erano HLA-B27+. Sono stati ottenuti i seguenti punteggi medi per BASDAI (4,5±2,6), ASDAS (2,3±1,0) e BASFI (1,7±2,1). Sedici pts svolgevano solo attività non retribuite, 35 pts svolgevano attività retribuite, 6 pts svolgevano sia attività retribuite che non retribuite.

Le ore lavorative settimanali erano in media 36,4; l'assenteismo, il presenzialismo e WPL sono risultati 8,3%, 28,6% e 33,7%. Differente in modo statisticamente significativo è risultato il presenzialismo tra i pts retribuiti (32,6%) e quelli non retribuiti (18,6%).

Non è stata invece evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i pts retribuiti ed i non retribuiti per l'assenteismo (7,9% vs 8,3%) e per il WPL (36,6% vs 25,6%). L'attività di malattia (ASDAS/ BASDAI) correlava in modo significativo con assenteismo (=6,08\*\*/\*\*2,65), presenzialismo (=16,04\*\*/\*\*5,80) e WPL (=18,86 \*\*\*/7,12\*\*\*). Anche la capacità funzionale correlava con assenteismo (=4,32\*\*\*), presenzialismo (=4,62\*) e WPL (=7,31\*\*\*). \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001.

**Conclusioni.** La compromissione della produttività lavorativa è legata sia al grado di attività di malattia che alla capacità funzionale nella coorte italiana di pts con axSpA di recente insorgenza.

**Keywords:** Spondiloartriti assiali, Produttività lavorativa, Attività di malattia.

	Ore di lavoro perse	Ore di lavoro perse a causa della malattia	Assenteismo in %	Presenzialismo in %	Perdita di attività lavorativa (WPL) in %
Malattia inattiva	41,36	0,82	1,68*	14,55	15,33*
Malattia moderatamente attiva	33,45	3	5,72*	20,91	26,33*
Malattia molto attiva	36,87	3,26	7,29*	32,17	36,92*
Malattia severamente attiva	31,17	16	29,17*	55	68,33*
BASDAI					
<4	37,61	2,26	4,41	17,39*	20,53*
=4	35,46	5,75	11,52	37,86*	44,47*
BASFI					
>2,5	35,9	2,15*	4,83*	21,28**	24,8**
=2,5	38,17	10,75*	19,65*	52,5**	62,5**

\*P<0,5; \*\*P>0,01.

## LA GESTIONE MULTIDISCIPLINATE DELLA LOMBALGIA: L'ESPERIENZA DEL "FORUM BRESCIANO SUL MAL DI SCHIENA"

P17

C. Bazzani<sup>1</sup>, P. Airò<sup>1</sup>, R. Bergomi<sup>2</sup>, M. Bonetti<sup>3</sup>, M. Filippini<sup>1</sup>, F. Franceschini<sup>1</sup>, C. Milini<sup>4</sup>, S. Negrini<sup>5</sup>, P.C. Pelizzari<sup>6</sup>, F. Saviotti<sup>7</sup>, C. Seddio<sup>8</sup>, E.A. Tabaglio<sup>6</sup>, G. Zarattini<sup>9</sup>, R. Gorla<sup>1</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia;

<sup>2</sup>UO Neurochirurgia, Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Servizio di Neuroradiologia, Istituto Clinico Città di Brescia;

<sup>4</sup>UO Recupero e Riabilitazione Funzionale, Spedali Civili di Brescia; <sup>5</sup>Medicina Fisica e Riabilitazione, Università degli Studi di Brescia; <sup>6</sup>Medicina Generale, ASL Brescia; <sup>7</sup>Dipartimento di Salute Mentale, Azienda Ospedaliera di Desenzano del Garda, Brescia;

<sup>8</sup>Radiologia Diagnostica 2, Spedali Civili di Brescia; <sup>9</sup>Il Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Spedali Civili Brescia

**Scopo del lavoro.** Ridurre il tempo che intercorre tra esordio clinico e diagnosi di malattia rappresenta uno degli obiettivi principali del reumatologo. Nel caso della spondilite anchilosante il ritardo diagnostico è di oltre 8 anni. Il mancato riconoscimento del low back pain infiammatorio nelle fasi precoci di malattia è principale causa di tale ritardo. Il "forum bresciano sul mal di schiena" nasce come occasione di confronto tra le molteplici figure mediche che nella pratica clinica si occupano di lombalgia. Sensibilizzare i medici di diverse specialità all'individuazione precoce del dolore lombare infiammatorio è l'obiettivo di questo progetto.

**Materiali e Metodi.** Il progetto del forum è stato proposto da un gruppo ristretto di esperti a rappresentanza delle diverse figure mediche coinvolte nella gestione clinica della lombalgia (medici di medicina generale, ortopedici, fisiatristi, neurochirurghi, radiologi/neuroradiologi, terapisti del dolore, psichiatri e reumatologi).

A partire dal gruppo dei proponenti è stato poi creato un team allargato di specialisti che si è confrontato in riunioni periodiche a gruppi sulle tematiche del "low back pain". Tra ottobre e novembre 2013 si sono svolti 3 incontri accreditati come "tavola rotonda", da cui sono derivati documenti condivisi pubblicati a stampa e diffusi on-line. È stato infine realizzato un convegno conclusivo diretto a medici, fisioterapisti, infermieri operanti nella provincia bresciana.

**Risultati.** 50 medici si sono incontrati in riunioni a gruppi per affrontare 3 tematiche relative alla gestione della lombalgia: classificazione e diagnosi differenziale, percorsi diagnostici clinico/strumentali e gestione terapeutica. L'evento congress-

suale finale ha coinvolto nella discussione 150 operatori sanitari bresciani. Dagli incontri a gruppi e dalla sessione plenaria sono emerse la centralità dell'anamnesi e dell'esame obiettivo come cardini per una corretta definizione della lombalgia, l'importanza di una selezione adeguata delle indagini strumentali da eseguire nella fase acuta e cronica di malattia, la necessità di una collaborazione plurispecialistica multidisciplinare per la gestione integrata del paziente affetto da lombalgia cronica.

**Conclusioni.** Il "forum bresciano sul mal di schiena" rappresenta un modello di confronto polispecialistico relativo ad un problema clinico diffuso che coinvolge attivamente diverse figure mediche. Creare una rete collaborativa locale multidisciplinare contribuisce ad un più rapido raggiungimento della diagnosi e ad un più precoce avvio della terapia specifica. Dal punto di vista reumatologico definire e divulgare i criteri per il riconoscimento precoce delle rachialgie infiammatorie significa fornire agli altri specialisti uno strumento indispensabile per il corretto inquadramento del paziente reumatico, nell'ottica di ridurre il ritardo diagnostico che spesso contraddistingue questi soggetti.

### Bibliografia

1. Ernst Feldtkeller et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 2003; 23: 61-66.

**Keywords:** Lombalgia, Spondilite, Approccio multidisciplinare.

## PATIENT GLOBAL ASSESSMENT COME MISURA DI OUTCOME PER L'ARTRITE PSORIASICA NELLA PRATICA CLINICA: PUÒ ESSERE UTILIZZATA COME UN SURROGATO PER MISURARE LA BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA?

P18

F. Perrotta<sup>1</sup>, E. Lubrano<sup>2</sup>, W. Pearson<sup>3</sup>, A. Marchesoni

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università del Molise, Campobasso;

<sup>3</sup>UOC Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

**Scopo del lavoro.** Valutare l'attività di malattia in un gruppo di pazienti affetti da Artrite Psoriasica (AP) trattato con farmaci anti-TNF utilizzando la Patient Global Assessment (PGA) (1) e confrontare la performance della PGA rispetto ai criteri Minimal Disease Activity (MDA) e ad altre misure di outcome nella pratica clinica.

**Pazienti e Metodi.** Sono stati inclusi nello studio pazienti con AP classificati secondo i criteri CASPAR giunti consecutivamente alla nostra osservazione. I pazienti sono stati valutati al momento dell'inizio del farmaco anti-TNF e durante il follow-up di routine. L'outcome primario è stato la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una PGA <20 a 4, 8 e 12 mesi di follow-up. La percentuale di pazienti in MDA, DAPSA score

<3.3 e DAS28-PCR <2.6 durante il follow up è stata valutata come obiettivo secondario. Sono state inoltre indagate le eventuali correlazioni della PGA con la MDA e le altre misure di remissione.

**Risultati.** Durante il periodo di osservazione, 124 pazienti affetti da AP sono stati arruolati. La PGA <20 è stata raggiunta nel 25,7% dei pazienti a 4 mesi, nel 48,9% ad 8 e nel 65,3% a 12 mesi di follow-up.

La percentuale di pazienti con PGA <20 migliorava significativamente nel follow-up ed era significativamente correlata allo score DAPSA, al BASDAI all'HAQ ed alla percentuale di pazienti in MDA.

La remissione, valutata attraverso i criteri MDA, DAPSA e

DAS28-CRP è stata raggiunta a 12 mesi nel 64%, 36% e 71% dei pazienti, rispettivamente.

**Conclusioni.** Il nostro studio dimostra come la PGA possa essere utilizzata per stimare uno stato di bassa attività di malattia e potrebbe essere considerata come surrogato rispetto alle altre misure di outcome per la valutazione dell'attività di malattia dei pazienti affetti da AP nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, i nostri dati suggeriscono il suo utilizzo, in questo ambito, per la intrinseca facilità e rapidità di esecuzione.

#### Bibliografia

1. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, Sardu C, Ujjalussy I, et al. GRAPPA 3PPSA Study Group. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol.* 2011; 38: 898-903.

**Keywords:** PGA, Anti-TNF, Artrite psoriasica.

## PREVALENZA DI DIVERSI PATTERN ARTICOLARI IN UNA COORTE DI ENTEROARTRITI

P19

C. Lomater<sup>1</sup>, G. Rovera<sup>1</sup>, S. Rahimzadeh<sup>1</sup>, C. Benedetti<sup>1</sup>, M. Daperno<sup>2</sup>, R. Rocca<sup>2</sup>, R. Pellerito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AO Ordine Mauriziano di Torino, SC Reumatologia, Torino; <sup>2</sup>AO Ordine Mauriziano di Torino, SC Gastroenterologia, Torino

**Scopo del lavoro.** Determinare la prevalenza di diversi pattern articolari nella casistica delle Enteroartriti seguite presso l'ambulatorio di Reumatologia dell'AO Ordine Mauriziano di Torino.

**Materiali e Metodi.** Dal 2005 è attiva presso il nostro Ospedale una collaborazione tra Reumatologi e Gastroenterologi per la gestione dei pazienti (pz) affetti da manifestazioni articolari nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). In corso di visita reumatologica i pz sono stati sottoposti a valutazione clinica e ad accertamenti laboratoristici e strumentali per un corretto inquadramento diagnostico. I pz sono stati classificati secondo i criteri ASAS 2009 per le Spondiloartriti (SpA) e i criteri Orchard 1998.

**Risultati.** Nel decennio 2005-2015 è stata selezionata una casistica di 84 pz con età media di 53 anni, di cui 36 maschi (42.8%) e 48 femmine (57.2%). Relativamente alla patologia intestinale 56 pz (66.7%) erano affetti da Crohn, 22 pz (26.2%) da RCU, 6 pz (7.1%) da Celiachia.

52 pz (61.9%) sono stati classificati come SpA assiale e 47 pz (55.9%) come SpA periferica. I pz sono stati ulteriormente suddivisi in: SpA esclusivamente assiale 37 pz (44%), SpA assiale e periferica 15 pz (17.9%) di cui 10 (11.9%) oligoartriti tipo Orchard I e 5 (5.9%) artriti simmetriche delle piccole articolazioni tipo Orchard II; SpA esclusivamente periferica 32 pz (38.1%) di cui 13 (15.5%) oligoartriti, 15 (17.9%) artriti simmetriche delle piccole articolazioni e 4 (4.8%) ad esclusivo in-

teressamento dattilico/entesitico. Le manifestazioni articolari maggiori rilevate sono state: lombalgia infiammatoria 61 pz (72.6%), artrite grosse articolazioni 30 pz (35.7%), artrite piccole articolazioni 21 pz (25%), artrite simmetrica 19 pz (22.6%), entesite 11 pz (13.1%) e dattilite 11 pz (13.1%).

Da un punto di vista dell'imaging le forme assiali sono così suddivise: sacroileite radiologica (grado II bilaterale o III monolaterale o superiore sec. New York) 44 pz (84.6%), spondilite radiologica (sindesmofitosi manifesta) 18 pz (34.6%), forme non radiologiche (nr-axial SpA) 1 pz (1.2%).

Tra le forme periferiche 3 pz (6.4%), tipo Orchard II, FR e ACPA negativi, hanno mostrato la comparsa di erosioni radiologiche su mani e/o piedi.

La prevalenza dell'HLA B27 nella popolazione di forme assiali è del 23,1%.

FR e ACPA sono risultati positivi rispettivamente in 3 (6,4%) e 2 (4,3%) pazienti con forme periferiche e non correlano con la presenza di erosioni radiologiche.

La positività degli ANA è stata riscontrata in 12 pz (14.3%).

**Conclusioni.** Nella casistica presentata la prevalenza delle manifestazioni articolari in corso di MICI è in linea con i dati presenti in letteratura.

Nelle forme periferiche tipo Orchard II abbiamo osservato la presenza di erosioni radiologiche, in assenza di FR e ACPA.

**Keywords:** Artriti enteropatiche, MICI, Radiologia.

## VALUTAZIONE QUALITATIVA DELLA MICROARCHITETTURA SCHELETRICA IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE E CORRELAZIONE CON I PARAMETRI CLINICI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

P20

S. Paolino, G. Botticella, A. Casabella, D. Fasciolo, A. Sulli, B. Serio, M. Cutolo, E. Bernero

Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, DIMI, Università di Genova

**Background.** Nella spondilite anchilosante (SA) il processo infiammatorio cronico e l'immobilità sono responsabili della riduzione dei valori di densità minerale ossea e delle fratture. La diagnosi di osteoporosi e la valutazione quantitativa della massa ossea possono risultare complesse a causa della sovrastima dei valori di densità minerale a livello del rachide lombare, indotta dalla presenza dei sindesmofiti, quali espressione di un'esaltata neoapposizione ossea.

Il TBS (Trabecular Bone Score) è una innovativa e non invasiva metodica per la valutazione della microarchitettura dello scheletro capace di fornire informazioni qualitative della massa ossea.

**Obiettivi dello studio.** È stato quello di valutare le possibili correlazioni tra la microarchitettura dello scheletro, la densità minerale ossea e la presenza di fratture vertebrali con i parametri di attività di malattia e disabilità nella SA.

**Materiali e Metodi.** 9 pazienti maschi affetti da SA secondo i criteri ASAS (età media 42±9.2 anni durata di malattia 8±2.5 anni BASFI 5.8±1.9 BASDAI 6.3±1.4) e 18 controlli di pari età e sesso. La densità minerale ossea (BMD g/cm<sup>2</sup>) a livello del rachide lombare (L1-L4) è stata ottenuta mediante densitometria a raggi X e con l'utilizzo del software TBS iNsight Medimaps dalla stessa acquisizione d'immagine, è stato possibile ottenere la valutazione qualitativa della massa ossea (TBS). Come valore di cutoff espressione di normale microarchitettura è stato considerato TBS >1.350.

Infine è stata acquisita una radiografia laterale del rachide al fine di identificare eventuali fratture vertebrali.

La valutazione della attività di malattia e della disabilità funzionale è stata eseguita mediante l'utilizzo di BASDAI (Bath

Ankylosing Spondylitis Disease Activity) e il BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

**Risultati.** Il valore medio della BMD e del TBS sono risultati significativamente più elevati nei soggetti affetti da SA rispetto al controllo (1.231±0.16 gr/cm<sup>2</sup> vs 1.152±0.17 gr/cm<sup>2</sup>; p<0.04 e 1.070±0.18 vs 1.332±0.13 p<0.05). Si è evidenziata una correlazione positiva tra il valore del TBS e il BASFI (r=0.6, p=0.005) e una correlazione negativa tra il TBS e il BMD (r=-0.5 p<0.02). Non sono emerse correlazioni tra TBS and BASDAI. I pazienti sono stati suddivisi in base alla presenza di fratture vertebrali: nel gruppo dei fratturati (5 pts, 26%) è stato rilevato un più alto valore di BMD (1.257±0.04 gr/cm<sup>2</sup> vs 1.207±0.05 gr/cm<sup>2</sup> p=0.02) a fronte di un ridotto valore di TBS (1.055±0.01 vs 1.084±0.02 p<0.01).

**Conclusioni.** Questo studio evidenzia una maggiore densità minerale ossea (BMD) nei pazienti affetti da SA rispetto ai controlli a fronte di una riduzione della qualità del tessuto osseo (TBS) espressione di una alterazione della microarchitettura che costituisce il paradosso della malattia. Il TBS è un'innovativa metodica che permette di ottenere informazioni qualitative sul tessuto osseo, non ottenibile mediante la valutazione della BMD. La metodica potrebbe fornire dati sull'outcome delle fratture in questi pazienti.

### Bibliografia

1. Roux JP et al. Osteoporosis Int. 2013; 24: 2455-60.
2. Sieper J et al. Ann Rheum Dis 2009; 68.

**Keywords:** Spondilite anchilosante, Trabecular bone score, Densitometria ossea

## LINFOMA NON-HODGKIN ED ANTI-TNF ALPHA NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE: CASO CLINICO

P21

A. Orotolan<sup>1</sup>, A. La Salvia<sup>2</sup>, M. Lorenzin<sup>1</sup>, P. Frallonardo<sup>1</sup>, D. Marino<sup>2</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, R. Ramonda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova;

<sup>2</sup>Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Università di Padova

Alcune malattie reumatologiche, inclusa la spondilite anchilosante (SA), sembrano essere associate ad un aumentato rischio di tumori, in particolare di linfoma. D'altra parte, un minimo aumento del rischio tumorale è stato associato anche all'utilizzo dei farmaci anti-TNF alpha, che rappresentano oggi un'opzione terapeutica fondamentale nella SA. Un'anamnesi positiva per neoplasia rappresenta generalmente una controindicazione alla terapia con anti-TNF alpha e, se il tumore insorge in corso di trattamento, la sospensione della terapia è considerata mandatoria. Pochissimi dati sono presenti in letteratura, tuttavia, sulla possibilità e sul successo di un'eventuale ripresa del trattamento con anti-TNF alpha in caso di riacutizzazione della malattia infiammatoria in corso di follow up oncologico negativo. Il nostro gruppo descrive il caso di un paziente di 56 anni affetto da SA che aveva sviluppato un linfoma cutaneo non-Hodgkin in corso di trattamento con inibitori del TNF alpha. La terapia fu sospesa mentre il paziente veniva trattato per la neoplasia, ma in seguito a un severo flare di malattia, il

paziente stesso chiese di poter riprendere la terapia con anti-TNF alpha, per via della severa compromissione della sua qualità di vita. Dopo aver firmato con il paziente un opportuno consenso informato, e dopo aver ottenuto l'approvazione del Comitato Etico, abbiamo acconsentito alla ripresa del trattamento. Fino ad ora, il follow up oncologico non ha mai mostrato ripresa di malattia, mentre la SA risulta ben controllata dalla terapia con anti-TNF alpha.

**Keywords:** Anti-TNF alpha, Spondilite anchilosante, Linfoma.



## TRATTAMENTO CON ABATACEPT IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE PSORIASICA ASSOCIATA AD UVEITI RECIDIVANTI

P22

N. Lascaro, A. Rinaldi, R. Fanizzi, M.G. Anelli, G. Laselva, G. Lapidula, F. Iannone  
*Università Degli Studi Aldo Moro, Bari*

**Scopo del lavoro.** L'Artrite Psoriasica (APs) è una malattia infiammatoria cronica articolare che si presenta in soggetti affetti da psoriasi cutanea o con storia familiare di psoriasi. La patologia può interessare diversi distretti extrarticolari: frequente è l'associazione con infiammazioni oculari (uveiti). Sebbene, nel corso degli anni, il trattamento con farmaci anti-TNFalfa si sia rivelato essere efficace nel controllo sia della patologia articolare sia oculare, possono presentarsi forme non-responder per le quali è necessario prendere in considerazione altre strategie terapeutiche. In letteratura sono riportati diversi casi clinici di pazienti affetti da APs trattati con Abatacept (ABA) con buona risposta clinica; è altresì riportata l'efficacia clinica di tale agente in casi di uveite refrattaria associata ad artrite idiopatica giovanile.

**Materiali e Metodi.** Descriviamo il caso di una paziente affetta da APs associata ad Uveite recidivante, non-responder a terapia con farmaci anti-TNFalfa, sottoposta a trattamento con ABA.

**Caso clinico.** Donna di 39 anni, affetta da APs dall'età di 31, esordita con interessamento delle grandi e piccole articolazioni, febbricola, psoriasi cutanea; progressi episodi di uveite anteriore dell'occhio destro. La paziente, inizialmente trattata con DMARDs tradizionali risultati inefficaci, viene avviata a trattamento con farmaci anti-TNFalfa (Infliximab sospenso per inefficacia e recidiva di uveite; Adalimumab sospenso per riacutizzazione di psoriasi cutanea; Golimumab sospenso per recidiva di uveite). Alla luce del fallimento del trattamento con

farmaci anti-TNFalfa, della persistente attività di malattia (DAS28 4,24) nonché del carattere di recidività dell'uveite, si decide di avviare trattamento empirico con ABA alla dose di 125 mg sottocute a settimana e confermare il Methotrexate a 15 mg/settimana. Dopo tre mesi di trattamento la paziente presentava lieve miglioramento della sintomatologia articolare (DAS28 3,26) e nessun episodio di uveite. Dopo sei mesi di trattamento si evidenziava ulteriore miglioramento del quadro clinico articolare (DAS28 3,06) e persistente remissione del quadro clinico oculare e cutaneo.

**Conclusioni.** Le conoscenze attuali relative alla patogenesi dell'APs comprendono la complessa cascata di attivazione delle cellule B e T e il conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie; l'uveite è tipicamente una condizione immuno-mediata che coinvolge diversi mediatori chimici. ABA modula la co-stimolazione del CD80/CD86-CD28 dei linfociti T dimostrando di avere effetti clinicamente significativi sulle manifestazioni articolari in corso di APs. Inoltre sono descritti diversi casi in cui ABA si è dimostrato efficace nel controllo dell'uveite in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile. Sebbene i dati presenti in letteratura non siano sufficienti a dimostrare l'efficacia di ABA in APs associata ad uveite e, a tale scopo, siano necessari ulteriori trials clinici, alla luce delle evidenze cliniche è possibile considerare l'utilizzo di tale agente in casi di refrattarietà alle terapie attualmente in uso.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Uveite, Abatacept.

## SWITCH DA ORIGINATOR A BIOSIMILARE DELL'INFLIXIMAB (CT-P13) IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA)

P23

A. Belotti Masserini, P.L. Colombelli, F. Cagnoni, G.P. Dognini, C. Ercole, M. Destro  
*U.O. Medicina Interna, Ambulatorio di Reumatologia, Ospedale Treviglio-Caravaggio, Treviglio, BG*

**Background.** Nel corso dell'ultimo decennio le strategie terapeutiche per la gestione delle SA hanno subito un profondo mutamento infatti l'infliximab e gli altri anti TNF alfa sono diventati una stabile realtà del trattamento farmacologico di questa malattia. Il farmaco biosimilare è un farmaco biologico sviluppato in modo da risultare sovrapponibile ad un farmaco biologico di riferimento detto "originator"; come per il farmaco originator il biosimilare ha un grado di variabilità naturale che è ininfluenza sulla sicurezza e l'efficacia.

**Scopo del lavoro.** Scopo di questo lavoro è quello di descrivere un caso di switch terapeutico da infliximab originator a biosimilare in una paziente affetta da spondilite anchilosante in remissione clinica.

**Materiali e Metodi.** Donna di 41 anni affetta da SA (secondo i criteri di NY modificati) dall'età di 29 anni. Giunge alla nostra osservazione nel 2006 all'età di 32 anni. Negli anni precedenti trattata con metotressato 15 mg settimanali e salazopirina 3 grammi die con totale inefficacia. Per la presenza di malattia attiva (BASDAI 7) veniva posta indicazione a trattamento con farmaci biologici ed in sequenza trattata con adalimumab (sospenso dopo 2 mesi per reazione orticarioide), etanercept (sospenso dopo 2 mesi per inefficacia) e quindi inflixi-

ma al dosaggio di 5 mg/kg ottenendo remissione clinica (BASDAI 3). Nel tempo diversi tentativi di sospensione della terapia sono stati resi vani da riacutizzazioni. Nel mese di febbraio 2015, in stato di remissione della malattia (VES 5, BASDAI 3), veniva effettuato switch a biosimilare (CT-P13). Ad oggi la paziente è stata sottoposta a 2 infusioni e non si segnalano variazioni cliniche o di laboratorio di rilievo (VES 6 o BASDAI 3). Non si segnalano inoltre eventi avversi legati al farmaco né correlati all'infusione.

**Conclusioni.** Nel 2020 i farmaci biologici rappresenteranno più del 25% della spesa farmaceutica totale. Da recenti calcoli di farmacoeconomia si è stimato che la progressiva introduzione dei farmaci biosimilari sarebbe in grado di generare complessivamente risparmi per le aziende sanitarie nell'ordine del 3-4% sulla spesa farmaceutica liberando risorse per il trattamento di un maggior numero di pazienti. Nel caso appena descritto lo switch farmacologico ha dimostrato equivalenza di efficacia e sicurezza tra infliximab originator e infliximab biosimilare.

**Keywords:** Biosimilare, Infliximab, Spondilite anchilosante.

## EFFICACIA DELL'IDROKINESITERAPIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA AD IMPEGNO ASSIALE STABILIZZATI CON FARMACO BIOLOGICO ANTI-TNF-ALFA

P24

S. Lombardi<sup>1</sup>, P. Furlan<sup>1</sup>, A. Pandin<sup>2</sup>, S. Sacco<sup>3</sup>, L. Picco<sup>3</sup>, T. Moroldo<sup>1</sup>, A. Zampa<sup>1</sup>, L. Quartuccio<sup>3</sup>, S. De Vita<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Medicina Fisica e Riabilitazione Gervasutta, Udine; <sup>2</sup>Università degli Studi di Udine; <sup>3</sup>Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

**Introduzione.** L'utilizzo dell'anti-TNF-alfa ha cambiato il razionale della fisioterapia nei pazienti con spondiloartrite sieronegativa (SpA) ad impegno assiale. La stabilizzazione clinica farmacologica migliora la compliance del paziente al trattamento riabilitativo ampliando la gamma degli esercizi funzionali che può eseguire.

**Obiettivo dello studio.** Valutare l'efficacia del trattamento idrokinesiterapico a confronto con quello tradizionale kinesiterapico nell'impegno assiale delle spondiloartriti sieronegative stabilizzate con farmaco biologico anti-TNF-alfa.

**Materiali e Metodi:** Sono stati arruolati 7 pazienti affetti da SpA ad impegno assiale (3 maschi, 4 femmine), in terapia con anti-TNF-alfa da almeno 12 mesi. Quattro pazienti sono stati sottoposti ad un nuovo protocollo di trattamento idrokinesiterapico (gruppo 1), 3 pazienti al trattamento kinesiterapico tradizionale (gruppo 2). Entrambi i protocolli erano composti da 1 ciclo di 10 sedute riabilitative di gruppo con la supervisione del fisioterapista a cadenza alternata bi- e tri-settimanale per la durata di quattro settimane complessive. Al termine del ciclo di trattamento è stato fornito ai pazienti il materiale didattico inerente agli esercizi appresi, con l'indicazione di proseguire la terapia in regime di auto-trattamento. La risposta è stata valutata come miglioramento del VAS dolore, VAS benessere, indice BASDAI, BASFI, BASMI al termine del ciclo di sedute ed al mese +3.

**Risultati.** I due gruppi posti a confronto non presentavano dif-

ferenze statisticamente significative nella distribuzione per età, durata di malattia. Una paziente del gruppo 2 presentava valori mediamente più alti di BASDAI e BASFI per la concomitante sindrome fibromialgica. Una paziente del gruppo 1 è stata esclusa dalla valutazione per peggioramento clinico secondario alla riattivazione della malattia. Entrambi i protocolli di trattamento si sono dimostrati efficaci nella gestione dell'impegno assiale nella SpA. Al termine del ciclo di sedute il gruppo di pazienti in trattamento idrokinesiterapico (gruppo 1) presentava una maggiore riduzione degli indici BASDAI (49% del gruppo 1 vs 18% del gruppo 2) e BASMI (28% del gruppo 1 vs 6% del gruppo 2). Il miglioramento dell'impegno articolare si riferisce principalmente alla mobilità assiale (flessione lombare, inclinazione laterale e rotazione cervicale). I risultati si sono mantenuti stabili al mese +3 o ulteriormente migliorati nel caso del proseguimento dell'autotrattamento. Il miglioramento degli altri parametri valutati non è risultato differente nei due gruppi.

**Conclusioni:** Il trattamento idrokinesiterapico può presentare una maggiore efficacia rispetto al trattamento kinesiterapico tradizionale nel ridurre ulteriormente l'attività di malattia e l'impegno articolare assiale nei pazienti affetti da SpA assiale già in stabile controllo di malattia con anti-TNF-alfa.

**Keywords:** *Idrokinesiterapia, Anti-TNF-alfa, Spondiloartriti sieronegative.*

## P25 - P36 ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (3)

### EFFICACIA DI ADALIMUMAB NELLA CURA DELLA SPONDILOARTRITE PRE-RADIOGRAFICA: VALUTAZIONE CLINICA E DI RISONANZA MAGNETICA IN UNA COORTE MONOCENTRICA

P25

M. Fabbroni<sup>1</sup>, R. Talarico<sup>2</sup>, L. Costa<sup>3</sup>, F. Caso<sup>4</sup>, G.L. Cuneo<sup>5</sup>, B. Frediani<sup>1</sup>, G. Faralli<sup>6</sup>, A. Vitale<sup>1</sup>, M.G. Brizi<sup>1</sup>, L. Sabadini<sup>7</sup>, M. Galeazzi<sup>1</sup>, L. Cantarini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Siena;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Reumatologia, Università di Pisa; <sup>3</sup>Unità di Ricerca in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli; <sup>4</sup>Dipartimento DIMED, Unità di Reumatologia, Università di Padova; <sup>5</sup>Dipartimento Neurologico e Cardiovascolare, Unità di Neuroradiologia, Ospedale San Donato, Arezzo;

<sup>6</sup>Dipartimento di Patologia Clinica e Diagnostica, Unità di Radiologia, Ospedale San Donato, Arezzo; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Reumatologia, Ospedale San Donato, Arezzo

**Scopo del lavoro.** Lo scopo principale dello studio era quello di valutare l'efficacia a lungo termine di adalimumab in una coorte di pazienti affetti da spondiloartrite non radiografica (nr-axSpA). Gli scopi secondari consistevano nell'identificare i fattori predittivi di risposta, nel valutare la progressione radiografica e nello stimare la riproducibilità tra due radiologi nella lettura delle immagini di risonanza magnetica (RM) eseguita sulle articolazioni sacro-iliache.

**Pazienti e Metodi.** Venivano arruolati 37 pazienti (M/F: 12/25; età media 49±14; durata media di malattia: 6.3±5.8) con nr-axSpA diagnosticata mediante i criteri ASAS e attiva nonostante il trattamento con almeno un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) eseguito per non meno di tre mesi. I pazienti arruolati iniziavano la terapia con adalimumab alla posologia di 40 mg ogni 14 giorni e la continuavano per 24 mesi, con valutazioni cliniche al baseline e ai mesi 6, 12 e 24 di follow-up. I risultati clinici venivano valutati mediante gli indici clinimetrici ASDAS, BASFI e BASDAI. Venivano, inoltre, eseguite una radiografia della colonna vertebrale e una RM

delle articolazioni sacroiliache al baseline e secondo lo standard di valutazione della malattia.

**Risultati.** La proporzione dei pazienti che raggiungevano una risposta BASDAI50 al mese 6, 12 e 24 era rispettivamente del 51.3%, 70.3%, 76.8% (la tabella I riassume le variazioni degli indici clinimetrici impiegati). Il trattamento era ben tollerato senza eventi avversi e/o eventi avversi seri inaspettati. Tutti i pazienti continuavano il trattamento per due anni, dimostrando una buona compliance. Non abbiamo identificato nessun fattore predittivo di risposta alla terapia. Inoltre, gli score radiografici mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) e SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) mostravano un trend verso il miglioramento durante il periodo di studio (la tabella II riassume i dati relativi agli score radiologici). In aggiunta, la percentuale di accordo tra i due lettori delle MR era 97,5% e 94,4% rispettivamente nella valutazione delle immagini al basale e alla rivalutazione. La riproducibilità tra i due lettori era altamente significativa (p <0,0001).

Tabella I - Andamento BASFI, BASDAI e ASDAS durante il periodo di studio.

Indice	BASDAI (Media+DS)	ASDAS (Media+DS)	BASFI (Media+DS)
Tempo 0	6.360±1.467	3.600±0.955	3.644±1.662
6 mesi	2.944*±1.765	1.767*±0.764	1.868*±1.643
12 mesi	1.992*±1.401	1.310*±0.621	1.588*±1.393
24 mesi	2.096*±1.755	1.386*±0.758	1.464*±1.532
p-value*	<0.0001 vs T0	<0.0001 vs T0	<0.0001 vs T0

Tabella II - mSASSS e SPARCC: trend. Di miglioramento in T0 e T1.

	SPARCC T0	SPARCC T1	mSASSS T0	mSASSS T1
Media	13.662	7.681*	0.625	0.540*
Deviazione standard	12.058	6.189	0.518	0.576
Varianza	145.405	38.302	0.268	0.332
p-value		NS		NS

**Conclusioni.** Adalimumab si mostrava efficace sia nella valutazione degli outcome clinici che radiologici ad un follow-up di due anni. Di conseguenza, il trattamento precoce con adalimumab può prevenire il danno radiografico e può essere associato a bassa attività di malattia o a remissione. In aggiunta, i nostri dati confermano per adalimumab un buon profilo di sicurezza e tollerabilità nella cura a lungo termine dei pazienti con nraxSpA. Infine, abbiamo identificato un'alta concordanza e riproducibilità inter-osservazionale nella valutazione delle immagini di MR, il che suggerisce che un solo osservatore è sufficiente per trarre conclusioni sulla presenza di sacroileite.

**Keywords:** Spondiloartrite preradiografica, Adalimumab, Biologici.

## ALLUNGAMENTO DEGLI INTERVALLI DI SOMMINISTRAZIONE DEI BIOLOGICI NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

P26

A. Ortolan, M. Lorenzin, P. Frallonardo, F. Oliviero, L. Punzi, R. Ramonda

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** Scopo dello studio era confrontare le caratteristiche dei pazienti affetti da spondilite anchilosante in terapia con farmaci biologici anti TNF alpha (infliximab, adalimumab, etanercept) che riuscivano ad allungare l'intervallo di somministrazione del farmaco, con i pazienti in cui invece l'allungamento non era stato possibile. Endpoint secondario era la valutazione del risparmio ottenuto allungando i tempi di somministrazione.

**Materiali e Metodi.** È stato condotto uno studio retrospettivo su 62 pazienti ambulatoriali in terapia da almeno 6 mesi con farmaco anti TNF alpha tra Gennaio 2011 e Aprile 2015. I pazienti sono stati valutati al basale (t0), dopo 6 mesi (t6), quindi ogni anno (t12, t24, t36, t 48), registrando l'attività di malattia (ASDAS, BASDAI), gli indici infiammatori (PCR, VES), funzionali (BASFI) e metrologici (BASMI).

**Risultati.** Dei 62 pazienti studiati, 38 (61%) ha potuto allungare l'intervallo di somministrazione del farmaco, senza evidenza di riattivazione di malattia né danno funzionale, ed anzi con un progressivo miglioramento di questi (ASDAS t0=1,4(0,82) vs ASDAS t48=0,95(0,32), p=0,0007; BASFI t0 vs BASFI T48, p=0,0001), non solo rispetto al basale ma anche rispetto ai pazienti in cui è stato mantenuto l'intervallo di somministrazione tradizionale (BASFI t48 pazienti con allungamento vs pazienti con posologia standard, p=0,005). I pazienti in cui non si è riuscito ad allungare l'intervallo di som-

ministrazione erano quelli con attività di malattia più elevate al basale (p=0,001). Il risparmio medio annuale a t48 ottenuto tramite l'allungamento dei tempi di somministrazione è stato: 7.060 euro annui vs 14.820 euro annui per infliximab, 4.847 euro annui vs 13.260 euro annui per etanercept e 7.949 vs 12.917 euro annui per adalimumab.

**Conclusioni.** L'allungamento dei tempi di somministrazione sembra essere un approccio terapeutico valido, che consente di mantenere i benefici e l'efficacia del farmaco, ottenendo anche una contenzione dei costi, nei pazienti con malattia tendenzialmente meno attiva.

**Keywords:** Spondilite anchilosante, Anti TNF alpha, Allungamento intervalli.

## SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-TNF IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITI E POTENZIALE EPATITE B OCCULTA

P27

C. Giannitti, S. Manganelli, M. Fabbri, L. Cantarini, M. Galeazzi  
UOC Reumatologia, Università di Siena, Policlinico Le Scotte, Siena

La letteratura sull'uso degli anti-TNF in pazienti con artriti croniche e un pattern sierologico di pregressa infezione da HBV è ancora controversa, alcuni lavori non escludono una possibile riattivazione virale (1), altri, compresa una nostra precedente esperienza (2), esprimono una maggiore sicurezza (3-7).

**Scopo del lavoro.** verificare la sicurezza degli anti-TNF in pazienti HBsAg-negativi, anti-HBc positivi con spondiloartriti attraverso uno stretto monitoraggio di una possibile riattivazione da HBV e/o aumento delle transaminasi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati inclusi nello studio tredici pazienti (7 uomini, 6 donne) con età media  $\pm$  ds di  $58 \pm 10.5$  anni (9 affetti da artrite psoriasica, 4 da spondilite anchilosante) con durata media di malattia di  $112.85 \pm 65.55$  mesi (range 39-281). La sierologia dei pazienti indicava una pregressa epatite B (HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo). Tutti i pazienti erano negativi per HBV-DNA ed in nessun caso è stata somministrata terapia antivirale. La pregressa infezione da HBV è stata scoperta allo screening pre- anti-TNF, terapia resasi necessaria o per perdita di efficacia dei vari DMARDs o per comparsa di effetti collaterali. Sette pazienti avevano precedentemente assunto MTX, 5 Sulfasalazina, 3 Leflunomide, 2 Ciclosporina, 2 Idrossiclorochina, 1 i Sali d'oro. Sono stati eseguiti esami ematochimici, compreso emocromo, transaminasi, assetto sierologico dell'epatite B e dosaggio HBV-DNA prima della terapia con anti-TNF e durante il follow-up. Nove pazienti sono attualmente in trattamento con adalimumab, 3 con etanercept, 1 con infliximab. Otto pazienti hanno ricevuto un solo inibitore del TNF: 3 sono stati trattati con etanercept, 3 con adalimumab, 1 con infliximab. A

causa di fallimento terapeutico, 5 pazienti sono poi passati a un secondo anti-TNF. La durata media del trattamento è di  $48.25 \pm 32.13$  mesi (range 3 - 108).

**Risultati.** Non si è registrata alcuna riattivazione dell'HBV, definita dalla positività HBsAg o HBV-DNA, nè si è verificato alcun aumento degli enzimi epatici durante il follow-up.

**Conclusioni.** I nostri dati esprimono la sostanziale sicurezza degli anti-TNF in pazienti con spondiloartriti e un pattern sierologico HBV di pregressa infezione senza terapia antivirale. Uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico è tuttavia necessario durante il follow-up per riconoscere precocemente una riattivazione virale, la cui evenienza è improbabile, ma è comunque un rischio che non può essere escluso del tutto. Ulteriori studi con casistica più numerosa e follow-up più duraturo sono auspicabili per meglio definire il corretto approccio terapeutico per questa categoria di pazienti.

### Bibliografia

1. Kim YJ et al. J Rheumatol 2010.
2. Giannitti C et al. J Rheumatol 2011.
3. Caporali R et al. Arthritis Care Res 2010.
4. Giardina AR et al. Clin Exp Rheumatol 2013.
5. Cantini F et al. Int J Rheumatol 2014.
6. Biondo MI et al. Eur J Intern Med. 2014.
7. Barone M et al. Hepatology 2015.

**Keywords:** Farmaci anti-TNF, Potenziale epatite B occulta, Spondiloartriti.

## EFFICACIA E SICUREZZA DI GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA, SPONDILOARTITI E ARTRITE REUMATOIDE. STUDIO OSSERVAZIONALE LONGITUDINALE A 24 MESI IN PAZIENTI DELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA.

P28

L. Santo<sup>1</sup>, A. Semeraro<sup>2</sup>, C. Zuccaro<sup>3</sup>, M.G. Anelli<sup>4</sup>, R. Bucchi<sup>5</sup>, G. Carlino<sup>6</sup>, O. Casilli<sup>7</sup>, L. Quarta<sup>7</sup>, F. Cacciapaglia<sup>8</sup>, P.C.F. Falappone<sup>9</sup>, A. Marsico<sup>2</sup>, A.M. Gaudio<sup>10</sup>, F.P. Cantatore<sup>10</sup>, F. Iannone<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Reumatologia ASL BT, DSS 4 Barletta e DSSI Margherita di Savoia, Barletta; <sup>2</sup>UO di Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna ASL TA, Taranto; <sup>3</sup>UOC di Geriatria, Ambulatorio di Reumatologia, ASL BR, Brindisi; <sup>4</sup>Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi Aldo Moro, BARI; <sup>5</sup>UOSD Reumatologia Ospedaliera, AOU OO.RR, Foggia; <sup>6</sup>Servizio di Reumatologia DSS Casarano e Gallipoli ASL LE, Casarano, LE; <sup>7</sup>UO di Reumatologia PO V. Fazzi, Polo riabilitativo, San Cesario Di Lecce, LE; <sup>8</sup>UOC di Medicina Interna, Ambulatorio e DH di Reumatologia, Ospedale N. Melli, San Pietro Vernotico, BR; <sup>9</sup>UOC di Medicina Interna, Ambulatorio di Reumatologia Ospedale S. Camillo de' Lellis, Mesagne, BR; <sup>10</sup>Clinica Reumatologica, Università degli Studi, Foggia

**Scopo del lavoro.** L'efficacia di golimumab (GOL) nel trattamento delle poliartriti è stato valutato in diversi trials clinici e nelle loro estensioni, ma ci sono pochi dati sui pazienti non selezionati, che vengono curati nella pratica clinica quotidiana. Ci siamo proposti di valutare a 24 mesi efficacia e sicurezza di GOL in pazienti della real-life con artrite psoriasica (PsA), spondiloartriti (SpA) e artrite reumatoide (AR), afferenti a dieci centri reumatologici pugliesi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati consecutivamente pazienti con PsA, RA e SpA con malattia in fase attiva, iniziando terapia con GOL e seguendoli prospetticamente. Gli obiettivi dello studio sono stati: verificare l'efficacia del farmaco valutando la risposta clinica (significativa diminuzione di DAS28 e BASDAI a 12 e 24 mesi) e la eventuale sospensione del far-

maco per inefficacia; valutare la sicurezza attraverso l'osservazione della comparsa di eventi avversi. I dati sono stati raccolti ed implementati usando una cartella informatizzata (Cartella Carlino) in dotazione ai Centri partecipanti allo studio.

**Risultati.** Sono stati finora arruolati 357 pazienti (PsA 154, AR 80, SpA 123) che hanno iniziato GOL in prima linea (151, 42,3%) o dopo un fallimento di un altro farmaco 'biologico' (206, 57,7%); al basale tutti i pazienti presentavano una fase di moderata o alta attività di malattia (DAS28  $>3.2$  e BASDAI  $>4$ ). Alla valutazione clinimetrica a 12 e 24 mesi del DAS28 e del BASDAI, abbiamo riscontrato una diminuzione significativa in tutti i subsets clinici (Tabella I), 74 pazienti (20,1%) hanno sospeso il farmaco per inefficacia. Al momento della attuale osservazione 22 pazienti (6,1%) hanno presentato even-

Tabella 1

	DAS28			BASDAI		
	Baseline	12 months	24 months	Baseline	12 months	24 months
RA	5.1±1.3	3.1±1.2*	2.9±1.5*	-	-	-
SpA	4.2±1.3	2.9±1.2*	2.9±1.2*	6.1±2.6	2.8±1.6*	3.2±2.3*
PsA	4.5±1.1	3.3±1.3*	3.1±1.2*	6.2±3	4.4±2.5*	3.2±1.7*

\*p<0.001, paired t-test vs baseline.

ti avversi che hanno reso necessaria la sospensione del farmaco e 18 pazienti (5%) hanno presentato eventi avversi lievi ed hanno proseguito la terapia con GOL; 13 pazienti (3,6%) sono stati persi al follow-up.

**Conclusioni.** In questo studio osservazionale ancora in corso, l'analisi dei dati finora valutati evidenzia che GOL è sicuro ed efficace nel trattamento prolungato in pazienti con PsA, AR e SpA. Non sono state riscontrate significative differenze di risposta clinica nei pazienti, a seconda che fossero naive al biologico oppure che avessero già effettuato altre terapie biologiche in precedenza.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Spondiloartriti, Golimumab.

## VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE MEDIANTE L'UTILIZZO DI METODICHE NON INVASIVE IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE AL BASALE E 12 MESI DOPO IL TRATTAMENTO CON I FARMACI ANTI-TNF

P29

F. Atzeni<sup>1</sup>, L. Gianturco<sup>2</sup>, F. Salaffi<sup>3</sup>, S. Bongiovanni<sup>1</sup>, L. Boccassini<sup>1</sup>, R. Talotta<sup>1</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>, M. Turiel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco Polo Universitario, Milano;

<sup>2</sup>Unità di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Università di Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Reumatologia, Policlinico Universitario delle Marche, Ancona

**Scopo dello studio.** Valutare la funzione miocardica del ventricolo sinistro mediante l'utilizzo dello speckle tracking ecocardiografico (STE) in associazione alle metodiche convenzionali Doppler e tissue Doppler, per visualizzare le disfunzioni miocardiche subcliniche del ventricolo sinistro (VS) in pazienti affetti da Spondilite Anchilosante (SA). Obiettivo secondario è stato valutare l'effetto dei farmaci anti-TNF sui parametri cardiaci.

**Metodi.** Sono stati arruolati 30 pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici di New York per la SA (14 uomini e 16 donne; età media 53.07±10.73 anni) e 30 controlli sani. Tutti i pazienti sono stati valutati al basale e dopo 12 mesi di terapia con i farmaci anti-TNF e sottoposti ad esame clinico ed ad esami di laboratorio. L'attività di malattia è stata valutata mediante BASDAI. Il rischio cardiovascolare (CV) è stato valutato mediante l'elettrocardiogramma (ECG), l'ecocardiogramma convenzionale, l'ecodoppler carotideo e la pulse wave velocity (PWV).

Le analisi speckle tracking sono state eseguite off-line mediante il software QLAB 9.0 (Philips Medical System, USA). Le immagini 2-D sono state ottenute dalla finestra apicale 4 camere usando un frame rate di immagine ad alte frequenze (70-

80 hz) e acquisendo un filmato (cine-loop) ottenuto su 3 cicli cardiaci completi. Successivamente è stata eseguita post processing un'analisi delle curve di speckle per valutare l'accorciamento longitudinale (Δ) sistolico del VS.

**Risultati.** Tutti i pazienti non presentava coinvolgimento polmonare e/o segni o sintomi di interessamento cardiovascolare (CV). La frazione di eiezione e il rapporto E/A media nei pazienti con AS erano rispettivamente 62.64±5.07% e 0.84±0.20%, che erano significativamente differenti rispetto a quelle dei controlli (63.45±6.54% e 0.90±0.22%).

I valori di strain longitudinale (Long. 4c) erano statisticamente minori nei pazienti rispetto ai controlli (Long. 4c %: mediana 19.83, IQR 16.00-24.40 vs 21.46, IQR 18.35-25.69; p<0.05). I valori di PWV erano significativamente maggiori nei pazienti rispetto ai controlli (PWV destra, m/sec: mediana 7.81, IQR 7.03-8.45 vs 6.86, IQR 6.42-7.99; p=0.07 e PWV sinistra, m/sec: mediana 7.77, IQR 6.97-8.38 vs 6.85, IQR 6.28-7.88; p=0.06) mentre, nonostante l'cIMT (cIMT destra, mm: mediana 0.63, IQR 0.45-0.81 vs 0.64, IQR 0.50-0.78; p=0.06 e cIMT sinistra, mm: mediana 0.63, IQR 0.46-0.80 vs 0.63, IQR 0.49-0.79; p=0.06) fosse maggiore nei pazienti rispetto ai controlli, la differenza non era statisticamente significativa. Nei pa-

zienti con SA dopo 12 mesi di trattamento con i farmaci anti-TNF è stato osservato un significativo miglioramento dei valori in Long. 4c del VS (Long. 4c %: mediana 19.83, IQR 16.00-24.40 vs 22.32, IQR 18.10-25.80  $p < 0.01$ ), e una minima riduzione sia della PWV sia del cIMT ( $p = n.s.$ ).

**Conclusioni.** I valori di strain longitudinale del VS ottenuti attraverso STE sono alterati nei pazienti con SA, in assenza di coinvolgimento CV, suggerendo un'alterazione del miocardio. I farmaci anti-TNF determinano un miglioramento dei parametri cardiaci.

**Keywords:** *Spondilite anchilosante, Ecocardiogramma, Anti-TNF.*

## VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI ADALIMUMAB SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA ARTICOLARE E GASTROINTESTINALE A SEI MESI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA: RISULTATI PRELIMINARI DA UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO (SPIB)

P30

W. Capeci<sup>1</sup>, A. Farinelli<sup>1</sup>, M. Rossini<sup>1</sup>, M. Ciferri<sup>1</sup>, G. Gambacorta<sup>1</sup>, D. Benfaremo<sup>1</sup>, L. Bolognini<sup>2</sup>, G. Fava<sup>2</sup>, P. Mosca<sup>2</sup>, L. Postacchini<sup>1</sup>, L. Manfredi<sup>1</sup>, G. Pomponio<sup>1</sup>, M.M. Luchetti<sup>1</sup>, A. Gabrielli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

<sup>2</sup>Gastroenterologia, Polo Ospedaliero-Universitario Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi, Ancona

**Scopo dello studio.** Le spondiloartriti enteropatiche (SpA-IBD) sono classificate nel gruppo delle spondiloartriti (1) e sono caratterizzate dalla presenza di flogosi sia a livello articolare (SpA) che gastrointestinale (IBD).

Pertanto, dovrebbero essere preferite quelle strategie terapeutiche che siano più efficaci su entrambe le manifestazioni cliniche e la valutazione dell'efficacia della terapia dovrebbe sempre tenere conto di parametri di valutazione clinimetrica sia articolari che gastrointestinali.

In questo lavoro mostriamo i dati preliminari di uno studio osservazionale sull'efficacia della terapia con farmaci biologici (adalimumab) in una coorte di pazienti affetti da SpA-IBD.

**Materiali e Metodi.** Da gennaio 2014 a gennaio 2015 abbiamo inserito 198 pazienti affetti da IBD nello studio osservazionale SPIB (Spondiloarthritis in Inflammatory Bowel diseases) e 51 pazienti (32 affetti da morbo di Crohn, 67%, e 19 da retto colite ulcerosa, 33%) sono stati classificati come affetti da SpA-IBD. Di questi, 25 pazienti affetti da SpA-IBD periferica sono stati trattati con metotrexate (n. 12, 55%) o salazopirina (n. 10, 45%), mentre i 26 pazienti affetti da SpA-IBD assiale sono stati trattati con adalimumab.

Tutti i pazienti della coorte SpA-IBD stati valutati al basale e dopo 6 mesi di terapia per:

- attività di malattia,
- qualità della vita mediante Patient Reported Outcomes, sia articolari che gastrointestinali.

**Risultati.** Nei pazienti affetti da SpA-IBD tutti i farmaci si sono dimostrati sicuri e privi di effetti collaterali. Al basale, l'at-

tività di malattia sia a livello articolare che gastrointestinale era significativamente maggiore nei pazienti affetti da SpA-IBD assiale rispetto a quelli con coinvolgimento periferico (Fig. 1). Dopo 6 mesi di trattamento, sia l'attività di malattia articolare (Fig. 1A) che la qualità della vita (Fig. 1B) è risultata significativamente migliorata solo nei pazienti trattati con adalimumab, ma non in quelli con salazopirina o metotrexate.

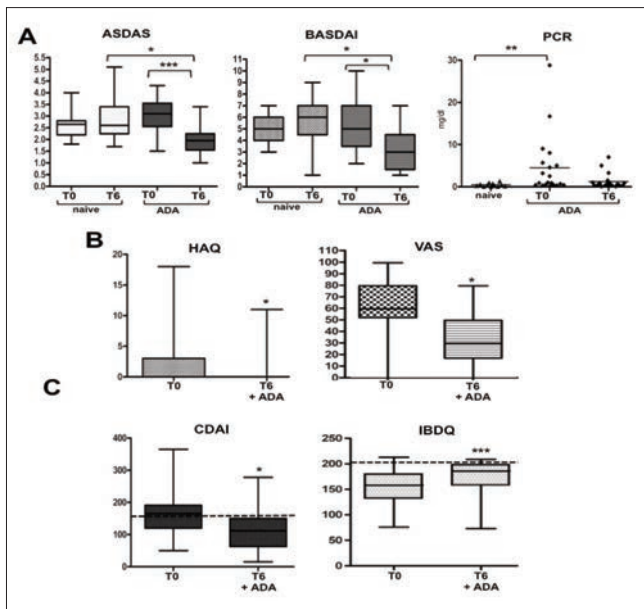
A tale proposito, è da rimarcare come soltanto adalimumab sia risultato efficace nell'indurre una significativa remissione di malattia sia a livello articolare che gastrointestinale in 20 (87%) dei pazienti trattati con tale farmaco biologico (Fig. 1C).

**Conclusioni.** La scelta della terapia ottimale delle SpA-IBD dovrebbe innanzitutto tenere in conto quei farmaci che siano efficaci sia a livello articolare sia gastrointestinale, inducendo una sostanziale remissione di malattia in entrambe le manifestazioni cliniche.

Il nostro lavoro dimostra che il farmaco biologico (adalimu-

*Table 1 - Test usati per la valutazione di attività clinica e dei patient's reported outcomes.*

- Attività di malattia: a) CDAI, Crohn's disease activity index; b) IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire.
- Patient-reported outcomes: a) HAQ, health assessment questionnaire; b) VAS, visual analog scale of pain.
- Patients reported screening per sintomatologia reumatologica (questionario home-made).
- Rheumatologic clinimetric test: ASDAS, BASDAI, BASMI and BASFI.



**Figura 1. Tabella I** - Testi usati per la valutazione di attività clinica e patient's reported outcomes. **A.** Valutazione dell'attività di malattia articolare nei pazienti affetti da spondiloartrite enteropatica (SpA-IBB) prima (T0) e dopo 6 mesi con metotrexate e/o salazopirina (Naïve), o adalimumab (ADA). ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PCR, livelli sierici. **B.** Patient's reported outcomes sulla qualità della vita nei pazienti affetti da spondiloartrite enteropatica (SpA-IBD) prima (T0) e dopo 6 mesi (T6) di terapia con adalimumab (ADA). HAQ, health assessment questionnaire. VAS visual analogue pain scale. **C.** Valutazione dell'attività della malattia gastrointestinale nei pazienti affetti da spondiloartrite enteropatica. (SpA-IBD) prima (T0) e dopo 6 mesi (T6) di terapia con adalimumab (ADA). CDAI: Crohn's activity index; linea tratteggiata sul grafico: linea di attività, malattia attiva se punteggio >154; IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire; linea tratteggiata sul grafico; Linea di attività, malattia attiva se punteggio <210. Analisi statistica eseguita con il software GraphPad Instat 4.0 e GraphPad Prism. Valori della P: \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001, calcolati con il test di Wilcoxon. Dove non riportata, P non significativa.

ma), ma non i DMARDs sintetici (salazopirina o metotrexate), induce una rilevante remissione della flogosi, sia articolare che gastrointestinale, e un sensibile miglioramento della qualità della vita in un'ampia coorte di pazienti affetti da SpA-IBD.

**Keywords:** Spondiloartrite enteropatica, Qualità della vita, Farmaci biologici.

## GOLIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLE SPONDILOARTRITI: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO. P31

D. Iacono, V. D'Abrosca, L. Meo, G. Cuomo

U.O. Reumatologia II, Università degli Studi di Napoli

**Razionale.** Golimumab si è dimostrato essere efficace e sicuro in studi clinici randomizzati e controllati nella Spondilite anchilosante (SA) il Go-Raise e nell'artrite psoriasica (AP) il Go-Reveal.

**Scopo:** Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità del Golimumab in una casistica di pazienti affetti da Spondiloartriti (SA, AP, spondiloartriti indifferenziate - SpAI).

**Materiali e Metodi.** Sono state valutate in modo retrospettivo le cartelle cliniche ambulatoriali di 42 pazienti (18 femmine, età mediana 45 - range 28-72 anni; durata di malattia 4 - range 2,3-6,7 anni).

Sono stati riportati i seguenti parametri per la valutazione dell'attività: DAS28, BASDAI, ASDASVES, ASDSPCR, al basale e ogni tre mesi per un anno. Sono stati riportati gli even-

ti avversi e la motivazione della mancata risposta al trattamento. Infine sono stati indicati i trattamenti concomitanti e gli anti-TNF effettuati in precedenza. I pazienti sono stati poi suddivisi in due gruppi secondo l'età: I gruppo >45 anni; II gruppo <45 anni.

**Risultati.** In tabella sono riportati le caratteristiche dei due gruppi di pazienti. Non risultano differenze significative per quanto riguarda: sesso; durata di malattia, terapia con anti-TNF precedente, terapia concomitante.

Nel primo gruppo i pazienti che avevano raggiunto una remissione secondo i criteri di attività DAS28, BASDAI, ASDASVES, ASDSPCR furono 16 su 25 per il I gruppo e 16 su 17 nel II gruppo (OR: 9 IC: 1.018-79; p:0.031). I 9 pazienti del I gruppo e 1 paziente del II gruppo avevano cambiato terapia dopo sei mesi per mancata risposta.

Tabella I

Caratteristiche	Pz età >45 aa	Pz età ≤45 aa	p
Sesso (F/M)	11/14	7/10	0,9
Durata malattia Mediana (range)	4,5 (23-6,6)	3,7 (2,8-6,7)	0,6
MTX/SSZ	5/20	4/17	0,9
I linea	12	10	0,5
II linee	9	5	0,7
III linea	4	2	0,9
SA/AP/SpAI	8/9/8	5/7/5	0,7



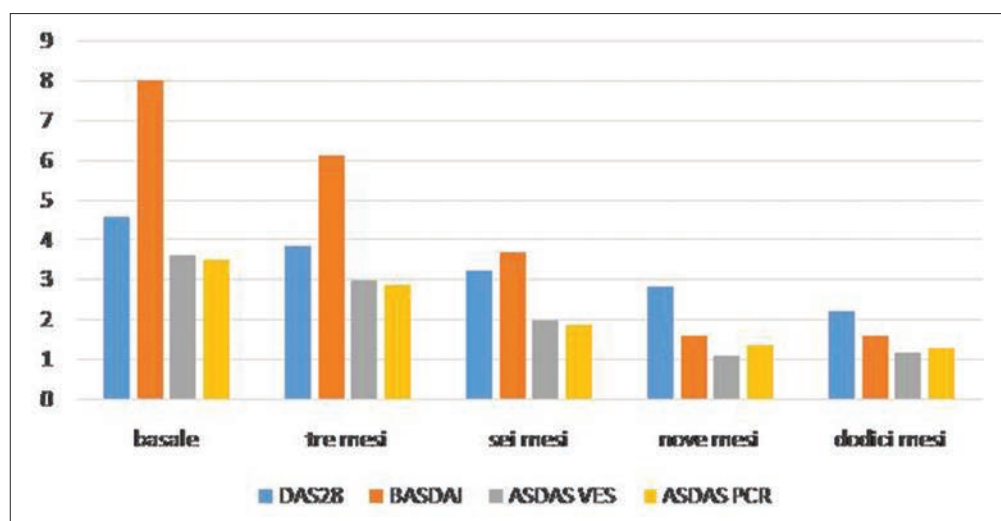


Figura 1

Nessun evento avverso fu registrato durante i dodici mesi di osservazione.

La risposta al trattamento è riportata nella figura 1.

**Conclusioni.** I nostri risultati confermano l'efficacia e la buona tollerabilità nei pazienti trattati con golimumab.

Il dato che emerge è un mantenimento della risposta clinica in

pazienti di età più giovane rispetto a una popolazione che differisce solo per l'età. I dati sono preliminari e la casistica è poco numerosa, il dato necessita di essere confermato in trials clinici con casistiche più ampie.

**Keywords:** Golimumab, Spondiloartriti, BASDAI.

## MINIMAL DISEASE ACTIVITY E REMISSIONE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON FARMACI ANTI-TNFALFA

P32

F. Perrotta<sup>1</sup>, A. Marchesoni<sup>2</sup>, E. Lubrano di Scorpaniello<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma; <sup>2</sup>Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute, Università del Molise, Campobasso

**Scopo del lavoro.** Lo stato di remissione è considerato l'obiettivo terapeutico principale nelle artriti croniche. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il tasso di Minimal Disease Activity (MDA) e di remissione nei pazienti affetti da artrite psoriasica (AP) trattati con farmaci anti-TNF. Sono stati inoltre valutati, come obiettivo secondario, i possibili fattori predittivi per la MDA.

**Pazienti e Metodi.** Pazienti affetti da AP classificati con i criteri CASPAR ed in attesa di iniziare il trattamento con farmaci anti-TNF Adalimumab, Etanercept e Golimumab sono stati arruolati e seguiti prospetticamente ogni 4 mesi per 1 anno, in un contesto di pratica clinica. I pazienti sono stati considerati in MDA se soddisfacevano almeno 5/7 dei criteri definiti in precedenza da Coates et al. (1). DAS28-CRP <2,6 e DAPSA score <3,3 sono stati considerati come criteri di remissione. I pazienti che raggiungevano la MDA sono stati confrontati con coloro i quali non raggiungevano l'MDA al fine di individuare i fattori predittori di outcome.

**Risultati.** 75 pazienti trattati con farmaci anti-TNF sono stati ammessi allo studio. Alla valutazione basale, nessun paziente era in MDA o presentava uno score DAPSA <3,3, mentre 25 (21,3%) avevano un punteggio DAS28-CRP <2,6. Cinque pazienti (6%) hanno interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali o inefficacia durante il follow-up. Dopo 12 mesi la

MDA è stata ottenuta in 46 (61,3%) dei pazienti. Nessuna differenza è stata riscontrata in termini di raggiungimento della MDA tra i tre anti-TNF considerati. Il genere maschile, alti livelli sierici di proteina C reattiva, VES elevata e bassi punteggi dell'Health Assessment Questionnaire si sono dimostrati predittori per il raggiungimento della MDA.

**Conclusioni.** Nel nostro studio osservazionale prospettico, basato sulla pratica clinica, la MDA è stata raggiunta nel 61,3% dei pazienti trattati con antagonisti TNF, configurando questo obiettivo come un outcome raggiungibile per i pazienti con AP. Sono stati inoltre identificati alcuni predittori per il raggiungimento della MDA.

### Bibliografia

1. Coates LC, Franssen J, Helliwel PS. Defining disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 48-53.

**Keywords:** Remissione, Anti-TNF, Artrite psoriasica.

**EFFICACIA DELLO SWITCH A GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE****P33**

S. Manganelli, C. Giannitti, M. Galeazzi  
 UOC Reumatologia, Siena

Golimumab (GOL) è l'ultimo anticorpo monoclonale anti TNF alpha somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane, prodotto con una tecnica innovativa in grado di ridurre l'immunogenicità.

**Scopo del lavoro.** Valutare l'efficacia di GOL in monoterapia in pazienti affetti da spondiloartrite (SpA) che abbiano effettuato 2 o più switch da farmaci anti TNF alpha, nella pratica clinica.

**Materiali e Metodi.** Criteri di inclusione: pazienti affetti da SpA, afferenti al nostro ambulatorio dedicato dal giugno 2013 all'aprile 2015, che avessero effettuato almeno 2 switch da infliximab (INF), etanercept (ETA), adalimumab (ADA), interrotti per inefficacia o eventi avversi, a GOL e con un follow-up di almeno 6 mesi.

Abbiamo considerato criteri di risposta: numero di articolazioni dolenti e tumefatte, BASDAI a seconda del coinvolgimento periferico o assiale.

Abbiamo inoltre analizzato la persistenza in terapia in GOL in III e IV linea.

**Risultati.** Sono stati inclusi nello studio osservazionale retrospettivo 30 pazienti con SpA: 17/13 F/M, età media 56,85±112,6 anni, durata di malattia 115,910±3,2 mesi. Venti pazienti erano affetti da artrite psoriasica, 5 da spondilite anchilosante, 5 da spondiloartrite indifferenziata. ETA è risultato il farmaco anti-TNF più comunemente utilizzato in prima li-

nea (60% dei casi), seguito da INF (27%) e ADA (13%). GOL è stato prescritto in 26 pazienti (86%) in terza linea, ed in 4 pazienti (13%) in quarta linea. Dopo un follow-up di 18,71±12,5 mesi tutti i nostri pazienti sono ancora in trattamento con GOL. **Conclusioni.** La nostra seppur limitata casistica dimostra l'efficacia di GOL in terza e quarta linea nella reale pratica clinica, indipendentemente dai motivi dello switching. Il fallimento di 2 o 3 precedenti trattamenti con farmaci anti-TNF non sembrerebbe pertanto pregiudicare, nello stesso paziente, un'efficace risposta terapeutica ad un farmaco seppure appartenente alla stessa classe. Ulteriori studi che prevedano una casistica più numerosa ed un follow-up più duraturo si rendono necessari per confermare i nostri dati ed identificare eventuali criteri predittivi di risposta al trattamento (età, comorbidità, numero di farmaci precedentemente effettuati) consentendo di instaurare la terapia più idonea per ogni paziente.

**Keywords:** Spondiloartriti, AntiTNF, Golimumab.

**PERSISTENZA IN TERAPIA CON ANTI-TNF- $\alpha$  NEI PAZIENTI CON AP: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA****P34**

A. Delle Sedie, C. Lodato, E. Cioffi, M. Mosca, L. Riente  
 U.O. Reumatologia, Università di Pisa

**Scopo del lavoro.** La terapia con anti-TNF- $\alpha$  rappresenta un importante trattamento per l'artrite psoriasica (AP) quando gli usuali DMARDs risultano inefficaci. Dai dati di letteratura appare evidente come la persistenza in terapia con questi farmaci sia più alta rispetto a quanto si verifica nell'artrite reumatoide, tuttavia non vi sono dati definitivi per quanto riguarda l'AP, soprattutto nello scenario del "real world" (1-3). Scopo di questo lavoro è quello di valutare la persistenza in terapia con anti-TNF- $\alpha$  (al momento soltanto per adalimumab) in una coorte di pazienti con AP.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato tutti i pazienti affetti da AP, seguiti presso la nostra struttura, che sono stati trattati con adalimumab negli ultimi 10 anni. I dati clinici e demografici (durata di malattia, terapia passata e presente, tipo di impegno prevalente e valutazione clinica) sono stati raccolti dalle cartelle cliniche.

**Risultati.** Sono stati arruolati 83 pazienti in totale. I dati demografici, la durata di malattia e i dati sulla terapia sono ri-

Tabella I

M:F (N:N)	44:39
Età media all'esordio della malattia (anni; N+DS)	40.6±13.2
Durata media di malattia (mesi; N+DS)	144.3±74.9
Numero di DMARDs usati prima dell'anti-TNF- $\alpha$ (N+DS)	2.2±1
Monoterapia con anti-TNF- $\alpha$ : terapia di combinazione con anti-TNF- $\alpha$ (N:N)	52:31
DMARDs usati in terapia di combinazione (N)	
methotrexate	19
leflunomide	5
ciclosporina-A	2
sulfasalazina	2
idrossiclorochina	3

Tabella II

Persistenza (mesi)	Gruppo generale (%; N)	Pazienti in monoterapia (%; N)	Pazienti in terapia di combinazione (%; N)
12 mesi	86,8%; 76	86,5% 50	88,9%; 26
24 mesi	82,3%; 68	79,2%; 47	85,7%; 21
36 mesi	67,8%; 59	68,3% 41	66,7%; 18

portati in Tabella I. La persistenza in terapia è riportata in Tabella II.

**Conclusioni.** Questi risultati mostrano come il tasso di persistenza in terapia nei nostri pazienti risulti apparentemente maggiore di quanto riportato in letteratura (45-75% a 12 mesi in un contesto di "real world") (1-3). Rimane da chiarire quale possa essere la spiegazione di tale dato.

#### Bibliografia

1. Saad AA et al. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R52.
2. Chastek B et al. *Adv Ther* 2012; 29: 691-7.
3. Bonafede M et al. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 369-73.

**Keywords:** *Artrite psoriasica, Persistenza, Terapia.*

## STUDIO EPIDEMIOLOGICO SULL'UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI PRESSO LA CLINICA REUMATOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA NEGLI ANNI 2004-2014. FOCUS SU ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE (RD-BIOREGGE).

P35

E. Bernero, A. Sulli, E. Alessandri, F. Ravera, B. Ruaro, S. Paolino, C. Pizzorni, M.A. Cimmino, B. Serio, M. Cutolo  
*UOC Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova*

**Scopo del lavoro.** Fornire una valutazione epidemiologica globale sull'utilizzo negli ultimi dieci anni della terapia biotecnologica nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) afferenti all'ambulatorio della UOC Clinica Reumatologica dell'Università degli Studi di Genova (Registro RD-BIOREGGE).

**Metodi.** Tra tutti i pazienti afferiti negli ultimi dieci anni agli ambulatori della nostra UOC con diagnosi di AR, AP e SA secondo gli attuali criteri ACR/EULAR (1802 pazienti), sono stati arruolati nello studio tutti coloro che avevano presentato la necessità di assumere almeno un farmaco biotecnologico (anti-TNFalfa, anti-IL-6, anti-CD20, anti-CD80/86) (193 AR, 38 AP e 37 SA) secondo le specifiche indicazioni terapeutiche. È stato analizzato il percorso clinico/terapeutico, valutando il tipo di risposta al farmaco di prima linea (remissione, parziale beneficio, inefficacia, interruzione per effetti collaterali) e il passaggio eventuale ad altro farmaco biologico (seconda linea e oltre). L'attività di malattia è stata valutata mediante validati indici, quali DAS28, BASDAI, BASFI.

**Risultati.** I pazienti che hanno assunto un farmaco biotecnologico durante il loro iter terapeutico sono risultati 16%, 8% e 32% di quelli affetti rispettivamente da AR, AP e SA.

Con l'utilizzo dei farmaci biologici in prima linea si è osservato: Remissione complessiva nel 37-62% dei pazienti con AR, 50-71% AP e 50-67% SA; Remissione duratura (biologico-free) nel 12-37% dei pazienti con AR, 14-33% AP e 15-45% SA; Inefficacia nel 0-25% dei pazienti con AR, 0-14% AP e

0-18% SA; Perdita di efficacia nel 0-37% dei pazienti con AR, 0-33% AP e 9-31% SA; Sospensione del farmaco per effetti collaterali nel 8-31% dei pazienti con AR, 0-25% AP e 0-15% SA.

Nell'artrite reumatoide, se il primo farmaco biologico risultava inefficace, la scelta in seconda linea ricadeva solitamente su una molecola con meccanismo d'azione diverso. Switch multipli: complessivamente, i pazienti che hanno presentato la necessità di assumere un farmaco di terza linea o successiva sono stati 50% nella AR, 40% nella AP e 15% nella SA.

Globalmente, considerando tutte le linee di terapia (prima o seconda linea, o successive), sono risultati in remissione clinica duratura (biologico-free) il 6-43% dei pazienti con AR, il 9-40% con AP e il 19-54% con SA. Inoltre, la quota di pazienti in biologico-dipendenza è risultata pari a 7% per AR, 18% per AP, 26% per SA.

Globalmente, la sospensione del farmaco per effetti collaterali è stata osservata nel 1-24% dei pazienti trattati. Nella maggior parte dei casi il paziente ha fatto comunque ricorso all'impiego successivo di un altro farmaco biotecnologico.

**Conclusioni.** La disponibilità di farmaci biotecnologici con differente meccanismo di azione ha comportato un notevole miglioramento dell'attività di malattia, con elevati tassi di remissione clinica. Tali farmaci si sono dimostrati relativamente sicuri.

**Keywords:** *Registro, Farmaci biologici, Artriti.*

## INCREMENTO DI DOSAGGIO DEL PRIMO TRATTAMENTO CON ANTI-TNF NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI CON SPONDILITE ANCHILOSANTE: RISULTATI PRELIMINARI DI PERSISTENZA DEL FARMACO STRATIFICATI PER GENERE DALLO STUDIO ASSIAL

P36

A. Giorgi<sup>1</sup>, R. Ramonda<sup>2</sup>, R. Pellerito<sup>3</sup>, A. Marchesoni<sup>4</sup>, E. Baldissera<sup>5</sup>, R. Russo<sup>6</sup>, G. Marin<sup>7</sup>, I. Olivieri<sup>8</sup>, A. Zullo<sup>9</sup>, F. Cantini<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>Pfizer Italia srl, Latina; <sup>2</sup>Azienda Ospedaliera di Padova; <sup>3</sup>ASO Ordine Mauriziano di Torino; <sup>4</sup>Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;  
<sup>5</sup>Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano; <sup>6</sup>AORN A. Cardarelli, Napoli; <sup>7</sup>Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze;  
<sup>8</sup>AO Ospedale San Carlo, Potenza; <sup>9</sup>MediNeos S.r.l., Modena; <sup>10</sup>Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

Negli ultimi anni, il trattamento con anti-TNF ha contribuito significativamente all'ottimizzazione della gestione dei pazienti con Spondilite Anchilosante (SA). Gli anti-TNF, hanno tutti lo stesso target ma sono diversi in struttura molecolare e nel meccanismo d'azione. In caso di non risposta o di evento avverso, lo switch da un 1° anti-TNF ad un 2° è possibile e può essere clinicamente di beneficio. In SA il genere maschile sembra inoltre predire la drug survival dell'anti-TNF.

Lo studio ASSIAL ha lo scopo di valutare la persistenza del farmaco anti-TNF di prima linea durante 18 mesi dall'inizio del trattamento e se l'incremento di dosaggio è una opzione nella gestione della SA. Sono riportati i dati preliminari di correlazione tra genere e drug-survival.

ASSIAL è uno studio osservazionale di coorte retrospettivo e prospettico su pazienti con SA con coinvolgimento assiale predominante, arruolati consecutivamente in 19 centri Italiani di Reumatologia da Luglio 2013 ad Aprile 2015, che hanno iniziato un farmaco anti-TNF da 12 a 24 mesi prima dell'arruolamento, con una persistenza per almeno 12 mesi e per un periodo di osservazione di 18 mesi. Sono state effettuata una statistica descrittiva e le curve di Kaplan-Meier.

Riportiamo i risultati preliminari analizzati su 120 pazienti: 65% maschi (età 41.2±11.8), 24.2% sovrappeso e 5% obesi. Nel 45% i pazienti avevano un interessamento articolare periferico e la sacro-ileite radiografica era presente nel 70%. Le comorbidità concomitanti erano: cardiovascolare (12.5%), oculare (11.9%), della pelle (8.3%) e gastrointestinale (6.7%). Il

BASDAI era 5.8±1.6 prima dell'inizio del trattamento; la VES era 25.4±20.2. Gli anti-TNF assunti erano Adalimumab (50%), Etanercept (19%), Golimumab (17%) ed Infliximab (14%). Stratificati per genere femminile erano rispettivamente 14%, 12.5%, 5%, 3.3%.

È stata osservata un'alta persistenza (91.4%) del 1° anti-TNF a 12 mesi, con una riduzione (84%) dopo 18 mesi, senza una differenza statisticamente significativa. Le ragioni principali di interruzione della terapia sono state la mancanza o perdita di risposta in 11 casi (9.1%) e gli eventi avversi in 5 casi (4.1%). Nel 13.3% (età 43±7.8 e BASDAI 6±2) si è osservato uno switch ad un 2° anti-TNF. Tra gli switchers, il genere femminile (75%) è risultato associato allo switch (p<0.0004). Prima dello switching, il 36.3% degli switchers ha richiesto un incremento di dosaggio. Durante 18 mesi, Etanercept è stato l'unico farmaco senza un incremento di dosaggio (rispettivamente 10.8%, 6.2%, 30.7% per Adalimumab, Golimumab ed Infliximab).

I risultati preliminari mostrano un'alta persistenza del 1° anti-TNF dopo 12 mesi, che si riduce dopo 18 mesi. Il genere femminile è fortemente associato allo switch e l'incremento di dosaggio è stato una opzione prima di interrompere il 1° anti-TNF. Etanercept tuttavia è l'unico farmaco senza un incremento di dosaggio. ASSIAL è uno studio sponsorizzato da Pfizer.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, Anti-TNF, Observational.

## P37 - P52 ARTRITE REUMATOIDE (1)

### LIVELLI DI EBV-DNA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA: STUDIO OSSERVAZIONALE CROSS-SECTIONAL

P37

M.L. Cadoni<sup>1</sup>, G. Mameli<sup>2</sup>, D. Cossu<sup>2</sup>, S. Mura<sup>1</sup>, A. Piras<sup>1</sup>, N. Mundula<sup>1</sup>, F. Olivari<sup>1</sup>, G. Buscetta<sup>1</sup>, G.L. Erre<sup>1</sup>, L.A. Sechi<sup>2</sup>, G. Passiu<sup>1</sup>

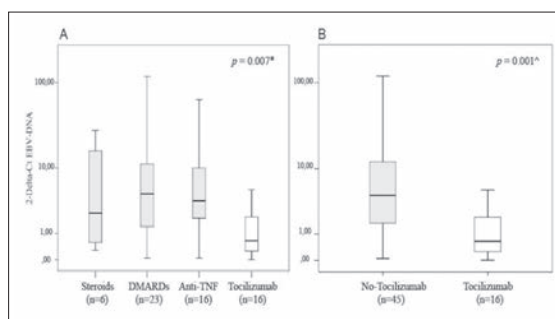
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC Reumatologia, AOU e Università degli Studi di Sassari;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, UO di Microbiologia, Università degli Studi di Sassari

**Introduzione.** L'effetto della terapia immunosoppressiva sulla cinetica di replicazione del virus di Epstein-Barr (EBV) nei pazienti con artrite reumatoide (AR) è per larga parte sconosciuto: è stato riportato un effetto neutro di steroidi, DMARDs e inibitori del TNF-alfa (TNFi) (1) mentre non possediamo alcun dato sull'azione dell'inibitore dell'IL-6 (IL-6i). Dati preliminari supportano il ruolo favorente dell'IL-6 sulla replicazione dell'EBV nelle B-cells e sullo sviluppo di disordini linfoproliferativi EBV-correlati (2, 3) e suggeriscono un possibile effetto inibitore dell'IL-6i sulla capacità replicativa dell'EBV. **Obiettivi.** Valutare il carico di EBV-DNA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) di pazienti con AR in funzione della terapia immunosoppressiva. Disegno dello studio: studio osservazionale cross-sectional.

**Materiali e Metodi.** sono stati invitati a partecipare allo studio 77 pazienti consecutivi affetti da AR (età mediana (IQR) 56 (17) anni; 63 femmine) e 58 controlli sani (CS) incrociati per età e sesso; 8 (10.5%) pazienti assumevano steroidi, 30 (39%) DMARDs, 21 (27.3%) TNFi e 18 (23.2%) IL-6i. I livelli di EBV-DNA nelle PBMCs sono stati quantificati mediante qRT-PCR.

Le differenze quantitative nei livelli di PBMCs EBV-DNA tra due gruppi sono state analizzate impiegando il Mann-Whitney rank-sum test e tra gruppi multipli mediante il Kruskal-Wallis con il Dunn's post-hoc test. Sono state inoltre esaminate, mediante l'analisi di regressione bivariata, le correlazioni tra gli



**Figura 1** - Distribuzione dei titoli di EBV-DNA in accordo con la terapia immunosoppressiva.

indicatori clinimetrici di malattia (DAS-28, HAQ) e i livelli di EBV-DNA.

**Risultati.** Come atteso l'EBV-DNA è stato riscontrato con più frequenza nelle PBMCs dei pazienti con AR rispetto ai CS (rispettivamente 79,2 % vs 56,9%, p=0.008). Il burden di EBV-DNA è risultato maggiore nelle PBMCs dei pazienti con AR rispetto ai CS (rispettivamente 2.3 vs 0.53 2-DeltaCt EBV-DNA, p=0.0001). Il confronto tra gruppi di terapia ha documentato livelli di EBV-DNA significativamente più bassi nel-

le PBMCs dei pazienti con AR in trattamento con IL-6i, rispetto a quelli delle PBMCs dei pazienti in trattamento con altri immunosoppressori (rispettivamente 1.73 vs 7.48 2-DeltaCt EBVD-NA,  $p=0.001$ ) (Fig. 1). Non sono state identificate correlazioni significative tra i livelli di EBV-DNA e le variabili clinimetriche dell'AR.

**Conclusioni.** Con i limiti del disegno cross-sectional, i risultati dello studio sembrano suggerire un potenziale ruolo inibitore della terapia con IL-6i sulla replicazione dell'EBV. Sono necessari studi prospettici pre e post terapia per confermare questi risultati preliminari e valutare l'eventuale influenza dell'inibizione della replicazione dell'EBV sull'attività e severità dell'AR.

#### Bibliografia

1. Balandraud N et al. *Arthritis Rheum.* 2013; 48: 1223–1228.
- 2) Durandy A et al. *J Immunol.* 1994; 152: 5361–5367.
- 3) Tanner JE et al. *Blood.* 1994; 84: 3956–3964.

**Keywords:** *Epstein-Barr virus, EBV-DNA, IL-6.*

## EFFETTO DI ABATACEPT SUI LIVELLI SIERICI DI GRANZIMA B IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P38

S. Piantoni<sup>1,2</sup>, E. Colombo<sup>1</sup>, M. Scarsi<sup>1</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>, P. Airò<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia

**Scopo del lavoro.** I pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) presentano un aumento delle cellule T circolanti CD28 negative, una popolazione linfocitaria che ha caratteristiche proprie delle cellule memoria citotossiche, inclusa l'espressione di granzimi, una famiglia di serin-proteasi che ha un ruolo-chiave nei meccanismi di induzione di morte cellulare.

Livelli elevati di granzimi solubili (come il granzima B (GrB)) sono stati rilevati nel siero di pazienti affetti da AR, ed è stato suggerito che tale molecola possa svolgere un ruolo importante nella patogenesi del danno erosivo articolare. Abatacept (ABA) è un farmaco approvato per il trattamento di pazienti con AR. Tale molecola influenza l'attivazione T-linfocitaria, interferendo con i meccanismi di co-stimolazione cellulare. Nei pazienti trattati con ABA, il numero delle cellule circolanti CD28 negative si riduce, suggerendo che tale farmaco ne possa prevenire lo sviluppo. Essendo i linfociti CD28negativi un'importante fonte di GrB, abbiamo valutato l'effetto di ABA sui livelli sierici di GrB nei pazienti con AR.

**Materiali e Metodi.** Sono stati valutati 53 pazienti con AR, trattati per almeno tre mesi con ABA. L'attività di malattia e la risposta al trattamento sono stati misurati con l'indice DAS28-PCR e con i criteri EULAR. La conta T-cellulare è stata effettuata mediante citometria a flusso. I livelli sierici di GrB sono stati misurati tramite metodica ELISA (limite di sensibilità =20 pg/ml), in campioni raccolti al momento della prima somministrazione endovenosa di ABA (T0) e dopo 6 mesi di terapia (T6).

**Risultati.** La percentuale e il numero assoluto delle cellule T CD4+ e CD8+ CD28 negative si riducevano dopo terapia con ABA (T0vs.T6:  $p=0.018$ ;  $p=0.018$  per le CD4+, T0 vs. T6:  $p=0.005$ ;  $p=0.008$  per le CD8+). A T0, i livelli sierici di GrB erano dosabili in tutti i pazienti con AR, ed erano correlati con l'attività di malattia ( $p=0.0022$ ), e con le percentuali di T-linfociti CD4+CD28- ( $p=0.007$ ) e CD8+CD28- ( $p=0.031$ ). In 25 pazienti, i livelli sierici di GrB sono stati valutati a T6: in 18 pazienti con una buona/moderata risposta clinica ad ABA, i livelli di GrB si riducevano in modo significativo da T0 (mediana: 62.8 pg/mL [10th-90th percentile: 45.8-116]) a T6 (53.8 [46.4-96.6];  $p=0.023$ ), mentre nei 7 pazienti non responsivi non si osservava una variazione significativa. La modificazione dei livelli sierici di GrB era direttamente correlata con la variazione dell'indice DAS28-PCR ( $p=0.040$ ), ma non con quella delle T CD28 negative.

**Conclusioni.** Il blocco della costimolazione cellulare indotto da ABA può ridurre i livelli sierici di GrB nei pazienti con AR responsivi al trattamento; questo potrebbe essere uno dei meccanismi tramite il quale ABA previene lo sviluppo di erosioni nei pazienti trattati.

Tuttavia, la mancanza di correlazione di tale riduzione con il numero delle cellule circolanti CD28 egative, suggerisce che queste cellule probabilmente non sono la principale fonte di GrB.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Granzima B, Linfociti T.*

## IL BLOCCO DELLA COSTIMOLAZIONE PREVIENE LA DOWN-MODULATION DI CCR7, UN EVENTO CRUCIALE PER LO HOMING DEI LINFOCITI T

P39

E. Colombo<sup>1</sup>, S. Piantoni<sup>1</sup>, M. Scarsi<sup>2</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>, P. Airò<sup>1</sup><sup>1</sup>UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia;<sup>2</sup>UO Medicina Interna, Ospedale Vallecaminica, Esine, BS

**Scopo dello studio.** Lo homing delle cellule T negli organi linfoidi secondari è regolato dal recettore 7 per le chemochine C-C (CCR7): solo quando questo recettore viene down-modulato le cellule T CCR7 neg possono essere reclutate nelle sedi di infiammazione dove possono svolgere le loro funzioni effettrici.

Abbiamo perciò valutato l'effetto del blocco della costimolazione via CD28 con abatacept sulla down-modulation di CCR7 nelle sottopopolazioni memoria dei linfociti T.

**Materiali e Metodi.** Il fenotipo linfocitario è stato valutato mediante citofluorimetria in 20 pazienti consecutivi affetti da artrite reumatoide prima (T0) e dopo 12 mesi di terapia con abatacept (T12).

In 5 controlli sani ed in 10 pazienti a T0 e T12 (femmine: 9; età mediana: 58; Fattore Reumatoide +: 80%; anti-peptidi citrullinati+: 80%; in 7 casi precedente trattamento con agenti anti-TNF; dose di methotrexate mediana: 15 mg/settimana) il fenotipo delle cellule T è stato valutato anche dopo attivazione in vitro. Le cellule mononucleate di sangue periferico sono

state stimulate per 5 giorni con CD3 (20UI/ml) + CD28 (1 mcg/ml) a 37°C e al 5% di CO<sub>2</sub>.

**Risultati.** Dopo terapia con abatacept la proporzione delle cellule memoria "centrali" (CCR7+CD45RA-) circolanti aumenta tra i linfociti T CD4+ (p=0.061) e CD8+ (p=0.002).

Analogamente, dopo stimolazione in vitro, la proporzione delle cellule T CCR7+CD45RA- è maggiore nei pazienti trattati con abatacept a T12 rispetto agli stessi pazienti a T0 e rispetto ai controlli sani (CD4+: T12 vs. T0: p=0.01; CD8+: T12 vs. T0: p= 0.047; T12 vs controlli sani: p=0.003).

**Conclusioni.** La down-modulation dell'espressione di CCR7 dopo attivazione in vitro è ridotta nei linfociti T esposti in vivo ad abatacept. Questa osservazione è spiegata da un'azione diretta del farmaco e potrebbe chiarire alcuni dei suoi meccanismi d'azione: prevenendo la down-modulation di CCR7 abatacept può agire negli organi linfoidi secondari riducendo l'efflusso di linfociti T effettrici nella sinovia.

**Keywords:** Abatacept, Central memory, Linfociti T.

## RUOLO DEL FATTORE REUMATOIDE IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON ANTI-RECETTORE DELL'IL6: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

P40

G. Sandri<sup>1</sup>, V. Cestelli<sup>2</sup>, F. Campomori<sup>2</sup>, A. Spinella<sup>2</sup>, M. Sebastiani<sup>2</sup>, M.T. Mascia<sup>1</sup><sup>1</sup>Dipartimento di Clinica, Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;<sup>2</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Molti farmaci biotecnologici sono attualmente disponibili per i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) che mostrano una risposta inadeguata ai farmaci di fondo tradizionali (sDMARD). Essi possono essere trattati con: farmaci anti-TNF, terapie mirate contro i linfociti T, farmaci anti-recettore dell'IL6 o terapie mirate contro i linfociti B. Nonostante la risposta possa essere influenzata da numerosi fattori, gli strumenti utilizzabili nella pratica clinica per predire la risposta al trattamento sono piuttosto carenti.

Una riduzione del titolo del fattore reumatoide (FR) sierico e degli anti-CCP nei pazienti con AR che mostrano un miglioramento del quadro clinico durante il trattamento con anti-TNF suggerisce che questi parametri possono confermare l'efficacia del trattamento.

Una meta-analisi che coinvolge 5561 pazienti con AR dimostrava che né il FR né gli anti-CCP correlavano con la risposta clinica al trattamento con anti-TNF. Durante la terapia con infliximab, utilizzato nel trattamento dell'AR, si osservava un'ampia riduzione del titolo del FR IgM rispetto agli anti-CCP. Il ruolo di FR ed anti-CCP nella risposta al trattamento con tocilizumab (TCZ) nei pazienti con AR non è ancora stato chiarito completamente.

In passato abbiamo osservato nei nostri pazienti una buona correlazione tra riduzione dei livelli di C3 e C4 e risposta clinica, mentre non abbiamo osservato alcuna riduzione nei pazienti non responsivi alla suddetta terapia.

**Obiettivo.** Questo studio indaga la correlazione fra presenza e

livelli di FR ed anti-CCP e risposta clinica al TCZ nei pazienti con AR.

**Materiale e Metodi.** Abbiamo effettuato uno studio osservazionale longitudinale su 19 pazienti con AR attiva (16F,3M; età media 56.6±11.2) trattati con TCZ (16 anti-TNF failure e 3 naive) associato ad una terapia di fondo stabile (DMARDs e prednisone a basso dosaggio). Per ogni paziente venivano monitorati: DAS28, HAQ, VES, PCR, FR IgM, C3-C4, anti-CCP al T0, dopo 3 (T1), 6 (T2), 12 mesi (T3).

**Risultati.** Tutti i pazienti mostravano e mantenevano una significativa risposta clinica al trattamento con TCZ; solo in 3/19 pazienti (3 F) la terapia veniva sospesa per inefficacia dopo 24 settimane; in questi pazienti i livelli di anti-CCP non variavano al termine del trattamento. Non si riscontrava alcuna correlazione significativa fra anti-CCP al T0 e DAS28 VES al T1 e T2. Confermata la riduzione dei livelli di C3 e/o C4 nei pazienti responsivi al trattamento. In 4 pazienti FR positivi si osservava un notevole incremento dei livelli di FR senza perdita di efficacia; nessuna variazione nei pazienti FR negativi.

**Conclusioni.** In letteratura non sono riportati altri casi di incremento dei livelli di FR in corso di terapia con anti-IL6; nei nostri pazienti l'incremento non è correlato a perdita di efficacia. Attualmente non siamo in grado di spiegarne il significato clinico; sarà importante per questo la ricerca futura.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Fattore reumatoide, Farmaci biotecnologici.

## CELLULE B ZAP-70 POSITIVE COME BIOMARCATORE DI MALATTIA EROSIVA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EARLY E SIERONEGATIVI PER ANTICORPI ANTI-PEPTIDI CICLICI CITRULLINATI E FATTORE REUMATOIDE

P41

A.L. Fedele, B. Tolusso, S. Canestri, E. Gremese, L. Petricca, S. Alivernini, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini- Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Scopo del lavoro.** Valutare se vi siano differenze tra i pazienti affetti da Artrite Reumatoide early (ERA) sieronegativi per anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ACPA) e fattore reumatoide (FR) - IgM e - IgA che presentano erosioni e i soggetti sieronegativi non erosivi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 115 pazienti affetti da ERA sieronegativi per ACPA, FR- IgM e -IgA (29.1% dell'intera coorte della nostra Early Arthritis Clinic), con una durata di malattia inferiore a 12 mesi trattati seguendo la strategia del "treat to target". Al basale, e successivamente ogni 3 mesi, sono stati registrati i dati del core set ACR/EULAR, ed è stata analizzata mediante citometria a flusso la distribuzione delle sottopopolazioni B linfocitarie nel sangue periferico utilizzando la classificazione IgD/CD27, e valutando l'espressione di ZAP-70, biomarcatore di attivazione B cellulare (1, 2). Ad ogni visita sono stati valutati la risposta clinica e la remissione in base ai criteri ACR/EULAR. Al basale e annualmente sono state valutate le radiografie di mani e piedi secondo lo score erosivo di Sharp/van der Heijde.

**Risultati.** Al momento della diagnosi 37 pazienti (32.5%) presentavano erosioni in radiologia convenzionale. Non vi erano differenze tra pazienti erosivi e non erosivi al momento dell'osservazione iniziale per quanto riguarda i parametri demografici e clinici, e le percentuali di buona risposta e remissione nel tempo. Analizzando la distribuzione delle sottopopolazioni B

linfocitarie nel sangue periferico, i pazienti erosivi presentavano percentuali più elevate di cellule CD19+/ZAP-70+ (3.8±3.4%) rispetto ai non erosivi (2.1±1.9%, p=0.04). Individuando tramite curva ROC un valore di cut-off della percentuale delle cellule CD19+/ZAP-70+, pari al 3%, il 62.5% dei pazienti con cellule B ZAP-70+ >3% presentavano erosioni a basale, mentre il 20% erano non erosivi (p=0.01). Inoltre l'analisi multivariata confermava che la percentuale di cellule B ZAP70+ è un parametro predittivo indipendente di malattia erosiva al basale [OR (95%CI): 6.27 (1.43-27.54)]. Al dodicesimo mese di follow-up non si rilevavano differenze tra i pazienti sieronegativi che sviluppavano erosioni o presentavano un peggioramento dello score erosivo, rispetto ai pazienti non erosivi.

**Conclusioni.** Nei pazienti affetti da ERA sieronegativi per ACPA e FR, il principale parametro predittivo di una malattia erosiva al momento dell'osservazione iniziale è la percentuale di cellule B ZAP-70+, subset cellulare che presenta un fenotipo attivato e che è già stato dimostrato correlare con il milieu infiammatorio nell'Artrite Reumatoide.

### Bibliografia

1. Tolusso B. Clin Immunol 2009.
2. Michelutti A. Mol Med 2011.

**Keywords:** Artrite reumatoide early, Biomarcatori, Linfociti B.

## NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE LA RISPOSTA TERAPEUTICA AL METHOTREXATE È INFLUENZATA DAL POLIMORFISMO HLA-G 14 BP INS/DEL IN DIPENDENZA DEL GENERE

P42

M. Rubini<sup>1</sup>, R. Bassi Andreasi<sup>1</sup>, L. De Santi<sup>1</sup>, L. Bertoloni Bocci<sup>1</sup>, V. Aiello<sup>1</sup>, I. Farina<sup>2</sup>, E. Galuppi<sup>2</sup>, M. Govoni<sup>2</sup><sup>1</sup>Dip. Sc. Biomediche Chir.Spec., Università di Ferrara; <sup>2</sup>Dip. Sc. Mediche, Università di Ferrara

**Scopo del lavoro.** Il Methotrexate (MTX) è il DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) di elezione per il trattamento dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). La AR è considerata una condizione ad eziologia multifattoriale, dovuta alla interazione tra fattori di rischio ambientale ed fattori di predisposizione genetica. Varianti funzionali nel gene HLA-G, codificante per una glicoproteina HLA di classe I sono state associate a rischio di sviluppare AR, e l'espressione di HLA-G solubile è stata riscontrata in risposta alla terapia con MTX. Una inserzione di 14 bp localizzata nella regione 3'UTR del gene HLA-G (rs66554220) risulta alterare la stabilità del trascritto e quindi influenzare il livello di espressione della glicoproteina.

In questo studio è stata esplorato il ruolo del polimorfismo funzionale HLA-G 14 bp ins/del nella risposta alla terapia con MTX in pazienti con diagnosi di AR.

**Materiali e Metodi.** Presso l'AOU S. Anna di Ferrara sono stati arruolati 303 pazienti AR consecutivi, di cui 71 maschi e 232 femmine. Da ogni paziente inserito nello studio è stato ottenuto un campione di DNA genomico. Mediante PCR, risoluzione su gel di acrilammide e colorazione argentea è stato studiato il polimorfismo HLA-G 14bp ins/del.

**Risultati.** Nella casistica AR inserita nello studio i soggetti portatori, in eterozigosi o omozigosi, dell'inserzione di 14 bp so-

no risultati presentare ridotta efficacia della risposta al trattamento con MTX (OR=0.56, 95% CI 0.33-0.93) rispetto agli omozigoti per la delezione. Stratificando la casistica in base al genere, l'inefficacia alla risposta al MTX dei portatori l'inserzione di 14 bp è risultata essere concentrata nella casistica di sesso femminile (OR=0.37 95% CI 0.21-0.69), mentre lo stesso genotipo risultava avere un trend opposto nei pazienti maschi.

**Conclusioni.** Al momento non è chiaro come il genere possa condizionare la relazione tra HLA-G e l'efficacia del MTX. I risultati di questo studio sono una prima evidenza di come nei pazienti AR la risposta farmacogenetica possa essere sensibilmente influenzata dal genere, con profonde conseguenze in prospettiva di sviluppo di test predittivi per la risposta terapeutica al MTX.

**Keywords:** HLA-G, Farmacogenetica, Methotrexate.



## APLOTIPI HLA-DRB1 E REPERTORIO DEI LINFOCITI T COME POSSIBILI NUOVI BIOMARCATORI DELL'ARTRITE REUMATOIDE P43

G. Di Sante<sup>1,2</sup>, B. Tulusso<sup>1</sup>, A.L. Fedele<sup>1</sup>, E. Gremese<sup>1</sup>, S. Alivernini<sup>1</sup>, S. Canestri<sup>1</sup>, F. Ria<sup>2</sup>, G.F. Ferraccioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Roma; <sup>2</sup>Istituto di Patologia Generale, Roma

**Scopo del lavoro.** Il principale fattore di rischio genetico associato all'artrite reumatoide (AR) è l'HLA-DR e tale dato sottolinea il coinvolgimento dei meccanismi della tolleranza e della presentazione antigenica nella patogenesi. Un nostro precedente lavoro sul repertorio di linfociti T specifico per il Collagene 261-273 ha individuato due riarrangiamenti (TRBV25 e TRBV6-4) del recettore delle cellule T (TCR) in pazienti DR4+ affetti da AR. Obiettivo del presente studio è di correlare HLA-DR e TCRs con decorso di malattia e risposta terapeutica in una coorte di pazienti con AR all'esordio, al fine di individuare dei nuovi indicatori biologici.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 90 pazienti con diagnosi di AR a meno di 12 mesi (78% femmine, età media: 55.0±13.6 anni, 73.3% ACPA positivi, 51.1% FR-IgM positivi, DAS all'esordio: 3.8±1.1) dalla comparsa dei sintomi (ERA) si sono ottenuti i campioni di DNA per lo screening dell'HLA-DR e di cellule mononucleate circolanti (PBMC) per l'analisi "immunoscope" dei riarrangiamenti del TCR. La genotipizzazione dell'HLA è stata effettuata sul DNA genomico purificato con kit Qiablood (Qiagen), amplificato mediante PCR dell'esone 2 dell'HLA-DRB1 e successivamente analizzato mediante il metodo dell'ibridizzazione inversa utilizzando il kit Inno-LIPA (Fujerbio). Dalle PBMC coltivate in vitro per 72 ore in presenza ed assenza di Collagene 261-273 si è provveduto ad estrarre l'mRNA da cui è stato retro-trascritto il cDNA a sua volta utilizzato come template per le PCR per l'analisi immunoscope. In 2 pazienti DR4+ le PBMC

sono state inoltre separate in popolazioni IL17 e IL13 secernenti mediante metodo magnetico (Miltenyi Biotech).

**Risultati.** L'espansione antigene-indotta del TRBV25 si associa significativamente all'attività di malattia ( $p=0,03$ ) ed è presente all'esordio di malattia nel 50% dei pazienti DR4 o DR1 rispetto al 15% dei pazienti DR4-/DR1- ( $p=0,02$ ). Tale espansione si caratterizza per il fenotipo IL17-secernente e nei pazienti con aplotipi HLA-DRB1 04/04, 04/01 o 04/11 correla con una più alta attività di malattia all'esordio (DAS>2.4: 68.0%) rispetto ad altre combinazioni alleliche (DAS>2.4: 9.1%,  $p=0,005$ ). Inoltre i pazienti contemporaneamente positivi per anticorpi anti-citrullina (ACPA) e con aplotipi HLA-DRB1 04/04, 04/01 o 04/11 ( $n=13$ ) raggiungono la remissione DAS tardivamente (Log Rank test  $p=0,01$ ) e con un utilizzo maggiore di farmaci biologici (Log Rank  $p=0,001$ ) rispetto ai soggetti ACPA+, ma con altre combinazioni HLA ( $n=53$ ). I pazienti ACPA- ( $n=24$ ) si comportano in maniera indipendente agli aplotipi del DRB1.

**Conclusioni.** Entrambi gli alleli dell'HLA-DRB1 giocano un ruolo importante nell'influenzare l'attività di malattia tramite la selezione di cloni T antigene-specifici e polarizzati in senso Th17. La complementarità dell'HLA-DR con gli attuali indici sierologici aggiunge un nuovo strumento capace di valutare il decorso di malattia e di prevedere la risposta al trattamento, offrendo spunti di personalizzazione sul piano terapeutico.

**Keywords:** HLA, TCR, Remissione.

## GLI AUMENTI DI COLESTEROLO SIERICO NEI PAZIENTI TRATTATI CON BARICITINIB SONO ASSOCIATI A CAMBIAMENTI FAVOREVOLI DI APOLIPOPROTEINA E A UN MIGLIORAMENTO DI DAS28-PCR NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE P44

J. Kremer<sup>1</sup>, M.C. Genovese<sup>2</sup>, E. Keystone<sup>3</sup>, P. Taylor<sup>4</sup>, S.H. Zuckerman<sup>5</sup>, D.E. Schlichting<sup>5</sup>, E. Nantz<sup>5</sup>, S.D. Beattie<sup>5</sup>, W.L. Macias<sup>5</sup>, S. Betti<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Albany Medical College, Albany, NY; <sup>2</sup>Stanford University Medical Centre, Palo Alto, CA; <sup>3</sup>University of Toronto, CA; <sup>4</sup>University of Oxford, UK; <sup>5</sup>Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN; <sup>6</sup>Eli Lilly, Sesto Fiorentino, FI

**Premessa.** Il trattamento con baricitinib, un inibitore di JAK1/JAK2 per via orale, ha dimostrato miglioramenti nei segni e sintomi dell'AR a 52 settimane in uno studio di Fase 2b1 così come, in maniera dose e tempo dipendente, nei lipidi sierici, nella dimensione delle particelle LDL, e nel numero di particelle HDL e VLDL2.

**Metodi.** I pazienti con AR sono stati randomizzati al trattamento QD in cieco con placebo (PBO) ( $n=98$ ) o baricitinib 1 mg ( $n=49$ ), 2 mg ( $n=52$ ), 4 mg ( $n=52$ ), oppure 8 mg ( $n=50$ ) per 12 settimane. Il contenuto dell'apolipoproteina è stato valutato alle settimane 4/12 per i gruppi PBO e 4-/8-mg di baricitinib.

**Risultati.** I pazienti che hanno continuato il trattamento con baricitinib nelle 52 settimane hanno mantenuto profili di colesterolo e trigliceridi stabili senza ulteriori cambiamenti oltre le settimane 12/24. Sono stati osservati incrementi di apolipoproteina A-I, apolipoproteina B e apolipoproteina CIII totale nel corso delle 12 settimane con 4-/8-mg di baricitinib senza alcun aumento dell'apolipoproteina CIII associata alla LDL. Il trattamento con baricitinib ha anche dimostrato una riduzione

della SAA associata alle HDL nelle dosi da 4-/8-mg mentre è stata osservata una riduzione della Lp (a) solo con baricitinib 8-mg (tutti  $p<0,05$ ). Questi cambiamenti nell'apolipoproteina sono coincisi con l'aumento dei lipidi sierici apparsi dalla settimana 4. Nei pazienti trattati con tutti i dosaggi di baricitinib, il cambiamento del colesterolo HDL era correlato con il punteggio assoluto del DAS28-PCR alla settimana 12 ( $r=-0,32$ ;  $p<0,001$ ) e con il cambiamento dal basale alla settimana 12 del DAS28-PCR ( $r=-0,28$ ;  $p<0,001$ ). In particolare, i pazienti che hanno raggiunto DAS28-PCR <2,6 e maggiori diminuzioni del DAS28-PCR hanno dimostrato maggiori aumenti del colesterolo HDL.

**Conclusioni.** Ulteriori studi sono necessari per determinare se questi cambiamenti influenzano gli esiti cardiovascolari a lungo termine.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Trattamento, Colesterolo sierico.

## CELLULE CD8+ AUTOREATTIVE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P45

C. Martire<sup>1</sup>, A. Citro<sup>1</sup>, I. Prevede<sup>2</sup>, A. Iuliano<sup>2</sup>, G.D. Sebastiani<sup>2</sup>, G. Minisola<sup>2</sup>, V. Barnaba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università La Sapienza, Roma;

<sup>2</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

**Scopo del lavoro.** L'obiettivo dello studio è di estendere lo studio sulle risposte di linfociti T CD8+ specifici per gli epitopi apoptotici (EA), dimostrate contribuire all'infiammazione cronica nell'Artrite Reumatoide (AR) in un precedente lavoro di alcuni di noi (Citro et al., PlosOne in press), ad una differente coorte di analoghi pazienti provenienti da un altro nosocomio. **Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 13 pazienti HLA-A2 positivi con AR che non avevano risposto alla terapia immunosoppressiva convenzionale con DMARDs e quindi arruolabili per il trattamento con farmaci biologici (inibitori del TNF-alfa, dell'IL-6, dell'IL-1, o del recettore CTLA-4). I campioni di sangue sono stati collezionati poco prima dell'inizio del nuovo trattamento. Le cellule CD8 autoreattive anti-EA in studio sono state analizzate mediante l'uso della tecnologia dei destrameri ed analisi citofluorimetriche. Il fenotipo di tali cellule è stato valutato mediante l'analisi dei marcatori di attivazione ed esaurimento. L'apoptosi dei linfociti circolanti è stata analizzata mediante colorazione con annessina V e Ioduro di propidio ed analizzato al FACS.

**Risultati.** La frequenza delle cellule T CD8 anti-EA è risultata significativamente più alta nei pazienti con AR rispetto i donatori sani coetanei, già prima di iniziare il trattamento. L'insorgenza di tali cellule è direttamente correlata con la frequenza delle cellule apoptotiche circolanti anch'esse più elevate nei pazienti rispetto ai donatori sani. Le cellule T CD8 anti-EA mostrano un fenotipo attivato e la frequenza di quelle che esprimono il programmed cell death protein (PD-1) correla diretta-

mente con il DAS28VES. Un aspetto interessante è che tali cellule, opportunamente stimolate, sono in grado di produrre citochine pro-infiammatorie quali IFN-alfa, TNF-alfa ed IL-17. **Conclusioni.** Questi risultati confermano la possibilità che le risposte delle cellule T CD8+anti-EA abbiano un ruolo nel mantenimento dei disordini immunitari. Ulteriori studi su campioni di sangue degli stessi pazienti ottenuti dopo 1, 3, e 6 mesi di trattamento con i diversi farmaci biologici sono in corso per verificare l'effetto di tali trattamenti sulle frequenze e funzioni delle cellule T CD8+ anti-EA.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Cellule CD8+ autoreattive, Anti-TNF-alfa.

## STUDIO IN VITRO: EFFETTI DEL TRATTAMENTO COMBINATO DI CTLA4-IG (ABATACEPT), DESAMETASONE E METHOTREXATE SU CELLULE MACROFAGICHE UMANE

P46

M. Cutolo, S. Soldano, A.C. Trombetta, A. Sulli, B. Seriola, M.A. Cimmino, S. Paolino, C. Pizzorni, P. Montagna, R. Brizzolara  
Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, DIMI, Università di Genova

**Scopo del lavoro.** L'interazione tra CTLA4-Ig (abatacept) e CD86 sulla superficie dei macrofagi sinoviali ottenuti da pazienti con artrite reumatoide (AR), induce in vitro un segnale intracellulare diretto, anti-infiammatorio, con coinvolgimento della via intracellulare di NFkB (1-4). La combinazione di abatacept (ABAT), glucocorticoidi (GC) e/o methotrexate (MTX), rispetto alla terapia con solo ABAT, permette, nell'AR, di ulteriormente migliorare i risultati clinici.

Lo scopo del lavoro è stato di valutare in vitro gli effetti anti-infiammatori del trattamento con ABAT e con desametasone (DES) da soli, rispetto alla loro combinazione e rispetto alla loro combinazione con l'aggiunta del MTX su colture di macrofagi.

**Materiali e Metodi.** Macrofagi, ottenuti da cellule THP-1 attivate (PMA 0.05 microg/ml; 24 h), sono stati coltivati per 3, 24 e 48 h con ABAT (500 microg/ml) o DES (10-8 M) da soli, con DES combinato con ABAT, e con DES, ABAT e MTX (0.05 microg/ml). L'espressione di IL-1beta, TNFalpha e IL-6 è stata valutata tramite PCR quantitativa real-time (qRT-PCR) dopo 3 e 24 h) e tramite analisi immunocitochimica (ICC dopo 24 e 48 h). Come controlli (CNT) sono stati utilizzati macrofagi non trattati.

**Risultati.** Dopo 3 h, ABAT riduceva significativamente

l'espressione genica (qRT-PCR) per IL-1beta ( $p < 0.01$ ), TNFalpha ( $p < 0.05$ ) e IL-6 ( $p < 0.01$ ). I macrofagi trattati con DES o con la combinazione DES-ABAT o DES-ABAT-MTX, mostravano, rispetto al CNT, una diminuzione significativa ( $p < 0.01$ ) dell'espressione genica per tutte le 3 citochine. Dopo 24 h DES e DES-ABAT o DES-ABAT-MTX inducevano una diminuzione significativa ( $p < 0.01$ ) solo per IL-1beta; mentre ABAT induceva una diminuzione significativa solo per TNFalpha ( $p < 0.05$ ). Il trattamento con MTX induceva dopo 3 h un'inibizione significativa di tutte le citochine ( $p < 0.01$  per IL-1beta e IL-6;  $p < 0.05$  per TNFalpha), rispetto al CNT. L'ICC dopo 24 h mostrava, per tutti i trattamenti, rispetto al CNT, un decremento delle citochine testate, significativo per IL-1beta e IL-6 ( $p < 0.05$ ). TNFalpha risultava significativamente ridotto ( $p < 0.05$ ) solo dopo il trattamento con DES. L'ICC dopo 48 h mostrava, rispetto al CNT, un decremento di IL-1beta e TNFalpha, non significativo dopo il trattamento con DES e significativo dopo il trattamento con DES-ABAT ( $p < 0.05$ ). L'espressione proteica per IL-6 era invariata. Inoltre, dopo 48h, ABAT riduceva significativamente la produzione di IL-1beta e TNFalpha ( $p < 0.05$ ).

**Conclusioni.** I trattamenti combinati DEX-ABAT o DEX-ABAT-MTX, sembrano indurre un rapido effetto anti-infiam-

matorio sui macrofagi umani in vitro, diminuendo la produzione delle citochine proinfiammatorie. Tale riduzione, era già significativa a livello genico dopo 3 ore e a livello proteico dopo 24/48 h. Infine, entrambe le combinazioni sembravano più efficienti rispetto ai singoli trattamenti.

#### Bibliografia

1. Cutolo M et al. *Arthritis Res Ther* 2009, 11: 176-85.
2. Brizzolara R et al. *Reumatismo* 2011, 63: 80-5.
3. Brizzolara R et al. *J Rheumatol* 2013; 40: 738-40.
4. Cutolo M et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 943-6.

**Keywords:** CTLA4-Ig, Desametasone, Macrofagi.

## DETERMINAZIONE DI LINFOCITI T/TRPV1+ IN CORSO DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA ARTICOLARE E CORRELAZIONE CON LO SCORE ECOGRAFICO DI MALATTIA.

P47

R. Terenzi, G. Cafaro, O. Bistoni, A. Alunno, E. Bartoloni, V. Valentini, F. Luccioli, R. Gerli  
SSD Reumatologia. Dipartimento di Medicina. Università di Perugia

**Scopo.** Il recettore vanilloide di tipo 1 (TRPV1) è un recettore principalmente espresso dal sistema nervoso dove risulta essere coinvolto nella trasmissione degli stimoli dolorosi e nell'infiammazione neurogena. La sua espressione è stata dimostrata anche a livello di altre linee cellulari, fra cui i sinoviociti, nei quali induce la produzione di citochine pro-infiammatorie quali l'IL-6 e l'IL-8. Recentemente la presenza del TRPV1 è stata dimostrata anche a livello dei linfociti T CD4+ dove sembra svolgere un ruolo chiave nell'attivazione del TCR, e, quindi, nell'indurre la risposta linfocitaria. Scopo del lavoro è valutare la presenza di linfociti T/TRPV1+ a livello circolante ed articolare in pazienti con patologia articolare infiammatoria ed osteoartrosi e correlare la concentrazione linfociti T/TRPV1+ circolanti ed articolari con variabili ecografiche di malattia.

**Materiali e Metodi.** Sei pazienti con gonartrosi infiammatoria (4 artrite psoriasica, 1 artrite reumatoide, 1 spondilite anchilosante HLA B27+) e 4 con gonartrosi con versamento sono stati consecutivamente arruolati. I soggetti sono stati sottoposti a valutazione ecografica di sinovite in scala di grigi (GSUS) e di segnale powerDoppler (PDUS) (0-3 definizione OMERACT), ad artrocentesi e a prelievo ematico. Le cellule mononucleate ematiche e del liquido sinoviale sono state isolate secondo gradiente. Le caratteristiche fenotipiche sono state valutate mediante citofluorimetria marcandole con anti-CD3-PE e anti-TRPV1-Alexa Fluor488. È stata eseguita analisi statistica mediante il t-student, test di Pearson e di Spearman. I risultati sono stati considerati significativi se  $p < 0.05$ .

**Risultati.** Un aumento non statisticamente significativo dei linfociti T/TRPV1+ è stato evidenziato nei pazienti con patologia articolare infiammatoria rispetto ai soggetti con osteoar-

Tabella I

	Pz con artrite	Pz con osteoporosi
Volume versamento articolare (ml)	50.8±23.3	34.2±24.5
Globuli bianchi sinoviali	10367±11527	550±350
GSUS (0-3)	2.33±0.74	0.75±0.82
PDUS (0-3)	1.16±0.89	-
CD3+/TRPV1+ circolanti (%)	37.55±25.45	13.34±20.89
CD3+/TRPV1+ sinoviali (%)	43.69±22.45	22.81±20.62
Parametri espressi come media+DS.		

troso (Tabella I). È emersa correlazione significativa tra GSUS ed espressione linfocitaria T di TRPV1 sia a livello circolante ( $p=0.02$ ) che a livello articolare ( $p=0.006$ ). L'espressione linfocitaria T di TRPV1 a livello circolante correlava in modo significativo con l'espressione linfocitaria T di TRPV1 a livello articolare ( $p=0.01$ ).

**Discussione.** Questo studio dimostra per la prima volta la presenza di linfociti T/TRPV1+ a livello articolare in soggetti affetti da osteoartrosi e da patologia infiammatoria articolare. La correlazione tra la presenza di linfociti T/TRPV1+ sinoviali e lo score ecografico, espressione del grado di proliferazione sinoviale, potrebbe suggerire l'ipotesi che i linfociti T/TRPV1+ sono coinvolti nel processo flogistico articolare. Inoltre, la presenza di linfociti T/TRPV1+ a livello periferico, correlati direttamente alla concentrazione sinoviale della medesima popolazione linfocitaria, potrebbe essere considerata un marker indiretto di interessamento sinoviale articolare.

**Keywords:** Recettore vanilloide tipo 1, Artrite reumatoide, Spondiloartriti.

## L'ANALISI DEL PROFILO METABOLOMICO TRAMITE RISONANZA MAGNETICA RIVELA UN PANNELLO ALTAMENTE DISCRIMINANTE AI FINI DIAGNOSTICI IN CAMPIONI URINARI DI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE CRONICHE

P48

R. Scrivo<sup>1</sup>, R. Priori<sup>1</sup>, A. Vignoli<sup>2</sup>, D.M. Rodio<sup>1</sup>, A. Bellizzi<sup>1</sup>, A. Sobolev<sup>3</sup>, E. Anzivino<sup>1</sup>, M. Mischitelli<sup>1</sup>, L. Tenori<sup>4</sup>, F. Marini<sup>1</sup>, A. Francia<sup>1</sup>, C. Manetti<sup>1</sup>, M. Morreale<sup>1</sup>, M. Iannetta<sup>1</sup>, C. Campanella<sup>1</sup>, D. Capitani<sup>3</sup>, C. Luchinat<sup>2,5</sup>, V. Pietropaolo<sup>1</sup>, L. Mannina<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sapienza Università di Roma; <sup>2</sup>Centro di Ricerca di Risonanze Magnetiche (CERM), Università di Firenze, Sesto Fiorentino, FI; <sup>3</sup>CNR, Roma; <sup>4</sup>Fondazione FiorGen, Sesto Fiorentino, FI; <sup>5</sup>Università di Firenze, Sesto Fiorentino, FI

**Scopo del lavoro.** La metabolomica appartiene alla famiglia delle scienze “-omiche”, che condividono la peculiarità di poter identificare e quantificare biomarcatori in maniera non mirata. Questa disciplina ha ricevuto di recente un grande impulso grazie alla evoluzione di metodiche sofisticate quali la risonanza magnetica del protone (1H-RMN). Lo scopo dello studio è stato quello di comprendere se il profilo metabolomico urinario potesse identificare delle differenze in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati in maniera prospettica pazienti con malattie reumatiche infiammatorie croniche (MRIC, comprendenti l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante) e con sclerosi multipla (SM) diagnostiche in accordo con i criteri standard, unitamente a un gruppo di controlli sani. Dopo la firma del consenso informato, i pazienti e i controlli sono stati invitati a consegnare un campione di urine del primo mattino, raccolto dopo un digiuno di 12 ore. Le aliquote ottenute sono state conservate a -20°C fino al momento della valutazione del profilo metabolomico tramite la 1H-RMN. Gli spettri sono stati studiati mediante l'analisi delle componenti principali (PCA) e quella dei minimi quadrati parziali (PLS). Per tutti i partecipanti sono stati registrati i dettagli relativi alla dieta praticata e/o alle terapie assunte.

**Risultati.** Sono stati arruolati 39 pazienti affetti da MRIC [M/F: 11/28; età media 54.3 anni ( $\pm 12.2$ )] e 26 con diagnosi di SM [M/F: 11/15; età media 37.4 anni ( $\pm 9.4$ )]; il gruppo di controllo

era costituito da 25 soggetti sani [M/F: 13 /12; età media 34.6 anni ( $\pm 7.3$ )]. Il profilo metabolomico delle urine consentiva di discriminare i pazienti con MRIC da quelli con SM e dai controlli sani con un'accuratezza diagnostica dell'83.5% e dell'86%, rispettivamente. I principali determinanti erano la leucina, l'alanina, l'isobutirrato, l'ippurato, il citrato, il 3-idrossiisovalerato e la creatinina, tutti riscontrati in concentrazioni più basse ( $p < 0.05$ ) nei pazienti con MRIC rispetto ai pazienti con SM e ai controlli. Nessun metabolita era in grado di discriminare invece i pazienti con SM dai controlli.

**Conclusioni.** I nostri risultati suggeriscono che i pazienti con MRIC hanno un'impronta metabolomica peculiare nei campioni urinari, caratterizzata da una significativa riduzione di alcuni metaboliti rispetto ai pazienti con SM e ai controlli sani. Alcuni di questi metaboliti (leucina, creatinina) sono implicati nel metabolismo muscolare, altri (citrato, ippurato e la stessa creatinina) sono down-regolati in pazienti con infezioni delle basse vie urinarie, una frequente comorbidità nei pazienti con MRIC. L'insieme dei metaboliti contribuisce a caratterizzare queste malattie, con un potere diagnostico discriminante più elevato di quello della somma dei singoli metaboliti. Tale osservazione, che necessita tuttavia di essere validata in coorti più ampie di pazienti, riflette la patogenesi multifattoriale delle MRIC e l'impossibilità di affidarsi ad un unico biomarcatore diagnostico.

**Keywords:** *Metabolomica, Biomarcatori, Risonanza magnetica.*

## ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D E ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)

P49

F. Falcini<sup>1</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, S. Stagi<sup>3</sup>, G. Lepri<sup>1</sup>, D. Rigante<sup>4</sup>, E. Casalini<sup>1</sup>, M. Matucci Cerinic<sup>1</sup>, M.L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dip. Medicina Interna, Sez. Reumatologia, Ambulatorio della Transizione, Università degli Studi Firenze;

<sup>2</sup>Dip Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Firenze; <sup>3</sup>Dip Scienze della Salute, Ospedale pediatrico Anna Meyer, Università degli Studi di Firenze; <sup>4</sup>Istituto Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

**Introduzione.** L'AIG è la più comune delle artriti croniche nell'età pediatrica. La vitamina D rappresenta un potenziale immunomodulante in molte malattie autoimmuni, tuttavia la sua azione nell'AIG risulta ancora incerta. Specifici polimorfismi del gene del recettore della vitamina D (VDR) sono stati recentemente associati a differenti risposte biologiche alla vitamina D.

**Scopo del lavoro.** Valutare la distribuzione del polimorfismo del VDR confrontando una popolazione di controllo vs pazienti affetti da AIG, soggetti con artrite attiva vs inattiva e quelli con poliartrite vs oligoartrite.

**MATERIALI E METODI** Sono stati valutati 90 pazienti (bambini, adolescenti e giovani adulti) italiani affetti da AIG ad esordio poliarticolare o oligoarticolare. Tutti sono stati sottoposti a prelievo ematico; partendo dal DNA genomico, i polimorfismi del recettore per la vitamina D sono stati sequenziati con PCR (CDX2 nella regione promotore) e con digestione enzimatica basata sulla PCR (FokI nell'esone 2, BsmI e Apal nell'introne 8 e TaqI nell'esone 9). 2221 soggetti italiani sani

non consanguinei costituiscono la popolazione di controllo.

**Risultati.** La distribuzione di FokI, BsmI e TaqI non ha mostrato significativa differenza tra i soggetti con AIG e i controlli. Al contrario, differenze statisticamente significative sono state rilevate nella distribuzione dei genotipi CDX2 e Apal, rispettivamente con il genotipo CCDX2GG (Yates correlated chi-square 6.56; OR=1.80;  $p=0.0104$ ) e il genotipo Apal TT (Yates correlated chi-square 20.97; OR=2.67;  $p=0.000$ ) entrambi più frequenti nei pazienti AIG che nei controlli. Anche l'allele G di CDX2 (Yates correlated chi-square 6.12; OR=1.60;  $p=0.0134$ ) e l'allele T di Apal (Yates correlated chi-square 19.69; OR=2.05;  $p=0.000$ ) sono più frequenti nell'AIG. Nessuna differenza significativa è stata trovata confrontando i polimorfismi di VDR fra le forme poliarticolari ed oligoarticolari e comparando pazienti con malattia attiva vs quelli con artrite inattiva o soggetti con osteopenia vs normale mineralizzazione ossea.

**Conclusioni.** Sebbene siano fortemente sospettate disfunzioni del sistema immunitario, i meccanismi patogenetici che in-

fluenzano la predisposizione all'AIG sono ancora poco chiari. Questo studio ha trovato un'incidenza significativamente più alta del genotipo GG del polimorfismo del VDR CDX2 e del genotipo TT di VDR Apal in pazienti con AIG. Il polimorfismo CDX2 è posto nella regione promotore del gene di VDR ed è stato associato con l'espressione dell'mRNA di VDR; mentre il polimorfismo Apal è associato con la stabilità dell'mRNA di VDR. Pertanto si può sospettare che il genotipo GG CDX2 e l'Apal possano entrambi influenzare l'espressione della proteina VDR, presumibilmente portando ad una ridotta attività del recettore con conseguente ridotta risposta alla vitamina D e con una successiva disregolazione immunologica favorendo lo sviluppo dell'AIG. Al contrario il polimorfismo di VDR non sembra avere influenza sull'attività di malattia, sia nelle forme oligo che poliarticolari.

**Keywords:** Artrite idiopatica giovanile, Vitamina D, Recettore vitamina D.

## BIOMARCATORI DI MALATTIA EROSIVA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EARLY TRATTATI SEGUENDO LA STRATEGIA DEL "TREAT TO TARGET"

P51

A.L. Fedele, E. Gremese, L. Petricca, S. Alivernini, B. Tolusso, S. Canestri, G. Ferraccioli  
Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Scopo del lavoro.** Valutare se vi siano differenze tra pazienti sieropositivi per anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (AC-PA) e fattore reumatoide (FR) - IgM e - IgA e pazienti sieronegativi per tali autoanticorpi, per quanto riguarda le caratteristiche di malattia, la presenza di erosioni e l'outcome.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 395 pazienti affetti da Artrite Reumatoide early (ERA) [280 (70.9%) sieropositivi: 254 (64.3%) per ACPA, 203 (51.4%) per FR-IgM e 131 (33.2%) per FR-IgA; 111 (28.1%) erosivi] con una durata di malattia inferiore a 12 mesi trattati seguendo la strategia del "treat to target". I pazienti con una durata dei sintomi inferiore a 3 mesi sono stati definiti AR "very early" (VERA). Al basale, e successivamente ogni 3 mesi, sono stati registrati i dati del core set ACR/EULAR, e ad ogni visita sono stati valutati la risposta clinica e la remissione in base ai criteri ACR/EULAR.

**Risultati.** Al momento della diagnosi i pazienti sieronegativi presentavano una maggiore età ( $p=0.002$ ), comprendevano un maggior numero di VERA ( $p=0.04$ ), ed inoltre avevano un maggior numero di articolazioni dolorabili ( $p=0.004$ ) e tumefatte ( $p<0.001$ ), e quindi valori medi più elevati di DAS28 ( $p=0.02$ ), CDAI ( $p=0.001$ ) e SDAI ( $p=0.001$ ), rispetto ai soggetti sieropositivi. Nelle due coorti analizzate non si osservavano differenze per quanto riguarda la presenza di erosioni e le percentuali di buona risposta e remissione nel tempo. Distinguendo i pazienti in base all'autoanticorpo positivo, tra i soggetti sieropositivi e sieronegativi per ACPA si osservavano le stesse differenze già riportate. Alla valutazione iniziale i

pazienti sieropositivi per FR-IgM e -IgA erano in maggior percentuale fumatori ( $p=0.002$  e  $p=0.01$ ) e obesi ( $p=0.002$  e  $p=0.01$ ), rispetto ai soggetti sieronegativi. Inoltre una percentuale più elevata di pazienti sieropositivi per FR-IgA presentava erosioni ( $p=0.02$ ) ed una maggiore durata di malattia ( $p=0.03$ ), rispetto ai sieronegativi. Al dodicesimo mese di follow-up (FU), i pazienti che sviluppavano nuove erosioni o un peggioramento dello score erosivo di Sharp (13.1%, di cui 11.1% erano sieronegativi e 88.9% sieropositivi,  $p=0.01$ ) differivano dai soggetti non erosivi soltanto per la positività degli ACPA ( $p=0.04$ ). In analisi multivariata, la positività del FR-IgA [OR (95%CI): 2.29 (1.32-3.89)] e l'età alla diagnosi [OR (95%CI): 1.02 (1.01-1.04)] emergevano come predittori significativi di malattia erosiva al momento dell'osservazione iniziale. Lo sviluppo di nuove erosioni e il peggioramento dello score erosivo al dodicesimo mese di FU erano invece associati alla positività degli ACPA [OR (95%CI): 3.66 (1.39-9.63)] e all'età alla diagnosi [OR (95%CI): 1.04 (1.01-1.07)].

**Conclusioni.** Anche se i pazienti sieronegativi affetti da ERA presentano una maggiore attività di malattia al momento della diagnosi, la positività del FR-IgA e degli ACPA rappresentano il più importante fattore di rischio di malattia erosiva, rispettivamente al momento dell'osservazione iniziale e al dodicesimo mese di FU.

**Keywords:** Artrite reumatoide early, Biomarcatori, Autoanticorpi.

## IL RUOLO DEI LINFOCITI TH9 NELL'ARTRITE REUMATOIDE E NELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON INFILIXIMAB

P52

R. Talotta<sup>1</sup>, A.M. Berzi<sup>2</sup>, F. Atzeni<sup>1</sup>, D. Dell'Acqua<sup>1</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>, D. Trabattoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Azienda ospedaliera, Polo Universitario Luigi Sacco, Milano;

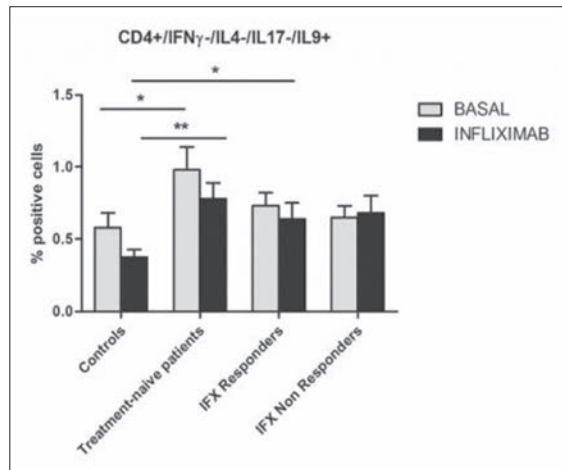
<sup>2</sup>Cattedra di Immunologia, Azienda ospedaliera, Polo Universitario Luigi Sacco, Milano

**Scopo del lavoro.** Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la prevalenza di linfociti Th9 in un gruppo di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) focalizzandoci, in particolare modo, sul loro ruolo nella risposta al trattamento con un farmaco anti-TNF (infliximab).

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato 55 pazienti affetti da AR secondo i criteri EULAR/ACR 2010 e 10 controlli sani. Nel gruppo dei pazienti, 15 avevano un'artrite all'esordio (<1 anno) e non praticavano al momento dell'arruolamento una terapia con DMARDs convenzionali e biologici nè steroidi; 20 avevano un'artrite long-standing ed erano in trattamento con infliximab con buona risposta clinica oltre a steroidi e DMARDs convenzionali; 20 pazienti, infine, avevano sospeso il trattamento con infliximab per perdita di efficacia (11) o eventi avversi (9) ed erano trattati con altri DMARDs biologici (abatacept, tocilizumab, etanercept e certolizumab pegol) in associazione a farmaci di fondo e steroidi. Dopo firma del consenso informato, ciascun soggetto è stato sottoposto ad un prelievo di sangue intero da cui sono state estratte le cellule mononucleate periferiche (PBMC), che sono state poste in coltura e valutate citofluorimetricamente prima e dopo incubazione con infliximab 50 mcg/ml per 18 h. Le cellule Th9 sono state identificate come linfociti CD4+ IFN $\gamma$ -, IL4-, IL17- e IL9+.

**Risultati.** L'indagine citofluorimetrica ha dimostrato una minore percentuale di linfociti Th9 sia prima che dopo stimolazione con infliximab nel gruppo di controllo rispetto ai pazienti affetti da AR ( $p < 0.05$ ). Non sono state osservate variazioni significative della percentuale dei linfociti Th9 nei pazienti con AR prima e dopo incubazione con infliximab e non è stata trovata un'associazione significativa tra la percentuale di queste cellule e il motivo di interruzione della terapia nel gruppo di pazienti non responder.

**Conclusioni.** In linea con precedenti lavori che dimostrano un



**Figura 1** - The percentage of IFN $\gamma$ -, IL4-, IL17-, IL9-secreting CD4+ T cells in RA patients and healthy controls under unstimulated and IFX-stimulated conditions. Mean values  $\pm$ SE.

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  (Student's t test).

incremento di IL-9 nei pazienti con AR, anche nel nostro studio è stata dimostrata una maggiore presenza di linfociti Th9 nei pazienti affetti da AR rispetto ai controlli sani. Tuttavia, stando ai nostri risultati, queste cellule non sembrerebbero implicate nella risposta al trattamento con un farmaco anti-TNF e quindi nei processi di immunogenicità.

**Keywords:** Th9, Immunogenicità, Infliximab.

**P53 - P66 ARTRITE REUMATOIDE (2)****FATTORI PREDITTIVI DI ADERENZA AL TRATTAMENTO SOTTOCUTANEO CON FARMACI ANTI-TNF- $\alpha$  NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE****P53****M. Di Carlo<sup>1</sup>, F. Salaffi<sup>1</sup>, M. Carotti<sup>2</sup>, S. Farah<sup>3</sup>, M. Gutierrez<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Clinica Reumatologica; Università Politecnica delle Marche, Jesi, AN; <sup>2</sup>Clinica di Radiologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona; <sup>3</sup>DII, Dipartimento di Ingegneria Informatica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

**Introduzione.** L'aderenza alle terapie biologiche è stata poco indagata nell'artrite reumatoide (AR) dal momento che molti studi hanno valutato la persistenza la trattamento, che rappresenta unicamente un surrogato dell'aderenza.

**Obiettivi.** L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare il tasso di aderenza al trattamento con diversi farmaci anti-TNF alfa auto-iniettabili nei pazienti affetti da AR. Obiettivo secondario è stato quello di identificare i fattori di rischio associati.

**Metodi.** È stata arruolata una coorte iniziale di 260 pazienti affetti da AR, di età maggiore o uguale a 18 anni, in trattamento con farmaci anti-TNF alfa sottocutanei. Ai pazienti eleggibili, a 6 ed a 12 mesi dalla visita al basale è stato recapitato a domicilio, tramite posta ordinaria oppure online, attraverso una piattaforma informatica Web-based, il 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4). L'analisi statistica, effettuata con un modello di regressione logistica, ha esplorato l'influenza delle variabili demografiche, cliniche e radiologiche tra i pazienti aderenti e quelli non-aderenti.

**Risultati.** Un totale di 209 dei 260 pazienti eleggibili (80.4%) ha completato lo studio ed è stato incluso nell'analisi (68% femmine di età media pari a 60 anni). In accordo con il MMAS-4, 43 su 209 partecipanti (20.6%) sono risultati non-aderenti al trattamento con anti-TNF alfa. Oltre la metà del campione

(53.1%) ha mostrato almeno una forma di comportamento non-aderente. Nel modello di regressione logistica, una bassa attività di malattia ( $p=0.003$ ), un basso tasso di discordanza paziente-medico sull'attività di malattia ( $p=0.012$ ), l'età ( $p=0.041$ ) e un numero ridotto di comorbidità ( $p=0.011$ ) sono risultati associati con significatività statistica ad una maggiore probabilità di aderenza al trattamento. Né le caratteristiche socio-demografiche (stato occupazionale, scolarità, sesso e stato matrimoniale) né i rilievi di laboratorio (valori di VES o PCR, positività del FR o degli ACPA), la funzionalità (HAQ al basale) o il danno radiologico sono risultati predittori di non-aderenza.

**Conclusioni.** La non-aderenza complessiva nei pazienti in trattamento con farmaci biologici somministrati sottocute è relativamente elevata nei pazienti con AR e deve essere presa in considerazione quando la risposta del paziente alla terapia non risulta soddisfacente. I risultati del nostro studio possono rappresentare un punto di partenza per l'implementazione di strategie e di interventi tesi a migliorare l'aderenza nei pazienti affetti da AR.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Aderenza, Anti-TNF alfa.

## SICUREZZA ED EFFICACIA DI BARICITINIB NEL CORSO DI 128 SETTIMANE IN UNO STUDIO IN APERTO, A LUNGO TERMINE DI ESTENSIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE P54

E. Keystone<sup>1</sup>, P. Taylor<sup>2</sup>, M. Genovese<sup>3</sup>, D. Schlichting<sup>4</sup>, I. Della Torre<sup>4</sup>, S. Beattie<sup>4</sup>, T. Rooney<sup>4</sup>, S. Betti<sup>5</sup>

<sup>1</sup>University of Toronto, CA; <sup>2</sup>University of Oxford, UK; <sup>3</sup>Stanford University Medical Centre, Palo Alto, CA;

<sup>4</sup>Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN; <sup>5</sup>Eli Lilly Italia, Sesto Fiorentino, FI

**Premessa.** Sono riportati i risultati sulla sicurezza e l'efficacia di baricitinib (un inibitore del JAK1/JAK2, per via orale) nel trattamento dei pazienti con artrite reumatoide a 128 settimane.

**Metodi.** Sono stati randomizzati pazienti che hanno completato le 24 settimane di trattamento in cieco con 2, 4 o 8mg di baricitinib QD o 12 settimane di trattamento in cieco con placebo o 1 mg di baricitinib QD, seguito da 12 settimane di trattamento con 4 mg QD o 2 mg BID. I pazienti che hanno completato la Parte B sono stati arruolati in un'estensione in aperto di 52 settimane (OLE [Open-Label Extension]; settimane 24-76, Parte C), dove hanno ricevuto 4 o 8 mg QD. I pazienti che hanno completato la Parte C erano eleggibili ad entrare nell'OLE di 52 settimane (settimane 76-128, Parte D) con 4 mg QD.

**Risultati.** Dei 204 pazienti presso i centri partecipanti alla Parte C, 201 (99%) sono stati trattati e 169 (84%) hanno completato le 52 settimane. Tra quelli trattati in tutto il periodo con 4 mg (N=108), si sono verificati TEAE [Treatment Emergent Adverse Events] nel 63%, SAE [Serious Adverse Events] nel 16%, infezioni nel 35%, gravi infezioni nel 5%. Tra quelli che hanno ricevuto 8mg in qualsiasi momento (N=93), si sono ve-

rificati TEAE nel 68%, SAE nel 13%, infezioni nel 40% e infezioni gravi nel 3%. Dei 150 pazienti presso i centri partecipanti alla Parte D, 144 (96%) sono stati trattati e 133 (92%) hanno completato un periodo ulteriore di 52 settimane. I tassi di TEAE, SAE e infezioni sono stati leggermente inferiori nella Parte D rispetto alla Parte C (Tabella I). Non sono state osservate infezioni opportunistiche, tubercolosi o linfomi nel corso delle 128 settimane. Un infarto miocardico fatale si è verificato nel gruppo 8 mg nella Parte C.

**Conclusioni.** Tra i pazienti che hanno completato le 128 settimane di uno studio di fase 2b, i miglioramenti clinici osservati alla settimana 24 sono stati mantenuti fino alla settimana 128 (Tabella II). I dati sulla sicurezza raccolti durante l'OLE sono apparsi coerenti con i precedenti risultati di baricitinib1.

### Bibliografia

1. Genovese M, et al. Arth Rheum 2012; 64 (Suppl. 10): S1049-S1050.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Trattamento.

Tabella I - Sommario sulla sicurezza.

	Settimane 24-76 Parte C)			Settimane 76-128 (Parte D)		
	4 mg (N=108)	8 mg <sup>1</sup> (N=93)	Tutti i gruppi (N=201)	Rimasti con 4 mg (N=79)	Diminuiti a 4 mg (N=65)	Tutti i gruppi (N=144)
	n, (%)	n, (%)	IR <sup>2</sup>	n, (%)	n, (%)	IR <sup>2</sup>
TEAE	68 (63)	63 (68)	73,4	42 (53)	36 (55)	57,6
SAE	17 (16)	12 (13)	16,2	5 (6)	3 (6)	5,9
Infezioni	38 (35)	37 (40)	42,6	25 (32)	18 (28)	31,8
Infezioni gravi	5 (5)	3 (3)	4,9	2 (3)	2 (3)	3,0

<sup>1</sup>Raccomandazioni a 8 mg nella Parte A o aumentati a 8 mg alla settimana 28 o 32 nella Parte C. Dati successivi all'inizio degli 8 mg.

<sup>2</sup>Tasso di incidenza = numero di eventi per 100 pazienti/anno di esposizione al trattamento.

Tabella II - Miglioramento dell'attività di malattia.

	N (%)	Sett. 24 <sup>1</sup> (N=201)	Sett. 76 <sup>2</sup> (N=201)	Sett. 128 <sup>3</sup> (N=144)
ACR20		149 (74)	137 (68)	101 (70)
CDAI>2,8		34 (17)	38 (19)	31 (22)
SDAI <3,3		32 (16)	38 (19)	30 (21)
DAS28 VES <2,6		35 (17)	44 (22)	37 (26)
DAS28 VES <3,2		55 (27)	69 (34)	56 (39)
DAS28 PCR <2,6		61 (30)	76 (38)	56 (39)
DAS28 PCR <3,2		97 (48)	100 (50)	74 (51)

<sup>1</sup>Dati osservati nei pazienti arruolati nella Parte C alla settimana 24.

<sup>2</sup>Non risposta imputata per la sospensione prima della settimana 76, ma non per l'incremento della dose.

<sup>3</sup>Tra i pazienti arruolati nella Parte D, non risposta imputata per la sospensione prima della settimana 128.



## EFFETTO IATROGENO DELL'IMMUNOMODULAZIONE DA ANTI-TNF-ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P55

M. Fornaro, C. Rotondo, A. Chialà, S. Lopriore, A. Rinaldi, N. Lascaro, M. Nivuori, E. Praino, G. Lapadula, F. Iannone  
Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale, Bari

**Scopo del lavoro.** Le alterazioni ematologiche in corso di terapia con farmaci approvati per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) sono state evidenziate in numerosi studi clinici. Sono descritte reazioni ematologiche quali pancitopenia in corso di terapia con anti-TNF-alfa, tocilizumab, rituximab e abatacept. Anche il trattamento con methotrexate (MTX) è frequentemente causa di soppressione dell'emopoiesi. In corso di terapia con anti TNF-alfa è stato osservato un aumento del rischio di sviluppo di linfomi e leucemie. Non sono riportati studi clinici post-marketing che descrivono linfocitosi in corso delle suddette terapie.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 735 pazienti con diagnosi di AR dal 2008 al 2015; tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificati ACR 2010. Si è voluto valutare frequenza e persistenza della linfocitosi (valore assoluto  $>4.000/\mu\text{l}$ ) nei pazienti con AR in terapia con DMARDs e/o farmaci biotecnologici (B-DMARDs). Sono stati esclusi i pazienti che presentavano infezioni. I valori sono espressi come medie  $\pm 1$  deviazione standard. La persistenza della linfocitosi è stata valutata mediante stimatore di Kaplan-Meier. La regressione lineare multivariata è stata usata per valutare eventuali predittori della linfocitosi. Valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati significativi.

**Risultati.** I pazienti arruolati nello studio presentavano un'età media di 56,3 anni  $\pm 12,3$ . La linfocitosi ( $5,5 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 0,5$ ) è stata riscontrata in 120 (16%) pazienti con AR, dei quali 75 erano sottoposti a terapia con B-DMARDs; il 4,2% era in terapia

con abatacept (ABA), il 10% con adalimumab (ADA), il 25,8% con etanercept (ETA), il 12,5% con infliximab (IFX), il 6,7% con certolizumab (CTZ) e il 3,3% con golimumab (GOL). Nessuno dei pazienti in terapia con tocilizumab e rituximab ha presentato linfocitosi durante il trattamento. Per quanto attiene la persistenza di linfocitosi è stato rilevato un tempo medio nel gruppo di pz con AR di  $69,3 \pm 6,7$  settimane; in particolare, si è osservata una più prolungata persistenza nel gruppo di pazienti in terapia con CTZ ( $142,6 \pm 29,3$  settimane) e una più ridotta nel gruppo in trattamento con GOL ( $20 \pm 5,3$  settimane) ( $p=0,008$ ). Soltanto 3 pazienti (1 CTZ, 1 ETA, 1 ADA) hanno presentato persistenza della linfocitosi nonostante la sospensione della terapia con farmaco biologico. La terapia con MTX e/o steroide non modifica i tempi di persistenza della linfocitosi. Inoltre il valore di linfociti è indipendente dai valori di VES (mm/h) e PCR (mg/l), dallo stato attività di malattia dell'artrite (DAS) e dalla sua variazione nei 6 mesi precedenti la linfocitosi, e dalla terapia con MTX o steroide.

**Conclusioni.** Il trattamento con B-DMARDs, ed anti TNF-alfa in particolare, determina un aumento del rischio di rari disordini linfoproliferativi. In corso di disordini autoimmuni quali AR, come in questa coorte di pazienti, l'immunomodulazione da anti-TNF-alfa favorirebbe lo sviluppo di sottopopolazioni linfocitarie le cui caratteristiche immuno-fenotipiche e clinico-patologiche restano da chiarire.

**Keywords:** Linfocitosi, Artrite reumatoide, Anti-TNF-alfa.

## RIDUZIONE DEL TASSO DI SWITCH DA ABATACEPT NEL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE E AUTOIMMUNITÀ

P56

M. Fabbroni, L. Cantarini, A. Vitale, C. Giannitti, B. Frediani, M. Galeazzi

Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Unità di Reumatologia, Policlinico Universitario Le Scotte, Siena

**Scopo del lavoro.** Recenti evidenze mostrano come la presenza di positività per anticorpi anti-citrullina risulti predittivo di risposta ad Abatacept (ABA) in virtù del particolare meccanismo d'azione del farmaco. Altri dati mostrano, inoltre, come ABA sembra essere efficace sia nell'AR che nella S. di Sjogren o nella miosite associate ad artrite. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare il tasso di persistenza in terapia con abatacept (ABA) in pazienti con AR e positività per autoanticorpi specifici per malattia indifferenziata del tessuto connettivo (UCTD).

**Materiali e Metodi.** Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di AR e positività per fattore reumatoide e anticorpi anticitrullina. Tutti i pazienti dovevano presentare una positività per ANA correlata a manifestazioni cliniche specifiche per UCTD. Il tasso di persistenza in terapia è stato valutato dopo 12, 24 e 36 mesi.

**Risultati.** Sono stati inclusi nello studio 15 pazienti con diagnosi di AR (12 donne; età media: 60,2 anni, range: 30-75 anni; durata media di malattia:  $7,8 \pm 4,5$  anni) che avessero praticato terapia con uno o più farmaci anti-TNF-alfa (73,4%) o che fossero naive al trattamento con agenti biologici (26,6%). Nei soggetti ove ABA era stato utilizzato in prima linea non sono stati effettuati switch ad altro trattamento per tutta la durata del

follow up con un tasso di persistenza in terapia nei vari tempi del 100%; nel gruppo di pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF a 12 mesi è stata registrata una modifica del trattamento nel 19% dei casi (2/11) secondariamente a intercorsi eventi avversi non correlati al farmaco: dopo 24 e 36 mesi di monitoraggio anche in questo sottogruppo per nessun paziente è stato necessario eseguire switch ad altra terapia biologica.

**Conclusioni.** Nonostante il miglioramento clinico per la maggior parte dei pazienti con artrite reumatoide (AR) in terapia con farmaci biologici, quasi il 30% di coloro che inizia un anti-TNF-alfa non risponde adeguatamente al trattamento in prima linea. È stato già riportato come tale modifica si ripercuota in maniera significativa sulla gestione del paziente, sui costi sanitari e sull'utilizzo delle risorse disponibili. I nostri dati preliminari suggeriscono come la selezione di un particolare tipo di pazienti con AR, eleggibile per il trattamento con ABA, potrebbe considerare come fattori predittivi di risposta alla terapia, la necessità di inibizione della costimolazione e quindi dell'autoimmunità.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Abatacept, Autoimmunità.

## TARGET TERAPEUTICI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON FARMACI ANTI-TNF

P57

P. Conigliaro, P. Triggianese, F. Sunzini, I. Duca, M. Barba, M.S. Chimenti, R. Perricone

Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

**Scopo del lavoro.** Valutare remissione clinica, low disease activity (LDA), persistenza in terapia e modifiche delle terapie concomitanti (PDN e DMARDs) in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) trattati "in real life" con farmaci anti-TNF in prima e seconda linea. **Materiali e Metodi:** Analisi retrospettiva di remissione e LDA, mediante DAS28/SDAI/CDAI a 6 mesi, 1 e 2 anni di terapia con anti-TNF in 298 pazienti trattati in prima linea [età  $54.5 \pm 13.3$  anni, 242/56 femmine/maschi, 92 early AR, 206 AR longstanding, 120 Adalimumab, 178 Etanercept, 79.6% DMARDs, 49.3% PDN] e 120 in seconda linea [età  $54.5 \pm 13.3$  anni, 95/25 femmine/maschi, 63 Adalimumab, 57 Etanercept, 76.7% DMARDs, 55% PDN] dal 2008 al 2014.

**Risultati.** Un numero maggiore di pazienti in prima linea raggiungeva la remissione DAS28/SDAI a 6 mesi e CDAI/SDAI a 1 anno rispetto ai pazienti in seconda linea (Fig. 1A). Un numero maggiore di pazienti in prima linea raggiungeva la LDA DAS28 a 6 mesi e CDAI/SDAI a 1 anno rispetto ai pazienti in seconda linea (Fig. 1B). Nessuna differenza è stata dimostrata in remissione/LDA tra prima e seconda linea a due anni di terapia. L'indice DAS28 ha identificato meno pazienti in LDA rispetto al CDAI a 6 mesi/1 anno di terapia in prima linea ( $p=0.01$  e  $p=0.03$ ). DAS28 e CDAI o SDAI hanno dimostrato una buona concordanza ( $k=0.73/0.67$  e  $k=0.76/0.63$ , rispettivamente) come indici di remissione/LDA, mentre CDAI e

SDAI una concordanza eccellente ( $k=0.94/0.95$ ). In entrambe le linee la remissione in due tempi consecutivi è stata raggiunta nel 15-18% dei pazienti, a secondo dell'indice impiegato; la remissione sostenuta nei tre tempi è stata osservata nel 4-5% dei casi. Il tasso di sospensione della terapia anti-TNF era più alto nella seconda linea rispetto alla prima ( $p=0.0005$ ) (Fig. 1C). In prima linea un più alto numero di pazienti early ha raggiunto la remissione DAS28/CDAI/SDAI rispetto ai longstanding a tutti i tempi e la LDA DAS28/CDAI/SDAI a 1 anno e DAS28/SDAI a 2 anni di terapia (Figura 1D-E). La curva di persistenza in terapia anti-TNF non ha mostrato differenze tra i pazienti early e longstanding (Fig. 1F). Durante il trattamento in prima e seconda linea è stata osservata una riduzione del numero di pazienti trattati con PDN a tutti i tempi ( $p<0.001$ ). La terapia con DMARDs concomitanti si riduce a tutti i tempi in prima linea e solo a 1 e 2 anni nei pazienti in seconda linea ( $p<0.001$ ).

**Conclusioni.** La terapia con anti-TNF in prima linea e nei pazienti early permette il raggiungimento dei target terapeutici in una maggiore percentuale di pazienti rispetto alla seconda linea e ai pazienti longstanding. Il raggiungimento di remissione/LDA ha permesso la riduzione dell'uso di steroidi e DMARDs.

**Keywords:** Remissione, Anti-TNF, Biologici.

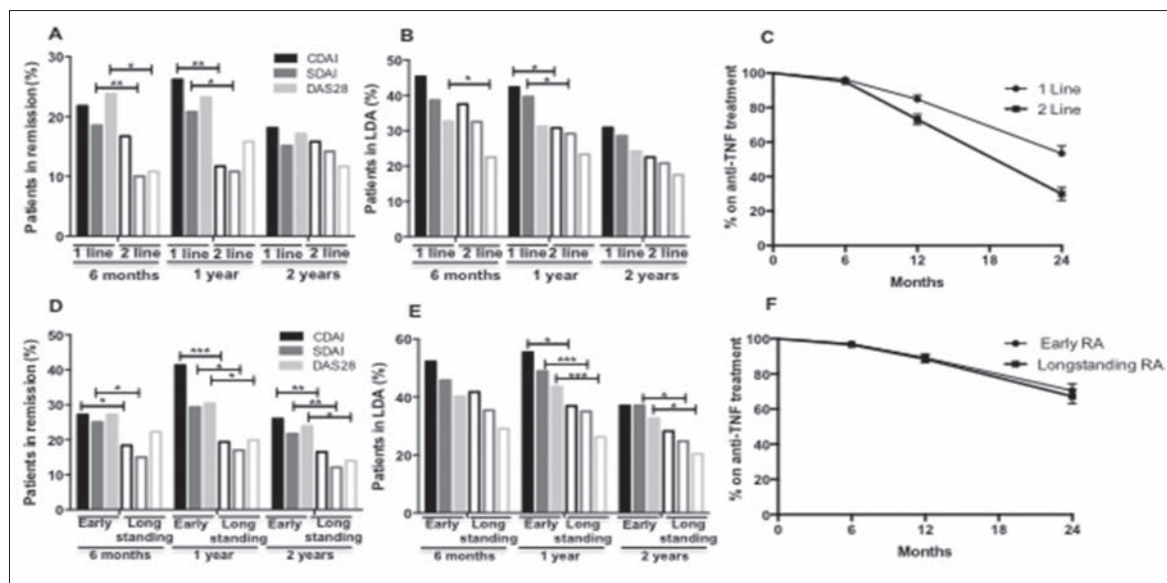


Figura 1

## USO DI TOCILIZUMAB 4 MG/KG NEL MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA IN ARTRITE REUMATOIDE.

P58

R. Talotta, F. Rigamonti, F. Atzeni, D. Ventura, M.C. Ditto, V. Varisco, P. Sarzi-Puttini  
 UOC Reumatologia Ospedale Polo Universitario Luigi Sacco, Milano

**Scopo del lavoro.** Valutare l'efficacia di TCZ 4 mg/kg rispetto a TCZ 8 mg/kg nel mantenimento della remissione clinica in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), per un periodo di osservazione di 12 mesi.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato 12 pazienti affetti da AR, diagnosticata secondo i criteri EULAR/ACR 2010, candidati a trattamento con TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane. Dopo aver raggiunto e mantenuto per almeno 6 mesi consecutivi la remissione clinica, valutata secondo i punteggi del DAS28, 6 pazienti (gruppo A) sono stati sottoposti a trattamento con TCZ 4 mg/kg per concomitanti leucopenia e/o dislipidemia, mentre 6 pazienti (gruppo B) hanno continuato il trattamento a dose completa. I pazienti appartenenti a entrambi i gruppi sono stati periodicamente valutati in base al punteggio DAS28 per 12 mesi.

**Risultati.** Nel gruppo A (5 F, età media 65.3±5.3 anni, durata media di malattia 15.5±7.2 anni, fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ACCP) positivi rispettivamente in 2 casi e 3 casi) il trattamento con TCZ è stato utilizzato in prima linea in 5 soggetti. Nel gruppo B (6 F, età media 57.3±13.5 anni, durata media di malattia 10.3 ± 10.5 anni, FR e ACCP positivi rispettivamente in 2 e 1 casi) il TCZ è stato utilizzato in prima linea in 3 soggetti. In entrambi i gruppi i pazienti erano in terapia con corticosteroidi e DMARDs senza differenze statisticamente significative.

**Risultati.** Prima di iniziare il trattamento con TCZ, il punteggio DAS28 nel gruppo A e B era rispettivamente di 4.2±0.77 e 4.7±1.55. Dopo un periodo di remissione clinica (DAS28 <2.6) di circa 22 mesi, i pz del gruppo A sono stati sottoposti a terapia con TCZ 4 mg/kg e valutati al basale, a 6 e a 12 mesi. Al basale, il punteggio DAS28 nel gruppo A era 1.75±0.55, 2.0 ± 0.81 dopo 6 mesi e 1.85±0.67 dopo 12 mesi. Nel gruppo B, valutato dopo 14 mesi dal raggiungimento della remissione clinica, il punteggio DAS28 al basale era 1.83±0.41, 1.96±0.48 dopo 6 mesi e 2.45±1.04 dopo 12 mesi. Non è emersa nessuna differenza significativa nei punteggi di DAS28 in entrambi i gruppi in ogni momento di osservazione (Figura 1).

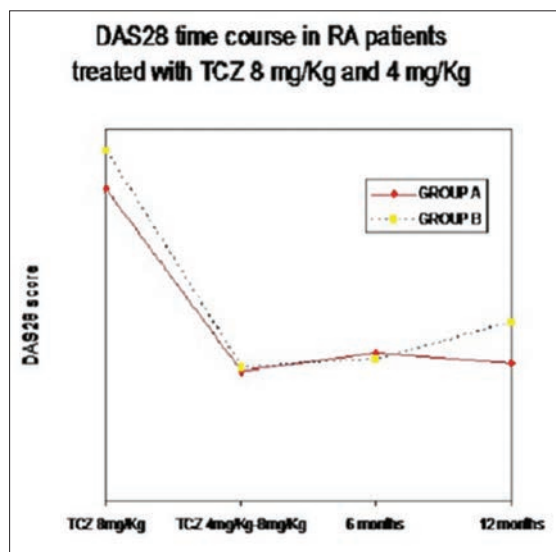


Figura 1

Inoltre, nel gruppo A i valori di colesterolo e la conta dei neutrofili si sono normalizzati dopo dimezzamento del dosaggio del farmaco.

**Conclusioni.** I nostri dati dimostrano che il trattamento con TCZ a dosaggio dimezzato rappresenta una strategia terapeutica di successo per il mantenimento a lungo termine della remissione EULAR nei pazienti con AR che abbiano sperimentato effetti collaterali da un precedente trattamento con TCZ 8 mg/kg.

**Keywords:** Tocilizumab, Artrite reumatoide, Dose reduction.

## EFFICACIA DI ABATACEPT NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ESPERIENZA DEL CENTRO DI BARI

P59

E. Praino, C. Scioscia, C. Rotondo, N. Lascaro, M.G. Anelli, G. Laselva, G. Lopalco, C. Fiorentini, M. Covelli, G. Lapadula, F. Iannone

DIM Sezione di Reumatologia Università degli Studi Aldo Moro, Bari

**Scopo del lavoro.** Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia di Abatacept (ABA) nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR) nella real-life, considerando: la risposta al trattamento se ABA viene somministrato in 1a linea o dopo fallimento di altri farmaci biologici (>1a linea) e la differente via di somministrazione, endovenosa (ev) o sottocutanea (sc).

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato 58 pazienti (52 F, età media 54 anni) affetti da AR (secondo i criteri ACR) in trattamento con ABA sia in prima linea (31 pazienti) che in linee successive alla prima (27 pazienti), 39 trattati con ABA ev, 19 sc, 53 (91%) effettuavano ABA in associazione con Metotressato, 2 (4%) con Leflunomide e 3 (5%) con Idrossiclorochina. 46 (79%) assumevano glucocorticoidi non superiore ai 5

mg/die Prednisolone/equivalente. DAS28, CDAI, SDAI sono stati valutati al basale ed a 3, 6, 9 e 12 mesi. L'efficacia di ABA è stata valutata considerando il raggiungimento dell'EULAR good response (riduzione del DAS28 di almeno 1,2 rispetto al basale), il tempo medio per ottenere l'EULAR good response, il numero di pazienti che raggiungono la remissione o una bassa attività di malattia.

**Risultati.** La percentuale di pazienti che raggiunge l'EULAR good response a 3 mesi è 55% per la 1a linea e 18,5% per >1a linea (P=0,04). Tale differenza permane statisticamente significativa (p=0,024) nei diversi tempi di studio (3, 6, 9 e 12 mesi). Il tempo medio osservato per ottenere l'EULAR good response è stato di 4,46±2,4 mesi. I pazienti in 1a linea rispon-

dono già a tre mesi di terapia e mantengono la risposta nel tempo mentre i pazienti in altre linee rispondono più lentamente (a 6 mesi). Si osserva una tendenza a una maggiore riduzione del DAS28 a 6 mesi nel gruppo di pazienti che somministrano ABA sc, anche se la differenza non è statisticamente significativa.

**Conclusioni.** ABA, nella nostra esperienza, è più efficace nel trattamento dell' AR quando utilizzato in 1a linea. Si osserva una risposta clinica significativa a 3 mesi di terapia in 1a linea e a 6 mesi di terapia nelle linee successive.

**Keywords:** Abatacept, Artrite reumatoide, Good EULAR response.

## UN CASO DI ARTRITE REUMATOIDE NON-RESPONDER ALLA TERAPIA CON DMARDS ED ANTI-TNF-ALFA TRATTATO EFFICACEMENTE CON ABATACEPT

P60

E. Sabatini, E. Celletti, M. Toscano, F. Cipollone

Istituto di Clinica Geriatrica, Università G. d'Annunzio, Chieti

**Scopo del lavoro.** L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune che colpisce elettivamente le articolazioni diartrodali, anche se può interessare qualunque distretto.

La terapia per l'AR include farmaci sintomatici ed i farmaci di fondo o Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) capaci di contrastare l'evoluzione della malattia migliorando anche la prognosi. Tra i DMARDs il methotrexate (MTX) è a tutt'oggi considerato il farmaco di riferimento ed è quello di più largo impiego. Negli ultimi 15 anni lo scenario farmacologico è notevolmente cambiato grazie all'arrivo dei farmaci biologici. Questi possono avere un'azione anticitochinica (anti-TNFalfa, anti-IL1, anti-IL6), cioè mirata a modulare l'effetto delle principali citochine pro-infiammatorie, oppure anticellulare, cioè rivolta a contrastare l'azione dei linfociti T e B (anti-CTLA4, anti-CD20), principali responsabili della flogosi reumatoide. Il nostro obiettivo è stato quello di documentare l'efficacia e la sicurezza di Abatacept in un caso di AR non responder ad alti dosaggi di MTX e CCS nonostante l'associazione con l'anti-TNFalfa.

**Materiali e Metodi.** La paziente di 48 anni, affetta da AR, giungeva alla nostra osservazione inviata da un collega reumatologo, per introdurre terapia biologica data la scarsa risposta a MTX 20 mg/sett e corticosteroidi (CCS) ad alto dosaggio (prednisone 50 mg/die).

Veniva impostata terapia con Certolizumab sospenso dopo 3 mesi per inefficacia. Si effettuava switch ad Etanercept anche questo sospenso per inefficacia dopo 3 mesi (Tabella I).

**Risultati.** Nonostante l'introduzione del farmaco biologico (anti-TNFalfa) la paziente non ha mostrato alcun miglioramento clinico e tale situazione non è stata migliorata neanche dallo switch terapeutico (certolizumab vs etanercept), infatti continuava a persistere un'elevata attività di malattia in termini di DAS28, HAQ, indici di flogosi e peggioramento del quadro radiografico. Pertanto si decideva di effettuare uno swap terapeutico ad Abatacept (ABA) 125 mg 1 fiala sottocute a settimana (Tabella II). Tale terapia si è dimostrata efficace ed è tutt'ora, a distanza di 1 anno, praticata dalla paziente con beneficio.

**Conclusioni.** ABA si è dimostrato una valida alternativa tera-

Tabella 1 - Situazione laboratoristica, clinica, strumentale pre-ABA.

	MTX+CCS	MTX+CCS+Certolizumab	MTX+CCS+Etanercept
VES mm/h	52	39	45
PCR mg/dl	10.3	8.3	6.2
Articolazioni dolenti	12	15	10
Articolazioni tumefatte	5	3	5
VAS	95	95	80
DAS28 (VES)	6.67	6.55	6.19
HAQ	2.5	2.5	2.5
RX mani e polsi	erosioni	-	erosioni

Tabella 2 - Risultati della terapia con ABA.

Esame	pre-ABA	post-ABA 3 mesi	post-ABA 6 mesi	post-ABA 12 mesi
Articolazioni dolenti	10	8	4	1
Articolazioni tumefatte	5	2	0	0
VES (mm/h)	45	22	36	22
PCR (mg/dl)	6.2	4.2	0.64	0.25
FR	80	-	52	36
Anti - CCP	470	-	356	260
ANA	neg	-	-	0
VAS	80	60	20	10
DAS28 (VES)	6.19	4.99	3.9	3.0
HAQ	2.5	1.87	1.5	0.75
RX mani e polsi	stabilità radiografica			

peutica agli anti-TNFalfa comportando una progressiva riduzione dei valori degli indici clinimetrici con pronto miglioramento clinico, permettendo così la riduzione dei dosaggi del CCS e del MTX con contemporanea riduzione del rischio di insorgenza di effetti collaterali. Nel corso del primo anno non si è assistito inoltre ad una progressione del danno articolare monitorato tramite RX. ABA inoltre ha mostrato un buon profilo di safety, non si sono verificate reazioni avverse nel corso del primo anno di terapia.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Anti-TNFalfa, Abatacept.

## TERAPIE BIOLOGICHE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE: SURVEY MONOCENTRICA CONDOTTA IN PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA O SPONDILITE ANCHILOSANTE

P62

C. Bazzani<sup>1</sup>, R. Furfari<sup>2</sup>, S. Lamberti<sup>1</sup>, S. Chiesa<sup>1</sup>, R. Gorla<sup>1</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Associazione Bresciana Artrite Reumatoide A.B.A.R., Brescia

**Scopo del lavoro.** In collaborazione con l'Associazione Bresciana Artrite Reumatoide (A.B.A.R.) abbiamo condotto un sondaggio d'opinione diretto a pazienti affetti da artrite cronica e in terapia con farmaci biologici.

Obiettivo dello studio è identificare i fattori che caratterizzano/differenziano pazienti che ricevono terapia biologica endovenosa (EV) da quelli che ricevono terapia sottocutanea (SC).

**Materiali e metodi.** Il sondaggio è stato condotto attraverso la compilazione anonima di un questionario cartaceo creato ad hoc, inerente caratteristiche demografiche, istruzione, status

familiare/lavorativo, condizioni cliniche, terapia in atto, preferenze circa la somministrazione del trattamento.

**Risultati.** Tra ottobre e dicembre 2014 sono stati invitati a rispondere al sondaggio 456 pazienti, 417 donne e 137 uomini affetti da artrite reumatoide (295), artrite psoriasica (85), spondilite anchilosante (76). Al momento della compilazione del questionario 140 pazienti assumevano terapia EV, 316 SC; l'età media era di 52 anni, senza differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi. Il 39% degli intervistati dichiarava una durata di malattia >10 anni.

Benchè 8 pazienti su 10 dichiarino di non avere mai espresso

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti		SC=316	EV=140	Tot. 456
Provenienza	Provincia di BS	273 (86%)	123 (88%)	NS
	Altra provincia	43 (14%)	17 (12%)	
Nucleo familiare	Non vive solo	274 (87%)	106 (76%)	NS
	Vive solo	42 (13%)	34 (24%)	
Stato lavorativo	Lavoratore	134 (45%)	62 (44%)	NS
	Non lavoratore		173 (55%)	
Riconoscimento di invalidità	Non invalido	276 (87%)	114 (81%)	NS
	Invalido	40 (13%)	26 (19%)	
Patologie concomitanti	Non comorbidità	133 (42%)	54 (39%)	NS
	≥1 comorbidità	183 (58%)	86 (61%)	

al medico preferenze per una specifica via di somministrazione della terapia, il 43% dei pazienti ammette una maggiore tranquillità nel ricevere la terapia in ospedale; la percentuale sale all'81% tra coloro che ricevono terapia EV. Il 39% del totale ritiene che la terapia EV offra il vantaggio di avere contatti diretti con il medico durante la somministrazione; anche in questo caso la percentuale sale tra i trattati con farmaco EV (73%). La terapia SC è ritenuta più comoda dal 59% dei pazienti (70% dei SC, 32% degli EV). Tra chi riceve terapia SC il 73% si autosomministra la terapia. Le difficoltà relative alla autosomministrazione sono legate alla scelta della sede d'iniezione e al dolore in sede locale. L'11% dei pazienti riferisce paura verso aghi/iniezioni con percentuale simile nei 2 gruppi. Il 21% dei pazienti in terapia SC e il 41% in EV riferiscono paura nel caso di autosomministrazione di terapia iniettiva. Solo il 14% teme le infusioni EV. Il giudizio complessivo su quanto sia facile autoiniettarsi i farmaci SC è pari a 7 (0=difficile; 10=molto facile). Il 57% dei pazienti impiega meno di 3 ore per raggiungere l'ospedale e ricevere terapia, con una prevalenza di pazienti in terapia SC (88 vs 12%). L'assenza lavorativa per motivi legati alla visita/terapia è ritenuta un problema dal 73% dei pazienti, prevalentemente in terapia EV (63 vs 37%).

**Conclusioni.** La terapia SC è considerata comoda e maneggevole, tuttavia l'autosomministrazione in assenza di controllo medico rende la stessa meno gradita. La terapia EV pur allungando i tempi di gestione viene percepita come più sicura per la possibilità di contattare il curante e per la gestione ospedaliera del trattamento.

**Keywords:** *Artriti croniche, Terapie biologiche, Vie di Somministrazione.*

## ANALISI DI CONFRONTO DEI COSTI DIRETTI RELATIVI AD ABATACEPT E ADALIMUMAB SULLA BASE DEI DATI DELLO STUDIO AMPLE, STUDIO HEAD-TO-HEAD SULL'ARTRITE REUMATOIDE DELLA DURATA DI 2 ANNI

P63

J. Gaultney<sup>1</sup>, D. Budd<sup>2</sup>, C. Nappi<sup>3</sup>, M. Benucci<sup>4</sup>, S. Iannazzo<sup>5</sup>, E. Alemao<sup>6</sup>, J. Sabater<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Mapi Group, Houten, NL; <sup>2</sup>Bristol-Myers Squibb, Paris, FR; <sup>3</sup>Bristol-Myers Squibb, Rome; <sup>4</sup>Ospedale S. Giovanni di Dio, Florence;

<sup>5</sup>SIHS Health Economics Consulting, Turin; <sup>6</sup>Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; <sup>7</sup>Bristol-Myers Squibb, Madrid, ES

**Scopo del lavoro.** L'efficacia del trattamento dell'AR con i farmaci biologici (b)DMARD rappresenta un grave onere per i sistemi sanitari europei. Precedenti modelli economici che hanno confrontato i bDMARD si sono basati sull'analisi di dati contenuti in database o su studi di confronto indiretto dei trattamenti. Sono necessari validi studi di outcome head-to-head a lungo termine per valutare la migliore scelta di trattamento con bDMARD. L'obiettivo della presente analisi è stato quello di valutare l'impatto economico di abatacept sottocute (SC) rispetto ad adalimumab SC, entrambi in combinazione con MTX, per il trattamento dell'AR. Sono stati valutati dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale Italiano i costi sanitari diretti associati all'efficacia, alla tollerabilità e all'interruzione del trattamento. **Materiali e Metodi.** Per pazienti affetti da AR è stato adottato un modello ad alberi decisionali, adattato al contesto italiano, precedentemente pubblicato (1, 2) e per il quale sono stati poi resi disponibili i dati a 2 anni. Gli outcome di efficacia (ACR20, 50, 70, 90 e HAQ-DI) e gli eventi relativi alla sicurezza [eventi avversi gravi (SAEs), reazioni nel sito di iniezione, neoplasie e interruzione del trattamento] sono stati ricavati direttamente dallo studio AMPLE a 2 anni (2). Per effettuare i confronti, è stata utilizzata un'analisi di costo-conseguenze (CCA).

**Risultati.** L'analisi dei costi ha evidenziato risultati favorevoli per abatacept rispetto ad adalimumab relativamente ad una coorte di 1.000 pazienti. La valutazione dei costi differenziali ha evidenziato, per il trattamento con abatacept, un risparmio nei 2 anni di €353.716 a paziente rispetto a quelli sostenuti per i pazienti in trattamento con adalimumab. Nella CCA è stato dimostrato che per gli outcome di efficacia favorevoli per abatacept (ACR70, ACR90; HAQ-DI), quindi per ogni paziente in più che ha raggiunto il target, è stato raggiunto un risparmio sui costi compreso tra €5.615 e €20.807. Per gli outcome di efficacia a favore di adalimumab (ACR20, ACR50), il miglioramento è stato associato a costi più elevati (tra €13.101 e €88.429).

**Conclusioni.** Per gli outcome di salute che sono risultati favorevoli per abatacept è stato possibile osservare una riduzione dei costi. Gli outcome di salute addizionali ottenuti con abatacept riducono l'impatto economico complessivo sul budget. Per adalimumab, gli outcome di salute sono correlati ad un aumento complessivo dei costi, di conseguenza, i miglioramenti addizionali raggiunti hanno comportato un aumento dell'impatto economico.

La versione originale di questo abstract è stata presentata per la prima volta al congresso EULAR 2015 (FRI0348) e pubblicata in inglese nel supplemento corrispondente di Ann

Rheum Dis 2015 (DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2368). BMJ/EULAR non si assumono alcuna responsabilità per la riproduzione o la correttezza della traduzione.

### Bibliografia

- Weinblatt ME, et al. Arthritis Rheum 2013; 65: 28-38.
- Schiff M, et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 86-94.

**Keywords:** Studio AMPLE, Analisi costo efficacia, Costi in Italia.

## RETENTION RATES IN COORTI DI PAZIENTI (NAIVE AI BIOLOGICI O CON RISPOSTA INSUFFICIENTE A PRECEDENTI BIOLOGICI) TRATTATI CON ABATACEPT ENDOVENA (ABA EV) IN REAL LIFE: RISULTATI A 6 MESI DALLO STUDIO ACTION

P64

R. Alten<sup>1</sup>, H. Nüblein<sup>2</sup>, M. Galeazzi<sup>3</sup>, H.-M. Lorenz<sup>4</sup>, X. Mariette<sup>5</sup>, A. Cantagrel<sup>6</sup>, M. Chartier<sup>7</sup>, C. Poncet<sup>8</sup>, C. Rauch<sup>9</sup>, M. Le Bars<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Schlosspark-Klinik University of Medicine, Berlin, DE; <sup>2</sup>University of Nuremberg, DE; <sup>3</sup>University of Siena;

<sup>4</sup>University Hospital, Heidelberg, DE; <sup>5</sup>Paris-Sud University, Paris, FR; <sup>6</sup>Purpan Hospital, Toulouse, FR;

<sup>7</sup>Chiltern International, Neuilly, FR; <sup>8</sup>DOCS International, Nanterre, FR; <sup>9</sup>Bristol-Myers Squibb, Munich, DE;

<sup>10</sup>Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, FR

**Scopo del lavoro.** Lo studio ACTION ha dimostrato che ABA è efficace e ben tollerato in pazienti AR arruolati tra il 2008 e il 2010 (1). In questa sede presentiamo retention rates e efficacia di ABA EV a 6 mesi su tutti i pazienti arruolati tra il 2008 e il 2013.

**Materiali e Metodi.** ACTION è uno studio di coorte internazionale non interventistico della durata di 2 anni condotto su pazienti AR trattati con ABA EV in tre periodi: coorte A (maggio 2008-dicembre 2010 - naive ai biologici oppure con ri-

sposta insufficiente a precedenti biologici [la maggioranza], follow-up completato); coorte B (settembre 2010-dicembre 2013 - solo naive ai biologici); coorte C (dicembre 2011-dicembre 2013 - risposta insufficiente a precedenti biologici, follow-up in corso). I dati di sicurezza riportati per tutti i pazienti arruolati arrivano ad agosto 2014; i tassi di incidenza (IR) sono calcolati sull'esposizione durante il follow-up.

**Risultati.** Sono stati valutati 2.343 pazienti, il 28,7% erano naive ai biologici e il 71,3% non avevano risposto a  $\geq 1$  pre-

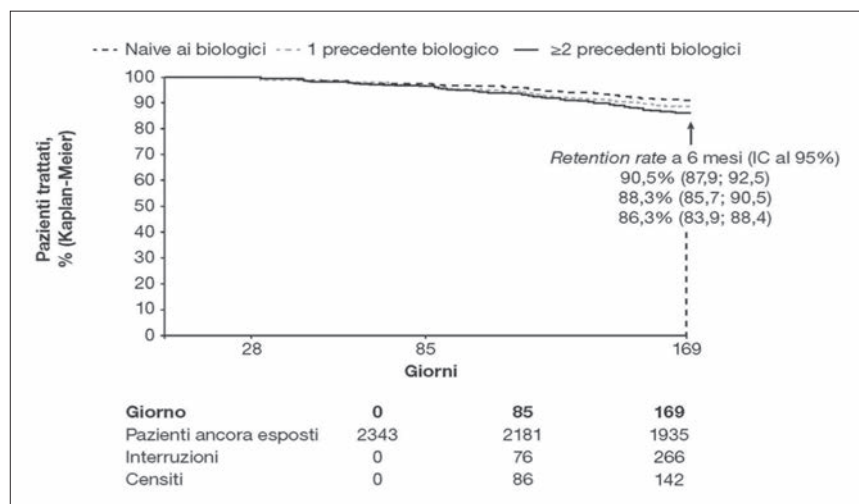


Figura 1

cedente biologico: il 31,0% non aveva risposto a 1 biologico e il 40,3% a  $\geq 2$  biologici. Le differenze tra i pazienti naive e quelli non rispondenti a precedenti biologici includevano: età media (59,9 vs 57,0 anni), durata AR (7,2 vs 12,1 anni), PCR (1,66 vs 2,12 mg/dl), HAQ (1,37 vs 1,50), malattia erosiva (58,1 vs 71,7%), uso di ABA in monoterapia (16,5 vs 25,4%) e dosaggio medio di corticosteroidi (5,0 vs 7,5 mg/die). La retention diminuiva con l'aumento del numero di biologici precedenti (Figura 1). I dati di sicurezza si riferiscono a 3.371 pazienti-anno di esposizione. Si sono verificati 335 eventi avversi seri in 174 pazienti su 2.359 (7,4%) (con 56 interruzioni) e 22 decessi, compresi 2 dovuti a infezioni opportunistiche (Pneumocystis jiroveci, insufficienza multi-organo con infezione da Candida). Infezioni serie si sono verificate in 69 pazienti (IR: 2,05/100 pazienti/anno) compreso 1 caso di TB latente e 3 casi di infezioni opportunistiche diverse dalla TB (Cytomegalovirus, Candida e P. jiroveci). Ci sono stati 21 pazienti con neoplasie (2 pre-esistenti, IR: 0,62/100 pazienti-anno), 17 con alterazioni cardiache serie, 12 con alterazioni vascolari serie e 19 con reazioni da ipersensibilità serie.

**Conclusioni.** I risultati dello studio ACTION sono in linea con la precedente esperienza clinica e dimostrano i vantaggi e la sicurezza di ABA EV in un'ampia coorte di pazienti. Questi dati confermano la tendenza ad una maggiore retention quando ABA è utilizzato più precocemente nel trattamento dell'AR. La versione originale dell'abstract inizialmente presentata all'EULAR 2015 è quella pubblicata in inglese su Annals of the Rheumatic Diseases 2015 (DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1452). BMJ/EULAR non hanno responsabilità su eventuali riproduzioni o sulla correttezza della traduzione.

### Bibliografia

1. Nüßlein HG, et al. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15: 14.

**Keywords:** Abatacept, Retention rate, Real-world data.

## EFFICACIA, RAPIDITÀ D'AZIONE E PERSISTENZA IN TERAPIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL IN UNA POPOLAZIONE PUGLIESE ETEROGENA AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE

P65

A. Semeraro<sup>1</sup>, G. Carlino<sup>2</sup>, L. Santo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UO Reumatologia P.O. Valle d'Itria, ASL TA, Taranto; <sup>2</sup>Servizio di Reumatologia DSS Casarano e Gallipoli, ASL LE, Casarano, LE;

<sup>3</sup>Servizio di Reumatologia ASL BT, DSS 4 Barletta

**Scopo del lavoro.** Certolizumab pegol (CZP) è un anticorpo ricombinante umanizzato anti fattore di necrosi tumorale alfa indicato per la terapia di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). Nel trattamento di questa patologia non ci sono ancora dati provenienti dalla real-life che confermino alcune evidenze provenienti da studi controllati sulla rapidità d'azione del farmaco e sulla persistenza dell'outcome raggiunto nei pazienti con rapida risposta clinica.

Per cercare di verificare questi dati nella pratica clinica quotidiana, abbiamo valutato una popolazione eterogenea di pazienti affetta da AR analizzando: l'efficacia a 3 e 6 mesi; la persistenza nella remissione ottenuta entro i primi sei mesi e mantenuta a 24 mesi; la safety ed i motivi della eventuale sospensione della terapia.

Tabella 1 - Caratteristiche della popolazione al basale.

	N. pazienti
Femmine/Maschi	51/10
Naïve ai biofarmaci anti-TNF	29/61 (47,5%)
Fallimento precedente anti-TNF	32/61 (52,5%)
MTX al basale	56/61
DAS28 VES media	4,91±0,9
CDAI media	24,97±8,8

Tabella 2 - Outcomes clinici a 3, 6 e 24 mesi.

Risultati a 3 mesi	
	N. pazienti
LDAS DAS28 VES	8/61
Remission DAS28 VES	19/61
Eular good/moderate responders	55/61
LDAS cDAI	9/61
Remission cDAI	8/61
Risultati a 6 mesi	
	N. pazienti
LDAS DAS28 VES	7/57
Remission DAS28 VES	28/57
Eular good/moderate responders	37/57
LDAS cDAI	29/57
Remission cDAI	8/57
Risultati a 24 mesi	
	N. pazienti
LDAS DAS28 VES	5/24
Remission DAS28 VES	12/24
LDAS cDAI	11/24
Remission cDAI	7/24



**Materiali e Metodi.** Abbiamo osservato pazienti afferenti a tre ambulatori della regione Puglia con diagnosi di AR attiva (DAS 28>3.2) che avessero assunto CZP 200 mg sottocute ogni 2 settimane, dopo l'iniziale periodo di induzione, in associazione alla terapia standard a 3, 6, 12 e 24 mesi.

**Risultati.** Sono stati osservati 61 pazienti con DAS28 basale medio di 4,91. Di questi pazienti, 24 (39,3%) hanno completato i 24 mesi di osservazione in terapia, 19 (31,1%) hanno interrotto la terapia prima del termine previsto; 55 (90,1%) hanno ottenuto una moderata/buona risposta EULAR già a 3 mesi, mantenuta a 6 mesi; 26 (46,4%) hanno ottenuto una LDA/remissione cDAI a tre mesi, risposta ulteriormente migliorata durante gli ulteriori tre mesi di osservazione clinica (37 su 57; 71,2%). All'osservazione a 24 mesi 9 pazienti (14,7%) hanno ottenuto la remissione DAS28 entro sei mesi di terapia ed hanno mantenuto questo end-point. Per quanto riguarda i pazienti che non hanno terminato l'osservazione ai 24 mesi, 5 pazienti hanno interrotto la terapia per effetti indesiderati, 2 pazienti per inefficacia entro i sei mesi, 6 pazienti per inefficacia secondaria, 5 pazienti sono stati persi al follow-up, 1 paziente ha sospeso la terapia per raggiunta remissione persistente; 18 pazienti non hanno ancora terminato i 24 mesi della durata dell'osservazione.

**Conclusioni.** In questa analisi osservazionale e retrospettiva è stata confermata una significativa risposta alla terapia con CZP già dopo 3 mesi di trattamento, indipendentemente dall'uso di pregresse terapie 'biologiche', con ulteriore miglioramento del risultato clinico nei tre mesi successivi di osservazione. Pertanto anche nella real-life il profilo di sicurezza del farmaco ap-

pare ricalcare i dati già evidenziati negli studi randomizzati controllati, così come la risposta a lungo termine e la sopravvivenza in terapia. Questi dati, anche se riferiti ad una piccola casistica, confermano che, in una popolazione eterogenea di pazienti con AR, CZP abbia una significativa rapidità d'azione, un ottimo profilo di tollerabilità ed una alta persistenza dei pazienti in terapia.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Certolizumab.

## PERSISTENZA DELLA REMISSIONE CLINICA RIDUCENDO IL DOSAGGIO DI TOCILIZUMAB A 4 MG/KG E.V.

P66

O. Viapiana, G. Orsolini, A. Giollo, S. Liuzza, S. Troplini, M. Vitiello, D. Gatti, M. Rossini

UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Background.** L'obiettivo del trattamento dell'artrite reumatoide (AR) è di raggiungere la remissione o la bassa attività di malattia nel più breve tempo possibile e mantenerla nel tempo. Le linee guida suggeriscono che in caso di remissione persistente possa essere ridotto il dosaggio del farmaco biologico.

**Scopo dello studio.** Lo scopo dello studio è valutare l'effetto del dimezzamento della dose di biologico in pazienti in remissione persistente in corso di terapia con dose standard di tocilizumab (8 mg/kg/mese).

**Materiali e Metodi.** I pazienti in remissione clinica persistente (DAS28 <2.6 e assenza di flare da più di un anno) e in assenza di segni ecografici di attività di malattia sono stati inclusi nello studio e sono stati assegnati consecutivamente (1:1) a continuare tocilizumab al dosaggio standard (8 mg/kg) o al dosaggio dimezzato di 4 mg/kg. Ogni 2 mesi i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica ed ecografica.

Sono state valutate variabili antropometriche e demografiche, indici di laboratorio e scores di attività di malattia (DAS28-CRP).

**Risultati.** Sono stati identificati 19 pazienti in remissione clinica persistente, 4 di questi tuttavia presentavano attività di malattia residua alla valutazione ecografica. I restanti 15 pazienti sono stati consecutivamente assegnati a tocilizumab a dosaggio standard (8 mg/kg) o al dosaggio ridotto di 4 mg/kg. Non vi erano differenze significative tra i due gruppi. Dopo 12 mesi di follow-up non sono state osservate differenze signifi-

cative nei valori medi di DAS 28 nei due gruppi. Non sono state osservate riattivazioni di malattia.

**Conclusioni.** L'esiguo numero di soggetti inclusi e il follow-up relativamente breve ci permettono di trarre solo conclusioni preliminari. Tuttavia in pazienti in trattamento con tocilizumab e in remissione sia clinica che ecografica persistente potrebbe essere valutata l'opportunità della riduzione del dosaggio del farmaco con ripercussioni positive sia dal punto di vista farmaco-economico che della safety.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Biologici, Tocilizumab.

**P67 - P79      ARTRITE REUMATOIDE (3)****ADERENZA TERAPEUTICA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI SU 200 PAZIENTI****P67****A. Giollo, A. Carletto, S. Tonetta, C. Caimmi, A. Fassio, M. Rossini, S. Adami***Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Verona*

**Scopo del lavoro.** Nell'artrite reumatoide (AR) l'aderenza alla terapia prescritta è descritta tra il 30-80%. Nell'era del treat-to-target e del tight control, migliorare l'aderenza diventa necessario per raggiungere gli obiettivi della remissione e del rallentamento del danno radiologico, nonché per ridurre i costi socio-economici della malattia. L'obiettivo primario di questo studio è valutare la percentuale di pazienti affetti da AR che aderiscono alla terapia prescritta; l'obiettivo secondario è definire i determinanti della mancata aderenza.

**Materiali e Metodi.** Sono stati valutati consecutivamente 200 pazienti con diagnosi di AR (criteri ACR 1987) afferenti alla nostra unità di reumatologia. Sono stati raccolti i dati di terapia assunta, età e sesso. A ciascun paziente è stato somministrato in modo anonimo la versione italiana validata del questionario di Morisky ad 8 items (MMAS-8) e una domanda a 7 items relativa ai determinanti dell'aderenza alla terapia. Ogni paziente è stato quindi classificato secondo il punteggio ottenuto dal Morisky come "altamente aderente" (0), "mediamente aderente" (1-2) e "scarsamente aderente" (>2). Le variabili categoriche sono state espresse come valori assoluti e percentuali, le variabili continue come media e deviazione standard. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate tramite il t-test, per le variabili continue, o il test del Chi quadro, per quelle categoriche.

**Risultati.** Su 200 pazienti, 58 (29%) erano maschi e 142 femmine (71%). L'età media era  $53.3 \pm 13.4$  anni. 129 pazienti (64.5%) assumevano uno o più DMARDs convenzionali (di questi, nel 95% il methotrexato), 117 pazienti (58.5%) assumevano un DMARD biologico in monoterapia e 68 pazienti

(34%) assumevano un'associazione di DMARDs biologici e convenzionali (di questi, nel 92.2% il methotrexato). 55 (27.5%) pazienti assumevano corticosteroidi. 124 pazienti (62%) assumevano anche farmaci per altre patologie non reumatologiche. I pazienti classificati come "altamente aderenti" o "mediamente aderenti" erano l'86% (rispettivamente 39% e 47%), quelli "scarsamente aderenti" il 14%. 142 pazienti (71%) hanno scelto l'item 2 della domanda sui determinanti dell'aderenza ("essere seguiti sempre dallo stesso medico").

Nessun determinante (sesso, età, terapia con DMARDs convenzionali, monoterapia vs combinazione, corticosteroide, altre terapie) ha inciso sull'aderenza in modo statisticamente significativo. Rispetto ai pazienti in terapia con farmaci convenzionali, i pazienti che assumono il biologico non mostrano differenze nei punteggi Morisky ( $p=0.967$ ), ma sono più frequentemente "mediamente aderenti" (61,3% vs 43,4%;  $p=0.037$ ). I pazienti che hanno espresso come motivo per una buona aderenza "essere seguiti sempre dallo stesso medico" sono risultati maggiormente "altamente aderenti" (45% vs 22.5%;  $p=0.022$ ).

**Conclusioni.** Nella nostra casistica, la percentuale di media o elevata aderenza nei nostri pazienti (86%) è risultata più alta rispetto ai dati di letteratura. L'aderenza non risulta essere associata alle caratteristiche della malattia o al tipo di terapia assunta, ma è intimamente legata all'essere seguiti sempre da un unico medico.

**Keywords:** *Aderenza, DMARD, Biologici.*

### SCALA DI MORISKY SULL'ADERENZA AL FARMACO (MMAS-8)

Hai riferito che stai prendendo farmaci per la malattia reumatica. Alcuni pazienti hanno lamentato problemi legati al comportamento seguito nel prendere i farmaci e ci interessa conoscere la tua esperienza al riguardo. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Ti preghiamo di rispondere a ciascuna domanda in base alla tua personale esperienza con i farmaci per la malattia reumatica.

(Si prega di indicare con una X la risposta)

	SI	NO
1. A volte dimentichi di prendere i tuoi farmaci per la malattia reumatica?		
2. Alcune persone a volte saltano l'assunzione dei loro farmaci, ma non perché se lo dimenticano. Nelle ultime due settimane, ci sono stati giorni in cui non hai preso i tuoi farmaci per la malattia reumatica?		
3. Hai diminuito le dosi o smesso di prendere i tuoi farmaci per la malattia senza dirlo al tuo dottore, perché ti sentivi peggio quando li prendevi?		
4. Quando viaggi o vai via di casa, dimentichi a volte di portare con te i farmaci per la malattia reumatica?		
5. Ieri hai preso i tuoi farmaci per la malattia reumatica?		
6. Quando senti che la malattia reumatica è sotto controllo, ti capita a volte di smettere di prendere i tuoi farmaci?		
7. Per alcune persone prendere i farmaci ogni giorno è una vera seccatura. Dover prendere i tuoi farmaci per la malattia reumatica a dosi fisse e all'orario giusto, ti ha mai infastidito?		
8. Quanto spesso sei in difficoltà a ricordare di prendere tutti i tuoi farmaci?		

(Si prega di indicare con una X la risposta)

Mai/Raramente	
Una volta ogni tanto	
A volte	
Solitamente	
Continuamente	

Note: La risposta "no" alle domande 1,2,3,4,6,7 vale 0 punti, la risposta "sì" alle stesse domande vale 1 punto; la risposta "no" alla domanda 5 vale 0 punti, mentre la risposta "sì" vale 1 punto. Alla domanda 8, la risposta "Mai/Raramente" vale 0 punti, la risposta "Una volta ogni tanto" vale 1 punto, la risposta "A volte" vale 2 punti, le restanti risposte valgono 3 punti.

(Si prega di indicare con una X la risposta)

Ognuna delle affermazioni sotto riportate sono importanti. Nel Suo caso, quale fra queste ragioni crede sia più importante per assicurare una corretta e continuativa assunzione della terapia prescritta?	1. Assumere pochi farmaci	
	2. Essere seguito sempre dello stesso medico	
	3. Cambiare spesso medico	
	4. La via di somministrazione	
	5. La frequenza delle visite di controllo	
	6. La distanza fra la propria abitazione e l'ospedale	
	7. Il colore delle pastiglie	

### L'ESORDIO OLIGO-POLIARTICOLARE E LA POSITIVITÀ DEL SEGNO DELLA GRONDA INFLUENZANO LA PROBABILITÀ DI RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA A 12 MESI NEI PAZIENTI CON ARTRITE INIZIALE

P68

G. Crepaldi<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>2</sup>, G. Sakellariou<sup>1</sup>, S. Bugatti<sup>1</sup>, F. Benaglio<sup>1</sup>, R. Caporali<sup>1</sup>, C. Montecucco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>2</sup>Unità Epidemiologica, Società Italiana di Reumatologia, Milano

**Scopo del lavoro.** Analizzare l'influenza del tipo di coinvolgimento articolare all'esordio e dei criteri di invio ad una early arthritis clinic sulla probabilità di raggiungere la remissione DAS28 a 12 mesi nei pazienti con artrite iniziale.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati pazienti consecutivi inviati alla nostra early arthritis clinic tra il 2005 ed il 2013. I criteri di invio comprendevano rigidità mattutina > 30 minuti, tumefazione articolare e segno della gronda positivo a metacarpo o metatarsofalangee. Sono stati raccolti dati demografici, relativi all'attività di malattia, alla durata dei sintomi ed alle caratteristiche dell'esordio (dolore infiammatorio, rigidità, monoartrite, oligoartrite o poliartrite). I pazienti classificati come affetti da artrite reumatoide venivano trattati con methotrexate mentre i pazienti con artrite indifferenziata con idrossiclorochina, con aggiunta di basso dosaggio steroideo. I pazienti sono stati successivamente trattati secondo un protocollo step-up DAS28 driven per raggiungere la bassa attività di malattia, con controlli bimestrali nei primi sei mesi e poi trimestralmente, re-

gistrando il DAS28 ad ogni visita. Come outcome è stato considerato il raggiungimento della remissione clinica (DAS28 < 2.6) entro i primi 12 mesi di follow-up. Le analisi statistiche sono state effettuate usando un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox ed i risultati sono stati presentati come hazard ratio (HR), corretti per età, sesso, durata dei sintomi, positività per fattore reumatoide o ACPA, DAS28 al basale, terapia steroidea e posologia del methotrexate.

**Risultati.** Sono stati inclusi nelle analisi 772 pazienti con età media ( $\pm$  ds) 57.78 (14.94) anni, il 73.06% erano donne, il 36.9% era positivo per fattore reumatoide, il 68.6% soddisfaceva i criteri ACR/EULAR 2010 per artrite reumatoide, il DAS28 medio ( $\pm$  ds) era 4.60 (1.23), la mediana della durata dei sintomi era 15.1 settimane (range IQ 8.8-28.8). Il 72.7% dei pazienti veniva inviato all'ambulatorio con positività del segno della gronda, il 66.7% per versamento articolare ed il 56.5% per rigidità mattutina. Il 56.7% dei pazienti si presentava con un esordio poliarticolare, il 17.3% con dolore infiammatorio,

Tabella 1 - Impatto di criteri di invio e dell'esordio clinico sulla remissione.

Criterio di invio	HR	95% IC	p	HR*	95% CI*	p*
Gronda	0.70	0.55, 0.88	0.003	0.74	0.56, 0.98	0.042
Tumefazione	1.09	0.86, 1.38	0.435	1.09	0.83, 1.43	0.521
Rigidità	0.95	0.75, 1.19	0.671	1.17	0.90, 1.52	0.225
Esordio						
Monoartrite	1.07	0.67, 1.7	0.77	1.04	0.58, 1.86	0.878
Oligoartrite	0.72	0.53, 0.98	0.042	0.61	0.41, 0.90	0.013
Poliartrite	0.66	0.52, 0.83	0.001	0.71	0.53, 0.95	0.002

\*corretto per età, sesso, durata dei sintomi, positività per fattore reumatoide e ACPA, DS28 al basale, terapia steroidea e posologia del methotrexate; p<0.05 in corsivo. HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza.

il 15.3% con oligoartrite, il 4.8% con monoartrite, il 3.8% con rigidità mattutina e l'1.8% con altra sintomatologia. L'impatto dei criteri di invio e del tipo di esordio clinico sul raggiungimento della remissione a 12 mesi è riportato nella tabella I.

**Conclusioni.** I pazienti che vengono inviati per positività del segno della gronda hanno meno probabilità di raggiungere la remissione a 12 mesi rispetto ai pazienti inviati per sola tumefazione articolare o rigidità mattutina. I pazienti con interessamento oligoarticolare o poliarticolare all'esordio raggiungono

la remissione meno frequentemente rispetto ai pazienti con interessamento monoarticolare o con artralgie infiammatorie.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Remissione, Esordio clinico.

## VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO POLMONARE SUBCLINICO NELL'ARTRITE REUMATOIDE E IN SOGGETTI POSITIVI PER GLI ANTICORPI ANTI-PROTEINE/PEPTIDI CITRULLINATE (ACPA) SENZA EVIDENZA DI ARTRITE

P69

M. Gerardi<sup>1</sup>, M. Di Paolo<sup>2</sup>, M. Bonini<sup>2</sup>, M. Vomero<sup>1</sup>, C. Iannucelli<sup>1</sup>, F. Vaccaro<sup>2</sup>, P. Palange<sup>2</sup>, M. Di Franco<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma;

<sup>2</sup>Medicina Interna, Dipartimento Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza, Università di Roma

L'impegno polmonare è stato descritto nelle fasi precoci dell'Artrite Reumatoide (AR) e in soggetti positivi per gli Anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) senza AR. Il dosaggio sierico della proteina-D del surfattante (SP-D) e della proteina secretoria-16 delle cellule di Clara (CC-16) (possibili biomarcatori sierici di danno polmonare), la misurazione del tran-

sfer del CO (DLCO) e il test da sforzo cardio-polmonare (CPET) possono essere strumenti utili per identificare alterazioni polmonari subcliniche nell'AR in associazione alle prove di funzionalità respiratoria (PFR) tradizionali.

**Scopo.** Valutare l'impegno polmonare subclinico attraverso i livelli sierici della SP-D e CC-16, PFR con DLCO e CPET, ed

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche popolazione.

	Soggetti ACPA-positivi senza AR (n=11)	AR <6 mesi (n=10)	AR <36 mesi (n=9)
Età, mediana (IQR)	47 (54-35)	49 (57-42)	59 (63-45)
Donne/Uomini	9/2	8/2	6/3
Non fumatori, n (%)	5 (45.5)	3 (30)	1 (11.2)
Fumatori, n (%)	55 (45.5)	2 (20)	4 (4.44)
Ex-fumatori, n (%)	1 (9)	5 (50)	4 (44.4)
Durata malattia (mesi) mediana (IQR)	-	4 (6-2)	24 (29-17)
FR positività, n (%)	8 (72.7)	9 (90)	7 (77.7)
Titolo FR, mediana (IQR)	68 (106-0)	92 (286-32)	43 (518-10)
ACPA positività, n (%)	11 (100)	10 (100)	9 (100)
Titolo ACPA, mediana (IQR)	113 (300-37)	226 (415-146)	171 (499-146)
VES (mm/h), mediana (IQR)	13 (26-10)	27 (45-6)	16 (22-6)
PCR (mg/dl), mediana (IQR)	0 (0-0)	0.4 (1.18-0.24)	0.4 (2.3-0.5)
AD28, mediana (range)	0	2 (10-1)	0 (3-0)
AT28, mediana (range)	0	2 (8-1)	0 (1-0)
VAS gh, mediana (IQR)	-	60 (100-27)	20 (27-5)
DAS28-VES, mediana (IQR)	-	5 (5.7-2.53)	2.22 (2.61-1.8)
Terapia, n (%)			
Corticosteroidi	0	0	0
Idrossiclochina	0	0	4 (44.4)
Sulfasalazina	0	0	2 (22.2)
Metotressato	0	0	4 (44.4)

Legenda: AR, artrite reumatoide; FR, fattore reumatoide; ACPA, anticorpi anti-proteine/peptide citrullinati; VES, velocità di eritrosedimentazione; PCR, proteina C reattiva; AD28, articolazioni dolenti-28; AT28, articolazioni tumefatte-28; VAS gh, visual analogue scale global health; DAS28-VES, disease activity score 28-VES.

Tabella 2 - Livelli sierici SP-D e CC-16 popolazione.

	Soggetti ACPA-positivi senza AR (n=11)	AR <6 mesi (n=10)	AR <36 mesi (n=9)	Controlli sani (n=9)
Livelli sierici SP-D (ng/ml), mediana (IQR)	113 (190.6-79-48)	114.2 (241.1-88.69)	240.4 (330.7-92.4)	73.99 (130.5-57)
Livelli sierici CC-16 (ng/ml), mediana (IQR)	4.502 (6.512-2.747)	5.68 (9.591-4.264)	8.69 (12-8.69)	9.831 (13.62-8)

Legenda: AR, artrite reumatoide; ACPA, anticorpi anti-proteine/peptide citrullinati; SP-D, proteina surfattante-D; CC-16, proteina secretoria-16 delle cellule di Clara.

identificare eventuali correlazioni con i parametri clinici e di funzionalità respiratoria.

**Materiali e Metodi.** In soggetti ACPA-positivi senza AR (n=11), pazienti con AR ACPA-positiva (durata malattia <6 mesi) e naïve a terapia (n=10) e con AR ACPA-positiva in terapia (durata malattia <36 mesi) (n=9) sono stati eseguiti: valutazione clinica e clinimetrica, dosaggio sierico della SP-D e della CC-16 (ELISA), PFR/DLCO e CPET. Il dosaggio sierico della SP-D e della CC-16 è stato effettuato anche in 9 controlli sani paragonabili per età e sesso. Individui con storia di malattie polmonari sono stati esclusi.

**Risultati.** Le caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche dei tre gruppi sono illustrate nella Tabella I. I livelli ematici di SP-D sono risultati significativamente maggiori tra i pazienti con AR in terapia (p 0.0079) e, in maniera non significativa, nei restanti due gruppi rispetto ai controlli sani. I valori di CC-16 sono, invece, risultati significativamente minori nei soggetti ACPA-positivi senza AR rispetto ai pazienti con AR in terapia e ai controlli sani (p 0.032 e p 0.0451) (Tabella II). Tra i soggetti reclutati, DLCO e tolleranza allo sforzo (V'O<sub>2</sub> peak) sono risultate ridotte, rispettivamente, nel 56.7% e nel 43.3% dei casi, senza differenze significative tra i tre gruppi. Nei pazienti con AR, si è evidenziata una correla-

zione inversa tra la durata di malattia e la DLCO/volume alveolare (VA, r -0.505 p 0.032) e indici indiretti della pressione parziale arteriosa di O<sub>2</sub> a riposo (PetO<sub>2</sub> rest, r -0.609 p 0.006) e sotto sforzo (SpO<sub>2</sub> peak, r -0.463 p 0.046). È stata riscontrata una correlazione positiva tra i livelli di ACPA e indici di alterata efficienza ventilatoria al CPET (V'E/V'CO<sub>2</sub>@LT, r 0.452 p 0.012), compatibili con un mismatch ventilazione/perfusione polmonare sotto sforzo. Infine, è stato riscontrato un più precoce raggiungimento della soglia anaerobica al CPET all'aumentare dei livelli di ACPA e SP-D.

**Conclusioni.** Sebbene dati preliminari, i risultati di questo studio dimostrano che la SP-D, la CC-16, la DLCO e il CPET potrebbero rivelarsi strumenti utili per identificare anomalie polmonari subcliniche nelle fasi precoci dell'AR. Ulteriori studi sono necessari al fine di definire con maggior precisione la natura delle alterazioni polmonari precoci nell'AR.

**Keywords:** Artrite reumatoide, ACPA, Impegno polmonare subclinico.

## STUDIO ECOGRAFICO DELLA TENOSINOVITE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P70

C. Scirocco, F. Ceccarelli, C. Perricone, A. Gattamelata, I.M. Rutigliano, A. Finucci, G. Valesini, A. Iagnocco  
Università Sapienza di Roma

**Scopo del lavoro.** L'ecografia è una modalità di imaging ampiamente utilizzata nella pratica clinica, nella valutazione dei pazienti affetti da artropatie infiammatorie. La crescente diffusione di tale metodica è legata alla sua capacità di individuare le alterazioni a carattere infiammatorio e strutturale che caratterizzano tali patologie e alla sua maggiore sensibilità rispetto alla sola valutazione clinica. Sono stati effettuati numerosi studi sul ruolo dell'ecografia muscolo-scheletrica nell'artrite reumatoide, la maggior parte dei quali sono focalizzati sulla sinovite. Pochi studi hanno valutato, invece, il coinvolgimento infiammatorio a carico dei tendini e delle guaine tendinee.

Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza e la significatività clinica della tenosinovite individuata tramite valutazione ecografica in pazienti con artrite reumatoide (AR) con attività di malattia moderata/severa naïve a terapia con farmaci biologici.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati pazienti affetti da AR (criteri ACR/ACR-EULAR) candidati ad iniziare terapia con farmaci biologici. I pazienti sono stati sottoposti a: valutazione clinica, esami di laboratorio e valutazione ultrasonografica. L'attività di malattia è stata valutata tramite calcolo del DAS-28 (Disease Activity Score) ed è stato somministrato ad ogni paziente il questionario HAQ (Health Assessment Questionnaire). Ecograficamente sono stati valutati, bilateralmente, i tendini flessori del II e III dito ed i canali dei tendini estensori, a livello del polso. Utilizzando le definizioni OMERACT,

sono state individuati segni di tenosinovite, valutandone, inoltre, la severità tramite l'applicazione di uno score semiquantitativo (0=assente, 1=lieve, 2=moderato e 3=severo). Inoltre, sommando i valori registrati a carico dei vari tendini studiati, è stato registrato uno score globale della tenosinovite.

**Risultati.** Sono stati studiati 48 pazienti affetti da AR. La presenza di tenosinovite è stata documentata in 30/48 (62.5%) pazienti. La tenosinovite correlava con attività di malattia elevata (DAS-28 > 5.1, P=0.015), con la positività del fattore reumatoide (P=0.025) e con la presenza degli anticorpi anti-CCP (P=0.023).

**Conclusioni.** La tenosinovite, rilevata tramite indagine ultrasonografica, è una frequente manifestazione la quale si associa a sieropositività e ad elevata attività di malattia.

**Keywords:** Ecografia, Tenosinovite, Artrite reumatoide.

## ARTRITE REUMATOIDE E RISCHIO CARDIO-VASCOLARE VALUTATO MEDIANTE MISURAZIONE DELL'ISPESSIMENTO MEDIO INTIMALE DELLE CAROTIDI COMUNI P71

G. Pistone, S. Liuzza, R. Daita, D. Gueli, C. Rinollo, P. Vitale, S. Messina, A. Allotta, G. D'Aguzzo, L. Calvo, S. Corrao  
ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Medicina Interna II, UOS Reumatologia, Palermo

**Scopo del lavoro.** Valutazione del rischio cardiovascolare (CV) in pazienti (pz) con Artrite Reumatoide (A.R), in terapia con b-DMARDs. Esistono evidenze di un aumento di morbilità CV e mortalità nei pazienti con A.R. L'A.R si associa a una precoce e accelerata aterosclerosi, prevalentemente correlata all'attività di malattia, alla durata della malattia e del trattamento e ai fattori di rischio CV tradizionali.

L'obiettivo dello studio derivante dall'analisi dei dati dei pz con A.R in terapia è quello di: valutare il rischio CV attraverso l'analisi dell'ispessimento medio intimale (IMT) dell'arteria carotide comune.

**Materiali e Metodi.** Sono stati attualmente arruolati 39 pz affetti da A.R, afferenti in modo consecutivo all'U.O.S. di Reumatologia, di età compresa tra 29 e 79 anni (età media 55,5 anni), di cui 8 maschi e 31 femmine con diagnosi di A.R secondo la classificazione dell'ACR (età media di malattia di 5,6 anni). In merito alle comorbilità si segnalano 11 pz con ipertensione, 8 fumatori, 5 in terapia con statine. 6 con Diabete Mellito tipo II. I pz sono stati sottoposti a valutazione dell'IMT, mediante ultrasuonografia.

L'esaminatore non ne conosceva le caratteristiche cliniche. Sono state effettuate tre misure su entrambe le carotidi e l'IMT è stato considerato sulla media delle tre misurazioni. Per valori compresi tra 1,0 e 1,4 mm si parla di ispessimento medio-intimale. È stata valutata la presenza di placche di parete, definite come ispessimenti focali della parete arteriosa se superiori a 1,4 mm. Di ogni paziente inoltre sono stati raccolti: fattore

reumatoide, anti CCP, assetto lipidico, glicemia, BMI, valutazione di PAO, DAS 28 e HAQ.

**Risultati.** All'aumentare dell'età aumenta l'IMT carotideo ( $p<0,05$ ). L'IMT carotideo sinistro e destro è maggiore ai 9 mm soprattutto nei pazienti ipertesi ( $p<0,05$ ) e si associa alla formazione della placca ( $p<0,05$ ). Nei pz con A.R l'evidenza della placca è risultata significativamente correlata all'ipercolesterolemia ( $p:0,0202$ ), all'età.

( $p:0,0441$ ) e non alla durata della malattia. L'analisi dei dati sull'IMT carotideo sinistro evidenzia il ruolo protettivo della precocità del trattamento nei pz in terapia con biologico da 1 a 48 mesi ( $p:0,0272$ ), mentre non vi è alcuna significatività in merito agli effetti della terapia di lunga durata.

**Conclusioni.** I dati raccolti in questo studio preliminare sul rischio CV mostrano che il 51% dei pazienti presenta l'ispessimento dell'IMT destro e/o sinistro, mentre la placca è presente nel 25% dei pazienti. Nella nostra casistica preliminare, i dati in merito alle alterazioni significative dell'IMT in funzione della durata della malattia sono contrastanti.

L'avvio precoce della terapia sembra avere un ruolo protettivo nel gruppo in terapia con biologico da 1 a 48 mesi, con età media alla diagnosi più bassa rispetto agli altri gruppi, trattandosi soprattutto di soggetti con diagnosi recente di malattia (1-5 anni).

**Keywords:** Artrite reumatoide, IMT carotideo, Rischio cardiovascolare.

## L'INSULINO RESISTENZA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: VALUTAZIONE CLINICA E MOLECOLARE P72

V. Bruner<sup>1</sup>, A. Fusco<sup>2</sup>, M. Ciccarelli<sup>3</sup>, R. Scarpa<sup>1</sup>, G. Iaccarino<sup>3</sup>, A. Spanò<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, AOU Federico II, Napoli; <sup>2</sup>DAI Malattie Cardiovascolari, AOU Federico II, Napoli;

<sup>3</sup>Dip. Cardiologia, Università di Salerno

**Scopo.** L'attivazione cronica del sistema immunitario, così come nell'Artrite Reumatoide (AR), è associata con modifiche del metabolismo glucidico, che conducono all'aumento del rischio cardiovascolare, per l'incremento dei livelli di molte citochine ed interleuchine (come IL6 e TNF $\alpha$ ). Evidenze acclamate dimostrano che queste citochine portano all'inattivazione della fosforilazione del substrato del recettore insulinico (IRS1), bloccando l'attivazione del signaling intracellulare dell'insulina ed aumentando i livelli circolanti di insulina stessa. Il proposito di questo studio è correlare i livelli di PCR, insulinemia e di HOMA2IR index e valutare i livelli di pIRS1 (Tyr989) in pazienti con AR, senza sindrome metabolica o diabete, in terapia con farmaci biologici o MTX e in controlli sani.

**Materiali.** Sono stati arruolati 6 controlli sani e 30 pazienti con AR (7 in terapia con MTX, 23 con farmaci biologici, di cui 3 ADA, 1 ETA, 4 IFX, 4 TOC, 6 ABA e 5 RTX), analizzando i livelli di glicemia e insulinemia dopo 12 ore di digiuno, PCR, attività clinica (DAS28CRP e HAQ), BMI, HOMA2IR e pressione arteriosa.

I linfociti dei pazienti, isolati dal sangue periferico di ognuno mediante gradiente di Ficoll, sono stati messi in coltura a 37°C e stimolati con insulina (10nM/L) e sono stati valutati i li-

velli di pIRS1 negli estratti di membrane cellulari mediante Western Blot (WB).

**Risultati.** Non ci sono state differenze significative tra i gruppi riguardo i livelli di PCR, insulina, glicemia, DAS28CRP, HAQ, BMI, HOMA2IR index e pressione arteriosa. Tre pazienti (10%) sono stati esclusi dall'analisi statistica e molecolare poiché avevano un HOMA2IR index superiore al 90° percentile (1,99), mostrando una insulinoresistenza sub-clinica.

È stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di PCR, Insulina e HOMA2IR index (analisi di regressione  $R=0,563$  -  $R^2=0,318$ ). L'analisi del WB di pIRS1 dei controlli sani ha mostrato un incremento di pIRS1 del 75% dopo stimolazione insulinica, mentre i pazienti in terapia con MTX mostravano un incremento solo del 36%, così come i pazienti trattati con farmaci biologici avevano un incremento medio del 58% (52-72%).

**Conclusioni.** I nostri risultati dimostrano una bassa prevalenza di Insulino resistenza sub clinica calcolata con HOMA2IR Sindex (3/30 pz, 10%), nella popolazione studiata. La correlazione diretta tra PCR, Insulina e HOMA2IR index potrebbe essere espressione di una influenza diretta della condizione infiammatoria sulla produzione di insulina e come misura indi-

retta di insulino resistenza, l'HOMA2IR index, come outcome di riduzione del signaling intracellulare del recettore insulinico e del suo substrato.

Inoltre, la riduzione della fosforilazione di IRS1 nei pazienti con AR è espressione dello stretto legame tra infiammazione e metabolismo glucidico.

Questi dati sul ripristino della fosforilazione di IRS1 in pazienti con AR e trattati con farmaci biologici suggeriscono la necessità di studi ulteriori e più approfonditi in questo campo.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Insulino resistenza, Terapia biologica.*

## VELOCITÀ NEL RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE E TEMPI DI COMPARSA DEI FLARES IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON "EARLY ARTHRITIS"

P73

M.G. Anelli<sup>1</sup>, C. Rotondo<sup>1</sup>, N. Lascaro<sup>1</sup>, A. Rinaldi<sup>1</sup>, M. Nivuori<sup>1</sup>, R. Fanizzi<sup>1</sup>, E. Praino<sup>1</sup>, S. Lopriore<sup>1</sup>, M. Fornaro<sup>1</sup>, C. Scioscia<sup>1</sup>, F. Cacciapaglia<sup>2</sup>, M. Covelli<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIM, Sezione di Reumatologia Università degli Studi Aldo Moro, Bari;

<sup>2</sup>UOC di Medicina Interna, Ambulatorio e DH di Reumatologia, ASL Brindisi, San Pietro Vernotico, BR

**Scopo del lavoro.** Nei pazienti con Early Arthritis (EA), il trattamento precoce ed intensivo, basato sul "tight control", è fondamentale per arrestare la progressione della malattia. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare nella nostra coorte di pazienti con EA i tempi di remissione e di eventuali flares.

**Metodi.** Sono stati arruolati 309 pazienti con diagnosi di EA, 123 AR e 186 SASN. Si intendeva per remissione stabile DAS28 < 2.6 da almeno 6 mesi. Per valutare i tempi di remissione e flares è stata usata l'analisi delle curve di sopravvivenza di Kaplan Meier. L'analisi di regressione di Cox è stata usata per valutare eventuali predittori dei tempi di remissione e flares. Per il confronto tra gruppi di pazienti è stata usata l'ANOVA. È stato considerato significativo un valore di  $p < 0,05$

**Risultati.** 191 pz hanno raggiunto la remissione (113 AR e 78 SASN) in  $39,1 \pm 3,7$  settimane ( $37,2 \pm 5,4$  in AR e  $40,3 \pm 4,9$  in SASN;  $p = n.s.$ ). Fattori predittivi per una più rapida remissione sono valori di VES più bassi al basale ( $p = 0,005$ ) e terapia con biologici ( $p = 0,0001$ ); PCR al basale, tempo tra esordio e diagnosi, età, sesso, BMI non sono fattori predittivi. In 117 pazienti è stato osservato un flare (DAS  $3,91 \pm 0,6$ ) dopo il raggiungimento della bassa attività di malattia (11 in terapia con solo CS, 36 in bDMARDs, 70 in monoterapia con MTX). Il tempo di comparsa del flare è di  $62,7 \pm 5,1$  settimane (AR  $63,4 \pm 7,8$  e SNSA  $62,2 \pm 5,1$ ). Il tempo per raggiungere la re-

missione dopo il flare è di  $89,2 \pm 10,7$  settimane (AR  $72 \pm 15,1$ , SASN  $87,7 \pm 10,8$   $p = n.s.$ ). Sesso, fumo, età, BMI, tempo tra esordio e diagnosi non influenzano il tempo della remissione dopo il flare; si è osservato un tempo più rapido nei pazienti in sottopeso ( $45,5 \pm 37,6$  settimane) e nel sesso maschile ( $71,81 \pm 17,7$  settimane) ( $p = n.s.$ ). Nelle AR la positività degli anti CCP e FR non predice il tempo per la remissione. Valori di DAS28 al flare più bassi predicono un tempo più rapido per il raggiungimento della remissione. Età, sesso, BMI, il DAS al basale, la terapia d'associazione biologico e MTX o monoterapia con MTX non predicono i tempi di remissione dopo flare. Si è osservata una differenza statisticamente significativa nel numero di flare tra i pazienti che raggiungevano la remissione entro i 6 mesi e quelli che la raggiungevano dopo i 6 mesi ( $0,6 \pm 1,2$  vs  $1,3 \pm 1,4$ ;  $p = 0,04$ ).

**Conclusioni.** Non abbiamo osservato differenza nei tempi di raggiungimento della remissione e della remissione dopo il flare nei due gruppi di pazienti (AR vs SASN). Il grado dell'infiammazione (VES e DAS28 più bassi al basale), nella nostra coorte di pazienti, sembrerebbe influenzare sia la velocità del raggiungimento della remissione che i tempi di raggiungimento della remissione dopo il flare.

**Keywords:** *Early Arthritis, Remissione, Flares.*

## PERSISTENZA DEL METHOTREXATE IN MONOTERAPIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON EARLY ARTHRITIS

P74

M.G. Anelli<sup>1</sup>, C. Rotondo<sup>1</sup>, N. Lascaro<sup>1</sup>, A. Rinaldi<sup>1</sup>, S. Perniola<sup>1</sup>, E. Praino<sup>1</sup>, C. Fiorentini<sup>1</sup>, G. Lopalco<sup>1</sup>, C. Scioscia<sup>1</sup>, A. Chialà<sup>1</sup>, F. Cacciapaglia<sup>2</sup>, M. Covelli<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIM, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi Aldo Moro, Bari; <sup>2</sup>UOC di Medicina Interna, Ambulatorio e DH di Reumatologia, ASL Brindisi, San Pietro Vernotico, BR

**Scopo del lavoro.** Nei pazienti con Early Arthritis (EA) il trattamento precoce ed intensivo con DMARDs è fondamentale per il raggiungimento di outcomes clinici migliori. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare nella nostra coorte di pazienti con EA la persistenza del methotrexate (MTX) in monoterapia prima dell'eventuale uso di farmaci biotecnologici.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 305 pazienti con diagnosi di EA, di età media di 48,6±14,2 anni e durata di malattia di 26,9±19,5 settimane. Sono stati considerati 195 pazienti per i quali è stata impostata monoterapia con MTX (86 AR e 109 SASN). Per valutare la persistenza della monoterapia è stata usata l'analisi delle curve di sopravvivenza di Kaplan Meier. L'analisi di regressione di Cox è stata usata per valutare eventuali predittori della persistenza in monoterapia. È stato considerato significativo un valore di  $p < 0,05$

**Risultati.** La persistenza in monoterapia con MTX è di 116,6±9,3 settimane. Si è ritenuto opportuno associare al MTX terapia con farmaci biotecnologici nel 55% dei pazienti con AR e nel 45% dei pazienti con SASN. In particolare la persistenza è risultata significativamente ridotta nei pazienti con AR rispetto ai pazienti con SASN (86,4±10,9 settimane vs 141,1±13,4 settimane;  $p=0,001$ ) (Figura 1). Fattori predittivi della ridotta persistenza in monoterapia sia per l'AR che per le

SASN sono i valori di VES più elevati al momento della diagnosi ( $p=0,01$ ), l'età più avanzata ( $p=0,03$ ), più alta attività di malattia (DAS 28) all'inizio della terapia con MTX e il maggiore tempo intercorso tra esordio dei sintomi e la diagnosi ( $p=0,010$ ). Il fumo, il sesso e il BMI non rappresentano fattori predittivi. Per quanto riguarda i pazienti con AR il maggiore numero di criteri classificativi (1989) soddisfatti predice una ridotta persistenza ( $p=0,033$ ). Il soddisfacimento dei criteri classificativi 2010, la positività del fattore reumatoide e/o degli anti CCP non sono predittori di persistenza in monoterapia con MTX.

**Conclusioni.** I dati del nostro studio dimostrano che nella nostra coorte di pazienti con EA, valori di VES più elevati al momento della diagnosi, l'età più avanzata, la più alta attività di malattia all'inizio della terapia con MTX e il maggiore tempo intercorso tra esordio dei sintomi e la diagnosi sono fattori predittivi di ridotta persistenza in terapia con MTX. Una precocità nella diagnosi ridurrebbe l'eventuale passaggio a terapia di associazione con farmaci biotecnologici e questo potrebbe tradursi in una riduzione della spesa sanitaria

**Keywords:** Early arthritis, Persistenza in monoterapia, Methotrexate.

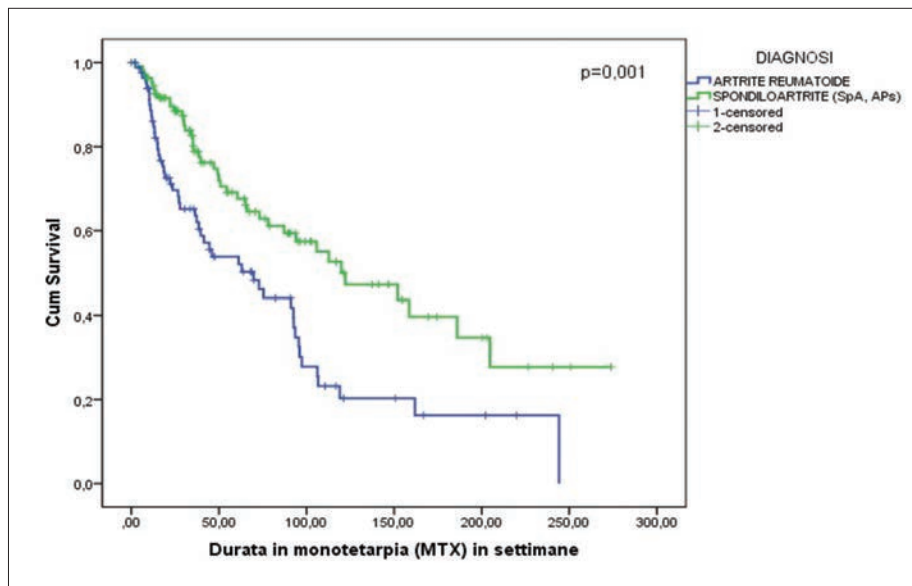


Figura 1



## LA FREQUENZA DEI FLARES E DEI FLARES RIPORTATI DAL PAZIENTE È PREDITTORE DI PROGRESSIONE DEL DANNO RADIOGRAFICO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA TRATTATI CON BIOLOGICI

P75

F. Ometto<sup>1</sup>, B. Raffaeiner<sup>1,2</sup>, L. Bernardi<sup>1</sup>, K. Botsios<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, A. Doria<sup>1</sup><sup>1</sup>UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Dimed, Università di Padova; <sup>2</sup>Medicina Interna, Ospedale di Bolzano

**Scopo dello studio.** Stabilire se progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide (AR) in terapia con farmaco biologico dopo 24 mesi di remissione stabile, può essere predetta dalla frequenza dei flares, e in particolare dei flares al momento della visita (FV) e riportati dal paziente (self-reported flares, SFR).

**Metodi.** Sono stati inclusi tutti i pazienti con AR che hanno iniziato terapia con etanercept (ETA) e adalimumab (ADA) tra

gennaio 2009 e ottobre 2012 e che hanno raggiunto e mantenuto la remissione (DAS28  $\leq$ 2.6) stabile per 24 mesi. Al baseline sono stati raccolti: dati demografici, sieropositività, fumo, durata di malattia, danno radiografico annuo medio prima dell'inizio della remissione, DAS28 e suoi componenti, HAQ, e terapia. La dose del farmaco biologico poteva essere standard o ridotta (ETA 25 mg/settimana, ADA 40 mg/3 settimane). I pazienti erano seguiti con strategia treat-to-target e valutati

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti al baseline		Predittori di progressione radiografica, analisi univariata		
			OR (95% CI)	Sig.
Numero	149			
Età (anni), media (D-S)	58.2 (12.6)	Età	(per aumento di 10 unità)	1.03 (0.99-1.08) 0.15
Female, n (%)	123 (82.6)	Maschi		1.06 (0.28-3.98) 0.93
Durata di malattia (anni), media (DS)	21.7 (31.0)	Durata di malattia	(per aumento di 10 unità)	1 (0.99-1.02) 0.67
Precedenti fallimenti con anti-TNFalfa	30 (20.1)	Precedenti fallimenti con anti-TNFalfa		0.87 (0.26-2.85) 0.81
Anti-CCP o FR positivi, n (%)	76 (51.0)	Anti-CCP o FR positivi		1.6 (0.58-4.37) 0.36
Fumatori o ex-fumatori, n (%)	39 (35.4)	Fumatori o ex-fumatori		1.28 (0.39-4.14) 0.68
Progressione mTSS media annuale prima della remissione, media a (DS)	9.2 (6.2)	Progressione mTSS media annuale prima della remissione, media a (DS)	(per aumento unitario)	1.07 (1.1-1.14) 0.06
ADA, n (%)	56 (6.18)	ETA		0.85 (0.65-1.26) 0.66
ETA, n (%)	93 (62.4)	DMARD concomitanti		0.81 (0.3-2.19) 0.68
DMARD concomitanti, n (%)	76 (51.0)	Dose del biologico ridotta		0.61 (0.19-1.95) 0.40
Dose del biologico ridotta n (%)	103 (69.1)	PDN medio giornaliero (mg), media (DS)	(per aumento unitario)	0.92 (0.59-1.43) 0.70
PDN medio giornaliero (mg), media (DS)	1.4 (1.3)	Baseline		
Baseline		HAQ	(per aumento unitario)	2.27 (0.73-7) 0.16
HAQ, media (DS)	1.6 (0.4)	HAQ	(per aumento unitario)	1.24 (0.7-2.18) 0.46
DAS28, media (DS)	5.2 (0.9)	DAS28	(per aumento di quartile)	1 (0.97-1.02) 0.84
PCR (mg/L), media (DS)	21.6 (22.3)	PCR (mg/L)	(per aumento unitario)	1.03 (0.95-1.11) 0.54
Articolazioni dolenti, media (DS)	7.5 (5.2)	Articolazioni dolenti	(per aumento unitario)	1.08 (0.93-1.25) 0.31
Articolazioni tumefatte, media (DS)	5.8 (2.7)	Articolazioni tumefatte	(per aumento di 10 unità)	1.12 (1.04-1.21) 0.00
Pt-VAS, media (DS)	80.9 (9.7)	Pt-VAS		
<b>Inizio della remissione</b>		<b>Inizio della remissione</b>		
HAQ, media (DS)	0.8 (0.3)	HAQ	(per aumento unitario)	18.35 0.00
DAS28, media (DS)	2.1 (0.4)	DAS28	(per aumento unitario)	0.75 (0.24-2.33) 0.62
PCR (mg/L), media (DS)	2.5 (1.9)	PCR (mg/L)	(per aumento di quartile)	0.84 (0.64-1.09) 0.19
Articolazioni dolenti, media (DS)	1.0 (0.7)	Articolazioni dolenti	(per aumento unitario)	0.75 (0.38-1.49) 0.42
Articolazioni tumefatte, media (DS)	0.2 (0.4)	Articolazioni tumefatte	(per aumento unitario)	0 (0.0) 1.0
Pt-VAS, media (DS)	18.6 (8.1)	Pt-VAS	(per aumento di 10 unità)	1.03 (0.96-1.09) 0.42
<b>24 mesi</b>		<b>24 mesi</b>		
HAQ, media (DS)	0.7 (0.3)	HAQ	(per aumento unitario)	39.3 0.00
DAS28, media (DS)	2.1 (0.4)	DAS28	(per aumento unitario)	0.69 (0.22-2.15) 0.52
PCR (mg/L), media (DS)	2.3 (1.9)	PCR (mg/L)	(per aumento di quartile)	1.02 (0.8-1.3) 0.90
Articolazioni dolenti, media (DS)	1.0 (0.9)	Articolazioni dolenti	(per aumento unitario)	0.33 (0.16-0.72) 0.00
Articolazioni tumefatte, media (DS)	0.1 (0.3)	Articolazioni tumefatte	(per aumento unitario)	1.34 (0.35-5.12) 0.67
Pt-VAS, media (DS)	21.2 (11.4)	Pt-VAS	(per aumento di 10 unità)	1.11 (1.05-1.17) 0.42
<b>Ø(Inizio della remissione - 24 mesi)</b>		<b>Ø(Inizio della remissione - 24 mesi)</b>		
HAQ, media (DS)	0.0 (0.2)	HAQ	(per aumento unitario)	81.2 (4.45-148.3) 0.00
DAS28, media (DS)	0.0 (0.5)	DAS28	(per aumento unitario)	0.94 (0.38-2.3) 0.89
PCR (mg/L), media (DS)	-0.1 (2.67)	PCR (mg/L)	(per aumento di quartile)	1.1 (0.92-1.32) 0.30
Articolazioni dolenti, media (DS)	-0.0 (1.0)	Articolazioni dolenti	(per aumento unitario)	0.57 (0.33-0.99) 0.05
Articolazioni tumefatte, media (DS)	0.0 (0.5)	Articolazioni tumefatte	(per aumento unitario)	2.28 (0.85-6.1) 0.10
Pt-VAS, media (DS)	2.6 (14.1)	Pt-VAS	(per aumento di 10 unità)	1.06 (1.02-1.11) 0.01
Tempo al primo flare (mesi), media (DS)	21.8 (20.3)	Tempo al primo flare (mesi)	(per 3 mesi increase)	0.93 (0.83-1.04) 0.19
Frequenza dei flares (flares/anno), media (DS)	1.0 (0.6)	Frequenza dei flares (flares/anno), media (DS)	(per 0.55 units increase)	3.11 (1.43-6.77) 0.00
Frequenza dei FV (flares/anno), media (DS)	0.3 (0.4)	Frequenza dei FV (flares/anno)	(per 0.55 units increase)	2.92 0.09
Frequenza dei SFR (flares/anno), media (DS)	0.6 (0.3)	Frequenza dei SFR (flares/anno)	(per 0.55 units increase)	3.43 (1.28-9.21) 0.01

DS, deviazione standard; anti-CCP, anticorpi anti-citrullina; FR, fattore reumatoide; mTSS, total Sharp Score modificato da van der Heijde; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; PDN, prednisone; DAS28, disease activity score su 28 articolazioni; HAQ, health assessment questionnaire; PCR, protein C; Pt-VAS, attività di malattia su scala analogica visiva valutata dal paziente; PV, flares al momento della visita; SFR, flares riportati dal paziente.

ogni 3 mesi. Ad ogni visita venivano registrati DAS28, HAQ ed eventuali flares. Con FV sono stati definiti i peggioramenti del DAS28 rispetto al controllo precedente  $\geq 0.6$  o  $\geq 1.2$  se DAS28  $> 3.2$ ; con SFR invece i peggioramenti di malattia tra i controlli, riportati dal paziente. Modifiche temporanee ( $< 30$  giorni) del dosaggio della terapia erano possibili. All'inizio della remissione e dopo 24 mesi sono state raccolte le radiografie di mani e piedi e valutate con il total Sharp Score modificato da van der Heijde (mTSS). L'analisi di regressione logistica univariata e multivariata è stata utilizzata per valutare la predittività della frequenza dei flares.

**Risultati.** 149 pazienti su 343 che hanno iniziato ADA o ETA sono stati inclusi (Tab. I). 18 pazienti (12.1%) sono andati incontro a progressione radiografica, la differenza media del mTSS era  $1.9 \pm 1.5$ . In base ai risultati dell'analisi univariata (Tab. I) sono state testate le frequenze dei flares, dei SFR e dei FV separatamente in un modello di regressione logistica multivariata. Nel modello finale la maggiore frequenza di flares è risultata predittiva di progressione del danno radiografico (OR 4.05, 95% C.I. 1.71-9.58) insieme ad un maggiore mTSS annuale medio prima dell'inizio dello studio (OR 1.11, 95% C.I. 1.02-1.20) e ad una maggiore VAS-attività di malattia del paziente al baseline (OR 1.13, 95% C.I. 1.04-1.24). Similmente, una maggiore frequenza di SFR è risultata predittiva di progressione (OR 4.61, 95% C.I. 1.59-13.41) con maggiore mTSS annuale medio prima dell'inizio dello studio (OR 1.11, 95% C.I. 1.02-1.29) e ad una maggiore VAS-attività di malattia del paziente al baseline (OR 1.12, 95% C.I. 1.02-1.23). La fre-

quenza FV non è risultata predittiva di progressione radiografica.

**Conclusioni.** La progressione del danno radiografico è possibile anche in AR in remissione clinica, ed è associata ai flares, in particolare ai SFR, ovvero i flares che avvengono tra le visite di controllo.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Flares, progressione radiografica.*

## TOLLERABILITÀ DELLA LEFLUNOMIDE NELLO SWITCH DA BRAND E GENERICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPAZIA INFIAMMATOIA CRONICA

P76

F. Girelli, S. Fiumana, L. Gardelli, B. Bassi, C. Camporesi, G. Bondi, V. Mazzeo, M. Nizzoli

UO Medicina Interna, Ambulatorio di Reumatologia. Ospedale G.B. Morgagni, Ausl Romagna, Forlì

**Scopo dello studio.** Valutare differenze nella tollerabilità di leflunomide in diversi subset di pazienti affetti da artropatia infiammatoria cronica nel passaggio dal farmaco brand al generico.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo esaminato retrospettivamente i cartellini ambulatoriali di pazienti affetti da artropatia infiammatoria cronica in terapia con leflunomide (LEF) e raccolto dati anagrafici, clinici e laboratoristici; abbiamo registrato la comparsa di eventi avversi nel passaggio da brand a generico e analizzato eventuali correlazioni con la patologia di base, i tempi di assunzione delle due formulazioni e l'assunzione di altri DMARDs, tradizionali o biologici.

**Risultati.** 48 pazienti (F 26, età media all'inizio del trattamento  $61.1 \pm 11.7$  aa) affetti da artropatia infiammatoria cronica (AR 35, 11 dei quali sierologia negativa, entesoartrite psoriasica 13), seguiti presso l'Ambulatorio di Reumatologia dell'Ospedale GB Morgagni di Forlì da febbraio 2007 ad aprile 2015, iniziavano LEF brand dopo un tempo medio dalla diagnosi di 54.1 mesi; 22 di essi avevano già assunto almeno un DMARD, in prevalenza MTX (77.2%). I pazienti venivano switchati a LEF generico dopo un periodo medio di assunzione del brand di  $51.1 \pm 38$  mesi e lo proseguivano per un periodo di follow up medio di 12.5 mesi. In 8 pazienti (16.6%) dei pazienti veniva descritto un evento avverso (aumento transaminasi: 4; vomito, diarrea, prurito, anemia: 1), che in 7 casi (87.5%) era responsabile della sospensione del farmaco, temporanea in 4 di essi. L'incidenza di eventi avversi veniva registrata in 11.4% e 30.7% dei pazienti con AR ed entesoartrite psoriasica rispettivamente. Eventi avversi sono stati osser-

vati in 24% dei pazienti che avevano assunto un altro DMARD e in 21.4% di quelli che lo assumevano in concomitanza LEF; dei due biologici concomitanti, uno (etanercept) era correlato alla comparsa dell'evento. La maggioranza dei pazienti con eventi avversi (87.5%) non assumeva idrossiclorochina insieme a LEF. Gli eventi avversi sono stati osservati nel 18.6%, 16.6% e 22.2% dei pazienti che avevano assunto il brand per meno di 6 e 12 mesi e più di 24 mesi rispettivamente e nel 50% dei casi entro i primi sei mesi di assunzione del generico.

**Conclusioni.** In pazienti affetti da artrite reumatoide ed entesoartrite psoriasica, l'impiego di LEF generico è legato ad una incidenza di eventi avversi complessivi lievemente inferiore (16.6%) ai dati di letteratura relativi al brand (19% e 24% casi di diarrea nelle due patologie esaminate). La comparsa di eventi avversi veniva registrata prevalentemente in pazienti che avevano assunto il brand per più di 24 mesi ( $p=0.07$ ) e, comunque, entro i primi sei mesi dallo switch ( $p=0.0056$ ). Abbiamo inoltre osservato una minore incidenza di eventi avversi nei pazienti che assumevano anche idrossiclorochina, seppure senza raggiungere significatività statistica ( $p=0.1$ ).

### Bibliografia

1. Rheumatology 2000; 39: 655-665.
2. DOI: 10.1002/art.0253.

**Keywords:** *Artriti infiammatorie croniche, Leflunomide, Safety.*

## ARTRITE REUMATOIDE: CORRELAZIONI TRA L'ATTIVITÀ DI MALATTIA (VALUTATA COL DISEASE ACTIVITY SCORE- DAS28VES) E LA FATICABILITÀ, IL DOLORE E LA VALUTAZIONE DELLA MALATTIA DEL PAZIENTE (VALUTATE CON VISUALANALOGICSCALE-VAS) AL BASALE E DOPO 1 ANNO DI FOLLOW-UP

P77

G. Cuomo, V. D'Abrosca, D. Iacono, M. Verde, L. Meo, R. Irace  
 UO Reumatologia, Seconda Università di Napoli

**Scopo del lavoro.** Il presente studio è stato condotto per investigare le correlazioni presenti tra DAS28 e altre misure di outcome dell'artrite reumatoide (AR) quali la faticabilità, il dolore, la valutazione di malattia da parte del paziente (VP), mediante VAS, che vengono comunemente utilizzate nella pratica, al basale e dopo 1 anno di follow-up

**Metodi.** I valori del DAS28 (calcolato mediante formula logaritmica con 28 articolazioni tumefatte, 28 articolazioni dolenti, la valutazione globale di salute del paziente-general health e la VES) e delle VAS di faticabilità, dolore e VP su scala da 1-10 di 143 pazienti con AR ammessi consecutivamente in un centro terziario di Reumatologia sono stati valutati al basale e dopo 1 anno di follow-up. Sono state cercate mediante Spearman test le correlazioni al basale, dopo un anno di follow-up e tra il delta delle due valutazioni.

**Risultati.** Al basale abbiamo trovato i seguenti valori: DAS28VES (mediana: 3.17; range: 0.49-6.59); VAS faticabilità (mediana: 5; range: 0-9); VAS dolore (mediana: 3.1; range: 0-9); VAS paziente (mediana: 3; range: 0-9.2); il DAS28VES risulta correlato al basale con le tre VAS (faticabilità  $Rho=0.45$ ,  $p<0.0001$ ; dolore  $Rho=-0.54$ ,  $p<0.0001$ ; valutazione paziente  $Rho=0.55$ ,  $p<0.0001$ ). Dopo 1 anno abbiamo trovato DAS28VES (mediana: 3.45; range: 0.89-6.8) VAS

faticabilità (mediana: 5; range: 0-10); VAS dolore (mediana: 3,6; range: 0-9); VAS paziente (mediana: 3,5; range: 0-8,7); il DAS28VES risulta correlato dopo 1 anno di follow-up con le tre VAS (faticabilità  $Rho=0.42$ ,  $p<0.0001$ ; dolore  $Rho=-0.41$ ,  $p<0.0001$ ; valutazione paziente  $Rho=0.51$ ,  $p<0.0001$ ). Il delta DAS28VES è risultato essere correlato con il delta delle tre VAS, (faticabilità:  $Rho=0.42$ ,  $p<0.0001$ ; dolore  $Rho=0.47$ ,  $p<0.0001$ ; valutazione paziente:  $Rho=0.50$ ,  $p<0.0001$ ).

**Conclusioni.** I nostri risultati mostrano una correlazione dell'attività valutata con il DAS28VES con le tre VAS faticabilità, dolore e valutazione dell'artrite da parte del paziente, questo permette di considerare le tre VAS come misure di outcome in coorti più ampie e nella valutazione del follow-up della malattia.

**Keywords:** Artrite reumatoide, DAS28, VAS.

## STRATEGIE TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE STABILE CON TERAPIA LOW DOSE

P78

L. Bernardi<sup>1</sup>, F. Ometto<sup>1</sup>, K. Botsios<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, B. Raffaeiner<sup>2</sup>, A. Doria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; <sup>2</sup>Medicina Generale, Ospedale di Bolzano

**Scopo del lavoro.** Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia low dose(LD) con anti-TNFalfa per i pazienti affetti da artrite in reumatoide (AR) in remissione, alla scopo di diminuire gli effetti collaterali a lungo termine ed evitare il sovradosaggio farmacologico. Non sono attualmente disponibili linee guida per il trattamento LD dei pazienti affetti da AR in remissione stabile. Sono stati proposti riduzioni dei dosaggi o sospensione (1); in letteratura, i dati relativi alla proporzione di pazienti in LD, che non presentano riacutizzazioni o progressione radiografica, sono scarsi. Lo scopo dello studio è comparare l'efficacia di due regimi terapeutici: low dose etanercept 25 mg/7 giorni (LDE7), low dose etanercept 25 mg/10 giorni.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati pazienti affetti da AR in remissione stabile (definita da DAS28 <2,6 e SDAI <3,3 per almeno 2 anni) in terapia con etanercept 25 mg/7 giorni, che non hanno mai assunto altri DMARDs biologici. Ai pazienti è stato proposto di assumere etanercept 25 mg ogni 10 giorni. Il trattamento con DMARDs sintetici (csDMARDs) e corticosteroidi non è stato modificato. Sono state eseguite visite di controllo dopo 1 mese e ogni 3 mesi. In caso di riacutizzazione definita secondo i recenti criteri (2) (aumento del DAS28 >1,2) i pazienti riprendevano il trattamento LDE7. Sono stati considerati i seguenti parametri: età, sesso, positività per FR e

antiCCP, HAQ, DAS28 e SDAI, terapia con csDMARDs, corticosteroidi, durata di malattia, riacutizzazioni, total Sharp Score (TSS). Sono stati utilizzati i seguenti test statistici: Mann-Whitney U, Chi-square e Fischer.

**Risultati.** Sono stati reclutati 87 pazienti: 26 pazienti hanno mantenuto una remissione stabile con il regime LDE10 per almeno 2 anni (LDE10 success), 46 pazienti hanno presentato riacutizzazione della malattia entro i primi 3 mesi e hanno ripreso il regime LDE7 (LDE10 failure), 15 pazienti hanno rifiutato il regime LDE10. Confrontando il gruppo LDE10 success e failure sono state trovate alcune associazioni significative: FR e antiCCP più frequenti in pazienti LDE10 success (OR 5.27,  $p=0.02$ ), DAS28 e SDAI all'ultima visita inferiori nei LDE10 success ( $1,83\pm 0.24$  vs  $1,97\pm 0.15$ ,  $p=0.01$ , e  $2,88$   $0.34$  vs  $3,20\pm 0.18$ ,  $p=0.01$  rispettivamente), HAQ al baseline, e all'ultima visita, migliorati nel gruppo LDE10 ( $0,98\pm 0.57$  vs  $0,65\pm 0.46$   $p=0.03$ ). Non sono state trovate differenze significative nei restanti parametri valutati. Dopo un follow-up medio di 2,7 anni, tutti i pazienti in LDE10 success hanno mantenuto tale regime di trattamento.

**Conclusioni.** I pazienti con AR in remissione stabile in LDE7, in particolare quelli senza FR e antiCCP, possono mantenere una remissione stabile di malattia, senza progressione radiografica, con il regime LDE10.

**Bibliografia**

1. den Broeder AA, et al. Dose Reduction strategy. BMC Musculoskelet Disord. 2013.
2. va der Maas A, et al. Construct and criterion validity of several proposed DAS28-based rheumatoid arthritis flare criteria. Ann Rheum Dis. 2013.

**Keywords:** *Low dose, Remissione, Artrite reumatoide.*

---

**REMISSIONE VERSUS LOW DISEASE ACTIVITY: DIFFERENZE IN TERMINI DI CAPACITÀ FUNZIONALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN FASE EARLY****P79****E. Galuppi, I. Farina, G. Ciancio, C. De Giorgio, M. Govoni***Dipartimento di Scienza Mediche, UOL Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara*

La remissione (REM) rappresenta l'obiettivo terapeutico ottimale nella strategia di trattamento dell'artrite reumatoide (AR), tuttavia lo stato di low disease activity (LDA) può costituire una valida alternativa in particolare nei pazienti long-standing. Vi sono pochi dati relativamente alle diverse implicazioni cliniche e funzionali che i 2 stati di attività comportano, soprattutto in fase early.

Valutare se il raggiungimento dello stato di REM comporta un miglior outcome funzionale rispetto allo stato di LDA in una coorte di pazienti con AR in fase early (ERA).

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di pazienti ERA (sulla base dei criteri ACR/EULAR 2010), afferiti c/o la nostra EAC dal 2009 al 2014. Sono stati inclusi i pazienti con follow up di almeno 1 anno. L'attività di malattia e la disabilità funzionale sono stati valutati rispettivamente mediante DAS28 ed HAQ dopo 6 (T6) e 12 (T12) mesi dalla diagnosi. È stato adottato un approccio terapeutico standardizzato in accordo alle raccomandazioni EULAR 2013. A T6 e a T12 è stato comparato l'HAQ medio di 2 gruppi di pazienti con differente stato di attività secondo DAS28: REM (DAS28<2.6) e LDA (DAS28<3.2). Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test t student. 139 pazienti hanno completato 1 anno di follow up. I valori di DAS 28 ed HAQ al basale erano rispettivamente di 4.59±1 e 0.95±0.7. A T6 81 (58%) pazienti hanno raggiunto lo stato di REM (DAS28) con un HAQ medio di 0.27±0.41,

22 (16%) pazienti risultavano in LDA (DAS28) con un HAQ medio di 0.49±0.5. A T12 83(60%) pazienti hanno raggiunto lo stato di REM (DAS 28) e 27 (19%) la LDA con HAQ medi rispettivamente di 0.22±0.35 e 0.75±0.61. Sia a T6 che a T12, i livelli di HAQ sono risultati significativamente inferiori nel gruppo di pazienti in REM se comparato con il gruppo in LDA. Durante il periodo di osservazione (da T6 a T12) 11 pazienti sono passati da LDA a REM. Valutando eventuali modifiche della capacità funzionale in questi pazienti abbiamo rilevato un decremento dei valori di HAQ da 0.48±0.55 a 0.21±0.29. Al contrario nei 13 pazienti virati dallo stato di REM a quello di LDA abbiamo osservato un significativo peggioramento della capacità funzionale valutata mediante HAQ (REM 0.33±0.3, LDA 0.74±0.49, p=0.01). Anche se lo stato di LDA può costituire un valido obiettivo terapeutico, soprattutto nei pazienti con malattia di lungo corso, i nostri dati suggeriscono che nella ERA il raggiungimento dello stato di REM clinica entro i primi mesi di malattia, è il target cui tendere essendo associato ad un miglior outcome funzionale; il raggiungimento precoce di una buona capacità funzionale, oltre a costituire un vantaggio per il singolo paziente, potrebbe ridurre il rilevante impatto socio-economico dell'AR.

**Keywords:** *Early rheumatoid arthritis, Remissione, Low disease activity.*

**P80 - P91 ARTRITE REUMATOIDE (4)****MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: PREDITTORI DELLA NECESSITÀ DI TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI E VALUTAZIONE DELLA LORO EFFICACIA P80**F. Dall'Ara<sup>1</sup>, M. Frassi<sup>2</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>, P. Airò<sup>2</sup><sup>1</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;<sup>2</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia

**Scopo del lavoro.** La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una malattia rara, dall'eziologia sconosciuta e ad interessamento sistemico. Il trattamento di prima linea prevede l'impiego di corticosteroidi, mentre i farmaci di fondo (cs DMARDs), vengono utilizzati come "risparmiatori" di steroide. Nei pazienti con AOSD refrattaria alle terapie convenzionali trova indicazione l'impiego di farmaci biologici (bDMARDs). Può essere complesso determinare la terapia di maggiore efficacia in ragione del fatto che mancano studi prospettici su larga scala.

L'obiettivo di questo lavoro è valutare la presenza di markers clinico-laboratoristici che predicano la necessità di impiego di bDMARDs e valutare l'efficacia di queste terapie in pazienti con AOSD.

**Materiali e metodi.** Studio retrospettivo monocentrico nel quale sono stati inclusi pazienti affetti da AOSD diagnosticata tra il 1997 e il 2014 secondo i criteri di Yamaguchi. I pazienti inclusi sono stati suddivisi in due gruppi a seconda del trattamento ricevuto nel corso del follow-up (gruppo 1 pazienti in terapia con bDMARDs vs gruppo 2 pazienti trattati con csDMARDs). È stata inoltre valutata l'efficacia dei farmaci secondo i criteri di Pouchot modificati secondo Rau.

**Risultati.** Sono stati studiati 39 pazienti con AOSD: 18 di essi (gruppo 1) sono stati trattati con almeno un bDMARDs. L'indicazione era dovuta a ricaduta o refrattarietà alla terapia convenzionale. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda caratteristiche de-

mografiche laboratoristiche e cliniche, ad eccezione di una maggiore presenza di pericardite nei pazienti del gruppo 1 (7/18 vs. 1/21; p=0.01).

Dal punto di vista terapeutico, 13 pazienti sono stati trattati con anti IL-1, di essi 11 come prima linea. In 11 pazienti su 13 è stata ottenuta una buona risposta, in 2 pazienti è stato possibile sospendere il farmaco per remissione completa, 1 paziente è stato refrattario per persistenza di artrite, mentre in 1 paziente il farmaco è stato interrotto per comparsa di evento avverso non grave. Otto pazienti sono stati trattati con anti TNF- $\alpha$ , di essi 6 in prima linea. In 5 di questi 6 pazienti tale terapia stata sospesa per inefficacia, mentre nei casi in cui l'anti TNF- $\alpha$  è stato inserito come seconda scelta è risultato efficace in 5 casi su un totale di 9 cicli di terapia. Quattro pazienti sono stati trattati con anti il-6, 1 in prima linea (non valutabile per reazione infusionale); in 3 pazienti in cui il farmaco è stato usato in seconda linea si è ottenuta buona risposta.

**Conclusioni.** La presenza di pericardite sembra indicare una maggiore probabilità di dover ricorrere a bDMARDs. La terapia con anti IL-1 o anti IL-6 sembra essere efficace nei pazienti con AOSD. Probabilmente la terapia con anti TNF- $\alpha$  va riservata a pazienti refrattari a queste, soprattutto quando prevalga l'interessamento articolare.

**Keywords:** Malattia di Still dell'adulto, Farmaci biologici, Pericardite.

## THE NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: QUANTITATIVE ANALYSIS AND CLINICAL AND SEROLOGICAL CORRELATION

P81

V. D'Abrosca, R. Irace, D. Iacono, M. Verde, G. Cuomo  
Seconda Università di Napoli

**Background.** Nailfold videocapillaroscopy (NVC) abnormalities have been reported in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Nevertheless only few studies evaluated the grades of the detected alterations (1, 2). The aim of this study was to evaluate, in RA patients and healthy controls (HC), the microcirculatory abnormalities through NVC, applying a qualitative and quantitative method. We also correlated abnormalities with clinical and immunological features.

**Methods.** Thirty-five HC (28 females, 7 males; median age 55, range 32-70) and 61 RA patients (55 females, 6 males; median age 58 years, range 30-75; median disease duration 12 years, range 1-35) consecutively admitted to our outpatient clinic, were examined. All patients underwent a full clinical-serological characterization. Both patients and controls underwent NVC, with optical probes of 200X (VideoCap 2.5). We excluded patients who showed conditions known to compromise microcirculation, such as diabetes, hypertension, overlap with other connective tissue diseases or certain pharmacological treatments. The following NVC parameters were evaluated with a semiquantitative method: capillary enlargement (ectasias), microhemorrhages, mean capillary density, capillary tortuosity (3).

**Results.** Out of 61 RA patients, 18 (29,5%) reported microcirculatory clinical manifestations (7 patients Raynaud's phenomenon (RF) and 11 patients acrocyanosis). NVC alterations were detected in 45/61 (74%) RA patients: 37/61 (60%) patient showed ectasic capillaries; 18/61 (29,5%) decrease of the mean capillary density; 10/61 (16,4%) microhemorrhages; 45/61 (74%) capillary tortuosity. No patients had megacapillaries and/or neoangiogenic abnormalities.

A statistically significant difference between HC and RA pa-

Table 1

NVC features	RF or acrocyanosis p (rho)	ANA+ p (rho)
Ectasias	0.003 (0.45)	0.008 (0.38)
Capillary density	<0.0001 (0.6)	0.03 (0.28)
Capillary tortuosity	0.017 (0.30)	0.08 (0.22)

tients was found for the detection of ectasias ( $p < 0.0001$ ) and for the decrease of the mean capillary density ( $p < 0.001$ ).

No difference emerged between RA patients either with and without microcirculatory clinical manifestations in the NVC pattern and immunological (antinuclear antibodies (ANA), anti-cyclic peptide citrullinated antibodies, Rheumatoid Factor, C3, C4) or serological profile (ESR, CRP, lipid profile) or disease treatment. Nevertheless, we found a correlation between NVC abnormalities and ANA positivity and vascular clinical manifestation (Table I).

**Conclusions.** Our study confirms the presence of a sub-clinical microvascular involvement in RA patients either with or without microcirculatory clinical manifestations. Moreover, the correlation of NVC specific abnormalities with ANA and with microcirculatory clinical manifestations suggests the importance of these features in the assessment and follow-up of RA patients, also to monitor disease evolution overtime.

### References

1. Granier F, et al. Arthritis Rheum. 1986.
2. Nagy and Czirja K. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2004.
3. Ingegnoli F, et al. Semin Arthritis Rheum. 2009.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Videocapillaroscopia, Anticorpi anti nucleo.

## MRI OF THE HAND IN PALYNDROMIC RHEUMATISM: A STUDY WITH DEDICATED-EXTREMITY MRI

P82

F. Barbieri<sup>1</sup>, E. Ambrosetti<sup>1</sup>, V. Tomatis<sup>1</sup>, E. Aleo<sup>2</sup>, S. Migone<sup>2</sup>, V. Prono<sup>2</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>, M.A. Cimmino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Reumatologica, DiMI, Università degli studi di Genova; <sup>2</sup>Divisione di Radiologia, Università degli studi di Genova

**Background.** Palindromic rheumatism (PR) was first described in 1944 by Hench and Rosenberg, as a peculiar form of intermittent arthritis. The possibility that PR may represent an early phase of rheumatoid arthritis (RA) has been debated. The observation that PR patients frequently show positive anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) is in keeping with this hypothesis.

**Objectives.** To evaluate by extremity-dedicated MRI of the hand and wrist the lesions present in patients with PR.

**Methods.** 15 patients (1 women; mean age 56.4±14 years; median disease duration, between disease onset and MRI, 11 months; median number of arthritis attacks 4; mean number of involved joints 6.6±2.6) affected by palindromic rheumatism according to the criteria by Guerne et al were studied. At the time of MRI, 12/15 patients had active arthritis of the hand or wrist. IgM rheumatoid factor was present in 8/15 (53%) patients and ACPA in 14/15 (93%). MRI was performed with a 0.2T extremity dedicated machine (Artoscan C, Esaote, Genova, ) using pre and postcontrast Turbo 3D (synovitis and erosions) and STIR (BME) sequences: Turbo 3D T1-weighted se-

quences (TR/TE=35/16 ms; FOV=140x140; slice thickness 0.8 mm; interslice gap 0 mm) in the coronal plane with subsequent reconstruction of the remaining planes; coronal and axial STIR sequences (TR/TE=1500/24 ms [coronal] and 2400/24 [axial]; FOV=160x160; slice thickness 3 mm [coronal] and 4 mm [axial]). MRI changes were graded according to RAMRIS.

**Results.** Wrist synovitis was present in all studied patients and exceeded a score 3 in 8 (53%). Metacarpophalangeal (MCP) joints synovitis was seen in only 2 (13%) patients. Erosions of the wrist were seen in 7 (47%) patients but were minor (score =1) in the majority (4 patients). The scaphoid bone was most frequently affected. Erosions of the MCP joints were present in 4 (27%) patients. Bone marrow oedema (BME) was seen in 2 (13%) patients at the wrist and in one (7%) at the MCP joints. There was no significant correlation between MRI lesions and clinical and laboratory parameters, although patients with longer disease duration tended to show more often BME and those with elevated CRP to have a higher erosion score (both  $p = 0.06$ ). RAMRIS was similar in the active and inactive patients.

**Conclusions.** This study is the first to describe the MRI findings of a small cohort of PR patients. The observation that synovitis is present in the totality of patients, irrespective of the presence of an actual acute attack, suggests that subclinical synovitis could persist also in the intercritical period. Conversely, BME and erosions were unfrequent, especially if compared to RA. Long-term follow-up studies are needed to understand if these last features can predict the evolution in overt RA.

**Keywords:** *Palyndromic rheumatism, MRI, Hand/wrist.*

## STUDIO ECOGRAFICO ARTICOLARE IN UNA POPOLAZIONE DI BAMBINI SANI: VERSO LA DEFINIZIONE DI QUADRI DI NORMALITÀ

P83

V. Picerno<sup>1</sup>, G. Filippou<sup>1</sup>, A. Adinolfi<sup>1</sup>, V. Di Sabatino<sup>1</sup>, I. Bertoldi<sup>1</sup>, C. Bottai<sup>2</sup>, M. Galeazzi<sup>1</sup>, B. Frediani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Sezione di Reumatologia. Università degli Studi di Siena;

<sup>2</sup>Azienda USL7 Siena

**Scopo del lavoro.** Valutare le caratteristiche ecografiche delle articolazioni e delle strutture tendinee in una popolazione di bambini sani

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati nello studio bambini sani fra 0 e 14 anni di età afferenti all'ambulatorio del pediatra di base per i routinari controlli di crescita nei mesi di ottobre e novembre 2014. I bambini sono stati sottoposti ad esame ecografico di alcune articolazioni e strutture tendinee degli arti superiori e inferiori; è stata valutata la presenza di versamento articolare, sinovite e vascolarizzazione sinoviale e a ciascuno degli items è stato assegnato uno score dicotomico (presenza/assenza) e semiquantitativo (grado 0, 1, 2, 3). Mediante l'utilizzo della funzione Doppler è stata valutata la presenza di flusso vascolare intraarticolare o tendineo indicativo di vascolarizzazione fisiologica. Per valutare eventuali differenze legate all'età i bambini sono stati divisi in 4 gruppi di età differenti.

**Risultati.** Abbiamo arruolato 52 bambini (29 femmine) per un totale di 781 articolazioni e 416 entesi tendinee esaminate. Abbiamo riscontrato la presenza di un lieve versamento articolare nel 30,5% delle caviglie, 29,6% delle ginocchia, 3,9% dei polsi e nello 0,25% delle articolazioni MCF; una lieve sinovite moderatamente vascolarizzata al power Doppler in una MCF. La presenza di vascolarizzazione intraarticolare, sottoforma di pattern vascolari ricorrenti, è stata osservata nel 94% dei pol-

si, nell'87,3% delle caviglie, nel 23% delle MCF, nel 20% delle anche. Abbiamo riscontrato vascolarizzazione dell'entesi tendinea nel 15,38% dei tendini quadricipitali; a livello delle entesi quadricipitale, rotulea distale e achillea abbiamo osservato delle strutture vascolari peritendinee con distribuzione caratteristica. La vascolarizzazione dei nuclei di ossificazione è stata osservata in sedi articolari e tendinee.

**Conclusioni.** La presenza di lieve versamento in alcune articolazioni, in particolar modo ginocchia e caviglie, può essere riscontrato con una certa frequenza nelle articolazioni di bambini sani. Le strutture articolari e tendinee del bambino presentano, in condizioni fisiologiche, segni di vascolarizzazione al power Doppler con pattern di distribuzione caratteristici per sede articolare e per età. Conoscere le caratteristiche normali dell'anatomia articolare nel bambino è un presupposto fondamentale per la conoscenza e lo studio dei quadri patologici.

**Keywords:** *Ecografia articolare, Bambini sani.*

## ADULT-ONSET STILL'S DISEASE AND PREGNANCY: A CASE REPORT

P84

L. Castelnovo<sup>1</sup>, E. Romualdi<sup>1</sup>, P. Novati<sup>1</sup>, F. Saccardo<sup>1</sup>, M.A. Molinari<sup>2</sup>, P. Ghiringhelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Medicina Interna, Ospedale di Saronno; <sup>2</sup>UO di Ginecologia ed Ostetricia, Ospedale di Saronno

**Introduzione.** La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una malattia infiammatoria rara, recentemente ri-classificata disturbo autoinfiammatorio poligenico. Essa è caratterizzata dalla classica triade sintomatologica: febbre oltre i 39°C, eruzioni cutanee color salmone durante i picchi di febbre e dolori muscolari o alle articolazioni. A ciò si associano ipertrofia dei linfonodi, iperleucocitosi (per lo più neutrofili polimorfonucleati) e anomalie del metabolismo epatico. Le interazioni tra la gravidanza e l'insorgenza della AOSD non sono chiare e le segnalazioni in letteratura circa l'esordio di tale patologia in corso di gravidanza sono per lo più aneddotiche con indicazioni al trattamento non sempre univoche.

**Caso clinico.** Descriviamo il caso clinico di una paziente di 30, gravida alla sedicesima settimana, giunta alla nostra osservazione su indicazione dei colleghi Ginecologi per la comparsa di iperpiressia associata a rash color salmone, poliartralgie e segni clinici di pericardite associati a marcato incremento degli indici di flogosi (PCR, ferritinemia, leucociti neutrofili) e markers di autoimmunità e di infezione negativi. È stata inizialmente trattata con aspirina ad alte dosi (per la pericardite) comunque con poco beneficio. Il quadro clinico era fortemente suggestivo per AOSD. Abbiamo quindi avviato terapia steroidea con metilprednisolone 1 mg/kg die a rapina descalation con miglioramento sia del quadro clinico che dei parametri di laboratorio. La gravidanza si è mantenuta regolare senza segni di sofferenza sul feto. Attualmente la paziente si trova alla ven-

tiseesima settimana e mantiene una terapia con prednisone 12,5 mg/die ed acido acetilsalicilico 100 mg/die senza complicazioni.

**Conclusioni.** Nella nostra esperienza, limitata a quest'unico caso clinico, l'AOSD se ben trattata non ha alcuna influenza su gravidanza e crescita fetale e la terapia steroidea, anche a dosi medio alte, si conferma la strategia terapeutica più sicura ed efficace per gestire questa rara malattia infiammatoria.

**Keywords:** Adult-onset Still's disease, Pregnancy, Erythematous rash.

## EFFICACIA E SICUREZZA DI ABATACEPT IN UNA PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE E OSTEOMIELETTA DA STAPHYLOCOCCUS AUREUS

P85

A. Vitale<sup>1</sup>, J. Sota<sup>1</sup>, G. Lopalco<sup>2</sup>, F. Iannone<sup>2</sup>, M. Galeazzi<sup>1</sup>, L. Cantarini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Policlinico Le Scotte, Siena;

<sup>2</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Bari

**Scopo del lavoro.** Gli eventi avversi infettivi nei pazienti con artrite reumatoide (AR) rappresentano una problematica ampiamente discussa, in particolare nei casi con malattia di lunga data. L'elevato rischio di complicanze infettive può essere spiegato sia con l'uso a lungo termine di agenti immunosoppressori sia con un'intrinseca tendenza alle infezioni dei pazienti con AR. Tra le possibili infezioni in cui questi pazienti possono incorrere figura l'osteomielite e nel corso del tempo sono stati segnalati molti casi di coinvolgimento delle ossa del piede. In questa sede descriviamo una paziente con AR complicata da osteomielite del piede trattata con successo con abatacept senza alcun impedimento alla risoluzione dell'infezione.

**Materiali e Metodi.** Una donna caucasica di 67 anni con una storia di AR insorta 13 anni prima faceva riferimento alla nostra struttura per tumefazioni multiple a livello articolare, in particolare a carico della prima e seconda metacarpo-falangea bilateralmente, dei polsi, di varie articolazioni interfalangee prossimali e della spalla destra. Il Disease Activity Score su 28 articolazioni (DAS28), il Simple Disease Activity Index (SDAI), e il Patient Global Visual Analogue Scale (PG-VAS) erano pari a 5.82, 26.8 e 4.9, rispettivamente. In precedenza, la paziente era stata trattata con methotrexate (dosaggio non conosciuto), leflunomide (20 mg/die), adalimumab (40 mg ogni 14 giorni), etanercept (50 mg/settimana), certolizumab (400

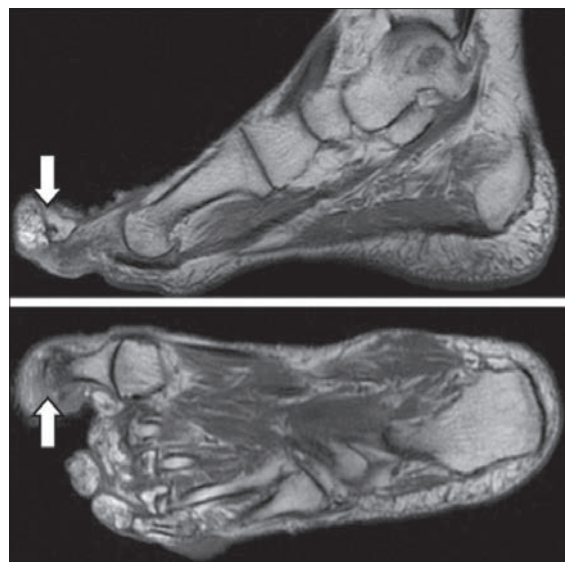


Figura 1



mg/mese) ed anakinra (100 mg/die). Tutti questi approcci erano risultati o inefficaci o seguiti da perdita di efficacia. Di conseguenza, era stato iniziato un trattamento con tocilizumab (8 mg/kg ogni 30 giorni), ma dopo la terza somministrazione era insorta una osteomielite da *Staphylococcus Aureus* a carico della falange prossimale dell'alluce quale complicanza di un nodulo reumatoide fistoloso (Fig. 1). Per tale ragione, tocilizumab era stato sospeso e la terapia per l'AR era stata approntata con l'impiego di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), leflunomide e corticosteroidi a basso dosaggio, mentre vari antibiotici venivano usati durante i due anni successivi. Tuttavia, l'AR restava attiva e l'osteomielite non veniva eradicata. Di conseguenza, iniziavamo la terapia con abatacept quando la paziente venne alla nostra attenzione.

**Risultati.** Abatacept ha indotto un notevole miglioramento sull'AR entro poche settimane dall'inizio della terapia (a sei mesi DAS28, SDAI e PG-VAS erano pari a 2.95, 2.6 e 12, rispettivamente) e l'osteomielite veniva risolta (al quinto mese di follow-up) dopo un ciclo di levofloxacina alla posologia di 500 mg al giorno per 75 giorni. In seguito, il nodulo fistoloso reumatoide è stato trattato chirurgicamente con successo mediante applicazione di derma liofilizzato e trapianto di pelle.

**Conclusioni.** In base alla nostra esperienza e sotto stretto monitoraggio clinico, abatacept può essere un'opzione terapeutica percorribile in pazienti con osteomielite e AR non controllata con corticosteroidi, FANS e DMARDs.

**Keywords:** Osteomielite, Abatacept, Safety.

## CORRELAZIONE TRA FRAZIONE C3 DEL COMPLEMENTO E SENSIBILITÀ INSULINICA WHOLE-BODY NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P86

F. Ursini<sup>1</sup>, S. D'Angelo<sup>2</sup>, C. Bruno<sup>1</sup>, L. D'Antona<sup>1</sup>, S. Naty<sup>1</sup>, I. Olivieri<sup>2</sup>, R.D. Grembiale<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro; <sup>2</sup>Dipartimento di Reumatologia della Basilicata, Potenza

**Scopo del lavoro.** L'artrite reumatoide (AR) è una patologia cronica autoimmune, caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare (1). L'incremento del rischio è attribuibile in parte all'infiammazione cronica ed in parte ad un'elevata prevalenza di classici fattori di rischio tra cui l'insulinoresistenza (2). Scopo del lavoro è valutare, tra i parametri infiammatori, quale rifletta maggiormente la sensibilità insulinica nei pazienti affetti da AR.

**Materiali e Metodi.** Per il presente lavoro 40 pazienti consecutivi (19 uomini, 21 donne) non diabetici affetti da AR classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 sono stati sottoposti a curva da carico orale con 75 grammi di glucosio secondo protocollo World Health Organization (WHO). Sono stati effettuati prelievi ematici ai tempi 0, 30, 60, 90 e 120 minuti dopo il carico per determinare i valori di glicemia ed insulinenemia. La sensibilità insulinica whole-body è stata quindi stimata attraverso un indice surrogato (Insulin Sensitivity Index, (ISI) Matsuda) (3) che ha dimostrato una buona correlazione con la sensibilità insulinica misurata attraverso clamp euglicemico iperinsulinemico. In condizioni basali sono inoltre stati eseguiti prelievi ematici per il dosaggio di VES, PCR, C3, C4, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP).

**Risultati.** L'età media dei pazienti era  $57 \pm 10.5$  anni, il Body Mass Index (BMI) medio era  $29.0 \pm 6.6$  kg/m<sup>2</sup>. In un'analisi di

correlazione univariata, ISI(Matsuda) correlava con età anagrafica ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.013$ ), con BMI ( $r = 0.49$ ,  $p = 0.001$ ), VES ( $r = -0.35$ ,  $p = 0.02$ ), e C3 ( $r = -0.52$ ,  $p = 0.001$ ) ma non con sesso, durata di malattia, uso di corticosteroidi, proteina C reattiva alta sensibilità (hsPCR), positività per FR) o anticorpi anti-CCP. Dopo correzione per età e BMI solo C3 manteneva la sua correlazione con ISI(Matsuda) ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.04$ ).

In un modello di regressione lineare (metodo enter), che includeva età, sesso, BMI, durata di malattia, VES, PCR, C3, C4, anti-CCP positività e uso di corticosteroidi, solo C3 e BMI risultavano predittori indipendenti del valore di ISI (Matsuda). Il valore di C3 presentava una correlazione superiore (standardized Beta  $-0.34$ ,  $p = 0.02$ ) anche rispetto a BMI (standardized Beta  $-0.30$ ,  $p = 0.03$ ). Se tale regressione veniva ripetuta con metodo stepwise, C3 veniva selezionato allo step 1 come migliore predittore di ISI (Matsuda).

**Conclusioni.** Nei pazienti affetti da AR nondiabetici la sensibilità insulinica whole-body stimata attraverso l'indice surrogato ISI(Matsuda) correla significativamente con la frazione C3 del complemento.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Insulinoresistenza, Diabete.

## TUBERCOLOSI POLMONARE IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATA CON RITUXIMAB

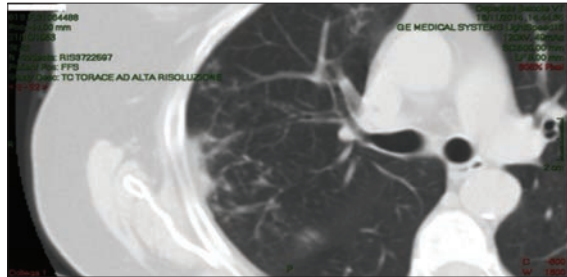
P87

G. Santoboni, C. Angrisani, P. Landucci, C. Meschini

Day Hospital Reumatologico ASL VT, Ospedale Belcolle, Viterbo

**Background.** Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro le cellule B CD20+ che ha dimostrato di essere efficace e sicuro, sia in monoterapia che in terapia di combinazione con methotrexate (MTX), in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) attiva.1,2 Dati da trials clinici e registri hanno dimostrato un rischio nullo di tubercolosi (TBC) in pazienti con malattie reumatiche trattati con RTX, suggerendo quindi non necessarie le procedure di screening per TBC latente.3 Per questo il RTX è stato proposto come alternativa sicura in pazienti affetti da AR in concomitante terapia anti-tubercolare per TBC attiva.4,5 Un solo caso di artrite tubercolare è stato descritto in una paziente affetta da AR in terapia di combinazione con RTX, MTX e steroide, non precedentemente screenata per TBC latente.6

**Case report.** IA, donna di 62 anni, riconosciuta affetta da AR sieropositiva per fattore reumatoide ed anticorpi anti-citrullina con impegno poliarticolare ad impronta erosiva, precedentemente trattata con FANS, steroide, sali d'oro, MTX, idrossiclorochina, adalimumab ed etanercept, sospesi per inefficacia e per una colangite recidivante. A marzo 2010, dopo screening per infezioni croniche latenti, veniva introdotto RTX in monoterapia con raggiungimento di uno stato di low disease activity. Dopo quattro anni di terapia con RTX con strategia on-demand, la paziente presentava tosse persistente con espettorato giallo verdastro. Una TC del torace evidenziava un aspetto ad albero in fiore ed a vetro smerigliato a carico del lobo superiore destro, deponente per sospetta bronchiolite. L'esame diretto dell'espettorato risultava negativo per bacilli acido-alcol resistenti, dunque veniva introdotta terapia antibiotica empirica con parziale beneficio clinico. Una



nuova TC del torace dimostrava un'estensione degli addensamenti a carico dei lobi superiori, medio e inferiore con aspetto miliario. L'esame colturale dell'espettorato risultava positivo per Mycobacterium Tuberculosis. L'introduzione di terapia anti-tubercolare quadruplice con isoniazide, etambutolo, pirazinamide e rifampicina determinava una stabile remissione clinica del quadro infettivo.

**Conclusioni.** Alla luce dei dati della letteratura a disposizione, il nostro rappresenta il primo caso di TBC polmonare attiva in una paziente affetta da AR in trattamento con RTX. Sebbene i trials clinici ed i registri siano fortemente rassicuranti sul rischio di TBC in corso di terapia con RTX per AR, il nostro case report sottolinea la necessità di operare uno screening pre-trattamento per infezione tubercolare e di operare un'attenta sorveglianza anche in questa categoria di pazienti.

**Keywords:** Rituximab, Tubercolosi, Artrite reumatoide.

## EARLY ATHEROSCLEROTIC VASCULAR DAMAGE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E CORRELAZIONE CON PCR

P88

C. Pintaudi, R. Cimino, G. Muccari, S. Mazzuca

SOC Medicina Az. Osp. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

Recenti studi indicano l'aumento della Proteina C Reattiva (PCR) come marker di alto rischio per malattia cardiovascolare ed evidenziano significative correlazioni tra PCR, Body Mass Index (BMI), iperfibrinogenemia e dislipidemia.

**Scopo del lavoro.** È stato quello di valutare la correlazione tra PCR e le misure antropometriche (BMI, WHR), la Fibrinogenemia in una popolazione di pazienti con AR e valutare l'ispessimento dell'intima-media carotidea (cIMT) come conosciuto precursore di malattie cardiovascolari.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 124 pazienti con AR 57M e 67F, età media 68,2 anni (range 40-91) osservati consecutivamente nella nostra ambulatorio. In questo gruppo sono stati valutati i seguenti parametri: PCR, BMI, WHR, Ipertensione Arteriosa (>125/80 o trattamento antiipertensivo), colesterolemia totale ed HDL, la trigliceridemia, Microalbuminuria (<300 mcg/min.). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ecocolorDoppler vascolare (cIMT) ed indagini clinico-strumentali per la diagnosi di malattia cardiovascolare. 40 soggetti della popolazione generale di sesso ed età confrontabile sono stati utilizzati come gruppo controllo. **RISULTATI:** cIMT era significativamente più elevato nei pazienti con AR rispetto ai controlli (0,87±0,23 vs 0,64±0,14, p=0,001).

La PCR era 7,1±0,3 mg/l. nei paz con AR e 4,5±0,2 mg/l nei controlli e la prevalenza della PCR era significativamente più alta (61% vs 16% p= 0,001) La Fibrinogenemia era 450,8 ± 62,4 mg % vs. 390,7±42,8 mg %. colesterolemia totale 213.1±39.1 vs 173.4±41.0; HDL-colesterolo 36.4±8.1 vs 40.1±4.2; trigliceridemia 175.1±74.4 vs 110.7±62.6; L'ipertensione arteriosa nei pazienti con AR è stata riscontrata nel 68% delle Femmine e nel 57% dei Maschi, I valori della PCR correlavano con il cIMT ma non con il peso e il BMI, ed inoltre, correlavano con l'iperfibrinogenemia ed l'ipertensione arteriosa.

**Conclusioni.** Nel nostro studio i valori della PCR sono più alte con l'aumento del cIMT e questa associazione è correlata all'iperfibrinogenemia ed alla prevalenza di malattie cardiovascolari e quindi assumono rilevanza per il rischio di malattia cardiovascolare. I dati dimostrano un ispessimento media-intimale maggiore nei paz. con AR a conferma che l'ispessimento è indice di aterosclerosi accentuata in termini di distensibilità ed elasticità dei vasi ed interessante è anche la significatività statistica della PCR.

**Keywords:** cIMT, PCR, Early atherosclerosis.

## COESISTENZA DI PSORIASI CUTANEA, NODULI REUMATOIDI E SINDROME DI SJÖGREN IN UN CASO DI EARLY ARTHRITIS

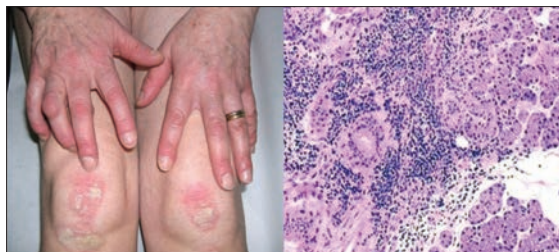
P90

S. Bello, C.F. Bonali, L. Serafino, G. Lapadula  
 UO Reumatologia Ospedale Policlinico, Bari

Una donna caucasica di 54 anni giungeva alla nostra osservazione a causa della recente insorgenza di dolore, tumefazione e discreto deficit funzionale a livello di mani, polsi e ginocchia, con esacerbazione notturna del dolore e rigidità al mattino di circa 1 ora.

La paziente lamentava il graduale esordio della sintomatologia da circa 3 mesi e dallo stesso periodo riferiva la comparsa di noduli rossi e non dolenti alla superficie estensoria della IV IFP e laterale della III IFP della mano dx; da alcuni anni soffriva inoltre di psoriasi localizzata a gomiti e ginocchia e riferiva inoltre insorgenza di tumefazione in sede parotidea a sx a carattere flussionario.

All'EO discretamente tumefatte apparivano le ginocchia, i polsi, II e III MCF bilateralmente, dolenti inoltre risultavano spalle, anche ed alcune IFP delle mani; vaste lesioni eritematodesquamative si evidenziavano a livello di gomiti e ginocchia e due noduli rossi, non dolenti, di consistenza teso elastica si apprezzavano a livello della MCF del III e IV raggio della mano dx. Gli esami ematochimici fornivano i seguente dati alterati: VES 1<sup>a</sup> ora 46 mm, PCR 9.0 mg/l, RA test 271 UI/ml, anti CCP (IgG) 700 UR/ml, ANA pos 1/640 speckled, anti SSA pos. Normale risultava la radiografia di mani e polsi; alla valutazione ecografica versamento ed iperplasia si riscontravano a livello di ginocchia, polsi, II e III MCF bilateralmente e lieve inomogeneità parenchimale a livello di sottomandibolari e parotidi (grado I sec Salaffi et al.); postivo risultava il test di Schirmer (OD e OS <5 mm dopo 5 min senza novesina). L'esame istologico su biopsia di ghiandole salivari labiali mostrava focale infiltrazione linfoplasmocitaria con focus score =1 e grado 3 sec Chisholm e Mason. La terapia intrapresa a base di metho-



Contemporanea presenza di psoriasi cutanea e nodulosi reumatoide. A destra l'istologia delle ghiandole salivari labiali nella stessa paziente mostra l'infiltrazione linfoplasmocitaria focale.

trexato 15 mg/sett, metilprednisolone 4 mg/die con successivo tapering a 2 mg/die, pilocarpina 5 mg/due volte al di e lacrime artificiali si dimostrava efficace già dopo 3 mesi nel determinare la regressione della sintomatologia articolare e la normalizzazione degli indici di flogosi; invariata appariva invece la sintomatologia cutanea tranne che per lieve riduzione di estensione delle placche psoriasiche.

La singolarità del caso rappresentata a nostro parere dalla contemporanea presenza di tre differenti patologie infiammatorie croniche e dalla difficile scelta del target della terapia biologica da associare eventualmente al DMARD, hanno motivato la nostra descrizione.

**Keywords:** Nodulosi reumatoide, Psoriasi cutanea, Sindrome di Sjogren.

## RETENTION RATES DEI FARMACI ETANERCEPT, INFLIXIMAB E ADALIMUMAB COME 1° E 2° LINEE DI TERAPIA BIOLOGICA IN PAZIENTI ADULTI CON PREGRESSA DIAGNOSI DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

P91

M. Priora, S. Parisi, M. Scarati, M. Bruzzone, A. Laganà, C.L. Peroni, E. Fusaro  
 AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

La cura dei pazienti (pz) adulti con patologie reumatiche esordite e diagnosticate nell'infanzia rappresenta oggi una parte consistente della pratica clinica del reumatologo.

Un gruppo rilevante è rappresentato dai pz in terapia con farmaci biologici, che oggi in pediatria si prescrivono più precocemente di un tempo grazie all'efficacia dimostrata nel prevenire alterazioni strutturali permanenti e sequele invalidanti di malattia.

Sotto la definizione AIG (Artrite Idiopatica Giovanile) sono compresi diversi scenari patologici, a loro volta differenti dai reumatismi articolari cronici ad insorgenza in età adulta. Si tratta di un'entità clinica complessa ed eterogenea, ad eziologia sconosciuta, che si manifesta prima dei 16 anni di età e persiste per almeno 6 settimane.

Obiettivo di questo studio è stato valutare retrospettivamente in una popolazione di pz adulti con pregressa diagnosi di AIG seguiti presso il nostro Centro, il tasso di mantenimento della terapia con i farmaci biologici anti-TNF (Adalimumab, In-

fliximab e Etanercept), al fine di approfondire successivamente fattori correlati al mantenimento, cause di sospensione e correlazioni con i diversi sottotipi clinici.

Sono stati valutati 40 pz adulti con pregressa diagnosi di AIG, in terapia con farmaci biologici, e sono stati considerati solo coloro che assumevano una prima e una seconda linea di farmaco anti-TNF (32 pz). Il tasso di mantenimento della terapia (aggiustato secondo propensity score) è stato calcolato utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Il log-rank test è stato utilizzato per confrontare le curve di mantenimento di terapia, mentre l'hazard ratio è stato utilizzato per confrontare le diverse tipologie di anti-TNF.

La durata del trattamento in prima linea è risultato indipendente dal tipo di anti-TNF utilizzato ( $p=0,688$ ), così come per la seconda linea di terapia ( $p=0,482$ ). Inoltre, correlando il numero di DMARDs e la durata di tale trattamento con il tempo di mantenimento della successiva terapia biologica non sono emerse analisi statisticamente significative, indicando che una

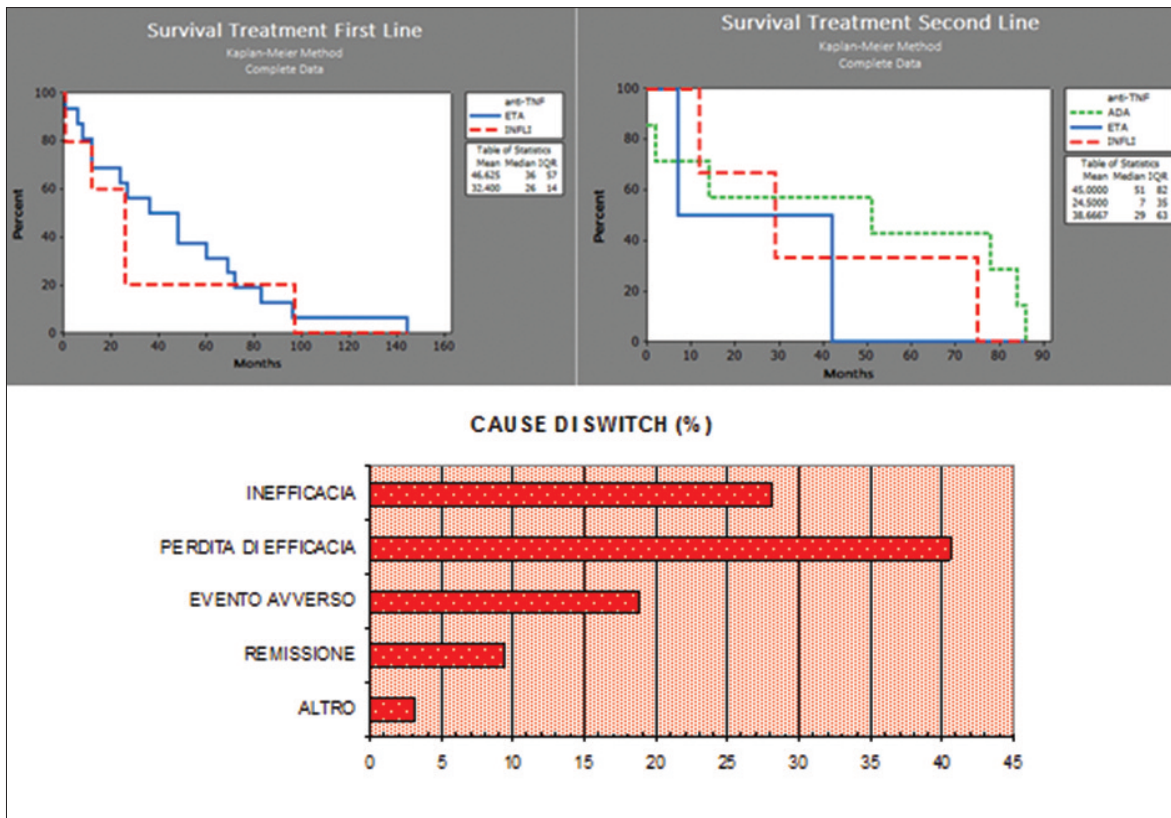


Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti (n=32).

Età media 29,7 anni (±11,4)	Sesso F (78,1%), M 7 (21,9%)
Categoria AIG	Sistemica 5 (15,6%)
	Poliarticolare 11 (34,4%)
	Enestetica 9 (28,1)
	Psoriasica 2 (6,3%)
	Oligoarticolare-extended 5 (15,6%)
Durata di malattia media 17,6 anni (±11,4)	
Età media della diagnosi 12,4 anni ±4,7	
Anticorpi AntiNucleo (ANA) 7 (21,9%)	
Fattore reumatoide 4 (12,5%) AntiCCP 5 (15,6%)	
Terapia steroidea progressa	32 (100%)
Terapia DMARD precedenti	MTX 23 (71,8%)
	CYA 8 (25%)
	LEF (15,6%)
	SFZ 7 (21,9%)
	Altri 7 (21,9%)
Infliximab 15 pz (46,9%)	2 linea: 8 pz (25%)
Etanercept 17 pz (53,1%)	2 linea: 13 pz (40,6%)
Adalimumab 0 pz (0%)	2 linea: 11 pz /34,4%

precedente terapia con DMARDs non sembra esercitare alcun effetto sul mantenimento della terapia biologica.

Da una prima analisi non emerge alcun dato che ci indichi un'opzione di prima scelta nella gestione della terapia con anti-TNF in questa tipologia di pz. Pur considerando l'eseguità del nostro campione, alla luce dello sviluppo di nuovi farmaci autorizzati per il trattamento della AIG, è necessario lo sviluppo di ulteriori studi e approfondimenti.

Rimane inoltre fondamentale, e sarà oggetto di future nostre valutazioni, concentrarsi sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine di tali terapie in questa popolazione di pz, e identificare biomarcatori specifici che ci permettano di selezionare la terapia più appropriata.

**Keywords:** Artrite idiopatica giovanile, Retention rate, Farmaci biologici.

**P92 - P105 ARTRITE REUMATOIDE (5)****VALORE GENERATO PER I PAZIENTI, I CENTRI DI REUMATOLOGIA E IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE DAL PROGRAMMA SUSTAIN (SERVIZIO DI SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA EXTRA-OSPEDALIERA DI ABATACEPT A PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE)****P92**

A. Migliore<sup>1</sup>, M. Muratore<sup>2</sup>, B. Capuano<sup>3</sup>, F. D'Onofrio<sup>4</sup>, C. Scioscia<sup>5</sup>, R. Perricone<sup>6</sup>, F. Sensi<sup>7</sup>, A. Gattamelata<sup>8</sup>, G. Minisola<sup>7</sup>  
<sup>1</sup>Rheum Unit, St Peter Hosp, Rome; <sup>2</sup>Rheum Unit, Galateo Hosp, Lecce; <sup>3</sup>Rheum Unit, OORR, Foggia; <sup>4</sup>Chair of Rheum, University, Foggia; <sup>5</sup>Chair of Rheum, University, Bari; <sup>6</sup>PTV Foundation, Rome; <sup>7</sup>Div of Rheum, St Camillo Hosp, Rome; <sup>8</sup>Chair of Rheum, Sapienza Univ, Rome

**Scopo del lavoro.** L'avvento dei farmaci biologici ha rivoluzionato il trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR), consentendo a molti pazienti di migliorare la loro condizione. Abatacept è un farmaco biologico somministrabile sia settimanalmente per via sottocutanea, sia mensilmente per via infusione. La durata dell'infusione è molto breve (30 minuti) e non richiede premedicazione o specifici interventi assistenziali post-infusione. Tali caratteristiche hanno consentito l'avvio di un servizio di somministrazione territoriale del farmaco (quando impiegato per via infusione) con l'obiettivo di migliorare l'accessibilità e l'aderenza al piano terapeutico, di liberare i pazienti dalle difficoltà connesse all'effettuazione dell'infusione presso un Centro Reumatologico ospedaliero e di migliorare la loro qualità di vita.

**Materiali e Metodi.** Il programma di somministrazione territoriale di Abatacept per via infusione, denominato SUSTAIN, è stato avviato in Italia con la collaborazione di un'azienda (DOMEDICA) specializzata in progettazione ed erogazione di programmi di supporto ai pazienti volti a migliorare la loro qualità di vita e a ottimizzare l'aderenza terapeutica. Per la realizzazione del programma sono stati previsti un Contact Centre per pazienti e Centri Reumatologici di riferimento e una rete di Medici e Infermieri per la somministrazione di Abatacept presso Centri infusionali dedicati facilmente raggiungibili dai pazienti o presso il loro domicilio. La possibilità di partecipa-

re al programma veniva proposta dal Reumatologo di riferimento a quanti avevano già effettuato presso un Centro Reumatologico ospedaliero le prime infusioni di Abatacept.

**Risultati.** Tra novembre 2010 e marzo 2015, 144 pazienti hanno aderito al programma SUSTAIN, per un totale di 2.570 infusioni effettuate al domicilio dei pazienti o nei Centri infusionali dedicati. I dati hanno dimostrato un'aderenza al trattamento pari al 100%, contro il 93% registrato per i casi che hanno continuato il trattamento presso il Centro Reumatologico ospedaliero. Inoltre, la somministrazione extra-ospedaliera ha permesso agli 11 Centri di Reumatologia aderenti al programma di poter riallocare risorse umane professionali verso altre attività istituzionali. Inoltre, il SSN non ha dovuto rimborsare per i pazienti in programma i costi legati alla somministrazione del farmaco in ambiente ospedaliero per un risparmio medio annuale per soggetto trattato pari a 450 euro.

**Conclusioni.** Il programma SUSTAIN si configura come esempio di servizio innovativo per i soggetti con AR trattati con Abatacept per via infusione in grado di generare vantaggi per i pazienti, per i Centri Reumatologici partecipanti e per il SSN. **Referenze.** La rilevazione e l'elaborazione dei dati è stata effettuata da DOMEDICA, provider del programma

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Abatacept.

## TELEMONITORAGGIO: UN METODO POSSIBILE PER EFFETTUARE IL TIGHT CONTROL NEI PAZIENTI CON ARTRITE NELLA REAL LIFE

P93

E. Bruschi, C. Casu, L. Belloli, V. Campanella, E. Schito, D. Filippini, M. Muscarà, M.G. Gentile, C. Carli, C. Contemi, A. Tomei, A.R. Sini, L. Pisoni, O.M. Epis  
AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

**Scopo del lavoro.** Valutazione del grado di accettazione e di fattibilità di raccolta dei Patients Reported Outcome (PROs) mediante un sistema di sorveglianza domiciliare di telemonitoraggio (TM) in pazienti (pz) affetti da artrite.

**Materiali e Metodi.** Lo studio include 205 pz (56 M, 149 F), di età compresa tra 18-84 anni (mediana 56) in trattamento con farmaco biologico per artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante. È stato realizzato un sondaggio mediante questionario anonimo per valutare l'interesse generato dall'applicazione della tecnologia per la compilazione dei PROs, la capacità di utilizzo e l'impatto emotivo.

**Risultati.** 167 pz hanno dichiarato di avere accesso ad internet, di questi il 53% possiede un dispositivo mobile e il 18% necessita di una terza persona per l'utilizzo di internet. Tutti i pz hanno compilato almeno una volta i PROs su iPad, mentre 33 pz non hanno mai compilato i PROs in formato cartaceo. Rispettivamente il 78% e il 72% dei pz ritiene che la compilazione dei PROs mediante iPad sia più facile e veloce rispetto al cartaceo. I pz considerano i PROs uno strumento utile nella valutazione dello stato di malattia per il medico (89% dei casi) e per il pz stesso (81% dei casi). Al progetto di TM ha aderito il 77% dei pz. Le moti-

vazioni della mancata adesione sono state: nel 66% dei casi per assenza di accesso a internet; nel 17% per dipendenza da terza persona; 6% per impegno eccessivo, 11% altro. Il 49% dei pz hanno dichiarato di essere contenti/soddisfatti del TM, il 44% curioso e il 5% confuso/preoccupato e solo il 3% dei pz annoiato.

**Conclusioni.** Attualmente si ritiene che l'attività di malattia di un pz con artrite debba essere valutata costantemente ed a intervalli sempre più ravvicinati. Nasce pertanto l'esigenza di disporre di strumenti efficaci che consentano anche un utilizzo più razionale delle risorse. Il monitoraggio in telemedicina dei pz con artrite, consentendo di ottenere informazioni sullo stato di salute "paziente-centrate" precise e aggiornate in tempo reale, si propone di ottimizzare il tight control ambulatoriale. Dal nostro studio emerge che il 78% dei pz reputa facile la raccolta dei dati mediante iPad e il 77% ha aderito al TM, dichiarandosi nel 92% dei casi contento/soddisfatto o curioso dell'iniziativa. Tali dati consentono pertanto di dimostrare la fattibilità del progetto. Lo step successivo consisterà nel valutare l'effettivo utilizzo del sistema e il feedback dei pazienti e dei medici coinvolti nel progetto.

**Keywords:** *Tight control, Telemedicina, Artrite.*

## DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE IN EMILIA ROMAGNA: STUDIO PROSPETTICO DI POPOLAZIONE

P94

O. Addimanda<sup>1</sup>, M. Marino<sup>2</sup>, I. Farina<sup>3</sup>, M. Trevisani<sup>4</sup>, F. Lumetti<sup>5</sup>, F. Crescentini<sup>1</sup>, P. Sambo<sup>6</sup>, A. Bezzi<sup>6</sup>, G. Delsante<sup>7</sup>, M. Reta<sup>8</sup>, F. Girelli<sup>1</sup>, A. Corvetta<sup>1</sup>, L. Montaguti<sup>1</sup>, R. Meliconi<sup>1</sup>, C. Ferri<sup>1</sup>, M.T. Mascia<sup>1</sup>, N. Malavolta<sup>1</sup>, M. Govoni<sup>1</sup>, S. Trombetti<sup>1</sup>, C. Salvarani<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; <sup>2</sup>Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia Romagna, Bologna; <sup>3</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedale S. Anna, Ferrara; <sup>4</sup>Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; <sup>6</sup>Area Vasta della Romagna, Ospedali di Rimini, Forlì e Cesena; <sup>7</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; <sup>8</sup>Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna; <sup>9</sup>Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCSS Reggio Emilia

**Scopo del lavoro.** Sviluppare uno studio epidemiologico osservazionale per pazienti con Artrite Reumatoide (AR), al fine di valutare efficacia clinica e sicurezza degli agenti biologici.

**Materiali e Metodi.** Arruolati 1087 pazienti residenti in Emilia Romagna da aprile 2012 a marzo 2015 in 11 centri di terzo livello della Regione; criteri di arruolamento: nuove AR, AR pregresse che iniziano terapia con farmaci biologici e AR pregresse, con DAS28 maggiore di 4.2, che non intraprendono terapia con biologici. Pre-impostato database online dalla Regione per raccolta dati; per ciascun paziente al basale inseriti demografici (data di nascita, sesso, età, BMI, abitudine tabagica), clinici (data esordio, data diagnosi, conta articolare, coinvolgimento extrarticolare, Health Assessment Questionnaire - HAQ, comorbidità), laboratoristici (indici di flogosi, FR, aCCP, sierologia per infezioni croniche), strumentali (radiografia, ecografia o RM), terapie impostate. Tali parametri venivano ricontrollati (tranne immunologici e strumentali, ripetuti con cadenza annuale) a tutti i follow-up, pianificati dopo 3, 6 e 12 mesi, quindi ogni 12 mesi. Per valutare la risposta clinica si sono presi come riferimento i criteri di risposta EULAR e le analisi statistiche effettuate sono state multivariate con outcome "risposta clinica".

**Risultati.** Dei pazienti arruolati 414 (38.1%) erano nuove AR, 477 (43.9%) AR pregresse che iniziavano terapia con farmaci biologici e 196 (18.0%) AR pregresse, con DAS28 maggiore di 4.2 che non intraprendevano terapia con biologici. Le ana-

lisi statistiche effettuate hanno evidenziato una Risk Ratio (RR) di risposta moderata di 2.10 per le AR che iniziano biologico ( $p=0.02$ ) e 2.27 per le AR di nuova diagnosi ( $p=0.01$ ) rispetto al gruppo di controllo (AR di vecchia data con DAS28 elevato ed in terapia con DMARDs). All'interno del modello sono stati inseriti sesso, età e HAQ, nessuno dei quali risultato statisticamente significativo salvo l'HAQ ( $RR=0.45$ ,  $p<0.001$ ): considerato valore cut-off di HAQ 1, i risultati ottenuti hanno dimostrato una maggiore possibilità di moderata risposta clinica nei pazienti con HAQ  $<1$ . Stessa analisi è stata fatta per valutare la probabilità di avere buona risposta; i dati ottenuti hanno dimostrato una RR di 2.27 per le AR che iniziano biologico (con  $p<0.001$ ) e 1.74 per le AR di nuova diagnosi (con  $p<0.001$ ) rispetto al solito gruppo di controllo.

**Conclusioni.** I risultati ottenuti sono in linea con quanto già presente in letteratura, e mutuato dai registri Britannico e Svedese, in particolare maggiore probabilità di raggiungere buona risposta clinica in pazienti con nuova diagnosi o con malattia ad attività elevata di lunga durata, se intrapresa terapia con farmaci biologici. Confermato inoltre buon profilo di safety. Occorre comunque proseguire con l'implementazione del Registro, al fine di raccogliere un campione sempre più numeroso, da cui possano trarsi conclusioni più attendibili e dirimenti.

**Keywords:** *Registro prospettico, Farmaci biologici, Risposta clinica.*

## EFFETTO DEL CALO PONDERALE SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI SECONDO LA STRATEGIA DEL "TREAT TO TARGET"

P95

M.R. Gigante<sup>1</sup>, E. Gremese<sup>1</sup>, B. Tolusso<sup>1</sup>, B. Aquilanti<sup>2</sup>, M.R. Magurano<sup>3</sup>, C. Di Mario<sup>1</sup>, L. Petricca<sup>1</sup>, S. Alivernini<sup>1</sup>, A.L. Fedele<sup>1</sup>, G. Ferraccioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Reumatologia e Scienze Affini-Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; <sup>2</sup>Servizio di Nutrizione-Complesso Integrato Columbus, Roma; <sup>3</sup>Servizio di Psicologia-Complesso Integrato Columbus, Roma

**Scopo dello studio.** Il legame fra obesità e malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide (AR) è dato dal fatto che l'obesità è ormai riconosciuta come uno stato a basso grado di infiammazione, in quanto il tessuto adiposo è un organo endocrino che produce citochine coinvolte, oltre che nei processi metabolici, nei processi infiammatori cronici e immunitari. L'obesità è presente nel 20-30% dei pazienti con AR (e il sovrappeso fino al 60%). Scopo dello studio è stato quello di valutare se la perdita di peso a seguito di un regime nutrizionale controllato in pazienti con AR sovrappeso e obesi e con attività di malattia lieve-moderata, può portare ad un miglioramento degli indici di attività di malattia senza modificare la terapia di base.

**Metodi.** Sono stati arruolati 72 pazienti obesi con AR (BMI: 35.2±5.0 kg/m<sup>2</sup>) con attività di malattia lieve-moderata (DAS tra 1.6 e 3.7), trattati secondo la strategia treat-to-target ed in terapia stabile da almeno 12 settimane con cDMARDs e/o bDMARDs. I pazienti sono stati sottoposti ad un regime dietetico controllato e personalizzato, mantenendo invariata la terapia farmacologica per almeno 6 mesi. I pazienti sono stati valutati al basale e poi ogni due mesi, registrando i dati del "core dataset ACR/EULAR". L'attività di malattia è stata valutata con DAS e SDAI. 5 pazienti sono stati persi al follow-up.

**Risultati.** Al 6° mese di follow-up i pazienti (età: 56.3±12.5 anni, durata di malattia: 7.8±8.4 anni, 84.7% femmine, 70.8% sieropositivi, il 41.7% in terapia con bDMARDs) mostravano una riduzione di peso significativa (p<0.001) pari a 7.6±5.5% e di BMI pari a 7.3±6.0%. Contemporaneamente si riscontrava una significativa riduzione degli indici di attività di malattia (DAS: 3.0±0.8 al T0 vs 2.0±0.7 al T6, p<0.001; SDAI: 17.3±9.9 vs 8.4±6.8, p<0.001) e di severità di malattia (HAQ: 1.10±0.64 al T0 vs 0.68±0.59 al T6, p<0.001) in assenza di variazioni nella terapia di fondo dell'AR. Valutando i pazienti in base al calo ponderale ottenuto al 6° mese, si osservava una risposta clinica maggiore nei 34 (60.1%) pazienti con un calo ponderale >5% (remissione DAS: 36.6%, remissione SDAI: 30.0%) rispetto ai pazienti con calo ponderale <5% (remissione DAS: 9.1%, p=0.004; remissione SDAI: 4.8%, p=0.01).

**Conclusioni.** L'indice di massa corporea è uno dei pochi fattori di rischio modificabili nell'AR e dovrebbe essere tenuto in considerazione per interventi terapeutici mirati, quali la riduzione del peso corporeo, nell'ottica di una terapia personalizzata e per ridurre la necessità di terapia farmacologica.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Obesità, Risposta terapeutica.

## ARTRITE REUMATOIDE (AR) E MISURAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA - DIFFERENZE DI GENERE?

P96

G. Sandri, V. Mora, M.T. Mascia

Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e Sanità Pubblica Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Nel corso degli ultimi anni è stato segnalato che il decorso dell'AR è significativamente peggiore nelle donne rispetto agli uomini. Ulteriori studi hanno dimostrato che le pazienti con AR

hanno sintomi più severi, una disabilità più grave e maggiori difficoltà sul lavoro e un HAQ peggiore ma non maggiori tumefazioni o indici di flogosi; mentre gli uomini hanno un og-

Tabella 1

Domande	Maschi	Femmine	p	Significatività
Riesce a vestirsi da solo, abbottonarsi i vestiti e allacciarsi le stringhe delle scarpe?	0,58	0,85	0,1	ns
Riesce a lavarsi i capelli?	0,47	1,16	0,015	si
Riesce ad alzarsi da una sedia senza braccioli?	0,53	0,85	0,14	ns
Riesce ad entrare ed uscire dal letto?	0,26	0,65	0,034	si
Riesce a tagliare la carne con il coltello?	0,37	1,06	0,0057	molto
Riesce ad aprire un cartone di latte?	0,47	0,93	0,05	si
Riesce a portare alla bocca un bicchiere pieno?	0,37	0,70	0,0983	ns
Riesce a camminare su un terreno piano?	0,53	0,88	0,119	ns
Riesce a salire 5 gradini?	0,37	0,91	0,0284	si
Riesce a lavarsi ed asciugare tutto il corpo?	0,58	0,80	0,323	ns
Riesce a fare il bagno nella vasca?	0,58	1,52	0,0012	molto
Riesce a usare i servizi pubblici da solo?	0,11	0,36	0,084	ns
Riesce a prendere e riporre un oggetto di 2 kg (p.es. un pacco di zucchero posto sopra all'altezza della sua testa)?	0,37	1,17	0,0023	molto
Riesce a piegarsi per raccogliere indumenti caduti a terra?	0,53	1,09	0,0252	si
Riesce ad aprire la portiera della macchina?	0,21	0,75	0,010	si
Riesce a svitare un coperchio di un barattolo (già aperto in precedenza)?	0,47	1,06	0,0079	molto
Riesce ad aprire e chiudere un rubinetto?	0,42	0,72	0,168	ns
Riesce ad andare a fare la spesa?	0,32	1,12	0,146	si
Riesce ad entrare ed uscire dalla macchina?	0,21	0,85	0,0016	molto
Riesce a fare lavori domestici (p.es. passare l'aspirapolvere) pulire un cortile?	0,42	1,26	0,022	molto
Punteggio complessivo	0,605	1,247	0,002	molto

gettivo deficit funzionale correlato con le erosione radiologiche. Gli autori hanno concluso che la differenza potrebbe essere dovuta ad una minore soglia del dolore e ad una minore forza muscolare nella donna e ad una sovrastima della capacità funzionale che ha l'uomo. Le differenze dell'attività di malattia nei generi potrebbe essere il risultato delle caratteristiche delle scale valutative dell'attività di malattia e non della stessa attività dell'artrite reumatoide. Dal 2005 al 2008 il progetto QUEST-RA (Quantitative Patient Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis) che ha raccolto 6,004 pazienti in 70 sedi in 25 paesi 79% donne, ha confermato una peggior qualità di vita delle pazienti in quasi tutti i paesi, anche nelle forme più lievi, ipotizzando che probabilmente le donne segnalano più facilmente degli uomini la presenza di problemi. Abbiamo pertanto rivalutato in una nostra casistica di 100 p con artrite reumatoide i punteggi dell'HAQ- Health Assessment Questionnaire - complessivo ed i vari items per verificare se sono presenti differenze statisticamente significative per alcune problematiche particolari. Risultati: casistica composta dall'81% di femmine; età media 64 anni e durata di malattia 14 anni. Il punteggio complessivo dell'HAQ è di 1.12 media: femmine 1.24 e maschi 0.60. ( $p=0.0022$ ) I dati sono confrontabili con quelli più generali della popolazione studiata nel progetto Quest-Ra. Nell'ambito del quale sono stati valutati in 4 sedi diverse in Italia complessivi 336 pazienti dei quali il 78.2% donne, età media 61.0 anni con durata di malattia media di 10.5 anni. HAQ media 1.0 suddiviso per genere: femmine 1,23 e maschi 0.72. Probabilmente alcune domande delle scale valutative sono percepite in modo diverso da maschi e femmine per motivi culturali (sovrastima dell'uomo che non ritiene di avere problemi in atti-

vità che solitamente non svolge quali fare la spesa o le pulizie o difficoltà della donna che non si tiene adeguata alla funzione sociale) o strutturali (maggiore forza nell'uomo per attività muscolari non particolarmente impegnative) L'HAQ è lo strumento maggiormente utilizzato in ambito reumatologico in quanto affidabile, valido e in grado di rispondere ai mutamenti dello stato di malattia nel tempo, con valore predittivo in termini di disabilità al lavoro, del grado di utilizzo dei presidi sanitari e dell'incidenza di mortalità ma le differenze di genere documentate ci inducono a proporre una revisione.

**Keywords:** HAQ, Artrite reumatoide, Genere.

## VALUTAZIONE DELLO STATO PARODONTALE E DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO EPIDEMIOLOGICO

P97

A. Consensi<sup>1</sup>, D. Karapetsa<sup>2</sup>, C. Giacomelli<sup>1</sup>, F. Graziani<sup>2</sup>, M. Gabriele<sup>2</sup>, L. Bazzichi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, UO di Reumatologia, Università di Pisa; <sup>2</sup>Dip. di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica, UO di Odontoiatria e Chirurgia del cavo orale, Pisa

**Scopo del lavoro.** Negli ultimi anni è stata dimostrata una correlazione tra l'Artrite Reumatoide (AR) e la Parodontite (P). Secondo la letteratura, i soggetti affetti da AR hanno una maggiore probabilità di sviluppare P e viceversa c'è un'incidenza superiore di AR in pazienti affetti da P. Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza e la severità della P in pazienti affetti da AR.

**Materiali e Metodi.** Sono stati analizzati pazienti consecutivi affetti da AR afferenti all'UO di Reumatologia. Tutti i pazienti inclusi hanno effettuato una visita reumatologica e una visita odontoiatrica per valutare la presenza di P. L'attività clinica della AR è stata valutata attraverso il Disease Activity Score 28 (DAS28) e la qualità di vita con il Health Assessment Questionnaire (HAQ). Sono stati eseguiti esami ematochimici per la valutazione del fattore reumatoide, Ac anti citrullina, PCR, VES, fibrinogeno. Sono stati raccolti dati riguardanti l'abitudine al fumo, l'indice di massa corporea (BMI) e la terapia in corso per l'AR (DMARDs e biologici).

**Risultati.** In totale, sono stati intervistati 185 pazienti affetti da AR; 59 hanno rifiutato di partecipare, 36 sono stati esclusi per la presenza di comorbidità e 24 erano edentuli. 66 soggetti hanno firmato il consenso informato. Dei pazienti arruolati 57 erano donne e 9 uomini con un'età media di  $57 \pm 12.6$  anni. Il 50% del campione (33 soggetti) è risultato affetto da P, di

cui il 36.3% lieve, il 24.2% moderata e il 39.3% severa. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra il gruppo dei pazienti con P ed il gruppo senza P riguardo al DAS28 ( $p=0.12$ ), BMI ( $p=0.88$ ), abitudine al fumo ( $p=0.05$ ), HAQ ( $p=0.47$ ), esami ematochimici ed età. Una differenza statisticamente significativa e indipendente dal DAS28 è stata osservata tra i due gruppi riguardo alla terapia per AR ( $p=0.03$ ); nel gruppo senza P è stata riscontrata una maggiore frequenza di pazienti in trattamento con dei farmaci biologici.

**Conclusioni.** Dai nostri dati preliminari emerge che metà dei pazienti con AR è affetta da P. In particolare, la prevalenza di P severa risulta superiore ai dati di letteratura che si riferiscono alla popolazione generale non affetta da AR. Inoltre, sembrerebbe che la terapia con farmaci biologici sia legata a una migliore salute parodontale. È interessante segnalare, nel presente campione, l'elevata presenza di pazienti edentuli, la maggioranza dei quali riferivano storia pregressa positiva per P. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi epidemiologici per meglio indagare la relazione tra AR e P.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Parodontite, Farmaci biologici.



## PROFILO BENEFICIO-RISCHIO DEI FANS: UNA NUOVA ANALISI COMPLESSIVA SULL'EFFICACIA E LA TOLLERABILITÀ DI KETOPROFENE VS IBUPROFENE E DICLOFENAC

P98

F. Atzeni<sup>1</sup>, M. Bagnasco<sup>2</sup>, L. Lanata<sup>2</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup><sup>1</sup>Ospedale L. Sacco, Milano; <sup>2</sup>Dompé farmaceutici S.p.A., Milano

**Scopo del lavoro.** Questa analisi si propone di fornire una valutazione complessiva del profilo beneficio-rischio di ketoprofene, ibuprofene e diclofenac, unendo le informazioni provenienti da due meta-analisi, che hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di questi FANS.

**Materiali e Metodi.** Per lo svolgimento delle meta-analisi era stata effettuata una revisione della letteratura sui principali database (Medline, Embase e Cochrane Central), fino a giugno del 2013, per ricercare studi clinici randomizzati e controllati, che confrontavano, a dosi terapeutiche orali, ketoprofene (50-200 mg die), ibuprofene (600-1800 mg die) e diclofenac (75-150 mg die). La selezione degli studi da includere è stata effettuata in modo indipendente da due reumatologi, in accordo con le linee guida Cochrane.

**Risultati.** Nelle meta-analisi sono stati inclusi 13 studi clinici randomizzati controllati per un totale di 898 pazienti. Otto studi confrontavano ketoprofene e ibuprofene e 5 ketoprofene e diclofenac.

La maggior parte degli studi includeva pazienti con patologie reumatiche sistemiche.

Il risultato di efficacia era significativamente a favore di ketoprofene vs ibuprofene/diclofenac (0.459, 95% CI 0.33-0.58; P=0.00). Il risultato del test di eterogeneità non era significativo ( $\chi^2=18.07$  -  $df=12$  - P=0.1136). Relativamente alla tollerabilità, 10 studi per un totale di 826 pazienti sono

stati inclusi nell'analisi. La differenza fra ketoprofene e ibuprofene/diclofenac non era statisticamente significativa (risk ratio; RR=1.02, 95% CI 0.78-1.33; P=0.92). Sottanalisi hanno confermato che ketoprofene non era statisticamente differente da ibuprofene (RR=1.08; 95% CI 0.79-1.48; P=0.65) e diclofenac (RR=0.86; 95% CI 0.51-1.45; P=0.58) in termini di tollerabilità. Anche i risultati dei test di eterogeneità non erano significativi per le diverse analisi.

**Conclusioni.** Questi risultati indicano che ketoprofene è più efficace rispetto a ibuprofene/diclofenac nella riduzione del dolore reumatico moderato-severo e nel miglioramento della funzionalità, con un buon profilo di tollerabilità, paragonabile a quello di ibuprofene e diclofenac. In conclusione, questa analisi conferma che ketoprofene ha un migliore profilo beneficio-rischio rispetto a ibuprofene e diclofenac.

**Keywords:** Ketoprofen, Ibuprofen, Diclofenac.

## POPOLARITÀ DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE SU INTERNET. TREND DELLE RICERCHE ONLINE 2010 - 2014.

P99

M. Antivalle, M. Battellino, A. Batticciotto, M.C. Ditto, A. Mutti, F. Rigamonti, V. Varisco, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

Ospedale L. Sacco, Polo Universitario, Milano

**Scopo del lavoro.** Internet è una fonte sempre più utilizzata per la ricerca di informazioni mediche.

Le ricerche online generano una enorme massa di dati che potrebbero essere utilizzati proficuamente. Scopo del lavoro è stato di valutare l'andamento delle ricerche sul Web relative ad alcune malattie reumatologiche.

**Materiali e Metodi.** Le patologie considerate erano: Artrite Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistemico (LES) Sclerosi Sistemica (SSp), Fibromialgia (SF), Osteoartrite (OA), Spondilite (SpA), Artrite Psoriasica (AP).

Sono stati analizzati i dati relativi alle ricerche effettuate sul motore di ricerca Google, che assorbe circa il 90% delle ricer-

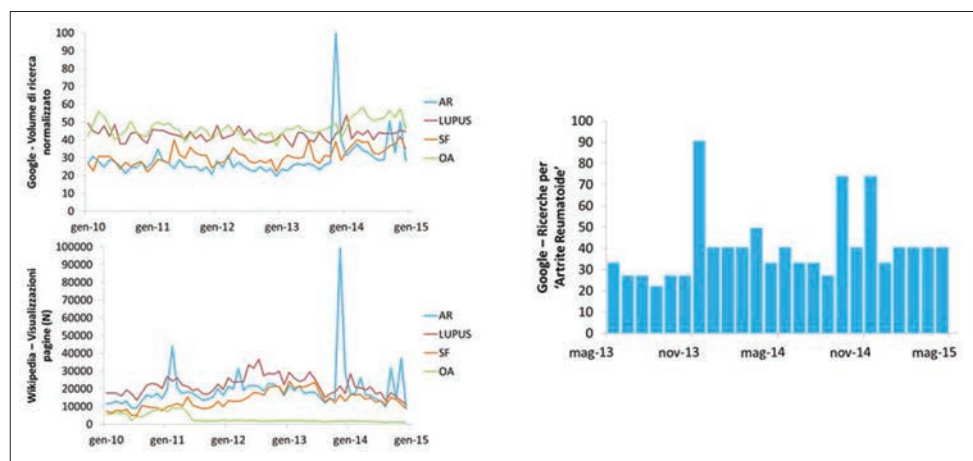


Figura 1

che su Internet (al primo posto nel ranking dei siti Web italiani), e su Wikipedia (ranking =6), dal gennaio 2010 al dicembre 2014. Per le ricerche su Google è stato analizzato il dato relativo all'interesse normalizzato della ricerca (fonte: Google Trends), e per un subcampione di dati, al numero di ricerche per parola chiave (fonte: Google Adwords), per Wikipedia il numero di visualizzazioni delle pagine (fonte: Wikipedia).

La popolarità dei siti web è stata ricavata dai dati Alexa.

**Risultati.** Nessuno dei siti reumatologici italiani è risultato incluso tra i primi 500 per traffico. Il numero di visualizzazioni medie su Google e Wikipedia non è risultato correlato alla prevalenza della patologia ( $r=-0.203$   $p=0.700$ ). Il numero di visualizzazioni medie su Wikipedia nel periodo considerato è risultato piuttosto basso per tutte le patologie considerate: LES 21689; AR 19460; SF 13475; OA 8512; SSp 7110; SpA 4902; AP 3641). Per nessuna delle patologie considerate è emerso un trend temporale significativo né per le ricerche su Google né per le ricerche su Wikipedia.

Nella figura sono riportati, per alcune delle patologie, i dati relativi ai Google Trends (sinistra in alto) e le visualizzazioni delle pagine su Wikipedia (sinistra in basso): dai due grafici emerge l'assenza di trends significativi, con l'eccezione di alcuni picchi di interesse per l'artrite reumatoide riferibili a eventi mediatici individuati (2 eventi televisivi e un post su Facebook), confermati anche dal numero assoluto di ricerche su Google (a destra nella figura).

**Conclusioni.** L'andamento delle ricerche su Internet relative alle patologie reumatologiche è risultato stabile nel quinquennio 2010-2014.

Una analisi dei fattori correlati con il volume delle ricerche è

verosimilmente in grado di fornire informazioni di grande utilità per la comprensione dei bisogni dei pazienti, e alle modalità migliori di comunicazione ai fini della diagnosi precoce e della consapevolezza dei pazienti.

**Keywords:** *Malattie reumatiche, Google, Wikipedia.*

## VARIAZIONE DI PARAMETRI CLINICI E DI LABORATORIO IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI PRIMARIE LONG STANDING IN TERAPIA CONVENZIONALE SOTTOPOSTI A DIVERSI REGIMI DIETETICI: UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P100

P. Volpe<sup>1</sup>, E. Celletti<sup>2</sup>, D. Cicolini<sup>1</sup>, M.T. Guagnano<sup>3</sup>, F. Cipollone<sup>2</sup>, R. Paganelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Università G. D'Annunzio, Chieti; <sup>2</sup>Istituto di Clinica Geriatrica, Università d'Annunzio, Ortona, CH; <sup>3</sup>Centro Regionale Obesità, Università d'Annunzio, Chieti

**Scopo del lavoro.** La dieta ha un ruolo nella modulazione del microbiota intestinale e dunque in ultima analisi in processi infiammatori sistemici. Diversi regimi dietetici potrebbero quindi influenzare la flogosi cronica. Le adipochine hanno un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento dell'infiammazione sistemica. Ci siamo proposti di valutare la variazione di alcuni parametri clinici, clinimetrici e laboratoristici in pazienti affetti da artriti primarie afferenti al nostro Centro, sottoposti a diversi regimi dietetici.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo valutato la variazione di adiponectina, leptina, TNFalfa, BMI, VES, PCR VAS, DAS28; BASFI, BASDAI, MASES in pz artritici long standing in terapia convenzionale sottoposti a dieta bilanciata o dieta privativa di carne, glutine e lattosio. 28 pazienti hanno concluso la prima fase dello studio (3 mesi a regime dietetico predeterminato), di cui 11 pazienti affetti da artrite reumatoide, 14 da artrite psoriasica e 3 da spondilite anchilosante; di questi 4 pazienti erano maschi ( $55.0 \pm 9.4$  anni), mentre 24 erano femmine ( $52.5 \pm 7.8$  anni). 12 hanno effettuato dieta bilanciata, mentre 16 dieta privativa.

**Risultati.** Dal confronto tra i valori a T0 e T1 (3 mesi a dieta predeterminata) nei sottogruppi suddivisi per patologia e senza distinzione di regime dietetico, esiste una differenza stati-

sticamente significativa, nelle femmine con AR, per quanto riguarda BMI e livelli di leptina ( $p<0.01$ ), VES e HAQ ( $p=0.05$ ). Nelle femmine con ApS risultano statisticamente significative le differenze tra T0 e T1 per i medesimi parametri (BMI, HAQ e livelli di leptina con  $p<0.01$ , VES con  $p=0.05$ ). I pazienti in dieta privativa senza distinzione di sesso e patologia risultavano a T1 avere riduzioni significative di HAQ e VAS. In entrambi i gruppi erano ridotte significativamente leptina e BMI. Dalle correlazioni fra i diversi parametri in esame distinguendo per sesso, patologia e dieta risultava che il maggior numero di correlazioni statisticamente significative era presente nelle pazienti affette da APS in dieta privativa.

**Conclusioni.** Nella nostra casistica sono evidenti varie modifiche clinimetriche e laboratoristiche in pazienti artritici long-standing sottoposti a diversi regimi dietetici. Tuttavia, dati da casistiche multicentriche o campioni più omogenei potrebbero essere maggiormente dirimenti in studi analoghi.

**Keywords:** *Adiponectina, Leptina, Dieta.*

## ESPERIENZA "REAL LIFE" CON ABATACEPT IN UN SINGOLO CENTRO

P102

E. Schito, E. Bruschi, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, D. Filippini, M. Muscarà, O.M. Epis  
AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

**Scopo del lavoro.** Abatacept, modulatore selettivo della co-stimolazione necessaria per l'attivazione dei linfociti T, è indicato, in associazione a methotrexate (MTX), nei pazienti (pz) adulti con artrite reumatoide (AR) moderata/severa e risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più DMARDs incluso MTX o anti TNFalfa.

Abatacept è disponibile in 2 formulazioni, per infusione endovenosa (ev) e per iniezione sottocutanea (sc). Secondo uno studio di confronto le 2 formulazioni hanno medesima efficacia e presentano lo stesso profilo di sicurezza.

Lo studio riporta la nostra esperienza "real life" in pz affetti da AR trattati con Abatacept, con l'obiettivo di valutare la persistenza in terapia con tale farmaco, utilizzato in prima, seconda o terza linea di trattamento.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo analizzato i dati relativi a 50 pz, età media 64 anni, 48 donne e 2 uomini, affetti da AR, in terapia con Abatacept. Il 70% (35/50) risultava positivo per il fattore reumatoide. La durata media di malattia al momento dell'analisi era pari a 14 anni. In 38 pz il farmaco veniva somministrato per via ev, e in 12 pz per via sc. Per 15 pz era il primo farmaco biologico, in 18 casi era utilizzato in seconda linea e 17 pz erano già stati trattati con 2 o più farmaci biologici.

**Risultati.** Attualmente 32 pz proseguono il trattamento con beneficio, con una persistenza in terapia media di 39 mesi; 18 hanno sospeso il farmaco dopo un periodo medio di 20 mesi. Dei 32 pazienti che proseguono Abatacept:

- 10 sono in prima linea biologica ed in trattamento da un periodo medio di 26 mesi,
- 12 sono al primo switch e in terapia in media da 55 mesi,
- 10 sono al secondo o più switch ed in trattamento in media da 33 mesi.

Dei 18 pz che hanno sospeso il farmaco:

- 5 erano in prima linea biologica ed hanno avuto una persistenza media in terapia di 38 mesi
- 7 al primo switch e persistenza media in terapia di 19 mesi
- 6 con switch >2, e persistenza media in terapia di 10 mesi.

Nove pz hanno interrotto il trattamento per inefficacia, 6 per eventi avversi (1 per ulcere cutanee, 1 per malattia emolinfoproliferativa, 1 per episclerite, 3 per intolleranza soggettiva), 3 sono stati persi al follow up.

**Conclusioni.** La nostra casistica conferma che la terapia con Abatacept è caratterizzata da elevata persistenza in trattamento, anche quando il farmaco non venga utilizzato in prima linea biologica, indice della sua efficacia e del buon profilo di sicurezza e tolleranza.

La persistenza in terapia è risultata minore nei pz al secondo o più switch, in considerazione verosimilmente di forme più aggressive o avanzate di malattia.

**Keywords:** Real life, Persistenza, Abatacept.

## I CAMBIAMENTI DELLA PRATICA CLINICA NEL TEMPO IN EUROPA E IN CANADA HANNO INCISO SULLE CARATTERISTICHE AL BASALE DEI PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO ABATACEPT ENDOVENA (EV) NELLO STUDIO ACTION?

P103

H. Nüßlein<sup>1</sup>, R. Alten<sup>2</sup>, M. Galeazzi<sup>3</sup>, H.-M. Lorenz<sup>4</sup>, A. Cantagrel<sup>5</sup>, M. Chartier<sup>6</sup>, C. Poncet<sup>7</sup>, C. Rauch<sup>8</sup>, M. Le Bars<sup>9</sup>

<sup>1</sup>University of Nuremberg, DE; <sup>2</sup>Schlosspark-Klinik University of Medicine, Berlin, DE; <sup>3</sup>University of Siena; <sup>4</sup>University Hospital, Heidelberg, DE; <sup>5</sup>Hôpital Purpan, Toulouse, FR; <sup>6</sup>Chiltern International, Neuilly, FR; <sup>7</sup>DOCS International, Nanterre, FR;

<sup>8</sup>Bristol-Myers Squibb, Munich, DE; <sup>9</sup>Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, FR

**Scopo del lavoro.** Abatacept EV è disponibile nell'UE dal 2007 in combinazione con MTX per l'uso in pazienti adulti con AR da moderata a grave e risposta insufficiente a  $\geq 1$  anti-TNF. Dal 2010 è stato approvato in prima linea biologica (pazienti MTX-IR). In Canada è disponibile dal 2006, sia in monoterapia che in terapia combinata, per pazienti non rispondenti ai DMARD. Uno studio osservazionale in un centro clinico statunitense ha dimostrato nel tempo una tendenza dell'atteggiamento prescrittivo verso un uso più precoce e in pazienti meno erosi (1). Qui si è voluto indagare come la popolazione partecipante allo studio ACTION, in cui i pazienti hanno ricevuto abatacept EV, sia cambiata nel tempo.

**Materiali e Metodi.** ACTION è uno studio di coorte internazionale, non interventistico, della durata di 2 anni in pazienti che hanno iniziato abatacept EV: la coorte A è stata arruolata tra il maggio 2008 e il dicembre 2010 (MTX-IR o con risposta insufficiente a precedenti biologici [la maggioranza]), la coorte B tra il settembre 2010 e il dicembre 2013 (solo MTX-IR) e la coorte C tra il dicembre 2011 e il dicembre 2013 (risposta insufficiente a precedenti biologici).

**Risultati.** In totale sono stati arruolati 2.359 pazienti, il 28,6% MTX-IR e il 71,4% risposta insufficiente a precedenti biolo-

gici. Per quanto riguarda i pazienti risposta insufficiente a precedenti biologici (coorti A e C), il confronto ha evidenziato che i pazienti della coorte C erano più anziani, affetti da AR da più tempo, più frequentemente anti-CCP+, trattati più spesso in monoterapia, tendenzialmente non avevano risposto a un numero maggiore di biologici, ma avevano punteggi DAS28 e HAQ più bassi ed erano risultati non rispondenti a un numero minore di csDMARD. Nel confronto tra pazienti MTX-IR (coorti A e B), quelli della coorte B avevano un punteggio DAS28 più basso e una maggiore probabilità di essere anti-CCP+.

**Conclusioni.** Le differenze riscontrate nelle coorti di pazienti AR trattate con abatacept EV nel tempo rispecchiano cambiamenti della pratica clinica. I punteggi DAS28 e HAQ al basale ridotti nel tempo evidenziano un maggiore accesso ai biologici dei pazienti con malattia meno attiva. Un aumento dei pazienti anti-CCP+ indica un maggiore trattamento di pazienti con fattori prognostici sfavorevoli mentre un numero più elevato di pazienti non rispondenti a  $\geq 3$  bDMARD, nonostante il noto accettabile profilo di sicurezza di abatacept in tutte le linee di trattamento, rispecchia l'accesso a una gamma crescente di biologici.

Tabella 1

	Naïve ai biologici			Con risposta insufficiente a precedenti biologici		
	Coorte A n=122	Coorte B n=550	Valore p A vs B	Coorte A n=1009	Coorte C n=662	Valore p A vs C
Età, anni	59,0 (13,9)	60,2 (12,4)	0,373	56,2 (12,4)	58,1 (12,7)	0,008
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,4 (4,7)	26,9 (5,6)	0,134	27,4 (5,7)	26,8 (5,8)	0,013
Durata AR, anni	7,0 (7,8)	7,2 (8,3)	0,990	11,8 (9,3)	12,5 (9,1)	0,038
FR+, n (%)	66 (67,3)	346 (72,2)	0,329	562 (69,2)	421 (74,1)	0,053
Anti-CCP+, n (%)	41 (53,9)	323 (67,9)	0,019	472 (65,1)	404 (70,9)	0,031
HAQ-DI	1,43 (0,60)	1,35 (0,70)	0,286	1,56 (0,67)	1,41 (0,66)	<0,001
DAS28 (PCR) (derivato)	5,2 (1,1)	4,7 (1,0)	<0,001	5,2 (1,1)	4,7 (1,1)	<0,001
Precedente trattamento con MTX, n (%)	111 (91,0)	508 (92,4)	0,580	941 (93,3)	604 (91,2)	0,130
Numero di csDMARD precedenti	2,3 (1,1)	2,2 (1,1)	0,421	2,9 (1,5)	2,6 (1,4)	<0,001
Numero di biologici precedenti	NR	NR	NR	1,8 (0,9)	2,0 (1,1)	0,058
Biologi precedenti, n (%)	NR	NR	NR			
1				437 (43,3)	289 (43,7)	0,058
2				393 (38,9)	196 (29,6)	0,058
≥3				179 (17,7)	177 (26,7)	<0,001
Trattamento con abatacept, n (%)						
Monoterapia	10 (8,2)	101 (18,4)	0,917	237 (23,5)	188 (26,4)	1,000
Combinazione con MTX (+altri csDMARD)	80 (65,6)	355 (64,5)		569 (56,4)	373 (56,3)	
Trattamento concomitante con anticosteroidi, dosaggio mediano, mg/die	6,0 (n=70)	5,0 (n=370)	0,493	7,5 (n=692)	7,0 (n=433)	0,413
≥1 comorbidità, n (%)	87 (71,3)	428 (77,8)	0,126	728 (72,2)	493 (74,6)	0,310

I dati sono media (DS) se non diversamente specificato. NR=non rilevato.

La versione originale dell'abstract inizialmente presentata all'EULAR 2015 è quella pubblicata in inglese su *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015 (DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1449). BMJ/EULAR non hanno responsabilità su eventuali riproduzioni o sulla correttezza della traduzione.

### Bibliografia

1. Schiff M, et al. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5: 581-91.

**Keywords:** Abatacept, Retention rate, Real-world data.

## IL PAZIENTE REUMATOLOGICO E I FARMACI BIOTECNOLOGICI: QUALE VIA DI SOMMINISTRAZIONE SCEGLIERE?

P104

E. Bruschi, C. Piccinini, L. Belloli, C. Casu, V. Campanella, E. Schito, M. Muscarà, D. Filippini, M.G. Gentile, C. Carli, C. Contemi, A.R. Sini, A. Tomei, O.M. Epis  
AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

**Scopo del lavoro.** I farmaci biotecnologici disponibili sono somministrati per via endovenosa (ev) o sottocutanea (sc), prossimamente potranno essere utilizzati farmaci assunti anche per via orale (po). La scelta del trattamento e della via di somministrazione viene fatta dal medico, sulla base delle caratteristiche della malattia, del paziente (pz) e del farmaco. Scopo dello studio è indagare quale via di somministrazione sceglierebbero i pz seguiti presso il nostro centro e quali caratteristiche influenzano questa scelta.

**Materiali e Metodi.** Un questionario ad hoc è stato somministrato consecutivamente a pz in terapia con farmaci biologici afferenti al centro.

Sono stati valutati i dati relativi a 314 pz, 225 donne, con età media di 56 anni, affetti da artrite reumatoide (AR, 207 pz), artropatia psoriasica (AP, 50), spondiloartrite (SpA, 45), Behçet (10), crioglobulinemia (2); 91 in terapia con biologico ev e 223 con farmaco sc.

Con test chi quadro abbiamo analizzato la dipendenza tra la somministrazione preferita e diversi fattori (sesso, età, ecc); se il p-value del test è <0.1 il tipo di somministrazione preferita dipende dal fattore considerato; altrimenti queste due variabili sono indipendenti.

**Risultati.** Con l'aumentare degli anni aumenta il numero di pz che scelgono la via sc e decresce il numero di quelli che scelgono la terapia orale.

I lavoratori (operaio, dirigente, impiegato, libero professionista) prediligono la somministrazione po, mentre i non lavoratori (casalinga, pensionato e disoccupato) la via sc.

La scelta è legata al tipo di malattia del pz intervistato. I pz affetti da AR e da malattia di Behçet preferiscono la via po rispetto a sc, il contrario vale per i pz affetti da AP e SpA. È inoltre fortemente dipendente dalla frequenza di accesso al centro: i pz a cui viene somministrato il farmaco una volta al mese prediligono la somministrazione po ed ev, mentre non apprezza-

no la via sc. Per i pz che effettuano/ritirano la terapia ogni 2 mesi, sono preferite le vie orale e sc.

La tipologia di somministrazione preferita non è legata a sesso, durata di malattia, né al tempo impiegato a raggiungere l'ospedale in cui effettuare la somministrazione/ritiro del farmaco.

Per i 66 pz che sono stati trattati sia con farmaco ev che sc, la tipologia di somministrazione preferita è quella po, mentre solamente il 6% sceglie la via intramuscolare. Non si rilevano differenze statisticamente significative tra ev ed sc.

**Conclusioni.** Le più recenti raccomandazioni internazionali sottolineano l'importanza di condividere con il pz la scelta del trattamento; il nostro studio ha evidenziato che, tra i fattori da tenere in considerazione, oltre al tipo di patologia e alla frequenza di somministrazione del farmaco, vi sono l'età del pz e la sua condizione lavorativa.

**Keywords:** Farmaci biologici, Via di somministrazione, Preferenza.

## ACCESSI VENOSI PERIFERICI: UTILIZZO DI EASY VEIN IN PAZIENTI REUMATOLOGICI

P105

L. Belloli<sup>1</sup>, E. Bruschi<sup>1</sup>, C. Casu<sup>1</sup>, V. Campanella<sup>1</sup>, E. Schito<sup>1</sup>, D. Filippini<sup>1</sup>, M. Muscarà<sup>1</sup>, M.G. Gentile<sup>1</sup>, C. Carli<sup>1</sup>, C. Contemi<sup>1</sup>, A. Tomei<sup>1</sup>, A.R. Sini<sup>1</sup>, G. Torricelli<sup>2</sup>, O.M. Epis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.O Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano; <sup>2</sup>InSono S.r.l, Firenze

**Scopo del lavoro.** Il posizionamento di un accesso venoso periferico è una procedura invasiva estremamente frequente nella pratica clinica. Recentemente sono stati progettati dispositivi che, mediante l'utilizzo degli infrarossi (EasyVein, InSono S.r.l.), consentono una visualizzazione del circolo venoso periferico superficiale facilitando l'esecuzione della procedura.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 226 pazienti (pz) affetti da osteoporosi o artrite reumatoide e afferenti al nostro D.H. In 172 pz consecutivi è stato posizionato un accesso venoso periferico mediante metodica tradizionale e nei successivi 54 pz mediante EasyVein.

Tutte le procedure sono state eseguite da 2 infermiere con comprovata esperienza (>10 anni di attività). Nessuna delle 2 operatrici aveva mai utilizzato in precedenza EasyVein.

Durante il reperimento dell'accesso venoso sono stati rilevati i seguenti parametri: numero di tentativi necessari e difficoltà dell'operatore nel portare a termine la procedura (mediante scala VAS da 0 [nessuna difficoltà] a 100 [massima difficoltà]), tempo necessario per il posizionamento dell'accesso venoso, dolore percepito dal pz (mediante scala VAS da 0 [nessun dolore] a 100 [massimo dolore]), eventuali complicanze.

**Risultati.** I due gruppi erano comparabili per età, sesso, BMI e diagnosi (data not shown).

Nessuna differenza è stata evidenziata tra metodica tradizionale e EasyVein in merito a numero di tentativi necessari per posizionare un accesso periferico.

Il tempo, la difficoltà dell'operatore nell'esecuzione della procedura e il dolore percepito dal pz sono stati significativamente

Tabella 1

	Medicina tradizionale (media+DS)	EasyVein (media+DS)	p
Tempo (secondi)	32,1±43,7	49,3±44,3	0,013
VAS difficoltà operatore	4,8±12,1	13±24,83	0,001
VAS dolore paziente	11±16,9	18,7±27,14	0,013

inferiori nei casi in cui l'accesso venoso è stato realizzato con il metodo tradizionale (Tabella I).

Nei pz in cui è stato necessario più di un tentativo per il reperimento dell'accesso venoso non è stata evidenziata differenza nella durata di esecuzione della procedura (data not shown) mentre la difficoltà dell'operatore è risultata significativamente minore con l'utilizzo della metodica tradizionale (6,4±5,8 vs 34,5±30,7 - p<0,005; tradizionale vs EasyVein).

Il dolore avvertito in occasione di punture ripetute del vaso è risultato significativamente minore quando la procedura è stata eseguita con EasyVein rispetto alla metodica tradizionale (20,3±24,1 vs 12,8±13,4 rispettivamente, p<0,005).

**Conclusioni.** Il posizionamento di un accesso venoso periferico mediante Easyvein non sembra apportare vantaggi significativi nei pazienti in cui tale procedura è agevole, e anzi richiede maggiore difficoltà per l'operatore. Al contrario, nei pazienti in cui il reperimento di un accesso venoso è particolarmente difficoltoso e richiede diversi tentativi l'utilizzo di EasyVein riduce

**Keywords:** Accesso venoso, Dispositivi infrarossi, Easy vein.

## P107 - P122 ARTRITE REUMATOIDE (6)

### LIVELLI PLASMATICI DI DIMETILARGININA ASIMMETRICA (ADMA) E RIGIDITÀ ARTERIOSA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO CASO CONTROLLO P107

S. Mura<sup>1</sup>, A. Piras<sup>1</sup>, M.L. Cadoni<sup>1</sup>, N. Mundula<sup>1</sup>, M. Piras<sup>1</sup>, L. Taras<sup>1</sup>, P.S. Saba<sup>2</sup>, G.L. Erre<sup>1</sup>, A. Ganau<sup>2</sup>, G. Passiu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>UOC Reumatologia, AOU e Università degli Studi di Sassari; <sup>2</sup>UO Cardiologia, AOU e Università degli Studi di Sassari

**Introduzione.** Non possediamo dati sufficienti sulla prevalenza della disfunzione endoteliale e sulla sua correlazione con la rigidità arteriosa nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

**Obiettivi.** Determinare i livelli plasmatici di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), come marcatore surrogato di disfunzione endoteliale ed esplorare la correlazione tra livelli di ADMA e la presenza di rigidità arteriosa valutata mediante tonometria dell'arteria radiale.

**Materiali e Metodi.** Sono stati reclutati per lo studio 30 pazienti consecutivi affetti da AR privi di precedenti eventi cardiovascolari e 30 controlli sani (CS) incrociati per variabili demografiche e fattori di rischio cardiovascolare convenzionali (Tab. I). I livelli plasmatici di ADMA sono stati determinati con test ELISA DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany).

La rigidità arteriosa è stata valutata mediante lo studio della pulse wave (PWA) ottenuta mediante tonometria dell'arteria radiale (Millar Tonometer, PWV Medical, Sydney, Australia) e registrata con un sistema computerizzato di analisi (SphygmoCor, PWV Medical, Sydney, Australia). Sono stati impiegati il t test, il Kolmogorov-Smirnov test e il chi-quadro test, per valutare le differenze tra AR e CS; le correlazioni bivariate tra ADMA e i parametri di rigidità arteriosa sono state studiate mediante lo Spearman's test. È stato considerato significativo un valore di p per test a due code inferiore o uguale a 0.05.

**Risultati.** I livelli plasmatici di ADMA dei pazienti con AR

Tabella 1 - Variabili clinico-demografiche.

	AR n=30	CS n=30	p
Età, anni	55±12.7	54.1±13.2	-
M/F	2/28	2/28	-
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.43±4.3	25.07±3.5	0.5
Iperensione arteriosa (%)	6 (20%)	6 (20%)	-
Fumo, n (%)	6 (20%)	6 (20%)	-
Diabete, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	-
Colesterolo totale, mg/dl	196.6±36.1	198.8±33	0.8
Colesterolo HDL, mg/dl	64.1±17.5	60.7±14.9	0.4
Colesterolo LDL, mg/dl	116.9±65.7	112.9±65.3	0.7
Uso di aspirina, n (%)	1 (3%)	6/30 (20%)	0.04
Terapia ipocolesterolemizzante, n (%)	5 (16%)	7/30 (23%)	0.5
Terapia antiipertensiva, n (%)	6 (20%)	6/30 (20%)	1
Durata di malattia, anni	15.47±12.4	-	-
Dosi cumulative di steroide, mg	26809±29315	-	-
VES, mm/h	28.2±19.4	-	-
PCR, mg/dl	4.5±4	-	-
Fattore reumatoide, n (%)	18 (60%)	-	-
ACPA, n (%)	15 (50%)	-	-
Methotrexate, n (%)	18 (60%)	-	-
Leflunomide use, n (%)	6 (20%)	-	-
Etanercept, n (%)	11 (36%)	-	-
Adalimumab, n (%)	5 (16%)	-	-
Infliximab, n (%)	1 (3%)	-	-
Ritchie index	15.8±10	-	-
DAS	3.83±1.4	-	-
HAQ	1.2±0.8	-	-

Tabella II - Livelli plasmatici di ADMA e parametri cardiovascolari.

	AR n=30	CS n=30	p
ADMA, $\mu\text{mol/l}$	0.95 $\pm$ 0.34	0.94 $\pm$ 0.34	0.8
Frequenza cardiaca, bpm	73.9 $\pm$ 9.2	76.1 $\pm$ 8.7	0.3
Pressione sistolica brachiale, mmHg	128.1 $\pm$ 12.4	128.2 $\pm$ 13.9	0.9
Pressione diastolica brachiale, mmHg	75.5 $\pm$ 9.3	80 $\pm$ 8.2	0.54
Pressione media brachiale, mmHg	94.9 $\pm$ 8.8	97.5 $\pm$ 9.6	0.2
Pulse pressure brachiale, mmHg	52.5 $\pm$ 11.7	48.2 $\pm$ 10.7	0.1
Pressione sistolica aortica, mmHg	118.5 $\pm$ 13.1	118.1 $\pm$ 13.2	0.8
Pressione diastolica aortica, mmHg	76.8 $\pm$ 9.2	81.3 $\pm$ 8.2	0.54
Pressione media aortica, mmHg	94.9 $\pm$ 8.8	97.5 $\pm$ 9.6	0.2
Pulse pressure aortica, mmHg	41.7 $\pm$ 11.7	36.8 $\pm$ 9.2	0.07
Aortic augmentation pressure	14.3 $\pm$ 7.8	10.2 $\pm$ 5.1	0.02
Alx@HR75, %	32.6 $\pm$ 11.5	27.3 $\pm$ 11.3	0.07

I valori sono indicati come media  $\pm$  1SD; Alx@HR75, %, augmentation index normalizzato per la FC 75/min.

non sono risultati significativamente differenti da quelli dei CS (0.95 $\pm$ 0.34 micromoli/L vs 0.94 $\pm$ 0.34 micromoli/L, rispettivamente; p=0.001) (Tab. II). Al contrario i pazienti con AR esibiscono un significativo incremento dei valori di Aortic Augmentation Pressure (AAP) rispetto ai CS (14.3 $\pm$ 7.8 vs 10.2 $\pm$ 5.1, p=0.02) (Tab. II). L'analisi bivariata eseguita nell'intero campione ha dimostrato una correlazione significativa tra i livelli di ADMA e l'AAP (rho=0.31, p=0.015). L'analisi bivariata limitata ai pazienti affetti da AR ha invece documentato:

1) una correlazione significativa tra i livelli di ADMA e la dose cumulativa di steroide (rho=0.408, p=0.025), l'indice di

Ritchie (rho=0.429, p=0,018) e il DAS (rho=0.409, p=0.025);

2) una correlazione significativa tra AAP ed età (rho=0.449, p=0.013), livelli di PcR (rho=0.678, p=0.0001) e HAQ (rho=0.51, p=0.004).

**Conclusioni.** I pazienti con AR presentano un significativo incremento della rigidità arteriosa rispetto alla popolazione generale che sembra essere correlato all'attività infiammatoria e indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Non abbiamo invece documentato un significativo incremento dei livelli di ADMA nei pazienti con AR né una correlazione, in questa popolazione, tra ADMA e rigidità arteriosa. I nostri dati necessitano di rivalutazione e conferma in casistiche più ampie di pazienti con AR.

**Keywords:** Disfunzione endoteliale, ADMA, Rigidità arteriosa.

## L'EFFETTO DELL'ASSOCIAZIONE DI VITAMINA C, BROMELINA, SERRATIO PEPTIDASI E MSM NELLA PREVENZIONE DELLE ULCERE CUTANEE INDOTTE DA STEROIDE

P108

L.S. Martin Martin<sup>1</sup>, D. Pierangeli<sup>1</sup>, M. Apa<sup>2</sup>, A. Silvestri<sup>1</sup>, G.L. Limiti<sup>1</sup>, A. Ragno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOD di Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, RM; <sup>2</sup>Facoltà di Medicina, Università La Sapienza, Roma

**Introduzione.** Nei pazienti affetti da malattie articolari infiammatorie croniche, spesso la terapia utilizzata è lo steroide per il suo effetto immunosoppressore ed anti-infiammatorio e soprattutto per la rapidità dell'azione farmacologica. Purtroppo la terapia steroidea è gravata da numerosi effetti collaterali che non di rado impongono la sospensione del farmaco o la riduzione del dosaggio fino al limite dell'efficacia.

Fra gli effetti collaterali l'atrofia cutanea è responsabile delle ulcere trofiche che spesso comportano ulteriore dolore e disagi ai pazienti. È noto l'effetto antiinfiammatorio, seppur debole, della bromelina e del Metilsulfonilmetano, l'effetto antiedemigeno della Serrati Peptidasi e l'effetto antiossidante e trofico per la cute della vitamina C. Abbiamo deciso di valutare l'effetto dell'associazione di questi quattro prodotti a dosaggio fisso sui parametri dell'infiammazione e sull'integrità della cute in pazienti affetti da malattie infiammatorie articolari in terapia steroidea.

**Pazienti e Metodi.** Abbiamo selezionato 74 pazienti che hanno iniziato una terapia steroidea dal 1 Dicembre 2014 al 31 Marzo 2015. I pazienti erano affetti da diverse patologie infiammatorie articolari: Polimialgia Reumatica, Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, Artrite Enteropatica, ecc. Questi pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato in due gruppi; Gruppo Trattato: durante i primi 3 mesi della terapia steroidea i pazienti hanno assunto, oltre alla terapia di base per la propria malattia, anche una dose dell'associazione indicata; Gruppo Controllo: i pazienti non hanno assunto alcuna terapia per la prevenzione degli effetti col-

laterali indotti dallo steroide. Durante i 90 giorni dello studio abbiamo valutato lo spessore della plica cutanea fra il 1° ed il 2° dito della mano non dominante. Inoltre abbiamo valutato la tollerabilità dell'associazione mediante lo studio della funzionalità epatica e renale, le variazioni dello stato infiammatorio mediante le proteine della fase acuta dell'infiammazione e l'insorgenza o meno di ulcere cutanee e/o l'evoluzione di quelle presente all'inizio dello studio.

**Risultati.** Hanno completato i tre mesi di osservazione 59 pazienti (30 nel gruppo controllo e 29 nel gruppo trattato). I pazienti non hanno riferito alcun disturbo gastrointestinale durante il periodo di studio, non si è verificata alcuna variazione statisticamente significativa nei parametri di funzionalità epatica e renale fra i due gruppi. Il gruppo trattato ha presentato una riduzione statisticamente significativa della VES e del dolore riferito. Nel gruppo trattato non si sono sviluppate ulcere cutanee, mentre nel gruppo controllo si sono manifestate in 3 pazienti.

**Conclusioni.** L'associazione farmacologica in studio ha evidenziato una notevole efficacia nella riduzione della sintomatologia nei pazienti affetti da malattie infiammatorie articolari e nella riduzione degli effetti collaterali indotti dagli steroidi. Considerato il ridotto numero di pazienti ed il breve periodo di tempo di osservazione, appare necessario uno studio multicentrico di lunga durata per la conferma dei nostri risultati.

**Keywords:** Malattie articolari, Steroidi, Terapia.

## FATTORI ASSOCIATI ALL'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA E ALL'ISPESSIMENTO MEDIO-INTIMALE DEI TRONCHI SOVRAAORTICI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR)

P109

G. Pistone<sup>1</sup>, S. Liuzza<sup>1</sup>, L. Calvo<sup>1</sup>, R. Daita<sup>1,2</sup>, D. Gueli<sup>1</sup>, A. Allotta<sup>1</sup>, C. Rinollo<sup>1</sup>, G. D'Aguzzano<sup>1</sup>, R. Mallaci Bocchio<sup>1</sup>, V. Chiovaro<sup>1</sup>, G. Natoli<sup>2</sup>, S. Corrao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna con Reumatologia, ARNAS Civico-Benfratelli-Di Cristina, Palermo;

<sup>2</sup>CREAM, Di.Bi.M.I.S., Università di Palermo

**Scopo del lavoro.** Valutare l'associazione tra le variabili cliniche-laboratoristiche nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR) e la loro relazione con i classici fattori di rischio aterosclerotico, attraverso lo studio dell'ispessimento medio intimale carotideo (IMT) valutato con ecocolorDoppler.

**Materiali e Metodi.** Sono stati reclutati consecutivamente 63 pazienti affetti da AR che vedevano soddisfatti i criteri diagnostici ACR, afferenti all'UOS di Reumatologia della UOC Medicina Interna II dell'Ospedale Civico di Palermo. I pazienti sono stati suddivisi per la presenza di aterosclerosi carotidea (IMT >0,9 o presenza di placca). Sono stati raccolti tutti i dati anamnestici, la terapia in corso, le variabili cliniche, clinimetriche reumatologiche e antropometriche. Tutti i pazienti hanno eseguito esame Color Doppler dei Tronchi Sovraortici (CDTS) con valutazione dello spessore medio-intimale (IMT). Un IMT >0,9 fino a 1,4 è stato utilizzato per individuare l'ispessimento intimale. È stata valutata la frequenza relativa per le variabili categoriche e la media  $\pm$ 1DS per le variabili continue. Per valutare la significatività statistica sono stati utilizzati lo z-test per il confronto delle proporzioni e il test U di Mann-Whitney per il confronto delle variabili continue. Per lo studio delle relazioni tra variabili è stata utilizza-

ta la regressione logistica multivariata in accordo alla metodologia di Hosmer-Lemeshow.

**Risultati.** L'età è risultata compresa tra 27 e 86 anni (età media 58,2 $\pm$ 1,8 anni), 11 pazienti erano uomini e 52 donne; durata di malattia 11,7 $\pm$ 1,1 anni. Il 58% presentava aterosclerosi carotidea, questi pazienti erano più anziani, non c'era differenza di genere, avevano una durata media di malattia più lunga, una obesità addominale maggiore, una PCR maggiore. Alla regressione logistica multivariata le variabili associate in modo indipendente con l'aterosclerosi carotidea sono risultate l'età, la durata di malattia e il Patient Global Health score.

**Conclusioni.** I pazienti affetti da AR presentano una elevata prevalenza di aterosclerosi carotidea e i nostri dati indicano una associazione con l'età, la durata di malattia e il Global Health score. In conclusione riteniamo coerentemente con alcuni dati della letteratura che l'AR influisca negativamente sul processo aterosclerotico soprattutto in termini di durata della malattia e che la stessa aterosclerosi carotidea sia in grado di incidere sulla qualità della vita del paziente con AR.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Aterosclerosi carotidea, IMT carotideo.

## IMPATTO DELL'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA E DELL'ISPESSIMENTO MEDIO-INTIMALE DEI TRONCHI SOVRAAORTICI IN UNA POPOLAZIONE AMBULATORIALE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE (AR) ED IPERTENSIONE ARTERIOSA.

P110

G. Pistone<sup>1</sup>, S. Liuzza<sup>1</sup>, L. Calvo<sup>1</sup>, R. Daita<sup>1,2</sup>, D. Gueli<sup>1</sup>, A. Allotta<sup>1</sup>, C. Rinollo<sup>1</sup>, G. D'Aguzzano<sup>1</sup>, P. Vitale<sup>1</sup>, V. Chiovaro<sup>1</sup>, R. Mallaci Bocchio<sup>1</sup>, G. Natoli<sup>2</sup>, S. Corrao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna 2, UOS Reumatologia, ARNAS Civico-Benfratelli-Di Cristina, Palermo;

<sup>2</sup>CREAM, Di.Bi.M.I.S., Università di Palermo

**Scopo del lavoro.** L'obiettivo dello studio è stato valutare la frequenza ed il grado di compromissione delle carotidi in una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da AR, ipertesi versus non ipertesi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati reclutati consecutivamente 63 pazienti (pz) affetti da AR che vedevano soddisfatti i criteri diagnostici ACR, afferenti all'UOS di Reumatologia della UOC Medicina Interna II dell'Ospedale Civico di Palermo. I pazienti sono stati suddivisi secondo la presenza o meno di ipertensione arteriosa. Sono stati raccolti tutti i dati anamnestici, la terapia in corso, le variabili cliniche, clinimetriche reumatologiche e antropometriche. Tutti i pazienti hanno eseguito esame Color Doppler dei Tronchi Sovraortici (CDTS) con valutazione dello spessore medio-intimale (IMT). Un IMT >0,9 fino a 1,4 è stato utilizzato per individuare l'ispessimento intimale. È stata valutata la frequenza relativa per le variabili categoriche e la media  $\pm$ 1DS per le variabili continue. Per valutare la significatività statistica sono stati utilizzati lo z-test per il confronto delle proporzioni e il test U di Mann-Whitney per il confronto delle variabili continue.

**Risultati.** L'età è risultata compresa tra 27 e 86 anni (età media 58,2 $\pm$ 1,8 anni), 11 pazienti erano uomini e 52 donne; durata di malattia 11,7 $\pm$ 1,1 anni. Comorbidità: ipertensione (41%), Diabete Mellito (19%), obesità I stadio (11%), obesità

II stadio (6%), obesità III stadio (3%), obesità centrale (82% donne, 50% uomini), dislipidemia (36%). Fumo: fumatori (25%) ex-fumatori (27%). L'IMT carotideo è risultato >0,9 mm nel 59%, almeno una placca è presente nel 31,7%.

I pazienti non ipertesi con AR (59% del totale) presentavano l'ispessimento carotideo nel 40%, mentre il 10% presentava la placca.

I pazienti ipertesi (41% del totale) presentavano nell'84% ispessimento intimale, tra questi il 51,2% presentava una placca ateromascia franca. Sono stati eseguiti i confronti di tutte le variabili considerate.

**Conclusioni.** I pazienti con AR presentano una elevata comorbidità con presenza di condizioni ad elevato rischio cardiovascolare. L'ipertensione arteriosa rappresenta la condizione più frequente ed in grado di influenzare lo spessore intimale e la presenza di placca ateromascia carotidea. Per tutti questi motivi i pazienti con AR necessitano di un corretto inquadramento clinico che preveda, oltre ad una visione reumatologica classica, anche uno studio completo dal punto di vista cardiovascolare per l'ottimizzazione della terapia e per un adeguato follow-up che tenga conto della complessità clinica.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Ipertensione, Ispessimento medio intimale.



## ESPERIENZA DI REAL LIFE CON TOCILIZUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: SOTTOANALISI DEI DATI DEL REGISTRO GISEA

P111

G. Ferraccioli<sup>1</sup>, A. Marchesoni<sup>2</sup>, E.G. Favalli<sup>3</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>3</sup>, F. Atzeni<sup>3</sup>, R. Gorla<sup>4</sup>, C. Bazzani<sup>4</sup>, F. Iannone<sup>5</sup>, M. Govoni<sup>6</sup>, I. Farina<sup>6</sup>, A.L. Fedele<sup>1</sup>, A. Carletto<sup>7</sup>, A. Giollo<sup>7</sup>, M. Galeazzi<sup>8</sup>, R. Foti<sup>9</sup>, C. Donati<sup>10</sup>, L. La Grasta<sup>10</sup>, G. Lapadula<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Università Cattolica, Complesso Integrato Columbus, Roma; <sup>2</sup>IO G. Pini, Milano; <sup>3</sup>Azienda Ospedaliera Polo Universitario L. Sacco, Milano; <sup>4</sup>Spedali Civili, Brescia; <sup>5</sup>DIM, Sezione di Reumatologia Università degli Studi Aldo Moro, Bari; <sup>6</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; <sup>7</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; <sup>8</sup>Policlinico Le Scotte, Siena; <sup>9</sup>Ospedale Vittorio Emanuele, Catania; <sup>10</sup>Roche SpA, Monza

**Scopo del lavoro.** Il registro storico GISEA (Gruppo Italiano per lo Studio di EarlyArthritis), istituito nel 2008, include tutti i casi di poliartrite trattati con biologici nei centri partecipanti allo scopo di fornire informazioni su efficacia e sicurezza a lungo termine, nella real life. La presente sottoanalisi riguarda i soggetti con artrite reumatoide (AR) trattati con tocilizumab (TCZ).

**Materiali e Metodi.** I pazienti inclusi nel registro GISEA sono adulti, con diagnosi di artropatia infiammatoria cronica, trattati con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) e/o biologici secondo linee guida nazionali/internazionali e standard di buona pratica clinica. Il trattamento è stato deciso dal medico indipendentemente dall'inclusione nel registro.

All'inclusione sono state raccolte: caratteristiche demografiche, dati relativi alla malattia al baseline (BL), trattamenti precedenti, comorbidità e manifestazioni extra-articolari. A 6 e 12 mesi dalla diagnosi e annualmente sono state raccolte e archiviate in un database web-based ad accesso limitato le informazioni su terapia e risposta, attività della malattia ed eventi avversi (EA).

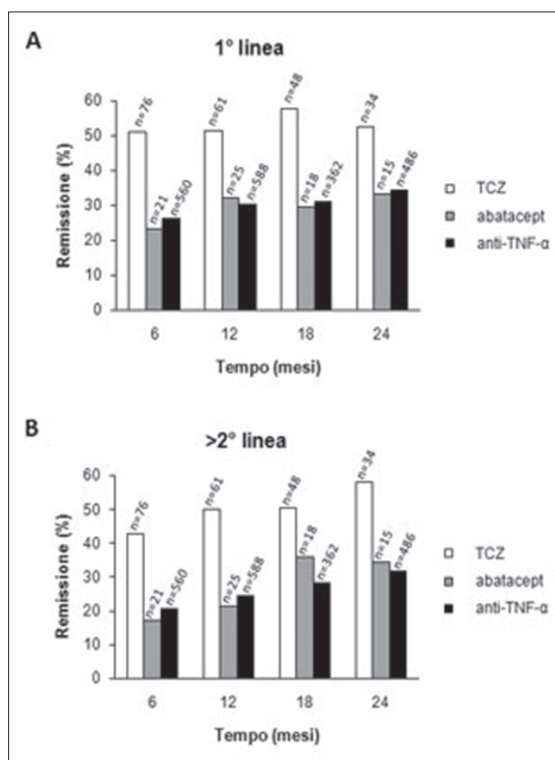
**Risultati.** Dal 1999 al 2015 in 14 centri Italiani sono stati effettuati 7.539 trattamenti con biologici in pazienti con AR (il 62% in prima linea e il 22% in seconda): i più utilizzati sono stati gli anti-tumor necrosis factor TNF- nel 68.8% dei casi (etanercept [31.6%], adalimumab [22.3%] e infliximab [14.7%]), TCZ nell'8.9% e abatacept nel 8.3%.

Al BL, il DAS28 era simile nei diversi gruppi di trattamento (P=0.5006; Tabella I). Tuttavia, la percentuale di soggetti trattati con TCZ in prima linea e in remissione già 6 mesi dopo l'inizio della terapia era 51%, circa il doppio rispetto ad abatacept e agli anti-TNF- , e si è mantenuta invariata anche al follow-up a 2 anni (Fig. 1A).

Analogamente, nelle linee successive, TCZ ha indotto la remissione nel 43% dei soggetti già dopo 6 mesi, 2 volte superiore rispetto ad abatacept ed agli anti-TNF- , e nel 58% dopo 2 anni di terapia (Fig. 1B). Inoltre, a 6 mesi, il 59.3% e il 63.9% dei pazienti trattati, rispettivamente, con TCZ in monoterapia o in combinazione con DMARD aveva ottenuto una risposta EULAR buona, mantenuta a 12 mesi nel 52.6% e nel 58.8% dei casi.

Tabella I - Valore del DAS28 al basale nelle prime linee di trattamento. I valori sono riportati come media + deviazione standard. Il valore di P si riferisce al confronto tra i tre gruppi di trattamento.

Biologico	n	DAS28	p-value
TCZ	231	5.4±1.3	
Abatacept	158	5.2±1.4	0.5006
Anti-TNF-α	3294	5.4±1.5	



**Figura 1** - Percentuale di pazienti in remissione dopo 6, 12, 18 e 24 mesi di trattamento con TCZ, abatacept e agenti anti-TNF-α, usati in prima linea (A) o successivamente (B).

Gli EA più frequentemente registrati con TCZ sono stati infezioni (41.2%), rialzo delle transaminasi (12%) e reazioni al farmaco (10%), mentre eventi cardiovascolari e neoplasie sono stati riportati raramente (3.4% e 1.4% dei casi, rispettivamente).

**Conclusioni.** I dati del registro GISEA comprendono una minoranza di pazienti trattati con TCZ, rispetto a quelli trattati con gli anti-TNF- , data la sua più recente entrata in commercio. Tuttavia, rispetto agli altri biologici, TCZ induce una remissione rapida e duratura in una percentuale maggiore di pazienti, a fronte di un buon profilo di sicurezza, utilizzato sia in monoterapia che in combinazione.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Real world, Tocilizumab.

## NON ADERENZA AI FARMACI ANTIREUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: UNA RICERCA ITALIANA

P112

G. Bianchi<sup>1</sup>, A. Carletto<sup>2</sup>, O.M. Epis<sup>3</sup>, C. Scioscia<sup>4</sup>, A. Semeraro<sup>5</sup>, L. Bazzichi<sup>6</sup>, G. Lapadula<sup>7</sup>, C. Donati<sup>8</sup>, L. Sinigaglia<sup>9</sup>, A. Lo Monaco<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Ospedale La Colletta, Genova; <sup>2</sup>Azienda Ospedaliera, Verona; <sup>3</sup>Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano;

<sup>4</sup>DIM - Sezione di Reumatologia Università degli Studi Aldo Moro, Bari; <sup>5</sup>ASL, Taranto; <sup>6</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria, Pisa;

<sup>7</sup>Ospedale Policlinico e Università, Bari; <sup>8</sup>Roche SpA, Monza; <sup>9</sup>IOG Pini, Milano; <sup>10</sup>Ospedale S. Anna, Ferrara

**Scopo del lavoro.** Nei pazienti con artrite reumatoide (AR) la non aderenza alla terapia, essendo spesso associata a riaccutizzazione di malattia, potrebbe compromettere gli esiti clinici. Obiettivi della ricerca erano ampliare i dati sulla non aderenza al trattamento con farmaci antireumatici modificanti la malattia convenzionali (cDMARD) in Italia e definire il profilo dei pazienti non aderenti.

**Materiali e Metodi.** Questa ricerca rappresenta la seconda parte di un'indagine, condotta dal 3 dicembre 2014 al 6 marzo 2015, su dati autoriferiti e anonimi da pazienti affetti da AR trattati con cDMARD in Italia.

**Risultati.** Sono stati intervistati 1.568 pazienti con AR trattati con cDMARD in 29 centri italiani (donne 73%; età media 55 anni; tempo medio dalla diagnosi di AR: 9 anni; pazienti già in trattamento per altre malattie concomitanti: 58%; 44% in trattamento con cDMARD in monoterapia e 56% con cDMARD associato a biologico). La percentuale di pazienti che ha riferito non aderenza ai cDMARD è stata del 39%, simile tra i soggetti trattati con cDMARD in monoterapia o con biologico. La ragione principale della non aderenza ai cDMARD è stata la dimenticanza (50%) seguita da timore di effetti indesiderati (25%), sensazione di assumere troppi farmaci (17%) e sensazione di sentirsi meglio (13%). È interessante notare che il 34% dei pazienti non aderenti non ha riferito tale mancanza al medico, in particolare i pazienti più giovani (età inferiore a

40 anni). Rispetto alla percentuale complessiva di non aderenza ai cDMARD, la frequenza di quest'ultima è risultata significativamente superiore (67%) nei pazienti che hanno riferito un impatto notevole del trattamento con cDMARD sulla propria vita o la compromissione di alcuni aspetti di essa, come la vita sociale (60%).

Considerando lo stile di vita dei pazienti, la percentuale di non aderenza ai cDMARD è risultata superiore nei pazienti che si prendono cura dei familiari (44%), che hanno un lavoro occasionale/part-time (49%), che praticano raramente sport/hobby (43%), che ricevono aiuto da familiari/caregiver (48%) e che assumono anche corticosteroidi (47%).

**Conclusioni.** I risultati di questa seconda parte della ricerca confermano che tra i pazienti affetti da AR la mancata aderenza ai cDMARD è un fenomeno diffuso (39%). Si tratta inoltre di un fenomeno non riferito al medico in una percentuale notevole di pazienti non aderenti (34%). La non aderenza ai cDMARD sembra essere strettamente correlata all'impatto del trattamento sulla qualità della vita dei pazienti ed è superiore nei pazienti trattati con cDMARD in associazione a un farmaco biologico (40%), nei pazienti più gravi e in quelli trattati con più farmaci. Lo stile di vita sembra essere correlato in misura minore all'aderenza al trattamento.

**Keywords:** Aderenza, Artrite reumatoide, Real world.

## RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE DI REAL-WORLD SULL'USO DI TOCILIZUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P113

R. Foti<sup>1</sup>, R. Mulè<sup>2</sup>, O. Viapiana<sup>3</sup>, D. Margiotta<sup>4</sup>, P. Prandini<sup>5</sup>, G. Pagano Mariano<sup>6</sup>, C. Donati<sup>7</sup>, L. La Grasta<sup>7</sup>, R. Caporali<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Universitario Vittorio-Emanuele, Catania; <sup>2</sup>Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna; <sup>3</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria

Integrata, Verona; <sup>4</sup>Campus Bio-Medico Universitario, Roma; <sup>5</sup>Ospedale Civile, Gavardo; <sup>6</sup>Ospedale Morelli, Reggio Calabria;

<sup>7</sup>Roche SpA, Monza; <sup>8</sup>Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università, Pavia

**Scopo del lavoro.** Questo studio ha valutato la modalità di utilizzo di tocilizumab (TCZ) e la sua efficacia e sicurezza nell'artrite reumatoide (AR) da moderata a grave, nella pratica clinica Italiana.

**Materiali e Metodi.** 25 centri Italiani hanno partecipato a questo studio, parte di ACT-UP studio internazionale, longitudinale, fase IV. L'obiettivo primario consisteva nella valutazio-

ne della proporzione di pazienti che, a 6 mesi dall'inizio della terapia endovenosa con TCZ, stava ancora assumendo il farmaco. Obiettivi secondari includevano: descrizione delle caratteristiche cliniche all'inizio del trattamento, frequenza e ragioni di modifica della dose, efficacia e sicurezza nella pratica clinica. Di 151 pazienti arruolati, 133 che soddisfacevano i criteri revisionati dell'ACR per l'AR sono risultati valutabili

Tabella 1 - Principali parametri clinici dei pazienti con artrite reumatoide da moderata a grave, misurati all'inizio del trattamento (baseline) e dopo 3 e 6 mesi di osservazione. I valori sono stati riportati come media + deviazione standard.

Parametro	Baseline	3 mesi	6 mesi	p*
DAS28	5,4±1,3	3,5±1,2	3,3±1,4	<0,0001
CDAI	30,5±13,6	15,4±10,5	14,5±12,9	<0,0001
TJC28	11,6±7,6	5±4,9	5,3±6,6	<0,0001
SJC28	6,7±5,8	2,7±9,9	2,2±3,1	<0,0001
Valutazione globale dell'attività della malattia da parte del paziente**	58,8±28,9	40,1±26,6	37±27,1	<0,0001
Valutazione globale dell'attività della malattia da parte del medico**	53,3±24,7	32,3±22,3	28±24,2	<0,0001
Valutazione del dolore da parte del paziente**	59,8±28,4	40,4±26,9	35,9±27,1	<0,0001
VES (mm/prima ora)	34,4±27,7	11,3±14,2	13±15,3	<0,0001

\*I valori di p sono stati calcolati mediante il test di Wilcoxon, sui valori al baseline vs 3 e 6 mesi, e sono risultati simili. Abbreviazioni: DAS28 disease activity score based on 28 joint count; CDAI: clinical disease activity index; TJC28: 28 tender joint count; SJC28: swollen joint count; VES: velocità di eritrosedimentazione. \*\*misurato tramite la scala visual analog scale (VAS).

per l'obiettivo primario e 120 per i secondari. Gli esiti primari dello studio sono stati riportati mediante statistica descrittiva; i parametri clinici e di laboratorio sono stati ottenuti al baseline (BL) e dopo 3 e 6 mesi, e sono stati confrontati mediante test di Wilcoxon. I valori mancanti non sono stati sostituiti.

**Risultati.** L'età media dei pazienti (85,7% donne) era 56,5±11 anni, il tempo medio dalla diagnosi era 8,7±8,6 anni. Di 133 soggetti, il 30,1% aveva ricevuto TCZ in monoterapia, mentre il 69,9% in associazione a DMARD convenzionali (il 97% alla dose di 8 mg/kg). Dopo 6 mesi, l'86,5% dei pazienti era ancora in terapia con sTCZ (il 93,9% a 8 mg/kg), mentre il 13,5% lo aveva interrotto per mancanza di efficacia (n=6) o per ragioni di sicurezza (n=9); 2 pazienti avevano poi ripreso la somministrazione. La terapia era stata interrotta nel 3% dei casi per un evento avverso (EA), la dose modificata nel 5,3% dei pazienti per variazioni del peso (n=2) o per un EA (n=3; dopo la risoluzione, 2 soggetti avevano ricominciato TCZ alla dose di 8 mg/kg). Dopo 6 mesi, dei 120 pazienti valutabili, l'81,7% aveva avuto una riduzione significativa, già evidente a 3 mesi, in tutti i parametri di attività della malattia (Tab. I). L'81,7% aveva avuto una risposta EULAR buona o moderata, e il 51,7%, il 27,5% e il 12,5% avevano raggiunto, rispettivamente, una risposta ACR 20, 50 e 70. Inoltre il Health Assessment Questionnaire-Disability Index era clinicamente migliorato nel 45,8% dei casi.

Complessivamente, il 37,5% dei pazienti aveva riportato 95 EA, il 30,5% dei quali considerato collegato a TCZ: i più frequenti neutropenia (17,2%) e ipercolesterolemia (10,3%). So-

no stati riportati due EA seri, uno giudicato indipendente da TCZ e l'altro dovuto a cause sconosciute. Non si è verificato alcun caso di morte.

**Conclusioni.** Nella pratica clinica italiana, TCZ ha dimostrato un effetto rapido e benefico nei pazienti con AR da moderata a grave, con un buon profilo di sicurezza.

**Keywords:** Artrite, Tocilizumab, Real world.

## RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE SULL'UTILIZZO DEI BIOLOGICI IN MONOTERAPIA O IN COMBINAZIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, NELLA PRATICA CLINICA ITALIANA: LO STUDIO ARMONIA

P114

R. Caporali<sup>1</sup>, M. Galeazzi<sup>2</sup>, G. Pagano Mariano<sup>3</sup>, E. Bruschi<sup>4</sup>, A. Gabrielli<sup>5</sup>, M. Govoni<sup>6</sup>, C. Donati<sup>7</sup>, L. La Grasta<sup>7</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS S. Matteo e Università, Pavia; <sup>2</sup>Policlinico Le Scotte, Siena; <sup>3</sup>Ospedale Morelli, Reggio Calabria;

<sup>4</sup>Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; <sup>5</sup>Ospedali Riuniti, Ancona; <sup>6</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara;

<sup>7</sup>Roche SpA, Monza; <sup>8</sup>Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

**Scopo del lavoro.** Dati da registri indicano che il 30% dei pazienti con artrite reumatoide (AR) trattati con biologici ricevono una monoterapia; scarse le informazioni su questa strategia nella pratica clinica italiana. Abbiamo analizzato i fattori che guidano la scelta dei biologici in monoterapia o in combinazione con i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD); inoltre abbiamo valutato il tasso di persistenza in monoterapia con tocilizumab (TCZ) ed efficacia e sicurezza nel tempo.

**Materiali e Metodi.** ARMONIA è uno studio osservazionale multicentrico di pazienti con AR da moderata a grave. La prima fase retrospettiva in soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di un biologico (monoterapia o combinazione) identificava i fattori che influenzavano la scelta della strategia utilizzata; la seconda fase longitudinale seguiva i pazienti che già ricevevano monoterapia con TCZ, per 18 mesi o fino a interruzione. Dopo aver valutato la percentuale di soggetti ancora in monoterapia con TCZ a 18 mesi dall'inizio del trattamento e il suo legame a specifiche variabili, sono state studiate efficacia e sicurezza.

**Risultati.** 304 pazienti (84,5% donne) arruolati in 29 centri da maggio 2013 a gennaio 2014. Età media: 58,4±11,8 anni, durata media dell'AR: 12±7,3 anni. 78% dei pazienti presenta-

vano comorbidità; 57,8% positivi per fattore reumatoide e 65,5% per anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato; 50% aveva ricevuto un biologico in monoterapia (37,5% di questi dopo un altro biologico) e questa costituiva la prima linea terapeutica nel 46,7% dei casi. Le ragioni principali del cambio verso una monoterapia erano insufficiente efficacia del DMARD (44,7%) o intolleranza a quest'ultimo (27%), e la prescrizione era associata alla presenza di comorbidità e al numero di precedenti terapie biologiche. Nessuna differenza significativa nei parametri clinico-demografici veniva osservata tra pazienti in monoterapia o combinazione. Il biologico più usato in monoterapia era TCZ (68,4% dei casi, poi entrati nella fase longitudinale). Dopo 18 mesi l'88,5% dei pazienti stava ancora ricevendo TCZ in monoterapia, mentre l'11,5% l'aveva interrotto per mancanza di efficacia (n=6) o per eventi avversi (EA, n=2). Non veniva riscontrata alcuna associazione tra persistenza in TCZ e durata di AR, terapia con corticosteroidi, biologici e DAS28, ma dopo 18 mesi i pazienti in TCZ presentavano una riduzione media della dose di steroidi da 5,8±3,6 a 4±1,9. Infine, l'11,5% dei soggetti aveva riportato almeno un EA collegato a TCZ (più frequenti: malattie emopoietiche [6,7%] e infezioni [2,9%]). Solo 2,9% dei pazienti avevano interrotto permanentemente TCZ.

**Conclusioni.** Nella real life una risposta inadeguata ai DMARD influenza maggiormente la scelta di utilizzo in monoterapia o in combinazione di un biologico per AR moderata/grave. In linea con le raccomandazioni EULAR TCZ è il biologico più usato in monoterapia. L'alta persistenza in terapia a 18 mesi conferma il suo valore nella pratica clinica.

**Keywords:** *Artrite, Biologici, Tocilizumab.*

## PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE AL BASALE E DOPO 1 ANNO DI TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI. DATI DI UN SINGOLO CENTRO.

P115

M. Verde, L. Meo, V. D'Abrosca, I. Pantano, G. Cuomo

*UO Reumatologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Napoli*

Diversi studi in letteratura descrivono un'alta prevalenza di sindrome metabolica (MetS) in pazienti con artrite reumatoide (AR), 30% in Chung et al. in pazienti con artrite reumatoide in fase precoce rispetto al 42% in pazienti con una lunga durata di malattia. Il nostro studio ha per obiettivo di valutare la prevalenza della MetS in una coorte di pazienti con AR in un singolo centro e di correlare la stessa con le caratteristiche cliniche epidemiologiche dei pazienti al basale e dopo 1 anno di terapia con farmaci biologici.

Lo studio è stato disegnato in modo retrospettivo, estrapolando i dati di pazienti di AR dal 2004 al 2014. Sono stati valutati al basale e dopo 1 anno caratteristiche epidemiologiche (sesso, età), e caratteristiche cliniche (sieropositività per il fattore reumatoide, durata di malattia, attività, disabilità, e co-morbidità), tutte correlate con la presenza di MetS. La MetS è stata valutata secondo la definizione della National-Cholesterol-Educational Program-Adult-Treatment-PanellI: circonferenza del giro vita: maggiore o uguale a 102 cm negli uomini e 88 cm nelle donne; livelli di trigliceridi: maggiore/uguale a 150 mg/dl; livelli di colesterolo HDL: minore di 40 mg/dl negli uomini e di 50 mg/dl nelle donne; pressione sanguigna: maggiore/uguale a 130/85 mmHg; glicemia a digiuno: maggiore/uguale a 100 mg/dl.

Sono stati valutati i dati di 168 pazienti di AR (147 femmine, 87.5%; età media 55.5 (ds 10) mediana 56 (range: 21-77); positività al fattore reumatoide 64%; durata di malattia media 15

(ds: 9.7) mediana 14 (range 0.5-42), con attività di malattia moderata-alta al basale DAS28VES 3.8 (ds1.7), disabilità media 1.2 (ds: 0.8). La prevalenza della MetS al basale era del 29.7% (50/168 pazienti) vs il 18% (12/70 dei soggetti normali) con una correlazione al limite della significativa ( $p=0.051$ ) e correlava con la presenza del fattore reumatoide ( $\rho: -0.33; p=0.0008$ ) non altre correlazioni. Dopo 1 anno di trattamento con farmaci biologici, si erano avuti 8 nuovi casi di MetS, ma 12 pazienti avevano migliorato 1 dei parametri della MetS per cui non soddisfacevano più i criteri (MetS-).

Secondo il tipo di trattamento i pazienti furono suddivisi in tre gruppi: 1. Anti-TNF, 2. Tocilizumab, 3. Abatacept. Gli 10 pazienti con una MetS- dopo 1 anno erano stati sottoposti a 9 pazienti con anti-TNF, 1 con abatacept, 1 con tocilizumab ed avevano una durata di malattia significativamente breve rispetto ai pazienti di nuova diagnosi di MetS, trattati 6 con anti-TNF e 2 con abatacept ( $p=0.0005$ ).

Il nostro studio conferma la alta prevalenza della MetS nella popolazione di AR e la correlazione con la presenza del fattore reumatoide. Emerge però che i pazienti trattati con biologici possono avere un miglioramento della MetS soprattutto quelli che hanno una durata di malattia breve; questi dati devono essere confermati con casistiche più ampie.

**Keywords:** *Sindrome metabolica, Artrite reumatoide, Farmaci biologici.*

## VALUTAZIONE DEGLI EVENTI CEREBRO E CARDIOVASCOLARI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA AR

P118

C. Campochiaro<sup>1</sup>, P. Aiello<sup>1</sup>, A. Berti<sup>1</sup>, G. Cavalli<sup>1</sup>, M. Spartera<sup>2</sup>, C. Godino<sup>2</sup>, A. Margonato<sup>2</sup>, M.G. Sabbadini<sup>1</sup>, E. Baldissera<sup>1</sup>, L. Dagna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Medicina Interna ad Indirizzo Immunologico Clinico. IRCCS San Raffaele, Milano;

<sup>2</sup>Unità di Cardiologia, IRCCS San Raffaele, Milano

**Scopo del lavoro.** L'artrite reumatoide (AR) è associata ad un ampio spettro di manifestazioni cardiovascolari (1). L'aterosclerosi ha un impatto fondamentale nei pazienti affetti da AR e contribuisce sostanzialmente alla loro mortalità (2). Le cause di questa accelerata aterosclerosi nell'AR non sono ancora state chiarite ed i fattori di rischio tradizionali non spiegano l'eccesso di mortalità per cause cardiovascolari riscontrato (3). I meccanismi immunologici e l'infiammazione sembrano giocare un ruolo fondamentale (4). I pazienti con AR sembrano avere un decorso peggiore degli eventi coronarici con aumentata ricorrenza degli eventi e maggiori indici di mortalità, sebbene la letteratura riguardante questo dato sia discordante (5, 6). Lo scopo del lavoro è valutare la presenza di eventi cerebro e cardiovascolari maggiori (MACCE) in pazienti affetti da AR sottoposti o meno a procedure di rivascularizzazione.

**Materiali e Metodi.** 936 pazienti sono stati valutati in maniera retrospettiva per quanto riguarda la presenza di fattori di rischio cardiovascolari classici, l'attività dell'AR valutata con il DAS28 nei 6 mesi precedenti l'evento cardiovascolare, il tipo di procedura di rivascularizzazione eseguita e la presenza di successivi eventi cardiovascolari maggiori. 53 pazienti sono stati identificati come affetti da coronaropatia. Gli eventi MACCE sono stati definiti come: morte per qualsiasi causa, morte per causa cardiaca, evento cerebrovascolare, infarto del miocardio, necessità di rivascularizzazione.

**Risultati.** il 5.6% dei pazienti con AR era affetto da cardiopatia ischemica. I pazienti affetti da cardiopatia ischemica avevano un'età media più elevata (75+9), erano più frequente-

mente uomini (53%) e con durata di malattia significativamente maggiore ai pazienti non coronaropatici (15+10 anni vs 11+8). 32 pazienti sono stati sottoposti a rivascularizzazione percutanea, 10 ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico e 11 solo ad ottimizzazione della terapia medica. Nei pazienti che sono stati sottoposti a procedura di rivascularizzazione percutanea, l'evento cardiovascolare precedeva la diagnosi di AR nel 28%, mentre era successivo nel 72% dei casi; inoltre in questo sottogruppo un successivo evento MACCE è stato registrato nel 78% dei pazienti con evento cardiovascolare indice prima della diagnosi di AR. Nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione il sottogruppo con successivi eventi MACCE aveva un valore mediano di DAS28 superiore a rispetto al gruppo MACCE negativo (5.69 vs 3.92) sebbene non statisticamente significativo. Valutando il DAS28 come variabile qualitativa (remission, low disease activity, moderate disease activity, high disease activity) gli eventi MACCE successivi si sono registrati nel 46% dei casi nei pazienti con high disease activity.

**Conclusioni.** I pazienti affetti da AR hanno maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e nel caso di evento cardiovascolare acuto precedente la diagnosi di AR o di attività di malattia elevata nei 6 mesi precedenti l'evento cardiovascolare, presentano una prognosi peggiore con maggior incidenza di successivi eventi MACCE.

**Keywords:** *Rischio cardiovascolare, Artrite reumatoide, Infarto miocardico.*

## EFFICACIA DEL COUNSELING NELLE MALATTIE CRONICHE REUMATICHE. RISULTATI PRELIMINARI DEL PROGETTO FENICE.

P119

S. Middei<sup>1</sup>, S. Pasqualucci<sup>1</sup>, L.S. Martin Martin<sup>2</sup>, R. Caratelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Responsabile Progetto Fenice, Roma; <sup>2</sup>UOD di Medicina Interna, Albano Laziale, RM; <sup>3</sup>UOD di Medicina Interna, Velletri, RM

**Introduzione.** Negli ultimi anni ci sono stati enormi sviluppi nella terapia delle malattie reumatiche. L'avvento dei nuovi DMARDs sintetici e biologici, la sintesi di diversi COX 2, i nuovi vasodilatatori o i diversi condroprotettori. I risultati clinici sono stati entusiasmanti, ma il rovescio della medaglia è stato l'aumento esorbitante della spesa sanitaria e degli effetti collaterali. La terapia centrata sul farmaco ci ha fatto trascurare leggermente l'obiettivo fondamentale di ogni intervento terapeutico: il miglioramento della qualità di vita del paziente. Il sostegno emotivo tramite tecniche di Counseling rappresenta un approccio molto efficace nelle malattie croniche. Lo scopo di questo studio preliminare è stato valutare le variazioni della qualità della vita dei pazienti affetti da malattie reumatiche seguiti con colloqui di Counseling in gruppo per il sostegno emotivo.

**Pazienti e Metodi.** Sono stati invitati 24 pazienti affetti da diverse malattie di tipo reumatico: artrosi, artrite, fibromialgia e connettiviti. I pazienti sono stati informati dello scopo dello studio, del programma terapeutico organizzato e della modalità di colloqui di Counseling in gruppo per il sostegno emotivo da

eseguire. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato alla partecipazione allo studio ed al trattamento dei dati personali.

Nel primo incontro i pazienti hanno compilato in maniera autonoma il questionario SF-36; successivamente si sono svolti con cadenza quindicinale i colloqui di Counseling in gruppo per il sostegno emotivo per un periodo di 4 mesi. Alla fine del periodo di studio i pazienti hanno compilato nuovamente in maniera autonoma il questionario SF-36. Durante il periodo di studio è stato chiesto ai pazienti di non modificare la terapia in atto se non strettamente necessario e dietro consiglio del reumatologo di fiducia.

**Risultati.** Dei 24 pazienti arruolati, hanno completato lo studio 18 pazienti. Nei pazienti si è verificato un importante miglioramento della qualità di vita, senza alcuna variazione della terapia impostata dallo specialista, come dimostrato dalla riduzione statisticamente significativa del punteggio globale SF-36. In particolare si è verificato un notevole miglioramento negli item 1, 23-28 e 32. I pazienti hanno espresso una grande soddisfazione per la modalità di svolgimento degli incontri e

per la possibilità data loro di esprimere il loro stato emotivo legato alla patologia cronica di base.

**Conclusioni.** In questo studio pilota, i colloqui di Counseling in gruppo per il sostegno emotivo si sono dimostrati estremamente efficaci nei pazienti con malattie reumatiche croniche, con un miglioramento notevole della qualità della vita e con costi estremamente contenuti. Sarà molto utile uno studio con un maggior numero di pazienti divisi per gruppi di patologie al fine di valutare l'efficacia del Counseling di gruppo nelle diverse malattie reumatiche.

**Keywords:** *Counseling, Malattie reumatiche, Terapia.*

## TERAPIE: CONOSCKERLE PER SEGUIRLE AL MEGLIO

P120

U. Viora, R. Giannelli, T. Perinnetto, S. Tonolo, G. Voltan  
ANMAR Italia, Roma

Un aspetto fondamentale nel percorso di cura del malato, in particolare con malattie muscolo scheletriche, è l'aderenza alle terapie: aderire alla terapia significa assumere il farmaco prescritto e farlo in modo corretto. È quindi indispensabile conoscere bene ciò che si assume.

L'attuale carenza di informazione sui medicinali utilizzati è evidente: occorre predisporre materiale apposito che soddisfi le esigenze dei malati.

**Obiettivi.** Appurare cosa i malati sanno dei farmaci che assumono e se conoscono le differenze tra originatori ed equivalenti. Accertare quali informazioni ritengono necessarie sulle terapie. Trattandosi di malati che assumono anche farmaci "biologici", approfondire la conoscenza dei biosimilari e conoscere le richieste di informazione che giungono dal campo su questo argomento.

**Metodi.** In collaborazione con Cittadinanza Attiva - curatrice del fund raising per lo svolgimento del progetto - AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), FARE (Federazione delle Associazioni Regionali degli Economisti e Provveditori della Sanità), SIDeMAST (Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse), SIFO (Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri) ed Associazioni di Pazienti tra cui ANMAR, hanno predisposto un questionario di 47 domande suddivise in 7 sezioni (Tabella I) da somministrare on line a pazienti e familiari.

Le Associazioni dovevano inoltre invitare iscritti o simpatizzanti alla compilazione del questionario, raggiungibile con link sul sito internet di Cittadinanzattiva e delle varie Associazioni.

**Risultati.** Dall'1/8 al 30/9/2014 sono stati raccolti 732 questionari, 619 validi per l'analisi.

Hanno risposto entrambi i sessi (51% maschi; 49% femmine),

Tabella I - Sezioni in cui è suddiviso il questionario.

Domande generali
Terapia
Farmaco equivalente
Farmacovigilanza
Cure transfrontaliere
Farmaci biologici e biosimilari
L'assistenza farmaceutica che vorrei

in maggioranza tra i 20 e i 60 anni, provenienti da Nord (46.3%), Sud/Isole (41.3%) e Centro (12.4%) Italia.

Il 24.8% assume 2 farmaci al giorno, il 28.9% ne prende 3, il 10.5% 4 o più; il 20% dimentica di assumere la terapia e 1 su 7 sbaglia il dosaggio dei farmaci.

L'11% sospende volontariamente o non intraprende la terapia: nel 32% dei casi perché le informazioni fornite dal prescrittore sono poco chiare.

**Conclusioni.** Farmaci equivalenti: il grado di conoscenza è alto (il 24% ne dà una corretta definizione), riconosciuti dal prezzo più basso (solo il 30.7% dalla dicitura sulla confezione). Solo il 31% è disposto a sostituire i farmaci in uso con quelli equivalenti. Biosimilari: la situazione è completamente diversa. Il 46% assume terapie biologiche, ma solo il 19% sa che cos'è un farmaco biosimilare e appena il 4% dice di assumerne uno. Ciò che il paziente vuole conoscere sui farmaci: profilo di sicurezza (biologico 58.4%, biosimilare 69.1%); effetti collaterali (47.7 e 48.2%). Limitatamente ai biosimilari: nome del farmaco, modalità di somministrazione e perché si è deciso di sostituire il biologico.

**Keywords:** *Biosimilari, Conoscenza, Pazienti.*

## ADERENZA ALLA TERAPIA: UNA NECESSITÀ PER UNA SUA REALE EFFICACIA ESTRAPOLAZIONE DI ALCUNI DATI DAL “PROGETTO MOSAICO”

P121

U. Viora, R. Giannelli, T. Perinetti, S. Tonolo, G. Voltan  
ANMAR Italia, Roma

Aderire alla terapia significa assumere i farmaci previsti (o fare quanto consigliato) ed assumerli (o farlo) bene. La non aderenza è una delle principali cause di inefficacia delle terapie, specie per le patologie croniche che hanno fasi di remissione con sintomatologia silente, ma persistenza di malattia che deve essere mantenuta sotto controllo. Ed è anche fonte di spreco di risorse. Parlandone con medici e malati, avevamo la sensazione che la percezione dei primi in tema di aderenza fosse notevolmente diversa dalla realtà.

Con il contributo incondizionato di ABBVIE e la collaborazione di Doxapharma, abbiamo condotto un'indagine sull'aderenza alle terapie da parte dei malati reumatici e sul percepito in tale argomento da parte dei reumatologi curanti.

**Obiettivo.** Determinare l'aderenza dei pazienti con malattie reumatiche alle terapie, con DMARDS e “biologici” indifferentemente; verificare se il percepito dei medici in tema di aderenza è vicino al reale; valutare le cause della non aderenza.

**Metodi.** Doxapharma ha predisposto due questionari: uno di 72 domande per i pazienti ed uno di 42 per i reumatologi, entrambi da somministrare contemporaneamente tra Giugno e Settembre 2014 via web (link dai siti istituzionali di ANMAR e delle Associazioni Regionali aderenti) ed in cartaceo (grazie ai volontari delle Associazioni, che ne hanno anche curato il ritiro). La valutazione dell'aderenza - sommatoria di compliance (capacità di assumere i farmaci secondo quantità e modalità prescritte) e persistenza (capacità di assumere la terapia per tutto il tempo indicato) - è stata fatta tramite Morisky Medication Adherence Scale - 8 items (MMAS-8).

**Risultati.** Questionari validi: 295 pazienti (49% Nord, 15% Centro e 36% Sud Italia) e 117 reumatologi (52% Nord, 28% Centro e 20% Sud Italia). I pazienti avevano AR (62%), APS (21%), SA (10%) e Spondiloartrite (7%).

L'aderenza è risultata adeguata nel 64% dei pazienti (alta 33% + media 31%) e bassa nel 36%, mentre secondo i medici era adeguata nel 75% dei casi.

I pazienti in terapia “biologica” risultano più aderenti di quelli che assumono DMARDS.

In dettaglio, solo il 74.8% dei pazienti è persistente nella terapia (83% e 76% per i medici, rispettivamente se assumono farmaci “biologici” o DMARDS).

Favoriscono l'aderenza:

- adeguato supporto da medici e personale sanitario;
- soddisfazione per le informazioni ricevute (attenzione: i pazienti insoddisfatti oscillano tra il 33% ed il 70%);
- la migliore QoL (i “biologici” la migliorano significativamente rispetto ai DMARDS);
- assunzione della terapia facile e sicura;
- soddisfazione per la terapia (nei “biologici” è superiore alle terapie tradizionali).

**Conclusioni.** I dati presentati, estrapolazione dei dati relativi ad una sola delle tre popolazioni di malati e medici intervistati, confermano che la non aderenza alla terapia è un fenomeno assai presente e che il medico non riesce ad averne un quadro realistico.

**Keywords:** Aderenza, Compliance, Persistenza.

## PDTA NAZIONALE NELLE MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE ED AUTOIMMUNI

P122

U. Viora, R. Giannelli, T. Perinetti, S. Tonolo, G. Voltan  
ANMAR Italia, Roma

La partecipazione dei malati ai processi decisionali in tema di politiche sanitarie è in Italia ancora allo stato di start up: secondo l'HTA il loro coinvolgimento è un must, ma all'atto pratico vengono chiamati solo per ratificare decisioni già assunte o documenti redatti in veste definitiva.

La legislazione italiana considera i PDTA uno degli strumenti di governo delle politiche sanitarie più innovativi.

In collaborazione con Cittadinanzattiva, ANMAR si è fatta promotrice di un tavolo di lavoro che con la partecipazione di tutti gli stake holders ed in un arco di tempo ragionevole, producesse un PDTA di indirizzo a livello nazionale in termini di diagnosi, terapia ed assistenza del paziente con malattie reumatiche.

**Obiettivo.** Stilare un documento - condiviso da società scientifiche interessate alle patologie reumatiche (in primis MMG, Reumatologi e Fisiatri), farmacisti, rappresentanti delle principali associazioni di stake holders, Ministero della Salute, AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari regionali), AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco) ed Assessorati alla Sanità di alcune Regioni - che rappresenti un superamento delle linee guida di trattamento ed indichi i principi su cui riformare l'assistenza dei malati reumatici in Italia.

**Metodi.** Grazie alla collaborazione di Cittadinanzattiva - che

ha curato anche il fund raising necessario allo svolgimento del progetto - si è attivato un tavolo di lavoro che si è riunito a Roma tra la fine del 2013 e la prima metà del 2014.

Al tavolo sono stati invitati e sono intervenuti: Cittadinanzattiva e ANMAR (malati); CROI - Collegio dei Reumatologi Ospedalieri, SIR - Società Italiana di Reumatologia, AIFI - Associazione Italiana Fisioterapisti, AIR - Assistenza Infermieristica Reumatologica, FIMMG - Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, SIMFER - Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa, SIMG - Società Italiana di Medicina Generale (Medici e Infermieri); Ministero della Salute, AGENAS, ANMDO - Associazione Nazionale Medici delle Direzioni Ospedaliere, FIASO - Federazione Italiana delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere, Regione Piemonte, Regione Sicilia, Regione Toscana, SIHTA - Società Italiana di Health Technology Assessment, SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (STAKE HOLDERS).

Dopo ciascuno dei 4 incontri, ad ogni componente (medica, pazienti, istituzioni) veniva affidato l'incarico di sviluppare le parti del documento di sua competenza. Ogni elaborato veniva condiviso su Dropbox e sottoposto all'approvazione (o richiesta di modifica) degli altri componenti del tavolo, fungendo da punto di partenza per i lavori della riunione successiva.

**Risultati.** Nel Luglio 2014, approvato il documento definitivo, si è affidata ad ANMAR, vista la disponibilità e la competenza in merito dei suoi rappresentanti, la stesura della flow chart riepilogativa, la cui versione definitiva è frutto del consueto percorso di condivisione.

**Conclusioni.** Il documento, presentato a Rimini il 29/11/2014 nel corso del 51° Congresso Nazionale SIR - 17° Congresso Nazionale CROI, è stato portato all'attenzione della Conferenza Stato Regioni nel Maggio 2015.

**Keywords:** *PDTA, Condivisione, Collaborazione.*



## P123 - P138 CASI DIFFICILI IN REUMATOLOGIA (1)

### EFFICACIA DELLA TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA NEL TRATTAMENTO DEL NEURO-BEHÇET REFRAATTARIO AD ALTRE TERAPIE

P123

A. Vitale<sup>1</sup>, G. Lopalco<sup>2</sup>, F. Iannone<sup>2</sup>, M. Galeazzi<sup>1</sup>, L. Cantarini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Università degli Studi di Siena;

<sup>2</sup>Dipartimento interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari

**Scopo del lavoro.** Azatioprina, methotrexate e corticosteroidi sono raccomandati come trattamento di prima linea nel trattamento del neuro-Behçet. Per i pazienti ad alto rischio, invece, è raccomandato l'impiego di ciclofosfamide per via endovenosa e dosi più elevate di corticosteroidi, ma il trattamento con ciclofosfamide può avere numerosi effetti collaterali e essere anche inefficace. D'altra parte, la ciclosporina può avere di per sé un'azione neurotossica. Gli agenti biotecnologici, invece, ad oggi sono stati proposti in casi isolati e in piccolo gruppi di pazienti. Riportiamo in questa sede due pazienti con neuro-Behçet che hanno risposto in maniera ottimale al trattamento con immunoglobuline somministrate per via endovenosa (IVIG).

**Materiali e Metodi.** Durante gli ultimi 4 anni abbiamo trattato due pazienti di sesso femminile (di 26 e 32 anni) affetti da malattia di Behçet (MB) con coinvolgimento neurologico parenchimale e non responsivi alla terapia convenzionale. La tabella I esplica meglio le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei due pazienti in questione. Tra gli altri sintomi, venivano riportate parestesie periferiche, ipostenia, cefalea e incontinenza sfinterica. Gli esami di laboratorio mostravano un incremento anche spiccato degli indici di flogosi e l'HLA-B51 era positivo in entrambi i casi. Le immagini di (RM) mettevano in evidenza lesioni multiple vascolari e parenchimali suggestive di interessamento neurologico cerebra-

Tabella 1

	Paziente 1	Paziente 2
Genere	Femminile	Femminile
Età alla prima visita	32 anni	26 anni
Età all'esordio di malattia	31 anni	22 anni
HLA-B51	Positivo	Positivo
Coinvolgimento legato al morbo di Behçet	Neurologico	Neurologico
	Oculare	Oculare
	Mucocutaneo	Gastrointestinale
		Mucocutaneo
Precedenti terapie adottate		Febbricola
	Colchicina 1 mg/die	Prednisone 75 mg/die
	Prednisone 50 mg/die	Ciclosporina 2,5 mg/kg die
	Ciclosporina 2,5 mg/kg die	Aziatioprina 2,5 mg/kg die
	Aziatioprina 2,5 mg/kg die	Mesalazina 2,5 mg/kg die
	Ciclofosfamide per os 3 mg/kg die	

le e del midollo spinale. L'esame del liquido cefalorachidiano non era suggestivo di altre patologie del sistema nervoso centrale. Vista la scarsa risposta alle terapie precedenti, anche sulla base delle poche evidenze presenti in letteratura, iniziavamo una terapia con IVIG alla dose 400 mg/kg/die per cinque giorni al mese.

**Risultati.** Già dopo il primo ciclo di trattamento, il nostro paziente ha mostrato una remissione della malattia quasi completa di tutte le manifestazioni neurologiche oltre alla risoluzione degli altri sintomi legati alla MB (gastrointestinali, mucocutanei) e alla normalizzazione degli indici di flogosi. Dopo un periodo di follow-up di 48 mesi per il primo paziente e di 6 mesi per il secondo, non venivano riportate ulteriori ricadute neurologiche o delle altre manifestazioni connesse alla MB. Inoltre, i corticosteroidi venivano sospesi già pochi mesi dopo l'inizio della terapia e gli indici di flogosi, controllati mensilmente, restavano persistentemente entro i range di normalità. Inoltre, non venivano registrati eventi avversi legati alla somministrazione di IVIG.

**Conclusioni.** Sebbene siano necessari ulteriori studi su casistiche più ampie, la terapia con IVIG può rappresentare un'efficace opzione aggiuntiva per il trattamento dei pazienti affetti da neuro-BD con manifestazioni gravi e resistenti alle terapie convenzionali.

**Keywords:** *Neuro-Behcet, Immunoglobuline, Approcci terapeutici alternati.*

## LESIONI DESTRUENTI DELLA LINEA MEDIANA: "EXPANDING THE SPECTRUM OF IGG4-RELATED DISEASE"

P124

C. Campochiaro<sup>1</sup>, M. Lanzillotta<sup>1</sup>, E. Bozzalla Cassione<sup>1</sup>, A. Berti<sup>1</sup>, G.A. Ramirez<sup>1</sup>, L. Ferrario<sup>1</sup>, M. Biafora<sup>2</sup>, R. Milani<sup>3</sup>, G. Arrigoni<sup>4</sup>, M. Trimarchi<sup>2</sup>, M.G. Sabbadini<sup>1</sup>, E. Della Torre<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Unità di Medicina Interna ad indirizzo Immunologico, Milano;

<sup>2</sup>IRCCS San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Unità di Otorinolaringoiatria, Milano; <sup>3</sup>IRCCS San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Servizio di Immuno-ematologia, Milano; <sup>4</sup>IRCCS San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Unità di Anatomia Patologica, Milano

**Scopo del lavoro.** Le Lesioni Destruenti della linea Mediana (MDL) sono caratterizzate da progressiva erosione del setto nasale, seni paranasali e/o palato. Diverse condizioni possono causare MDL. Scopo del presente lavoro è descrivere 3 casi di MDL causati da Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD).

**Materiali e Metodi.** Tre pazienti con perforazione del setto nasale sono stati valutati mediante indagini sierologiche, microbiologiche, e radiologiche al fine di identificare la causa di MDL. In tutti i pazienti sono stati dosati i livelli di plasmablasti circolanti (PBL) (CD19+CD27+CD38 bright) mediante analisi in citometria su sangue periferico. L'analisi istologica è stata condotta con studi in ematossiline-eosina, immunistochimica e biologia molecolare.

**Risultati.** Tre donne di 30, 54 e 78 anni sono state valutate per un'erosione progressiva del setto nasale condizionante senso d'ostruzione nasale, epistassi, e anosmia. Una paziente presentava anche erosione del palato duro e una un esoftalmo destro. Alla TC massiccio facciale tutti i casi presentavano perforazione settale e anomalie dei seni paranasali (ispessimento mucoso e/o erosioni ossee). Alla RMN orbite ed encefalo una paziente presentava uno pseudotumor retrorbitario destro e una un quadro di pachimeningite frontale. Alla FDG-PET la paziente con coinvolgimento orbitario presentava captazione a livello di due noduli polmonari, linfonodi mediastinici e due noduli sottocutanei. Tutte le pazienti presentavano incremento di VES e PCR, negatività di ANA, ANCA, FR, ENA e normalità di C3 e C4; due casi presentavano elevazione di IgG4 sieriche

(151 e 2180 mg/dL - valore normale <140 mg/dL) e IgE totali (238 e 120 UI/mL). I PBL erano elevati in tutte le pazienti (media 5.590 cell/mL, valore normale 1 - 650 cell/mL). Gli esami sierologici e colturali su tampone nasale hanno escluso processi infettivi. L'esame istologico della mucosa nasale ha escluso processi neoplastici e granulomatosi, evidenziando un quadro di fibrosi massiva con marcato infiltrato di plasmacellule IgG4+ (>100/HPF) e un rapporto "plasmacellule IgG4+/IgG4+" >40%. In tutti e 3 i casi è stata quindi posta diagnosi di IgG4-RD. Nella paziente con sola perforazione nasale non è stata imposta alcuna terapia preferendo un attento monitoraggio. Nella paziente con coinvolgimento extracranico è stata imposta una terapia con prednisone orale 0.6 mg/kg. Nella paziente con associata pachimeningite, la terapia orale è stata preceduta da 3 boli di 1 gr di metilprednisolone. Nella paziente con esteso coinvolgimento sistemico, la malattia si è dimostrata strettamente dipendente dal cortisone e, dopo fallimento di azatioprina e methotrexate, utilizzati come agenti risparmiatori di steroide, è stata iniziata terapia con rituximab.

**Conclusioni.** Le MDL rappresentano entità clinico-patologiche di difficile definizione e gestione. Il nostro lavoro dimostra che la IgG4-RD deve essere presa in considerazione come nuova possibile diagnosi differenziale dei casi di MDL. Un accurato esame istologico rimane fondamentale per una corretta diagnosi e per un corretto approccio terapeutico.

**Keywords:** *IgG4-RD, Midline destructive lesion, Plasmoblasti.*

## VALUTAZIONE PRELIMINARE SULL'EFFETTO DI RITUXIMAB NELLA SCLEROSI SISTEMICA CON IMPEGNO CUTANEO E POLMONARE. DESCRIZIONE DI DUE CASI.

P125

A. Iuliano, F. Ceralli, G. Minisola

UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

**Background.** Nella terapia della Sclerosi Sistemica (SSc), con o senza interessamento interstiziale, non è ancora ben definito l'indirizzo terapeutico da seguire. Le terapie immunosoppressive (methotrexate e ciclofosfamide) comunemente utilizzate non hanno dato prove di sicura efficacia. Recentemente alcuni trials randomizzati e controllati, così come vari case report, hanno evidenziato l'efficacia del rituximab (RTX) nelle forme di SSc con importante coinvolgimento cutaneo e polmonare. Presso la nostra Scleroderma Clinic sono attualmente seguiti oltre cento pazienti affetti da SSc; riportiamo i casi di due donne affette da SSc con grave impegno sistemico che hanno effettuato terapia con RTX.

**Caso clinico 1.** Paziente di 63 anni affetta da circa venti anni da SSc. All'esame obiettivo si evidenziava una facies tipicamente sclerodermica, fibrosi della cute delle mani, delle braccia e delle gambe con Rodnan Skin Score modificato (MRSS) pari a 33. L'HRTC (Tomografia Computerizzata ad alta Risoluzione) mostrava un quadro di fibrosi polmonare con aspetti di "polmone ad alveare". Le Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR) evidenziavano insufficienza ventilatoria restrittiva di grado moderato (TLC 60%). Gli esami anticorpali mostravano positività degli ANA (pattern omogeneo/nucleare) e degli ENA (Scl70). La capillaroscopia rivelava uno Scleroderma pattern "active". La paziente era in terapia con ilprost.

**Caso clinico 2.** Paziente di 36 anni affetta da SSc da circa dieci anni. All'esame obiettivo la paziente presentava una facies

tipicamente sclerodermica, ulcere acrali delle dita delle mani, fibrosi della cute delle mani, delle braccia e delle gambe con MRSS pari a 35. L'HRTC mostrava "aree di ground glass". Le PFR evidenziavano insufficienza ventilatoria restrittiva di grado moderato (TLC 68%). Gli esami anticorpali mostravano positività degli ANA (pattern omogeneo/nucleare) e degli ENA (Scl70). La capillaroscopia rivelava Scleroderma pattern "active". La paziente era in terapia con ilprost e bosentan.

**Risultati.** Le pazienti hanno recentemente eseguito il primo ciclo di terapia infusionale con RTX (due infusioni da 1 grammo a distanza di due settimane l'una dall'altra). Non sono state osservate complicanze postinfusionali. A distanza di 3 mesi dalla seconda infusione è stato documentato un effetto favorevole del trattamento sulla condizione respiratoria (miglioramento della dispnea da sforzo e degli indici di funzionalità respiratoria).

**Conclusioni.** Abbiamo riportato due casi di pazienti affette da SSc con grave coinvolgimento cutaneo e polmonare per le quali è stato impiegato RTX in considerazione del potenziale ruolo patogenetico delle cellule B nella SSc. Per entrambe le pazienti è previsto un follow-up semestrale. Una valutazione preliminare a distanza di tre mesi dalla conclusione del primo ciclo infusionale con RTX fa ritenere un precoce effetto favorevole del farmaco sulla componente respiratoria.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Rituximab, interstiziopatia polmonare.

## VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA E DELLO STATO INFIAMMATORIO IN PAZIENTI CON PATOLOGIE REUMATICHE SOTTOPOSTI AD UN REGIME ALIMENTARE PRIVO DI CARNE, LATTICINI E GLUTINE

P126

E. Celletti<sup>1</sup>, D. Cicolini<sup>2</sup>, P. Volpe<sup>2</sup>, E. Sabatini<sup>1</sup>, M.T. Guagnano<sup>3</sup>, F. Cipollone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Clinica Geriatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Università G. D'Annunzio, Chieti; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio, Chieti

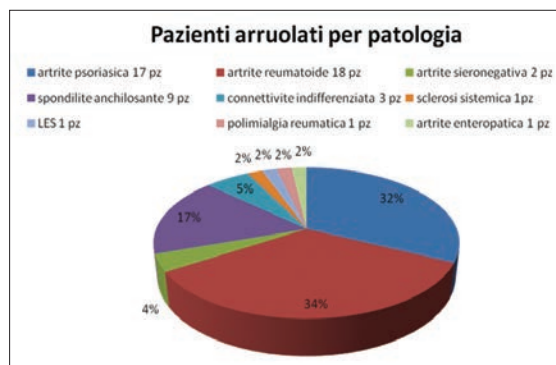
**Scopo del lavoro.** Negli ultimi anni è andato crescendo l'interesse sul ruolo della dieta nella modulazione del microbiota intestinale e dei processi infiammatori sistemici. Diversi regimi dietetici potrebbero influenzare la flogosi sistemica tipica delle patologie reumatologiche. In questo studio abbiamo voluto valutare gli effetti di due regimi dietetici differenti, una dieta privativa (senza carne, latticini e glutine) ed una dieta bilanciata, sull'attività di malattia e sugli indici di flogosi (VES, PCR) di un campione di pazienti affetti da varie patologie reumatologiche.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 53 pazienti (9 uomini e 44 donne) di età media 52,7 con diverse patologie reumatologiche illustrate in figura 1. Lo studio, in cross-over, prevedeva che i pazienti iniziassero con un regime dietetico (assegnato in modo random) che proseguivano per 3 mesi al termine dei quali effettuavano uno switch all'altro regime dietetico. Al tempo zero ed ogni 3 mesi venivano eseguiti: esame obiettivo articolare e clinimetria, esami ematochimici e visita dietistica. Dei 53 pazienti arruolati 11 sono usciti dallo studio per scarsa aderenza, 21 hanno completato i 6 mesi di studio e 18 solo i primi 3 mesi, 3 pazienti sono appena stati arruolati.

**Risultati.** Nei primi tre mesi, oltre alla perdita di peso media di 5 kg notiamo le seguenti riduzioni nei parametri osservati

rispettivamente per la dieta privativa (p) e bilanciata (b):

- VAS 80,9% p e 38,8% b
- DAS28 55,5% p e 25% b
- VES 47,6% p e 27,8% b
- TP 60% p e 33,3% b



**Figura 1** - Percentuali delle varie patologie reumatiche dei pazienti arruolati nello studio.

Non sono emerse differenze significative tra le due diete per la PCR, il BASFI ed il BASDAI. Nei successivi tre mesi lo switch da un regime all'altro ha comportato, oltre ad una ulteriore perdita media di 5 kg di peso, le seguenti variazioni:

- da privativa alla bilanciata riduzione dei seguenti parametri:
  - VES 35,7%; VAS 7,14%; DAS28 37,5%; BASFI 0%; BASDAI 0%; TP 40%
- da bilanciata a privativa riduzione dei seguenti:
  - VES 85,7; VAS 57,14; DAS28 100%; BASFI 80%; BASDAI 80%; TP 100%

Dai dati elencati si evidenzia come il regime privativo comporti un miglioramento dei parametri esaminati sia al basale rispetto a quello bilanciato sia in seguito allo switch da bilanciata a privativa. Si segnala infine che 4 pazienti che hanno effettuato nei primi 3 mesi la dieta privativa non hanno voluto proseguire lo studio per i benefici riportati; ed altri 5 hanno scelto di continuare la dieta privativa dopo i 6 mesi dello studio per miglioramento clinico.

**Conclusioni.** Questo studio evidenzia il ruolo chiave dell'alimentazione nello stato infiammatorio cronico tipico delle patologie reumatiche. Un regime alimentare privativo potrebbe essere un supporto al trattamento farmacologico delle patologie reumatiche. Certamente il nostro è uno studio preliminare che necessita di ulteriori approfondimenti.

**Keywords:** *Dieta bilanciata, Infiammazione, Dieta privativa.*

## EPATITE CRONICA DA HEV IN PAZIENTI CON MALATTIE AUTOIMMUNI IN TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA: UN CASO RARO O UNA REALTÀ MISCONOSCIUTA?

P127

G. Martino, P. Fraticelli, M. Mattioli, M. Murri, D. Benfaremo, L. Nobili, A. Gabrielli

*Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**Caso clinico.** Una donna di 64 anni, affetta da Sindrome di Sjögren, M-GUS IgM tipo K e sindrome crioglobulinemica, giungeva alla nostra osservazione per la persistente alterazione degli indici di citonecrosi epatica e colestasi presente da alcuni mesi (ALT 409 U/l, AST 204 U/l, ALP 123 U/l, GGT 180 U/l), in assenza di sintomatologia d'organo e/o sistemica e segni di insufficienza epatica. Alcuni mesi prima il rialzo degli indici di citonecrosi epatica, nell'ipotesi di un'epatopatia iatrogena, ci aveva condotto all'immediata sospensione della terapia immunosoppressiva con micofenolato mofetile e rituximab e consensuale aumento del dosaggio della terapia steroidea con prednisone a 25 mg/die per l'importante sindrome crioglobulinemica. Dopo tale sospensione vi era solo una lieve riduzione delle transaminasi. Veniva pertanto intrapreso un esteso studio considerando l'ipotesi virale (HBV, HCV) ed autoimmune (anticorpi anti-fegato); risultando tale studio negativo ed esclusa, mediante ecografia dell'addome, dilatazione delle vie biliari la paziente veniva sottoposta a biopsia epatica. La biopsia epatica mostrava un'architettura epatica conservata contenente 12 spazi portali, alcuni ampliati, per la presenza di un infiltrato infiammatorio prevalentemente linfocitario; la flogosi si estendeva localmente alla lamina limitante. Erano presenti alcuni focolai necrotico-infiammatori intralobulari (<1 per lobulo); frammenti alla flogosi si osservavano macrofagi con pigmento ceroidale. Il quadro morfologico appariva riferibile ad un'epatite cronica priva di caratteri di specificità.

Esaminando la letteratura abbiamo preso in considerazione

l'ipotesi di epatite virale E cronica sulla base di fattori favorevoli (area geografica ed abitudini alimentari). Sono stati ricercati pertanto gli anticorpi anti-HEV che sono risultati negativi. Invece, è risultato positivo l'HEV-RNA nelle feci ed eseguita la tipizzazione genotipica che ha mostrato un genotipo 3. Poiché la sola riduzione della terapia immunosoppressiva, non aveva portato ad una normalizzazione del quadro ipertransaminasemia e di colestasi, e non potendo questa essere completamente sospesa per la concomitante sindrome crioglobulinemica, abbiamo mantenuto dosi di steroide pari a prednisone 7,5 mg/die e iniziato ribavirina in monoterapia al dosaggio di 800 mg/die. Fin dal primo mese era evidente la normalizzazione delle transaminasi e degli indici di colestasi pur in presenza di un'anemia macrocítica da ribavirina. Dopo 3 mesi si assisteva alla completa eradicazione del virus con negativizzazione dell'HEV-RNA nelle feci. È necessario uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico per la possibilità di recidiva dopo la sospensione della terapia con ribavirina.

**Conclusioni.** L'infezione da HEV è una zoonosi frequente in zone endemiche, normalmente a decorso autorisolutivo, eccetto che nei pazienti sottoposti a trapianto di organi o in altri setting di immunosoppressione (LNH in terapia con rituximab ed in pazienti con infezione da HIV). Sugeriamo pertanto di considerare anche l'epatite da HEV in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva per le malattie autoimmuni severe.

**Keywords:** *Epatite, HEV, Malattie autoimmuni.*

## SINDROME DI PARRY-ROMBERG E SCLERODERMIA LINEARE: DUE ASPETTI DI UNA STESSA MALATTIA O DUE MALATTIE DIVERSE? P128

A. Iuliano, F. Ceralli, G. Minisola

UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

**Background.** La Sindrome di Parry Romberg (PRS) o atrofia dell'emivolto di tipo progressivo è una rara patologia neurocutanea di origine sconosciuta in cui si verifica una emiatrofia facciale progressiva dei tessuti molli e, in alcuni casi, delle ossa; in un terzo dei pazienti con PRS è presente Scleroderma Lineare del volto "en Coup de Sabre" (SLCS). Il coinvolgimento neurologico si manifesta con dolore facciale, epilessia e anomalie cerebrali dell'emisfero corrispondente al lato cutaneo interessato. Vengono riportati due casi nei quali coesistono PRS e SLCS, seguiti presso la nostra Scleroderma Clinic.

**Caso clinico 1.** Uomo di 50 anni affetto da PRS con sclerosi dell'emivolto e dell'emitorace di sinistra da circa venti anni e recente comparsa di Fenomeno di Raynaud (FdR) alle mani. Gli esami anticorpali mostravano una positività degli anticorpi anticentromero; gli ENA erano negativi. La capillaroscopia mostrava uno Scleroderma pattern "early". Le funzionalità polmonare, renale e cardiaca erano nella norma. La biopsia cutanea era compatibile con SLCS. Il paziente, che riferiva episodi di cefalea ricorrenti senza segni di compromissione neurologica ricercati con metodiche di neuroimaging, ha iniziato terapia infusione con iloprost.

**Caso clinico 2.** Donna di 42 anni, affetta da PRS e da SLCS dell'emivolto di sinistra da circa venticinque anni, aveva eseguito numerosi interventi di chirurgia plastica ricostruttiva dell'emivolto sinistro. Anamnesi negativa per FdR. Coesiste una tiroidite autoimmune in eutiroidismo. Gli esami anticorpa-

li mostravano positività degli ANA con pattern omogeneo; gli ENA erano negativi. La capillaroscopia mostrava un quadro capillaroscopico nei limiti. Le funzionalità polmonare, renale e cardiaca erano nella norma. Anamnesi negativa per problematiche neurologiche. La paziente si era rivolta al nostro Centro per un controllo dello stato di malattia preliminare ad una seconda gravidanza; per tale motivo è stata rimandata ogni decisione terapeutica.

**Risultati.** Abbiamo riportato due casi nei quali coesistevano PRS e SLCS; nel primo, la contemporanea positività degli anticorpi anticentromero e il quadro capillaroscopico di Scleroderma pattern "early" depongono per una evoluzione verso una forma di Sclerosi Sistemica.

### Conclusioni.

- 1) La PRS e la SLCS potrebbero essere considerate forme strettamente correlate di Scleroderma con eventuale presenza di manifestazioni neurologiche; tuttavia le caratteristiche istopatologiche potrebbero far ipotizzare due patologie diverse, probabilmente appartenenti ad uno stesso spettro.
- 2) Abbiamo osservato una rara evoluzione di una forma di SLCS a distribuzione metamERICA verso una forma sistemica della malattia (Caso clinico 1).

**Keywords:** Sindrome di Parry Romberg, Sclerosi sistemica, Scleroderma lineare.

## SINTESI INTRATECALE DI IgG4 IN UN CASO DI PACHIMENINGITE IgG4 CORRELATA P129

E. Della Torre<sup>1</sup>, E. Bozzalla Cassione<sup>1</sup>, M. Lanzillotta<sup>1</sup>, M. Biafora<sup>2</sup>, L. Ferrario<sup>1</sup>, A. Berti<sup>1</sup>, C. Campochiaro<sup>1</sup>, G.A. Ramirez<sup>1</sup>, G. Arrigoni<sup>3</sup>, M. Trimarchi<sup>3</sup>, M.G. Sabbadini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Medicina ad Indirizzo Immunologico, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Unità di Otorinolaringoiatria, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>Unità di Anatomia Patologica, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano

**Scopo del lavoro.** Descrivere un caso di Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) con coinvolgimento del naso, del palato e delle meningi caratterizzato da sintesi intratecale di IgG4.

**Materiali e Metodi.** Il caso è stato indagato mediante esami ematochimici, rachicentesi ed esami radiologici (TC, RMN e PET). Sono stati eseguiti studi sierologici (ricerca di autoanticorpi e dosaggio delle sottoclassi IgG), analisi microbiologiche, dosaggio dei plasmablasti circolanti mediante citometria a flusso e misurazione delle sottoclassi di IgG su liquido cefalo rachidiano (CSF). Si è quindi eseguita biopsia della mucosa nasale con analisi istologica ed immunoistochimica.

**Risultati.** Nel marzo 2015 abbiamo ricoverato una donna tunisina di 30 anni affetta da cefalea e progressivo calo del visus all'occhio destro. Nell'anno precedente, la donna era stata valutata per una neoformazione coinvolgente il palato duro. In anamnesi: diabete mellito, non storia di allergie stagionali o abuso di sostanze tossiche. Agli esami ematochimici: elevazione di VES, PCR e IgE totali. Alla visita oculistica: neuropatia ottica infiammatoria/compressiva monolaterale. Alla TC: aree osteolitiche della teca cranica, del tetto dell'orbita dx, del palato duro e del pavimento del seno sfenoidale, con ispessimento della mucosa nasale. Alla RMN: ispessimento del setto nasale e della pachimeninge frontale con edema della sostan-

za bianca. All'esame del CSF: protidorrhachia con sintesi intratecale di immunoglobuline. Gli esami citologico e colturale su CSF hanno escluso cause neoplastiche ed infettive di pachimeningite. Agli esami sierologici: autoanticorpi negativi ed elevazione delle IgG4 (151 mg/dL; normale <121). Il dosaggio delle sottoclassi di IgG su CSF ha evidenziato una sintesi intratecale di IgG1 (16 mg/dL) e IgG4 (6 mg/dL), con indici di Link patologici (3,2 e 5,2 rispettivamente; normale <0.7). La citometria su sangue periferico ha rilevato un aumento di plasmablasti circolanti (4870 cell/mL; normale <650 cell/mL). Alla PET: captazione di palato, setto nasale e lesioni osteolitiche della teca cranica. L'esame istologico della mucosa nasale ha escluso cause neoplastiche, processi linfomatosi o granulomatosi evidenziando marcata fibrosi con 100 plasmacellule IgG4+/HPF e un rapporto IgG4+/IgG >40%. È stata posta diagnosi di IgG4-RD e sono stati impostati 3 boli da 1000mg di metilprednisolone seguiti da prednisone orale (50 mg die). Un mese dopo la paziente riferiva risoluzione della cefalea ma stabilità del deficit visivo. Una RMN encefalo di controllo evidenziava riduzione dell'uptake di gadolinio al palato e alle meningi con miglioramento dell'edema frontale.

**Conclusioni.** La IgG4-RD va considerata nella diagnosi differenziale delle lesioni destruenti della linea mediana e delle

pachimeningiti idiopatiche. La diagnosi è stata confermata con l'esame istologico ma sospettata per l'elevazione delle IgG4 sieriche e liquorali. In particolare, l'elevazione delle IgG4 liquorali può rappresentare un ulteriore strumento per la diagnosi differenziale delle pachimeningiti idiopatiche.

**Keywords:** *Malattia IgG4 correlata, Pachimeningite, Midline destructive lesion.*

## L'ATASSIA NEUROSENSORIALE NELLA SJÖGREN: DESCRIZIONE DI UN CASO

P130

C. Mazzuca<sup>1</sup>, B. Marigliano<sup>1</sup>, A. Rigon<sup>1</sup>, M. Vadacca<sup>1</sup>, M. Lo Vullo<sup>1</sup>, A. Afeltra<sup>1</sup>, V. Di Lazzaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Clinica e Reumatologia Università Campus Bio Medico Roma;

<sup>2</sup>UOC Neurologia Università Campus Bio Medico Roma

**Introduzione.** Il coinvolgimento del SNP rappresenta una manifestazione extra-ghiandolare della S. di Sjögren (SS) con prevalenza del 2-60%, nel 10% come modalità d'esordio. Le principali manifestazioni sono: atassia sensitiva (39%), neuropatia sensoriali (20%), disfunzioni trigeminali (17%), mononeuriti multiple (12%), radicoloneuropatia (4%). La neuropatia sensitivo-atassica è rara ed è il risultato di lesioni a carico della radice dorsale dei gangli. Tale forma può riconoscere un'etiologia paraneoplastica, infettiva, tossica o idiopatica.

**Caso Clinico.** Paziente di 54 anni affetta da una grave forma di Polineuropatia Sensitiva con grave compromissione della deambulazione. L'esordio della sintomatologia risaliva all'età di 43 anni, con disestesie e allodinia agli arti inferiori, maggiormente a sinistra, con ingravescente difficoltà alla deambulazione. In corso di ricovero presso altra struttura veniva sottoposta ad accertamenti documentanti proteinorrea aumentata, danno assonale con severo ritardo di conduzione agli arti. Veniva imposta terapia cortisonica (metilprednisolone 16 mg/die) proseguita per 7 anni con scarso beneficio clinico. Dopo 7 anni si rivolgeva presso la nostra UOC per xerostomia e artralgie. Venivano riscontrati anticorpi Anti-SSA (70 UI/mL), Anti-SSB (26 UI/mL), ANA 1:320 fine speckled, indici flogosi aumentati. Il sospetto clinico di SS veniva confermato tramite biopsia delle ghiandole salivari minori (Focus Score =1). Al fine di dimostrare la secondarietà del danno neuronale veniva eseguita biopsia del nervo surale suggestiva per neuropatia di origine vasculitica. Veniva associata alla terapia cortisonica, MTX, 10 mg/week e Pre-

gabalin, fino a 225 mg/die. Dopo 3 mesi veniva raggiunto discreto controllo neurologico e articolare ma per tossicità epatica (GOT/GPT 4X) si sospendeva MTX sostituito con AZA (da 1.5 mg/kg/die a 3 mg/kg/die) con raggiungimento della stabilità clinica. Dopo 1 anno compariva lesione cutanea acrale duro-ligneata indagata con biopsia documentante acrodermatite atrofica come per borreliosi. Veniva pertanto sospesa terapia immunosoppressiva ed effettuata consulenza infettivologica che ne confutava la diagnosi. Ripetuta biopsia, si propendeva per lesione "Morphea-like" la cui natura paraneoplastica veniva esclusa con PET-TC e mammografia. Per l'ingravescente peggioramento delle artromialgie e dei sintomi neurologici è stata reintrodotta AZA (3 mg/kg/die) con scarso beneficio clinico per cui si è intrapreso primo ciclo di plasmaferesi.

**Discussione e Conclusioni.** Il caso da noi presentato vuole segnalare la complessità di alcune rare manifestazioni neurologiche che se trattate con un approccio terapeutico corretto e tempestivo potrebbero migliorarne la prognosi. L'attuale letteratura non fornisce linee guida circa l'approccio terapeutico che contempla l'uso di CCS e immunosoppressori quali MTX, AZA, CYC. Gli anti-TNF- non si sono dimostrati efficaci nel trattamento di tali complicanze. Alcuni case reports consigliano l'utilizzo di Rituximab, plasmaferesi e IVIG come possibili trattamenti dei pazienti con neuropatia sensitivo-motoria refrattaria.

**Keywords:** *Neuropatia, Sjögren, Plasmaferesi.*

## INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NON CLASSIFICABILE O SECONDARIA A CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA. IMPORTANZA E DIFFICOLTÀ DI UNA DIAGNOSI DIFFERENZIALE.

P131

A. Manfredi<sup>1</sup>, M. Sebastiani<sup>1</sup>, S. Cerri<sup>2</sup>, G. Della Casa<sup>3</sup>, C. Vacchi<sup>1</sup>, D. Giuggioli<sup>1</sup>, M. Colaci<sup>1</sup>, F. Luppi<sup>2</sup>, C. Ferri<sup>1</sup><sup>1</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, UOC Reumatologia, Modena; <sup>2</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, UOC Pneumologia, Modena; <sup>3</sup>Ospedale Carlo Poma, UO Radiologia, Mantova

**Introduzione.** Le interstiziopatie polmonari rappresentano un ampio gruppo di malattie che causano fibrosi o infiammazione del parenchima polmonare. Le principali forme sono quelle secondarie ad esposizione ambientale, fibrosi polmonari idiopatiche, polmoniti interstiziali non specifiche (NSIP), forme secondarie a sarcoidosi e quelle secondarie alle connettiviti. Quando per qualche motivo (limiti diagnostici, fattori confondenti, quadri atipici, ecc.) non è possibile classificare un'interstiziopatia nei sottotipi soprariportati, questa viene definita come non classificabile (U-ILD). Le connettiviti indifferenziate (UCTD) sono malattie sistemiche caratterizzate da caratteristiche cliniche e sierologiche tipiche di altre connettiviti definite ma che non ne soddisfano i criteri classificativi esistenti. Il coinvolgimento polmonare è raramente descritto in pazienti affetti da UCTD e non è solitamente considerato a fini diagnostici e classificativi come possibile manifestazione d'esordio. Recentemente alcuni autori hanno suggerito che alcune interstiziopatie non classificabili potrebbero essere meglio inquadrare come secondarie a connettiviti. Nella pratica clinica, soprattutto quando il quadro respiratorio sembra essere il sintomo d'esordio della patologia, la diagnosi differenziale può essere estremamente complessa, eppure di sostanziale importanza alla luce delle implicazioni terapeutiche.

**Scopo dello studio.** Individuare le caratteristiche cliniche e sierologiche che distinguono le U-ILD dalle interstiziopatie secondarie ad UCTD (UCTD-ILD) per migliorare la diagnosi differenziale e individuare pazienti candidati a terapia immunosoppressiva.

**Metodi.** Fra settembre 2011 a novembre 2014, 50 pazienti valutati presso il nostro centro venivano classificati come affetti da UCTD o U-ILD, dopo discussione interdisciplinare, secondo i criteri presenti in letteratura. Il quadro radiologico rilevato alla TC ad alta risoluzione veniva classificato come usual interstitial pneumonia (UIP) definito, possibile o non compatibile, secondo i criteri classificativi della fibrosi polmonare idiopatica.

**Risultati.** Le principali caratteristiche dei pazienti sono riportate nella tabella. Il fenomeno di Raynaud, la xerofthalmia e la positività dell'ANA test risultavano più frequenti nei pazienti

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche e dermatologiche dei pazienti con interstiziopatia polmonare non classificabile (U-ILD) e secondaria a connettivite indifferenziata (UCTD-ILD).

	UCTD-ILD	U-ILD	P
Numero di pazienti	26	24	
Sesso	19F/7M	14F/10M	ns
Età della diagnosi (media±SD)	61.7±12.7	67.1±9.1	ns
Fenomeno di Raynaud	68.0%	29.4%	.027
Xerostomia	60.0%	13.3%	.007
Test di Schirmer	41.6%	4.2%	.006
Artrite	19.2%	0	.05
Manifestazioni cutanee	30.4%	0	.029
Leucopenia	4.2%	0	ns
Trombocitopenia	16.7%	18.2%	ns
Anemia	33.3%	18.2%	ns
Sierosite	19.0%	7.7%	ns
ANA	87%	52,4%	.02
ENA	38.1%	10%	ns
Fattore reumatoide	13.6%	9.1%	ns
Pattern HRCT			
UIP pattern definite	41.2%	58.8%	ns
Pattern non compatibile con UIP	66.7%	33.3%	ns

con UCTD (rispettivamente  $p=0.27$ ,  $p=0.07$ ,  $p=0.2$ ). Un pattern radiologico non compatibile con UIP veniva rilevato in circa il 70% dei pazienti con UCTD. Un modello predittivo basato su fenomeno di Raynaud, xerofthalmia, positività dell'ANA test mostrava un valore predittivo dell'85,7% (le UCTD venivano classificate nel 90,5% e le U-ILD nel 78,6%).

**Conclusioni.** Il coinvolgimento polmonare è una possibile manifestazione d'esordio delle UCTD. La diagnosi differenziale con le U-ILD può essere problematica ma è assolutamente necessaria per le conseguenti implicazioni nell'approccio terapeutico. A questo scopo, un'attenta valutazione di alcune caratteristiche cliniche e sierologiche può essere di aiuto. Un lavoro in team multidisciplinare che includa reumatologo, pneumologo, radiologo, anatomo-patologo rappresenta l'approccio migliore al paziente con interstiziopatia polmonare da definire.

**Keywords:** UCTD, Interstiziopatia polmonare.

## LA VALUTAZIONE MULIDISCIPLINARE PNEUMOLOGO-REUMATOLOGO DELLE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI

P132

F. Mascella<sup>1</sup>, A. Bezzi<sup>1</sup>, M.C. Fochierini<sup>1</sup>, C. Pari<sup>1</sup>, A. Mussoni<sup>2</sup>, A. Gennari<sup>2</sup>, A. Fabiano<sup>2</sup>, L. Lazzari Agli<sup>2</sup>, G. Ballardini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna e Reumatologia, Rimini; <sup>2</sup>Pneumologia, Rimini

**Scopo del lavoro.** Da alcuni mesi presso l'UO di Medicina Interna e Reumatologia è attivo un percorso diagnostico finalizzato al corretto inquadramento delle interstiziopatie polmonari e al relativo trattamento. L'obiettivo del presente lavoro è di descrivere le attività costituenti il percorso diagnostico.

**Materiali e Metodi.** Il percorso diagnostico è nato in seno ad un gruppo di lavoro multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali: Reumatologo, Pneumologo e in maniera meno costante Radiologo, Anatomo Patologo.

Il gruppo di lavoro si incontra, ogni quindici giorni, in seminari clinici appositamente dedicati dove vengono posti in discussione tutti i pazienti in cui è stata recentemente individuata una interstiziopatia polmonare. Lo specialista Pneumologo inquadra il pattern radiologico del paziente affetto da interstiziopatia, supportato dallo Specialista Radiologo solo in casi particolarmente complessi. Il Reumatologo ha il compito di indagare presenza di sottostanti patologie immuno-reumatiche e l'Anatomo patologo definisce il pattern istologico quando necessario per addivenire ad diagnosi.

**Risultati.** Nel corso dei primi 6 mesi di attività del percorso diagnostico sono stati posti in discussione 23 pazienti. In 6 pazienti le attività del gruppo hanno consentito di modificare la

diagnosi inizialmente formulata di interstiziopatia polmonare non specifiche (NSIP) idiopatica in interstiziopatia secondaria a connettivite sistemica: 2 pazienti affetti da sindrome da anticorpi antisintetasi senza coinvolgimento muscolare, 1 paziente con Sindrome di Sjögren e 1 pazienti con LES e 1 paziente con Micropoliarterite. Il corretto inquadramento diagnostico ha permesso di impostare un follow up più adeguato di questi 6 pazienti limitando così possibili complicanze derivanti dalla malattia di base.

**Conclusioni.** Il percorso diagnostico descritto, oltre a migliorare la performance diagnostica delle interstiziopatie polmonari, rappresenta strumento di crescita professionale continuo per tutti i partecipanti e riteniamo rappresenti un modello di efficaci di interazione multidisciplinare esportabile anche in altre realtà cliniche.

**Keywords:** Interstiziopatia polmonare, Percorso clinico, Multidisciplinarietà.

## PRESENTAZIONE SIMIL-VASCULITICA DI LINFOMA CUTANEO T-CELLULARE

P133

P. Alemanno<sup>1</sup>, B. Marigliano<sup>1</sup>, A. Bianchi<sup>2</sup>, E.M. Zardi<sup>1</sup>, A. Crescenzi<sup>2</sup>, D. Margiotta<sup>1</sup>, A. Afeltra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma;

<sup>2</sup>UOC di Anatomia Patologica, Università Campus Bio-Medico di Roma

Uomo 31 anni, sviluppo acuto tumefazione di periorbitaria destra con eritema congiuntivale, febbre remittente e lesioni eritematose anulari degli arti inferiori. Ricoverato presso reparto di Malattie Infettive di un Policlinico Universitario. Sottoposto ad esami bioumorali (elevazione indici di flogosi), emocolture seriate negative, TC massiccio facciale (minimo ispessimento tessuto adiposo periorbitario, ispessimento pseudopoloide dei seni mascellari), eco addome (lieve epato-splenomegalia). Intrapresa terapia steroidea prednisone 25 mg/die ed antibiotica teicoplanina 800 mg/die, meropenem 3 g/die, rifampicina 600 mg/die. La terapia antibiotica veniva sospesa dopo 5 giorni per esantema roseoliforme agli arti interpretato come reazione a farmaci. Dopo 7 giorni di terapia remissione del quadro. Dimesso diagnosi di cellulite sovraorbitaria dx e reazione allergica a farmaci. Allo scalggio della terapia steroidea recidiva di tumefazione oculare, febbre associata a poliartrite periferica migrante con interessamento delle piccole articolazioni. Entro pochi giorni insorgevano lesioni eritematose policicliche con interessamento degli arti e poi del tronco ad evoluzioni ulcerativa e lesioni eritemato nodulare temporale sinistra. Veniva ricoverato presso la nostra UOC. Ripetuti esami bioumorali, esami sierologici e virologici tutti negativi, emocolture seriate, urinocoltura, coprocultura, tampone uretrale e faringeo (tutte negative), striscio venoso periferico (piastrinosi con piastrine giganti, senza anomalie leucocitarie), autoimmunità (ANA 1:80 omogeneo, negatività di tutte le altre determinazioni), TC total body (linfadenomegalie centimetriche la-

terocervicali a carattere reattivo). Veniva eseguita biopsia incisionale di due lesioni cutanee (regione bicipitale e avambraccio dx) con referto di vasculite leucocitoclastica.

Data la presentazione atipica del caso (lesioni cutanee polimorfe, artrite periferica migrante, negatività del profilo autoanticorpale e delle indagini infettivologiche) abbiamo deciso di ripetere la biopsia cutanea questa volta sulle lesioni temporale sinistra: evidenza di elementi ad habitus linfoide, a nuclei atipici, di media-grossa taglia, irregolari e nucleolati, a pattern simil panniculitico ed aspetti di circoscrizione perineurale, con numerose mitosi e necrosi focale, positivi per CD3, CD2, CD56 e in occasionali cellule per CD30 e negatività per CD20, CD79a, Pax5, CD4, CD57, CD7, CD8, CD5, LMP1 per EBV, TdT; frazione proliferante (Ki67) del 90%. I reperti immunomorfologici, in assenza di evidenza clinico-radiologica di linfoma nodale o extranodale, erano riferibili a linfoma T citotossico con fenotipo gamma/delta, sec. WHO 2008. Data la rarità del quadro è stato affidato a centro Ematologico specializzato.

**Discussione.** Un'accurata diagnosi differenziale è fondamentale nei quadri simil-vasculitici a presentazione atipica. La diagnosi differenziale deve comprendere patologie immuno-mediate, infettive e neoplastiche, in particolare ematologiche. La ripetizione dell'esame istologico e la lettura multidisciplinare dello stesso è fondamentale per la diagnosi di casi complessi.

**Keywords:** Vasculite, Linfoma cutaneo, Diagnosi differenziale.



## STEMI IN GIOVANE DONNA

P134

M. Ditto, M. Antivalle, M. Battellino, V. Varisco, P. Sarzi-Puttini

UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Polo Universitario Luigi Sacco, Milano

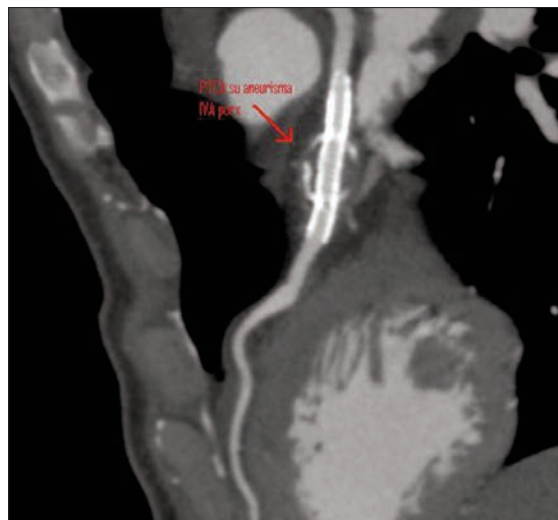
**Introduzione.** La displasia fibromuscolare è una patologia rara, che va presa in considerazione in caso di aneurismi non sostenuti da vasculite.

**Caso clinico.** Donna di 42 anni ricoverata nel 5/2013 c/o reparto di cardiologia per NSTEMI complicato da ACC e FV, sottoposto a PTCA multiplo. All'angio-TC evidenza di tre aneurismi coronarici (IVA prossimale, IVA distale, Cfx prossimale) e ulteriori aneurismi a livello del tronco celiaco, a. epatica comune e splenica, e ectasia a. mesenterica superiore. In anamnesi: nessun fattore di rischio per cardiopatia ischemica. A 17 anni ricovero per febbre, artrite, congiuntivite catarrale, eritema palmo-plantare, linfadenopatia laterocervicale. Accertamenti non conclusivi. Sospetto di m. di Kawasaki non confermato. Diagnosi: "virosi aggressiva". Nel 2012 pancreatite edematosa in pancreas divisum. Dal 2012 al 2013 numerosi accessi in PS per toracalgia, senza evidenza di acuzie cardiologiche in atto. Richiesta consulenza reumatologica per sospetta vasculite e poliartralgie. All'obiettività non segni clinici compatibili con vasculite o artrite. Tender points 9/18. Reattanti di fase acuta, screening infettivologici, ANA e ANCA negativi. PET negativa. Si esclude vasculite. Richiesta autoimmunità completa.

08/2013 ricovero c/o neurologia per vertigini, parestesie ai 4 arti, instabilità in ortostatismo. EMG/PESS, RMN vasi intracranici nella norma. Alla RMN TSA ectasia della carotide dx. Diagnosi: possibile disturbo somatoforme. Inviata c/o centro Marfan per sospetta s. di Ehlers-Danlos.

09/2013 visita reumatologica di controllo: rachialgie e coxalgia dx. All'obiettività non reperti degni di nota. RMN rachide L-S e bacino, RX coxae, profilo autoanticorpale, ecodoppler arterioso 4 arti, VES, PCR, nella norma. Analisi genetica per Ehler-Danlos negativa. Poniamo diagnosi di displasia fibromuscolare.

**Discussione.** Le vasculiti dei grossi e medi vasi possono causare aneurismi. In particolare gli aneurismi coronarici, costituiscono una complicanza tardiva della m. di Kawasaki e causano stenosi nel 9.6% dei casi. Tuttavia nel caso esposto, la diagnosi era stata considerata ed esclusa poiché la paziente non raggiungeva i criteri sufficienti né presentava anomalie cardiache agli esami strumentali. Inoltre non vi era alcun dato a sostegno di altra vasculite. Le indagini per m. di Ehler-Danlos variante vascolare, patologie infettive e tumorali in grado di



causare aneurismi, sono risultate negative. Abbiamo dunque posto diagnosi di displasia fibromuscolare, una patologia classificata fra i disordini ereditari del tessuto connettivo, a prevalenza femminile, non infiammatoria, causante stenosi e aneurismi delle arterie di grosso e medio calibro.

La terapia prevede l'utilizzo di antipertensivi e PTCA in caso di stenosi.

**Conclusioni.** La displasia fibromuscolare è una diagnosi di esclusione che va considerata in caso di aneurismi multipli, non sostenuti da patologie infiammatorie, infettive, tumorali o genetiche.

**Bibliografia**

1. Khasnis A et al, Mimics of Primary Systemic Vasculitis, Int J Clin Rheumatol 2010.
2. O'Connor SC et al, Recent developments in the understanding and management of fibromuscular dysplasia. J Am Heart Assoc 2014.

**Keywords:** Aneurismi, Vasculiti, Displasia fibromuscolare.

## ABATACEPT È UNA PROMETTENTE TERAPIA IN CASO DI CONNETTIVITE MISTA E ARTRITE EROSIVA

P136

G. Italiano

AOC S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

La Connettivite Mista è una patologia caratterizzata da una sovrapposizione di quadri clinici tipo LES, SSc, PM/DM, AR in associazione ad un pattern anticorpale specifico che sono gli anticorpi anti U1 RNP.

All'esordio la patologia è favorevolmente responsiva allo steroide, ma nel lungo periodo solo un terzo di essi è responsivo alla terapia steroidea, un terzo richiede una terapia immunosoppressiva, il terzo restante sembra avere una patologia più aggressiva. Poliartrite, fenomeno di Raynaud e scleredema delle mani sono i sintomi d'esordio, ma nel corso della malattia si può avere un impegno esofageo, cutaneo, polmonare anche molto severo.

Esiste un fenotipo caratterizzato dalla presenza di artrite erosiva con RA pos e anti CCP pos (1, 2).

In questo paziente con malattia attiva sia articolare che vascolare abbiamo utilizzato abatacept ottenendo una buona risposta biologica, clinica e funzionale (3).

Pre-ABA: Ha bisogno di assistenza: nella pulizia di una parte del corpo, prendere i vestiti dall'armadio e vestirsi, per la toilette intima, per utilizzare le posate per alcuni cibi, per ogni operazione di governo della casa, per comporre i numeri del telefono, prendere le medicine, non si sposta in auto.

Post-ABA: fa il bagno da sola, prende gli abiti e si veste senza bisogno di assistenza, è autonoma nella toilette personale, è autonoma per il pasto, è autonoma nella preparazione del pasto,

usa il telefono autonomamente, assume le medicine senza aiuto, riesce a spostarsi in auto per tratti brevi.

### Bibliografia

1. Szodoray et al. Lupus 2012; 21: 1412-22.
2. Takasaki et al. Mod Rheumatol 2004.
3. Elhai et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1217-2014; 367-73.

**Keywords:** Connettivite indifferenziata, Abatacept

## MIOPATIA AUTOIMMUNE NECROTIZZANTE ASSOCIATA A STATINE - DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P137

E. Vivarelli, F. Almerigogna, R. Biagiotti, M.G. Giudizi, D. Cammelli

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

**Scopo del lavoro.** L'assunzione di statine può provocare la comparsa di miopatie che è importante diagnosticare. Recentemente è stata descritta la Miopatia Autoimmune Necrotizzante associata a statine, caratterizzata a livello istologico da estesa mionecrosi con scarso infiltrato flogistico e da autoanticorpi anti-3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) riduttasi.

**Materiali e Metodi.** Un uomo di 76 anni, con anamnesi positiva per adenocarcinoma del colon, glaucoma bilaterale, diabete mellito di tipo II ed ipertensione, è giunto alla nostra osservazione per comparsa di marcata astenia e mialgie ai muscoli prossimali degli arti con fascicolazioni diffuse, associate ad incremento dei marcatori di danno muscolare. Il paziente assumeva atorvastatina da 6 anni per dislipidemia.

**Risultati.** Nonostante la sospensione dell'atorvastatina per il rilievo di segni e sintomi di danno muscolare, a distanza di 3 mesi gli enzimi muscolari rimanevano elevati (CPK > 2000 U/L). L'elettromiografia dei quattro arti documentava miosite in fase di attività. La biopsia muscolare mostrava marcata sofferenza muscolare di natura infiammatoria ad impronta necrotizzante. L'immunofluorescenza su Hep2 rilevava modesta fluorescenza citoplasmatica, con negatività a livello nucleare. Nonostante il rilievo di positività dell'esame ENA screening, risultavano negative tutte le specificità autoanticorpali studiate, ad eccezione degli anticorpi anti-HMGCoA riduttasi. La ti-

pizzazione HLA documentava l'allele HLA-DRB1\*11, che presenta associazione in letteratura con la patologia. Il paziente è stato trattato con glicocorticoidi, methotrexate e immunoglobuline per via endovenosa con buona risposta clinica.

**Conclusioni.** La diagnosi di Miopatia Autoimmune Necrotizzante associata a statine è supportata dalla comparsa del quadro dopo anni di terapia con atorvastatina (in letteratura esposizione media di alcuni anni), dalla mancata regressione dopo sospensione del farmaco, dall'istologia, dalla presenza di anticorpi anti-HMGCoA riduttasi e dalla presenza dell'allele HLA DRB1\*11. Il follow up a 20 mesi del paziente mostra stabilità del quadro, con notevole miglioramento clinico e laboratoristico.

**Keywords:** Statine, Miopatia, ANTI HMG-CoA riduttasi.

## UN RARO CASO DI CALCINOSI CUTANEA DIFFUSA ASSOCIATA AD INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

P138

G. Pettiti<sup>2</sup>, G. Gollè<sup>1</sup>, G. Seminara<sup>1</sup>, F. Serale<sup>1</sup>, N. Romeo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SSD Reumatologia Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione Reumatologia, Pavia

**Introduzione.** La calcinosi cutanea idiopatica è una rara patologia caratterizzata da depositi di sali di calcio nella cute e nel tessuto sottocutaneo. Sono più frequentemente coinvolti vulva scroto e seno. In letteratura sono segnalati casi molto sporadici di coinvolgimento cutaneo diffuso idiopatico. Più frequente è la presenza di calcinosi sottocutanea in corso di connettiviti quali sclerosi sistemica e dermatomiosite.

**Caso clinico.** Donna fumatrice, giunge a visita reumatologica in novembre 2006 all'età di 52 aa per edema delle mani, eritema palmare e dermatite periungueale (biopsia: acantosi ed ipercheratosi) con negatività di autoanticorpi e indici di flogosi. Nei mesi successivi riscontro di interstiziopatia polmonare rapidamente evolutiva trattata con ciclofosfamide a boli mensili per 6 mesi con netto beneficio. Da novembre 2009 comparsa di estesa calcificazione sc gomito dx, poi estensione agli arti superiori. Gli anni successivi sono stati caratterizzati da ricorrenti ulcerazioni cutanee a livello dei gomiti in sede di calcificazioni (con conseguente sepsi da stafilococco aureus) e progressiva estensione delle calcificazioni a carico delle dita delle mani, cute dei tratti dorsali e lombari paravertebrali e zone glutee, comportanti importante limitazione funzionale. Sulla base dei pochi dati di letteratura disponibili, sono stati effettuati tentativi terapeutici con minociclina, diltiazem, bifo-

sfonati, colchicina, IgVena, senza alcun risultato rilevante sulla calcinosi. Sono stati utilizzati azatioprina e successivamente micofenolato come terapia di mantenimento per l'interstiziopatia che non ha subito peggioramenti. A settembre 2012 la paziente è stata sottoposta a by-pass coronarico per angina instabile, senza complicante

Nel 2014 sono state asportate in Chirurgia della mano alcune calcificazioni del I e II dito mano dx

In giugno 2015 sono state parzialmente rimosse placche calcifiche della regione glutea che rendevano ormai dolorosa la posizione seduta e causavano ulcerazioni cutanee con sovrainfezioni.

Non sono mai comparsi segni clinici laboratoristici o strumentali tipici di connettivite ad eccezione dell'interstiziopatia. Lo studio del metabolismo del calcio è risultato nella norma.

**Conclusioni.** La peculiarità del nostro caso clinico è data dalla presenza di calcinosi diffusa sottocutanea associata ad interstiziopatia ma mai evoluta in connettivite conclamata, con distribuzione atipica dei depositi di sali di calcio alle mani e nelle regioni glutee e paravertebrali, con conseguenti eventi infettivi e gravi limitazioni funzionali.

**Keywords:** *Calcinosi diffusa, Sottocute, Interstiziopatia.*

**P139 - P153 CASI DIFFICILI IN REUMATOLOGIA (2)****PUSTOLOSÌ ESANTEMATICA ACUTA GENERALIZZATA INDOTTA DA IDROSSICLOROCHINA: UN CASO CLINICO** **P139**

I. Puca, S. De Silva, R. Iandoli, G. Galdo, F.R. Aufiero  
*AORN San Giuseppe Moscati, Avellino*

La pustolosi esantematica acuta generalizzata (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) è una particolare patologia, in genere farmaco indotta, caratterizzata da un' improvvisa eruzione di pustole sterili, non follicolari.

Riportiamo un caso di una paziente di 76 anni affetta da connettivite indifferenziata in cui l'utilizzo di idrossiclorochina è stata la causa dell'insorgenza di questo quadro clinico.

**Introduzione.** L'AGEP è caratterizzata dall'improvvisa e acuta eruzione di pustole sterili non follicolari, febbre superiore ai 38°C, leucocitosi neutrofila.

L'AGEP è di solito indotta da farmaci, specialmente antibio-

tici e la stima d'incidenza è tra 1 e 5 casi per milione di persone. L'idrossiclorochina è stata descritta in letteratura come causa rara di insorgenza di AGEP.

**Caso clinico.** Donna di anni 76, si presentava alla nostra osservazione nel febbraio 2015 per poliartralgie, fenomeno di Raynaud, aftosi orale recidivante, ANA positività 1:320 pattern omogeneo, positività degli anticorpi anti-cardiolipina e anti-beta2 glicoproteina1. Posta diagnosi di connettivite indifferenziata si iniziavano metilprednisolone 4 mg al giorno per os, idrossiclorochina 200 mg 2 volte al giorno, inibitore di pompa protonica e vitamina D, mentre la paziente continuava



Figura 1

un trattamento già in atto da diversi anni con antipertensivi e cardioaspirina.

Al termine della seconda settimana di somministrazione dell'idrossiclorochina, il farmaco veniva sospeso in seguito allo sviluppo di lesioni eritematose al volto che presto si trasformavano in un'eruzione pustolosa non follicolare generalizzata, poco pruriginosa, a partenza dal volto al collo e con successiva rapida estensione cranio caudale al tronco ed agli arti; in successione venivano interessate anche le mucose mentre le manifestazioni cutanee evolvevano in una diffusa desquamazione superficiale. La temperatura raggiungeva 39°C, mentre la paziente sviluppava oligoanuria ed ipotensione. Con l'eccezione di leucocitosi neutrofila, anemia, aumento della creatinina e dei vari indici di flogosi, il laboratorio appariva normale.

Si eseguiva una biopsia che rilevava pustole subcornee, derma edematoso, presenza di infiltrato neutrofilo perivascolare nel derma superficiale e cheratinociti necrotici nell'epidermide.

In corso di idratazione continua e dopo quattro boli giornalieri di metilprednisolone da 125 mg/die seguiti da prednisone in graduale tapering, le manifestazioni cutanee si risolvevano completamente in circa due settimane.

**Discussione.** Nel 2001 Sidoroff et al. proposero i criteri diagnostici per AGEP che includevano:

- 1) improvvisa insorgenza di una eruzione di numerose pustole non follicolari di diametro <5 mmM;
- 2) febbre >38°C;
- 3) neutrofilia con o senza moderata eosinofilia;
- 4) evidenza istologica di pustole subcorneali o intraepidermiche;
- 5) evoluzione acuta con spontanea risoluzione in 15 giorni.

Il soddisfacimento dei criteri classificativi per AGEP, la bio-

psia congruente, l'evoluzione delle manifestazioni cutanee e l'anamnesi farmacologica negativa per il possibile ruolo eziopatogenetico di altre molecole farmacologiche, ci hanno consentito di concludere per una reazione da idrossiclorochina.

**Keywords:** *Pustolosi esantematica acuta, Idrossiclorochina, Connettivite.*

## ARTRITE: QUANDO IL REUMATOLOGO INCONTRA L'EMATOLOGO

P140

G. Guidelli, M. Bardelli, S. Tenti, M. Galeazzi, E. Selvi  
UOC Reumatologia, AOU Senese, Siena

**Scopo.** Iter diagnostico in paziente di 57 anni, affetto da artrite sieronegativa periferica da circa 3 anni, trattato con Methotrexate ed Adalimumab da circa un anno, senza particolari benefici.

Giunge presso il nostro ambulatorio, presentando tumefazioni articolari diffuse a mani, polsi, gomiti e ginocchia, con contratture in flessione delle dita delle mani. Presentava inoltre edema improntabile alle gambe bilateralmente.

**Materiali e Metodi.** Gli esami ematochimici mostravano modico aumento di VES e PCR, anemia normocitica normocromica, iperazotemia e ipercreatininemia ed ipogammaglobulinemia.

Liquido sinoviale aspirato dal ginocchio dx ha mostrato i caratteri di flogosi, in assenza di cristali. Nel sospetto di amiloidosi secondaria è stata eseguita biopsia del grasso periombelicale, risultata negativa al Rosso Congo. L'ecografia articolare ha evidenziato ipertrofia delle strutture sinoviali, specialmente del gomito.

Su questa base, è stata eseguita una biopsia sinoviale del ginocchio sinistro, che ha mostrato infiltrato mononucleare lieve e diffuso con un aumento della vascolarizzazione. La colorazione rosso Congo ha mostrato depositi rossi delle pareti vascolari, debolmente birifrangenti alla microscopia polarizzata, ma fortemente fluorescenti al microscopio a fluorescenza, indicativi di depositi di amiloide.

Immunofissazione di siero e urine hanno rivelato un picco mo-

noclonale rappresentato da catene leggere libere di tipo kappa.

**Risultati.** Un Rx sistemico dello scheletro ha rivelato diffuse lesioni osteolitiche. Il sospetto di mieloma multiplo (MM) è stato poi confermato da una biopsia del midollo osseo. Una diagnosi definitiva di artropatia associata ad amiloidosi, secondaria a MM è stata fatta, e il paziente è attualmente in terapia con bortezomib e desametasone.

**Conclusioni.** I reumatologi devono tenere conto dell'artropatia associata ad amiloidosi, secondaria a MM, in presenza di una poliartrite simmetrica sieronegativa non erosiva. Inoltre, il nostro caso ha sottolineato l'importanza della microscopia a fluorescenza nel rivelare depositi di amiloide poichè la microscopia polarizzata potrebbe fornire risultati falsi negativi, in particolare in presenza di piccole quantità di amiloide.

**Keywords:** *Artrite sieronegativa, Mieloma multiplo, Amiloidosi.*

## SINDROME DI GUILLAIN BARRÈ IN ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB

P141

A. Rinaldi<sup>1</sup>, G. Laselva<sup>1</sup>, A. Chialà<sup>1</sup>, N. Lascaro<sup>1</sup>, S. Lopriore<sup>1</sup>, P. Mancino<sup>2</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIM, Sezione di Reumatologia Università degli Studi Aldo Moro, Bari; <sup>2</sup>Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli studi Aldo Moro, Bari

**Scopo del lavoro.** Sebbene l'introduzione della terapia con inibitori del TNF- nel corso degli anni abbia migliorato notevolmente la prognosi dell'artrite psoriasica, esistono forme non responder, per le quali l'adozione di differenti strategie terapeutiche è necessaria. Diversi studi hanno dimostrato un significativo miglioramento clinico indotto dal Tocilizumab, inibitore dell'IL6R, pur non rimanendo quest'ultimo scevro dalla possibilità di sviluppo di eventi avversi.

**Materiale e Metodi.** Di seguito descriviamo la comparsa di sindrome di Guillain Barrè durante il trattamento con Tocilizumab in una paziente affetta da artrite psoriasica non responder a terapia con anti-TNF- $\alpha$ .

**Caso clinico.** Donna di 43 anni, affetta dall'età di 40 da artrite psoriasica, inizialmente trattata con farmaci di fondo tradizionali risultati inefficaci, successivamente con i vari anti-TNF- $\alpha$ , tutti sospesi per inefficacia primitiva. Alla luce della elevata attività di malattia (DAS 66 5,63 e PASI 5,3) si introduceva in terapia Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa. A distanza di un mese dalla prima infusione si sospendeva il farmaco per comparsa di diarrea profusa e iperpiressia, per cui la paziente veniva ricoverata presso la nostra Unità Operativa e sottoposta a diversi accertamenti: esami infettivologici, ileocolonosopia ed equilibrio idrosalinico tutti nella norma. Durante la degenza comparsa progressivamente di parestesie ai quattro arti prevalentemente distali e tetraipostenia a progressione ascendente per cui, nel sospetto di una Sindrome di Guillain Barrè, la paziente veniva trasferita presso la Clinica di Neurologia, ove si

sottoponeva a RMN encefalo e midollo: "sospette lesioni immuno-mediate", elettromiografia: "segni acuti di neuropatia demielinizante assonica a prevalente espressione motoria e più importante agli arti inferiori", potenziali evocati somatosensitivi: "disturbo della conduzione nervosa sensitiva periferica per stimolazione dei nervi mediano e tibiale posteriore bilateralmente.

La rachicentesi mostrava dissociazione albumino-citologica e Paraproteinemia all'Isoelectric Focusing. Veniva pertanto formulata diagnosi di Sindrome di Guillain Barrè.

**Conclusioni.** Nel caso clinico descritto la refrattarietà dell'artrite psoriasica alla terapia con inibitori del TNF- $\alpha$  ci obbliga alla scelta di una strategia terapeutica differente, rappresentata dal Tocilizumab, la cui efficacia in tale artropatia è verosimilmente correlata all'elevata produzione di IL6 e alla correlazione tra i suoi livelli sierici e l'attività di malattia come suggerito dalla letteratura.

La tossicità sul Sistema Nervoso Periferico del Tocilizumab è stata segnalata in un unico caso di Artrite Reumatoide dopo una sola somministrazione del farmaco.

Il caso da noi descritto sottolinea come, mentre i possibili effetti neuropatici degli anti-TNF- $\alpha$  si sviluppano lentamente e sono frequentemente riportati, la neuropatia da Tocilizumab insorge acutamente e appare molto rara, suggerendo meccanismi patogenetici differenti.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Guillain Barrè, Tocilizumab.

## TERAPIA CON ANAKINRA IN UN DIFFICILE CASO DI SINDROME SAPHO

P142

L. Dinoia, R. Fanizzi, A. Rinaldi, F. Iannone, G. Lapadula

Reumatologia Universitaria, Policlinico di Bari

La sindrome SAPHO è un disordine complesso caratterizzato dalla combinazione di manifestazioni osteoarticolari e dermatologiche, la cui diagnosi non è sempre agevole. Inoltre, la sua patogenesi e il trattamento rimangono a tutt'oggi dibattuti. Negli anni sono stati descritti molteplici approcci terapeutici: FANS, colchicina, glucocorticoidi, DMARDs, bifosfonati, antibiotici e, più recentemente, anti-TNF, con risultati però non univoci. Rare invece le segnalazioni circa l'utilizzo di anakinra.

Descriviamo il caso di una paziente affetta da sindrome SAPHO in cui si è fatto prima ricorso alla terapia con anti-TNF e, dopo fallimento di quest'ultimi, con anakinra.

Femmina, 63 anni. Esordio 22 anni fa con artrite della caviglia destra, non responsiva a FANS, steroidi e DMARDs (methotrexate e ciclosporina). Iniziava quindi terapia con anti-TNF (infliximab prima ed etanercept poi), entrambi sospesi dopo circa due anni per inefficacia secondaria.

Nel 2009 si effettuava swap a Rituximab, in associazione a MTX. Dopo circa un anno di terapia, la paziente lamenta dolore di tipo infiammatorio a carico del bacino; la radiografia evidenziava "segni di osteite pubica", confermata anche alla RMN. Nello stesso periodo comparivano lesioni cutanee pomfoidi e pruriginose ad evoluzione purulenta, regredite con antibiotico-terapia (claritromicina). Tuttavia dopo 18 mesi ri-

compaiono nuove lesioni cutanee purulente, il cui tampone risultava positivo per *S. aureus*. Tali lesioni si ripresentavano sistematicamente in diverse sedi alla sospensione della terapia antibiotica. La Tc del bacino riconfermava la presenza di osteite pubica; la TC del rachide lombosacrale mostrava segni di iperostosi. In accordo con i criteri diagnostici proposti da Benhamou, si formulava diagnosi di sd. SAPHO.

Confortati dalle diverse segnalazioni presenti in letteratura, si intraprendeva terapia con adalimumab, in associazione a sulfasalazina. Tuttavia dopo sole due somministrazioni comparivano lesioni pustolose diffuse, la cui biopsia conclude per "pyoderma gangrenosum". Iniziava terapia con claritromicina, con miglioramento clinico, ma ricomparsa delle manifestazioni cutanee alla sospensione.

In considerazione del fallimento di adalimumab, si iniziava terapia con anakinra, che la pz assume tutt'ora, con risoluzione delle lesioni pustolose già presenti e senza successiva comparsa di recidive.

Recenti ipotesi suggeriscono che la sindrome SAPHO sia un disordine autoinfiammatorio poligenico. La condivisione di alcune caratteristiche cliniche con una sindrome auto infiammatoria denominata con l'acronimo DIRA, dovuta al deficit dell'antagonista del recettore dell'IL1, suggerisce la possibi-

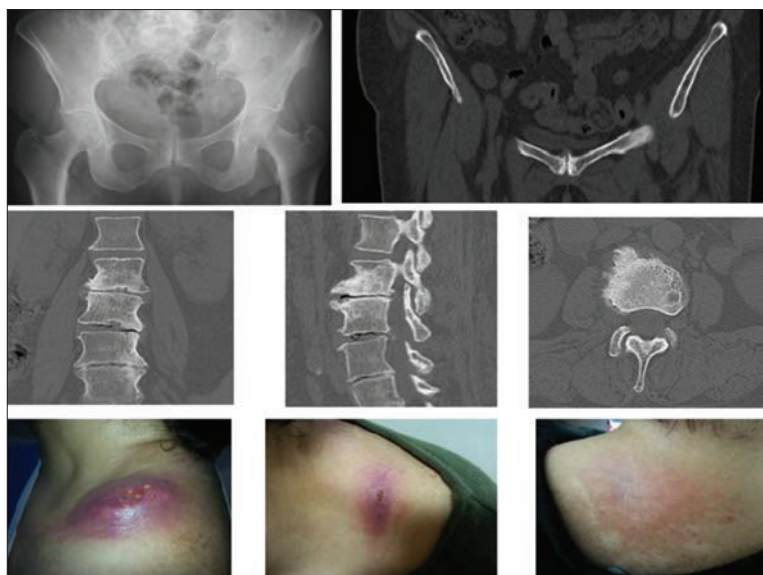


Figura 1

lità di utilizzare l'anakinra nei casi refrattari. Tuttavia pochi casi di SAPHO trattati con anakinra sono descritti in letteratura e per lo più caratterizzati da pustolosi palmo-plantare e idrosadenite suppurativa.

La maggiore sfida terapeutica nei pazienti affetti da sindrome SAPHO è rappresentata dalle manifestazioni cutanee, con im-

plicazioni non solo cliniche ma anche psicologiche per il paziente. La nostra esperienza suggerisce l'efficacia dell'anakinra nei casi refrattari di sindrome SAPHO.

**Keywords:** SAPHO, Pyoderma gangrenosum, Anakinra.

## SICUREZZA DI ETANERCEPT IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE E FIBROSI CISTICA

P143

R. Fanizzi<sup>1</sup>, A. Rinaldi<sup>1</sup>, M.G. Anelli<sup>1</sup>, G. Leonetti<sup>2</sup>, A. Manca<sup>2</sup>, L. Dinoia<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIM, Sezione di Reumatologia Università degli studi Aldo Moro, Bari;

<sup>2</sup>Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Pediatria Trambusti, Bari

**Scopo del lavoro.** La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva multisistemica che si manifesta con infezioni respiratorie recidivanti e raramente associata all'artrite reumatoide (AR). La FC è caratterizzata da un'eccessiva infiammazione neutrofila ed elevati livelli di TNF- $\alpha$ , contraddistinto quest'ultimo dal duplice ruolo antitetico di limitare lo sviluppo delle infezioni e di amplificare la risposta infiammatoria a carico delle vie aeree, prendendo parte alla cascata citochinica.

**Materiali e Metodi.** Di seguito descriviamo il caso di una paziente affetta da FC e AR in trattamento con Etanercept.

**Caso clinico.** Donna di 33 anni. All'età di 32 anni comparsa di artrite a carico di polsi, metacarpofalangee (MCF) ed interfalangee prossimali (IFP) bilateralmente e rigidità mattutina di circa 30 minuti. Gli esami ematochimici mostravano positività degli anti-CCP e rialzo degli indici di flogosi. Il reperto ecografico evidenziava distensione della capsula dell'articolazione radio-carpicca con segnale Power Doppler di grado 2 e della capsula della IV IFP sinistra, della II MCF e IFP destra. Veniva formulata diagnosi di Artrite Reumatoide.

Alla luce dell'elevata attività di malattia (DAS28 5,17) si intraprendeva terapia con idrossiclorochina 200 mg/die in associazione a methotrexate 10 mg/settimana e metilprednisolone 4 mg/die. Dopo 3 mesi, a causa del mancato controllo della

sintomatologia articolare e della necessità di aumentare il dosaggio dello steroide e del methotrexate (a 15 mg/settimana), si introduceva Etanercept 50 mg/settimana. Dopo un iniziale miglioramento nei primi tre mesi (DAS28 3,75), seguiva a 6 mesi un peggioramento del quadro clinico (DAS28 4,97).

Durante il trattamento con Etanercept, la paziente si sottoponeva a parallelo follow-up pneumologico: la TC torace caratterizzata da "bronchiectasie cilindriche e varicose prevalentemente detese a pareti ispessite di entrambi i polmoni specie ai lobi superiori" appariva sovrapponibile alla precedente eseguita 12 mesi addietro, le prove di funzionalità respiratoria confermavano il deficit ostruttivo con miglioramento degli indici FVC e FEV1.

La paziente, inoltre, riportava unico episodio di ospedalizzazione per polmonite da *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*.

**Conclusioni.** La FC è caratterizzata da polmoniti gravi recidivanti responsabili di frequenti ospedalizzazioni.

La presenza di tale fattore predisponente incrementa il rischio infettivo già di per sé elevato nel paziente in terapia con anti-TNF- $\alpha$ .

Nel caso descritto la manifestazione di un unico episodio di polmonite grave con conseguente ospedalizzazione in un quadro predisponente, quale il polmone bronchiectasico, dimostra

il favorevole profilo di sicurezza dell'Etanercept. Inoltre si sottolinea la capacità dell'anti-TNF di non modificare la prognosi di malattia, come dimostrato dal quadro TC e paradossalmente di migliorarla, come comprovato dal miglioramento dei parametri di funzionalità respiratoria.

In tale ottica, si potrebbe considerare in futuro l'utilizzo degli inibitori del TNF come potenziali agenti antinfiammatori nella FC.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Fibrosi cistica, Anti-TNF.*

---

## MALATTIA DI STILL DEL GIOVANE ADULTO: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO ATIPICO CON COINVOLGIMENTO PANCREATICO P144

G. Pettiti<sup>1</sup>, G. Gollè<sup>2</sup>, G. Seminara<sup>2</sup>, F. Serale<sup>2</sup>, N. Romeo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione Reumatologia, Pavia; <sup>2</sup>SSD Reumatologia Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

**Introduzione.** La malattia di Still del giovane adulto è una rara malattia infiammatoria sistemica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da febbre elevata, artralgie o artriti, rash cutaneo, faringodinia, linfadenopatia, epato-splenomegalia con possibile incremento di enzimi epatici, sierositi. In letteratura non risultano invece segnalazioni recenti di coinvolgimento pancreatico di malattia.

**Caso clinico.** Malattia esordita in aprile 2010 in maschio indiano di 17 anni con grave impegno sistemico, polisierosite, epato-splenomegalia e distress respiratorio che ha richiesto sedazione e intubazione in Rianimazione. Successiva terapia con steroide a scalare, ciclosporina (progressivamente ridotte in 3 anni fino a sospensione) e anti IL1 con remissione di malattia. Autosospensione di anti-IL1 a agosto 2014 per benessere.

In novembre 2014 ricovero urgente per febbre elevata, faringodinia, poliartralgie, dolori addominali. Riscontro di modico incremento di VES (39), PCR (72 mg/L), GB (11.290), elevati livelli di ferritina (2313 ng/mL), AST (184 U/L) ALT (462 U/L), gammaGt (272 U/L), amilasi (437 U/L), lipasi (2236 U/L).

Alla RM addominale riscontro di pancreas diffusamente ingrandito, con anomalie di segnale compatibili con pancreatite autoimmune, senza alterazioni focali o raccolte intra e peri pancreatiche. Sono state escluse altre possibili cause di pancreatite (assente consumo di alcolici, malattie infettive, trau-

mi, utilizzo di farmaci, patologie ostruttive delle vie biliari) e il dosaggio delle IgG4 è risultato nella norma.

È stata impostata una terapia sistemica con steroide ad alte dosi associato a IgVena, quindi ripresa l'associazione ciclosporina e anti IL1 con rapido e progressivo miglioramento clinico, normalizzazione completa degli enzimi pancreatici entro 15 giorni e delle alterazioni radiologiche entro 40 giorni.

**Commento.** Nel nostro caso, la riacutizzazione di Malattia di Still a 4 anni dall'esordio, dopo autosospensione della terapia, è stata caratterizzata, accanto ai sintomi classici di malattia, da un anomalo coinvolgimento pancreatico con ottima risposta alla terapia sistemica.

**Keywords:** *Malattia di still, Riacutizzazione, Pancreatite acuta.*



**POLIARTRITE DA PARVOVIRUS B19 COMPLICATA DA INTERESSAMENTO CARDIACO ACUTO P145**

F. Mozzani, R. Catellani

*Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma*

**Introduzione.** Il Parvovirus B19 nel 1981 viene identificato come l'agente del megalocitemia epidemica o 5 malattia dei bambini.

La febbre è la manifestazione più frequente in contemporanea alla viremia e si accompagna a sintomi aspecifici come l'astenia, mialgie e faringite.

Le manifestazioni cutanee sono in primo piano nel bambino e risultano invece fugaci e aspecifiche nell'adulto.

Poco frequente nel bambino (10%) l'interessamento articolare domina la sintomatologia della prima infezione da PVB19 nell'adulto con una frequenza dal 62% al 93%. Si tratta di una poliartrite acuta simmetrica che colpisce mani, piedi e ginocchia.

La diagnosi biologica di infezione recente si basa sulla presenza delle IgM specifiche confermate dalla positività del DNA virale. L'evoluzione è in genere favorevole in 15 giorni ma l'interessamento può persistere al di là dei 2 mesi nel 10-20% dei pazienti.

Esiste un tropismo cardiaco del PVB19 e le cellule bersaglio sono le cellule endoteliali. In letteratura sono riportati numerosi casi di miocardite e pericardite in corso di prima infezione da PVB19.

**Case report.** Paziente V.D. sesso femminile anni 69.

Aprile 2012 comparsa di Poliartrite acuta con febbre e fugace eritema.

Laboratorio: aumento di VES e PCR, lieve anemia e movimento delle transaminasi.

Positività degli ANA (1:160 speckled). Positiva la ricerca degli anticorpi IgG e IgM e del DNA per Parvovirus B19.

Dopo 10 giorni comparsa di dispnea, ipertensione arteriosa e stato anasarco con edemi a colonna degli arti inferiori.

Eseguiva:

- Rx Torace: ombra cardiaca con prominenza ventricolare sn.
- ECG: alterazioni aspecifiche antero-settali.
- Ecocardiografia: minimo scollamento pericardico.

La terapia steroidea a diuretica otteneva un rapido miglioramento del quadro clinico con risoluzione della dispnea e degli edemi confermando la diagnosi di miocardio-pericardite da Parvovirus B19.

**Discussione.** La Miocardite è una patologia infiammatoria del miocardio associata ad una disfunzione cardiaca. La causa principale è virale e può presentarsi con aspetti clinici molto diversi: pericardite benigna, semplice aumento degli enzimi cardiaci, miocardite fulminante con stato di shock o evoluzione verso insufficienza cardiaca cronica.

Uno studio di un gruppo Tedesco pubblicato nel 2005 dove erano stati seguiti 245 pazienti consecutivi ricoverati per disfunzione ventricolare sn idiopatica, la PCR eseguita sulle biopsie endomiocardiche era risultata positiva per un genoma virale nel 67% dei casi con prevalenza del PVB19 isolato nel 34,7% e in associazione nel 51,4% dei casi.

Non esistono segni Ecocardiografici specifici della miocardite in fase acuta e la diagnosi si basa dunque sui segni clinici e biologici di infezione. Il trattamento della miocardite resta complesso, ma principalmente sintomatico e raramente eziologico. Le nuove procedure diagnostiche potranno in futuro guidare le indicazioni immunosoppressive.

Il nostro caso clinico suggerisce di prendere sempre in considerazione l'ipotesi di una causa virale da Parvovirus B19 di fronte ad una miocardio-pericardite considerata come Idiopatica.

**Keywords:** *Parvovirus B19, Poliartrite, Miocardio-pericardite.*

**LINFOADENITE TUBERCOLARE IN CORSO DI TERAPIA CON ETANERCEPT IN PAZIENTE GIÀ SOTTOPOSTO A PROFILASSI CON ISONIAZIDE P146**

S. Tonetta, A. Giollo, A. Carletto, P. Caramaschi, D. Biasi, S. Adami

*Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Verona*

**Scopo del lavoro.** Presentazione di un caso clinico di riattivazione di TBC durante terapia con anti-TNF in paziente precedentemente sottoposto a profilassi con isoniazide.

**Materiali e Metodi.** Si descrive il caso del Sig. B.S., di 60 anni, affetto da artrite psoriasica insorta nel 2005. Il paziente era stato trattato inizialmente con metotrexate al dosaggio di 15 mg e poi 20 mg alla settimana fino al 2006, quando per inefficacia era stata associata terapia con etanercept. Il paziente prima di iniziare il trattamento era stato sottoposto allo screenig pre biologico. Dagli esami era emersa la positività della mantoux e alla radiografia del torace erano presenti lesioni compatibili con esiti. Alla luce di questi risultati era stata impostata terapia con isoniazide 300 mg al giorno per nove mesi.

Vi è stata una buona risposta alla terapia con etanercept e l'artrite è andata in remissione.

Alla fine del 2011 il paziente ha manifestato linfadenomegalia laterocervicale.

È stato quindi sottoposto ad agoaspirato con riscontro di un

quadro citologico compatibile con processo linfoproliferativo. Successivamente è stata eseguita biopsia con riscontro di linfadenite cronica granulomatosa gigantomitotica, con focale necrosi caseosa, di tipo tubercolare. L'esame culturale sul materiale biotico era risultato positivo per la ricerca di M. tuberculosis. La ricerca di BK su materiale biotico mediante PCR era risultata positiva. All'antibiogramma il ceppo isolato era sensibile ad etambutolo, isoniazide, rifampicina, streptomina. Il quantiferon era risultato positivo.

È stato quindi iniziato trattamento con piralidina, etanicozid e rifampicina (la terapia con etanercept era stata sospesa già all'inizio degli accertamenti). A seguito della terapia il paziente è migliorato con importante regressione della linfadenomegalia.

Da 2 anni, per ripresa dell'artrite, è stata ricominciata terapia con etanercept senza problemi.

**Risultati.** Nel caso descritto il paziente assicura di aver eseguito in modo rigoroso la terapia antitubercolare.

Siamo quindi di fronte ad una riattivazione del primo episodio o ad una reinfezione?

La letteratura dice che le riattivazioni sono più frequentemente extrapolmonari come nel nostro caso. Inoltre il rischio di infezione primaria, in corso di anti-TNF, si riduce negli anni e presenta due picchi a 3 e 24 mesi. Il nostro paziente ha presentato il problema a distanza di 5 anni dall'inizio della terapia.

A nostro avviso, alla luce dei dati, è verosimile si tratti di una riattivazione.

**Conclusioni.** Nella gestione clinica dei pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF è fondamentale eseguire lo screening per TBC e in caso di profilassi, verificare la perfetta aderenza del paziente alla terapia. In ogni caso è sempre importante seguire attentamente il paziente per escludere possibili relapse di malattia tubercolare in quanto è possibile che vi siano dei ceppi tubercolari resistenti o che una bassa percentuale di pazienti presenti una reinfezione nonostante la terapia eradicante.

**Keywords:** *Artrite psoriasica, Tuberculosis, Farmaci biologici anti-TNF.*

---

## LA "COPPA DI RUBIN", QUANDO IL QUADRO CLINICO È DETERMINATO DA DUE MALATTIE P147

F. Pignataro, G. Sambataro, A. Afeltra

*UOC Medicina Clinica e Reumatologia Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma*

**Introduzione.** La diagnosi differenziale tra Artrite Reumatoide ed Artropatia Psoriasica, soprattutto se quest'ultima si manifesta in un subset "simil-reumatoide", può risultare in alcuni casi ardua o certamente non scontata, soprattutto per quanto concerne la gestione terapeutica.

Presentiamo un caso estremo di associazione tra Artrite Reumatoide e Psoriasica.

**Caso Clinico.** Giungeva alla nostra attenzione una donna di 63 anni, riferendo diagnosi di Artrite Reumatoide dall'età di 20 anni, in fase attiva di malattia nonostante la terapia con methotrexate 15 mg/settimana i.m. ed idrossiclorochina 200 mg/die. L'esame obiettivo reumatologico evidenziava un quadro attivo di artrite a carico delle mani, con interessamento di II e III MCF e di entrambi i polsi, cui si associava un coinvolgimento dattilico a carico del II dito e del pollice della mano destra. La paziente presentava inoltre una estesa psoriasi palmo-plantare insorta circa 10 anni dopo l'artrite. Lo studio ecografico confermava l'interessamento infiammatorio sia articolare che tendineo, con elevata attività al power doppler, evidenziando altresì fenomeni erosivi, localizzati principalmente alla II e III MCF di destra. Le indagini di laboratorio documentavano positività degli anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati oltre il limite di sensibilità della metodica, fattore reumatoide positivo (87, con valore normale <15 UI) ed indici di flogosi elevati (VES 107/43 mm/h, PCR 17/5 mg/dL). Veniva, pertanto, impostata una terapia con leflunomide e basse dosi di steroide, con

un controllo clinico non duraturo. Dopo un nuovo persistente flare di malattia veniva, dunque, associata terapia biologica con adalimumab, sospesa per intolleranza soggettiva, con successivo swap terapeutico a tocilizumab, con cui veniva raggiunto il target della bassa attività di malattia. Dopo circa un anno, la paziente si trovava costretta a sospensione del farmaco biologico, a causa di ripetuti e severi episodi infettivi. Al momento della sospensione la paziente riferiva discreto controllo della malattia, eccetto a carico delle mani. È stata, pertanto, performata una radiografia delle mani, che ha documentato la presenza di erosioni marginali, in associazione a fenomeni osteoproduttivi a carico dell'interfalangea distale del secondo dito della mano destra.

**Conclusioni.** La paziente, lungo la sua storia clinica, ha soddisfatto contemporaneamente sia i criteri diagnostici di Artrite Reumatoide (punteggio 7), che i criteri CASPAR di Artropatia Psoriasica (punteggio 4). L'evoluzione erosiva a carico della falange distale del secondo dito della mano destra potrebbe essere espressione di una progressione di malattia addebitabile all'artrite psoriasica piuttosto che alla forma reumatoide, che risultava ben controllata dalla terapia con tocilizumab. Un ulteriore tentativo terapeutico con un farmaco biologico diretto al blocco del TNF- potrebbe essere, in questo caso, la scelta più opportuna per la nostra paziente.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Erosioni.*

## UN CASO DI SWAP DA BIOLOGICO (ANTI- IL-12/IL-23) AD INFLIXIMAB BIOSIMILARE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA APS

P148

S. Visentin, G. Cardinale, P. Ostuni, G. De Marco

Uls 16 Padova, Uos Reumatologia, Pres. Osp. Sant'antonio, Padova

**Premesse.** Nel corso dell'ultimo decennio le strategie terapeutiche disponibili per la gestione dell'Artrite Psoriasica (APS) si sono profondamente evolute. I farmaci "biologici" originatori (inibitori del TNF o di altre citochine) o biosimilari sono diventati parte integrante del nostro armamentario terapeutico. Poco ancora è noto circa l'efficacia e la sicurezza nei casi in cui il regime terapeutico vada modificato ("swap") passando dal trattamento con agenti biologici rivolti contro le citochine IL-12 e IL-23 a farmaci biosimilari.

**Scopo del lavoro.** Intendiamo descrivere un caso di swap, da biologico ad infliximab biosimilare, in un paziente affetto da APS.

**Materiali e Metodi.** Maschio di 41 anni, affetto da APS (criteri CASPAR, score 4) dall'età di 37 anni. Erano prevalenti le manifestazioni periferiche; si rilevava una lieve sacro-ileite RMN oltre a lesioni radiologiche periferiche da APS. Giungeva alla nostra attenzione nel marzo 2013 (39 anni), in trattamento con sulfasalazina e prednisone 25 mg/die. Considerato il DAS44 score di 2.6, suggerivamo methotrexate (dose massima raggiunta 15 mg settimanali, per intolleranza epatica), cui si aggiungeva entro tre mesi adalimumab. Nessun beneficio fino a dicembre 2013, per cui si sostituiva adalimumab con golimumab. Quest'ultimo trattamento risultava vantaggioso (remissione entro giugno 2014, possibile tapering steroideo totale), tuttavia durante l'autunno 2014 si manifestava una reci-

diva che trattavamo sostituendo golimumab con ustekinumab. Si manifestava progressivo miglioramento della componente cutanea, tuttavia peggioravano sia la flogosi a carico dell'apparato locomotore (DAS44 score 3.6) che gli esami di laboratorio (proteina C-reattiva 10.4 mg/L), nonostante si aggiungesse alla terapia prednisone 30 mg/die. Ad aprile 2015 si sostituiva ustekinumab con infliximab biosimilare, con pronto miglioramento del quadro clinico e di laboratorio dopo una singola dose. Finora sono state somministrate tre dosi senza fenomeni di intolleranza o recidive di APS; il prednisone è stato ridotto a 2.5 mg/die.

**Conclusioni.** Il caso descritto indica che lo swap da biologico a biosimilare potrebbe essere efficace e sicuro senza intaccare la qualità delle cure. Inoltre, il risparmio economico realizza- to renderebbe disponibili ulteriori risorse per un più ampio accesso alle cure di altri assistiti, favorendo una maggiore sostenibilità del sistema.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Swap, Biosimilari.

## UNO STRANO CASO DI ARTROPATIA INFIAMMATORIA DEL CINGOLO SCAPOLO-OMERALE: LA DIFFICOLTÀ DI UNA DIAGNOSI

P149

P. Rossini, S. Canazza, M. Manfredini, N. Farinato, M. Corradini, G. Bernardi, G. Arioli

Az. Osp. Carlo Poma, Dipartimento di Neuroscienze, SC di Riab. Spec. e Reumatologia, Mantova

**Scopo del lavoro.** Si descrive il caso di un paziente di 53 anni giunto alla nostra attenzione, alla fine di gennaio 2015, con una sintomatologia caratterizzata da febbre, artralgia alla spalla dx associata a tumefazione e dolore al polso, ed alle dita della mano dx.

All'inizio di febbraio, il paziente veniva ricoverato presso il reparto di malattie infettive in seguito alla comparsa di una meningite-encefalite con stato di coma da shock settico a causa di uno pneumococco sensibile alle penicilline, già isolato da emocolture e LCR; inoltre, si evidenziava pure una positività per HIV. La RM encefalo documentava "...focolai multipli da alterato segnale meningo-encefalitico con fatti ischemici trombo-embolici settici...". Nei giorni seguenti ricompariva febbre settica con un peggioramento degli indici di flogosi e di colestasi per cui veniva eseguita un'ecografia addominale che segnalava una colecisti ascessualizzata; quindi, veniva imposta una terapia con vancomicina e meropenem. In seguito, si eseguiva ecocardio T-T che mostrava una completa alterazione della tricuspide ed una moderata insufficienza delle valvole mitralica ed aortica. In base al quadro clinico generale del paziente, i cardiocirurghi e l'anestesista non proponevano alcun intervento.

**Conclusioni.** Questo "case report" ripropone il problema delle difficoltà diagnostiche che pongono alcune manifestazioni di pertinenza reumatologica. In effetti, il quadro clinico aspe-

cifico, non permetteva, inizialmente, alcuna ipotesi diagnostica. In seguito, l'accurata analisi dei dati anamnestici e laboratoristici orientava la diagnosi verso una Sindrome di Austrian, patologia grave ed estremamente rara, caratterizzata dalla compresenza di polmonite, meningite ed endocardite causate da infezione da *Streptococcus pneumoniae*. Si tratta di una patologia grave, della quale l'alcolismo rappresenta il fattore predisponente principale.

Questa situazione clinica è spesso associata ad un coinvolgimento della valvola aortica, che può determinare un'insufficienza valvolare ed uno scompenso cardiaco. Infine, sono stati segnalati alcuni casi di coinvolgimento settico articolare, in particolare delle spalle (1, 2).

### Bibliografia

1. Sewllall NH, Tikly M. Septicémie à pneumocoque révélée par une arthrite septique et un pseudosyndrome d'Austrian par atteinte des valves tricuspides chez un patient infecté par le VIH *Revue du Rhumatisme*, Vol. 72, Issue 1, January 2006; 97-9.
2. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Mayo J, Gonzalez-Gay MA. Austrian syndrome: report of two new cases and literature review. *Int J Cardiol*, vol. 108, n. 2, Apr 2006; 273-5.

**Keywords:** Artropatia infiammatoria, Sindrome di Austrian, *Streptococcus pneumoniae*.

## MORBO DI DARIER E ARTRITE REUMATOIDE: UN'ATTENTA DIAGNOSI DIFFERENZIALE PER RICONOSCERE UNA RARA ASSOCIAZIONE

P150

F. Pignataro, M. E. Pipita, A. Rigon, L. Arcarese, D. Margiotta, L. Navarini, A. Afeltra  
 UOC Medicina Clinica e Reumatologia Università Campus Bio Medico Roma

**Introduzione.** Il morbo di Darier (MD) è una rara patologia cutanea autosomica dominante, caratterizzata da alterata differenziazione ed acantolisi dei cheratinociti. Il gene responsabile è ATP2A2, che codifica per un'isoforma della Calcio-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico. Clinicamente, la malattia determina la formazione di papule follicolari in aree seborroiche e nelle pieghe cutanee (compreso cuoio capelluto, pieghe retroauricolari, arti superiori ed inferiori), che possono confluire in ampie placche, simulando lesioni e sedi tipiche della psoriasi o della sindrome SAPHO.

In fase diagnostica, pertanto, può risultare arduo distinguere le due tipologie di danno. Attualmente, sono descritti in letteratura 3 casi di associazione del MD con Spondilite Anchilosante ed uno associato a Sindrome di Sjögren.

**Caso clinico.** Una donna di 45 anni giungeva alla nostra osservazione per persistenti artralgie precedentemente inquadrate come Artrite Reumatoide (AR). In anamnesi, la paziente riferiva mutazione omozigote per MTHFR e diagnosi di MD. L'esame obiettivo reumatologico mostrava la presenza di tumefazione dolente a carico del ginocchio destro, associata a dolorabilità di mani e polsi.

L'esame obiettivo cutaneo evidenziava la presenza di piccole lesioni papulari ipercheratosiche, talvolta pruriginose, localizzate sul cuoio capelluto, sulla faccia volare degli arti superiori ed inferiori. Gli esami bioumorali confermavano la diagnosi reumatologica, mostrando positività degli anticorpi antiCCP ad alto titolo e del Fattore Reumatoide, elevazione degli indici di flogosi (VES 97 mm/h e PCR 26.4 mg/dL) ed anemia lieve.

Sulla base dell'elevata attività di malattia, veniva intrapresa terapia con leflunomide e dicloream, con iniziale beneficio solo sulla componente cutanea. Dopo 6 mesi di trattamento ed opportuno screening, per peggioramento della sintomatologia articolare e della clinimetria, si associava terapia biologica con certolizumab pegol, con miglioramento della clinica algica articolare, ma non ulteriore beneficio sulle lesioni cutanee.

**Discussione.** Abbiamo descritto un caso di AR sieropositiva in terapia con anti-TNF- $\alpha$  insorta in una paziente con MD. Attualmente, in letteratura non sono riportati casi clinici che descrivono tale associazione, tuttavia possiamo ipotizzare che la malattia cutanea possa predisporre allo sviluppo di un'artrite, come nel caso della psoriasi o delle papulo-pustole caratteristiche della SAPHO.

Secondo tale ipotesi, ciò potrebbe sottendere un probabile ruolo della colonizzazione batterica che, sviluppandosi su una cute già affetta, in soggetti geneticamente predisposti, potrebbe fungere da trigger per lo sviluppo di flogosi articolare. Inoltre, l'incremento delle prostaglandine dovuto alla malattia reumatologica, a sua volta, può sostenere la formazione delle papule follicolari tipiche del MD, spiegando perché tali lesioni non rispondono alla terapia con anti-TNF- $\alpha$ , ma traggono beneficio solo da quella con FANS.

In conclusione, la correlazione tra malattie reumatiche e MD non è chiara: sarebbe, tuttavia, buona pratica clinica indagare anche il coinvolgimento articolare nei pazienti affetti da questa patologia.

**Keywords:** Morbo di Darier, Artrite reumatoide, Psoriasi, SAPHO.

## SICUREZZA DI ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DI ARTRITE PSORIASICA E CONCOMITANTE DIAGNOSI DI PLACCHE PLEURICHE DA ESPOSIZIONE PROFESSIONALE AD AMIANTO P151

A. Rinaldi, M.G. Anelli, R. Fanizzi, M. Nivuori, M. Giannini, G. Lapadula, F. Iannone  
 DIM, Sezione di Reumatologia Università degli studi Aldo Moro, Bari

**Scopo del lavoro.** Dati a lungo termine dimostrano la sicurezza dell'impiego di farmaci anti-TNF- $\alpha$  nel trattamento dell'artrite psoriasica. Tuttavia, la presenza di comorbidità può rappresentare un impedimento nella strategia terapeutica adottata.

**Materiale e Metodi.** Di seguito il caso clinico di un paziente affetto da artrite psoriasica e da placche pleuriche secondarie ad esposizione ad asbesto in terapia con Etanercept.

**Caso clinico.** Uomo di 70 di anni affetto da artrite psoriasica dall'età di 64 anni. A 63 anni riscontro di placche pleuriche bilaterali in seguito ad esposizione professionale ad amianto sulla base di anamnesi lavorativa positiva e del quadro TC torace di ispessimento pleuroparenchimale apicale bilaterale, ispessimenti della pleura parietale con calcificazioni contestuali nel segmento anteriore del lobo destro e nei segmenti dorso-basali. Alla luce dell'elevata attività di malattia (DAS28 5,3; PASI 5,22) e dell'inefficacia della terapia con methotrexate (15 mg a settimana) associato al metilprednisolone (4 mg al dì), si aggiungeva Etanercept 50 mg a settimana. Prima di essere avviato al trattamento con farmaco biologico, il paziente si sottoponeva a visita pneumologica e a spirometria che evidenziava "flussi ridotti a bassi volumi polmonari e riduzione della capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio".

A 3 mesi di follow-up si assisteva al repentino miglioramento del quadro articolare (DAS28 0,36) e cutaneo (PASI 1). La malattia continuava ad essere in remissione clinica a 24 mesi. Si osservava, inoltre, l'assenza di evolutività delle lesioni pleuriche, come dimostrato dalla TC torace a 6, 12 e 24 mesi, e la stabilità della funzionalità respiratoria e test del cammino.

**Conclusioni.** Le placche pleuriche fibrotiche rappresentano uno fra i più comuni reperti radiografici nell'asbestosi ed è noto l'elevato rischio ad esse correlato di sviluppo di carcinoma polmonare e di mesotelioma pleurico.

D'altronde, sebbene i dati in letteratura non siano ad oggi sufficienti per una valutazione completa del rischio di incidenza di neoplasie correlato all'impiego di tali farmaci, non trascurabile è il potenziale rischio oncologico emerso da metanalisi effettuate in diversi studi.

La descrizione di questo caso ha lo scopo di sottolineare l'ottimale profilo di sicurezza del farmaco anti-TNF- $\alpha$  nei confronti di lesioni pleuriche potenzialmente suscettibili di evoluzione maligna.

**Keywords:** Artrite psoriasica, Asbestosi, Anti-TNF.

## VARIANTI RARE DI SCLERODERMIA: UNA SFIDA DIAGNOSTICA ANCHE PER IL REUMATOLOGO P153

M. Ditto<sup>1</sup>, S. Parisi<sup>2</sup>, V. Varisco<sup>1</sup>, E. Fusaro<sup>2</sup>, P. Sarzi Puttini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia Azienda Ospedaliera - Polo Universitario Luigi Sacco, Milano;

<sup>2</sup>SC Reumatologia Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

La sindrome di Parry Romberg (SPR) è una patologia rara e misconosciuta. La diagnosi tardiva comporta un'irreversibile quadro di atrofia cutanea e sottopone il paziente ad accertamenti e terapie spesso non risolutive.

Nel 2012 giunge alla ns osservazione una paziente di 56 aa con evidente atrofia facciale all'emivolto sn, f. di Raynaud, cefalea, disfagia, tosse stizzosa. In anamnesi: a 6 anni comparsa di lesioni cutanee ipopigmentata in sede temporale sn e coscia dx. Diagnosi di atrofodermia. A 14 f. di Raynaud. A 22 aa paralisi di Bell. A 28 aa, dopo gravidanza, progressiva atrofia sottocutanea all'emivolto sn con disestesie, deficit della sensibilità esteroceettiva, diplopia, assottigliamento della rima labiale. Modesta ipotrofia agli arti superiori e tronco con prevalenza all'emisoma sn. Numerosi accertamenti in ambito neurologico (biopsia muscolare, EMG distretti cranici) non conclusivi. A 38 anni ricovero c/o neurologia per completa atrofia dei tessuti sottocutanei dell'emivolto sn con ipoestesia e strabismo convergente. Riscontro positività ANA (1:320), modesto incremento CPK (330) e aldolasi (10.5 U/L). Capillaroscopia nella norma. Biopsia muscolare: quadro di sfumata sofferenza neuro miogena. Diagnosi di dimissione: patologia autoimmune sistemica in scleroderma lineare. Impostata terapia corticosteroidica (PDN 50 mg/die) e Azatioprina, proseguita per circa 10 anni con apparente stabilizzazione del quadro clinico. A 41 anni intervento correttivo dello strabismo. A 45 anni EMG distretti cranici: anomalie neuromiogene da possibile denervazione miopatica o esiti di multinevrite.

All'obiettività: quadro cutaneo come da dato anamnestico. Teleangectasie. Ipoacusia sn. Alopecia localizzata. Aree di depressione ossea della calotta cranica confermate alla TC. Torace a botte. EGDS: ernia jatale, esofagite cronica, substenosi SEI. HRTC: enfisema polmonare, bronchiectasie, fibrosi interstiziali apici e basi. PFR 85% DLCO 65% MOC: OP. Non ulteriori reperti degni di nota salvo positività ANA. Poniamo diagnosi di s. di Parry Romberg.

**Discussione.** La SPR (atrofia emifaciale progressiva), è una distrofia facciale unilaterale a eziopatogenesi sconosciuta, annoverata tra le forme di scleroderma localizzata. Colpisce prevalentemente giovani donne e si associa a manifestazioni neurologiche tra cui epilessia e cefalea. Ha un andamento progressivo fino a stabilizzazione dopo circa 10 anni. Nella mag-

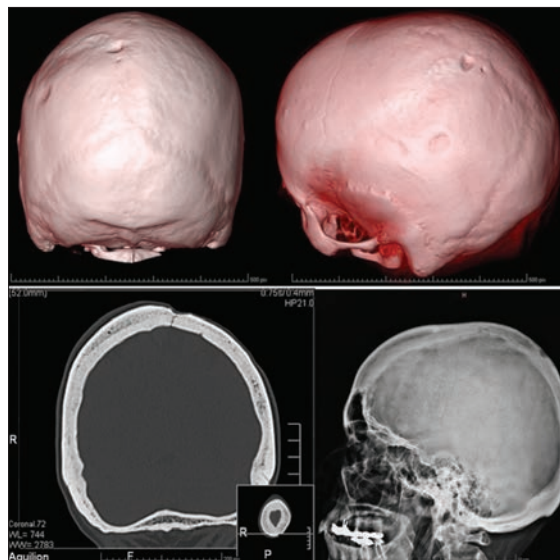


Figura 1

gior parte dei casi peggiora dopo la gravidanza. Le caratteristiche dell'atrofia riguardano il tessuto sottocutaneo, muscolare e osteocartilagineo, con risparmio della cute. Tipico è il coinvolgimento delle branche del III-V-VI e VII nervo cranico e conseguente perdita delle funzioni relative. La positività ANA è il reperto laboratoristico più frequente. Il trattamento prevede corticosteroidi ad alto dosaggio per 3 mesi e methotrexate 0.3-1 mg/kg/sett per circa 2 anni che solitamente induce una prolungata remissione.

**Conclusioni.** La rarità di questa patologia espone spesso il paziente a iter diagnostici e terapeutici inutili. Inoltre, nel caso descritto le depressioni focali della teca cranica non ha riscontro in letteratura. Potrebbero costituire un'ulteriore manifestazione misconosciuta di questa rara patologia?

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Parry Romberg, Atrofia.

## P154 - P169 FIBROMIALGIA, MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

---

### STUDIO ULTRASONOGRAFICO DELLE ENTESI IN PAZIENTI CON FIBROMIALGIA ATTRAVERSO L'UTILIZZO DEL MADRID SONOGRAPHIC ENTHESIS INDEX P154

D. Lubrano, S. Montalbano, E. Tirri, S.M. Corsaro

UOSD di Reumatologia Centro Osp. San Giovanni Bosco ASL Napoli 1

**Scopo dello studio.** Determinare la frequenza di entesopatia e di entesite in una popolazione di pazienti con diagnosi di fibromialgia (FM), utilizzando uno score ultrasonografico delle entesi, il Madrid Sonographic Enthesis Index (1).

**Metodi.** Sono stati valutati consecutivamente 20 pazienti con FM e 26 pazienti controlli sani, tutti di sesso femminile e di età media di 45 anni. I criteri di inclusione per il gruppo di pazienti fibromialgici: età maggiore di 18 anni, diagnosi di fibromialgia posta secondo i criteri ACR 1990 (2), assenza di storia di malattia infiammatoria o infettiva, anamnesi negativa per assunzione di FANS e/o Coxib e/o Corticosteroidi nelle due settimane precedenti alla valutazione. I criteri di inclusione per il gruppo di controllo: età maggiore di 18 anni, assenza di storia di malattia infiammatoria o infettiva, assenza di storia di politraumatismo, anamnesi negativa per assunzione di FANS e/o Coxib e/o Corticosteroidi nelle due settimane precedenti alla valutazione. Tutti i pazienti sono stati esaminati in cieco utilizzando lo score ultrasonografico MASEI. Il cut off utilizzato è uguale o maggiore di 18, in accordo con la letteratura (1).

**Risultati.** Nel 20% (4 casi) dei pazienti con FM abbiamo rilevato uno score superiore a 18 (mediana 20), mentre nel 75% uno score medio inferiore a 4. Nella popolazione controllo lo score medio era di 3,5. Non si sono registrate differenze statisticamente significative tra casi e controlli in termini di entesopatia sia per tipologia che per distribuzione delle lesioni.

**Conclusioni.** La diagnosi errata di FM può essere evitata da un accurato studio ultrasonografico delle entesi. L'utilizzo di uno score come il MASEI ci permette di discriminare il paziente fibromialgico dal paziente con entesopatia ed entesite. Pertanto l'esame ultrasonografico dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti classificati come affetti da fibromialgia con segni sospetti di interessamento delle entesi e non responsivi al trattamento.

#### Bibliografia

1. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, Andréu JL, Martín-Mola E. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 169-74.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 160-72.

**Keywords:** MASEI, Fibromialgia, Ultrasonografia.

## PERCORSO EDUCAZIONALE PER PERSONE AFFETTE DA FIBROMIALGIA: ESPERIENZA DI UN CENTRO REUMATOLOGICO

P155

P.S. Rachino<sup>2</sup>, G. Pettiti<sup>1</sup>, G. Seminara<sup>2</sup>, F. Serale<sup>2</sup>, G. Gollè<sup>2</sup>, N. Romeo<sup>2</sup><sup>1</sup>Scuola di Specializzazione, Università di Pavia; <sup>2</sup>ASO Santa Croce e Carle, Cuneo

**Scopo del lavoro.** Nel trattamento della Fibromialgia (FM), oltre alla terapia farmacologica risulta sempre più evidente in campo scientifico l'importanza di quella non-farmacologica, comprendente: esercizio fisico, terapia cognitivo-comportamentale ed eventuale supporto psichiatrico e/o psicologico.

Presentiamo l'esperienza della realizzazione di un percorso educativo per il paziente affetto da fibromialgia sotto la guida di un Terapista Occupazionale esperto

### Materiali e Metodi.

- Proposta del percorso ai pazienti afferenti all'ambulatorio di fibromialgia della Struttura;
- Creazione di gruppi di 6/8 persone (tra i 20 ed i 75 anni): per ogni gruppo 2 sedute settimanali di 90 min ciascuna per due mesi.

**Prima seduta.** Introduzione conoscitiva sulla Fibromialgia e le problematiche ad essa correlate, spiegazione del percorso, distribuzione di materiale su Economia Articolare e Norme Comportamentali, Compilazione di questionari specifici: NRS scala di valutazione numerica del dolore, WPI indice di dolore generalizzato, Symptom Severity Score (SS-Score), Revises Fybromyalgia Impact Questionnaire (R-FIQ).

**Sedute successive.** Riscaldamento, percezione del proprio corpo, tecniche di flessibilità e allungamento, tecniche di rilassamento muscolare e respiratorio, defaticamento.

**Ultima seduta.** compilazione questionari prima seduta e questionario di gradimento, 1 seduta al mese con uscita sul territorio con invito ai familiari

**Risultati.** Reclutati 72 pazienti (età 20-75 aa, 4 maschi, 68 femmine). I risultati ricavati da questionari specifici dedicati hanno evidenziato un beneficio per i pazienti coinvolti, sia in termini di controllo del dolore che di miglioramento della qualità di vita. Da inizio a fine percorso sono migliorati tutti i valori medi dei questionari somministrati: FIQ da 16.2 a 11.6, WPI da 11.4 a 10.1, SS Score da 5.6 a 4.3, NRS da 5.8 a 4.8. I giorni di benessere/settimana per paziente sono aumentati da 1.9 a 2.7. È stato ottenuto il 90% di giudizi positivi su items del questionario di gradimento. La formula a gruppi ha favorito lo scambio di esperienze e la condivisione.

**Conclusione.** Nella nostra esperienza, l'approccio educativo-comportamentale a gruppi ha contribuito a migliorare la qualità della vita del paziente affetto da fibromialgia

**Keywords:** Fibromialgia, Terapia comportamentale, Percorso a gruppi.

## RUOLO DELL'INFERMIERE NEI PERCORSI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI DELLA SINDROME FIBROMIALGICA SUGGERITO DAI CRITERI ACR 2010 MODIFICATI

P156

K. El Aoufy, L. Rasero, S. Mikhaylova, A. Del Rosso, G. Piemonte, S. Maddali Bongi

Università degli Studi di Firenze

**Scopo del Lavoro.** La sindrome fibromialgica (SF), secondo i nuovi criteri ACR, è una malattia reumatica cronica caratterizzata da dolore cronico diffuso, affaticabilità, disturbi del sonno, sintomi somatici e cognitivi e alterazione dell'umore (ansia, depressione).

Lo scopo del nostro lavoro è quello di ricercare la presenza di correlazioni tra aspetti clinici e clinimetrici e lo Score di Gravità della SF, indagato con il questionario dell'American College of Rheumatology (ACR 2010 modificato), per valutare i parametri da considerare nella costruzione di un piano assistenziale per il trattamento del paziente con SF, così da delineare un ruolo per l'infermiere studiato appositamente per il malato fibromialgico.

**Materiali e Metodi.** 168 pazienti (155 donne e 13 uomini di età media 54.50±12.32 anni) sono stati valutati per caratteristiche demografiche, cliniche e clinimetriche. Sono stati somministrati SF36, HAQ, HADS Depressione e Ansia, NRS sonno e dolore, RPS (Regional Pain Scale), FACIT-F, FIQ ed il questionario diagnostico ACR 2010 modificato composto da: Symptoms Score e Widespread Pain Index che danno lo Score di Gravità (SS- Severity Score con range 0-31 e cut-off >13).

**Risultati.** I nostri risultati indicano che SS score è direttamente correlato con HADS-D per la depressione (p<0.01), HADS-A per l'ansia (p<0.01), NRS per il dolore (p=0.01), con il FIQ (p<0.01) e l'HAQ (p<0.01) per la disabilità, con il FACIT-F per l'affaticabilità (p<0.01), con la RPS per il dolore diffuso (p<0.01) e il numero dei tender points (p<0.05) ed inversa-

mente correlato con la NRS per la qualità del sonno (p=0.01) e con tutte le scale di SF36 (p<0.01), di cui ISF (p<0.05) e ISM (p<0.01).

Le variabili correlate significativamente al SS score al confronto bivariato sono state inserite in una regressione lineare; SS score è stato trovato significativamente ed indipendentemente associato con RPS (B=0.82; t=22.01; p<0.01), FACIT-F (B=0.19; t=4.61; p<0.01) e con la sottoscala SF36-LRE che valuta la Limitazione di Ruolo Emotivo (B=-0.15; t=-4.32; p<0.01). Questi aspetti spiegano il 96% della variabilità del punteggio del SS score (RPS=88.7%; FACIT-F=5.4%; SF36-LRE=1.9%).

**Conclusioni.** Dai risultati ottenuti si evince che aspetti importanti da valutare e trattare nel paziente con SF sono la qualità di vita, il dolore diffuso e l'affaticabilità, predittori indipendenti per lo Score di Gravità. In questo ambito l'infermiere dovrebbe assumere un ruolo centrale, facendosi portavoce del bisogno di salute del paziente fibromialgico, diventando così un punto di riferimento per gli altri professionisti sanitari coinvolti nel percorso terapeutico-assistenziale.

È quindi possibile proporre una figura di Infermiere Case Manager per la Fibromialgia, che insieme al reumatologo, possa impostare strategie terapeutiche multidisciplinari che trattino la SF con approcci farmacologici e non farmacologici.

**Keywords:** Sindrome fibromialgica, Fibromialgia, Case manager infermieristico.

## EFFICACIA DELLA RIABILITAZIONE CON TAI JI QUAN IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI CON SINDROME FIBROMIALGICA

P157

A. Del Rosso, G. Paoletti, M. Calà, S. Maddali Bonghi

Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze

**Scopo del lavoro.** La Sindrome Fibromialgica (SF) è caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso e dolorabilità, che causano fatigue, disabilità e ridotta Qualità di vita (QdV), ed è accompagnata da disturbi del sonno e distress psicologico. Il Tai Ji Quan è un'arte marziale cinese che, integrando meditazione, movimenti lenti e traumatici, respirazione profonda e rilassamento, contribuisce alla distribuzione del Qi (soffio vitale) in tutto il corpo. Alcuni studi hanno evidenziato che il Tai Ji Quan migliora qualità di vita, disabilità, e disturbi della sfera psichica (1, 2).

Questo studio ha lo scopo di valutare l'efficacia del Tai Ji Quan su QdV, disabilità, affaticabilità e disturbi della sfera psichica nella SF.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 22 pazienti con SF (16 di sesso femminile e 6 maschile; età media: 52,24±12,19 anni; esordio dei sintomi: 8,2±5,39 anni; diagnosi: 3,25±2,97 anni): 11 pazienti (gruppo sperimentale) hanno effettuato un corso di Tai Ji Quan stile Yang di 17 lezioni (1 alla settimana, 60 minuti ognuna); 11 pazienti (gruppo di controllo) sono stati trattati con un intervento educativo sulla SF. I pazienti ad inizio (T0) e a fine trattamento (T1) sono stati valutati con Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Short-Form 36 (SF-36), Functional Assessment of Chronic Illness-Fatigue (FACIT), Widespread Pain Index (WPI) Tender Points (TP), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

**Risultati.** A T0 i parametri dei pazienti con SF erano simili nei 2 gruppi. A T1 versus T0, I pazienti del gruppo sperimentale sono migliorati significativamente in FIQ ( $p=0.019$ ), indice sommario fisico di SF36 ( $P=0.016$ ), WPI ( $p=0.037$ ), tender points ( $P=0.0035$ ), PSQI totale ( $P=0.044$ ) e PSQI durata del sonno ( $P=0.025$ ) HADS totale ( $P=0,015$ ) e HADS-Ansia ( $p=0,028$ ) (Tabella). I pazienti del gruppo di controllo non sono migliorati in nessun parametro.

Tabella 1 - Effetti del Tai Ji Quan nei pazienti con SF del gruppo Sperimentale.

Parametro	Means±SD T0	Means±SD T1	P-value T vs T1
Fibromyalgia Impact Questionnaire	54.33±14.61	43.98±16.82	<b>0.019</b>
Short Form-36 (Summary Physical Index)	35.36±6.70	38.82±5.36	0.016
Short Form-36 (Summary Mental Index)	31.64±7.45	36.00±6.68	NS
Health Assessment Questionnaire	0.056±0.42	0.44±0.39	NS
Functional Assessment Chronic Illness-Fatigue	20.55±9.11	16.45±8.14	NS
Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)	10.45±2.62	8.73±3.66	<b>0.044</b>
PSQI Sleep quality	1.54±0.69	1.36±0.81	NS
PSQI Sleep latency	1.27±1.01	1.00±1.00	NS
PSQI Sleep duration	1.73±1.10	1.18±1.08	<b>0.025</b>
PSQI Sleep efficiency	1.18±1.17	1.09±0.94	NS
PSQI Sleep disturbance	2.00±0.45	1.72±0.47	NS
PSQI use of sleeping medication	1.00±1.41	0.91±1.37	NS
PSQI daytime disfunction	1.73±0.79	1.45±0.83	NS
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) total	19.36±6.71	15.00±5.82	<b>0.015</b>
HADS anxiety	10.91±4.59	8.64±4.06	0.028
HADS depression	8.54±3.42	6.36±2.01	NS
Widespread Pain Index	11.91±4.25	9.64±4.46	0.037
Tender Points	12.27±4.58	8.64±4.67	<b>0.0035</b>

**Conclusioni.** Nei nostri pazienti con SF, il Tai Ji Quan ha migliorato disabilità, QdV, ansia, qualità del sonno e ha ridotto disabilità e dolore, confermandosi efficace per trattare i pazienti con FMS. Comunque, i nostri dovrebbero essere confermati da ulteriori studi a lungo termine in popolazioni più vaste con valutazioni al follow-up.

### Bibliografia

1. Wang CC, et al. *Rheum Dis Clin North Am*, 2011.
2. Wang CC, et al. *N Engl J Med*. 2010.

**Keywords:** Fibromialgia, Riabilitazione, Tai Ji Quan.

## EFFETTI CLINICI DI UNA NUOVA FORMULAZIONE DI COENZIMA Q10 IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA

P158

A. Rossi<sup>1</sup>, F. Di Pierro<sup>2</sup>, C. Giacomelli<sup>1</sup>, A. Consensi<sup>1</sup>, L. Bazzichi<sup>1</sup><sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; <sup>2</sup>Scientific Department, Velleja Research, Milan

**Scopo.** Valutare gli effetti clinici della supplementazione con una nuova formulazione di Coenzima Q10 (CoQ10) in un gruppo di pazienti affetti da Fibromialgia (FM).

**Materiali e Metodi.** Quindici pazienti affetti da FM (età: 54±12 anni, durata di malattia: 7±5 anni, tutte femmine) sono stati reclutati per lo studio. La nuova formulazione di coenzima Q10 orale, il DDM-Chinone, è una nanoemulsione che aumenta notevolmente la biodisponibilità di CoQ10. Una bustina fornisce 200 mg di CoQ10, vitamina E (15 mg), vitamina B2 (25 mg), vitamina B6 (9,5 mg), vitamina B12 (25 mcg) e acido folico (400 mcg). DDM-Chinone è stato gentilmente fornito da PharmExtracta, Omeopiacenza, Italia.

I pazienti sono stati trattati con 2 bustine di DDM-Chinone (400 mg) al giorno per 3 mesi.

Le misure di outcome erano: dolore, rigidità, stanchezza (sca-

la VAS), attività di malattia (Fibromyalgia Impact Questionnaire), Indice di dolore diffuso (WPI), severità (SS), punti dolenti (TP), qualità del sonno (Pittsburgh), ansia e depressione (scala di Zung).

La terapia di base dei pazienti (miorilassanti, antidepressivi, omega 3) non è stata modificata durante l'assunzione di DDM-Chinone.

**Risultati.** Dopo il trattamento con DDM-Chinone è stato evidenziato un importante miglioramento clinico nei pazienti. Tutti i pazienti hanno riferito un miglioramento di sonno, prontezza mentale, energia, ansia e depressione e una marcata diminuzione del dolore articolare. L'analisi statistica dei risultati clinici è sintetizzata nella tabella I. Nessun paziente ha riferito effetti avversi.

**Conclusioni.** Diversi trattamenti medici vengono usati per



Tabella 1 - Outcome measures (mean values) at basal values (T0) and after 3 months of DDM-Chinone® treatment (T1).

Outcome measures	T0 Mean (MS)	T1 Mean (SD)	p
TP number	16,3 (2,3)	14,4 (5,0)	0,04
FIQ	55,1 (16,2)	41,1 (19,5)	0,004
VAS pain	6,5 (2,5)	4,6 (2,3)	0,01
VAS fatigue	8,1 (2,7)	5,2 (3,0)	0,004
VAS stiffness	7,0 (2,9)	5,4 (2,6)	0,03
WPI	9,6 (4,5)	7,8 (5,7)	0,0004
SS	8,1 (2,2)	6,0 (2,4)	0,04
FACIT	20,9 (7,8)	15,7 (7,4)	0,01
Pittsburg	8,3 (3,7)	6,8 (3,4)	0,001
Zung Anxiety	44,1 (4,5)	36,3 (10,4)	0,02
Zung Depression	43,0 (7,4)	35,1 (10,0)	0,02

trattare la Fibromialgia e le recenti linee guida suggeriscono che il trattamento ottimale consiste in un approccio multidisciplinare con una combinazione di trattamento farmacologico e non farmacologico. Negli ultimi anni c'è stato un considerevole interesse per la teoria che lo stress ossidativo può essere implicato nella fisiopatologia della FM. Il coenzima Q10 svolge un ruolo cruciale nella catena respiratoria mitocondriale, è un forte antiossidante e inoltre possiede attività anti-infiammatoria e antinocicettiva. Inoltre, nei pazienti FM sono stati riscontrati ridotti livelli di CoQ10.

I nostri risultati hanno dimostrato l'efficacia di questa nuova formulazione di CoQ10 e sono in accordo con la letteratura supportando l'ipotesi che il CoQ10 ha un potenziale effetto terapeutico nella FM.

**Keywords:** *Fibromyalgia, Coenzyme Q10, Oxidative stress.*

## NEUROMODULAZIONE MEDIANTE DYNAMIX NELLA FIBROMIALGIA

P159

C. Giacomelli, A. Santagati, A. Consensi, A. Rossi, L. Bazzichi  
Unità di Reumatologia, Università di Pisa

**Scopo.** La Fibromialgia (FM) è una delle malattie reumatiche più comuni si manifesta con dolore, rigidità e fatica. L'eziologia della FM sconosciuta che è attualmente la Diagnosi clinica e si effettua secondo i Criteri Dell'American College of Rheumatology. In letteratura emerge come le terapie farmacologiche attualmente in atto siano scarsamente efficaci, tuttavia l'impiego di attività fisica e terapie fisiche strumentali, sembrano avere beneficio nella FM (1). Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) è una tecnica non invasiva che viene utilizzata per gestire le condizioni dolorose, anche se continua ad esserci incertezza circa l'efficacia e l'efficienza. Lo scopo della TENS è quello di attivare selettivamente le afferenze periferiche a bassa soglia inibendo così la trasmissione nocicettiva nel midollo spinale, portando ad alleviare il dolore. Una variante di TENS, è la neuromodulazione interattiva Dynamix® (A-Circle SpA).

Lo scopo del nostro studio è stato valutare la sicurezza e l'efficacia di applicazione Dynamix in pazienti con FM.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 20 pazienti di sesso femminile affetti da FM, con un regime terapeutico stabile da almeno tre mesi. Ogni Paziente è stato trattato con Dinamix per 1 volta a settimana per 6 volte. Ogni paziente ha completato i seguenti questionari FIQ, SF-36, scala FACIT-Fatigue, FAS. È stata inoltre effettuata anche una valutazione dei tender points e la valutazione del range articolare del collo da parte di un reumatologo. Le valutazioni sono state effettuate prima del trat-

tamento, alla fine del ciclo di trattamento e dopo 4 settimane dall'ultima seduta di trattamento.

**Risultati.** Nessun paziente ha mostrato eventi avversi durante il trattamento e al follow-up. Abbiamo trovato una riduzione statisticamente significativa della FIQ, del dolore valutata mediante la VAS e dall'SF-36, del punteggio FAS e del Tender Point index ( $p < 0,05$ ). Inoltre abbiamo trovato un leggero miglioramento di rotazione del collo, anche se non statisticamente significativo. Non abbiamo trovato una riduzione del numero di Tender Points.

Questi risultati si sono mantenuti anche al follow-up.

**Conclusioni.** La neuromodulazione è una tecnica non invasiva, semplice e di veloce applicazione, che ha mostrato una notevole tollerabilità da parte dei pazienti. Questo è lavoro preliminare evidenzia gli effetti positivi di questo trattamento in pazienti FM. Il limite di questo studio è l'assenza del gruppo di controllo, per esempio un gruppo placebo.

**Keywords:** *Fisioterapia, Neuromodulazione, Fibromialgia.*

## PREVENZIONE E CURA DELL'OSTEOPOROSI NEL TRAPIANTANDO E TRAPIANTATO EPATICO: P161 PROPOSTA DI PDTA

G. Italiano

UO Medicina Interna AOC, Caserta

**Introduzione.** Il 10-15% dei soggetti con insufficienza d'organo e in attesa di trapianto può essere portatore di fratture da fragilità. Successivamente il rischio raggiunge circa il 30% nei primi 12-18 mesi dopo il trapianto. Una significativa diminuzione della massa ossea nei pazienti con end stage liver disease è relativa a bassa formazione ossea, compromissione del metabolismo osseo (per quanto riguarda la vitamina D e livelli di ormone paratiroideo) e ipogonadismo. Il metabolismo osseo deve essere valutato prima del trapianto. Sono raccomandati l'esecuzione della densitometria ossea (DEXA o ultrasonometria calcaneare), la radiografia in laterale della colonna dorso lombare con morfometria per la diagnosi di fratture prevalenti, i livelli di vitamina D e la valutazione della funzione delle gonadiche, tiroidea e renale. Il trattamento post-trapianto è indicato a prescindere dalla BMD.

**Proposta di PDTA.** Ogni candidato al trapianto epatico deve eseguire: Calcio sierico totale, Fosforemia, isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, emocromo, VES, PCR, Elettroforesi delle proteine sieriche, Creatininemia, AST/ALT, FT4, TSH, Calciouria, PTH, 25OHvitD3, 1-25OHvitD3, Testosterone. Se vi sono alterazioni correggerle. Radiografia della colonna dorso lombare con morfometria: in presenza di una frattura vertebrale iniziare terapia con bisfosfonato orale, endovena o inibitore del RANKL, in presenza di tre o più fratture iniziare terapia con Teriparatide. Densitometria ossea con DEXA o Ultrasonometria al calcagno: per T-score <-2,5 iniziare terapia con bisfosfonati sec nota 79. Per T-score compreso tra -1 e -2,5 iniziare terapia con bisfosfonati o inibitore del RANKL; per T-score >-1 correzione del metabolismo se necessario. Implementare la terapia con Vitamina D. I dati di letteratura suggeriscono la possibilità di utilizzare una singola infusione di acido zoledronico. Per ogni paziente trapiantato epatico occorre valutare:

**I STEP.** Valutazione delle fratture: Radiografia della colonna dorso lombare con morfometria: in presenza di una frattura

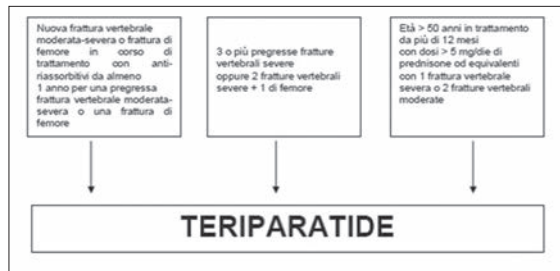


Figura 1

vertebrale iniziare terapia con bisfosfonato orale, endovena o inibitore del RANKL, in presenza di tre o più fratture iniziare terapia con Teriparatide.

**II STEP.** Densitometria ossea con DEXA o Ultrasonometria al calcagno: per T-score <-2,5 iniziare terapia con bisfosfonati sec nota 79. Per T-score compreso tra -1 e -2,5 iniziare terapia con bisfosfonati o inibitore del RANKL; per T-score >-1 correzione del metabolismo se necessario. In ogni caso bisogna implementare la terapia con Vitamina D.

**III STEP.** Monitoraggio: la valutazione del paziente in trattamento viene effettuata a cadenza semestrale per i primi due anni post trapianto. Nel corso della visita vanno ricercati i segni di una probabile frattura da fragilità in sedi meno note (metatarso, polso, coste); non vanno escluse la valutazione delle fratture maggiori sia dal punto di vista clinico (lombodorsalgie sospette per fratture da fragilità); eseguire rx tratto dorsolombare con morfometria. In particolare per i pazienti in trattamento per presenza di fratture si consiglia il seguente algoritmo.

**Keywords:** Osteoporosi, PDTA, Trapianto epatico.

## INFUSIONE ENDOVENOSA DI NERIDRONATO IN PAZIENTI CON SINDROME ALGODISTROFICA P162

G. Muccari<sup>1</sup>, A. Parrotta<sup>2</sup>, G. Gallo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; <sup>2</sup>Università Degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

**Scopo del lavoro.** La sindrome algodistrofica è una condizione patologica di tipo loco-regionale caratterizzata tipicamente da edema dei tessuti molli sovrastanti le articolazioni coinvolte, limitazione funzionale fino a rigidità articolare, alterazioni vasomotorie e sudomotorie, osteoporosi con possibile evoluzione verso manifestazioni distrofiche e atrofiche. Presenta un'incidenza pari a 26 casi su 100.000 all'anno. Insorge solitamente dopo un trauma o un'immobilizzazione prolungata ed è caratterizzata da manifestazioni cliniche spesso sproporzionate all'evento scatenante rappresentate, dal punto di vista soggettivo, da iperalgesia ed allodinia particolarmente incidenti sulla qualità di vita del paziente. Lo scopo del lavoro è valutare l'efficacia del trattamento associato di farmaci e riabilitazione in termini di miglioramento della qualità di vita.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati n.12 pazienti, 8 femmine e 4 maschi, (età media 56,08) con coinvolgimento della mano (4) e del piede (8).

Lo studio ha interessato l'arco temporale di un anno (gennaio-dicembre 2014). L'algodistrofia è stata diagnosticata secondo i criteri di Budapest.

I pazienti sono stati trattati con neridronato e.v. 100 mg ogni tre giorni per 4 volte nell'arco di 10 giorni, esecuzione di esercizi di mobilizzazione volontaria con carico parziale ed uso di ausilio monolaterale per la deambulazione nel caso di interessamento del piede.

I risultati sono stati valutati in base al miglioramento della qualità della vita, al ripristino della funzione articolare, alla riduzione/scomparsa del dolore ed edema dei tessuti molli, al controllo radiologico.

La salute legata alla qualità della vita (HRQoL) è stata valutata con lo Short Form Health Survey 36 (SF36) prima del trattamento e 3 e 6 mesi dopo l'intervento terapeutico.

**Risultati.** In anamnesi 11 pazienti avevano riportato un precedente trauma di varia gravità, 1 paziente non riusciva a ri-

cordare alcun trauma o altro evento scatenante possibilmente correlato all'algodistrofia.

Dopo 3 mesi 8 pazienti hanno mostrato buono o eccellente risultato. Tre pazienti hanno raggiunto una parziale remissione clinica ed 1 paziente presentava persistenza della sintomatologia ed evoluzione radiologica.

L'unico non responder era il paziente che non riusciva a ricordare anamnesticamente un evento scatenante e il cui intervento terapeutico era stato attuato tardivamente a causa del ritardo nella diagnosi.

Dopo sei mesi sono stati confermati i risultati osservati a tre mesi.

**Conclusioni.** Questi dati confermano che l'uso di neridronato, associato a esercizio terapeutico, è in grado di determinare un beneficio clinico significativo e persistente in pazienti con algodistrofia, migliorandone la qualità della vita e raggiungendo la remissione della disabilità causata dalla malattia.

Un intervento precoce probabilmente potrebbe determinare risultati migliori in termini di remissione della malattia e miglioramento della qualità della vita.

**Keywords:** *Algodistrofia, Osteoporosi, Terapia.*

## ASSOCIAZIONE TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E NON FARMACOLOGICO NELLA SINDROME FIBROMIALGICA. CASO CLINICO.

P163

G. Muccari<sup>1</sup>, A. Parrotta<sup>1</sup>, G. Gallo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; <sup>2</sup>Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

**Scopo del lavoro.** La sindrome fibromialgica è caratterizzata prevalentemente da dolore muscoloscheletrico diffuso, astenia e dolorabilità alla palpazione di specifici punti dolorosi (tender points).

La prevalenza è nettamente più alta nel sesso femminile (femmine/maschio 20:1).

Il dolore muscolare diffuso è spesso di difficile trattamento e la trasformazione in dolore cronico determina una scadente qualità di vita fino ad importante disabilità.

L'associazione di trattamento farmacologico e non farmacologico incide in modo positivo sulla qualità di vita del paziente.

**Materiali e Metodi.** Paziente di anni 55, casalinga, fumatrice, sedentaria, BMI 30, con diagnosi clinica di sindrome fibromialgica da oltre 10 anni, trattata nel tempo con paracetamolo in associazione a tramadolo, integratori a base di triptofano, magnesio e melatonina, miorellassanti, pregabalin, antidepressivi triciclici, antiinfiammatori, terapia fisica e benzodiazepine senza alcun riferito giovamento.

Riferito dolore urente e trafittivo diffuso su entrambi i lati del corpo (compresi spalle e glutei) e su tutta la colonna, presente durante tutta la giornata con esacerbazioni notturne ed in occasione di stress fisici e/o mentali, insonnia e sonno non ristoratore, allodinia migrante ed iperalgesia.

Presente contrattura muscolare con limitazione funzionale su tutto il rachide.

La qualità di vita è stata misurata usando il FQI e l'SF 36, il

dolore è stato misurato con la scala monodimensionale NRS. Le misurazioni sono state effettuate al tempo 0, a 2 settimane dal trattamento e a tre e sei mesi.

La paziente è stata trattata con Tapentadolo 50 mg per due, attività fisica aerobia sotto forma di passeggiate quotidiane di circa 30 minuti, dieta ipocalorica.

**Risultati.** A 2 settimane dall'inizio del trattamento NRS 40 con scomparsa dell'allodinia e miglioramento dei disturbi del sonno, FIQ 60 e miglioramento item sf 36.

L'assunzione di tapentadolo a 100 mg per due ha determinato a 3 mesi scomparsa completa della sintomatologia dolorosa, FIQ 90 e indici Sf 36 riconducibili alla media per sesso e per età. Il risultato si è mantenuto a 6 mesi.

**Conclusione.** L'associazione di trattamento farmacologico e non farmacologico ha determinato una attività combinata sul "dolore malattia" permettendo un miglioramento della qualità di vita. Il tapentadolo ha agito sulle vie ascendenti e discendenti del dolore. La regressione del sintomo dolore ha permesso una migliore attività fisica.

L'esercizio fisico aerobico ha determinato una maggiore e più efficiente attività a livello cerebrale con una minore percezione del dolore.

La dieta ipocalorica ha migliorato la funzione diminuendo il carico e determinando una migliore attività fisica.

**Keywords:** *Dolore cronico, Esercizio terapeutico, Fibromialgia.*

## EFFICACIA DELL'ASSOCIAZIONE DENOSUMAB E TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO NELLA PREVENZIONE DELLE FRATTURE OSTEOPOROTICHE

P164

G. Muccari<sup>1</sup>, A. Parrotta<sup>1</sup>, G. Gallo<sup>2</sup><sup>1</sup>Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; <sup>2</sup>Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

**Scopo del lavoro.** L'osteoporosi è caratterizzata da una perdita di massa ossea e da un'alterazione della microarchitettura dell'osso che causano un aumento del rischio di fratture.

Le fratture osteoporotiche determinano un aumento della mortalità e disabilità a breve e/o a lungo termine con conseguente impatto economico. Vi è un'alta prevalenza di osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli anziani. L'allungamento della vita media e il ruolo sociale delle donne necessitano di un intervento efficace ed allargato per la prevenzione ed il trattamento sia dell'osteoporosi che del rischio fratture.

Una modalità adeguata di trattamento è rappresentata dall'associazione di farmaci con trattamenti non farmacologici.

**Materiali e Metodi.** Sono stati studiati nel periodo settembre 2013 - aprile 2015 n. 91 pazienti di sesso femminile con osteoporosi post-menopausale, età compresa tra 63 e 94 anni (media 77,84), suddivise in 3 gruppi.

Il primo gruppo (14) era composto da pazienti con fratture del femore e/o delle vertebre (età media 77,84), il secondo (13) da pazienti con t-score superiore e/o uguale a -3,0 più i fattori di rischio o con t-score superiore a -4 (età media 74,61), il terzo gruppo (64) da pazienti con entrambi i requisiti (età media 77,96). Sono state trattate con Denosumab 60 mg. fl. 1 fl. sottocute ogni 6 mesi, calcio sia sotto forma di calcio alimentare che farmacologico (1500 mg/die), vitamina D somministrazione mensile per os (25.000 U.I. di colecalciferolo).

Tutte hanno ricevuto un'adeguata informazione ed educazione sulla modalità di prevenzione delle cadute e su adeguati stili di vita.

Sono stati effettuati controlli ambulatoriali ogni 6 mesi con valutazione delle condizioni cliniche e dell'aderenza alla terapia farmacologica e non farmacologica. Sono state eseguite RX grafie nel caso di sintomatologia dubbia a carico delle vertebre e/o di altri segmenti scheletrici.

**Risultati.** Solo in 1 paziente, appartenente al gruppo con presenza di fratture e T-score patologico, è stata riscontrata una frattura (bilaterale di polso) in seguito ad un trauma ad alta energia. Tutte le pazienti hanno rispettato le date previste per i controlli ambulatoriali dimostrando una elevata compliance nei confronti della terapia sia farmacologica che non farmacologica. Non è stato evidenziato alcun effetto avverso alla terapia farmacologica.

**Conclusione.** Il coinvolgimento diretto e la predisposizione di controlli periodici prefissati hanno influito positivamente sia sull'assunzione del farmaco, del calcio e della vitamina D quanto su una maggiore attenzione per la prevenzione delle cadute. L'associazione di terapia farmacologica e non farmacologica ha determinato un abbassamento con abbattimento quasi completo del rischio di fratture.

**Keywords:** Osteoporosi, Terapia, Prevenzione cadute.

## PERDITA DI MASSA OSSEA IN SOGGETTI AFFETTI DA AIG DOPO TRATTAMENTO CON METHOTREXATE

P165

I. Dal Forno, S. Pieropan, O. Viapiana, S. Tonetta, D. Gatti, P. Caramaschi, D. Biasi, S. Adami

UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Scopo.** L'artrite idiopatica giovanile (AIG) comprende un gruppo di patologie a carattere infiammatorio ad eziologia sconosciuta. L'esordio avviene prima dei 16 anni di età. È noto che i soggetti affetti sono a più elevato rischio di sviluppare osteoporosi precoce in quanto esposti a fattori di rischio, quali la scarsa attività fisica, lo stato infiammatorio ed il trattamento farmacologico.

Scopo di questo lavoro è la valutazione del metabolismo fosfo-calcico in soggetti affetti da AIG.

**Metodi.** Sono stati valutati 30 soggetti (F:M 20:10) di età compresa tra 6 e 22 anni affetti da AIG diagnosticata secondo i criteri ILAR.

Nessuno di essi presenta la forma sistemica. Di ognuno sono stati raccolti dati relativi a subset e durata di malattia, terapia farmacologica sistemica ed infiltrativa. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico e densitometria ossea colonna lombare e femore.

**Risultati.** 29 dei 30 soggetti valutati (96,7%) presentano una carenza lieve o moderata di vitamina D (valori medi 19,2 ng/ml). Si segnala che in 3 soggetti (10%) è stata rilevata una grave ipovitaminosi D con valori al di sotto di 10 ng/ml.

Per quanto attiene alla valutazione densitometrica, i valori di Z score sono al di sotto di -1 nel 30% dei casi sia a livello femorale (media Z score intero -1,41 e Z score collo -1,35) sia a livello della colonna (media Z score L1/L4 -1,58).

La Bone Mineral Density (BMD) è ridotta nel 50% dei soggetti. In particolare si riscontra una maggiore differenza rispetto al soggetto di pari età negli adolescenti (età media 15,7 anni) rispetto ai più piccoli.

Infine è stata evidenziata una maggiore perdita di massa ossea nei pazienti che assumono Methotrexate (MTX) (15 mg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti trattati con infiltrazioni locali e a quelli che hanno sospeso il MTX da almeno 6 mesi.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra le forme di AIG poliarticolare e oligoarticolare. La durata di malattia non rappresenta una variabile statisticamente significativa.

**Conclusioni.** È stata osservata un'ipovitaminosi D, tuttavia la correlazione con la patologia autoimmune è controversa.

La perdita di massa ossea rilevata nei soggetti affetti da AIG, indipendentemente dal subset e dalla durata di malattia, può essere correlata alla riduzione dell'attività fisica in un'età nella quale vi è il più significativo guadagno di massa ossea.

Nei pazienti trattati con Methotrexate, l'esposizione per lungo tempo seppur a bassi dosaggi di farmaco, provoca una riduzione della BMD in quanto il MTX aumenta l'attività osteoclastica e riduce quella osteoblastica.

Tuttavia è dimostrata una relazione inversamente proporzionale tra stato infiammatorio e BMD.

Vanno considerati i bias correlati all'età, allo sviluppo pube-

rale, alla statura, al peso e all'attività fisica. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'associazione tra terapia con Methotrexate e riduzione della densità minerale ossea.

**Keywords:** *Artrite idiopatica giovanile, Bone mineral density, Vitamina D.*

## EFFETTI BENEFICI DI UNA DIETA A BASSO TENORE DI FODMAPS (OLIGO-DI-MONOSACCARIDI E POLIOLI FERMENTABILI) SULLA SINTOMATOLOGIA INTESTINALE ED EXTRAINTESTINALE DI UNA PAZIENTE AFFETTA DA FIBROMIALGIA

A. Rossi, L. Bazzichi

*Division of Rheumatology, Department of Clinical And Experimental Medicine, University of Pisa*

**Scopo.** La dieta a basso tenore di FODMAPs (dieta FODMAP) esclude fruttosio e lattosio, oligosaccaridi come i fruttani (grano, cipolla), galatto-oligosaccaridi (legumi) e zuccheri come sorbitolo mannitolo (drupacee, dolcificanti artificiali). I FODMAPs sono scarsamente assorbiti nell'intestino tenue e vengono fermentati nel colon producendo gas e distensione addominale.

Il nostro scopo è stato testare gli effetti di una dieta FODMAP sui sintomi sistemici e gastrointestinali di una paziente affetta da Fibromialgia (FM).

**Materiali e Metodi.** La paziente, una donna a cui era stata diagnosticata la FM nel 2007 (American College of Rheumatology Criteria, 1990) (49 anni, Indice di massa corporea (BMI) 23.9 kg/m<sup>2</sup>), lamentava un intestino irritabile con dolore addominale, alvo alterato, gonfiore, dolore diffuso, stanchezza, disturbi del sonno e dell'umore e significativa riduzione della qualità della vita.

Celiachia ed allergia al grano erano state escluse.

La paziente è stata trattata con una dieta FODMAP per 8 settimane (1400 kcal/die, adeguata in macro e micronutrienti). Le misure di outcome erano: questionari clinici per valutare l'intestino irritabile, qualità della vita (SF36), attività di malattia (Fibromyalgia Impact Questionnaire), ansia e depressione (scala di Zung), analisi bioimpedenziometrica con tecnica

*Tabella 1 - Results.*

	<i>Basal value</i>	<i>After 8 weeks of low FODMAP diet</i>
SF-36 index of physical health	24	35
SF-36 index of mental health	32	52
FIQ	72	54
Zung - anxiety	63	53
Zung - depression	54	43
BIA phase angle	4.3	5.2
BIA extracellular body water reduction (%)	55	50

BIA e BIVA (resistenza e reattanza alla frequenza 50 kHz, Akern BIA 101, software Bodygram PRO).

La terapia della paziente non è stata modificata durante la dieta (omega 3, palmitoiletanolamide, ciclobenzaprina, escitalopram).

**Risultati.** Dopo 8 settimane di dieta tutte le misure di outcome ed i sintomi erano migliorati (dolore addominale, gonfiore, meteorismo, dolore, stanchezza) (Tab. I). La BIA ha evidenziato un miglioramento nella composizione corporea della paziente con normalizzazione dell'angolo di fase e riduzione di acqua extracellulare corporea (Tab. I). Il BMI era 23.3 kg/m<sup>2</sup>.

**Conclusioni.** La dieta FODMAP ha migliorato i sintomi inte-

stinali ed extraintestinali, la qualità della vita in una paziente affetta da FM. Essa potrebbe pertanto essere uno strumento aggiuntivo utile nel trattamento della FM per alleviare i sintomi intestinali e sistemici.

Gli effetti benefici della dieta FODMAP possono essere attribuibili a cambiamenti osmotici e di motilità intestinale, ma anche a cambiamenti di flora intestinale. L'eubiosi intestinale è un obiettivo importante per la salute dati i suoi effetti sul sistema nervoso enterico, sulle risposte immunitarie mucosali e sull'integrità della barriera epiteliale.

La dieta FODMAP è comunque una nuova area di ricerca e il nostro prossimo obiettivo è di verificare il suo effetto su un maggior numero di pazienti FM da confrontare con un gruppo di controllo trattato con una dieta normale come placebo.

**Keywords:** *Fibromyalgia, FODMAP DIET, Irritable bowel.*

---

## MORBO DI PAGET ALL'EMIBACINO DI DESTRA IN DUE FRATELLI

**P167**

S. Lombardi, S. Simeoni, C. Bonetti, M.G. Bonavina, C. Capra  
UOC di Medicina Interna Ospedale CG Fracastoro ULSS20, Verona

**Case report.** Riportiamo il caso clinico di due fratelli (RC di 58 anni e RG di anni 51) entrambi riconosciuti affetti da Morbo di Paget ed entrambi con localizzazione monostotica a livello dell'emibacino di dx. RC giungeva alla nostra osservazione ad agosto 2010 per dolore al femore dx. Dopo la nostra valutazione eseguiva una radiografia del bacino ed una scintigrafia ossea, compatibili con Morbo di Paget a carico dell'intero osso iliaco di dx. Gli esami ematochimici evidenziavano normalità di: emocromo, creatinina, clearance della creatinina, calcemia e dosaggio della vit D. Le ALP erano aumentate: 173 U/L (v.n. 39-117). Si decideva di intraprendere infusione di acido Zolendronico 5 mg in un'unica somministrazione (raccomandazione A per interessamento di segmento scheletrico sottoposto a maggior carico meccanico) preceduto da somministrazione di 100.000 U di vitamina D3 per os e seguito dalla somministrazione di calcio 1 gr per 10 giorni (prevenzione di ipocalcemia). Ad un controllo a 6 mesi il paziente risultava asintomatico e le ALP normalizzate, una scintigrafia ossea eseguita a 2 anni per algie diffuse mostrava solo una lievissima ipercaptazione dell'emibacino di dx e normalità delle ALP per cui non si procedeva ad ulteriori terapie.

Nell'ottobre 2011 giungeva alla nostra osservazione anche il fratello, signor RG. Nel 2007 il paziente era stato sottoposto a nefrectomia dx per neoplasia renale ed una TAC addome di controllo a febbraio 2011 mostrava rimaneggiamento osseo della tuberosità ischiatica dx mentre la scintigrafia ossea evi-

denziava diffuso rimaneggiamento osseo a carico dell'ala iliaca e dell'ischio di dx; era presente aumento delle ALP (140 U/L v.n. 39-117). La creatinina risultava ai limiti superiori di norma con clearance di 60 ml/min (pregressa nefrectomia) mentre calcemia, fosforemia e vit D risultavano nei limiti. Veniva posta diagnosi di Morbo di Paget ed il paziente, con la medesima indicazione data per il fratello, veniva sottoposto a terapia con acido Zolendronico per via infusiva (5 mg) in un'unica somministrazione, preceduta da somministrazione di vitamina D3 e seguita da terapia con calcio (vedi sopra). Le ALP a 6 mesi risultavano nei limiti di norma.

**Conclusioni.** Le cause del morbo di Paget sono ancora del tutto sconosciute tuttavia è noto che in circa il 35% dei casi la malattia è ereditaria con una modalità di trasmissione autosomica dominante. La più frequente alterazione genetica riguarda il gene del Sequestosoma 1 (SQSTM1) che codifica la proteina p62, la quale modula la funzione del fattore di crescita nucleare NFκB, importante per il reclutamento dei pre-osteoclasti e per l'attivazione degli osteoclasti stessi.

Questo caso clinico ci è parso interessante perché l'aspetto della trasmissione genetica è spesso trascurato e allo stesso tempo, curioso perché i due pazienti, oltre ad essere fratelli, presentavano entrambi il coinvolgimento osseo dell'emibacino di dx.

**Keywords:** *Morbo di Paget.*

**VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELL'UTILIZZO DI CANNABIS FLOS IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA****P169****A. Consensi, C. Giacomelli, A. Rossi, M. Rasi, L. Bazzichi***Unità di Reumatologia, Università di Pisa*

**Scopo del lavoro.** La fibromialgia è una patologia reumatica dove il dolore, l'astenia e la rigidità sono i sintomi principali. I pazienti affetti da FM spesso mostrano sintomi funzionali, che vanno ad aggravare la patologia primaria. Inoltre spesso la terapia farmacologica basata su anticonvulsivanti, miorilassanti e serotonergici non è in grado di espletare un adeguato controllo del dolore. Negli ultimi tempi, grazie alla delibera della regione Toscana (Dr 988 dell'11/2014) è possibile somministrare derivati del Tetreidrocannabinolo, in pazienti con dolore cronico non responsivi alla normale terapia. scopo del presente lavoro è stato quello di valutare retrospettivamente sicurezza ed efficacia del preparato a base di Cannabis Sativa in pazienti affetti da Fibromialgia.

**Metodi.** Abbiamo trattato 21 pz affetti da FM (19 femmine 2 maschi) età media  $55.0 \pm 11$  anni; durata media di malattia  $7.2 \pm 4.5$  anni. I pazienti non avevano una risposta adeguata alle terapie standard. Per ogni paziente è stata valutata la FIQR, il numero di tender Points, la VAS dolore, la VAS stanchezza, prima di iniziare il trattamento e dopo 3 mesi. I pazienti sono stati trattati con Cannabis Flos 19% in THC mediante mo-

no o bi somministrazione giornaliera di decotto. La durata media del trattamento è  $6.1 \pm 4.2$  mesi.

**Risultati.** non si sono registrati eventi avversi. Dopo l'assunzione di Cannabis Flos è risultata migliorata la VAS dolore, la qualità del sonno e la rigidità ( $p < 0.05$ ). Per quanto riguarda gli altri parametri valutati, non si sono rilevati variazioni significative, anche se si osserva una tendenza al miglioramento.

**Conclusioni.** l'utilizzo di cannabis flos è risultato essere ben tollerato da tutti i pazienti, chiaramente ogni paziente era stato opportunamente informato sui possibili effetti collaterali, specie per quanto riguarda la sedazione. Per questo tutti i pazienti erano stati invitati a non utilizzare macchinari o guidare veicoli nelle ore successive alla somministrazione. Sebbene il numero di pazienti sia abbastanza limitato e l'osservazione è solo a breve durata, i risultati ottenuti sono incoraggianti, specie sul controllo del dolore e sul sonno, in quei pazienti che nonostante le terapie pregresse avevano uno scarso controllo del dolore, sonno e rigidità.

**Keywords:** *Fibromialgia, Cannabis*

## P170 - P184 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (1)

### EARLY LUPUS PROJECT: ANALISI DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE DEI PAZIENTI PERSISTENTEMENTE ANTI-DNA NEGATIVI P170

G.D. Sebastiani<sup>1</sup>, A. Iuliano<sup>1</sup>, M. Piga<sup>2</sup>, I. Prevede<sup>1</sup>, L. Coladonato<sup>3</sup>, A. Bortoluzzi<sup>4</sup>, C. Tani<sup>5</sup>, S. Bettio<sup>6</sup>, F.R. Spinelli<sup>7</sup>, M.G. Brizi<sup>8</sup>, A. Mathieu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale San Camillo, Roma; <sup>2</sup>Università di Cagliari; <sup>3</sup>Università di Bari; <sup>4</sup>Università di Ferrara; <sup>5</sup>Università di Pisa; <sup>6</sup>Università di Padova; <sup>7</sup>Università La Sapienza, Roma; <sup>8</sup>Università di Siena

Scopo del presente lavoro è analizzare, nell'ambito di una coorte di pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) di recente insorgenza, le caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti persistentemente negativi per anti-dsDNA, confrontandole con i pazienti positivi per tale anticorpo al basale e/o durante il follow-up.

La coorte è formata da pazienti con diagnosi di LES (criteri ACR 1997), con durata di malattia inferiore a 12 mesi alla visita di arruolamento. I pazienti sono stati arruolati consecutivamente in 8 centri italiani a partire dal gennaio 2012 e seguiti prospetticamente rilevando le caratteristiche cliniche e di la-

boratorio ogni 6 mesi. Il presente lavoro si riferisce ai pazienti di cui era disponibile almeno un anno di follow-up.

Al 31 dicembre 2014 erano stati arruolati 161 pazienti, di cui 83 avevano completato almeno un anno di follow-up e avevano dati sufficienti per le analisi del presente lavoro. Le caratteristiche demografiche dei due sottogruppi di pazienti (anti-DNA negativi e anti-DNA positivi) erano sostanzialmente simili (Tab. I). La tabella II riporta la frequenza delle manifestazioni incluse nei criteri ACR al basale e durante i 12 mesi di follow-up nei due sottogruppi di pazienti. I risultati indicano una maggior prevalenza delle manifestazioni cutanee (rash

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche dei pazienti con LES di recente insorgenza persistentemente negativi per anti-DNA a confronto con i pazienti anti-DNA positivi.

	Anti-DNA neg (n=11)	Anti-DNA pos (n=72)	p
Genere femminile (%)	90.9	84.7	ns
Etnia (%)			
Caucasica	90.9	95.8	ns
Africana	0	2.8	ns
Cinese	0	1.4	ns
Altro	9.1	0	ns
Età insorgenza (primo sintomo del LES - anni, media (DS))	38.8 (15.4)	35.2 (13.7)	ns
Età diagnosi (criteri ACR 1197) - anni media (DS)	39.5 (15.2)	36.7 (13.6)	ns
Età arruolamento - anni, media (DS)	39.7 (15.2)	36.9 (13.6)	ns
Durata malattia (dalla diagnosi all'arruolamento) - mesi, media (DS)	2.6 (4.1)	2.5 (3.8)	ns



Tabella II - Frequenza (%) dall'esordio alla visita di arruolamento e durante i 12 mesi di follow-up delle manifestazioni incluse nei criteri ACR nei pazienti negativi e positivi per anti-DNA.

	Basale			Follow-up		
	Anti-DNA neg (n=11)	Anti-DNA pos (n=72)	p	Anti-DNA neg (n=11)	Anti-DNA pos (n=72)	p
Rash malare	63.6	34.7	ns	45.5	21.1	ns
Rash discoide	18.2	4.2	ns	20	5.7	ns
Fotosensibilità	54.6	23.9	ns	45.5	17.1	0.047
Ulcere orali	9.1	11.4	ns	11.1	10	ns
Artrite	54.6	61.1	ns	40	44.4	ns
Sierosite	27.3	25	ns	20	12.5	ns
Nefropatia	9.1	29.2	ns	11.1	21.1	ns
Manif. Neurologiche	18.2	8.3	ns	11.1	7.1	ns
Manif. Ematologiche	54.6	55.6	ns	60	31	ns
Disordini immunologici	63.6	97.2	0.002	87.5	84.5	ns
ANA	100	98.6	ns	100	100	ns

malare, rash discoide, fotosensibilità) nel sottogruppo di pazienti anti-DNA negativi. La frequenza delle manifestazioni mucocutanee alla visita basale era significativamente più elevata nei pazienti anti-dsDNA negativi (80% vs 44.3%,  $p=0.045$ ). I pazienti con anticorpi anti-dsDNA presentavano più spesso nefropatia lupica, anche se il dato non raggiunge la significatività statistica. Non sono state rilevate differenze significative nei due gruppi di pazienti relativamente all'attività di malattia (ECLAM), alla qualità di vita (VAS), alla terapia praticata, al numero di ricoveri ospedalieri, al restante profilo autoanticorpale, nel confronto dei dati al basale con i dati ottenuti durante il follow-up.

In conclusione, i nostri dati, con il limite di aver analizzato una casistica numericamente limitata, suggeriscono che i pazienti con LES persistentemente negativi per anti-DNA presentano un quadro clinico differente rispetto ai pazienti con LES che hanno gli anticorpi anti-DNA all'esordio della malattia, men-

tre la presenza degli anti-DNA non sembra incidere sull'attività di malattia, sul numero di ricoveri ospedalieri, sulla qualità di vita, sulla terapia farmacologica.

**Keywords:** Lupus eritematoso sistemico, Anticorpi anti-DNA, Autoimmunità.

## VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA MALATTIA SULL'ATTIVITÀ LAVORATIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P171

M. Pendolino, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini  
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, UOC di Reumatologia, Sapienza, Università di Roma

**Scopo del lavoro.** Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica cronica caratterizzata da manifestazioni cliniche che possono influenzare l'attività lavorativa di chi ne è affetto. Scopo di questo studio è, quindi, valutare l'impatto della malattia sull'attività lavorativa e fisica in una coorte di pazienti affetti da LES.

**Materiale e Metodi.** Sono stati valutati 40 pazienti affetti da LES (M/F 5/35; età media  $40.4 \pm 8.9$  anni; durata media di malattia  $11.3 \pm 8.5$  anni) in accordo con i criteri ACR 1997. Al momento dell'arruolamento è stata eseguita una valutazione clinica e laboratoristica. L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2K e il danno cronico mediante SDI. Tutti i pazienti hanno compilato un questionario dedicato nel quale venivano esaminati parametri specifici finalizzati alla valutazione dell'attività lavorativa. Dall'analisi sono stati esclusi tutti i soggetti nei quali non era quantificabile il numero di ore lavorative (casalinghe, studenti, pensionati).

**Risultati.** In accordo con la nomenclatura ISTAT CP2011, 14 pazienti erano impegnati in professioni esecutive nel lavoro d'ufficio, 8 in professioni intellettuali, scientifiche e di elevata specializzazione, 6 in professioni qualificate nelle attività commerciali e nei servizi, 6 in professioni non qualificate, 5 in professioni tecniche; infine, un paziente faceva parte della categoria degli artigiani, operai specializzati ed agricoltori. La media delle ore lavorative settimanali era pari a  $32.3 \pm 11.6$ ; 11

pazienti (27.5%) riferivano di svolgere un lavoro sedentario, 23 (57.5%) un lavoro ad impegno fisico moderato e 6 (15.0%) intenso. La media dei giorni lavorativi persi al mese è risultata pari a  $2.0 \pm 3.7$  (mediana 0); l'assenza era più frequentemente causata da manifestazioni legate alla malattia (9/40; 22.5%). Diciotto pazienti (45%) hanno riferito che la malattia influenzava le loro prestazioni sul lavoro, ma solo un paziente ha dichiarato di sentirsi discriminato. Non sono state evidenziate correlazioni significative fra il numero di giorni lavorativi persi, l'attività di malattia ed il danno cronico.

**Conclusioni.** Nella coorte di pazienti affetti da LES valutati nel presente studio, si è registrata una media di giornate lavorative perse pari a circa 2 al mese e la malattia è risultata la causa più frequente di assenza. Il 45% dei pazienti ha riferito l'influenza della malattia sulle prestazioni a lavoro, ma non sono state evidenziate correlazioni significative fra il numero di giorni lavorativi persi, l'attività di malattia ed il danno cronico.

**Keywords:** LES, Attività lavorativa, Disabilità lavorativa.

## INTERESSAMENTO DEL SNP NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. FATTORI DI RISCHIO, EVOLUZIONE E DANNO IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA. P172

A. Bortoluzzi, F. Furini, E. Silvagni, N. Bolognesi, M. Padovan, M. Govoni

UOC Reumatologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna, Dip. di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Cona, FE

**Scopo del lavoro.** Stimare la prevalenza del coinvolgimento del sistema nervoso periferico (SNP) in un'ampia casistica di 804 pazienti affetti da LES; confrontare le caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti con tale interessamento rispetto ad una popolazione di controllo costituita da pazienti con LES senza manifestazioni neuropsichiatriche (NP); definire i fattori di rischio aspecifici e specifici nei pazienti con LES-SNP ed analizzare l'evoluzione, il danno e l'attività di malattia in questa popolazione di pazienti.

**Metodi.** È stata retrospettivamente analizzata la casistica di pazienti affetti da LES, diagnosticato sulla base dei criteri ACR revisionati nel 1997, giunti consecutivamente all'osservazione presso l'ambulatorio dedicato della Sezione di Reumatologia di Ferrara per un periodo di 14 anni (dal 1999 al 2013). Per l'identificazione degli eventi NP periferici ci si è attenuti ai criteri classificativi proposti dall'ACR nel 1999. È stato anche applicato un algoritmo di attribuzione degli eventi neuropsichiatrici derivato da un recente studio multicentrico italiano sul LES-NP per determinare quali eventi fossero correlati al LES. I pazienti con manifestazioni del SNP così rilevati sono stati confrontati con un gruppo di controllo formato da pazienti affetti da LES senza coinvolgimento NP. In entrambi i gruppi sono stati valutati dati demografici, clinici (attività, danno, evoluzione) e sierologici.

**Risultati.** Complessivamente l'interessamento del SNP è stato documentato in 58 pazienti (7,2%) per 38 manifestazioni (65,5%) è stata ottenuta un'attribuzione certa al LES. La poli-

neuropatia periferica è risultata la manifestazione più comune, presente in 27 pazienti (3,3%), seguono la neuropatia dei nervi cranici presente in 18 pazienti (2,2%), le mononeuriti singole e multiple presenti in 14 pazienti (1,7%), la miastenia presente in 3 pazienti (0,4%) e la plessopatia in 1 paziente (0,1%).

Il gruppo di 58 pazienti con interessamento del SNP è stato confrontato con un gruppo di controllo costituito da 165 pazienti senza interessamento NP (confrontabili per genere e con una durata di malattia pari al periodo di latenza tra esordio del LES e prima manifestazione SNP del gruppo di studio).

In tabella I sono riportati i dati demografici, clinici e sierologici dei 2 gruppi. Nei pazienti con LES-SNP è stato registrato un indice di danno di malattia (SDI) più elevato rispetto ai controlli anche escludendo le variabili neurologiche (media  $\pm$ DS 1,5 $\pm$ 1,8 vs 1,0 $\pm$ 1,1; P=0,011). Il decorso delle manifestazioni del SNP è risultato favorevole, con un 72,9% di pazienti che è andato incontro a una risoluzione dei sintomi e un 83,2% che ha avuto almeno un parziale miglioramento durante il follow-up.

**Conclusioni.** L'interessamento del SNP nel LES non è raro e tende a presentarsi più frequentemente nei pazienti con un esordio di malattia più tardivo. L'evoluzione delle manifestazioni del SNP è risultata favorevole, seppur associata ad un SDI più elevato.

**Keywords:** Lupus eritematoso sistemico, Sistema nervoso periferico, Fattori di rischio.

Tabella I - Confronto tra paziente con LES neuropsichiatrico con manifestazioni SNP e pazienti con LS non neuropsichiatrico.

	LES-NP SNP (n=58)	Gruppo di controllo LES non NP (n=165)	p <sup>§</sup>
<b>Caratteristiche demografiche</b>			
Età all'esordio del LES, media (DS)	45.3 ( $\pm$ 16.3)	38.2 ( $\pm$ 14.5)	0.002
Periodo di latenza da esordio del LES a prima manifestazione SNP, media (DS)	5.8 ( $\pm$ 9.2)	-	-
<b>Fattori di rischio</b>			
Fumo	5/57 (8.8%)	30/146 (20.5%)	0.045
Iperensione	22/57 (38.6%)	30/160 (18.7%)	0.002
Diabete	11/57 (19.3%)	5/160 (3.1%)	0.0002
Dislipidemia	15/57 (26.3%)	27/160 (16.9%)	ns
Tiroidite	6/58 (10.3%)	13/160 (8.1%)	ns
Estroprogestinici	0/58 (0%)	8/161 (4.9%)	ns
Ipotiroidismo	9/58 (15.5%)	16-161 (9.9%)	ns
<b>Caratteristiche cliniche</b>			
Sindrome di Sjögren	9/58 (15.5%)	15/165 (9.1%)	0.043
Anti-dsDNA	35/58 (60.3%)	89/165 (53.9%)	ns
Anticorpi antifosfolipidi (Apl, LAC, B2-microglobulina)	32/58 (55.2%)	67/165 (40.6%)	0.05
Ipocomplementemia (C3 o C4)	34/58 (58.6%)	107/165 (64.8%)	ns
Ro-SSA	21/58 (36.2%)	58/165 (35.1%)	ns
LaSSB	8/58 (13.8%)	16/165 (9.7%)	ns
Ipergammaglobulinemia	12/58 (20.7%)	26/165 (15.8%)	ns
Componente monoclonale	2/58 (3.4%)	4/165 (2.4%)	ns
Fenomeno di Raynaud	15/58 (25.9%)	39/165 (26.6%)	ns
Livedo Reticularis	10/58 (17.2%)	10/165 (6.1%)	0.010
Rash Malare	9/58 (15.5%)	68/165 (41.2%)	0.0004
Rash Discoide	5/58 (8.6%)	9/165 (5.4%)	ns
Fotosensibilità	17/58 (29.3%)	79/165 (47.9%)	0.0140
Úlcere orali	6/58 (10.3%)	17/165 (10.3%)	ns
Artrite	31/58 (53.4%)	104/165 (63.0%)	ns
Sierosite	13/58 (22.4%)	33/165 (20.0%)	ns
Nefropatia	8/58 (13.8%)	24/165 (14.5%)	ns
ANA+	58/58 (100%)	163/165 (98.8%)	ns

## RUOLO DELL'INDICE DI RESISTENZA DELLE ARTERIE RENALI COME MARCATORE DI ATTIVITÀ E SEVERITÀ IN PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA: ANALISI DI UNA COORTE DI 60 PAZIENTI

P173

F. Ceccarelli<sup>1</sup>, C. Perricone<sup>1</sup>, A. Gigante<sup>2</sup>, B. Barbano<sup>2</sup>, L. Massaro<sup>1</sup>, F.R. Spinelli<sup>1</sup>, C. Alessandri<sup>1</sup>, R. Cianci<sup>2</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, F. Conti<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;  
<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza Università di Roma

**Scopo del lavoro.** La nefrite lupica (NL) colpisce più del 60% dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), determinando un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti. Alla luce di queste premesse, l'identificazione di marcatori in grado di identificare le forme più severe ed attive risulta fondamentale per una corretta gestione terapeutica. È stata recentemente descritta la correlazione fra il riscontro di un Indice di Resistenza (IR) patologico e la glomerulonefrite di classe IV, suggerendone il possibile ruolo come marcatore di severità. Scopo del presente studio è stato quello di verificare il possibile ruolo dell'IR anche come marcatore di attività in un'ampia coorte di pazienti con NL.

**Materiali e Metodi.** Nel periodo compreso fra il 2009 e il 2014 sono stati arruolati pazienti affetti da LES, che richiedevano l'esecuzione di biopsia per la presenza di coinvolgimento renale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e di laboratorio. L'attività di malattia è stata valutata mediante l'indice SLEDAI-2K, mentre il danno cronico mediante SLICC.

Le caratteristiche istologiche di ogni biopsia renale sono state registrate secondo la classificazione dell'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS). Infine, gli indici di attività (range: 0-24) e di cronicità (range: 0-12) sono stati calcolati sulla base dei risultati della biopsia. Nello stesso giorno dell'esecuzione della biopsia renale, è stata eseguita una valutazione ultrasonografica dell'IR con l'utilizzo

dell'esame Doppler. In accordo con i dati presenti in letteratura, è stato considerato patologico un valore di IR>0.7.

**Risultati.** Sessanta pazienti (M/F 4/56; età media 35.3±11.3 anni; durata media di malattia 150.0±90.0 mesi) sono stati sottoposti a biopsia renale. In accordo con la classificazione ISN/RPS, 29 (48.3%) pazienti presentavano una glomerulonefrite di classe IV, 17 (28.3%) di classe III, 8 (13.4%) di classe II, e infine, 6 (10.0%) di classe V.

Sette pazienti (11.7%) mostravano un IR>0.7: fra questi, 6 (85.7%) presentavano una classe IV ed il rimanente paziente una classe III. La valutazione dell'indice di attività rivelava valori significativamente più alti nei pazienti con IR>0.7 rispetto ai soggetti con IR nella norma (8.6±5.0 vs 4.2±3.9; P=0.03). Non si evidenziavano differenze significative per quanto riguarda l'indice di cronicità. Inoltre, i valori dell'IR correlavano in modo significativo con l'età (P=0.01; R=0.3), e i livelli di creatinina (P=0.005; R=0.3), BUN (P=0.02; R=0.2), eGFR (P=0.006; R=-0.3).

**Conclusioni.** Nel presente studio, è stata identificata una correlazione significativa fra la presenza di un IR patologico e l'indice di attività nei pazienti affetti da NL. Questo risultato, di concerto con la conferma dell'associazione con la GNF di classe IV, suggeriscono il ruolo dell'IR come marcatore di attività e severità nei pazienti con NL.

**Keywords:** Nefrite lupica, Indice resistenza, Marcatore attività.

## EARLY LUPUS PROJECT: FOLLOW-UP A UN ANNO DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DI RECENTE INSORGENZA

P174

I. Prevede<sup>1</sup>, M. Piga<sup>2</sup>, A. Iuliano<sup>1</sup>, L. Coladonato<sup>3</sup>, M. Padovan<sup>4</sup>, C. Tani<sup>5</sup>, S. Bettio<sup>6</sup>, F.R. Spinelli<sup>7</sup>, M.G. Brizi<sup>8</sup>, G.D. Sebastiani<sup>1</sup>, A. Mathieu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale San Camillo, Roma; <sup>2</sup>Università di Cagliari; <sup>3</sup>Università di Bari; <sup>4</sup>Università di Ferrara; <sup>5</sup>Università di Pisa; <sup>6</sup>Università di Padova; <sup>7</sup>Università La Sapienza, Roma; <sup>8</sup>Università di Siena

**Obiettivi.** Descrivere l'evoluzione della malattia nei primi 12 mesi dopo l'arruolamento in una coorte di pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) di recente insorgenza.

**Metodi.** A partire dal gennaio 2012 sono stati arruolati consecutivamente in uno studio prospettico multicentrico i pazienti con diagnosi di LES (secondo i criteri ACR 1997) con durata di malattia inferiore ai 12 mesi, afferenti in 8 centri italiani. Le caratteristiche demografiche, cliniche, sierologiche sono state registrate in un apposito data-base elettronico al basale e, successivamente, ogni sei mesi. I dati raccolti nel data-base elettronico sono stati analizzati con il programma statistico Openstat.

**Risultati.** Al 31 dicembre 2014 sono stati arruolati 161 pazienti, di cui 90 (94.4% Caucasici, 85.5% di sesso femminile) sono valutabili per questo studio avendo un periodo di follow-up di almeno 12 mesi. L'età media (DS) dei pazienti all'arruolamento era 37.1 (13.8) anni, la durata media di malattia (dalla diagnosi all'arruolamento) era 2.8 (3.9) mesi. Nella tabella I, la frequenza delle manifestazioni incluse nei criteri classificativi ACR dall'insorgenza all'arruolamento è confrontata con la frequenza delle stesse caratteristiche durante il

periodo di follow-up di 12 mesi. Rispetto al basale, durante i 12 mesi di follow-up si registrava una riduzione significativa della fotosensibilità e del rash malare, dell'artrite, delle sierositi, delle manifestazioni ematologiche. Nella tabella II, è ri-

Tabella I - Frequenza (dall'insorgenza all'arruolamento e durante i primi 12 mesi di follow-up) delle manifestazioni incluse nei criteri classificativi ACR in una coorte di 60 pazienti LES di recente insorgenza.

Criteri ACR (%)	Arruolamento	12 mesi follow-up	p-value (McNemar test)
Rash Malare	36.7	23.6	0.002
Rash discoide	5.6	6.9	ns
Fotosensibilità	27	19.3	0.039
Ulcere orali	10.2	9.3	ns
Artrite	60	42.7	<0.001
Sierositi	27.8	12.4	<0.001
Manifestazioni renali	27.8	20.7	ns
Manifestazioni neurologiche	10	8.1	ns
Manifestazioni ematologiche	57.8	36.4	<0.001
Disordini immunologici	93.3	82.6	0.002
ANA	98.9	100	ns

Tabella II - Frequenza dei sintomi clinici e dei risultati sierologici all'arruolamento e durante i 12 mesi di follow-up in un coorte di 90 pazienti con LES di recente insorgenza.

Caratteristiche cliniche e laboratoristiche (%)	Basale	12 mesi di follow-up	p-value (McNemar test or *Wilcoxon test)
Costituzionali	44.2	15.9	<0.001
Mucocutanei	47.7	34.1	0.035
Neuropsichiatriche	10.5	9.2	ns
Muscoloscheletriche	59.3	38.6	<0.001
Cardiorespiratorie	20.9	46	<0.001
Gastrointestinali	5.8	0	ns
Oftalmiche	1.2	1.1	ns
Renali	29.1	19.3	0.008
Ematologiche	42.4	16.3	<0.001
Riduzione C3	74.1	80	ns
Riduzione C4	85.7	91.5	ns
ANA	97.6	100	ns
Anti-dsDNA	77.9	74.7	ns
Anti-SSA (Ro)	42	54.6	ns
Anti-SSB (La)	14.3	19.5	ns
Anti-nRNP	21.8	30	ns
Anti-Sm	16.5	17.5	ns
aCL	34.2	47.73	ns
Anti-beta2GPI	27.1	42.9	ns
Lupus anticoagulant	22.1	25.6	ns
ECLAM - median (IQR)	2.5 (15-4.5)	0.5 (0-2)	<0.001*
VAS - median (IQR)	50 (20-70)	50 (10-70)	ns*

portata la frequenza delle manifestazioni cliniche e dei risultati di laboratorio all'arruolamento e durante il follow-up di 12 mesi. I sintomi costituzionali, mucocutanei, muscolo-scheletrici, cardiorespiratori, ematologici e l'impegno renale erano significativamente più frequenti al basale a confronto con il pe-

riodo di follow-up. La frequenza degli autoanticorpi non mostrava variazioni significative. Inoltre, è emersa una significativa riduzione del numero delle ospedalizzazioni, e dei giorni di ospedalizzazione, da una mediana (IQR) rispettivamente di 1 (1-2) e 11.5 (2-18) nel periodo dall'esordio alla visita basale a 0 (0-0) e 0 (0-10) durante i 12 mesi di follow-up ( $p < 0.001$  per entrambi i confronti).

**Conclusioni.** I nostri dati, ottenuti in una coorte di pazienti con LES di recente insorgenza, dimostrano una riduzione significativa della maggior parte dei sintomi della malattia nel periodo successivo alla diagnosi, molto probabilmente legata alla diagnosi precoce e al tempestivo intervento terapeutico. Alcune manifestazioni sembrano presentare una maggiore responsabilità alla terapia rispetto ad altre la cui frequenza non si riduce nel tempo (rash discoide, aftosi orale, manifestazioni neurologiche). Ciò potrebbe suggerire un approccio terapeutico più incisivo (o differente) per quelle manifestazioni cliniche che tendono a persistere.

**Keywords:** Lupus eritematoso sistemico, Anti DNA, Autoimmunità.

## BELIMUMAB È BEN TOLLERATO NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON LES: DATI DI SAFETY NELLA PRATICA CLINICA IN DUE CENTRI ITALIANI

P175

R. Reggia<sup>1</sup>, S. Bettio<sup>2</sup>, M. Zen<sup>2</sup>, M. Frassi<sup>1</sup>, M. Domeneghetti<sup>2</sup>, L. Andreoli<sup>1</sup>, L. Nalotto<sup>2</sup>, M. Gatto<sup>2</sup>, L. Pea<sup>1</sup>, N. Bassi<sup>2</sup>, A. Ghirardello<sup>2</sup>, A. Zanola<sup>1</sup>, L. Iaccarino<sup>2</sup>, L. Punzi<sup>2</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>, A. Doria<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

<sup>2</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera e Università di Padova

**Scopo dello studio.** Valutare la sicurezza di Belimumab in una coorte di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) attivo, refrattari alla terapia standard.

**Materiali e Metodi.** Si tratta di uno studio prospettico che ha incluso 58 pazienti (femmine 93.1%, maschi 6.9%) afferenti da due centri italiani. La coorte comprende pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997) attivo sul piano clinico e sierologico (riduzione del complemento e positività degli anticorpi anti-dsDNA) trattati con Belimumab (secondo scheda tecnica: 10 mg/kg al giorno 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni) in aggiunta alla terapia standard, a partire da maggio 2013. L'età media dei pazienti era di 39.9 anni (range 16-68) e la durata media di malattia di 13.1 anni (range 1-32). Ad ogni infusione terapeutica è stata registrata l'eventuale comparsa di eventi avversi (AEs), definiti come qualsiasi evento clinico avverso occorso durante il follow-up, comprese le alterazioni di laboratorio, non necessariamente correlato a Belimumab. Le reazioni infusionali e le reazioni da ipersensibilità sono state definite come AEs che compaiano durante l'infusione o nelle 24 ore successive e che si risolvono entro 7 giorni, rispettivamente. Gli AEs sono stati definiti come lievi se i sintomi non influenzano l'attività quotidiana e non richiedono necessariamente un trattamento, moderati se influenzano l'attività quotidiana e severi (SAEs)

Tabella 1

	Numero (%) di AEs	Numero (%) di pazienti
<b>AEs infettivi</b>	<b>76 (50,3)</b>	<b>30 (51,7)</b>
Altre vie respiratorie	26 (17,2)	15 (25,9)
Vie urinarie	19 (12,6)	12 (20,7)
Gastroenterite	11 (7,3)	7 (12,1)
<b>AEs non infettivi</b>	<b>26 (17,2)</b>	<b>17 (29,3)</b>
Temporaneo offuscamento visus	4 (2,6)	4 (6,8)
Toracalgie	4 (2,6)	4 (6,8)
<b>Reazioni infusionali</b>	<b>2 (1,3)</b>	<b>2 (3,4)</b>
Flushing	1 (0,7)	1 (1,7)
Parestesie peri-buccali	1 (0,7)	1 (1,7)
<b>Reazioni di ipersensibilità</b>	<b>47 (31,1)</b>	<b>11 (20,0)</b>
Sindrome simil-influenzale	25 (16,6)	1 (1,7)
Febbricola	7 (4,6)	4 (6,8)
Fatigue	5 (3,3)	2 (3,4)
<b>Reazioni infusionali o di ipersensibilità severe</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>AEs severi</b>	<b>3 (2,0)</b>	<b>2 (3,4)</b>
Trombosi venosa	2 (1,3)	2 (3,4)
Polmonite	1 (0,7)	1 (1,7)
<b>Interruzione terapia per AEs</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

se causano morte, pongono il paziente in immediato pericolo di vita o richiedono il ricovero.

**Risultati.** La durata media del follow-up è stata di 14.1 mesi (range 1.1-23.8). Sono state eseguite 891 infusioni e sono stati registrati un totale di 151 AEs. Trentacinque pazienti (60.3%) hanno presentato più di 1 AEs. AEs infettivi, non infettivi, reazioni infusionali o di ipersensibilità sono stati il 50.3, il 17.2 ed il 32.4% degli AEs, rispettivamente. Gli AEs più frequenti sono riportati in Tabella I.

La severità degli AEs infettivi è stata: lieve nell'83.8% dei casi, moderata nel 15.5% e grave nello 0.7% dei casi, mentre la distribuzione di severità tra gli AEs non infettivi è stata lieve nell'84.5%, moderata nel 7.9% e severa nel 7.6% dei casi. Sono state osservate 2 reazioni infusionali, entrambe di lieve entità e risoltesi spontaneamente dopo temporanea sospensione dell'infusione. Le reazioni da ipersensibilità registrate sono state tutte di lievi, eccetto una sindrome pseudo-influenzale di entità moderata in un paziente, che ha richiesto la premedicazione continuativa con corticosteroidi nelle successive infusioni. Non sono state osservate differenze significative di frequenza e severità degli AEs nei pazienti che assumevano o meno un immunosoppressore concomitante. Non si sono verificate reazioni infusionali e/o da ipersensibilità di grave entità. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di AEs.

**Conclusioni.** Questi dati confermano la buona tollerabilità di Belimumab nel trattamento dei pazienti affetti da LES nella "real life".

**Keywords:** Lupus eritematoso sistemico, Belimumab, Safety.

## RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTINEURONALI COME BIOMARKER NELLE PAZIENTI LUPICHE AFFETTE DA EPILESSIA

P176

A. Taccone<sup>1</sup>, A. Rigon<sup>1</sup>, M. Tombini<sup>2</sup>, R. Iorio<sup>3</sup>, M. Infantino<sup>4</sup>, D. Margiotta<sup>1</sup>, V. Di Lazzaro<sup>2</sup>, A. Afeltra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma;

<sup>2</sup>UOC di Neurologia, Università Campus Bio-Medico di Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; <sup>4</sup>Laboratorio di Immunologia ed Allergologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

**Introduzione.** L'epilessia può presentarsi prima, durante o dopo la diagnosi di LES. Il tipo di epilessia prevalente nei pazienti affetti da LES è l'epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE). Dai dati della letteratura crisi epilettiche si presentano in circa il 6.7-14% dei pazienti affetti da LES. Recenti evidenze hanno ipotizzato un'eziologia autoimmune in pazienti epilettici resistenti ai farmaci per l'alta prevalenza di anticorpi antineuronali (a-NA) e per l'eccellente risposta all'immunoterapia (circa il 75% dei pz). Dalla letteratura gli a-NA sono stati valutati nel CSF dei pazienti affetti da NPSLE mostrando un'elevata prevalenza.

**Obiettivi dello studio.** Valutazione delle caratteristiche cliniche dell'epilessia nei pazienti affetti da LES. Eventuali differenze clinico-strumentali dell'epilessia nei pazienti con diagnosi di epilessia antecedente di molti anni quella di LES. Valutazione di eventuali biomarkers specifici per interessamento neurologico.

**Materiali e Metodi.** Nella casistica afferente la Lupus Clinic del Policlinico Campus BioMedico di Roma, dei 130 pz in follow-up attivo, sono state arruolate 11 pazienti affette da LES ed epilessia e come gruppo di controllo 10 pz lupiche senza coinvolgimento neuropsichiatrico. In tutte le pazienti sono stati ricercati: ANA; a-dsDNA; a-ENA; LAC; a-CL IgG e IgM;

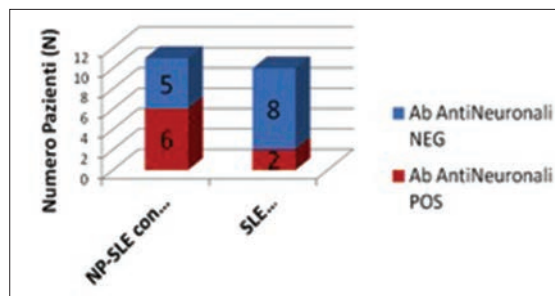


Figura 1

a-beta2-glicoproteina IgG e IgM; a-nucleosomi; a-P-ribosomali; a-NA, a-NMDA.

Nel gruppo di pazienti affette da epilessia/LES 6 pz avevano diagnosi di epilessia antecedente almeno 5 anni quella di LES (media 11.6 aa).

**Risultati.** Nel nostro gruppo di 11 pazienti (circa 10% della nostra casistica), si conferma l'associazione tra MTLE e LES, così come già dimostrato in letteratura. Nelle 6 pz che hanno ma-

nifestato l'epilessia molti anni prima della diagnosi di LES si è notato che già alla diagnosi erano presenti sintomi minori di malattia (es artralgie, rash) e che solo l'inizio della terapia immunosoppressiva/immunomodulante portava al controllo delle crisi. Sei/11 (54%) affette da epilessia sono risultate positive alla presenza di a-NA rispetto a 2/10 (20%) del gruppo di controllo. Utilizzando il chi-square test, tale differenza è risultata ai limiti della significatività statistica ( $P=0.05$ ). Con specificità 0,80 (95% CI 0,44-0,97), e sensibilità 0,54 (95% CI 0,23-0,82). Per quanto riguarda gli altri autoanticorpi studiati non abbiamo trovato una differenza significativa nei due gruppi studiati.

**Discussione e conclusioni.** Sulla base dei risultati ottenuti, possiamo dire che il dosaggio degli anti-NA potrebbe rappresentare un utile biomarker di NPSLE, permettendo una diagnosi e quindi un intervento terapeutico tempestivo, migliorando la prognosi a lungo termine e la qualità di vita di questi pazienti.

**Keywords:** *Lupus neuro psichiatrico, Epilessia, Anticorpi anti-neuronali.*

## L'AUMENTATA ESPRESSIONE DI BAFF RECEPTOR SULLE B CELLULE PUÒ ESSERE IMPLICATA NELLA RISPOSTA RITARDATA AL BELIMUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P177

G. De Marchi<sup>1</sup>, L. Quartuccio<sup>2</sup>, F. Rossi<sup>3</sup>, L. Corazza<sup>1</sup>, F. Zuliani<sup>1</sup>, P. Masolini<sup>1</sup>, F. Rizzolio<sup>4</sup>, S. De Vita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Reumatologia; Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche; Università degli Studi, Udine; <sup>3</sup>Unità di Onco-Ematologia Clinica e Sperimentale; Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano, PN;

<sup>4</sup>Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano, PN

Belimumab, farmaco approvato nel trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES) determina una deplezione parziale B cellulare. Tuttavia, non è ancora stato chiarito quale subset di B cellule sia il principale target terapeutico di belimumab nel LES né perché la risposta clinica in corso di terapia con belimumab sia generalmente ritardata.

**Scopo del lavoro.** Il nostro studio ha valutato l'effetto del belimumab su differenti popolazioni B cellulari nei pazienti affetti da LES, valutando in particolare l'espressione di BAFF receptor (BAFFR) sulle B cellule durante un periodo di trattamento di 12 mesi.

**Pazienti e Metodi.** Abbiamo analizzato sette pazienti affetti da LES (donne; età media 46,7±7,8 anni; durata media di malattia 13,8±4,2) trattate con belimumab da Maggio 2013. Tutte le pazienti avevano ricevuto almeno due immunosoppressori e assumevano steroidi al basale (10±12 mg/die). Lo score medio di SLEDAI-2K al basale era 9,7±2,7. Le analisi sono state effettuate al basale (T0) e ai mesi +3, +6, +9 e +12. Le B cellule sono state caratterizzate attraverso citofluorimetria multiparametrica (BD FACSCanto flowcytometer). L'espressione del BAFFR è stato analizzato come Mean Fluorescence Intensity (MFI).

**Risultati.** Si è osservata una riduzione di punteggio medio di SLEDAI-2K da 9,7±2,7 a 4,1±0,9 a T12. A T0 i livelli di cellule B CD19+ risultavano bassi (media 46/μl, range 1-267), a causa dell'esposizione a trattamenti immunosoppressivi e steroidi. Le cellule CD19+CD27- si riducevano dopo trattamento con belimumab da 60±56/μl a T0 a 24±14/μl a T3, per poi

rimanere stabili per tutto il periodo di osservazione (21±11/μl a T6, 25±19/μl a T9 e 23±14/μl a T12). Diversamente, le cellule CD19+CD27+ mostravano un transitorio incremento della conta assoluta a T6 (da 17±13/μl a T0 a 23±17/μl a T6), per poi ridursi marcatamente da T6 a T12 (9±7/μl). L'espressione di BAFFR rimaneva immodificata in termini di percentuale di espressione sulle B cellule (media 97±1,7% a T0 verso 97±2% a T9); tuttavia, un transitorio incremento di BAFFR MFI è stato osservato da T0 a T3 (da 11,6±1,9 a 17±4,7), seguito da un nuovo decremento a T12 (10,9±1,5). La conta di cellule CD19+CD27+ e i livelli di BAFFR MFI hanno mostrato una curva simile nel tempo, diversamente dalle cellule CD19+CD27-.

**Conclusione.** L'iperespressione di BAFFR sulle cellule CD27+ avviene precocemente durante trattamento con belimumab, consensualmente ad un incremento delle cellule CD27+ nei primi 3 mesi di terapia. Successivamente la riduzione dell'espressione di BAFFR è seguita da un decremento delle cellule CD27+ dal T6 al T12. L'intensità di espressione di BAFFR sulle cellule B CD27+ può spiegare la farmacodinamica di belimumab nel LES. Dal momento che belimumab agisce lentamente nel LES, i risultati osservati supportano l'ipotesi di un effetto terapeutico di belimumab sulle cellule CD27+.

**Keywords:** *Belimumab, BAFF receptor, Lupus eritematoso sistemico.*

## BELIMUMAB RIDUCE IL NUMERO DI RIACUTIZZAZIONI NEI PAZIENTI CON LES: EFFICACIA DEL FARMACO NELLA PRATICA CLINICA IN DUE CENTRI ITALIANI

P179

S. Bettio<sup>1</sup>, R. Reggia<sup>2</sup>, M. Zen<sup>1</sup>, M. Frassi<sup>2</sup>, M. Domeneghetti<sup>1</sup>, L. Andreoli<sup>2</sup>, L. Nalotto<sup>1</sup>, M. Gatto<sup>1</sup>, L. Pea<sup>2</sup>, N. Bassi<sup>1</sup>, A. Ghirardello<sup>1</sup>, A. Zanola<sup>2</sup>, L. Iaccarino<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, A. Tincani<sup>2</sup>, A. Doria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Università di Padova;

<sup>2</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia

**Scopo del lavoro.** Valutare efficacia di belimumab nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo refrattari alla terapia standard.

**Materiali e Metodi.** Si tratta di uno studio prospettico che comprende 58 pazienti (femmine 93,1%, maschi 6,9%) afferenti a due centri italiani.

La coorte comprende pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997) attivo sul piano clinico e sierologico (riduzione del complemento e positività autoanticorpi anti-nDNA) trattati con belimumab (10 mg/kg al giorno 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni) a partire da maggio 2013. L'età media dei pazienti era di 39,9 anni (range 16-68) e la durata media di malattia di 13,1 anni (range 1-32). Abbiamo valutato i seguenti parametri al basale, al mese 3, 6, 9, 12 e ogni 6 mesi: SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI), anti-nDNA (37 pazienti con ELISA e 21 con metodo Farr), e complemento.

Per valutare l'attività in singoli organi o apparati abbiamo eseguito: Disease Activity Score (DAS-28), proteinuria/24 h, Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI), conta dei globuli bianchi. Le riacutizzazioni di malattia sono state definite secondo lo SLE Flare Index e registrate nei 18 mesi prima del trattamento e nei 18 mesi dopo l'inizio di belimumab.

**Risultati.** La durata media del follow-up è 14,1 mesi (range 1,1-23,8). Le principali manifestazioni cliniche che hanno ri-

chiesto l'impegno di belimumab erano glomerulonefrite (22,1%), artrite (35,9%), rash mucocutanei (27,2%), impegno ematologico (11,7%) e costituzionale (3,1%). L'andamento dei parametri scelti per valutare l'efficacia di belimumab in tutti i pazienti è riportato in tabella I in cui sono indicate solo le p risultate significative.

Sono state riscontrate 7 riacutizzazioni cutanee, 6 articolari, 1 ematologica, 1 vasculitica; la maggior parte di esse sono state trattate con incremento transitorio della dose di cortisone.

Tuttavia, durante la terapia con belimumab, è stata osservata una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni della malattia rispetto al periodo che precedeva il trattamento: 90 riacutizzazioni di malattia/100 pazienti-18 mesi prima dell'inizio della terapia e 31 riacutizzazioni di malattia/100 pazienti-18 mesi (p<0,001) durante il follow-up.

Cinque pazienti hanno interrotto la terapia per inefficacia, di cui 2 per impegno renale, 1 articolare, 1 cutaneo, 1 cutaneo-ematologico, 1 cutaneo; un paziente ha interrotto la terapia per persistenza di flare sierositico (pericardite). Non vi è stato infine alcun incremento di SLICC/ACR-DI durante il trattamento rispetto al baseline.

**Conclusioni.** Belimumab riduce l'attività di malattia e la dose giornaliera di cortisone, in particolare sembra efficace nei pazienti con pattern di attività di malattia relapsing-remitting.

**Keywords:** Belimumab, Lupus eritematoso sistemico, Terapia.

Tabella 1

	N. pazienti	Basale	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	18 mesi
SLEDAI-2K	58	9,12	6,22 p=0,001	5,57 p<0,001	5,69 p<0,001	5,21 p<0,001	5,43 p=0,002
Anti-nDNA (ELISA, KIU/L)		680,18	245,14	201,44	214,64	215,94	177,21
Anti-nDNA (metodo Farr, UI/mL)		80,93	47,39	36,73	32,02	25,60	33,10
C3 (g/l)		0,687	0,757	0,761	0,771	0,777	0,755
C4 (g/l)		0,114	0,128	0,174	0,181	0,150	0,155
Dose di cortisone giornaliera (mg/die)		11,36	9,24	7,60 p=0,005	7,24 p=0,004	5,52 p<0,001	4,37 p<0,001
DAS28	23	3,96	2,54 p<0,001	2,56 p<0,001	2,30 p<0,001	1,91 p<0,001	1,66 p=0,001
Proteinuria/24 h (mg/die)	14	1,26	1,39	0,97	0,78	0,61	0,69
CLASI	15	5,86	4,00	3,39	3,20	2,00	2,56
Conta globuli bianchi (n/mm <sup>3</sup> )	11	2189,91	3000,00	2922,00	3937,14	3346,67	3332,16

## COMPLETE REMISSION OF KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS TREATED WITH HIGH DOSE OF METHYLPREDNISOLONE: A CASE REPORT

P180

M. Vitiello<sup>1</sup>, R. Scarpa<sup>2</sup>, A. Del Puente<sup>2</sup>, S. Adami<sup>1</sup>, M. Rossini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, University of Verona; <sup>2</sup>Rheumatology Unit, University Federico II, Napoli

**Background.** Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a rare, self-limiting and benign disease with unknown etiology. KFD is characterized by histiocytic necrotizing lymphadenitis. Clinical features include lymphadenopathy (predominantly localized in the cervical region), fever, arthralgias, myalgia and anorexia. The diagnosis is confirmed upon presence of immunohistological study of the lymph node, which shows high levels of CD68+ plasmacytoid monocytes in the paracortex, apoptotic debris and eosinophilic fibrinoid material. KFD is often associated with infections and in some cases with systemic diseases like systemic lupus erythematosus (SLE).

**Objectives.** The few evidences present in Literature suggest good response, with remission, using low doses of steroids. We report the case of a young-woman with SLE complicated by KFD.

**Methods.** A 21-year-old woman, with SLE diagnosis since 2007 and treated with hydroxychloroquine (400 mg/die) and prednisone (30 mg/die), came to our outpatient clinic with: malar rash, severe alopecia, fever, swelling of small joints of the hands, myalgia, and multiple painful lymphadenitis in the left cervical region (40 mm-diameter).

Laboratory studies showed pancytopenia, high LDH, hypocomplementaemia, positive ANA, positive ENA (SSa, SSb, Sm, RNP), positive anti-dsDNA. Laboratory tests for toxoplasmosis, tuberculosis, VDRL, CMV, EBV, HIV, angiotensin-converting enzyme were negative. Lymphadenopathies were

studied by ultrasonography, which showed reactivity aspects (hypoechoic structure and hyperechoic ilo). A total body FDG-PET CT showed an intense accumulation (SUV max 7,6) in the cervical region.

She underwent fine needle aspiration cytology (FNAC) of a cervical lymph node which was suggestive for necrotizing lymphadenitis without malignancy aspects. Despite the antibiotic therapy, there was no significant improvement in her clinical course and lymphadenopathies persisted. Biopsy of the cervical lymph node then was suggestive for Kikuchi disease which we had to consider not responsive to the steroid dose used.

Therefore, the patient was treated with methylprednisolone i.v. (300 mg/week for 3 weeks). Within 60 days, the patient presented clinical improvement, as well as improved laboratory tests and lymphadenopathies disappeared. She is currently receiving hydroxychloroquine (400 mg/die) and prednisone (25 mg/die).

**Conclusions.** This case describes the association of KFD and SLE in a patient treated with low dose of steroids with a favourable response to high dose of steroids. This suggests the efficacy of high dose of steroids in diseases refractory to standard therapy.

**Keywords:** LES, Corticosteroids, Lymphadenopathy.

## BELIMUMAB E GLOMERULONEFRITE LUPICA, DUE CASI CLINICI, DUE FACCE DELLA STESSA MEDAGLIA

P181

F. Morello, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, L. Massaro, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università Sapienza, Roma

La glomerulonefrite (GN) è una delle manifestazioni del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) associate a maggiore morbilità e mortalità. Belimumab (BLM) è il primo farmaco biologico registrato per il trattamento della LES attivo non responsivo alla terapia tradizionale e non è raccomandato in caso di lupus attivo grave a carico del sistema nervoso centrale e nefrite lupica attiva grave.

**Caso 1.** Donna di 40 anni, affetta da LES dal 2007 con impegno muco cutaneo, articolare GN proliferativa diffusa, per cui era in trattamento con Micofenolato Mofetile (MMF), e positività per ANA e anti-dsDNA.

Nel mese di marzo 2013 la paziente iniziava terapia con BLM 10 mg/kg per artrite non responsiva e presentava una proteinuria di 3.3 g/24 ore. Dopo 3, 6 e 12 mesi si osservava la completa remissione dell'artrite, persistenza della positività degli anti-dsDNA, della ipocomplementemia ed una riduzione dei valori di proteinuria delle 24 (1.7 g, 1.2 g e 0.4 g, rispettivamente).

**Caso 2.** Donna di 56 anni affetta da LES dal 2003 con impegno articolare, cutaneo, ematologico, e positività per ANA e anti-dsDNA.

Dopo il fallimento di methotrexate, azatioprina e idrossiclorochina, nel maggio 2014 iniziava BLM 10 mg/kg. Dopo 3 e 6

mesi di terapia la paziente non presentava più artrite né positività per anti-dsDNA; tuttavia, dopo 8 mesi di terapia compariva proteinuria (fino a 3.7 g/24 ore) per cui la paziente eseguiva biopsia renale che evidenziava una GN proliferativa focale.

**Discussione.** Sebbene a tutt'oggi il BLM non sia indicato nel trattamento della nefrite lupica attiva grave, il razionale per l'utilizzo in tali casi di un farmaco anti-B Lymphocyte Stimulator (BLyS) è suggerito dalla dimostrazione di elevate concentrazioni di tale citochina nelle biopsie renali e nel siero di pazienti con nefrite lupica.

Inoltre, l'espressione renale di BLyS sembra correlare con l'entità dell'infiltrato infiammatorio interstiziale ed essere responsabile della sopravvivenza e della differenziazione di cloni B autoreattivi in situ (Sun CY et al. In J Rheumatol 2013).

Ad oggi sono stati descritti solo 3 casi di pazienti con nefrite lupica trattati con successo con BLM, come terapia aggiuntiva al MMF in un caso (Fließer EE et al. Lupus 2013) o come mantenimento dopo induzione della remissione con Rituximab (due casi refrattari alla terapia standard) (Kraaij T et al. Rheumatology (Oxford) 2014).

Inoltre, l'analisi retrospettiva dei 2 studi BLISS (A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus) ha



evidenziato una riduzione significativa dei livelli di proteinuria nei pazienti che al momento dell'arruolamento presentavano impegno renale non attivo (Manzi S et al. Ann Rheum Dis 2012).

I due casi qui descritti dimostrano che il BLM può avere un ruolo nel trattamento della nefrite lupica resistente agli immunosoppressori tradizionali ma che il trattamento con lo stesso non è in grado di prevenire l'esordio del coinvolgimento renale.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Glomerulonefrite, Belimumab.*

## FATTORI ASSOCIATI AD AUMENTO DELL'AORTIC STIFFNESS IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RISULTATI DI UNO STUDIO TRASVERSALE

P182

E. Bartoloni Bocci<sup>1</sup>, F. Battista<sup>2</sup>, A. Alunno<sup>1</sup>, G. Pucci<sup>2</sup>, V. Valentini<sup>1</sup>, R. Terenzi<sup>1</sup>, G. Schillaci<sup>2</sup>, R. Gerli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SSD Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia;

<sup>2</sup>Unità di Medicina Interna, Dipartimenti di Medicina, Ospedale Santa Maria, Terni

**Scopo.** L'aumentato rischio di aterosclerosi (ATS) subclinica che caratterizza i pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) si associa ad una prematura mortalità per cause cardiovascolari (CV).

Numerosi meccanismi, tra cui i fattori di rischio CV e parametri specifici della malattia, tra cui l'attività ed il danno associati alla patologia stessa, sono stati associati ad aumentato rischio di ATS precoce in tali pazienti.

Recenti studi hanno dimostrato che, tra i parametri indiretti di valutazione della ATS subclinica, la valutazione della aortic stiffness (AS) mediante misurazione della pulse wave velocity carotideo-femorale (cf-PWV), rappresenta un significativo fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità CV in numerose patologie. Un significativo incremento dell'AS è stato peraltro dimostrato in pazienti affetti da malattie sistemiche infiammatorie, tra cui anche il LES, rispetto a soggetti sani (2). Tuttavia, i fattori associati a maggior rischio di AS in corso di LES non sono stati ben definiti. Obiettivo dello studio è valutare la cf-PWV come misura di AS in pazienti affetti da LES ed analizzare la relazione tra i parametri specifici della malattia alla cf-PWV.

**Materiali e Metodi.** Quaranta pazienti affetti da LES (90% donne, età media 45 anni±12 DS) con durata di malattia di 12 anni (mediana, IQR 5-19) sono stati consecutivamente arruo-

lati. Sono stati registrati i fattori di rischio CV tradizionali, gli eventi CV ed i parametri clinici, metabolici ed immunologici specifici della malattia.

L'attività ed il danno associati alla malattia sono stati valutati mediante SLEDAI e SLICC, rispettivamente. La cf-PWV è

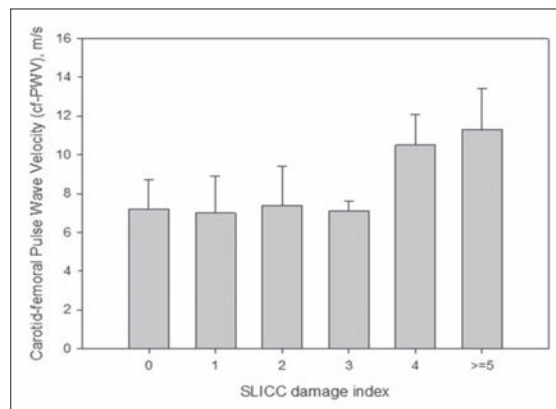


Figura 1

stata determinata mediante tonometria ad applanazione (SphygmoCor). La correlazione tra cf-PWV e tutte le variabili considerate è stata valutata mediante analisi univariata (one-way ANOVA) e multivariata.

Risultati. La cf-PWV media ( $\pm$ DS) è risultata  $7.5\pm 1.9$  m/s. La pressione arteriosa media ( $\pm$ DS) era  $128/75\pm 16/10$  mmHg. Nove pazienti (23%) erano in trattamento con anti-ipertensivi, 4 (10%) avevano presentato eventi CV, 17 (42%) erano in terapia con corticosteroidi, 29 (71%) con idrossiclorochina e 15 (37%) con altri immunosoppressori. SLEDAI e SLICC risultavano 0 (mediana, IQR 0-2) e 2 (IQR 1-3), rispettivamente. Si osservava incremento significativo della cf-PWV all'aumentare dello SLICC ( $F=3.141$ ,  $p<0.019$ , Figura 1).

Tale associazione rimaneva significativa indipendentemente da età, sesso, pressione arteriosa media, altezza, frequenza cardiaca, durata malattia, terapia anti-ipertensiva, numero di farmaci per il LES, proteina C reattiva e precedenti eventi CV ( $p=0.031$ ).

**Conclusioni.** Il danno sistemico associato ad una malattia autoimmune cronica sembra esercitare un ruolo rilevante nel deterioramento dell'ATS accelerata in corso di LES. Tali risultati supportano pertanto la necessità di un'adeguata prevenzione delle complicanze sistemiche in tali pazienti allo scopo di rallentare la progressione dell'ATS subclinica.

#### Bibliografia

1. Bartoloni E et al. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3: 531-41.
2. Schillaci G, Bartoloni E et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1151-6.

**Keywords:** *Aortic stiffness, Lupus eritematoso sistemico, Aterosclerosi subclinica.*

## L'IMPIEGO DEL BELIMUMAB NEI PAZIENTI CON LUPUS: VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELL'IMPEGNO ARTICOLARE

P183

A. Di Matteo<sup>1</sup>, V. Lato<sup>1</sup>, A. Draghessi<sup>1</sup>, E. Di Donato<sup>1</sup>, I. Satulu<sup>2</sup>, R. De Angelis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, AN;

<sup>2</sup>Internal Medicine and Rheumatology Department, I. Cuntacuzino, Clinical Hospital, Bucarest, RO

**Scopo del lavoro.** Lo scopo principale dello studio è la valutazione della risposta al trattamento con Belimumab nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES), ponendo l'attenzione sull'impegno articolare della malattia. L'utilizzo dell'ecografia, come supporto all'esame obiettivo, oltre ad una maggiore sensibilità nell'individuazione di flogosi "subclinica", permette di valutare con maggiore accuratezza, nel medio e lungo termine, le variazioni del quadro articolare. L'obiettivo secondario è la descrizione di una eventuale correlazione tra l'entità dell'impegno articolare ed il grado di attività di malattia (attraverso i più comuni indicatori clinimetrici utilizzati nel LES).

**Materiali e Metodi.** Un medico esperto in ecografia effettua bimestralmente un esame ecografico ai pazienti, in cieco rispetto ai parametri clinici e all'esame obiettivo. Le articolazioni valutate sono a livello di mani (II, III, IV, V MCF and PIP), polsi (articolazione radiocarpica ed intercarpica), gomiti (articolazione omeroradiale) e ginocchia (recesso sovrarotuleo) e caviglie (tibio-tarsiche e talo-navicolare). I tendini considerati sono a livello di mani (secondo, terzo, quarto e quinto flessore superficiale e profondo delle dita), polsi (I, II, IV e IV compartimento degli estensori del carpo), caviglie (tibiale posteriore, peroneo breve e lungo, tibiale anteriore, estensore lungo dell'alluce ed estensore lungo delle dita). L'esame ecografico valuta la presenza di versamento articolare, ipertrofia sinoviale, segnale power Doppler, secondo uno score dicotomico e semiquantitativo (0-3). I risultati sono poi correlati con i dati clinici (età, sesso, durata di malattia, comorbidità), esame

obiettivo (66/68 articolazioni), caratteristiche dell'impegno articolare (artrite non deformante, artropatia di Jaccoud, artrite erosiva), attività di malattia (SELENA SLEDAI e PGA), parametri sierologici (PCR, VES, ANA, anti-dsDNA, C3 e C4) e terapie concomitanti.

**Risultati.** Al momento sono stati inseriti nello studio cinque pazienti. Al baseline quattro pazienti avevano, tra tendini ed articolazioni, più di dieci sedi interessate (media totale 12 sedi per paziente), con uno score medio di 2.2 in scala di grigi (GS) e di 2.0 in power-Doppler (PD). In seguito ad un periodo di osservazione minimo di sei mesi, si è assistito ad un sensibile decremento dello score PD (0.4) e GS (1.4), oltre che ad una riduzione delle articolazioni totali colpite (media totale 4 sedi per paziente). Il quadro ecografico rispecchia, inoltre, la tendenza al miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio (riduzione del numero delle articolazioni dolenti, del PGA e del SELENA-SLEDAI, incremento del valore del complemento e degli anti n-DNA).

**Conclusioni.** I risultati finora ottenuti hanno evidenziato una riduzione dell'infiammazione articolare in corso di trattamento con Belimumab. L'obiettivo è di osservare per un periodo minimo di 12 mesi una coorte di almeno dieci pazienti, requisiti ritenuti indispensabili per la formulazione, seppur iniziale, di un giudizio obiettivo sulla stabilità della risposta nel tempo in una popolazione più eterogenea di pazienti.

**Keywords:** *Lupus, Belimumab, Ecografia articolare.*

## TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN) - LIKE DISEASE IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P184

L. Coladonato<sup>1</sup>, M. Nivuori<sup>1</sup>, G. Righetti<sup>1</sup>, B. Didona<sup>2</sup>, C. Fiorentini<sup>1</sup>, G. Laselva<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Bari A. Moro, Policlinico di Bari; <sup>2</sup>Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma

**Introduzione.** Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica sistemica ad eziologia sconosciuta e patogenesi multifattoriale, autoimmune con un decorso variabile ed un andamento di tipo “relapsing-remitting”. Sebbene la patogenesi del LES sia a tutt’oggi ancora in parte sconosciuta, è verosimile che un ruolo importante sia svolto dall’interazione tra fattori genetici, ormonali ed ambientali, insieme alla formazione degli autoanticorpi, nell’insorgenza del processo infiammatorio. Per anni la malattia è stata considerata un disordine dermatologico cronico. La cute, dopo le articolazioni, rappresenta l’organo più frequentemente interessato in corso di LES.

**Caso clinico.** Paziente con LES dal 2013. Precedente diagnosi di artrite psoriasica.

Nella storia clinica scarso controllo della malattia, nonostante la terapia con immunosoppressori. Data la persistenza dell’elevata attività di malattia con prevalente impegno cutaneo e articolare, è stata avviata a terapia con Belimumab. Per scarso controllo dell’artrite, data la pregressa ipertransaminasemia con methotrexate, è stata consigliata leflunomide, con buona risposta.

Per peggioramento dell’impegno cutaneo, è stata eseguita biopsia cutanea nel sospetto di TEN like in LES. Istologia “focale atrofia epidermica, alterazione vacuolare dello strato basale dell’epidermide, cheratinociti necrotici e infiltrato perivascolare superficiale costituito da linfociti. Nell’area adiacente iperplasia epidermica, raccolte di granulociti neutrofili intracornee e infiltrato dermico superficiale di linfociti. Immunofluorescenza diretta “fluorescenza specifica di tipo granulo-filamentoso a livello giunzionale con rinforzo papillare con antisieri anti IgG, IgM, C3 e C1q. Negativo per IgA e fibrinogeno”. È stato sospeso Belimumab e iniziato steroide ad alto dosaggio con buona risposta.

**Conclusioni.** Viene descritto un quadro TEN-like in corso di LES in corso di terapia con leflunomide e belimumab. La Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) coinvolge cute e mucose, con possibile evoluzione sistemica. È mediata da linfociti CD8+ attivati che inducono apoptosi dei cheratinociti. È una grave reazione avversa a farmaci. La TEN-like in corso di LES è poco frequente ed è clinicamente indistinguibile dalla TEN drug-induced.



Figura 1

In letteratura vi sono diversi case report di pazienti affetti da LES che abbiano presentato un impegno cutaneo TEN-like. Risulta difficile differenziare sia clinicamente che dal punto di vista istopatologico le lesioni TEN-like in corso di LES dalle forme drug-induced. Sembra esserci una maggiore frequenza di TEN in corso di malattie del connettivo. Inoltre i pazienti lupici sono spesso in trattamento cronico e questo potrebbe aumentare il rischio di TEN drug-induced. Vi è infine in entrambe le forme, una buona risposta agli steroidi.

In letteratura si segnalano casi di TEN comparsa dopo somministrazione di ciclofosfamide e di Rituximab, a dimostrazione che oltre ai farmaci già conosciuti, ve ne possano essere altri capaci di indurre una TEN.

La TEN può pertanto essere considerata come una condizione secondaria ad insulto acuto apoptotico, indipendentemente dalla causa scatenante.

**Keywords:** Lupus eritematoso sistemico, Toxic epidermal necrolysis, Cute.

## P185 - P197 MALATTIE REUMATICHE E GRAVIDANZA, LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (2)

### ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E RISCHIO DI DANNO D'ORGANO IN UNA COORTE MULTIETNICA P185 DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

M. Taraborelli<sup>1</sup>, L. Leuenberger<sup>2</sup>, M.G. Lazzaroni<sup>1</sup>, N. Martinazzi<sup>1</sup>, W. Zhang<sup>3</sup>, J. Salmon<sup>2</sup>, F. Franceschini<sup>1</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>, D. Erkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>Rheumatology, Hospital for Special Surgery, New York, NY; <sup>3</sup>Healthcare Research Institute, Hospital for Special Surgery, New York, NY

**Scopo del lavoro.** Valutare il contributo degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) nello sviluppo di danno d'organo in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

**Pazienti e Metodi.** I pazienti con LES (secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 1997), meno di 10 anni di durata di malattia all'inizio del follow-up e almeno 5 anni di follow-up sono stati identificati tra i pazienti seguiti presso due Lupus Clinic. Sono stati raccolti retrospettivamente: demografia, durata di malattia, danno d'organo valutato tramite il Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index (SDI), e profilo aPL. Un profilo aPL " clinicamente significativo " è stato definito in presenza di: lupus anticoagulant positivo, anticorpi anticardiolipina IgG/IgM >40 GPL/MPL e/o anticorpi anti- 2Glicoproteina-I IgG/M >99°

percentile in almeno due occasioni a distanza di almeno 12 settimane all'inizio del follow-up ( $\pm 1$  anno). Sono state considerate come variabili di outcome l'aumento dello SDI a 5,10 e/o 15 anni di follow-up. Per l'analisi univariata sono state confrontate le caratteristiche dei pazienti con e senza aumento dello SDI a 5,10 e 15 anni (Chi quadrato o test di Fisher per le variabili categoriche, t di Student o Mann-Whitney-Wilcoxon per le continue). Il modello delle equazioni di stima generalizzate (GEE) è stato utilizzato come analisi multivariata per identificare le variabili significativamente associate all'aumento dello SDI a 5,10 e/o 15 anni.

**Risultati.** Sono stati identificati 262 pazienti (76% caucasici, 8% afro-americani, 6% asiatici e 86% di sesso femminile) con un'età media alla diagnosi e all'inizio del follow-up di 31 ( $\pm 12$ )

Tabella 1 - Danno d'organo valutato tramite lo SDI durante il follow-up.

Tempo di follow-up	Pazienti con danno, n. (%)	SDI medio ( $\pm$ DS)	Pazienti con aumento del danno dal T0, n. (%)
T0	73/262 (28%)	1.5 ( $\pm$ 1.1)	NA
T5	107/262 (41%)	1.8 ( $\pm$ 1.4)	54/262 (21%)
T10	100/173 (58%)	2.0 ( $\pm$ 1.5)	73/173 (42%)
T15	71/103 (69%)	2.0 ( $\pm$ 1.3)	59/103 (57%)

T0: inizio follow-up; T5: 5 anni di follow-up; T10: 10 anni di follow-up; T15: 15 anni di follow-up; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; DS: deviazione standard; NA: non applicabili.

Tabella II - Fattori di rischio per l'aumento dello SDI durante il follow-up (modello GEE).

Variabile	P	OR	OR limite inferiore	OR limite superiore
Minor durata di malattia	0.0534	0.895028	0.799792	1.001605
Positività significativa per aPL	0.0062	1.936534	1.207012	3.106983
Età più avanzata alla diagnosi	0.0074	1.024188	1.006477	1.042211
Sesso maschile	0.0173	1.936728	1.123791	3.337734
Etnia Afro-Americana	0.9759	0.985802	0.389631	2.49417
Etnia Asiatica	0.399	0.625315	0.209962	1.862329

SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; GEE: modello delle equazioni di stima generalizzate; aPL: anticorpi antifosfolipidi; OR: odds ratio.

e di 33 anni ( $\pm 12$ ) e una durata media di malattia di 1 anno ( $\pm 2$ ). Il 33% dei pazienti (n=88) aveva un profilo aPL clinicamente significativo. Il 21%, 42% e 57% dei pazienti aveva accumulato nuovo danno d'organo rispettivamente dopo 5, 10 e 15 anni (Tab. I). All'analisi univariata:

- un profilo aPL significativo (p:0.02) e un'età più avanzata alla diagnosi (p:0.04) erano significativamente associati a un aumento dello SDI a 5 anni; una minor durata di malattia a un aumento dello SDI a 10 (p:0.003) e 15 anni (p:0.008);
- il sesso maschile mostrava una tendenza all'associazione con un aumento dello SDI a 15 anni (p:0.054).

Il modello GEE ha mostrato che i pazienti con un profilo aPL significativo (p:0.006, OR:1.9, IC95%:1.2-3.1), età più avanzata alla diagnosi (p:0.007, OR:1.02, IC95%: 0.006-0.04) o sesso maschile (p:0.017, OR:1.9, IC95%:1.1-3.3) avevano un maggior rischio di aumento dello SDI durante il follow-up (Tab. II).

**Conclusioni.** Questo studio dimostra che: circa un terzo dei pazienti con LES ha un profilo aPL clinicamente significativo; il 21%, 42% e 57% accumula nuovo danno d'organo in 5, 10 e 15 anni di follow-up; il rischio di accumulare danno durante

un follow-up di 15 anni è più elevato in soggetti con un profilo aPL clinicamente significativo, età avanzata alla diagnosi e sesso maschile.

**Keywords:** Anticorpi antifosfolipidi, Danno d'organo, Lupus eritematoso sistemico.

## STUDIO RETROSPETTICO MULTICENTRICO SULL'OUTCOME A LUNGO TERMINE DI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

P186

F. Dall'Ara<sup>1</sup>, M. Taraborelli<sup>1</sup>, R. Reggia<sup>1</sup>, M. Fredi<sup>1</sup>, M. Gerosa<sup>2</sup>, A. Hoxha<sup>3</sup>, M. Tonello<sup>3</sup>, L. Massaro<sup>4</sup>, P. Cacoub<sup>5</sup>, N. Costedoat-Chalumeau<sup>6</sup>, F. Franceschini<sup>1</sup>, P.L. Meroni<sup>2</sup>, J.C. Piette<sup>5</sup>, A. Ruffatti<sup>3</sup>, G. Valesini<sup>4</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

<sup>2</sup>Reumatologia, Ospedale Gaetano Pini e Università degli Studi di Milano; <sup>3</sup>Reumatologia, DIMED, Università degli Studi di Padova;

<sup>4</sup>Medicina Interna e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I e Università degli Studi La Sapienza di Roma;

<sup>5</sup>Medicina Interna, Ospedale Cochin, Università René-Descartes Paris V, Parigi, FR; <sup>6</sup>Medicina Interna, Ospedale Universitario Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Parigi, FR

**Scopo del lavoro.** Valutare la prevalenza a lungo termine di recidive, danno d'organo, comorbidità severe, mortalità e evoluzione in connettiviti sistemiche (CTD) in pazienti affetti da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria (PAPS).

**Materiali e Metodi.** Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti affetti da PAPS seguiti in 6 centri di riferimento per la patologia per almeno 15 anni dalla diagnosi. Il danno d'organo funzionale e anatomico sono stati definiti rispettivamente come qualsiasi perdita di funzione e lesione ischemica documentate in un organo o apparato secondarie alla malattia. Come comorbidità sono state considerate le neoplasie, emorragie e infezioni severe. Sono stati utilizzati il Chi Quadrato e il test t di Student rispettivamente per variabili discrete e continue con p significativa <0.05.

**Risultati.** Sono stati studiati 115 pazienti con PAPS (88% femmine) seguiti tra il 1983 e il 2014 con un'età media alla diagnosi di 33 ( $\pm 10$ ) anni e un follow-up medio di 19 ( $\pm 3.5$ ) anni. Cinquantuno (44%) pazienti hanno sviluppato almeno un evento trombotico durante il follow-up. Tale evento è stato più frequente in pazienti con storia trombotica pregressa (p:0.002,

OR:4.8, IC95%: 1.6-14.7) e l'assunzione cronica di anticoagulante non è risultata protettiva (p: non significativa). Sei pazienti (5%) hanno sviluppato una sindrome catastrofica. Cinquantadue donne hanno avuto 87 gravidanze con un tasso di successo del 78%. Il 29% dei pazienti presentava danno funzionale al termine del follow-up. Esso si associava unicamente a una storia di trombosi (p:0.004, OR:13.9,95% IC:1.8-

Tabella I - Danno d'organo funzionale.

Sede del danno	Pazienti affetti*
Neurologico	n=18
Renale	n=4
Cardiaco	n=7
Visivo	n=5
Vascolare periferico	n=1
Osteoarticolare	n=1
Gastro-intestinale	n=1
Endocrinologico	n=1

\*Pazienti affetti da danno in almeno una sede n=34, di cui affetti da danno in più di una sede n=5.

Tabella II - Emorragie severe.

Sede	Episodi
Genitale	7 (29%)
Cerebrale	5 (23%)
Gastrointestinale	4 (17%)
ORL	3 (14%)
Muscoloscheletrico	2 (9%)
Altro	2 (9%)
Intra-addominale	1 (4%)

288.4) in particolare arteriosa ( $p < 0.001$ , OR:7.9,95% CI:2.7-24.3). Il 55% dei pazienti presentava un danno anatomico. Sono stati registrati 24 casi di emorragia severa in 18 pazienti, tutti in terapia anticoagulante. Il 5% e il 7% dei pazienti ha sviluppato rispettivamente infezioni severe e neoplasie (solide nel 100% dei casi). Una paziente (1%) affetta da ischemia intestinale cronica è deceduta per sepsi. Il 12% dei pazienti ha sviluppato una CTD durante il follow-up.

**Conclusioni.** Nonostante la terapia una proporzione considerevole di pazienti con PAPS sperimenta nuovi eventi trombotici e danno d'organo. Il rischio di evoluzione verso una connettivite va tenuto in considerazione.

**Keywords:** Anticorpi antifosfolipidi, Danno d'organo, Outcome.

## SOGGETTI PERSISTENTEMENTE POSITIVI PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI TROMBOTICHE: STUDIO LONGITUDINALE MONOCENTRICO P187

F. Ceccarelli<sup>1</sup>, L. Massaro<sup>1</sup>, F. Morello<sup>1</sup>, C. Perricone<sup>1</sup>, A. Palermo<sup>1</sup>, F.R. Spinelli<sup>1</sup>, C. Alessandri<sup>1</sup>, A. Chistolini<sup>2</sup>, F. Conti<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Biotecnologie Molecolari ed Ematologia, Sapienza Università di Roma

**Introduzione.** Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) rappresentano un gruppo eterogeneo di anticorpi diretti contro le proteine che legano i fosfolipidi, in grado di svolgere un ruolo patogenetico nel determinismo di eventi trombotici. La positività per tali anticorpi può essere identificata nei soggetti con la sindrome (presenza di eventi trombotici e/o patologia gravidica +

positività per aPL), ma anche in soggetti asintomatici. Scopo del presente studio è stato quello di valutare in modo prospettico una coorte di soggetti sani positivi per aPL.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati soggetti positivi per aPL (almeno 2 determinazioni e distanza di 12 settimane) in assenza di manifestazioni trombotiche e/o patologia gravidica

Tabella I

Esami di laboratorio (N/%)	
Anticorpi anticardiolipina	12/63.1
Anticorpi anti-B2 Glicoproteina I	11/57.9
Lupus Anticoagulant	9/47.4
Anticorpi antinucleo	12/63.1
Riduzione dei livelli sierici di completamento (C3 e/o C4)	4/21.0
Piastrinopenia $< 100.000/nm^3$	5/26.3
Iperomocisteinemia	5/26.3
Screening trombofilico (N/%)	
MTHFR C677T	11/57.9
MTHFR A1298C	3/15.8
Proteina C	1/5.3
Proteina S	0
Resistenza Proteina C	0
Mutazione Protrombina	1/5.3
Fattore V	0
Antitrombina III	1/5.3
Manifestazioni ostetriche (N/%)	

Aborti (<10 settimana di gravidanza)	4/21.0
Morti fetali (>10 <sup>a</sup> settimana)	0
Parto prematuro (<34 <sup>a</sup> gravidanza)	0
Infertilità	3/15.9
Disturbi neurologici (N/%)	
Cefalea	8/42.1
Emicrania	4/21.0
Psicosi	0
Epilessia	0
Fattori di rischio cardiovascolare	
Iperensione Arteriosa (N/%)	7/36.8
Dislipidemia (N/%)	2/10.6
Diabete (N/%)	1/5.3
Fumo di sigaretta (N/%)	6/31.6
BMI (media±DS)	23.9±4.6
Terapia (N/%)	
Antiaggregante	11/57.9
Idrossiclorichina	2/10.6

in accordo con i criteri classificativi di Miyakis del 2006. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a determinazione degli anticorpi anticardiolipina (aCL), anti-B2 Glicoproteina I (anti-B2GPI), Lupus Anticoagulant (LA), antinucleo (ANA) e dei livelli sierici del complemento (C3, C4). Inoltre, è stata determinata la conta delle piastrine ed è stato eseguito screening trombofilico. Infine, sono stati valutati i fattori di rischio tradizionali per eventi cardiovascolari (fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia). Venivano esclusi dall'arruolamento tutti i soggetti che presentavano malattie autoimmuni concomitanti.

**Risultati.** Sono stati valutati 19 soggetti persistentemente positivi per aPL (3M/16F, età media 45.3±12.5 anni). Nella tabella I sono riportate le caratteristiche laboratoristiche, cliniche e terapeutiche dei soggetti valutati. Quattro soggetti (21.0%) presentavano una triplice positività: tale condizione risultava associata ad una frequenza significativamente più elevata del fattore di rischio tradizionale fumo di sigaretta (75% versus 20%,  $P<0.000001$ ) ed a un BMI medio significativamente maggiore (29.3±2.3 versus 22.7±4.1;  $P=0.03$ ). Nella nostra popolazione, l'intervallo di tempo dalla prima determinazione degli aPL era pari a 46.1±39.8 mesi (range 9-156). Durante questo intervallo si registrava un solo evento trombotico: trattasi di una donna di 55 anni persistentemente positiva per aCL e LA ed assenza di ulteriori fattori di rischio che, do-

po una latenza di 84 mesi, aveva presentato un episodio caratterizzato da crisi epilettiche con assenza, con alterazioni alla RMN. La paziente al momento dell'evento assumeva terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico ASA ed aveva presentato episodio infettivo influenzale 2 settimane prima. Nella nostra popolazione si registrava quindi una incidenza di eventi trombotici pari a 0.05, con un tasso incidente pare a 0.0001.

**Conclusioni.** La valutazione di un gruppo di soggetti sani persistentemente positivi per aPL ha mostrato, dopo un follow-up medio di 4 anni circa, l'evoluzione verso la sindrome in un paziente, con una incidenza pari a 0.05. Questo risultato conferma la necessità di un attento monitoraggio di questo specifico subset di soggetti, al fine di prevenire lo sviluppo di eventi trombotici.

**Keywords:** Antifosfolipidi, Portatori sani, Eventi trombotici.

## OUTCOME DI GRAVIDANZA E PATOLOGIE TIROIDEE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DI UNO STUDIO ITALIANO INTERDISCIPLINARE

P188

P. Triggianese<sup>1</sup>, M.S. Chimenti<sup>1</sup>, I. Duca<sup>1</sup>, C. Barbato<sup>1</sup>, M. De Mattia<sup>1</sup>, E. Greco<sup>1</sup>, R. Perricone<sup>1</sup>, C. De Carolis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

<sup>2</sup>Ginecologia ed Ostetricia II, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

**Scopo del lavoro.** La Sclerosi Sistemica (SS) è una patologia autoimmunitaria sistemica che riconosce una maggiore frequenza nel sesso femminile con picchi di prevalenza nell'età fertile. Studi retrospettivi riportano nelle donne con SS un'outcome di gravidanza sovrapponibile alla popolazione generale ed

un'associazione con le disfunzioni tiroidee, in particolare la tiroidite autoimmune (TAI), con possibili effetti sul fenotipo clinico. Scopo dello studio è l'analisi del fenotipo clinico e autoantidromico, in accordo con presenza/assenza di tireopatia e complicità riproduttive in una coorte di donne affette da SS.

Tabella I - Caratteristiche cliniche delle donne con Sclerosi Sistemica, in accordo con la funzione tiroidea.

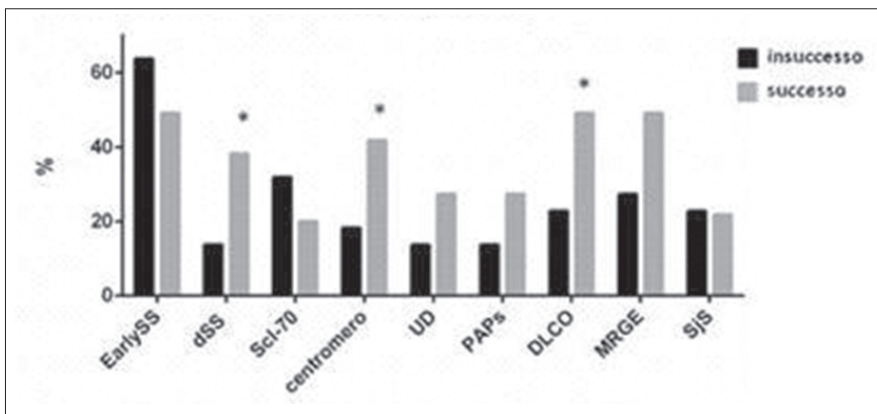
	Sclerosi sistemica (N=77)	Con tireopatia (N=42)	Senza tireopatia (N=35)
Età alla diagnosi (anni)	49.7±16	47.5±14	52.4±18
Fumo (N/%)	10/13	4/9.5	6/17.1
Esordio in età fertile (N/%)	36/46.8	20/47.6	16/45.7
Esordio dopo età fertile (N/%)	41/53.2	22/52.3	19/54.2
Sclerosi sistemica diffusa (N/%)	23/29.9	9/21.4	14/40
Sclerosi sistemica localizzata (N/%)	54/70.1	33/78.6	21/60
Normale outcome di gravidanza (N/%)	55/71.4	28/66.7	27/77
Complicanze riproduttive (N/%)	22/28.6	14/33.4	8/22.8
Sindrome di Sjögren (N/%)	17/22	9/21.4	8/22.8
Positività ANA (N/%)	61/79.2	31/73.8	30/85.7
Positività ENA (N/%)	54/70.1	28/66.7	26/74.3
Positività APS (N/%)	4/5.2	4/9.5	0/0
Fenomeno di Raynaud (N/%)	74/96.1	41/97.6	33/94.3
Ulcere digitali (N/%)	18/23.3	6/14.2*	13/37.1*
Pattern capillarescopico (N/%)	67/87	38/90.5	29/82.9
PAP sistolica ≥25 mmHg (N/%)	18/23.3	10/23.8	8/22.8
Ipertrofia ventricolare sinistra (N/%)	9/16.7	2/4.7*	8/22.9*
Riduzione della DLCO (N/%)	32/41.6	16/38	17/48.6
MRGE, Disfagia (N/%)	33/42.9	15/35.7	18/51.4

APS: anti-fosfolipidi (IgG/IgM anti-cardiolipina/β2 glicoproteina/annexina V/proteina; PAP: pressione arteriosa polmonare; DLCO: diffusione polmonare monossido di carbonio; MRGE: malattia da reflusso gastro-esofageo; \*P value <0.05 secondo test di Fisher.

Tabella II - Tireopatie e outcome di gravidanza nelle donne con Sclerosi Sistemica e nei controlli.

	Sclerosi sistemica (N=77)	Controlli (N=50)	P value
Età (anni)	49±16	39.6±4.9	NS
Gozzo non tossico (N/%)	19/24.7	11/22	NS
Tiroide autoimmune (N/%)	17/22	9/18	NS
Ipotiroidismo (N/%)	3/3.9	3/6	NS
Neoplasie della tiroide (N/%)	3/3.9	0/0	NS
TSH mIU/L (N/%)	1.5±0.9	1.66±0.9	NS
FT3 pg/mL (N/%)	3+0.7	2.9+0.9	NS
FT4 pg/mL (N/%)	12.3+3.2	11+3	NS
Positività ATG e/o TPO (N/%)	17/22	9/18	NS
Normale outcome di gravidanza (N/%)	55/71.4	42/84	NS
Complicanze riproduttive (N/%)	22/28.6	8/16	NS
Aborto spontaneo ricorrente	10/13	6/12	NS
IUGR+PB	7/9.1	0/0	0.04
Infertilità	4/5.2	2/4	NS
Morte fetale intrauterina	1/1.3	0/0	NS

ATG: anticorpi anti-retroglobulina; TPO: anticorpi anti-tireoperossidasi; IUGR: ritardo di crescita intrauterino; PB: parto pretermine; NS: non significativo (P>0.05) secondo test di Student o Fisher, quando opportuno.



**Figura 1 - Fenotipo clinico e autoanticorpale nelle donne con Sclerosi Sistemica in accordo al successo riproduttivo.**

Donne (%) affette da Sclerosi Sistemica (SS) con insuccesso (n=22) e con successo (n=55) riproduttivo; Early SS: esordio prima/durante l'età fertile; dSS: SS diffusa; UD: ulcere digitali; PAPS: pressione arteriosa polmonare sistolica; DLCO: diffusione polmonare e monossido di carbonio; MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo; SjS: Sindrome di Sjögren; \*P value secondo test di Fisher.

**Materiali e Metodi.** Sono stati analizzati dati clinici e laboratoristici di donne affette da SS registrati negli anni 2000-oggi. In 77 donne con diagnosi di SS (criteri ACR 2012) sono state valutate: le manifestazioni cliniche, la funzione tiroidea (dosaggi di FT3, FT4, TSH, anticorpi anti-tireoglobulina (ATG), anti-tireoperossidasi (TPO), e studio ecografico), il fenotipo autoanticorpale (ANA, anticorpi anti-fosfolipidi (APS), ENA, PMScl/Scl-70, centromero, Jo1, Sm, Sm-RNP, SSA, SSb) (Tab. I). L'outcome di gravidanza è stato valutato sulla base di: gravidanza a termine, aborto spontaneo (AS) ricorrente (2 o più AS entro la XX settimana di gravidanza), ritardo di crescita intrauterino (IUGR), parto pretermine (prima di 37 settimane di gravidanza, PB), morte intrauterina fetale.

È stata inclusa una popolazione di riferimento di 50 donne sane (age-matched). L'analisi statistica è stata effettuata con test T di Student per la differenza tra variabili, test di Fisher per l'analisi di contingenza. Valori di P<0.05 sono stati considerati significativi.

**Risultati.** Una proporzione simile di donne con SS ha avuto diagnosi di malattia prima/durante l'età fertile (46.8%) oppure dopo (53.2%) (Tab. I). Disfunzioni tiroidee sono state registrate con una simile prevalenza nelle SS (54.5%) e nei con-

trolli (46%) così come, nel dettaglio, la TAI (22% SS vs 18% controlli). L'outcome di gravidanza nelle donne SS è risultato simile ai controlli sebbene casi di IUGR e di PB sono stati registrati esclusivamente nelle SS (P<0.04, Tab. II). Le donne SS con normale outcome di gravidanza hanno presentato maggiore prevalenza della variante clinica diffusa (P<0.05), della riduzione della DLCO (P<0.04) e degli anticorpi anti-centromero (P<0.03) rispetto alle donne SS con complicanze riproduttive (Fig. 1). La presenza di ulcere digitali e di ipertrofia ventricolare sinistra è stata registrata più frequentemente nelle donne SS senza tireopatie rispetto alle donne SS tireopatiche (P<0.04 per entrambi, Tab. I).

**Conclusioni.** In accordo con i dati presenti in letteratura, le donne con SS hanno un'outcome di gravidanza sovrapponibile alla popolazione generale eccetto che per i casi di IUGR e PB. Le donne con SS e disfunzioni tiroidee non mostrano una maggiore prevalenza né di insuccesso riproduttivo né di interessamento sistemico più severo. Con un cauto monitoraggio clinico e terapeutico, la maggioranza delle donne con SS può sperimentare gravidanze con successo.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Tiroide, Gravidanza.



## SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-TNFALFA ASSUNTI IN ALLATTAMENTO IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI ARTRITI CRONICHE

P189

R. Reggia<sup>1</sup>, C. Bazzani<sup>1</sup>, L. Andreoli<sup>1</sup>, G. Mazza<sup>1</sup>, M. Agosti<sup>1</sup>, M. Filippini<sup>1</sup>, R. Gorla<sup>1</sup>, M. Taglietti<sup>1</sup>, A. Lojaco<sup>2</sup>, M. Motta<sup>3</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

<sup>2</sup>Ostetricia e Ginecologia Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; <sup>3</sup>Neonatalogia e Terapia Intensiva Neonatale Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

L'avvento dei farmaci biologici anti-TNF- ha rivoluzionato la gestione terapeutica delle donne affette da artriti croniche. L'approccio corrente è quello di sospendere la terapia biologica al test di gravidanza positivo. Tuttavia non è infrequente che, soprattutto nelle forme aggressive di malattia, si verifichino riacutizzazioni artritiche durante la gravidanza e/o nel puerperio, con necessità di riprendere il trattamento in corso di gestazione o in allattamento. Nonostante la teorica sicurezza degli anti-TNF- in allattamento (proteine escrete solo in minima percentuale nel latte materno e degradate dall'apparato gastro-intestinale del neonato) (1), i dati disponibili circa l'esposizione farmacologica dei neonati sono molto limitati.

**Scopo del lavoro.** Analizzare retrospettivamente una casistica di pazienti (pz) affette da artriti croniche che abbiano assunto terapia anti-TNF- durante l'allattamento; valutare la salute dei bambini nei primi due anni di vita, in termini di accrescimento psico-fisico, risposta ai vaccini e incidenza di patologie.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo incluso nello studio 33 pz consecutive, seguite nel nostro Centro dal 2004 al 2014, in terapia con anti-TNF- al momento del concepimento, le cui gravidanze abbiano avuto esito positivo. Il flare di malattia è stato definito come un DAS28 > 3.2 e/o la necessità di incrementare la terapia in atto. Alle madri dei bambini con almeno un anno di vita è stato somministrato un questionario creato ad hoc per valutarne lo stato di salute globale e per monitorarne l'adesione alla scheda vaccinale.

**Risultati.** Tutte le pz al momento dell'avvio della gravidanza presentavano una malattia in remissione. In tutti i casi la terapia

anti-TNF- è stata sospesa al gravindex positivo. Durante la gravidanza abbiamo assistito a 21 (64%) flares: 14 (67%) trattati col solo aumento dello steroide, 7 (33%) con il reinserimento dell'anti-TNF-. L'insorgenza di flare in gravidanza e/o nel puerperio, le strategie terapeutiche intraprese e la loro influenza sulla decisione materna di allattare, sono illustrate in Figura 1.

Diciannove (58%) bambini sono stati allattati al seno, 7 (37%) mentre la madre assumeva terapia anti-TNF- (n=5: 71% etanercept, n=2: 29% adalimumab). L'età media dei bambini esposti è di 31.6 mesi (range: 7-78). Nei bambini esposti non sono state evidenziate alterazioni significative relative a principali tappe evolutive, incidenza di infezioni o di altre malattie nel primo anno di vita, risposta vaccinale. Dodici pz hanno deciso di non allattare in anti-TNF- nonostante la recidiva di artrite: 6 (50%) hanno optato per l'allattamento artificiale fin dalla nascita dei bambini mentre 6 (50%) hanno interrotto precocemente (<12 settimane) per riprendere la terapia biologica. **Conclusioni.** L'assunzione di anti-TNF- nel post-partum non sembrerebbe rappresentare una controindicazione assoluta all'allattamento al seno. La decisione è prevalentemente determinata dal desiderio e dalla motivazione materni, dopo condivisione con la pz delle conoscenze attualmente disponibili.

### Bibliografia

- Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol.* 2004; 31:1017-8.

**Keywords:** Allattamento, Farmaci Anti-TNF-, Sicurezza.

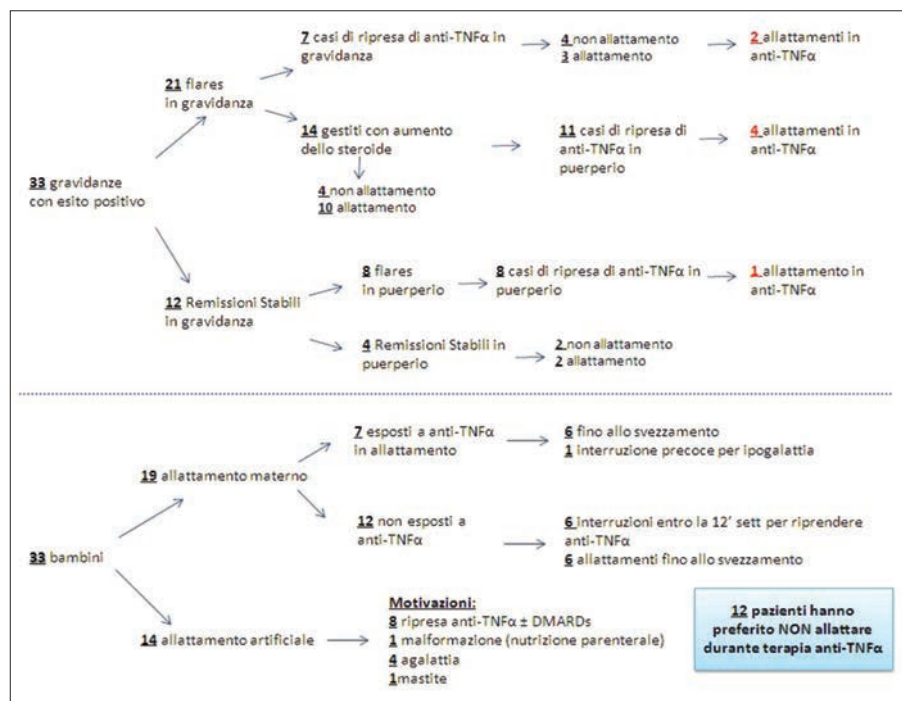


Figura 1

## EFFETTO DOSE E TEMPO RISPOSTA SULL'ESPRESSIONE GENICA DELLA CITOCHINA BLYS IN UNA LINEA MONOCITARIA UMANA DOPO TRATTAMENTO CON 17-BETA ESTRADILOLO P190

M. Beggio<sup>1</sup>, A. Ghirardello<sup>1</sup>, N. Bassi<sup>1</sup>, E. Faggini<sup>2</sup>, E. Iori<sup>2</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, A. Doria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra e UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova

Gli estrogeni hanno un ruolo importante nella modulazione dell'immunità innata e adattativa. Sebbene essi siano implicati nella patogenesi delle malattie autoimmunitarie mediate dalle cellule B, i loro effetti immuno-modulatori sono ancora poco definiti. BLYS (B Lymphocyte Stimulator) è una citochina della famiglia del TNF, prodotta specificatamente dalla linea mieloide. Essa promuove la sopravvivenza, differenziazione e proliferazione delle cellule B. Pazienti affetti da alcune malattie autoimmunitarie hanno alti livelli sierici di BLYS.

**Scopo.** Analizzare mediante un modello in vitro, su linea cellulare umana monocito-macrogagica, gli effetti del 17-estradiole (E2) sull'espressione genica di BLYS.

**Materiali e Metodi.** La linea cellulare umana monocitaria U937 (500.000 cells/mL), cresciuta in terreno RPMI completo + 10% FCS, è stata trattata con E2 in 2% EtOH a diverse concentrazioni (1 nM; 0,1 nM). Le cellule sono state raccolte per l'estrazione dell'RNA totale dopo 6, 24 e 48 ore di trattamento con E2. L'espressione genica di BLYS è stata quantificata mediante tecnica di RT-qPCR utilizzando come gene reference GAPDH. I primers per GAPDH e BLYS sono stati utilizzati alla concentrazione finale di 200nM.

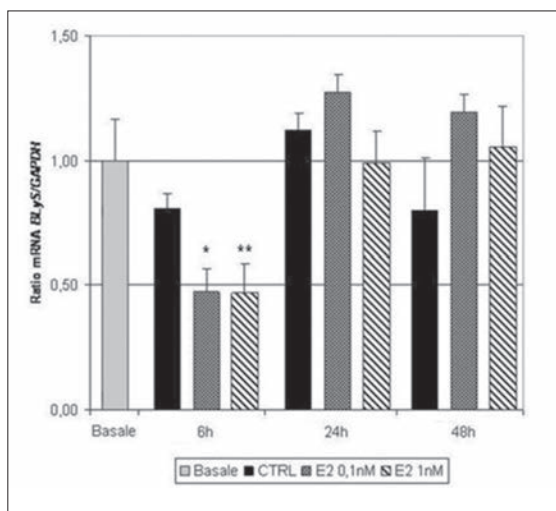
La linea cellulare monocitaria è stata trattata con PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate), alla concentrazione finale di 50 ng/mL, per 72 ore per indurre la differenziazione a macrofagi. Le cellule macrofagiche ottenute sono state raccolte per l'analisi dell'espressione genica costitutiva di BLYS.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test t di student.

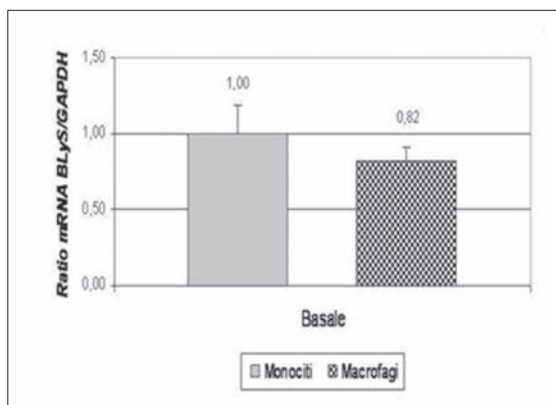
**Risultati.** Nella linea monocitaria il trattamento con E2 non ha mostrato un effetto dose-dipendente sull'espressione genica di BLYS, bensì un effetto legato al tempo di trattamento. Infatti dopo 6 ore si è osservata una down-regolazione di BLYS mRNA sia rispetto alla condizione basale che rispetto alla condizione di controllo (EtOH veicolante), mentre a 24 e 48 ore l'espressione è risultata ripristinata ai livelli basali (Figura 1). Il differenziamento a macrofagi con PMA ha indotto il caratteristico cambiamento morfologico: adesione alla piastra di circa il 90% delle cellule, aumento del volume cellulare e presenza di pseudopodi. Le cellule macrofagiche non stimolate hanno mostrato un'espressione di BLYS mRNA paragonabile a quella dei monociti "resting" (p=ns) (Figura 2).

**Conclusioni.** La linea cellulare umana monocito-macrogagica U937 esprime costitutivamente BLYS mRNA. Tale espressione nei monociti non è modificata in modo dose e tempo dipendente da E2, sebbene entro le 24 ore dal trattamento si osservi una moderata down-regolazione. Verrà indagato il trattamento dose e tempo dipendente con 17-estradiole di macrofagi differenziati con PMA o LPS a varie dosi, e stimolati con citochine note per indurre attività B cellulare.

**Keywords:** Estrogeni, BLYS, Espressione genica.



**Figura 1** - Espressione del gene BLYS in cellule monocitarie U937 dopo 6 h, 24 h e 48 h di trattamento con E2 a varie concentrazioni (0,1 nM; 1nM) o con veicolante EtOH 0,01% (CTRL). La ratio BLYS/GAPDH in cellule U937 non trattate è indicata con 1. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard (\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$ ). I dati rappresentano la media dei valori di 3 esperimenti indipendenti.



**Figura 2** - Espressione basale del gene BLYS in monociti U937 ed in cellule differenziate macrofagiche. La ratio di BLYS/GAPDH nei monociti è indicata con 1. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. I dati rappresentano la media dei valori di 3 esperimenti indipendenti.

## LA SALUTE DELLA DONNA E LA PIANIFICAZIONE FAMILIARE IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE AUTOIMMUNI: INDAGINE MULTICENTRICA MEDIANTE QUESTIONARIO P191

G. Odorici<sup>1</sup>, C. Nalli<sup>1</sup>, M.G. Lazzaroni<sup>1</sup>, R. Reggia<sup>1</sup>, M. Zen<sup>2</sup>, L. Andreoli<sup>1</sup>, E. Aggogeri<sup>1</sup>, C. Perotta<sup>1</sup>, F. Bellisai<sup>3</sup>, A. Brucato<sup>4</sup>, M. Cutolo<sup>5</sup>, A. Doria<sup>2</sup>, A. Gabrielli<sup>6</sup>, M. Gerosa<sup>7</sup>, P.L. Meroni<sup>7</sup>, M. Mosca<sup>8</sup>, G. Pazzola<sup>9</sup>, V. Ramoni<sup>10</sup>, A. Ruffatti<sup>2</sup>, G. Valesini<sup>11</sup>, A. Tincani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Università di Padova; <sup>3</sup>Università di Siena; <sup>4</sup>Ospedali Riuniti, Bergamo; <sup>5</sup>Università di Genova;

<sup>6</sup>Università Politecnica delle Marche, Ancona; <sup>7</sup>Università di Milano; <sup>8</sup>Università di Pisa; <sup>9</sup>Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Reggio Emilia; <sup>10</sup>IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>11</sup>Sapienza Università di Roma

**Scopo del lavoro.** Le malattie reumatiche sono più frequenti nel sesso femminile e possono manifestarsi anche durante l'età fertile. Scopo di questo lavoro è valutare quali siano reali le informazioni in possesso delle pazienti per quanto riguarda la contraccezione, l'uso dei farmaci in gravidanza, la pianificazione familiare, raccogliere dati relativi alle gravidanze verificate prima e dopo la diagnosi di malattia reumatica così come allo sviluppo psico-fisico dei bambini.

**Materiali e Metodi.** È stato somministrato a 136 donne con diagnosi di malattia reumatica di età tra i 18 e i 65 anni un questionario ideato da un gruppo multidisciplinare del Sud-Est Europa (Clin Exp Rheumatol. 2014 Nov-Dec; 32: 959-68). Il questionario comprende 65 domande a scelta multipla e 12 domande a risposta aperta ed è stato distribuito in 10 centri reumatologici italiani che dedicano particolare attenzione ai problemi di genere. I dati raccolti sono stati elaborati in forma anonima.

**Risultati.** È emerso che il 72% delle pazienti intervistate era sessualmente attiva; il 60% si sottoponeva regolarmente a controlli ginecologici ed il 46% aveva ricevuto consulenza sulla contraccezione da parte di un medico. Il 44% delle donne intervistate conosceva più di 3 metodi contraccettivi e l'81% aveva adottato almeno un metodo contraccettivo nel corso della vita, che nell'81% dei casi era un metodo barriera. Il 55% delle pazienti dichiarava di non avere informazioni sulla sicurezza dei farmaci immunosoppressori utilizzati routinariamente durante la gravidanza. Il 48% delle donne desiderava una gravidanza. Il 57% di loro aveva almeno un figlio, ma nel 34% dei

casi la malattia aveva influenzato il numero di figli che la paziente aveva avuto. Sono stati raccolti dati inerenti 120 gravidanze portate a termine in 77 donne: le complicanze ostetriche (escluse le perdite gravidiche) erano insorte nel 24% dei casi, in particolare un quarto (26%) delle complicanze si erano verificate in donne con malattia attiva al momento del concepimento. Le tappe dello sviluppo di 58 bambini di età superiore ai 3 anni appaiono sovrapponibili a quelle della popolazione generale. L'incidenza di perdite gravidiche (54 eventi in 38 donne) prima o dopo la diagnosi seguiva un andamento diverso a seconda della tipologia di malattia. Condizioni come il LES e l'APS, caratterizzate da un quadro abortivo, subivano un miglioramento della prognosi ostetrica dopo la diagnosi. Al contrario, quadri considerati più "lievi" come le UCTD sperimentavano un incremento delle perdite gravidiche (Tab. 1).

**Conclusioni.** Dalla elaborazione preliminare dei dati contenuti nel questionario emerge la necessità di implementare la discussione delle problematiche femminili e la comunicazione reumatologo/donna con malattia autoimmune. È auspicabile che una corretta informazione della paziente in età fertile avvenga sin dalle prime fasi di malattia, con particolare attenzione al counselling pre-concezionale e alla gestione multidisciplinare della gravidanza, anche nelle condizioni considerate meno rischiose.

**Keywords:** Salute della donna, Medicina di genere, Counselling pre-concezionale.

Tabella 1

	Aborti riferiti (tot.)	Prima della diagnosi N. aborti/tot pazienti	Dopo la diagnosi N. aborti/tot pazienti
APS (tot 10 pazienti)	12	9/12 (75%)	3/12 (25%)
LES (tot 41 pazienti)	17	11/17 (65%)	6/17 (35%)
Sclerodermia (tot 21 pazienti)	6	3/6 (50%)	3/6 (50%)
Polimiosite/dermatomiosite (tot 3 pazienti)	3	1/3 (33%)	2/3 (67%)
Artriti (tot 22 pazienti)	9	4/9 (44%)	5/9 (56%)
Connettivite differenziata (tot 21 pazienti)	7	2/7 (29%)	5/7 (71%)

## OUTCOME A LUNGO TERMINE DI BAMBINI NATI DA MADRI CON PATOLOGIE REUMATICHE. STUDIO MONOCENTRICO. P192

M.G. Barbieri, A. Bortoluzzi, M. Padovan, S. Giacuzzo, M. Govoni  
UOC Reumatologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara

**Scopo dello studio.** Ad oggi le informazioni sugli esiti a distanza dei nati da madri con malattie reumatiche sono ancora poche e discordanti. Lo scopo del presente studio è quello di fornire un contributo casistico analizzando il follow-up a lungo termine dei bambini nati da gravidanze seguite presso l'Ambulatorio delle Malattie Reumatiche in Gravidanza, attivo presso il centro da oltre 10 anni.

**Materiali e Metodi.** Sono state raccolte ed analizzate informazioni relative a gravidanze afferite c/o l'ambulatorio dedicato congiunto reumatologico-ginecologico in un intervallo temporale compreso tra gennaio 2003 e gennaio 2014. I dati considerati riguardavano la malattia materna, la terapia effet-

tuata, il decorso gravidico, l'outcome gravidico e neonatale a breve termine. La raccolta dei dati sull'outcome a lungo termine è stata ottenuta mediante un'intervista telefonica con la somministrazione di un questionario ad hoc incentrato su definite problematiche medico-sanitarie riguardanti il bambino (malattie croniche, modifiche nel calendario vaccinale, allergie, alterazioni degli esami di laboratorio, anomalie psicopatologiche, anomalie nella vita scolastica e ludica). In casi selezionati è stato chiesto di visionare la documentazione sanitaria del bambino. Contestualmente sono state registrate informazioni sui figli nati da gravidanze, sempre in corso di malattia reumatica, non seguite presso il nostro centro.

**Risultati.** 121 pazienti (su 512) hanno aderito all'intervista telefonica. Di queste, 21 affette da LES, 45 da UCTD, 8 da Sjögren, 7 da Artrite Reumatoide, 11 da artrite sieronegativa, 11 da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPL) o con positività isolata per gli aPL, 3 da Sclerosi Sistemica; nei restanti 15 casi erano presenti altri disordini disimmuni (miscellanea). Sono state raccolte informazioni su un totale di 188 bambini (137 nati da gravidanze seguite e 51 nati da gravidanze precedenti o successive non seguite dal nostro centro), di età compresa tra 1 e 32 anni (età media di 6,5 anni) e con follow up medio di 6 anni. Complessivamente sono emerse situazioni patologiche in 58 bambini (30.8%): 38 casi (20.2%) presentavano manifestazioni allergiche (asma, dermatite atopica, allergia a farmaci e/o alimenti), 3 ritardo cognitivo, 3 epilessia, 6 patologie autoimmuni (celiachia e tiroidite di Hashimoto). Confrontando il numero di bambini sani e patologici nei raggruppamenti più numerosi di patologia materna (connettiviti vs artriti) non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p 0,6). La tipologia degli eventi segnalati risulta comune nella popolazione generale e la sottoanalisi dei pochi casi patologici mostra una non sicura associazione con la malattia materna e/o con la terapia effettuata in gravidanza.

**Conclusioni.** Dai dati ottenuti nella nostra casistica è stata rilevata una bassa percentuale di bambini con outcome patologico a lungo termine. La tipologia degli eventi patologici è risultata frequentemente benigna, abitualmente riscontrabile (con frequenze simili) nella popolazione pediatrica generale e non sicuramente correlabile alla patologia autoimmune materna.

**Keywords:** *Outcome a lungo termine, Gravidanza, Malattie reumatiche.*

---

## ANTICORPI ANTI-ANNESSINA V E ABORTO IN GRAVIDANZA

P193

P. Amato<sup>1</sup>, A. Vitagliano<sup>2</sup>, P. Sabatini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ASL Salerno, Cava dei Tirreni, SA; <sup>2</sup>Università di Padova; <sup>3</sup>Ospedale umberto I, Nocera Inferiore, SA

**Scopo.** La sindrome da Antifosfolipidi (APS) è caratterizzata da una varietà di anticorpi: lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipina (ACA), anti-B2glicoproteina (AbB2GPI), anti-annessina V (Ab-ANV), ed è associata a trombosi venosa o arteriosa, aborti ricorrenti (RFL) e preclampsia. L'APS è frequente nelle donne in età fertile. In particolare gli Ab-ANV, sono stati rilevati nel siero di donne con aborti ricorrenti, perdite fetali, ritardi di accrescimento prenatale, pre-clampsia e infertilità associate ad endometriosi. È sembrato interessante valutare la correlazione tra Ab-ANV e aborti nel primo trimestre di gravidanza come valore predittivo rilevante in RFL.

**Materiali e Metodi.** 130 donne, tra i 20 e 50 anni, con sospetto di APS, sono state sottoposte ai test-criterio di laboratorio secondo le linee di Sydney. Le pazienti sono state divise in 3 gruppi: 50 donne in età fertile (20-45 anni); 30 donne in menopausa (46-70 anni); 50 donne donatrici sane. Gli ANV sono stati dosati con un test immunoenzimatico; sono stati effettuati test APTT, LAC screen, test del D-DIMERO; ancora sono stati dosati Ab-ACA, antiB2-GPI, anti protrombina IgG e IgM.

**Risultati.** 42 delle 50 donne in età fertile sono affette da APS; 13 delle 30 donne in menopausa sono affette; le 50 donne donatrici sane non hanno dimostrato alcuna positività ai test diagnostici eseguiti.

**Discussione e Conclusioni.** I dati ottenuti hanno rivelato che il gruppo di donne con aborti o complicanze ostetriche presentano positività sia dei test criterio aPTT, LAC, Ab-ACA e

antiB2-GPI IgG e IgM, che dei test non criterio ANV e anti protrombina IgG e IgM. In particolare la positività per gli Ab-ANV, antiB2-GPI IgG e anti protrombina IgG e IgM in associazione con alti livelli di D-DIMERO potrebbero spiegare le cause delle complicanze ostetriche o delle perdite fetali e consentire di fare diagnosi di APS. Per le donne in età fertile il profilo anticorpale è simile a quello delle donne della ginecologia. Per le donne in menopausa vi è assenza di Ab-ANV e anti protrombina, ma un'elevata percentuale di Ab-ACA, Ab-B2GPI IgG e IgM e elevati livelli di D-DIMERO. Quindi questo studio rappresenta un contributo alla medicina di genere e alla reumatologia poiché le malattie autoimmuni colpiscono maggiormente il genere femminile.

È stato evidenziato il profilo anticorpale in femmine con sospetto APS, al fine di verificare un percorso diagnostico appropriato, per la ricerca di biomarkers patognomici di malattia. Di particolare interesse appare lo studio sullo stato di gravidanza. La presenza di Ab-ANV e di anti protrombina IgG e IgM possono determinare eventi trombotici alle arterie placentari e impedire la trasformazione del trofoblasto in sincizio trofoblasto con complicanze in gravidanza. Inoltre interessanti i profili che differenziano le donne in età fertile e quelle in menopausa nell'ottica di una medicina sempre più personalizzata.

**Keywords:** *Aborto, Gravidanza, Anticorpi.*

**SICUREZZA ED EFFICACIA DELLE IMMUNOGLOBULINE SOTTOCUTE AL 20% IN UNA DONNA CON DM IN GRAVIDANZA****P194**

V. Pedini, C. Gelardi, R. Morariu, A. Damia Paciarini, M.G. Danieli  
Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti Umberto I, Ancona

**Introduzione.** Polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM) sono malattie infiammatorie sistemiche, che colpiscono primariamente il muscolo scheletrico, potendo altresì interessare svariati altri organi e apparati. L'età media di esordio è 40 anni, per cui la gravidanza, dopo l'esordio di malattia, è descritta raramente in letteratura. Durante la gravidanza il 40% delle donne presenta una riattivazione della malattia, con importanti rischi sia per la donna che per il feto. Le principali opzioni terapeutiche delle miositi sono costituite da glucocorticoidi, immunosoppressori e immunoglobuline endovena; recentemente la somministrazione sottocutanea delle immunoglobuline è stata usata come efficace alternativa all'infusione endovena. Riportiamo qui il caso di una donna con DM primigravida, trattata con SCIG al 20% (Hizentra®).

**Materiali e Metodi.** Descriviamo il caso di una giovane donna caucasica di 35 anni affetta da DM diagnosticata nel 2010. La paziente, per il forte desiderio di gravidanza, ha sempre rifiutato terapie immunosoppressive. Pertanto è stata inizialmente trattata con steroidi (prednisone orale) e idrossiclorochina, ottenendo tuttavia solo una parziale remissione. Dopo alcuni mesi infatti la malattia è peggiorata con la comparsa di disfagia e di disturbi del ritmo cardiaco. Abbiamo così deciso di trattare la donna con il protocollo sequenziale IVIg-SCIG, associato a prednisone, che consiste nella somministrazione per un totale di sei mesi di IVIg (2 g/kg in cicli mensili), e successivamente di SCIG al 20% (Hizentra® 6 g/settimana).

**Risultati.** Il trattamento è stato ben tollerato ed efficace, con

completa remissione cutanea e muscolare della malattia. Anche dal punto di vista cardiologico, i successivi controlli sono risultati nei limiti. Il prednisone è stato progressivamente sciolto e sospeso a marzo 2012. A luglio 2013, durante la terapia di mantenimento con SCIG, visto il buon controllo di malattia, la paziente ha intrapreso una gravidanza. Dal momento del concepimento è stata mantenuta la terapia con SCIG, sotto un attento monitoraggio multidisciplinare della paziente. La malattia è rimasta in completa remissione durante la gravidanza, in assenza di riesacerbazioni. Durante la gravidanza non si sono inoltre osservati effetti avversi della terapia, né sulla madre né sul feto. A 36 settimane di gestazione, con parto naturale è nata una bambina in piena salute (APGAR 10/10). Attualmente la paziente ha mantenuto il trattamento con SCIG ed è in remissione.

**Conclusioni.** La gestione della gravidanza nelle miopatie infiammatorie idiopatiche, così come nelle altre malattie autoimmuni, richiede particolare cura ed attenzione sia per la madre che per il feto e un approccio alla paziente di tipo multidisciplinare. Al meglio della nostra conoscenza, questo è il primo caso di somministrazione di Hizentra® in una donna incinta con DM, con evidenza di efficacia clinica, funzionale e laboratoristica e ottima sicurezza e tollerabilità sia da parte della madre che del feto.

**Keywords:** Dermatomiosite, Gravidanza, Immunoglobuline sottocute.

**FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DELLE CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE DIAGNOSTICATE IN GRAVIDANZA****P195**

V. Ramoni<sup>1</sup>, M. Romano<sup>1</sup>, C. Rocchetti<sup>1</sup>, B. Vitolo<sup>1</sup>, F. Beneventi<sup>2</sup>, C. Cavagnoli<sup>2</sup>, E. Locatelli<sup>2</sup>, M. Simonetta<sup>2</sup>, C. Klersy<sup>3</sup>, R. Caporali<sup>1</sup>, C. Montecucco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup>Clinica Ostetrica e Ginecologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>3</sup>Servizio di Biometria e Statistica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Background.** Le connettiviti indifferenziate (UCTD) sono un gruppo di malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate da segni o sintomi suggestivi per connettivite ma non sufficientemente definiti per soddisfare i criteri classificativi per le diverse connettiviti maggiori (CTD). Circa 20-40% delle UCTD evolve verso una CTD, mentre la maggior parte persiste indifferenziata nel tempo.

**Scopo del lavoro.** Rivalutare le UCTD diagnosticate in gravidanza per verificare la loro persistenza nel tempo e l'evoluzione verso forme definite di malattia. Verificare se vi siano correlazioni significative tra l'outcome ostetrico e la nuova diagnosi formulata.

**Pazienti e Metodi.** Sono state valutate pazienti con UCTD diagnosticata in gravidanza e seguite durante la gravidanza ed il post partum presso la Divisione di Reumatologia del nostro Ospedale. La diagnosi di UCTD era stata posta al I trimestre di gravidanza (T0) utilizzando come strumento di screening un questionario autosomministrato (10 domande) seguito, in caso di positività di almeno un item del questionario, da ricerca di autoanticorpi (ANA, anti-dsDNA, ENA, anticorpi anticar-

diolipina, anticorpi anti-2-glicoproteina I, lupus anticoagulante) e visita reumatologica. Lo stesso questionario è stato somministrato ad almeno un anno dal parto (T1) accompagnato da nuovo dosaggio degli autoanticorpi e valutazione reumatologica.

**Risultati.** Sono state esaminate 54 donne con diagnosi di UCTD posta in gravidanza. Di queste 54 donne 12 (22.22%) hanno avuto una seconda gravidanza tra T0 e T1. Tre sono state gravidanze gemellari. Sono state osservate alcune complicanze ostetriche: 3 aborti spontanei, 3 morti fetali, 6 alterazioni pressorie, 4 ritardi di crescita intrauterini, 6 parti pretermine e 8 neonati piccoli per età gestazionale. La mediana di risposte positive al questionario di screening era 3 (2-3) a T0, e 3 (2-4) a T1. Tutte le pazienti avevano presentato almeno una positività autoanticorpale al momento dello screening mentre a T1 9 donne risultavano negative. Persistenza o peggioramento dei sintomi sono stati osservati in 42 pazienti (77.77%) e la diagnosi di UCTD è stata confermata in 29 pazienti (53.70%). In 16 pazienti su 54 (29.62%) è stata posta diagnosi di altra malattia reumatologica: 12 lupus eritematoso siste-

mico (22.22%), 2 (3.70%) sindrome da anticorpi antifosfolipidi, 1 (1.85%) spondiloartrite e 1 (1.85%) Morbo di Behçet. Il miglioramento dei sintomi che ha portato alla mancata conferma diagnostica è stato osservato in 9/54 (16.67%) donne. Alla luce delle nuove diagnosi formulate, è stato rivalutato l'outcome ostetrico della gravidanza a T0. Abbiamo osservato che le donne con diagnosi di UCTD posta in gravidanza hanno maggiori complicanze ostetriche indipendentemente dall'evoluzione della UCTD nel tempo (risoluzione, stabilità o evoluzione verso CTD).

**Conclusioni.** Il questionario di screening si conferma un valido strumento per individuare malattie reumatologiche non diagnosticate, in particolare UCTD. Indipendentemente dalla loro evoluzione nel tempo, le UCTD si associano a peggior outcome ostetrico.

**Keywords:** *Connettiviti indifferenziate, Gravidanza, Screening.*

## FATTORI DI RISCHIO E PREVALENZA DI OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ IN DONNE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN ETÀ PREMENOPAUSALE

P196

L. Carli<sup>1</sup>, C. Tani<sup>2</sup>, V. Spera<sup>2</sup>, S. Vagnani<sup>2</sup>, R. Vagelli<sup>2</sup>, M. Mazzantini<sup>2</sup>, O. Di Munno<sup>2</sup>, M. Mosca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GenOMeC PhD, Università di Siena; <sup>2</sup>UO Reumatologia, Università di Pisa

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) si associa allo sviluppo di osteoporosi (OP) e fratture da fragilità (FFx). In questo lavoro abbiamo studiato la prevalenza di OP e FFx in donne con LES in età premenopausale, analizzando i fattori di rischio correlati con la loro insorgenza.

Abbiamo raccolto retrospettivamente dati epidemiologici e clinici, insieme ai valori di densità minerale ossea (DMO) e alle terapie assunte dai pazienti. Le diagnosi di "DMO ridotta" e di "OP" sono state formulate in accordo con le definizioni della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Abbiamo registrato soltanto le FFx traumatiche occorse dopo l'esordio del LES. Abbiamo analizzato le associazioni di OP e FFx con i possibili fattori di rischio tramite analisi univariata e multivariata, considerando significativi valori di  $p < 0.05$ .

Da un'iniziale coorte di 186 pazienti con LES, abbiamo escluso le donne in età postmenopausale e gli uomini; le restanti 114 donne (età media  $39.1 \pm 8.6$  anni, durata media di malattia  $13.4 \pm 8$  anni) sono state valutate. Quarantuno (36%) avevano una "ridotta DMO" e 18 (15.8%) avevano OP; 6 (5.3%) di queste avevano almeno una FFx. L'analisi univariata ha mostrato una correlazione fra OP ed età, dose totale di GC, IRC, terapia con antiepilettici (AE) e con anticoagulanti (AC) ( $p < 0.04$ ) ed una correlazione fra FFx ed età, dose totale di GC, terapia con AE e con AC ( $p < 0.03$ ); l'analisi multivariata, ha confermato il valore predittivo indipendente della terapia con

AE per il rischio di OP ( $p < 0.05$ ) e ha mostrato una tendenza di associazione fra terapia con AC e FFx ( $p = 0.07$ ).

Più di un terzo delle donne con LES in età premenopausale mostrano una riduzione della DMO; circa la metà di queste hanno sviluppato OP e circa il 15% ha già sviluppato almeno una FFx. Insieme ai fattori di rischio tradizionali, IRC, terapia con AE e con AC, nelle donne con LES, potrebbero predisporre allo sviluppo di queste comorbidity potenzialmente invalidanti.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Osteoporosi, Pre-menopausa.*

## FATTORI DI RISCHIO E PREVALENZA DI OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN TERAPIA CRONICA CON GLUCOCORTICOIDI

P197

L. Carli<sup>1</sup>, C. Tani<sup>2</sup>, V. Spera<sup>2</sup>, R. Vagelli<sup>2</sup>, S. Vagnani<sup>2</sup>, M. Mazzantini<sup>2</sup>, O. Di Munno<sup>2</sup>, M. Mosca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GenOMeC PhD, Università di Siena; <sup>2</sup>UO Reumatologia, Università di Pisa

Osteoporosi (OP) e fratture da fragilità (FFx) sono una comorbidità molto frequente in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES). La terapia cronica con glucocorticoidi (GC) rappresenta uno dei fattori di rischio principali per il loro sviluppo. Gli scopi di questo studio sono stati:

1) valutare la prevalenza di OP e FFx in una coorte di pazienti con LES in terapia cronica con GC;

2) valutare i fattori di rischio per lo sviluppo di OP e FFx.

Abbiamo raccolto retrospettivamente dati epidemiologici e clinici, insieme ai valori di densità minerale ossea (DMO) e alle terapie assunte dai pazienti. Le diagnosi di "DMO ridotta" e di "OP" sono state formulate in accordo con le definizioni della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Abbiamo registrato soltanto le FFx atraumatiche occorse dopo l'esordio del LES. Abbiamo analizzato le associazioni di OP e FFx con i possibili fattori di rischio tramite analisi univariata e multivariata, considerando significativi valori di  $p < 0.05$ .

Centoottantasei pazienti (F 175, M 11; età media  $46.4 \pm 13$  anni, durata media di malattia  $14.9 \pm 9$  anni) sono stati inclusi nell'analisi. Il valore medio di indice di massa corporea (BMI) era  $23.95 \text{ kg/m}^2$ , 56 pazienti (30.1%) erano fumatori, 68 pazienti (36.8%) avevano una patologia tiroidea, 61 donne (34.9%) erano in menopausa (MP) e 26 pazienti (14%) avevano una diagnosi di insufficienza renale cronica (IRC). Tutti i pazienti assumevano cronicamente terapia con GC, a un do-

saggio giornaliero medio di  $5.4 \pm 2.3 \text{ mg}$  e con una dose cumulativa media di  $34.9 \pm 25.3 \text{ g}$  (prednisone equivalenti). In occasione della loro ultima visita, 97 pazienti (52.2%) presentavano una ridotta DMO e 52 (27.9%) avevano OP. Almeno una FFx è stata diagnosticata in 22 pazienti (11.8%), tutte donne; 6 di queste (27.3%) erano pre-menopausali. In 16 casi è stata registrata più di una FFx, per un totale di 40 FFx. L'analisi univariata ha mostrato una correlazione fra OP ed età, dose totale di GC, MP, terapia con antiepilettici (AE) e IRC ( $p < 0.03$ ) ed una correlazione fra FFx ed età, dose totale di GC, MP, IRC, terapia con AE e con anticoagulanti (AC) ( $p < 0.05$ ); l'analisi multivariata ha confermato una diretta associazione fra OP ed età, MP e terapia con antiepilettici ( $p = 0.01$ ) ed ha rivelato che età, terapia con AE e con AC erano i migliori predittori indipendenti del rischio di sviluppare FFx ( $p < 0.03$ ).

In conclusione, i nostri dati confermano che una bassa DMO si osserva frequentemente in pazienti con LES trattati cronicamente con GC e che le FFx sono presenti anche in donne in età premenopausale. Insieme ai fattori di rischio tradizionali, la IRC e una terapia cronica con antiepilettici e AC, nei pazienti con LES, sembrano associarsi ad un profilo di rischio maggiore per lo sviluppo di queste comorbidità potenzialmente invalidanti.

**Keywords:** *Lupus eritematoso sistemico, Osteoporosi, Fratture da fragilità.*

**P198 - P211 OSTEOARTROSI E CRISTALLI****OCRONOSI: UNO STUDIO ECOGRAFICO TOTAL BODY****P198**

V. Di Sabatino, G. Filippou, A. Adinolfi, V. Picerno, I. Bertoldi, C. Toscano, G. Biasi, M. Galeazzi, B. Frediani  
*Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze Sez. Reumatologia, Università degli Studi di Siena*

**Introduzione.** L'ocronosi è il coinvolgimento muscolo-scheletrico conseguente all'alcaptonuria, una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da un deficit enzimatico responsabile di un accumulo di acido omogentisinico a livello dei tessuti connettivi. Lo scopo dello studio è stato di osservare le più frequenti alterazioni ecografiche a carico di articolazioni, tendini e cartilagine in un piccolo gruppo di pazienti affetti da ocronosi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati tutti i pazienti affetti alla UOC di Reumatologia di Siena affetti da ocronosi dal Gennaio 2014. Sono stati raccolti i dati epidemiologici-anamnestici, la durata dei sintomi, il tempo intercorso dall'inizio dei sintomi alla diagnosi, la visual analogic scale (VAS) per il dolore, le patologie concomitanti, le terapie pregresse e in atto. Successivamente i pazienti sono stati sottoposti ad esame ecografico (mirato alla valutazione delle alterazioni infiammatorie a carico delle articolazioni e delle entesi ma anche alla identificazione di deposizioni alle stesse). Sono state esaminate bilateralmente le articolazioni MCF, IF, radio-carpica, gomito, gleno-omeroale, anca, ginocchio, tibiotarsica, MTF, i tendini del capo lungo del bicipite, i tendini flessori ed estensori delle dita, del carpo e del piede; le entesi tricipitale, quadricipitale, rotulea prossimale e distale, del tendine d'Achille, della fascia plantare, dei tendini della cuffia dei rotatori; le strutture fibrocartilaginee dei menischi e della cartilagine triangolare del carpo.

**Risultati.** Sono stati arruolati 11 pazienti. L'età media era di  $56,33 \pm 11,81$  (range 38-68) e la durata media di malattia è stata di  $13,07 \pm 10,21$  anni (range 10-26). Tutti i pazienti presentavano una VAS > a 5. 3 pazienti avevano subito almeno un intervento protesico. Complessivamente è stato riscontrato versamento articolare in 48 articolazioni, di cui 31 con sinovite senza segnale vascolare al power Doppler. Depositi iperecogeni sono stati rilevati in 34 entesi e 18 strutture cartilaginee. Tra le sedi articolari le più frequentemente colpite sono state le ginocchia e le MTF, mentre tra le entesi il tendine quadricipitale, il tratto inserzionale distale del tendine rotuleo e il tendine achilleo.

**Conclusioni.** L'ocronosi è responsabile di un importante processo infiammatorio cronico a carico delle strutture articolari e tendinee, causando una progressiva degenerazione che esita frequentemente in un intervento protesico. Spesso nelle strutture coinvolte è possibile apprezzare la presenza di depositi iperecogeni, la cui natura e il cui ruolo andrebbero approfonditi per meglio comprendere le dinamiche alla base di questa patologia e per poter individuare un trattamento terapeutico mirato.

**Keywords:** *Ocronosi, Ecografia, Depositi.*



## PREDITTORI CLINICI DI DISABILITÀ FUNZIONALE IN PAZIENTI CON GOTTA: ANALISI DELLO STUDIO KING DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

P199

C.A. Scire<sup>1</sup>, G. Carrara<sup>1</sup>, M. Manara<sup>2</sup>, M.A. Cimmino<sup>3</sup>, M. Govoni<sup>4</sup>, F. Salaffi<sup>5</sup>, L. Punzi<sup>6</sup>, C. Montecucco<sup>7</sup>, M. Matucci-Cerinic<sup>8</sup>, G. Minisola<sup>9</sup>, G.D.S. KING<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Società Italiana di Reumatologia, Milano; <sup>2</sup>Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; <sup>3</sup>Università di Genova; <sup>4</sup>Università di Ferrara; <sup>5</sup>Università di Ancona; <sup>6</sup>Università di Padova; <sup>7</sup>Università di Pavia; <sup>8</sup>Università di Firenze; <sup>9</sup>Ospedale San Camillo, Roma

**Scopo del lavoro.** La gotta è la più diffusa forma di artrite e ha un significativo impatto funzionale e sulla qualità della vita. Identificare i fattori prognostici di malattia può contribuire a migliorare la gestione e prevenire la disabilità. Lo studio KING (promosso da SIR, NCT01549210) si propone di identificare i fattori legati alla malattia che si associano allo sviluppo di disabilità a distanza di tempo e di stimare il loro impatto indipendentemente da altri fattori di salute generale.

**Materiali e Metodi.** Lo studio KING è uno studio di coorte prospettico multicentrico che include pazienti con una diagnosi clinica di gotta reclutati tra il giugno 2011 e il gennaio 2012. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica completa, registrando variabili relative a 5 diversi domini: caratteristiche socio-demografiche, stili di vita e comorbidità, trattamenti, variabili gotta-specifiche (diagnosi, durata, pattern di malattia, tofi, conta articolare e livelli sierici di acido urico). La disabilità funzionale è stata valutata mediante il questionario di valutazione della salute (HAQ) al basale e 12 mesi. La misura primaria di outcome è stata definita come persistenza o peggioramento della disabilità funzionale a 12 mesi (in base alle seguenti classi: HAQ assenti 0-0,5; lieve 0,5-1; moderata 1-2; grave 2-3). Modelli logistici sono stati usati per esplorare il rapporto tra predittori e outcome. Un modello prognostico è stato costruito selezionando le variabili all'interno dei domini, e quindi combinandole fra di loro. La discriminazione e calibrazione del modello finale sono stati valutati mediante area sotto la curva ROC (AUC) e test di Hosmer-Lemeshow. La validità interna è stata valutata mediante bootstrapping. I risultati sono presentati come odds ratio (OR) e il intervallo di confidenza (IC) al 95%.

**Risultati.** Un totale di 446 pazienti sono stati inclusi nelle analisi. Il 90% erano uomini e con un'età media (SD) di 63,9 (11,6) anni. I fattori prognostici malattia-specifici grezzi e ag-

Tabella I

Variabili gotta-specifiche	Outcome funzionale a 12 mesi	
	OR grezzo (95% CI)	OR aggiustato* (95% CI)
Durata di malattia (>5 aa)	2.13 (1.32-3.44)	1.96 (1.15-3.33)
Numero di attacchi nei 12 mesi precedenti	1.07 (1.01-1.14)	1.06 (0.99-1.14)
Attacchi nell'ultimo mese	2.44 (1.48-4.01)	2.76 (1.57-4.84)
Presenza di tofi	2.06 (1.20-3.54)	1.68 (0.91-3.11)
Numero di articolazioni tumefatte	1.31 (1.19-1.46)	1.26 (1.14-1.40)
Numero di articolazioni dolenti	1.23 (1.15-1.32)	1.18 (1.10-1.26)
Uricemia (>6 mg/dl)	1.67 (1.01-2.77)	1.85 (1.02-3.35)
Terapia ipouricemizzante	1.06 (0.57-1.97)	0.86 (0.43-1.72)
Terapia con FANS o colchicina	3.02 (1.78-5.12)	2.79 (1.56-4.99)
Terapia steroidea	2.38 (1.43-3.96)	1.81 (1.01-3.23)

\*Aggiustato per età, sesso, comorbidità, body mass index age, fumo, consumo di alcool.

giustati per i potenziali confondenti sono riportati in Tabella. Il modello prognostico per l'outcome funzionale a 12 mesi ha incluso: HAQ basale (OR [95% CI]: 7.52 [4,16-13,59]), livelli di uricemia [cut-off: 6 mg / dl] (2,13 [1,09-4,16]), indice di comorbidità (1,12 [1,02-1,22]) e il numero di articolazioni dolenti (1,55 [0,73-3,28]) 2-4 vs 0-1; 3,32 [1,42-7,78] >4 vs 0-1). Il modello ha mostrato una buona performance (AUC di 0,877), calibrazione e validità interna.

**Conclusioni.** Le variabili malattia specifiche hanno un impatto indipendente sulla funzione, suggerendo che un controllo rigoroso della malattia può migliorare l'eccesso di disabilità osservata nella gotta.

**Keywords:** Gotta, Disabilità, Prognosi.

## PREVALENZA DEI DEPOSITI DI PIROFOSFATO DI CALCIO ALL'ECOGRAFIA: ANALISI RETROSPETTIVA CONDOTTA IN UNA COORTE DI PAZIENTI

P201

A. Adinolfi, C. Toscano, I. Bertoldi, V. Di Sabatino, V. Picerno, M. Galeazzi, B. Frediani, G. Filippou

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

**Scopo dello studio.** L'obiettivo di questo studio è stato valutare la prevalenza dei depositi di pirofosfato di calcio (CPP) in una coorte di pazienti sottoposti ad ecografia di polsi e ginocchia.

**Materiali e Metodi.** Utilizzando il nostro database, abbiamo considerato tutti i referti di pazienti sottoposti ad ecografia di polsi e ginocchia nel periodo compreso tra gennaio 2015 ed ottobre 2005. I referti sono stati inclusi nell'analisi a prescindere dalla motivazione all'esame o dalla coesistenza di segni ecografici riconducibili ad altra patologia articolare. Tutte le ecografie sono state eseguite da reumatologi esperti in ecografia muscolo-scheletrica con il medesimo apparecchio (Esaote MyLab 75), dotato di sonda lineare 7-18 MHz. Per ciascuna articolazione è stata registrata la presenza di depositi di CPP (a livello di fibrocartilagini e cartilagini ialine) e di infiammazione, definita in scala di grigi e con il power Doppler (PD) sia con criterio dicotomico che semiquantitativo. I dati sono stati analizzati mediante SPSS.

**Risultati.** Abbiamo considerato i referti di 984 pazienti (81,9% donne, età media 50,28 SD±17,22). Sul totale dei pazienti il 6,5% (64/984 pz) presentava depositi di CPP, di cui il 2,1% (21 pz su 984) ai polsi e il 6,2% (61/984) alle ginocchia. Considerando i soggetti con età inferiore a 60 anni, i depositi di CPP sono stati riscontrati nel 2,2% dei casi (15 pz su 693) mentre nei pazienti di età superiore a 60 anni i depositi di CPP sono presenti nel 17,7% dei casi (49 pz su 277). Effettuando un'analisi differenziata per le diverse fasce d'età abbiamo riscontrato che tra i sessanta e i settanta anni i depositi di CPP sono presenti nell'8,7% dei casi (16/184), nella fascia compresa tra i settanta e gli ottanta sono presenti nel 26,7% dei casi (24 pz su 90), ed infine, nei pazienti con più età superiore o uguale ad ottanta anni, i cristalli di CPP si osservano nel 31,3% dei casi (10 pz su 32). Per quanto riguarda la presenza di segni di infiammazione abbiamo evidenziato che nel 84,4% (54/64) dei

pazienti con depositi di CPP si osservano alterazioni riconducibili a flogosi.

**Conclusioni.** In questo studio si evidenzia come la prevalenza dei depositi di CPP all'ecografia aumenta progressivamente con l'età e che frequentemente la presenza di cristalli si associa ad infiammazione. Considerando la capacità dell'ecografia di individuare sia i depositi di CPP che gli aspetti flogistici, appare una metodica potenzialmente molto utile sia per la diagnosi che per il monitoraggio di questi pazienti.

**Keywords:** *Ecografia, CPPD, Prevalenza.*

---

## STUDIO MORFOLOGICO DELLA MEMBRANA SINOVIALE DI PAZIENTI AFFETTI DA CPPD E OSTEOARTROSI A CONFRONTO. DATI PRELIMINARI.

**P204**

G. Filippou, D. Tacchini, D. Spina, A. Adinolfi, I. Bertoldi, V. Di Sabatino, V. Picerno, S. Carta, P. Santoro, B. Frediani  
*Università di Siena*

**Scopo del lavoro.** Studio morfologico comparativo della membrana sinoviale di pazienti affetti da artropatia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD) e osteoartrosi (OA).

**Materiali e Metodi.** Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti consecutivi che sono stati sottoposti a protesi totale del ginocchio per artrosi nel mese di Marzo 2015. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una ecografia del ginocchio affetto il giorno prima dell'intervento mentre durante l'intervento veniva prelevato il liquido sinoviale ed un campione di membrana sinoviale. Il liquido sinoviale veniva esaminato al microscopio a luce polarizzata a fresco, entro 48 ore. Ogni campione di membrana sinoviale veniva fissato in formalina neutra tamponata al 10% per 12 ore, processato secondo protocollo e incluso in paraffina. Successivamente è stato tagliato in fette di 4 micron per la colorazione ematossilina-eosina. Sono stati considerati come pazienti affetti da CPPD tutti quelli che risultavano positivi sia all'ecografia che all'analisi del liquido sinoviale.

**Risultati.** Sono stati arruolati nello studio 9 pazienti, 3 uomini e 6 donne con età media di 74 anni (DS  $\pm 4,7$ ). Sono risultati affetti da CPPD secondo il nostro gold standard 4 pazienti. Dei pazienti negativi per CPPD, in tutti i casi erano negativi entrambi gli esami diagnostici. In 3 dei 4 pazienti affetti da CPPD sono stati riscontrati aggregati di cristalli di CPP nel contesto della membrana sinoviale. In nessuno dei controlli sono stati riscontrati cristalli. Dal punto di vista morfologico, la si-

novia dei pazienti con CPPD appariva fibrosa per lunghi tratti con villi piatti, privi di epitelio e ridotti di numero. I vasi stromali apparivano ridotti per numero e in un caso si apprezzavano sinoviociti ipertrofici ma non proliferanti. In un altro caso si apprezzava la presenza di linfociti e cellule giganti che fagocitano cristalli. Al contrario, la membrana dei pazienti con OA senza CPPD appare ben rappresentata e in alcuni casi proliferante, con villi alti e numerosi. Lo stroma appare ben vascolarizzato con fibrosi ridotta o assente. Infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare è presente in tutti pazienti con OA, di grado da medio a severo. Gli aggregati microcristallini riscontrati nelle membrane sinoviali dei pazienti con CPPD, non erano stati evidenziati all'esame ecografico pre-operatorio.

**Conclusioni.** I nostri dati preliminari mettono in evidenza alcune differenze morfologiche della membrana sinoviale di pazienti con CPPD rispetto ai pazienti con sola OA che fanno ipotizzare meccanismi patogenetici diversi sia per quanto riguarda l'origine della flogosi nelle due patologie che l'evoluzione dei due processi.

**Keywords:** *CPPD, Biopsia, Ecografia.*

## RUOLO DEI CRISTALLI DI CALCIO NELL'INFIAMMAZIONE. STUDIO DEL LIQUIDO SINOVIALE MEDIANTE MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE, IN PAZIENTI CON ARTROSI DEL GINOCCHIO. P205

P. Frallonardo<sup>1</sup>, F. Oliviero<sup>1</sup>, L. Peruzzo<sup>2</sup>, A. Scanu<sup>1</sup>, P. Galozzi<sup>1</sup>, M. Lorenzin<sup>1</sup>, A. Ortolan<sup>1</sup>, L. Tauro<sup>3</sup>, R. Ramonda<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia Università di Padova Dipartimento di Medicina DIMED, Padova;

<sup>2</sup>Istituto di Geoscienze e Georisorse CNR di Padova; <sup>3</sup>Dipartimento di Geoscienze Università di Padova

**Scopo dello studio.** Abbiamo studiato il liquido sinoviale (LS) di pazienti con artrosi del ginocchio (GOA), mediante Microscopia Elettronica a Scansione (SEM), per evidenziare con metodica ultrasensibile i più comuni cristalli di calcio (CC), pirofosfato di calcio (CPP) e fosfato basico di calcio (BCP); abbiamo valutato il rapporto tra i CC nel LS e attività clinica, alterazioni funzionali, infiammazione sinoviale, danno radiografico nelle varie fasi di GOA sintomatica.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 120 pazienti (84 femmine), età media 68±10,7 anni, affetti da GOA sintomatica, secondo i criteri ACR del 1991. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad artrocentesi del ginocchio ed analisi del LS al microscopio ottico a luce polarizzata e compensata per la conta totale leucocitaria, la % di polimorfonucleati (PMN) e la presenza di CC. Un'aliquota di LS veniva stoccata a -80 °C per successiva accurata preparazione e analisi al SEM. Tutti i pazienti sono stati valutati con i principali indici clinimetrici WOMAC, Lequesne, VAS e sono stati stratificati in base alla durata dei sintomi e secondo il grado radiologico Kellgren-Lawrence (KL). Su tutti è stato eseguito esame ultrasonografico con tecnica power Doppler (USPD) dell'articolazione colpita. L'analisi statistica è stata condotta con test non parametrico di Spearman per le correlazioni; test non parametrico di Mann-Whitney per confrontare i gruppi CC+/CC-; ANOVA test post hoc per il confronto tra

gruppi suddivisi in base alla durata di malattia. È stata considerata significativa una p<0,05.

**Risultati.** Al SEM 62/120 pazienti (51,6%) erano CC+. Pazienti CC+ erano più anziani (p=0,036), avevano una maggior difficoltà di movimento (p=0,0041), presentavano una % superiore di PMN nel LS (0,0041), USPD+ (p<0,0001) rispetto a CC-. Pazienti CPP+ presentavano differenza significativa per età (p=0,0002), durata di malattia (p=0,041), dolore (p=0,039), KL (p=0,0334), USPD+ (p=0,0001). Pazienti con BCP+ presentavano differenza significativa per WOMAC (p=0,0001), dolore (p=0,0001), rigidità (p<0,0001), difficoltà (p<0,0001), Lequesne (p<0,0001), VAS (<0,0004), USPD+ (p<0,0001). Abbiamo suddiviso i pazienti in 3 gruppi (I, II, III) in base alla durata di malattia (Tab. I). In Tabella II sono riassunte le principali differenze fra i pazienti dei 3 gruppi. Nel I gruppo i pazienti CC+ avevano una differenza significativa per USPD (p=0,0039). Nel I gruppo abbiamo rilevato differenze significative nei pazienti BCP+ nei confronti dei BCP- per dolore (p=0,0002), WOMAC (p=0,0002), per USPD+ (p=0,0009).

**Conclusioni.** Dal nostro studio è emerso che i CC sono presenti in una % rilevante già nelle fasi precoci di malattia, suggerendo considerazioni importanti dal punto di vista del ruolo patogenetico e dell'evoluzione della malattia stessa. Particolarmente interessante risulta la presenza di BCP nel 28,6% del gruppo early e che la presenza dei BCP è sicuramente associata a un grado maggiore di infiammazione localizzata e a maggiore espressione clinica. È sorprendente che i BCP+ non sembrano contribuire al danno strutturale rispetto ai CPP+.

**Keywords:** Artrosi del ginocchio, Cristalli di calcio, Infiammazione.

Tabella I - Popolazione di studio suddivisa in base alla durata di malattia.

	N. pazienti	Durata di malattia
I gruppo	49	<1 anno
II gruppo	27	1-5 anni
III gruppo	44	>5 anni

Tabella II - Differenze principali fra i pazienti suddivisi per durata di malattia.

	Durata di malattia			Anova* P	
	I (<1 anno)	II (1-5 anni)	>5 anni		
Età (anni)	63 (7.94)	63 (9.6)	72 (8.3)	0.0038	III vs I p<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.36 (3.1)	27.30 (4.12)	25.98 (3.81)	ns	ns
Volume LS (ml)	22.68 (21.30)	17.72 (15.89)	11.94 (10.64)	ns	ns
GB (mm <sup>3</sup> )	567.56 (600.95)	363.63 (353.95)	342.85 (334.92)	ns	ns
PMN (%)	10.75 (16.82)	22.80 (26.76)	19.05 (19.41)	ns	ns
Dolore	215.24 (90.69)	222.04 (104.82)	239.85 (80.36)	ns	ns
Rigidità	96.32 (52.32)	85.77 (40.32)	128.90 (58.43)	ns	ns
Difficoltà	930.45 (235.37)	969.86 (245.48)	976.76 (243.29)	ns	ns
WOMAC	1242.13 (324.95)	1277.68 (307.82)	1345.52 (326.7)	ns	ns
Lequesme	8.86 (2.47)	8.13 (2.21)	10.23 (2.38)	ns	ns
VAS	63.62 (18.75)	66.95 (15.27)	71.04 (15.64)	ns	ns
Kellgren	1.62 (0.79)	1.90 (1.06)	2.85 (1.10)	0.0003	III vs I p<0.001; II vs I p<0.05
Power Doppler	1.02 (1.0)	1.90 (1.00)	2.85 (1.10)	0.020	I vs III p<0.05; I vs II p<0.0001

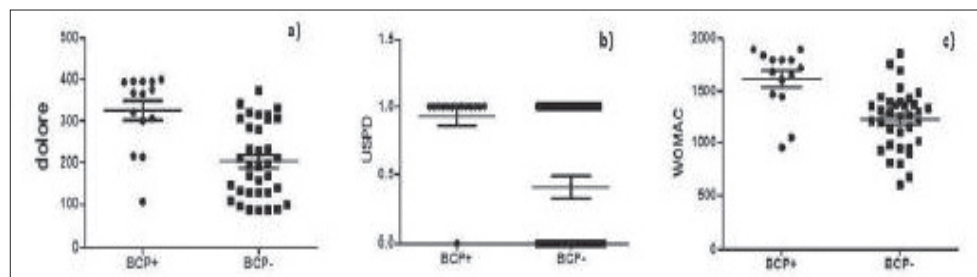


Figura 1 - I gruppo (durata di malattia <1 anno) dati di confronto tra pazienti BCP+ e BCP- per dolore, WOMAC, USPD.

## EFFICACIA DELLE INFILTRAZIONI ECO-GUIDATE CONDOTTE CON ACIDO IALURONICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROSI DELL'ARTICOLAZIONE TRAPEZIO-METACARPALE

P206

A. Adinolfi, G. Filippou, I. Bertoldi, V. Di Sabatino, V. Picerno, C. Toscano, M. Galeazzi, B. Frediani

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

**Scopo dello studio.** L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza delle infiltrazioni delle articolazioni trapezio-metacarpali (TMC) condotte con l'ausilio dell'ecografia.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato i pazienti giunti consecutivamente ai nostri ambulatori nel periodo compreso fra gennaio 2014 e aprile 2015 con un quadro clinico-radiologico compatibile con artrosi dell'articolazione TMC mono e bilaterale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia delle TMC per ricercare segni di infiammazione. I criteri di inclusione erano: un grado di Kellgren-Lawrence fra 2 e 4, la refrattarietà ad altre terapie e l'assenza di segni infiammatori alle TMC. Comportavano l'esclusione: una diagnosi di artriti croniche (AR, ARPS) o di patologie loco-regionali. I soggetti arruolati sono stati sottoposti a tre infiltrazioni intra-articolari, eseguite una volta alla settimana per tre settimane successive. Per ciascuna infiltrazione è stato utilizzato un acido ialuronico a peso molecolare medio-basso (dosaggio di 1 ml). Le infiltrazioni sono state eseguite in eco-guida. Sono stati valutati il dolore attraverso la scala VAS e la compromissione funzionale con l'indice Algo-funzionale secondo Dreiser (nel caso di interessamento bilaterale si considerava la mano più sintomatica). Sia la VAS che l'indice di Dreiser sono stati somministrati prima del trattamento (T0), dopo un mese (T1), tre mesi (T2) e sei mesi (T3) dalla conclusione. Inoltre è stata registra-

ta la comparsa di eventi avversi. I dati sono stati analizzati con SPSS con il test t di student.

**Risultati.** Abbiamo arruolato 24 pazienti (75% donne), età media 62 anni (SD±9,7, range fra 46 e 82). La durata media del dolore era di 3,7 anni (SD±4,31). La VAS media al T0 era di 6,75 (SD±1,62) e l'indice di Dreiser medio pari a 8,08 (SD±5,09). Al T1 la VAS media era di 3,54 (SD±2,04) e l'indice di Dreiser pari a 5,1 (SD ±3,90). Al T2 la VAS media era di 3,8 (SD±2) e l'indice di Dreiser pari a 5,1 (SD±3,9). Al T3 la VAS media era di 5,1 (SD±1,42) e l'indice di Dreiser 6,44 (SD±4,27). La differenza dei valori di VAS ed indice di Dreiser fra T0-T1, T0-T2 risulta statisticamente significativa (p<0,01) mentre nessuna differenza è emersa fra T1-T2. A sei mesi si conferma un significativo miglioramento rispetto al basale sia per la VAS (p<0,01) sia per il test di Dreiser (p<0,05). Al contrario, nel confronto fra T1-T3 e T2-T3 è emerso un significativo trend di peggioramento (p<0,05) per entrambi gli indici. Nessun paziente ha assunto terapia antidolorifica nel follow up. Non sono stati registrati eventi avversi.

**Conclusioni.** Le infiltrazioni eco-guidate nei pz con artrosi delle TMC hanno dimostrato ottima tollerabilità ed efficacia nella riduzione del dolore e nel miglioramento funzionale per cui potrebbero rappresentare una valida opzione nel trattamento di questa patologia.

**Keywords:** Infiltrazioni, Ecografia, Artrosi.

## ASSOCIAZIONE TRA CONDROPROTETTORE E CLODRONATO: NUOVO ED EFFICACE APPROCCIO TERAPEUTICO NELL'ARTROSI PRIMARIA DELLE MANI IN FASE ACUTA IN PAZIENTI OSTEOPOROTICI

P207

M. Muratore, L. Quarta, A. Grimaldi, O. Casilli, F. Calcagnile, D. Costanza, L. Raho, E. Quarta

UO Reumatologia, PO V. Fazzi, Polo Riabilitativo, San Cesario di Lecce, LE

L'Osteoartrite (OA) è una malattia degenerativa articolare caratterizzata nella fase acuta dalla liberazione di citochine pro-infiammatorie con danno tessutale/osseo. I noduli di Heberden e Bouchard situati sulla faccia dorsale delle articolazioni interfalangee distali (IFD) delle dita ne costituiscono un'espressione clinica in fase acuta. La terapia è definita dalle raccomandazioni EULAR (approvate dalla Consensus Italiana del 2004) al numero 6 e 8. L'osteoporosi è caratterizzata dalla perdita della massa ossea e da minore resistenza ossea. I farmaci più usati contro l'osteoporosi (OP) sono i bisfosfonati. L'alterazione dell'osso subcondrale avrebbe un ruolo importante e precoce nella formazione delle lesioni artrosiche e pertanto i bisfosfonati, riducendo il turnover scheletrico, potrebbero ridurre l'evoluzione del danno cartilagineo.

**Obiettivo.** Valutare se l'uso dei Bisfosfonati (Clodronato) per OP più Condrotettori (Glucosamina 500 mg + Condrotin solfato 400 mg/die + Boswellia Serrata) (CP) comporta un'attività antalgica/anti-infiammatoria maggiore rispetto al trattamento con soli CP nei pazienti affetti da OA della mano ed OP.

**Materiali e Metodi.** Sono state arruolate 38 donne in menopausa, (età >50 aa), affette da OA mano (scala Kellgren) e OP giunte alla UO di Reumatologia. Le pazienti presentavano do-

lore e tumefazione in almeno 3 IF delle mani, con flogosi normale ed un T-score (MOC femorale e lombare) <-2,5. Sono stati suddivisi a random 2 gruppi: A (20 pazienti) assumeva CLODRONATO 200 mg ogni 7 giorni più CP per 60 giorni; B (18 pazienti) assumeva CP per 60 giorni. Entrambi i gruppi potevano assumere Tachipirina 1000 mg al bisogno. A tutti è stata eseguita Ecografia PW-Doppler sul versante dorsale e palmare delle IF (scansioni longitudinali e trasversali), valutando la sinovite/versamento (scala grigi) e il segnale PW-D positivo (area colore) (scala OMERACT (0-3)) ed è somministrata scala VAS dolore e valutata la forza prensile con dinamometro digitale a T0, 15, 30, 60 giorni (T1,T2,T3). Veniva valutato il numero di compresse di tachipirina utilizzato.

**Risultati.** Gruppo A: 20 pz (75 IF): in 16 pz c'era miglioramento del dolore (VAS) (media da 70 a 40), miglioramento al PWD (scala grigi/versamento) in 50/75IF e nessuna riacutizzazione. Le IF Pw+ si riducevano da 30 a 15. Migliorava la forza di presa del 50% ed un utilizzo di tachipirina (18%). Gruppo B: 18 pz (72 IF): in 11 pz migliorava VAS dolore (media da 70 a 55), migliorava il PWD in 16/72 IF e 10 su 18 pz presentavano una o più riacutizzazioni. Le IF Pw+ si riducevano da 31 a 24, la forza di presa era invariata con un utilizzo di tachipirina del 43%.

**Conclusioni.** I dati preliminari dello studio (ongoing) ha evidenziano maggiore efficacia statisticamente significativa nel gruppo che utilizzava clodronato più CP nella riduzione del dolore, della flogosi articolare e nel migliorare la funzionalità articolare, senza eventi avversi. In questo gruppo(A) c'è un significativo miglioramento delle capacità prensili, nessuna riarticolazione articolare e una riduzione del numero di IF+ al PwDoppler nel periodo di osservazione.

**Keywords:** *Osteoartrite primaria mani, Condrotroprotettori, Clodronato.*

## UN METODO PER LA CONTA DEI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI AFFETTI DA GOTTA

P208

P. Montagna, R. Brizzolara, C. Ferrone, S. Soldano, M. Cutolo, M.A. Cimmino

Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, DIMI, Università di Genova

**Scopo del lavoro.** L'identificazione dei cristalli di urato monosodico (UMS) nel liquido sinoviale (LS) è il fondamento per effettuare diagnosi di gotta (1, 2). L'obiettivo ultimo del trattamento ipo-uricemizzante è rappresentato dalla riduzione dei cristalli di UMS nei tessuti e la diminuzione degli episodi infiammatori articolari (3). Pertanto, l'esame del LS potrebbe permettere di valutare l'efficacia della terapia. Scopo dello studio è stato standardizzare la tecnica per la conta dei cristalli di UMS nel LS di pazienti affetti da gotta.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati e sottoposti ad artrocentesi 44 pazienti consecutivi affetti da gotta, diagnosticata secondo i criteri preliminari dell'ACR. Sei pazienti hanno subito molteplici aspirazioni, per un totale di 52 LS esaminati. Per ogni campione è stata effettuata l'analisi citologica (conta leucocitaria e analisi cellulare differenziale), e la ricerca dei cristalli utilizzando un microscopio a luce polarizzata (ingrandimento 400x). Per la conta dei cristalli, il vetrino è stato diviso in 4 parti uguali e, in ciascun quadrante, i cristalli sono stati contati fino ad un massimo di 400 (massimo numero di cristalli registrato per ciascun paziente era 1600). Due operatori valutavano separatamente 27 LS e ripetevano la conta in 21 LS dopo 24 ore.

**Risultati.** Dei 44 pazienti arruolati, 40 (90.9%) erano uomini e l'età media era  $65.2 \pm 11.8$  anni. Le articolazioni sottoposte ad artrocentesi erano il ginocchio (48 LS), il gomito (1 LS), la prima metatarsofalangea (2 LS) e la caviglia (1 LS). La quantità di LS prelevato variava tra 0.1 e 45 ml (mediana 3 ml). La me-

diana del conteggio leucocitario era 400 cellule/mm<sup>3</sup> (range 50-14.000 cellule/mm<sup>3</sup>) e quella della percentuale dei PMN era 9% (range 0%-98%). La mediana della conta dei cristalli era 179,5 (range 3-1600). La concordanza inter-osservatore risultava buona sia per la prima analisi ( $k=0.89$ ; IC 95% 0.85-0.94) sia per la seconda ( $k=0.86$ ; IC 95% 0.80-0.92). Anche la concordanza intra-osservatore era buona, con un  $k$  di 0.89 (IC 95% 0.84-0.93) per il primo osservatore e di 0.85 (IC 95% 0.78-0.93) per il secondo. Il coefficiente di correlazione intra-classe per le 4 letture risultava 0.998 (IC 95% 0.996-0.999). Il numero di cristalli non correlava con la quantità di LS ( $p=0.15$ ), con la conta leucocitaria ( $p=0.52$ ), con la percentuale di PMN ( $p=0.69$ ), con il genere del paziente ( $p=0.46$ ), né con l'età ( $p=0.89$ ).

**Conclusioni.** La conta dei cristalli di UMS nel LS è una metodica fattibile e affidabile. Essa potrebbe essere utile per valutare, proprio nella sede di accumulo dei cristalli, dove il danno è più evidente, l'effetto di un trattamento ipo-uricemizzante.

### Bibliografia

1. Doherty M. *Rheumatology* 2009; 48: ii2-ii8.
2. Pascual E et al. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23: 161-69.
3. Pascual E et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1056-58.

**Keywords:** *Gotta, Cristalli, Liquido sinoviale.*

## PREVALENZA DEI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO E URATO MONOSODICO NELLE ARTICOLAZIONI DELLA MANO. STUDIO RETROSPETTIVO.

P209

P. Galozzi, F. Oliviero, A. Scanu, P. Frallonardo, M. Favero, M. Lorenzin, A. Ortolan, L. Punzi, R. Ramonda  
 UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**Scopo.** Valutare la frequenza dei cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) e di urato monosodico (MSU) nelle articolazioni della mano di pazienti con una diagnosi definita di artrosi (OA), artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP), artrite da microcristalli di calcio (CPP-CA) e gotta.

**Metodi.** Abbiamo analizzato in modo retrospettivo i risultati delle analisi del liquido sinoviale (LS) di 1.400 campioni prelevati da pazienti afferenti all'ambulatorio di artrocentesi e diagnostica articolare della nostra Unità Operativa da Gennaio 2008 a Gennaio 2015. Di questi abbiamo identificato i LS raccolti da articolazioni delle mani e abbiamo calcolato la frequenza dei cristalli in base alla patologia del paziente.

**Risultati.** Dei 1.400 LS analizzati, 115 campioni provenivano da articolazioni delle mani di pazienti con diagnosi definita. La prevalenza dei cristalli di CPP in questi LS era del 60% nella CPP-CA, 19% nell'AR e 11% nell'OA.

Per quanto riguarda i cristalli di MSU, abbiamo riscontrato una frequenza di questi cristalli pari a 67% nella gotta e 16% nell'AP.

Abbiamo inoltre osservato che la presenza dei cristalli non era in generale associata ad un aumentato numero di globuli bian-

chi e di neutrofili nelle varie patologie. Nell'ambito dell'OA abbiamo evidenziato che il LS di pazienti con OA di tipo erosivo aveva una conta leucocitaria più elevata rispetto al tipo nodale ( $p < 0.05$ ).

**Conclusioni.** Il riscontro dei cristalli di CPP e di MSU nelle articolazioni permette la diagnosi istantanea di artropatie da microcristalli. Tuttavia, anche nei pazienti con una diagnosi definita, l'identificazione dei cristalli, soprattutto nelle piccole articolazioni, mette in evidenza la coesistenza di altre malattie e possibili comorbidità. Di conseguenza, il ritrovamento dei cristalli in patologie diverse dalle artropatie da microcristalli permette una terapia farmacologica più efficace.

**Keywords:** Liquido sinoviale, Articolazioni della mano, Cristalli.

## EFFETTI DELL'IL-1BETA E DELLA PRESSIONE IDROSTATICA SU ULTRAISTRUTTURA E CITOSCHELETRO DI CONDROCITI UMANI NORMALI E OSTEOARTROSICI

P211

S. Cheleschi<sup>1</sup>, N.A. Pascarelli<sup>1</sup>, G. Collodel<sup>2</sup>, E. Moretti<sup>2</sup>, A. Riva<sup>3</sup>, S. Tenti<sup>1</sup>, M. Galeazzi<sup>1</sup>, A. Fioravanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Università di Siena; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; <sup>3</sup>Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, OUC Ortopedia Ospedaliera, Siena

**Scopo del lavoro.** La distruzione della cartilagine articolare in corso di osteoartrosi (OA), è associata ad uno sbilanciamento tra processi catabolici ed anabolici, ma anche ad un'alterazione dell'organizzazione del citoscheletro dei condrociti. Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare la distribuzione di actina, tubulina, vimentina e vinculina tramite immunofluorescenza (IF), e l'ultrastruttura con microscopia elettronica a trasmissione (TEM) e a scansione (SEM) in colture di condrociti umani normali e OA stimolati con interleuchina (IL)-1beta e pressione idrostatica (PI) ciclica.

**Materiali e Metodi.** La cartilagine articolare umana normale è stata ottenuta da teste di femore di 5 pazienti sottoposti ad intervento per fratture, quella OA da teste di femore di 5 pazienti affetti da OA sottoposti ad intervento di artroprotesi; successivamente veniva sezionata asepticamente e tagliata in piccoli frammenti. I condrociti sono stati isolati mediante digestione enzimatica, incubati in presenza o meno di IL-1beta (5 ng/ml) per 48ore, esposti o meno a PI ciclica in forma di onde sinusoidali (1-5 MPa) con frequenza di 0,25Hz per 3 h, con un sistema di pressurizzazione dai noi ideato. Dopo pressurizzazione i condrociti venivano fissati per TEM, SEM e IF.

**Risultati.** In condizioni basali, abbiamo osservato una normale organizzazione del citoscheletro nei condrociti normali: l'actina mostrava una distribuzione apicale alla periferia della cellula; la tubulina appariva organizzata in filamenti estesi dalla periferia al citoplasma; la vimentina costituiva una rete organizzata distribuita dalla periferia alla membrana nucleare; la vinculina, proteina di adesione, si mostrava sottoforma di spot

adiacenti alla membrana plasmatica. Nei condrociti OA le suddette proteine perdevano parzialmente la loro organizzazione. La stimolazione con IL-1beta, sia nei condrociti normali che OA le proteine apparivano alterate, in particolare, differenzialmente distribuite e disassemblate se comparate con le condizioni basali. La PI ciclica non determinava alterazione del citoscheletro dei condrociti normali; nei condrociti OA si osservava un parziale ripristino dell'organizzazione dei filamenti di vimentina e vinculina, se comparati con condrociti non esposti a PI. Dopo trattamento con IL-1beta ed esposizione a PI, sia nei condrociti normali che OA si evidenziava un recupero nella struttura di actina, tubulina, vimentina e vinculina rispetto alle colture stimolate con la sola IL-1beta; tale miglioramento risultava più evidente nei condrociti OA tanto da assumere aspetti simili alle condizioni basali. L'analisi ultrastrutturale mostrava che, dopo PI ciclica, i condrociti OA riacquisivano parzialmente le caratteristiche dei normali, in particolare quando stimolati anche con IL-1beta.

**Conclusioni.** I nostri risultati hanno mostrato differenze strutturali tra condrociti normali e OA a livello citoscheletrico, nucleare e citoplasmatico. La PI ciclica e di bassa intensità esercitava un effetto benefico nell'organizzazione del citoscheletro e nell'ultrastruttura soprattutto di condrociti OA; infine, questa pressione è in grado di controbilanciare l'effetto negativo dell'IL-1beta.

**Keywords:** Pressione idrostatica ciclica, Morfologia, Osteoartrosi.

## P213 - P229 SCLERODERMIA, DERMATOMIOSITE E SINDROME DI SJÖGREN (1)

### IL SIERO DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA INDUCE INCREMENTO DEI LIVELLI INTRACELLULARI DELLE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO E SINTESI DI COLLAGENE NELLE CELLULE ENDOTELIALI DI ARTERIA POLMONARE P213

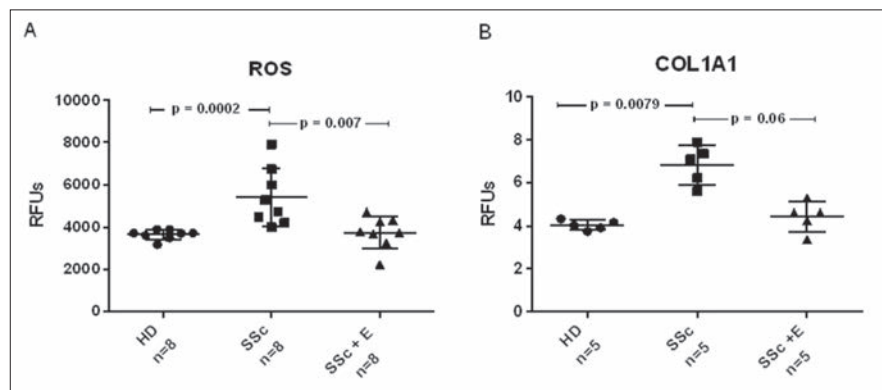
N. Mundula<sup>1</sup>, G.L. Erre<sup>1</sup>, R. Giordo<sup>2</sup>, A.M. Posadino<sup>2</sup>, A. Cossu<sup>2</sup>, A. Piras<sup>1</sup>, S. Mura<sup>1</sup>, M.L. Cadoni<sup>1</sup>, G. Pintus<sup>2</sup>, G. Passiu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC Reumatologia, AOU e Università di Sassari;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Cell Signaling and Redox Biology Laboratory, Sassari

**Introduzione.** L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è manifestazione della Sclerosi Sistemica (SSc) gravata da significativa morbilità e mortalità. La vasculopatia occlusiva delle arterie polmonari, principale determinante della PAH-SSc,

è il risultato dell'espansione delle cellule muscolari lisce vasali, dei fibroblasti e delle cellule endoteliali. Si ritiene che il rimodellamento vascolare polmonare sia in parte conseguenza del fenomeno di transizione endotelio-mesenchimale (En-



**Figura 1** - Effetto del siero dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) sulla produzione intracellulare di ROS nelle cellule endoteliali polmonari microvascolari umane (HPME Cs).

Nel riquadro A sono rappresentati i valori di ROS intracellulari allo steady state (2 h) della cinetica di produzione ottenuta durante un esperimento di stimolazione di 4 h. I valori di Fluorescenza sono stati normalizzati per il contenuto di proteine ed espresso come Unità Relative di Fluorescenza (RFUs). Effetto del siero dei pazienti affetti da SSc sull'attivazione del promoter del collagene (COL1A1) nelle HPME Cs. La cinetica delle variazioni dell'attivazione del promoter COL1A1 è stata registrata per 10 h: nel riquadro B sono rappresentati i valori dell'attivazione del promoter COL1A1 allo steady state (8 h). La normalizzazione dell'efficienza di trasduzione è stata eseguita mediante il calcolo del rapporto COL1A1-LV-I GFP/EV1a-LV-FP602 RFUs. Le linee orizzontali rappresentano la mediana (IQR). È stato impiegato il Mann-Whitney U test per il controllo dei dati non appaiati e il Wilcoxon matched-pairs signed rank test per il controllo delle differenze dell'effetto dei sieri SSc prima e durante trattamento con E. L'analisi statistica è stata condotta impiegando il software GraphPad ad Prism version 6.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0.05$ .

doMT) delle cellule endoteliali, testimoniato dall'espressione di markers di differenziazione mesenchimale quali il collagene tipo 1 (COL1A1). Lo stress ossidativo è in grado di promuovere differenti momenti del rimodellamento vascolare della PAH-SSc ed è pertanto ipotizzabile che fattori pro-ossidanti circolanti nel siero di pazienti con SSc possano essere in grado di indurre la EndoMT delle cellule endoteliali.

**Obiettivi.** Valutare l'effetto del siero di pazienti affetti da SSc sulla produzione intracellulare di radicali liberi di ossigeno (ROS) e la sintesi di COL1A1 nelle cellule endoteliali polmonari microvascolari umane (HPMECs). **Materiali e metodi:** HPMECs sub-confluenti sono state trattate, prima della stimolazione, con 10  $\mu$ M di H2-DCFDA e quindi poste in coltura in un medium contenente (10% [V/V]) rispettivamente il siero di 8 pazienti affetti da SSc ottenuto prima (SSc) e durante trattamento con Endoprost (E, prostaciclina dotata di azione antiossidante) (SSc+E) e il siero di donatori sani (HD) incrociati per età, sesso e abitudine tabagica. I livelli intracellulari di ROS nelle HPMECs sono stati quantificati impiegando la dicloro-diidrofluoresceina-diacetato (H2-DCFDA). In esperimenti selezionati HPMECs sub-confluenti sono state trasdotte con particelle di lentivirus ottenute dai vettori COL1A1-LV-tGFP e EF1a-LV-FP602 ed è stata valutata la sintesi di COL1A1 mediante la stima dell'attività del promoter del COL1A1 dopo esposizione ai sieri SSc, SSc+E e HD.

**Risultati.** Rispetto al siero degli HD, il siero dei pazienti affetti da SSc è in grado di indurre nelle HPMECs un incremen-

to significativo dei livelli intracellulari di ROS [5003(4281-6551) RFUs vs 3717(3532-3857) RFUs rispettivamente,  $p=0.0002$ ] e un aumento dell'attività del promoter del COL1A1 [7104(5909-7623)RFUs vs 4039(3837-4261)RFUs rispettivamente,  $p=0.007$ ] (Fig. 1, Riquadri A e B). L'incremento dei ROS, ma non la sintesi di COL1A1, risulta essere significativamente oscurato dall'esposizione delle HPMECs al siero dei pazienti con SSc+E (Fig. 1, Riquadri A-B).

**Conclusioni.** I risultati di questo studio supportano il ruolo dello stress ossidativo nelle EndoMT delle HPMECs e suggeriscono la potenziale efficacia delle terapie antiossidanti nella prevenzione e trattamento delle complicanze vascolari della SSc.

**Keywords:** Stress ossidativo, Collagene, Cellule endoteliali polmonari.

## IL RUOLO DELLE CITOCINE TH17-RELATE NELL'EBC DEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P214

S. Nicola<sup>1</sup>, E. Fusaro<sup>2</sup>, C. Peroni<sup>2</sup>, S. Parisi<sup>1</sup>, M. Scarati<sup>1</sup>, A. Ferraris<sup>2</sup>, M.C. Cassinis<sup>1</sup>, G. Rolla<sup>1</sup>, L. Brussino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Torino; <sup>2</sup>Città della Salute e della Scienza di Torino

**Scopo del lavoro.** Scopo del presente lavoro era valutare l'implicazione della flogosi dei linfociti T-helper 17 (Th17) nel coinvolgimento polmonare da Sclerosi Sistemica (SSc). Abbiamo misurato in un gruppo di pazienti con SSc la concentrazione delle citochine Th17 e Th1-relate nel siero e nell'esalato condensato (EBC), e la loro correlazione con i parametri clinici di interessamento polmonare.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati i pazienti affetti da SSc afferenti all'ambulatorio di reumatologia in un anno; nei pazienti sono state dosate le citochine Th17-relate (IL17, IL21, IL22 e IL23) e Th1-relate (IL1-beta, IL6, TNFalfa) oltre all'IL10, sia nel siero che nell'EBC.

Il siero e l'EBC, raccolto mediante R-tube<sup>®</sup>, sono stati conservati a -80°C.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a PFR con DLCO, FeNO, 6min-Walking Test, ecocardiogramma e HRTC torace con score radiologici (Extent, Global Warrick e Severity).

**Risultati.** Sono stati arruolati 29 pazienti affetti da SSc e 20 controlli sani (Tab. I). I pazienti sono stati distribuiti in due gruppi sulla base dell'estensione cutanea di malattia, diffusa (dSSc) o limitata (lSSc).

Sono stati esclusi dallo studio soggetti fumatori attivi, con neoplasie, patologie dell'apparato respiratorio o in terapia immunosoppressiva o steroidea.

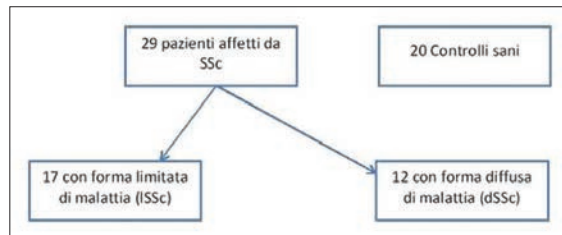


Figura 1 - Disegno dello studio.

Le concentrazioni sieriche e nell'EBC delle citochine analizzate erano significativamente più elevate nei pazienti rispetto ai controlli (Tab. II, III).

Nessuna correlazione è stata riscontrata tra produzione sierica e polmonare di citochine.

Il confronto tra i due fenotipi di malattia ha mostrato come nella dSSc fossero significativamente più elevate le concentrazioni sieriche di IL10 e TNF- (Tab. IV), mentre nell'EBC erano significativamente più elevate le concentrazioni di IL6, IL1beta, IL21, IL22 e IL23 (Tab. V).

Dall'analisi delle correlazioni tra citochine e parametri clinici

Tabella I - Caratteristiche demografiche dei soggetti arruolati.

	Pazienti SSc	SSc limitata	SSc diffusa	Controlli sani
N.	29	17	12	20
Età media	64.5 anni (range 28-80)	65.23 anni (range 28-80)	63.5 (range 40-80)	59 anni (range 47-65)
Femmine (%)	28 (96.55%)	17 (100%)	11 (91.66%)	12 (60%)



Tabella II - Concentrazione di citochine Th-17 relate nel siero dei pazienti con SSc e nei pazienti sani, espresso in pg/ml.

Th1	TNF $\alpha$		Th17	IL6		IL17	
	SSc	Sani		SSc	Sani	SSc	Sani
Mean $\pm$ SD	6.83 $\pm$ 4.60	1.04 $\pm$ 0.60	Mean $\pm$ SD	5.897 $\pm$ 9.8	1.21 $\pm$ 1.3	0.96 $\pm$ 0.34	0.63 $\pm$ 0.44
P value	0.000		P value	0.017		0.012	

Th17	IL21		SSc	IL22		SSc	IL23	
	SSc	Sani		SSc	Sani		SSc	Sani
Mean $\pm$ SD	20.73 $\pm$ 9.35	3.57 $\pm$ 0.83	3.81 $\pm$ 1.38	2.02 $\pm$ 1.35	10.24 $\pm$ 2.21	1.57 $\pm$ 0.24		
P value	0.000		0.000		0.000			

Tabella III - Concentrazione di citochine Th-17 relate nell'EBC dei pazienti con SSc e nei pazienti sani, espresso in pg/ml.

Th17	IL6		IL17		IL1 $\beta$		IL21	
	SSc	Sani	SSc	Sani	SSc	Sani	SSc	Sani
Mean $\pm$ SD	0.75 $\pm$ 0.87	0.24 $\pm$ 0.23	6.08 $\pm$ 1.51	0.69 $\pm$ 0.23	1.39 $\pm$ 5.93	0.47 $\pm$ 0.95	23.75 $\pm$ 10.63	3.96 $\pm$ 0.84
P value	0.006		0.000		0.043		0.000	

Th17	IL22		IL23		IL10	
	SSc	Sani	SSc	Sani	SSc	Sani
Mean $\pm$ SD	3.45 $\pm$ 0.55	3.05 $\pm$ 1.14	12.77 $\pm$ 5.49	3.16 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.73	1.00 $\pm$ 0.25
P value	0.036		0.000		0.000	

Tabella IV - Concentrazioni di citochine Th-17 relate nel siero dei pazienti con SSc forma limitata e forma diffusa, espresse in pg/ml.

Th17	IL6		IL1 $\beta$	
	Limitata	Diffusa	Limitata	Diffusa
Mean $\pm$ SD	3.53 $\pm$ 5.14	9.41 $\pm$ 13.55	0.14 $\pm$ 0.6	0.15 $\pm$ 0.07
P value	0.113		0.664	

Th1	TNF $\alpha$		IL10	
	Limitata	Diffusa	Limitata	Diffusa
Mean $\pm$ SD	0.97 $\pm$ 0.83	3.36 $\pm$ 5.04	0.64 $\pm$ 0.35	1.13 $\pm$ 0.85
P value	0.047		0.043	

Tabella V - Concentrazione di citochine Th-17 relate nell'EBC dei pazienti con SSc forma limitata e forma diffusa, espresso in pg/ml.

Th17	IL6		IL1 $\beta$		IL21	
	Limitata	Diffusa	Limitata	Diffusa	Limitata	Diffusa
Mean $\pm$ SD	0.51 $\pm$ 0.28	1.18 $\pm$ 1.26	0.04 $\pm$ 0.02	0.93 $\pm$ 1.79	19.99 $\pm$ 9.03	28.65 $\pm$ 10.71
P value	0.044		0.48		0.29	

Th17	IL22		IL23	
	Limitata	Diffusa	Limitata	Diffusa
Mean $\pm$ SD	2.55 $\pm$ 1.14	3.77 $\pm$ 1.17	10.72 $\pm$ 5.28	14.76 $\pm$ 5.04
P value	0.01		0.048	

Tabella VI - Correlazioni tra concentrazione di citochine nel siero e nell'EBC dei pazienti affetti forma limitata e forma diffusa.

	Forma diffusa	
IL-10 siero	DLCO (-)	r=-0.94, p=0.05
	FVC (-)	r=-0.73, p=0.017
	Global Warick	r=0.931, p=0.008
	6min-WT	r=-0.078, p=0.04
TNF-alfa siero	Global Warick	r=0.978, p=0.009
IL-17 EBC	DLCO (-)	r=-0.664, p=0.036
IL-1 beta EBC	KCO (-)	r=-0.770, p=0.044
IL-10 EBC	FVC (-)	r=0.900, p=0.037

è emerso che, nel gruppo di pazienti con dSSc, i livelli sierici di IL10 correlavano con DLCO, FVC, 6min-WT e scores radiologici, i livelli di TNF- con gli scores radiologici, mentre nell'EBC sono emerse correlazioni inverse tra IL17 e DLCO, tra IL1-beta e KCO e tra IL10 e FVC (Tab. VI).

**Discussione.** Nel nostro lavoro abbiamo riscontrato una mag-

giore produzione di citochine Th1 e Th17 nei pazienti con SSc rispetto ai controlli sani, sia a livello sierico che nell'EBC, ad indicare come la flogosi Th17 sia attiva in entrambi i compartimenti, sistemico e polmonare.

Dal confronto tra fenotipi di malattia è emerso come la flogosi Th17 sia molto più marcata nella forma diffusa rispetto alla limitata, specie a livello polmonare, sede delle principali alterazioni di questo fenotipo di malattia.

La stretta correlazione tra produzione polmonare di citochine Th17-relate e parametri clinici di coinvolgimento dell'interstizio polmonare nei soggetti con dSSc, supporta il possibile ruolo dei Th17 nella flogosi polmonare e l'assenza di correlazione tra produzione locale e sistemica di citochine suggerisce una compartimentalizzazione del processo flogistico.

**Keywords:** Citochine Th17-relate, Interstiziopatia polmonare, Esalato condensato.

## EFFETTO INIBITORIO DELL'1,25OH VITAMINA D SULL'ESPRESSIONE DI CITOCHINE PRO-FIBROTICHE INDOTTE DA IL-17 IN CELLULE MONONUCLEATE PERIFERICHE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P215

A. Corrado, A. Neve, A. Mele, R. Colia, V. Di Bello, A. Trotta, F.P. Cantatore

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

**Introduzione.** La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia a patogenesi autoimmune caratterizzata da danno vascolare e fibrosi diffusa la cui patogenesi non è ancora chiara. Recentemente è emerso il possibile ruolo dell'IL-17 nella patogenesi della SSc; è stato riportato che IL-17 è aumentata nei linfociti T isolati dal sangue periferico e dalle lesioni fibrotiche cutanee e polmonari di pazienti con SSc ed è in grado di stimolare la proliferazione fibroblastica in vitro. Numerose evidenze clinico-sperimentali suggeriscono che la Vitamina D presenti effetti di tipo anti-infiammatorio, anti-apoptotico e anti-fibrotico ed è stato ipotizzato che possa esercitare un'attività immunomodulante in corso di varie patologie autoimmuni, inclusa la SSc

**Scopo dello studio.** Valutare l'espressione in vitro dell'IL-17 e di citochine pro-fibrotiche in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) di soggetti affetti da SSc e determinare gli effetti dell'inibizione dell'IL-17 e della stimolazione con 25OH Vitamina D3 (1,25(OH)2D3) sull'espressione di tali citochine.

**Pazienti e Metodi.** Sono state isolate PBMCs da 16 soggetti rispondenti ai criteri ACR/EULAR 2013 per la diagnosi di SSc (16 donne, età media 51,3±6,7 range: 42-65); come gruppo controllo sono state utilizzate PBMCs isolate da 10 soggetti sani (10 donne, età 48,9±8,1 anni, range: 41-61). Sulle colture cellulari ottenute è stata valutata la produzione di IL-17 e di citochine pro-fibrotiche (TGF, CTGF and PDGF) mediante ELISA; l'espressione di mRNA specifico per tali citochine è stata confermata mediante RT-PCR. Al fine di verificare la relazione tra IL-17 e l'espressione delle citochine pro-fibrotiche

e di analizzare il possibile effetto anti-fibrotico della 1,25(OH)2D3, sia la secrezione che l'espressione di TGF, CTGF and PDGF sono state valutate nelle colture di PBMCs dopo trattamento rispettivamente con anticorpi neutralizzanti IL-17 e con concentrazioni crescenti (10-10/10-6 M) di 1,25(OH)2D3.

**Risultati.** IL-17, TGF, CTGF and PDGF sono espresse in misura significativamente maggiore nelle PBMCs dei soggetti con SSc rispetto ai soggetti sani. La neutralizzazione dell'IL-17 nel mezzo di coltura delle PBMCs dei soggetti con SSc riduce la secrezione proteica e l'espressione di mRNA di TGF, CTGF and PDGF. L'aggiunta di 1,25(OH)2D3 riduce significativamente l'espressione delle citochine pro-fibrotiche rispetto alle cellule non trattate, ma solo alla concentrazione più elevata (10-6 M); la stessa concentrazione di 1,25(OH)2D3 induce una lieve diminuzione dell'espressione di IL-17, statisticamente non significativa. L'inibizione della produzione di citochine pro-fibrotiche indotta da 1,25(OH)2D3 10-6M risulta essere significativamente più bassa rispetto all'inibizione indotta dalla neutralizzazione di IL-17.

**Conclusioni.** L'espressione di IL-17 è aumentata in PBMCs di soggetti con SSc ed è correlata alla maggiore espressione di citochine pro-fibrotiche. Alte concentrazioni di Vitamina D sono in grado di ridurre parzialmente l'espressione delle citochine pro-fibrotiche, supportando l'ipotesi che la Vitamina D possa avere un effetto inibitorio sui processi fibrotici della SSc.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Vitamina D, IL-17.

## LIVELLI SIERICI DI ADIPOCHINE NELLE CATEGORIE DI BODY MASS INDEX (BMI) NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P216

E. Praino, C. Rotondo, C. Scioscia, M.G. Anelli, L. Coladonato, A. Chialà, M. Nivuori, S. Perniola, D. Natuzzi, G. Lapadula, F. Iannone

DIM Sezione di Reumatologia Università degli Studi Aldo Moro, Bari

**Scopo del lavoro.** Il tessuto adiposo rappresenta una fonte di fattori stimolanti il sistema pro-ossidativo-antiossidante quali le adipochine le cui funzioni sono strettamente associate ad alterazioni metaboliche e al danno da stress ossidativo. Ci sono solo poche segnalazioni in letteratura in merito alla correlazione tra indice di massa corporea (BMI), livelli sierici di adipochine e manifestazioni cliniche della sclerosi sistemica (SSc). Si sono voluti quindi valutare i livelli sierici delle adipochine (Leptina, Resistina, Visfatina, Adiponectina) e citochine (TNF, IFN, IL-2, IL-10, IL-17) nei pazienti con SSc e nei soggetti sani ed il loro comportamento in base alle caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pz SSc.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 89 pz con diagnosi di SSc (età 52±14,45 anni e durata di malattia di 8,14±6,6) e 26 soggetti sani. Il dosaggio di Adiponectina, Leptina, Resistina, Visfatina, TNF-, IFN, IL-2, IL-10, IL-17A è stato effettuato mediante kit Bio-Rad e strumento Multiplex Immunoassay (Bioplex 200 System Bio-Rad). In tutti i partecipanti allo studio sono state rilevate le caratteristiche cliniche e di laboratorio,

quali interessamento viscerale, BMI, WHR (Waist to Hip Ratio), indice di rischio cardiovascolare, reattanti della fase acuta, colesterolemia, trigliceridemia, abitudine tabagica, comorbidità e terapia. Le differenze statistiche tra due gruppi sono state analizzate con Mann-Whitney U-test o t-Student per dati non appaiati, dove appropriato. I confronti tra gruppi sono stati valutati con Man Whitney e con Kruskal-Wallis Test o ANOVA dove appropriato. Le correlazioni sono state analizzate con il test di Spearman o il test di Pearson dove appropriato. È stato considerato statisticamente significativo un valore di p<0.05.

**Risultati.** I livelli sierici di Leptina, Resistina, Visfatina e di TNF-, IFN, IL-2, IL-10, IL-17 risultavano aumentati nei pazienti SSc rispetto ai soggetti sani (p<0,05). Le concentrazioni di Leptina, Visfatina e IL-17 correlavano positivamente con peso corporeo e BMI; in particolare si è riscontrato un aumento delle concentrazioni di IL-2, IL-10, IL-17, IFN, Leptina e Visfatina nei pz in sovrappeso/obesi (p<0,05) e un aumento del TNF- in quelli sottopeso (p<0,05). La leptina era aumentata

nei pz con alta attività di malattia (score >3) ( $p < 0,05$ ). Non sono state osservate differenze nelle concentrazioni delle citochine studiate tra i gruppi di pz suddivisi in base al subset cutaneo, alla durata di malattia (Early/Late) e la differente classe di rischio cardiovascolare.

**Conclusioni.** Il dosaggio della Leptina potrebbe candidarsi quale biomarker di attività della Ssc. Le classi di BMI patologiche (sottopeso e obesità) sembrano essere associate ad un differente e più importante coinvolgimento d'organo.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Adipochine, Body Mass Index.

## “GENE EXPRESSION PROFILE” IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PILOTA

P217

G. Pagano Mariano<sup>1</sup>, F. Calabrese<sup>1</sup>, A. Lo Gullo<sup>1</sup>, R. Caminiti<sup>1</sup>, M. Cuzzola<sup>2</sup>, R. Rigolino<sup>2</sup>, A.M. Zaccuri<sup>2</sup>, M.C. Cannatà<sup>2</sup>, M. Caminiti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOD Reumatologia, Az. Osp. Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria;

<sup>2</sup>Laboratorio Cimo, Az. Osp. Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia generalizzata delle piccole arterie, dei microvasi e del tessuto connettivo, caratterizzata da fibrosi e obliterazione vascolare della cute e di altri organi, in particolare i polmoni, il cuore e il tubo digerente. Si conoscono due sottotipi di SSc: la SSc cutanea diffusa (dcSSc) e la SSc cutanea limitata (lcSSc). Lo studio si propone di confrontare il profilo multigenico trascrizionale (GEP) di un

subset di geni coinvolti nel network immune (ICOS, RANKL, IL-4, IL-6, IL12, IL-17, TGF $\beta$ , BAFF, TNF, FOXP3) in 10 pazienti femmine (pz) con la forma lcSSc (Gruppo A) e 8 femmine dcSSc (gruppo B) di nuova diagnosi. Il gruppo di controllo (gruppo C) era costituito da n. 5 donatrici (CTRL). A tutti i soggetti dei gruppi (A, B, C) sono stati prelevati 10 ml di sangue periferico. Dai globuli bianchi totali è stato estratto

Tabella 1 - Caratteristiche dei pazienti di gruppo A e B.

Parametri	Diffusa	Limitata	p
Età	50.7±15.5	53.6±11.7	<b>0.002</b>
Durata di malattia	8.2±2	6.9±2.9	<b>0.0017</b>
CVF	79.5±14.2	92.5±8.1	<b>0.0048</b>
FEV1	84.5±11.1	89.6±8.1	<b>0.0015</b>
AST	28.5±4.1	26.1±7.9	NS
ALT	29±12.2	26.3±12.3	NS
Emoglobina	12.1±1.2	12.5±0.7	NS
VES	19.8±21.3	21.3±12.5	<b>0.0054</b>
PCR	4.2±2	51±3.7	NS
MRSS	11.1±6.1	7.4±3.8	<b>0.00015</b>
Disfagia	62.5% no disfagia/37.5% disfagia	20% disfagia/80% no disfagia	<b>0.0285</b>
VAS	3.7±1.5	3.9±1.2	NS
SF36	42.3±9.8	36.9±14.8	NS
Capillaroscopia	100% active	70% active/10% asp/10% early/10%late	<b>0.0037</b>
TC Torace	62.5% fibrosi/37.5% no fibrosi	100% no fibrosi	<b>0.0285</b>
RCS	5±2	3.1±1.1	<b>0.0012</b>
FE%	64.7±4.3	63.6±7.4	NS

CVF: capacità vitale forzata; FEV: volume respiratorio massimo al secondo; MRSS: modified Rodnan skin score; SF-36: Short Form (36) Health Survey; RCS: Raynaud's Condition Score; FE: frazione di eiezione.

Tabella II - Espressione mediatori immuni nei pazienti di gruppo A e B.

	ICOS	JL10	JL4	JL6	JL12	JL17	TGF	TNF	BAFF	FOXP3	RANKL
Diffusa	0.6	7.4125	0.94125	1.39622	0.9675	0.65673	1	0.49	0.65025	3.885	0.50625
Limitata	0.6	7.32	1.3541	2.77	0.74	0.652	3.7102	0.528	0.638	1.027	0.561
	Ns	NS	<b>0.014</b>	<b>0.022</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

mRNA, trasformato in cDNA necessario per l'analisi GEP (ddCt metodo). I campioni di cDNA del gruppo CTRL sono stati utilizzati per creare il pool del calibratore. Per definizione del ddCt metodo, il valore di espressione del calibratore è uguale a 1. I trascritti genici espressi diversamente da 1, sono considerati up-espressi (>1) o down-espressi (<1). Sono stati applicati i test: Wilcoxon signed-ranktest, Mann-Whitney U test, Fisher exact test e Chi-square: (p<0,05). Il limite considerato per la correlazione diretta è stato r>0,5; r<0,5, per la correlazione inversa. L'età media delle pz era 52,3±13,2 anni con durata media di malattia di 7,5±3,4 anni. Le pazienti di gruppo A risultavano più giovani, presentavano un maggior impegno cutaneo, un maggiore impegno del tratto gastroenterico, la TAC del torace evidenziava una maggior incidenza di fibrosi e un quadro respiratorio peggiore rispetto al gruppo B. Nel gruppo A, la capillaroscopia aveva, nel 100% dei casi, un pattern ACTIVE, mentre nel gruppo B il 70% dei soggetti aveva pattern ACTIVE, il 10% LATE, il 10% EARLY e il 10% Aspecific. (Tab. I). Il GEP evidenziava che solo per IL-4 (p 0,014) e IL-6 (0,022) esisteva una differenza significativa tra il gruppo A e B (Tab. II). Ambedue i trascritti risultavano maggiormente espressi nella forma limitata. IL-4 correlava negativamente con la CVF (r=-0,7), con il FEV1 (r=-0,7), positivamente con il MRSS (r=0,5), e negativamente con la frazione

di eiezione (r=-0,6). IL-6 correlava negativamente con la durata di malattia (r=-0,6), con la CVF (r=-0,8) e con il FEV1 (r=-0,8). IL-6 correlava positivamente con la PCR (r=0,59), correlava negativamente con l'SF36 (r=-0,6), correlava negativamente con il RCS (r=-0,5) e correlava negativamente con la FE (r=-0,7). Nel gruppo B, la differente espressione genica di IL-4 suggerisce un'azione autolimitante esercitata dai mediatori immuni TH2, la IL-6 potrebbe assumere ruolo di biomarker di progressione. Ulteriori studi sono necessari per confermare tale ipotesi.

**Keywords:** Gene expression profile, Interleuchina 6 - Il 4, Biomarkers.

## MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: CORRELAZIONI CLINICO SIEROLOGICHE. ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P218

F. Furini<sup>1</sup>, A. Giuliani<sup>2</sup>, A. Lo Monaco<sup>1</sup>, R. La Corte<sup>1</sup>, F. Di Virgilio<sup>2</sup>, M. Govoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna, Dip. di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara;

<sup>2</sup>Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

**Scopo del lavoro.** Correlare il dato sierologico ottenuto con un Kit di immunoblotting specifico per la ricerca di anticorpi miosite specifici (MSA) ed anticorpi miosite associati (MAA) con quadri clinici e strumentali di una casistica monocentrica di pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (MII).

**Materiali e Metodi.** Sono stati testati i sieri di 60 pazienti (afferenti all'ambulatorio dedicato a MII) con il Kit EUROIMMUNE Miosite Profile 4 (test qualitativo in vitro che permette la determinazione autoanticorpi umani di classe IgG diretti contro 15 diversi antigeni: (Mi-2alfa, Mi-2beta, TIF1gamma, MDA5, NPX2, SAE1, Ku, PM-Scl 100, PM-Scl 75, Jo1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ). Sono stati quindi valutati retrospettivamente dati demografici e clinici (febbre, fenomeno di Raynaud (FdR), artrite, mechanics hand (MH), rash eliotropo, papule e segno di Gottron, eritema, ulcere

cutanee, sclerodattilia, neoplasia) all'esordio. La presenza di interstiziopatia polmonare (ILD), è stata valutata tramite HRCT (misurando score di Goh per l'estensione) e spirometria (FVC e DLCO). ILD severa è stata definita per: score di Goh>20 ed FVC e DLCO <75%.

**Risultati.** 39 pazienti (65%) erano femmine, 12 (21,7%) erano affetti da polimiosite (PM) e sindrome antisintetetica (ASS), 18 (30%) da dermatomiosite (DM), 3 (5%) da PM paraneoplastica, 4 (6,7%) da DM paraneoplastica, 3 (5%) da DM amiotopica, 5(8,3%) da Scleromiosite, 1 da overlap (PM/lupus eritematoso sistemico), 2 da forma non classificabile. Gli MSA positivi erano: Jo1 (15), Mi2 (7), SRP (5), TIF1gamma (4), NPX2 (2), SAE (2), MDA5 (2), OJ (2), PL7 (1). Gli MAA erano: KU (3), Ro 52 (12), PM-Scl (13). 5 pazienti (8,3%) presentavano contemporanea positività di 2 o più MSA, frequen-

Tabella I

Ab	Goh	p	FVC	p	DLCO	p
Jo1	34,9±22,6	0,01	87,5±18,4	0,1	58,6±16,9	0,1
Ro52	23±14,7	0,14	81,7±12,8	0,02	81,2±16,2	0,32
PM-Scl	27,5±28,5	0,04	86,2±9,1	0,08	60±15,8	0,2
Mi2	2,6±2,1	0,09	91,2±2,9	0,9	76,8±9,7	0,7
SRP	0±0	0,06	90,4±4,3	0,3	54,5±17	0,2
TIF1y	3,4±2,6	0,04	109±1,2	0,03	66±7,6	0,64

te era associazione fra MSA e MAA in particolare fra JO1 e Ro52 ( $p < 0,05$ ).

Jo1, Mi-2, PM-Scl, SRP erano associati a ASS, DM, DM amiotatica e PM rispettivamente ( $p < 0,05$ ). ILD severa era associata a Jo1 ( $p < 0,05$ ). Confrontando i valori medi, Jo1, Ro 52 e PM-Scl positivi (eliminando per gli ultimi 2 dal gruppo di confronto i Jo1 positivi) presentavano valori di Goh tendenzialmente più elevati e valori di FVC e DLCO ridotti con  $p < 0,05$  per Goh nei Jo1 e PM-Scl positivi; ed FVC nei Ro52 positivi. I pazienti Mi2, SRP e TIF1gamma positivi, risultavano meno affetti di ILD con valori di Goh significativamente più bassi ( $p < 0,05$  per TIF1gamma: tabella I). TIF1gamma risultava associato con DM paraneoplastica ( $p < 0,05$ ) con valore predittivo negativo e positivo rispettivamente del 94% e 75% (OR 44,25). Erano presenti le seguenti associazioni quadro clinico-anticorpo ( $p < 0,05$ ): Jo1 con artrite e MH, KU con sclerodattilia e FdR, Mi2 ed eritema, MDA5 ed ulcere cutanee.

**Conclusioni.** MSA e MAA svolgono un importante ruolo diagnostico e di stratificazione prognostica nel paziente con MII permettendo di identificare quadri a maggior rischio di sviluppo di complicanze severe (neoplasia, ILD).

**Keywords:** *Miosite, Anticorpi miosite specifici, Interstiziopatia polmonare.*

## LA FRACTALKINA/CX3CL1(FKN) NEL DANNO MICROVASCOLARE DELLA SCLEROSI SISTEMICA (SCS)

P219

K. Stefanoniti<sup>1</sup>, C. Corinaldesi<sup>2</sup>, M. Caucci<sup>1</sup>, I. Sciarra<sup>1</sup>, N. Iannace<sup>1</sup>, M. Vasile<sup>1</sup>, C. Crescioli<sup>2</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, V. Ricciari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, UOC di Reumatologia, Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi Foro Italico di Roma

**Scopo del lavoro.** La Sclerosi Sistemica (ScS) è una malattia autoimmune severa caratterizzata da fibrosi tissutale, dalla disregolazione del sistema immunitario e dalla disfunzione vascolare. La videocapillaroscopia è un semplice strumento diagnostico che viene comunemente usato per valutare le alterazioni microvascolari nella ScS (1). La Fractalkina/Cx3CL1 (FKN) è un membro della famiglia delle chemochine CX3C ed è espressa sulle cellule endoteliali attivate dal tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) e dalla interleuchina-1 (IL-1) (2, 3). Nella ScS sembra essere espressa sulle cellule endoteliali della cute e nel tessuto polmonare e livelli aumentati di FKN sono associati con livelli più elevati di VES, con la presenza di ischemia digitale e con la severità della fibrosi polmonare e dell'ipertensione polmonare (5). Lo scopo del nostro studio è stato quello di determinare il ruolo della FKN/CX3CL1 nello sviluppo dei differenti pattern capillaroscopici.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato 39 pazienti consecutivi afferenti al nostro centro con ScS, diagnosticata secondo i criteri EULAR/ACR 2013. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, strumentale e di laboratorio. Il pattern capillaroscopico è stato suddiviso nelle forme iniziale ("early"), attivo ("active") e avanzato ("late") come precedentemente descritto (1). I livelli sierici di FKN sono stati determinati con metodica multiplex (Bioplex Luminex).

**Risultati.** Abbiamo trovato livelli sierici di FKN significativamente più elevati nei pazienti con pattern capillaroscopico iniziale e attivo ("non late" patterns) rispetto a quelli con pattern avanzato ( $355.6 \pm 176.3$  ng/ml vs  $307.2 \pm 104.2$ ;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusioni.** I nostri risultati suggeriscono che la FKN, una chemochina altamente espressa sulle cellule endoteliali attivate, sia coinvolta in fasi precoci del danno microvascolare nei pazienti con ScS, identificate con i pattern capillaroscopici iniziale e attivo. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per stabilire se la FKN possa essere considerata un utile biomarker di danno microvascolare nelle fasi precoci.

### Bibliografia

1. Cutolo M. Nailfoldvideocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
2. Fraticelli P et al. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest* 2001; 107: 1173-81.
3. Garcia GE et al. NF-kappaB-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1beta, TNF-alpha, and LPS. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 577-84.
4. Hasegawa M et al. Upregulated expression of fractalkine/CX3CL1 and CX3CR1 in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 21-8.
5. Marasini B et al. Polymorphism of the fractalkine receptor CX3CR1 and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Clinical & Developmental Immunology*, December 2005; 12: 275-9.

**Keywords:** *Sclerosi sistemica, Fractalkina, Capillaroscopia.*

**SINDROME ANTI-SINTETASI: DUE CASI DI ANTI-EJ (ANTI-GLYCYL-TRNA-SINTETASI)****P220**M. Giannini<sup>1</sup>, D. D'Abbicco<sup>2</sup>, A. Amati<sup>3</sup>, A. Rinaldi<sup>1</sup>, G. Righetti<sup>1</sup>, M. Fornaro<sup>1</sup>, N. Lacarpia<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup><sup>1</sup>Dipartimento Interdisciplinare di Medicina-Reumatologia, Università degli Studi di Bari;<sup>2</sup>Chirurgia Marinaccio, Policlinico di Bari; <sup>3</sup>Dipartimento di Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi di Bari

**Scopo del lavoro.** Le Sindromi anti-sintetasi sono subsets di miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) caratterizzate dalla positività degli anticorpi anti-sintetasi, da interstiziopatia polmonare (ILD), miosite, artrite non erosiva, fenomeno di Raynaud, febbre, mechanic's hands. Dati recenti suggeriscono che ciascuna delle specificità autoanticorpali identificate si associ ad un fenotipo di malattia: la sindrome anti-EJ sarebbe caratterizzata da esordio acuto, febbre, miosite, ILD, mechanic's hands, artrite, fenomeno di Raynaud, sclerodattilia, calcinosi cutanea, sindrome secca. Gli anti-EJ si riscontrano in meno del 3% dei pazienti con IIM. Riportiamo di seguito due casi.

**Materiali e Metodi.** Si descrive il caso di una sindrome anti-EJ refrattaria trattata con successo con Rituximab e plasmaferesi; ed il caso di una sindrome anti-EJ responsiva a micofenolato mofetile.

**Risultati. Caso 1:** donna di 41 anni, malattia esordita all'età di 21 con febbre remittente 39°C, astenia, calo ponderale, aumento di CPK (4210 UI/l), LDH (820 UI/l), transaminasi, indici di flogosi. La miosite veniva confermata alla elettromiografia (EMG) ed alla biopsia muscolare. Successiva la comparsa di fenomeno di Raynaud, facies sclerodermica con teleangectasie, gonartrite, dispnea da sforzo con riscontro TC di organizing pneumonia (OP). Escluse le ipotesi infettiva e neoplastica, veniva posta diagnosi di Polimiosite. ANA, anti-ENA, anti-dsDNA, anti-CCP, fattore reumatoide: negativi; successivo il riscontro di anticorpi anti-EJ. La paziente è stata trattata con metilprednisolone 1 mg/kg/die con progressivo tapering,

in associazione ad azatioprina, metotressato, ciclofosfamide, ciclosporina, etanercept, immunoglobuline. Ogniqualvolta la posologia dello steroide veniva ridotta sotto i 20 mg/die, si presentava flare della miosite e febbre. La remissione è stata ottenuta dopo terapia con Rituximab 375 mg/settimana per 4 settimane associato ad una seduta di plasmaferesi a settimana per 11 settimane. Attualmente la paziente assume steroide a basso dosaggio ed Azatioprina 50 mg/die: persiste la remissione clinico-laboratoristica; stabile la TC, migliorata la spirometria.

**Caso 2:** donna di 56 anni, malattia esordita acutamente un anno fa con dispnea in assenza di altri segni e sintomi. TC torace HR: quadro NSIP associato a focolai di OP. Spirometria: FVC 64%, DLCO 44%. EMG arti superiori e inferiori nella norma. Esami ematochimici: incremento della VES; enzimi muscolari nella norma; ANA negativi, positività anticorpi anti-EJ. La paziente ha assunto per un anno prednisone 25 mg/die con progressivo tapering e micofenolato mofetile 2000 mg/die. Al controllo TC e spirometria: riduzione delle aree di ground glass, assenti aree di consolidamento parenchimale; FVC: 94%, DLCO: 63%. Persiste dispnea solo per sforzi intensi.

**Conclusioni.** Le manifestazioni cliniche della sindrome anti-EJ sono proteiformi, sebbene in entrambi i casi si osservi ILD con aspetto di OP. Ulteriori segnalazioni necessitano per definirne le caratteristiche cliniche e le strategie terapeutiche.

**Keywords:** *Sindrome anti-sintetasi, Anticorpi anti-EJ, Interstiziopatia polmonare.*

**EFFICACIA DEL PROTOCOLLO DIRETTO DI SOMMINISTRAZIONE DELLE SCIG AL 20% NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE****P221**

I. Savore, V. Pedini, L. Marinangeli, A.D. Paciarini, M.G. Danieli, R. Morariu

Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti Umberto I, Ancona

**Scopo del lavoro.** La Polimiosite (PM) e la Dermatomiosite (DM) sono patologie infiammatorie sistemiche che coinvolgono principalmente il muscolo scheletrico. Sono caratterizzate da ipostenia prossimale progressiva, rash cutaneo (patognomonic della DM), e sintomi di coinvolgimento d'organo (artrite, disfgia, interstiziopatia polmonare, miocardite). Le immunoglobuline endovena (IVIg) sono efficaci e sicure nella DM e PM; più recentemente, la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline (SCIg) si è dimostrata un'ottima alternativa alla terapia endovenosa nelle forme a bassa-moderata attività di malattia. Il nostro obiettivo è verificare l'efficacia di SCIg al 20% (Hizentra®), come terapia supplementare a quella steroidea, nei pazienti con PM/DM di nuova insorgenza o con recente ricaduta.

**Materiali e Metodi.** Presentiamo sette pazienti (5 femmine e 2 maschi, età media 55 anni) affetti da PM/DM in fase moderatamente attiva, con una nuova diagnosi (4 pazienti) o recente ricaduta (3 pazienti). La diagnosi di DM/PM è stata fatta sulla base dei criteri diagnostici di Bohan e Peter. Il periodo medio di follow-up è stato di 18±3 mesi. SCIg al 20% (Hizentra®) sono state somministrate, in aggiunta allo steroide, con una pompa programmabile secondo un protocollo diretto di somministrazione (0.2-0.8 g/kg/settimana). Dopo una fase di training intraospedaliero, i pazienti hanno iniziato l'autosomministrazione a domicilio. La risposta al trattamento è stata valuta-

ta attraverso parametri clinici (modified MRC score, Ranking score modificato) e di laboratorio (livello CPK sieriche).

**Risultati.** Ad un anno dall'inizio della terapia in tutti i pazienti abbiamo documentato un incremento significativo dello score MRC e del Ranking score modificato, associati ad una normalizzazione dei livelli delle CPK sieriche. La dose giornaliera di steroide è stata ridotta in tutti i pazienti di almeno il 50% rispetto. Non sono stati descritti eventi avversi né reazioni locali nel sito di infusione.

**Conclusioni.** Hizentra® è un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata nelle miopatie infiammatorie in fase moderatamente attiva, sia in caso di nuova insorgenza che di recente ricaduta. Tale alternativa è utile in caso di fallimento della terapia standard o di controindicazioni alla terapia immunosoppressiva ed ha un'azione steroide-risparmia-trice. Nella nostra esperienza clinica abbiamo dimostrato la praticità di somministrazione, l'efficacia clinica e la buona tollerabilità delle SCIg al 20%, con un importante miglioramento dei parametri clinico-laboratoristici. È comunque necessario un lungo periodo di follow-up per documentarne l'efficacia a lungo termine.

**Keywords:** *Immunoglobuline sottocute, Dermatomiosite, Polimiosite.*

## ASSOCIAZIONE FRA I LIVELLI CIRCOLANTI DI TIROXINA E LA PRESSIONE ARTERIOSA POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DI SCLEROSI SISTEMICA

P222

G. Bagnato<sup>1</sup>, A. Fiorenza<sup>1</sup>, S. Sorbara<sup>1</sup>, C. Arcuri<sup>1</sup>, W.N. Roberts<sup>2</sup>, D. Sangari<sup>1</sup>, G. Miceli<sup>1</sup>, G. Bagnato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Messina; <sup>2</sup>University of Louisville, KY - USA

**Scopo del lavoro.** L'ipertensione arteriosa polmonare rappresenta una delle complicanze vascolari più frequenti e la più importante causa di morte nella sclerosi sistemica. I distiroidismi, soprattutto l'ipertiroidismo (1), si associano indipendentemente sia all'ipertensione arteriosa polmonare sia alla sclerosi sistemica (2). Molti case reports suggeriscono che la tireotossicosi è uno dei principali fattori nell'esacerbare l'ipertensione polmonare e che la sintomatologia migliora con il ripristino di una normale funzione tiroidea. Lo scopo dello studio è stato di valutare l'associazione fra i livelli circolanti di ormoni tiroidei e i valori di pressione arteriosa polmonare in pazienti affetti da sclerosi sistemica.

**Materiali e Metodi.** In questo studio cross-sectional sono stati arruolati 37 pazienti affetti da sclerosi sistemica, escludendo coloro affetti da disordini tiroidei (n=15), sia ipotiroidismo che ipertiroidismo. Sono stati misurati attraverso chemiluminescenza i valori sierici di tireotropina (TSH), tiroxina libera (FT4), and triiodotironina libera (FT3), anticorpi anti-tireoperoxidasi (TPOAb), anti-tireoglobulina (TgAb) e di anticorpi stimolanti il recettore del TSH. La misurazione del valore medio di pressione arteriosa polmonare è stata effettuata attraverso ecocardiografia transtoracica.

**Risultati.** 25/37 pazienti avevano valori aumentati di pressione arteriosa polmonare ( $37.8 \pm 7.2$  mmHg). La media della concentrazione sierica di FT4 era  $11.9 \pm 2.1$  (range normalità 9-16 pmol/L). Tutti i pazienti erano in eutiroidismo. I livelli sierici di FT4 hanno mostrato una significativa correlazione diretta con i valori di pressione arteriosa polmonare sia nell'intero gruppo di pazienti (n=37,  $r^2=0.20$ ,  $p<0.005$ ) sia escludendo i pazienti con valori normali di pressione arteriosa polmonare

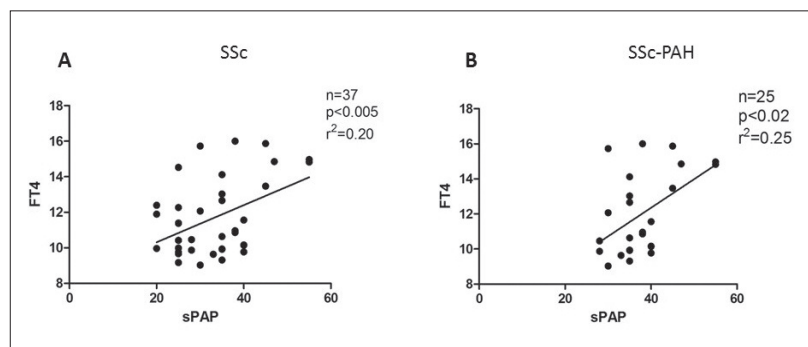
(n=25,  $r^2=0.25$ ,  $p<0.02$ ). Non sono state riscontrate altre correlazioni significative fra la pressione arteriosa polmonare e i rimanenti ormoni tiroidei.

**Conclusioni.** I nostri dati suggeriscono che i livelli circolanti di tiroxina sono più alti in pazienti con elevati valori di pressione arteriosa polmonare. La tiroxina, probabilmente attraverso l'attivazione dello specifico recettore di membrane alfavbeta3 (3), potrebbe rappresentare un modulatore cruciale nella funzione vascolare in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare associata alla sclerosi sistemica. In presenza di altre molecole stimolatorie, la tiroxina potrebbe stimolare la proliferazione e la successiva occlusione vascolare polmonare in questo gruppo di pazienti.

### Bibliografia

1. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007; 132: 793-7.
2. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Giuggioli D, Colaci M, Ferri C. Incidence of thyroid disorders in systemic sclerosis: results from a longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ; 98: E1198-202.
3. Al Hussein A, Bagnato G, Farkas L, Gomez-Arroyo J, Farkas D, Mizuno S, Kraskauskas D, Abbate A, Van Tassel B, Voelkel NF, Bogaard HJ. Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J*. 2013; 41: 104-14.

**Keywords:** Tioride, Tiroxina, Ipertensione polmonare.



**Figure 1 A-B** - Linear regression analysis shows that free thyroxine (FT4) serum levels are directly associated with systolic pulmonary arterial pressure (sPAP), measured by echocardiography, both in the entire group of patients affected by systemic sclerosis (A) and also when considering only patients affected by pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis (B).

## DROPPED HEAD SYNDROME: UNA RARA MANIFESTAZIONE D'ESORDIO NELLA SCLEROMIOSITE

P223

C. Gelardi, I. Savore, F. Lupidi, F. Logullo, M.G. Danieli, R. Morariu  
 Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti Umberto I, Ancona

**Scopo del lavoro.** La sindrome della testa cadente (o “dropped-head syndrome”) è rappresentata da una severa ipostenia dei muscoli estensori del collo. Può manifestarsi come segno di esordio in diverse malattie neuromuscolari, quali la miastenia gravis, le malattie del motoneurone e le miopatie infiammatorie. Tra queste ultime vi è la scleromiosite, caratterizzata dalla sovrapposizione di una miopatia infiammatoria idiopatica con la sclerosi sistemica. Descriviamo tre casi di dropped head syndrome, come rara manifestazione d'esordio di una scleromiosite.

**Materiali e Metodi.** Tre pazienti donne (74, 56 e 68 anni), sono giunte alla nostra osservazione per difficoltà nel mantenere eretto il capo, associata a lieve disfagia per solidi e liquidi e alla presenza di fenomeno di Raynaud.

**Risultati.** L'esame obiettivo generale era nei limiti di norma, esclusa la presenza di microstomia e sclerodattilia, mentre la valutazione neurologica ha mostrato un'atrofia con ipostenia dei muscoli estensori del capo (F4- della scala MRC) e una lieve ipostenia prossimale degli arti (F4+ della scala MRC). Tra gli altri accertamenti l'angioscopia percutanea ha documentato uno scleroderma pattern, mentre l'RX del torace ha mostrato un ispessimento della trama interstiziale con prove spirometriche nei limiti di norma. Agli esami di laboratorio coesistevano un moderato rialzo della creatin-fosfochinasi, CK, (>500 U/l in tutte le pazienti) e della lattico-deidrogenasi, LDH, (>350 U/l in tutte le pazienti), associati in due pazienti a positività degli autoanticorpi Pm/SCI. La funzionalità tiroidea, gli

anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, i markers tumorali sono risultati nella norma. La valutazione è stata completata con lo studio elettromiografico e la biopsia muscolare che hanno riportato segni di severa miopatia infiammatoria. La prima paziente, vista la coesistenza di artrite reumatoide, è stata trattata con tocilizumab e steroide per os. La seconda paziente, in considerazione di una pregressa storia di neoplasia, non ha ricevuto terapia immunosoppressiva. È stata quindi trattata con immunoglobuline per via endovenosa e successivamente per via sottocutanea, per la scarsa compliance in paziente con severa cardiopatia dilatativa. L'ultima paziente ha prontamente risposto alla terapia steroidea per os ed è stata quindi lasciata con terapia di mantenimento con immunoglobuline sottocute. Dopo 4 mesi di terapia tutte e tre le pazienti hanno riportato miglioramento dell'ipostenia dei muscoli erettori del collo e anche della disfagia associate a normalizzazione degli indici di citonecrosi muscolare. La seconda paziente è successivamente deceduta per shock cardiogeno.

**Conclusioni.** La sindrome della testa cadente può rappresentare un raro segno di esordio di scleromiosite. Un approccio multidisciplinare (neurologo, reumatologo, internista) è necessario per riconoscere e trattare prontamente questa condizione ed evitare sequele invalidanti e complcanze.

**Keywords:** *Dropped head syndrome, Sclerosi sistemica, Poliomiosite.*

## LIVELLI SIERICI DI MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN 1 (MCP-1), INTERFERON GAMMA-INDUCED PROTEIN 10 (IP-10), E INTERLEUCHINA-10 (IL-10) IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P224

I. Sciarra<sup>1</sup>, C. Corinaldesi<sup>2</sup>, M. Vasile<sup>1</sup>, K. Stefanantoni<sup>1</sup>, M. Caucci<sup>1</sup>, C. Crescioli<sup>2</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, V. Ricciari<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Università Sapienza, Roma; <sup>2</sup>Università Foro Italico, Roma

**Scopo del lavoro.** Nella patogenesi della Sclerosi Sistemica (ScS) sono coinvolti meccanismi immunologici complessi che comprendono sia l'immunità innata che adattativa. Tra le numerose chemochine e citochine che sono state studiate, MCP-1 sarebbe in grado di polarizzare la risposta infiammatoria verso un fenotipo profibrotico; IP-10 sembrerebbe contribuire alla progressione della vasculopatia per la sua attività angiostatica, e l'incremento di IL-10 correlerebbe con un impegno cutaneo più esteso e con la presenza di fibrosi polmonare. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli sierici di tali citochine in un gruppo di pazienti affetti da ScS, e le eventuali associazioni con le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo arruolato 43 pazienti affetti da ScS, classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2013, e 15 controlli sani comparabili per età e sesso. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti e prelievi di sangue per dosare i livelli sierici di MCP-1, IP-10, IL-10, tramite metodo Multiplex (kit Milliplex Map). L'analisi statistica è stata condotta con il test di Mann-Whitney, il test esatto di Fisher ed il coefficiente di correlazione di Spearman.

**Risultati.** Il gruppo di pazienti comprendeva 39 donne e 4 uomini, con età mediana di 66 anni e durata mediana di malattia di 10 anni. 13 pazienti (30,2%) presentavano una forma diffusa e 30 (69,7%) una forma limitata di malattia. 21 (48,8%) era-

no anticentromero (ACA) positivi e 13 (30,2%) anti-Sc170 positivi; 1 solo paziente era positivo per gli anti-RNA polimerasi III. In 6 pazienti (14%) la malattia era in fase attiva secondo lo score EScSGDAI (punteggio maggiore o uguale a 3). I livelli sierici di MCP1 risultavano significativamente aumentati nei pazienti rispetto ai controlli (mediana 791.53 pg/ml vs 100.4, p<0,0001) mentre i livelli sierici di IP10 risultavano significativamente ridotti (mediana 751.43 pg/ml vs 1248, p=0,0024). I livelli sierici di IL10 erano aumentati nei pazienti, ma non in modo statisticamente significativo (mediana 7.04 pg/ml vs 0.71, p=0,16). Non sono emerse associazioni significative tra i livelli delle citochine e le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti.

**Conclusioni.** I nostri risultati mostrano un'alterata espressione delle citochine MCP-1, IP-10, IL-10 nei pazienti affetti da ScS. L'aumentata espressione di MCP1 e, seppur in modo non statisticamente significativo, anche di IL-10, entrambe citochine profibrotiche, insieme ai bassi livelli di IP-10, citochina maggiormente coinvolta nella sofferenza del microcircolo, potrebbero essere in accordo con la lunga durata di malattia dei nostri pazienti. Saranno opportuni ulteriori studi, su casistiche selezionate, per definirne il reale ruolo nella patogenesi della ScS.

**Keywords:** *Sclerosi sistemica, Citochine, Chemochine.*



## ARTRITE ISOLATA COME MANIFESTAZIONE DI ESORDIO NELLA SINDROME ANTISINTETASICA P225 ANTI JO-1 POSITIVA: RISULTATI DA UNO STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO

C. Scirè<sup>1</sup>, L. Nuño<sup>2</sup>, R. Caporali<sup>3</sup>, M. Govoni<sup>4</sup>, F.J. Lopez Longo<sup>5</sup>, F. Franceschini<sup>6</sup>, R. Neri<sup>7</sup>, S. Castañeda<sup>8</sup>, W.A. Sifuentes Giraldo<sup>9</sup>, F. Iannone<sup>10</sup>, E. Fusaro<sup>11</sup>, G. Paolazzi<sup>12</sup>, R. Pellerito<sup>13</sup>, A. Schwarting<sup>14</sup>, L.A. Saketkoo<sup>15</sup>, N. Ortego-Centeno<sup>16</sup>, L. Quartuccio<sup>17</sup>, E. Bartoloni Bocchi<sup>18</sup>, C. Specker<sup>19</sup>, T.P. Murcia<sup>20</sup>, R. La Corte<sup>4</sup>, F. Furini<sup>4</sup>, V. Foschi<sup>4</sup>, K. Triantafyllidis<sup>21</sup>, J. Bachiller Corral<sup>9</sup>, P. Airò<sup>6</sup>, I. Cavazzana<sup>6</sup>, M. Giannini<sup>10</sup>, S. Barsotti<sup>7</sup>, R. Vitetta<sup>13</sup>, A. Russo<sup>13</sup>, G. Bajocchi<sup>22</sup>, E. Bravi<sup>23</sup>, G. Barausse<sup>12</sup>, R. Bortolotti<sup>12</sup>, C. Selmi<sup>24</sup>, S. Parisi<sup>11</sup>, F. Salaffi<sup>25</sup>, C. Montecucco<sup>1</sup>, M. A. González-Gay<sup>20</sup>, L. Cavagna<sup>1</sup> on Behalf of AENEAS

(American and European Network of Antisynthetase Syndrome) collaborative group

<sup>1</sup>Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milano; <sup>2</sup>Zervicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ES; <sup>3</sup>Division of Rheumatology, University and Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>4</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, University of Ferrara; <sup>5</sup>Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ES; <sup>6</sup>Rheumatology Unit, University and AO Spedali Civili, Brescia; <sup>7</sup>Division of Rheumatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; <sup>8</sup>Rheumatology Department, Hospital Universitario de la Princesa, IIS Princesa, Madrid, ES; <sup>9</sup>Department of Rheumatology, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ES; <sup>10</sup>Interdisciplinary Department of Medicine (DIM), Rheumatology Unit, University of Bari; <sup>11</sup>Rheumatology Department, Città della Salute e della Scienza, Torino; <sup>12</sup>Rheumatology Unit, Santa Chiara Hospital, Trento; <sup>13</sup>Division of Rheumatology, Mauriziano Hospital, Turin; <sup>14</sup>Department of Internal Medicine, Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital Johannes-Gutenberg, Mainz, DE; <sup>15</sup>Tulane University Lung Center Tulane/UMC Scleroderma and Sarcoidosis Patient Care and Research Center New Orleans, LA, USA; <sup>16</sup>Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, ES; <sup>17</sup>Clinic of Rheumatology, Department of Medical and Biological Sciences (DSMB), Santa Maria della Misericordia Hospital, Udine; <sup>18</sup>Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; <sup>19</sup>Department for Rheumatology and Clinical Immunology, St. Josef Krankenhaus, University Clinic, Essen, DE; <sup>20</sup>Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, ES; <sup>21</sup>ACURA Rheumatology Center, Bad Kreuznach, DE; <sup>22</sup>Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, S. Maria Hospital-IRCCS, Reggio Emilia; <sup>23</sup>Rheumatology Unit, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; <sup>24</sup>Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Research Hospital, Rozzano, MI; <sup>25</sup>Rheumatology Department, Polytechnic University of Marche, C. Urbani Hospital, Jesi, AN

**Scopo del lavoro.** Caratterizzare clinicamente l'evoluzione dei pazienti affetti da sindrome antisintetetica (SAS) anti Jo-1 positiva che all'esordio hanno presentato un'artrite isolata.

**Materiali e Metodi.** Studio multicentrico e retrospettivo con raccolta dei dati clinici, laboratoristici e strumentali di pazienti affetti da SAS anti Jo-1 positiva. Identificazione dei pazienti con un esordio caratterizzato da artrite isolata, in assenza pertanto di interessamento muscolare (elevazione indici miolisi + alterazioni elettromiografiche tipiche e/o biopsia muscolare congrua) e polmonare (prove di funzionalità respiratoria e/o TC ad alta risoluzione del polmone). Regolare screening per rilevare la comparsa di interstiziopatia polmonare e di interessamento muscolare.

**Risultati.** Da una coorte complessiva di 243 pazienti, in 58 casi (24%) abbiamo identificato un esordio con artrite isolata. Le

caratteristiche dei pazienti sono state riportate nella tabella I. Nella maggior parte dei casi l'artrite all'esordio era poliarticolare e simmetrica (71%), spesso fattore reumatoide (FR) (39%), più raramente anti peptidi citrullinato ciclico (ACPA) (28%) positiva e erosiva (35%). Tutti i pazienti con poliartrite simmetrica all'esordio soddisfacevano i criteri classificativi ACR del 1987 per l'artrite reumatoide. Non abbiamo identificato variabili associate alla presenza di erosioni, anche se abbiamo rilevato un minimo trend verso a significatività per il FR e gli ACPA nei pazienti con poliartrite simmetrica (rispettivamente  $p=0.096$  e  $0.094$ ) (dati non inclusi). Se il 47% dei pazienti era anti-Ro positivo, solo il 34.5% aveva manifestazioni come fenomeno di Raynaud, mani da meccanico e febbre. Alla fine del follow-up (mediana 84 mesi, range interquartile 58-151) il 91% dei pazienti ha presentato ulteriori manifesta-

Tabella I - Principali caratteristiche dei pazienti all'esordio e durante il follow-up \*test t di student per dati non appaiati (se varianza uguale) o test di Welch (se varianza differente). Altri: Chi quadrate.

Caratteristiche dei pazienti all'esordio e evoluzione	Poliartrite simmetrica	Artrite oligoarticolare/asimmetrica	p
Numero (%)	41 (71)	17 (29)	1
Età in anni all'esordio (mediana e range interquartile)	54 (42-60.5)	55 (43-67)	0.513*
Ritardo diagnostico in mesi (mediana e range interquartile)	13 (5-40)	12 (7-40)	0.864*
Rapporto maschi/femmine	8/33	5/12	0.633
Pazienti soddisfacenti i criteri classificativi ACR 1987 per l'artrite reumatoide (%)	41 (100)	0 (100)	<0.001
Pazienti IgM-RF positivi/pazienti valutati (%)	15/41 (37)	7/16 (44)	0.844
Pazienti ACPA positivi/pazienti valutati (%)	11/34 (32.5)	2/13 (15)	0.424
Pazienti anti-Ro positivi (%)	19 (46.5)	8 (47)	0.811
Febbre (%)	5 (12)	0 (0)	0.321
Mani da meccanico (%)	6 (15)	2 (12)	0.900
Fenomeno di Raynaud (%)	10 (24)	5 (29.5)	0.946
Erosioni articolari/pazienti con Rx disponibili (%)	16/40 (40)	4/17 (23.5)	0.374
Comparsa di interessamento muscolare (%)	28 (68)	10 (59)	0.699
Tempo di comparsa dell'interessamento muscolare in mesi (mediana, range interquartile)	25.5 (8-56)	12 (8-36)	0.303*
Interstiziopatia polmonare (%)	35 (85.5)	13 (76.5)	0.664
Comparsa dell'interstiziopatia polmonare dell'interessamento muscolare (%)	27 (66)	6 (35)	0.065
Tempo di comparsa dell'interstiziopatia polmonare e dell'interessamento muscolare in mesi (mediana, range interquartile)	36 (12-61.5)	27 (12-60)	0-690*

Tabella II - Associazione tra caratteristiche all'esordio e successiva comparsa di interessamento muscolare polmonare.

	Interessamento muscolare		Interessamento polmonare	
	Odds ratio cruda (95% IC)	Odds ratio aggiustata (95% IC)*	Odds ratio cruda (95% IC)	Odds ratio aggiustata (95% IC)*
Età (anni)	0.97 (0.94-1.01)	-	0.99 (0.95-1.04)	-
Sesso maschile	0.80 (0.22-2.87)	-	3.00 (0.34-26.19)	-
Durata di malattia (mesi)	0.99 (0.98-1.01)	0.99 (0.98-1.01)	1.03 (0.99-1.07)	1.03 (0.99-1.08)
FR	1.77 (0.55-5.65)	1.71 (0.52-5.56)	2.50 (0.46-13.31)	2.42 (0.44-13.14)
ACPA	2.06 (0.47-8.92)	2.05 (0.46-9.14)	2.57 (0.27-23.73)	2.57 (0.27-23.97)
Anti-Ro	0.31 (0.10-0.97)	0.31 (0.10-1.00)	2.33 (0.53-10.10)	2.61 (0.58-11.62)
Artrite oligoarticolare o asimmetrica	0.66 (0.20-2.13)	0.69 (0.21-2.28)	0.55 (0.13-2.29)	0.51 (0.11-2.19)

FR: fattore reumatoide; ACPA: anticorpi anti peptide citrullinato ciclico; \*per età genere.

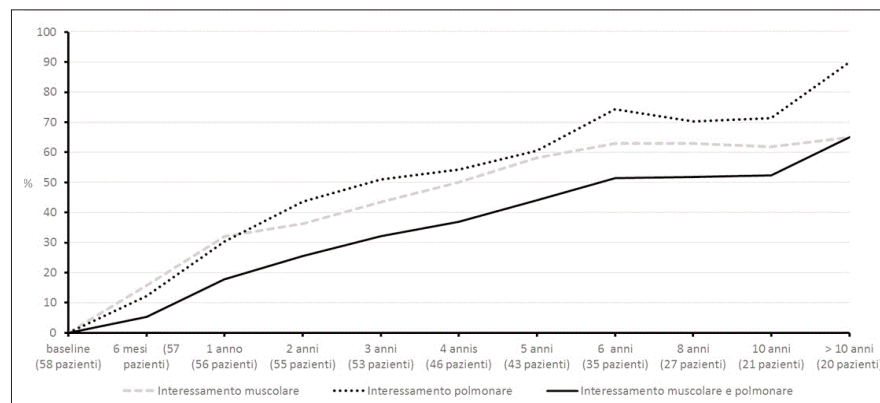


Figure 1 - Prevalenza nel corso del tempo dei pazienti con interessamento muscolare, polmonare e entrambi.

zioni (65.5% interessamento muscolare, 83% interstiziopatia polmonare, 57% entrambi), anche in due step differenti: il primo a 14 mesi dall'esordio (range interquartile 8-42) e il secondo a 26 mesi (range interquartile 12-62.5) dalla prima progressione. Nella figura 1 è raffigurata la prevalenza di interstiziopatia polmonare e di interessamento muscolare nel corso del follow-up. Non sono state identificate variabili che se presenti all'esordio aumentassero il rischio di comparsa di interessamento muscolare e polmonare. La comparsa di una forma completa erano tendenzialmente più frequente nelle poliartriti simmetriche, anche se non in modo statisticamente significativo (Tab. II).

**Conclusioni.** Considerando l'elevato rischio di comparsa di miosite e di interstiziopatia polmonare, la SAS è una possibilità diagnostica che deve essere attentamente valutata in tutti i pazienti con artrite isolata, anche quando sembra più che probabile la presenza di un'artrite reumatoide.

#### Bibliografia

1. Imbert-Masseau A, et al. Joint Bone Spine 2003; 70: 161-168.
2. Arnett FC, et al. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-324.
3. Cavagna L, et al. Arthritis Rheum 2014; 66: S550.

**Keywords:** Anticorpi anti Jo-1, Esordio, Artrite isolata.

## ANALISI SIEROLOGICA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA CON METODO IMMUNOENZIMATICO ELIATM CTD SCREEN PHADIA AB E CORRELAZIONI CLINICHE. ESPERIENZA MONOCENTRICA.

P226

M. Priora, T. Manetta, M. Scarati, S. Parisi, M. Bruzzone, C.L. Peroni, G. Mengozzi, E. Fusaro  
AOU Città Della Salute e della Scienza, Torino

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una connettivopatia progressiva a patogenesi autoimmune che causa danno vascolare, flogosi sistemica, fibrosi cutanea e degli organi interni. L'importanza diagnostica degli anticorpi (Ab) SSc-correlati è ormai riconosciuta, come confermato dalla loro inclusione nei criteri classificativi per la SSc ACR/EULAR 2013. Una serie di studi ha riportato tassi variabili di prevalenza di Ab in diverse aree geografiche, a dimostrazione del ruolo eziopatogenetico che riveste la genetica e l'ambiente. La disponibilità di nuovi test sierologici più specifici nella pratica clinica ha permesso di indagare meglio, su larga scala, le correlazioni tra Ab e manifestazioni cliniche.

Lo scopo del lavoro è stato quello di analizzare il profilo sie-

rologico dei pazienti (pz) afferenti al nostro Centro mediante il nuovo saggio immunoenzimatico EliaTMCTD Screen Phadia AB, Uppsala, Sweden, in grado di rilevare la presenza di 16 Ab (tra cui anti-ds DNA, antiRo52, antiRo60, antiSS-B, antiSc170, antiCENP-B, anti-fibrillar, antiMi-2, anti-Sm, antiU1sn-RNP, antiRNP70, antiPm/Sc1100, antiPCNA, antiJo-1, antiRibosomal-P, antiRNA-Polymerase-III), numero maggiore rispetto alla precedente metodica disponibile.

L'analisi sierologica, eseguita su 106 pz caucasici affetti da SSc, è stata successivamente correlata con le loro caratteristiche cliniche. I dati clinici sono stati raccolti dalle schede EU-STAR, compilate sulla base degli esami di screening annuali cui i nostri pz vengono sottoposti. Analisi statistiche sono sta-

Tabella I - Profilo anticorpale e coinvolgimento d'organo nei pz SSc (n=106).

Anticorpi	ILD (n=42) 39,6%	PAH (n=16) 15,1%	Renale (n=7) 6,6%	Muscolo-scheletrico (n=40) 37,7%	Gastrointestinale (n=60) 56,6%	Cardiaco (n=14) 13,2%
ANA (n=106)	41 (38,7%)	16 (15,1%)	5 (5,7%)	40 (37,7%)	59 (55,7%)	13 (12,3%)
Anti Scl170	21 (19,8%)	6 (5,6%)	3 (2,8%)	12 (11,3%)	17 (16%)	7 (6,6%)
Anti CENP-B	4 (3,7%)	0	1 (0,9%)	20 (18,9%)	34 (32%)	0
Anti dsDNA	3 (2,8%)	0	0	3 (2,8%)	1 (0,9%)	0
AntiRo52	7 (6,6%)	5 (4,7%)	1 (0,9%)	10 (9,4%)	8 (7,5%)	1 (0,9%)
AntiRo60	3 (2,8%)	0	0	2 (1,9%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)
Anti-SSB	2 (1,9%)	0	0	2 (1,9%)	2 (1,9%)	0
Anti U3RNP	0	0	0	0	0	0
AntiMi2	0	0	0	0	0	0
AntiRNP70	0	0	0	0	1 (0,9%)	0
AntiSm	0	0	0	0	0	0
AntiU1RNP	2 (1,9%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	5 (4,7%)	1 (0,9%)
AntiPm/Scl100	1 (0,9%)	0	0	1 (0,9%)	0	0
AntiPCNA	0	0	0	0	0	0
AntiJo1	0	0	0	0	0	0
AntiRibosomalP	0	0	0	0	0	0
AntiRNAPol. III	1 (0,9%)	0	0	1 (0,9%)	0	0

ILD: interstiziopatia polmonare; PAH: ipertensione arteriosa polmonare.

te condotte utilizzando il X<sup>2</sup> test, il test T Student e ANOVA, oltre che il Test di Wilcoxon e il test di Kruskal-Wallis.

Il 29,2% presentava la forma diffusa(dc), il 56,6% quella limitata(lc), e il 14,2% una connettivite overlap. Il 47,2% ha avuto interessamento polmonare; il 6,6% renale, il 36,8% muscoloscheletrico, il 64,2% gastrointestinale, e il 13,2% cardiovascolare. ANA positività è stata riscontrata nel 96,2%. Come previsto, gli AntiScl170 e gli AntiCENP-B correlano rispettivamente con i subset dcSSc e lcSSc (p<0,05). Gli AntiRo52 e gli AntiU1RNP correlano col subset overlap (p<0,05). I dati sierologici correlati alle manifestazioni cliniche sono presentati in Tabella I. Gli AntiCENP-B hanno dimostrato un effetto protettivo nei confronti della fibrosi polmonare e delle ulcere cutanee. AntiScl170 è risultato correlare col coinvolgimento cardiaco (aritmie, pericardite, miocardite) e la presenza di antiU1RNP con le ulcere cutanee. La

prevalenza di tutti gli altri Ab testati, non è correlabile con determinate manifestazioni cliniche, probabilmente per l'esiguità del campione esaminato. La disponibilità di più specifiche tecniche sierologiche utilizzabili nella pratica clinica consente uno studio più specifico del quadro anticorpale dei pz affetti da SSc. Un'analisi sierologica sistematica pone le basi per indagare le differenze geoeconomiche e ricercare l'eziopatologia di fattori ambientali/genetici; dettagliate correlazioni cliniche su larga scala con tali metodiche potranno favorire un miglior inquadramento diagnostico e prognostico della SSc.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Ana screening, Coinvolgimento d'organo.

## LA VALUTAZIONE VIDEOCAPILLAROSCOPICA A BREVE TERMINE POTREBBE NON RISPPECCHIARE I CAMBIAMENTI DELLE ULCERE DIGITALI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P228

C. Bruni<sup>1</sup>, T. Ngcozana<sup>2</sup>, F. Braschi<sup>1</sup>, T. Barskova<sup>1</sup>, G. Piemonte<sup>1</sup>, L. Benelli<sup>1</sup>, L. Tofani<sup>3</sup>, C.P. Denton<sup>2</sup>, D.E. Furst<sup>4</sup>, M. Matucci Cerinic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of experimental and clinical medicine, division of Rheumatology, University of Florence;

<sup>2</sup>Centre for Rheumatology and Connective Tissue Diseases, UCL Division of Medicine, London, UK;

<sup>3</sup>Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health, University of Florence; <sup>4</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of California, Los Angeles, CA - USA

**Scopo del lavoro.** La videocapillaroscopia periungueale (NVC) è uno strumento utile per valutare il danno microvascolare in pazienti con sclerosi sistemica(SSc), con dati recenti che hanno mostrato l'abilità di prevedere lo sviluppo di ulcere digitali(DU); in particolare, la valutazione semi-quantitativa è stata proposta come strumento prognostico per ulcere digitali future, oltre a mostrare associazione tra stadi avanzati di perdita capillare e lesioni trofiche digitali in circa 50% di pazienti con SSc. Lo scopo dello studio è la valutazione del cambiamento della prevalenza di alterazioni microvascolari e loro possibile correlazione con outcome measures sia per il paziente che per il clinico e con i cambiamenti di caratteristiche DU-correlate.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati pazienti classificati co-

me SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013 che presentavano almeno una DU e seguiti presso l'Ambulatorio Vulnologico del Dipartimento di Reumatologia dell'Ospedale Universitario Careggi (Firenze) o del Dipartimento di Reumatologia del Royal Free Hospital (Londra). I pazienti sono stati valutati con patient-reported outcomes (PROs, quali HAQ-DI, UKFS, Cochin scale, VAS per lo stato della DU, per lo stato generale di malattia e per il dolore) e clinician-reported outcomes (CROs - quale la VAS per lo stato della DU) al baseline e dopo 16 settimane(o fino al tempo di completa guarigione dell'ulcera, se verificatosi prima del termine dello studio); durante ogni visita è stato registrato il numero delle DU, l'insorgenza di nuove DU, presenza di gangrena, infezione, necessità di ospedalizzazione o procedure chirurgiche, uso di analgesici. Durante le

Tabella I - Baseline correlations between microvascular alterations, patient reported outcome, clinician evaluation of digital ulcer status and digital ulcers-related parameters.

		HAQ-DI					Patient	Patient	Patient	Physician	DU					
		HAQ-DI	hand	COCHIN	UKFS	VAS-Pain	VAS-SSc	VAS DU	VAS-DU	number	New DU	Gangrene	Surgery	Infection	Hospitalization	Painkillers
Enlarged capillaries	Spearman Rho	-0.141	-0.200	-0.054	-0.155	-0.177	-0.090	-0.091	0.185	-0.304	-0.203	-0.062	0.265	0.116	0.265	0.069
	p	0.502	0.338	0.798	0.459	0.398	0.667	0.666	0.376	0.140	0.330	0.767	0.200	0.580	0.200	0.742
Giant capillaries	Spearman Rho	-0.177	-0.177	-0.285	-0.126	-0.142	-0.086	-0.003	0.073	-0.342	-0.220	-0.157	0.157	0.127	0.157	0.069
	p	0.397	0.397	0.167	0.548	0.499	0.683	0.989	0.729	0.094	0.925	0.454	0.454	0.545	0.454	0.743
Micro-haemorrhages	Spearman Rho	-0.136	-0.168	-0.052	-0.125	-0.067	-0.314	-0.003	-0.339	0.288	0.215	-0.208	-0.208	-0.233	-0.208	<b>-0.414</b>
	p	0.517	0.423	0.804	0.551	0.750	0.126	0.988	0.098	0.163	0.301	0.318	0.318	0.261	0.318	0.040
Ramified capillaries	Spearman Rho	0.246	0.149	0.343	0.226	0.206	0.222	0.262	0.141	-0.284	-0.364	0.061	0.289	0.133	0.289	-0.389
	p	0.235	0.477	0.093	0.277	0.324	0.287	0.205	0.502	0.169	0.073	0.773	0.161	0.525	0.161	0.055
Capillary disorganization	Spearman Rho	0.119	0.052	0.090	-0.090	-0.041	-0.106	0.015	-0.002	<b>0.398</b>	0.305	-0.363	-0.111	-0.296	-0.111	-0.216
	p	0.570	0.803	0.667	0.670	0.845	0.615	0.942	0.991	0.049	0.138	0.074	0.599	0.151	0.599	0.299
Avascular areas	Spearman Rho	0.253	0.271	0.104	0.212	-0.175	0.120	0.029	-0.160	0.102	0.144	-0.125	-0.125	-0.341	-0.125	-0.248
	p	0.222	0.191	0.622	0.309	0.403	0.567	0.890	0.445	0.628	0.493	0.553	0.553	0.095	0.553	0.232

Tabella II - Correlations between baseline to follow-up variations of microvascular alterations, patient reported outcome, clinician evaluation of digital ulcer status and digital ulcers-related parameters.

		HAQ-DI					Patient	Patient	Patient	Physician	DU					
		HAQ-DI	hand	COCHIN	UKFS	VAS-Pain	VAS-SSc	VAS DU	VAS-DU	number	New DU	Gangrene	Surgery	Infection	Hospitalization	Painkillers
Enlarged capillaries	Spearman Rho	<b>-0.434</b>	<b>-0.509</b>	<b>-0.485</b>	-0.243	<b>-0.534</b>	-0.028	<b>-0.515</b>	0.278	-0.161	-0.008	-0.050	0.250	0.337	0.050	0.202
	p	0.029	0.008	0.013	0.244	0.005	0.894	0.008	0.180	0.447	0.712	0.816	0.816	0.100	0.816	0.336
Giant capillaries	Spearman Rho	0.218	0.229	-0.102	0.310	0.083	-0.009	0.078	0.044	<b>-0.528</b>	-0.330	-0.084	0.084	0.118	0.084	-0.375
	p	0.298	0.274	0.632	0.133	0.696	0.968	0.714	0.837	0.006	0.108	0.694	0.694	0.577	0.694	0.065
Micro-haemorrhages	Spearman Rho	0.116	0.106	0.297	0.149	0.157	<b>0.422</b>	0.012	0.225	-0.182	0.327	0.069	0.069	-0.183	0.069	-0.231
	p	0.585	0.619	0.151	0.483	0.458	0.035	0.954	0.284	0.389	0.111	0.746	0.746	0.384	0.746	0.269
Ramified capillaries	Spearman Rho	0.221	0.206	-0.048	0.071	0.197	-0.171	0.369	-0.073	-0.095	-0.046	-0.017	-0.017	-0.139	-0.017	-0.264
	p	0.291	0.326	0.821	0.739	0.350	0.418	0.069	0.731	0.723	0.830	0.938	0.938	0.512	0.938	0.204
Capillary disorganization	Spearman Rho	0.047	0.432	-0.143	0.149	0.030	-0.106	0.036	0.034	0.230	0.109	-0.097	0.259	-0.127	0.259	0.043
	p	0.825	0.839	0.499	0.481	0.887	0.616	0.865	0.873	0.272	0.609	0.647	0.213	0.549	0.213	0.838
Avascular areas	Spearman Rho	0.032	0.021	0.087	-0.013	0.016	0.195	0.107	-0.109	0.117	0.164	-0.050	-0.050	0.075	-0.050	-0.047
	p	0.881	0.922	0.683	0.953	0.941	0.354	0.615	0.608	0.582	0.437	0.815	0.815	0.725	0.815	0.825

due valutazioni è stata eseguita NVC e le immagini sono state analizzate quantizzando micro-emorragie, mega-capillari, ectasie capillari irregolari, ramificazioni capillari, disorganizzazione capillare e perdita di capillari secondo il grado di prevalenza, come segue: 0 = assente; 1 = da 0 a 33%; 1 = da 33 a 66%; 3 = oltre 66%. Le correlazioni tra outcome measures e le variazioni delle DU sono state testate tramite lo Spearman correlation test.

**Risultati.** Venticinque pazienti con SSc (4 maschi, età media 61anni, media 11anni dalla diagnosi) sono stati arruolati. Al baseline non c'era alcuna correlazione significativa tra CROs e PROs, mentre c'era solo una bassa correlazione positiva statisticamente significativa tra numero DU e disorganizzazione capillare e una bassa correlazione negativa tra micro-emorragie e uso di analgesici. Tali correlazioni non si confermavano ana-

lizzando il cambiamento tra baseline e follow-up, dove si osservava correlazione negativa tra capillari irregolarmente ectasici e la maggioranza dei PROs; inoltre, il cambiamento del numero delle DU mostrava correlazione negativa con i cambiamenti della prevalenza dei mega-capillari, possibilmente rispecchiando il peggioramento del danno microvascolare.

**Conclusioni.** NVC è utile per valutare i pazienti con SSc e prevedere lo sviluppo di DU, ma potrebbe non rispecchiare i cambiamenti a breve termine dello stato delle DU; una valutazione a più lungo termine potrebbe essere più appropriata nel monitorare le alterazioni microvascolari in pazienti con DU SSc correlate.

**Keywords:** Ulcere digitali, Videocapillaroscopia, Outcome measures.

## I PATIENT-REPORTED OUTCOMES RISPECCHIANO I CAMBIAMENTI DELLE ULCERE DIGITALI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA P229

C. Bruni<sup>1</sup>, T. Ngcozana<sup>2</sup>, F. Braschi<sup>1</sup>, G. Piemonte<sup>1</sup>, L. Benelli<sup>1</sup>, L. Tofani<sup>3</sup>, C.P. Denton<sup>2</sup>, D.E. Furst<sup>4</sup>, M. Matucci Cerinic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of experimental and clinical medicine, division of Rheumatology, University of Florence; <sup>2</sup>Centre for Rheumatology and Connective Tissue Diseases, UCL Division of Medicine, London, UK; <sup>3</sup>Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health, University of Florence; <sup>4</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of California, Los Angeles, CA - USA

**Scopo del lavoro.** Le ulcere digitali (DU) rappresentano una complicanza clinica severa in pazienti con sclerosi sistemica (SSc), determinando un forte peggioramento della qualità della vita e potenzialmente conducendo a importanti complicanze quali infezioni, gangrene, osteomielite ed amputazioni. Oggigiorno, numerose misurazioni possono essere utilizzate per valutare i pazienti con SSc, tra cui l'Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) per la disabilità, l'UK scleroderma functional score (UKFS) e la scala di Cochin per la funzionalità della mano, le scale analogiche visive (VAS) per quantificare il dolore, stato generale di malattia, stato della DU (usati come Patient Reported Outcome-PROs) e la VAS per lo stato delle DU (come Clinician-Reported Outcome-CROs).

Lo scopo dello studio è valutare la possibile correlazione tra CROs e PROs e come i cambiamenti delle outcome measures menzionate sopra possano rispecchiare le variazioni di diffe-

renti parametri riferiti allo stato della DU in pazienti con sclerosi sistemica.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati nello studio pazienti con SSc (secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2013), che presentavano almeno una DU e seguiti presso l'Ambulatorio Vulnologico del Dipartimento di Reumatologia dell'Ospedale Universitario Careggi (Firenze) o del Dipartimento di Reumatologia del Royal Free Hospital (Londra). I pazienti sono stati valutati con HAQ-DI, UKFS, Cochin scale, VAS per dolore, stato della DU e valutazione generale di malattia, oltre alla VAS per la DU compilata dal clinico, al baseline e ogni 4 settimane, per un massimo di 16 settimane o fino alla guarigione completa delle DU (se verificatasi prima del termine dello studio); durante ogni visita, venivano registrati il numero delle DU, la comparsa di nuove DU, la presenza di gangrena, infezioni, necessità di ospedalizzazione o di procedure

Tabella I - Baseline correlations between patient reported outcome, clinician evaluation of digital ulcer status and digital ulcers-related parameters.

		HAQ-DI			Patient	Patient	Patient	Physician DU								
		HAQ-DI	hand	COCHIN	UKFS	VAS-Pain	VAS-SSc	VAS DU	VAS-DU	number	New DU	Gangrene	Surgery	Infection	Hospitalization	Painkillers
HAQ-DI	Spearman Rho	x	<b>0,982</b>	<b>0,761</b>	<b>0,896</b>	<b>0,453</b>	<b>0,725</b>	<b>0,576</b>	<b>0,436</b>	<b>0,361</b>	.181	-.090	-.030	.295	.107	.253
	p	x	<0,001	<0,001	<0,001	.002	<0,001	<0,001	.003	.016	.241	.561	.847	.052	.488	.097
HAQ-DI	Spearman Rho	<b>0,982</b>	x	<b>0,767</b>	<b>0,876</b>	<b>0,48</b>	<b>0,705</b>	<b>0,579</b>	<b>0,441</b>	<b>0,386</b>	.179	-.078	-.042	.296	.129	.265
	p	<0,001	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.003	.010	.246	.614	.786	.051	.404	.082
COCHIN	Spearman Rho	<b>0,761</b>	<b>0,767</b>	x	<b>0,781</b>	<b>0,573</b>	<b>0,707</b>	<b>0,675</b>	<b>0,493</b>	<b>0,325</b>	.006	-.078	.054	<b>0,461</b>	.206	<b>0,407</b>
	p	<0,001	<0,001	x	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.001	.031	.970	.614	.727	.002	.179	.006
UKFS	Spearman Rho	<b>0,886</b>	<b>0,876</b>	<b>0,781</b>	x	<b>0,437</b>	<b>0,813</b>	<b>0,587</b>	<b>0,44</b>	<b>0,356</b>	.157	-.042	.138	<b>0,371</b>	.056	.376
	p	<0,001	<0,001	<0,001	x	.003	<0,001	<0,001	.003	.018	.368	.788	.374	.013	.1718	.012
Patient	Spearman Rho	<b>0,453</b>	<b>0,48</b>	<b>0,573</b>	<b>0,437</b>	x	<b>0,61</b>	<b>0,846</b>	<b>0,522</b>	<b>0,269</b>	-.073	-.102	.249	.271	<b>0,314</b>	<b>0,406</b>
	p	.002	.001	<0,001	.003	x	<0,001	<0,001	<0,001	.077	.639	.509	.116	.075	.038	.006
Patient	Spearman Rho	<b>0,725</b>	<b>0,705</b>	<b>0,707</b>	<b>0,813</b>	<b>0,61</b>	x	<b>0,765</b>	<b>0,506</b>	<b>0,361</b>	.090	-.006	-.054	<b>0,451</b>	.120	<b>0,453</b>
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	<0,001	<0,001	.016	.560	.969	.727	.002	.436	.002
Patient	Spearman Rho	<b>0,576</b>	<b>0,579</b>	<b>0,675</b>	<b>0,587</b>	<b>0,846</b>	<b>0,765</b>	x	<b>0,576</b>	<b>0,316</b>	-.055	-.168	.241	<b>0,34</b>	.271	<b>0,489</b>
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	<0,001	.036	.723	.275	.116	.024	.075	.001
Physician	Spearman Rho	<b>0,436</b>	<b>0,441</b>	<b>0,493</b>	<b>0,44</b>	<b>0,522</b>	<b>0,506</b>	<b>0,576</b>	x	<b>0,334</b>	-.177	-.204	.246	<b>0,519</b>	.266	<b>0,459</b>
	p	.003	.003	.001	.003	<0,001	<0,001	<0,001	x	.027	.251	.184	.107	<0,001	.080	.002

Tabella II - Correlations between mean follow-up variations of patient reported outcome, clinician evaluation of digital ulcer status and digital ulcers-related parameters.

		HAQ-DI			Patient	Patient	Patient	Physician DU								
		HAQ-DI	hand	COCHIN	UKFS	VAS-Pain	VAS-SSc	VAS DU	VAS-DU	number	New DU	Gangrene	Surgery	Infection	Hospitalization	Painkillers
HAQ-DI	Spearman Rho	x	<b>0,799</b>	<b>0,3338</b>	<b>0,3016</b>	<b>0,5033</b>	0,2235	<b>0,6207</b>	<b>0,5663</b>	0,3858	0,2329	0,0505	0,2590	0,0564	0,2620	0,2264
	p	x	<0,001	<0,026	0,046	<0,001	0,146	<0,001	<0,001	0,060	0,129	0,746	0,090	0,718	0,086	0,140
HAQ-DI	Spearman Rho	<b>0,799</b>	x	<b>0,439</b>	<b>0,497</b>	<b>0,566</b>	0,264	<b>0,670</b>	<b>0,480</b>	<b>0,386</b>	0,190	0,059	0,247	0,141	0,276	<b>0,355</b>
hand	p	<0,001	x	0,003	0,001	<0,001	0,084	<0,001	0,001	0,009	0,219	0,706	0,106	0,363	0,070	0,018
COCHIN	Spearman Rho	<b>0,334</b>	<b>0,439</b>	x	<b>0,489</b>	<b>0,637</b>	<b>0,392</b>	<b>0,312</b>	<b>0,459</b>	<b>0,345</b>	0,144	0,277	0,258	<b>0,494</b>	0,239	<b>0,515</b>
	p	0,026	0,003	x	0,001	<0,001	0,008	0,004	0,002	0,021	0,365	0,069	0,091	0,001	0,019	<0,001
UKFS	Spearman Rho	<b>0,302</b>	<b>0,497</b>	<b>0,489</b>	x	<b>0,761</b>	0,283	<b>0,386</b>	<b>0,568</b>	<b>0,363</b>	0,116	-.008	0,246	<b>0,318</b>	<b>0,349</b>	<b>0,534</b>
	p	0,046	0,001	0,001	x	<0,001	0,062	0,009	<0,001	0,015	0,456	0,957	0,108	0,035	0,020	<0,001
Patient	Spearman Rho	<b>0,503</b>	<b>0,566</b>	<b>0,637</b>	<b>0,761</b>	x	0,315	<b>0,423</b>	<b>0,701</b>	<b>0,457</b>	0,190	0,034	0,258	<b>0,361</b>	<b>0,383</b>	<b>0,429</b>
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	x	0,417	0,004	<0,001	0,002	0,218	0,830	0,091	0,115	0,010	0,003
VAS-Pain	Spearman Rho	0,223	0,264	<b>0,392</b>	<b>0,283</b>	<b>0,315</b>	x	<b>0,423</b>	<b>0,430</b>	0,137	-.018	0,000	0,138	0,286	0,209	<b>0,307</b>
	p	0,146	0,084	0,008	0,062	0,417	x	0,004	0,003	0,376	0,906	>0,99	0,373	0,060	0,175	0,042
Patient	Spearman Rho	<b>0,621</b>	<b>0,670</b>	<b>0,312</b>	<b>0,386</b>	<b>0,423</b>	<b>0,423</b>	x	<b>0,457</b>	0,216	0,200	-.025	0,192	0,084	0,295	<b>0,424</b>
	p	<0,001	<0,001	0,004	0,009	0,004	0,004	x	0,002	0,160	0,195	0,872	0,213	0,589	0,051	0,004
Physician	Spearman Rho	<b>0,566</b>	<b>0,480</b>	<b>0,459</b>	<b>0,568</b>	<b>0,701</b>	<b>0,430</b>	<b>0,457</b>	x	<b>0,348</b>	0,074	-.130	0,258	<b>0,476</b>	<b>0,396</b>	<b>0,516</b>
	p	<0,001	0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,003	0,002	x	0,020	0,637	0,402	0,090	0,001	0,007	<0,001

chirurgiche, l'uso di analgesici. Le correlazioni tra le outcome measures e la variazione delle DU è stata testata con il test di correlazione di Spearman.

**Risultati.** Quarantaquattro pazienti con SSc (9 maschi, età media 59 anni, tempo medio dalla diagnosi 11 anni) sono stati arruolati nello studio. Al baseline era presente una correlazione statisticamente significativa tra tutti i PROs e CROs, con la maggior parte delle scale che correlava anche con il numero di DU, la presenza di infezione, necessità di ospedalizzazione e l'uso di analgesici. Nella valutazione del cambiamento tra baseline e media delle valutazioni successive, veniva confermata la correlazione statisticamente significativa tra CROs e PROs (ad eccezione della VAS per lo stato generale di malattia); la stessa significatività era confermata anche per le correlazioni tra i cambiamenti di PROs e CROs e i cambiamenti dei parametri relativi alle DU già significativi al baseline.

**Conclusioni.** I PROs sono misure di outcome che rispecchiano le variazioni nella valutazione clinica dello stato della DU, la quale è influenzata anche dai cambiamenti nel numero delle DU, presenza di infezione, necessità di ospedalizzazione e di analgesici.

**Keywords:** *Ulcere digitali, Sclerosi sistemica, Outcome measure.*

## P230 - P241 SCLERODERMIA, DERMATOMIOSITE E SINDROME DI SJÖGREN (2)

### FOLLOW-UP A 12 MESI DALLA FINE DELLO STUDIO DI FASE II IN APERTO BELISS: IL PEGGIORAMENTO DELL'ATTIVITÀ SISTEMICA E DEI BIOMARKER B-CELLULARI SUPPORTANO IL RUOLO DELL'INIBIZIONE DEL BLYS NELLA SINDROME DI SJÖGREN DA PARTE DI BELIMUMAB

P230

L. Quartuccio, S. Salvin, L. Corazza, S. Gandolfo, S. De Vita  
*Clinica di Reumatologia, Università degli Studi di Udine*

**Scopo del lavoro.** Nello studio di fase II in aperto BELISS è stata dimostrata l'efficacia di belimumab, anticorpo monoclonale anti-BLyS (fattore di stimolazione B-linfocitaria), somministrato per 12 mesi in 30 pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria (pSS) con attività moderata e severa appartenente ai Centri di Udine e Parigi. Le analisi eseguite dopo 52 settimane (W52) nei pazienti responder hanno dimostrato la persistenza della risposta nel tempo. Lo score ESSDAI, i livelli sierici di fattore reumatoide (FR) e di IgM sono risultati significativamente interessati dal trattamento a lungo termine.

Lo scopo di questo studio è presentare il follow-up ad un anno dalla conclusione dello studio BELISS della coorte italiana di pazienti.

**Materiali e Metodi.** Dati clinici e laboratoristici (ESSDAI, livelli sierici di FR, BLYS e IgM) di 13 pazienti affetti da pSS sono stati raccolti ad un anno dalla conclusione dello studio BELISS. Non sono stati impiegati in questi pazienti altri immunosoppressori dopo la chiusura del trial. I pazienti (tutte donne, età  $54 \pm 15$ ) erano anti-SSA e/o anti-SSB positivi e con positività di FR in 9/13 (60%). Sono state condotte comparazioni statistiche, mediante t-test o Wilcoxon test secondo la distribuzione delle variabili, tra i dati al baseline e al mese +12 dopo la conclusione del trial (mese +12) e tra la W52 e il mese +12.

**Risultati.** Lo score ESSDAI è risultato significativamente incrementato dopo 12 mesi dalla fine dello studio rispetto alla W52 ( $p=0,003$ ) con uno score medio indicativo di moderata attività di malattia vs bassa attività alla W52. I livelli sierici di FR al mese +12 dopo la conclusione del trial sono risultati quasi raddoppiati rispetto alla W52 ( $p=0,008$ ) e un incremento statisticamente significativo si è riscontrato anche nei livelli sierici di IgM ( $p=0,04$ ) al mese +12 dalla sospensione del belimumab rispetto alla W52.

I livelli di BLYS risultavano significativamente incrementati anche 4 settimane dopo l'ultima infusione di belimumab (W48) rispetto al baseline ( $p=0,04$ ) e aumentavano 12 mesi dopo (baseline vs mese +12,  $p=0,01$ ; week 52 vs mese +12,  $p=0,2$ ).

**Conclusioni.** Il peggioramento dell'attività sistemica e di alcuni biomarker B-cellulari nei pazienti con pSS dopo la sospensione del trattamento con belimumab costituisce ulteriore evidenza a supporto del ruolo del BLYS nella pSS, suggerendo un possibile ruolo del belimumab nel controllare a lungo termine la linfoproliferazione Bcellulare preneoplastica nella pSS.

**Keywords:** Belimumab, Fattore reumatoide, Immunoglobuline IgM.

## LA MICROSCOPIA CONFOCALE NEL DRY EYE SECONDARIO A SINDROME DI SJÖGREN: STUDIO DI UNA COORTE DI PAZIENTI TRATTATI CON LISATO PIASTRINICO AUTOLOGO

P231

S. Parisi<sup>1</sup>, V. Aragno<sup>2</sup>, M. Scarati<sup>1</sup>, V. Testa<sup>2</sup>, M. Priora<sup>1</sup>, F. Machetta<sup>2</sup>, M. Bruzzone<sup>1</sup>, S. D'Antico<sup>3</sup>, F. Grignolo<sup>2</sup>, E. Fusaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino;

<sup>2</sup>Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università di Torino; <sup>3</sup>Banca del Sangue, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

**Introduzione.** La Sindrome di Sjögren (SSj) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune, caratterizzata da un'infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine. Il coinvolgimento oculare è la manifestazione clinica tipica della SSj, con distruzione dell'epitelio congiuntivale, bulbare e corneale, detta Dry Eye Syndrome (DES). La metodica della microscopia confocale (CSLM) ha la capacità di esaminare le cellule corneali ad un livello quasi istologico senza la necessità di campionamento invasivo e doloroso.

**Scopo del lavoro.** Valutare la microscopia confocale (CSLM) come metodica di indagine dei cambiamenti microscopici oculari indotti dal trattamento topico con lisato piastrinico autologo (LPA) in soggetti affetti da SSj.

**Materaiali e Metodi.** In questo studio prospettico sono stati reclutati 22 pazienti di età media pari a 60,9 (DS±10,9) anni (donne: 21/22), affetti da SSj Primaria da 7,6 (DS±6,5) anni, secondo i Criteri AECG del 2002. Il LPA è un derivato del plasma autologo arricchito di piastrine privo di leucociti, con numerosi Fattori di Crescita (EGF, PDGF, IGF-1 e VEGF). Questi sono coinvolti nella proliferazione, differenziamento, migrazione e apoptosi delle cellule epiteliali corneali, contribuendo al rinnovamento cellulare.

**Risultati.** All'esame basale sono state evidenziate numerose anomalie dell'Unità Funzionale Lacrimale, con modificazione della regolarità dell'epitelio corneale (polimorfismo e polimegetismo). Si sono riscontrate alterazioni morfologiche del plesso nervoso sub-basale, con bassa densità ed elevata tortuosità delle fibre. In tutti i soggetti analizzati si è evidenziata la presenza di cellule di Langherans nei settori centrali e la presenza di cheratociti attivati. Dopo 3 mesi di trattamento con LPA abbiamo riscontrato un miglioramento dell'integrità dell'epitelio corneale e un aumento della densità cellulare dello strato basale (+90,1/mm<sup>2</sup>; p=0,04). Inoltre, la maggior parte dei cheratociti attivati sono diminuiti (-19,1/mm<sup>2</sup>; p=0,02) ed abbiamo potuto documentare un incremento nel numero (+3,7; p=0,04) e nella densità delle fibre del plesso nervoso sub-basale (+802,8;

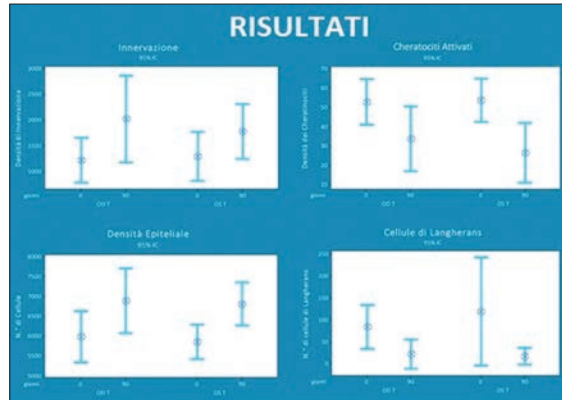


Figura 1

p=0,05). La densità delle cellule di Langherans nei settori corneali centrali, ha mostrato una significativa riduzione, come effetto dell'attività antinfiammatoria del LPA (-62,3/mm<sup>2</sup>; p=0,004). I risultati potrebbero essere dovuti alla composizione del LPA e alla sua azione immuno-regolatoria. Il LPA, infatti, contiene elementi necessari (es. TGF-β) al riequilibrio dell'ambiente oculare non alterando la fisiologica secrezione lacrimale. Alla base del processo autoimmune pare ci sia uno sbilanciamento del rapporto Treg/Th17 regolato da alcuni fattori tra cui il TGF. Quest'ultimo a concentrazioni adeguate inibisce la risposta immuna mediata da cellule Th17, contrastandone il priming e convertendo i Tcell naive in Treg.

**Conclusioni.** La CSLM ha dimostrato di essere un valido strumento nel valutare l'aspetto istologico oculare con una buona compliance del paziente, inoltre, ha evidenziato l'efficacia del LPA nel trattamento della DES in questa tipologia di pazienti.

**Keywords:** Dry Eye, Microscopia confocale, Lisato piastrinico.

## EVALUATION OF STAT4, TRAF3IP2 AND HCP5 GENES IN SJÖGREN SYNDROME: ASSOCIATION WITH DISEASE SUSCEPTIBILITY AND CLINICAL ASPECTS

P232

S. Colafrancesco<sup>1</sup>, C. Perricone<sup>1</sup>, R. Priori<sup>1</sup>, G. Picarelli<sup>1</sup>, C. Ciccacci<sup>2</sup>, A. Gattamelata<sup>1</sup>, A. Minniti<sup>1</sup>, S. Rufini<sup>2</sup>, P. Borgiani<sup>2</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; <sup>2</sup>Department of Biomedicine and Prevention, Section of Genetics, School of Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma

**Aim of the study.** Primary Sjögren syndrome (pSS) is a systemic inflammatory condition characterized by lymphocytic infiltrates in exocrine glands. STAT4 is one of the genes involved in "interferon (IFN) signature" and a single nuclear polymorphism (SNP) (rs7574865) has been found associated with pSS. Other SNPs in TRAF3IP2 (rs33980500 and rs13193677) and HCP5 (rs3099844) genes, seem to be associated with the susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE), and specifically HCP5 has been recently found associated with anti-Ro/SSA antibodies in SLE. Aim of the study is to evaluate the association of different SNPs [STAT4 (rs7574865), TRAF3IP2 (rs33980500),

HCP5 (rs3099844)] with the susceptibility to pSS and with the main clinical and laboratory features.

**Materials and Methods.** One hundred six consecutive patients with pSS (diagnosed according to the AECC) were enrolled and clinical and laboratory data collected. Three hundred age and sex-matched healthy subjects were used as controls. Genomic DNA was isolated from peripheral blood mononuclear cells (Qiagen blood DNA mini kit). Genotyping was performed by allelic discrimination assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

**Results.** Clinical and laboratory features are reported in table. Deviations from Hardy-Weinberg equilibrium were not ob-



Table 1

Clinical features	Number (%)
Sex (M/F)	5/101
Age (mean±SD, years)	59.6±10.9
Age at diagnosis (mean±SD, years)	51.8±11.1
Xerophthalmia	104/106 (98.1)
Xerostomia	99/106 (93.3)
Glandular swelling	22/106 (20.7)
Arthritis	11/106 (10.3)
Lymphoma	4/106 (3.7)
<b>Laboratory features</b>	
ANA	91/106 (85.8)
Anti-Ro/SSA	60/106 (56.6)
Anti-La/SSB	41/106 (38.6)
Hypergammaglobulinemia	36/106 (33.9)
Rheumatoid factor	33/106 (31.1)
Leucopenia	18/106 (16.9)
Hypocomplementemia	7/106 (6.6)
Monoclonal component	8/106 (7.5)
Cryoglobulinemia	4/106 (3.7)

served. The SNPs rs7574865 of STAT4 and rs3099844 of HCP5 were found associated with pSS ( $p=0.011$ ,  $OR=1.8$ , 95%  $CI=1.3-3.4$  and  $p=0.041$ ,  $OR=2.03$ , 95%  $CI=1-5.06$ , respectively) and the data was confirmed after adjustment for other variables including age and sex. TRAF3IP2 was found associated only with RF ( $p=0.043$ ) while STAT4 with cryoglobulinemia ( $p<0.001$ ) and monoclonal component ( $p=0.021$ ). HCP5 was associated with anti-Ro/SSA antibodies [ $p=0.019$ ,  $OR=5.818$ , 95%  $CI=1.18-12.56$ ; confirmed by logistic regression analysis ( $p=0.002$ )].

**Conclusions.** This study confirms the association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and the susceptibility for pSS, and shows for the first time the association with a variant of HCP5. STAT4 was associated with monoclonal component and cryoglobulinemia supporting the role of IFN signature in autoantibodies production. We confirm the relationship between HCP5 and anti-Ro/SSA, strengthening the evidence of a role of this gene in the production of such autoantibody.

**Keywords:** *Sindrome di Sjögren, Genetica, Interferone*

## LA SINDROME DI SJÖGREN SIERONEGATIVA: DEFINIZIONE DEL FENOTIPO CLINICO DI MALATTIA

P233

L. Quartuccio<sup>1</sup>, C. Baldini<sup>2</sup>, E. Bartoloni Bocci<sup>3</sup>, R. Priori<sup>4</sup>, F. Carubbi<sup>5</sup>, L. Corazza<sup>1</sup>, N. Luciano<sup>2</sup>, A. Alunno<sup>3</sup>, A. Minniti<sup>4</sup>, R. Gerli<sup>5</sup>, G. Valesini<sup>4</sup>, S. Bombardieri<sup>2</sup>, S. De Vita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatologia, Università degli Studi di Udine; <sup>2</sup>Reumatologia, Università di Pisa; <sup>3</sup>Reumatologia, Università di Perugia;

<sup>4</sup>Reumatologia, Università La Sapienza di Roma; <sup>5</sup>Reumatologia, Università de L'Aquila

**Introduzione.** I criteri classificativi Americani-Europei (AECG) della sindrome di Sjögren (SS) richiedono come positiva almeno una delle due seguenti condizioni: la istopatologia (focus score  $\geq 1$ ) o la presenza degli autoanticorpi anti-SSA/SSB. Tuttavia, recenti studi di biologia e genetica indicano nei pazienti con la positività per gli anti-ENA il sottogruppo che più propriamente sembra definire la malattia di Sjögren. Il seguente studio si propone di confrontare pazienti che, pur soddisfacendo i criteri AECG, non presentano la positività per gli anti-SSA/SSB con i pazienti che soddisfano i criteri AECG e sono positivi per gli anti-SSA/SSB.

**Materiali e Metodi.** 598 pazienti sono stati selezionati dal database multicentrico italiano della SS sulla base dei seguenti criteri:

1. Criteri AECG soddisfatti.
2. Esecuzione della biopsia delle ghiandole salivari minori.
3. Ricerca degli anticorpi anti-SSA/SSB, 4. Assenza degli anticorpi per il virus C dell'epatite. Sono state eseguite statistiche univariate e multivariate tra i due gruppi di pazienti.

**Risultati.** 206 pazienti erano positivi per l'istopatologia, ma negativi per gli autoanticorpi (gruppo 1), 342 erano positivi sia per l'istopatologia che per gli autoanticorpi (gruppo 2), infine 50 pazienti erano negativi per l'istopatologia e positivi per gli autoanticorpi (gruppo 3). Questo gruppo è stato escluso dal confronto per l'esiguità numerica e perché non pertinente all'analisi. Sono state considerate significative le differenze per  $p<0.05$ . Le variabili con  $P<0.1$ , sono state poi selezionate per l'analisi multivariata.

Sono state trovate le seguenti differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti (gruppo 1 vs gruppo2): età alla diagnosi (media±ES) ( $55\pm 0,8$  vs  $48\pm 0,8$ ,  $p<0,0001$ ), tumefazione ghiandolare ( $52/206$  vs  $121/342$ ,  $p=0,013$ ), impegno cutaneo ( $14/206$  vs  $47/342$ ,  $p=0,01$ ), impegno ematologico ( $47/206$  vs  $124/342$ ,  $p=0,001$ ), leucopenia ( $36/170$  vs  $110/230$ ,  $p=0,0001$ ), linfoma ( $2/206$  vs  $22/342$ ,  $p=0,002$ ), basso C3 ( $24/187$  vs  $63/316$ ,  $p=0,04$ ), basso C4 ( $12/187$  vs  $43/316$ ,  $p=0,013$ ), ipergammaglobulinemia ( $37/200$  vs  $214/336$ ,  $p<0,0001$ ), ANA ( $133/202$  vs  $323/337$ ,  $p<0,0001$ ), fattore reumatoide ( $59/198$  vs  $224/331$ ,  $p<0,0001$ ), crioglobuline sieriche ( $5/149$  vs  $24/278$ ,  $p=0,039$ ). La durata del follow-up (media±ES) era maggiore per il gruppo 2 ( $4,0\pm 0,4$  vs  $5,6\pm 0,3$ ,  $p=0,001$ ).

All'analisi multivariata venivano selezionate le seguenti variabili come associate al gruppo 2: positività ANA (OR 6,9 95% IC 3,2-15,1), ipergammaglobulinemia (OR 5,1 95% IC 2,9-9,0), positività per il fattore reumatoide (OR 2,3 95% IC 1,4-3,9), età alla diagnosi (OR 0,9 95% IC 0,96-0,99).

**Conclusione.** La SS sieronegativa presenta un fenotipo clinico di malattia in cui la linfoproliferazione B-mediata è ipoespressa sia sul piano clinico che biomorale. Alla luce delle terapie biologiche disponibili off-label per la SS, questa ulteriore caratterizzazione della SS potrebbe essere utile nell'ottica di una terapia personalizzata.

**Keywords:** *Linfoma, Fattore reumatoide, Ipergammaglobulinemia.*

## EFFETTI DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA SULLE SOTTOPOPOLAZIONI B LINFOCITARIE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA-IgG4 CORRELATA P234

E. Della Torre<sup>1</sup>, M. Lanzillotta<sup>1</sup>, R. Milani<sup>2</sup>, A. Berti<sup>1</sup>, C. Campochiaro<sup>1</sup>, G.A. Ramirez<sup>1</sup>, E. Bozzalla Cassione<sup>1</sup>, M.G. Sabbadini<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unità di Medicina ad Indirizzo Immunologico, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Laboratorio di Immunoematologia, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano

**Scopo dello studio.** La Malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una condizione infiammatoria caratterizzata dall'elevazione di IgG4 sieriche e da numerose plasmacellule IgG4+ nei tessuti colpiti. La IgG4-RD risponde prontamente alla terapia steroidea, ma il meccanismo d'azione dei glucocorticoidi (GC) in questo contesto rimane sconosciuto. Recenti studi sull'efficacia di rituximab nella IgG4-RD hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di plasmablasti (PBL) circolanti e l'attività di malattia, suggerendo un ruolo patogenetico dei linfociti B. Scopo del presente lavoro è analizzare gli effetti della terapia steroidea sulle sottopopolazioni B linfocitarie nei pazienti con IgG4-RD.

**Materiali e Metodi.** Cinque pazienti con diagnosi istologica di IgG4-RD sono stati valutati mediante indagini cliniche, ematologiche e radiologiche prima della terapia con GC e dopo un mese di follow-up. L'IgG4-RD Responder Index (IgG4-RD RI) è stato utilizzato come indice biomorale dell'attività di malattia. I PBL, i linfociti B naive e memoria sono stati identificati mediante citometria a flusso su sangue periferico come cellule, rispettivamente, CD19+CD20-CD27+CD38+bright, CD19+CD27-CD38+ e CD19+CD27+CD38-. I dati ottenuti in citometria sono stati confrontati con una popolazione di controllo di cinque soggetti sani, paragonabile ai casi per sesso ed età. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando i test di Mann-Whitney e di Wilcoxon.

**Risultati.** Sono stati inclusi nello studio 5 pazienti (3 femmine e 2 maschi; età media 72 anni) con diversi organi coinvolti da IgG4-RD: pancreas (3 casi), vie biliari (2 casi), retroperitoneo (1 caso), aorta (1 caso), linfonodi (1 caso). Alla dia-

gnosi, la mediana delle IgG4 sieriche era 534 mg/dL (range 364-3130 mg/dL); l'IgG4-RD RI medio era 9.6 (range 7.5-12); la mediana di PBL era 7000 cell/mL (range 2500-9000), valore significativamente più alto rispetto ai controlli sani (mediana 600cell/mL; range 285-690 cell/mL) ( $p=0.0079$ ); il numero di linfociti B naive e memoria nei pazienti con IgG4-RD era sovrapponibile a quello dei controlli sani ( $p>0.05$ ). Tutti i pazienti sono stati trattati con prednisone orale al dosaggio di 0.5-1 mg/kg per il primo mese.

Dopo un mese tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento clinico-radiologico (IgG4-RD RI medio 4.2 (range 3-6)); è stata inoltre riscontrata una riduzione dei valori di IgG4 sieriche (mediana 391 mg/dL; range 168-1930) e di PBL (mediana 1000 cell/mL; range 115-1950 cell/mL) statisticamente significativa rispetto ai valori alla diagnosi (paired  $p<0.05$ ). Non sono invece state riscontrate variazioni statisticamente significative dei valori di linfociti B naive e memoria rispetto ai valori alla diagnosi ( $p>0.05$ ).

**Conclusioni.** Descriviamo come il miglioramento clinico indotto dai GC nella IgG4-RD si accompagna ad una riduzione dei PBL circolanti, senza influire sui linfociti B naive e memoria. Questi risultati confermano un possibile ruolo patogenetico dei PBL nella IgG4-RD, e suggeriscono che la misurazione dei PBL sia un utile strumento per monitorare l'andamento della malattia in corso di terapia steroidea.

**Keywords:** Malattia IgG4 correlata, Plasmablasti, Corticosteroidi.

## QUANTITATIVE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY ASSESSMENT OF INFLAMMATORY LESIONS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED IGG4-RELATED DISEASE P235

A. Berti<sup>1</sup>, C. Canevari<sup>2</sup>, F. Gallivanone<sup>3</sup>, M. Lanzillotta<sup>1</sup>, E. Bozzalla Cassione<sup>1</sup>, C. Campochiaro<sup>1</sup>, G.A. Ramirez<sup>1</sup>, L. Gianolli<sup>2</sup>, M.G. Sabbadini<sup>1</sup>, E. Della Torre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicine and Clinical Immunology, IRCCS San Raffaele, Milan; <sup>2</sup>Nuclear Medicine, IRCCS San Raffaele, Milan; <sup>3</sup>IBFM, CNR, Milan

**Objective.** IgG4-Related Disease (IgG4-RD) is a recently described systemic inflammatory condition characterized by fibrous swelling of affected organs, serum IgG4 elevation, and IgG4+ plasmacells tissue infiltration. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) scan is emerging as a promising imaging technique to detect organs involved by IgG4-RD.

However, the relationship between FDG-PET findings and disease burden in terms of clinical and inflammatory activity has never been evaluated. The aim of the present study is to correlate the intensity and distribution of FDG-PET uptake with clinical and immunological parameters in patients with active untreated IgG4-RD.

**Methods.** Untreated patients with active biopsy proven IgG4-RD were included in the study.

Disease activity was assessed through clinical (IgG4-RD Responder Index (RI)) and immunological (erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), serum IgG4, and circulating plasmablasts) parameters.

Plasmablasts, a recently characterized disease biomarker, we-

re identified as CD19+, CD20-CD27+CD38 bright cells on flow cytometry. FDG-PET/CT was performed in all patients at the time of diagnosis.

Quantitative assessment of FDG uptake was measured using the mean Standardized Uptake Value corrected for the Partial Volume Effect (PVC-SUVmean).

**Results.** Eight patients (3 males and 5 females), with a mean age of 63 years (range, 30-76 y) completed the protocol so far. All the patients studied except one had a multiorgan disease, with a variable spectrum of organ involvement: lymph nodes (11 patients); aorta (5 patients); parotids glands (3 cases); bones, skin, submandibular and lacrimal glands (2 cases each); lung, meninges, nasal cavity, oropharynx, palate and pancreas (one case each).

The mean IgG4-RD RI was 10 (range 6-16; normal =0). The mean levels of ESR, CRP, serum IgG4 and plasmablasts at baseline were 52 mm/h (range 30-121 mm/h, normal <20 mm/h), 16 mg/L (range 0-48 mg/L; normal <6 mg/L), 613 mg/dL (range 106-2010 mg/dL, normal <121 mg/dL), and 4636 cells/mL (range 1000-10000 cells/mL, normal <690 cells/mL), respec-

tively. The mean PCV-SUV was 6.43 (range 2.48-16.39). No significant correlation was found between PVC-SUVmean and the number of organs involved ( $r^2=0.08$ ), serum IgG4 ( $r^2=0.11$ ), ESR ( $r^2=0.12$ ) and CRP ( $r^2=0.09$ ). The mean PVC-SUV positively correlated with both circulating plasmablasts ( $r^2=0.45$ ) and IgG4-RD RI ( $r^2=0.45$ ).

**Conclusions.** Our study is the first to systematically quantify the intensity of the inflammatory lesions in patients with IgG4-RD. Our results demonstrate that PVC-SUVmean correlates with IgG4-RD RI and circulating plasmablasts at disease onset, suggesting that FDG-PET uptake reflects IgG4-RD burden in terms of both clinical and inflammatory activity.

**Keywords:** *IgG4 related disease, Fibrosis, PET.*

## CORRELAZIONE TRA ALTERAZIONI GHIANDOLARI ECOGRAFICAMENTE RILEVABILI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE SUBCLINICO IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P236

A. Batticciotto<sup>1</sup>, F. Rigamonti<sup>1</sup>, F. Atzeni<sup>1</sup>, M. Antivalle<sup>1</sup>, L. Boccassini<sup>1</sup>, L. Gianturco<sup>2</sup>, M. Battellino<sup>1</sup>, R. Talotta<sup>1</sup>, M. Turiel<sup>2</sup>, A. Doria<sup>3</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano; <sup>2</sup>UO Cardiologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano;

<sup>3</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** Diversi studi hanno dimostrato un'elevata sensibilità e specificità della valutazione ultrasonografica (US) delle ghiandole salivari maggiori per la diagnosi di sindrome di Sjögren primaria (pSS). Lo score semiquantitativo, validato da Salaffi et al., ha mostrato una buona correlazione sia con le alterazioni istologiche del parenchima ghiandolare e con quelle funzionali quando confrontato con la scintigrafia o la scialometria. A tutt'oggi non è noto se la pSS possa essere considerata un fattore di rischio cardiovascolare (CV) indipendente per eventi CV, pertanto, scopo del nostro studio è stato correlare le alterazioni tipiche del parenchima ghiandolare, ultrasonograficamente rilevabili, con i marcatori ecocardiografici e biochimici di interessamento CV subclinico, in pazienti affetti da pSS e anamnesi negativa per classici fattori di rischio CV.

**Materiali e Metodi.** È stata eseguita la valutazione US, secondo score validato, del parenchima ghiandolare (MyLab70. Esaote, Italia con sonda lineare 6-18 MHz) su 53 pazienti (7M e 46 F, età media 59.8 aa, range 43-80 aa e durata media di malattia 59.5 mesi, range 6 - 156 mesi) affetti da pSS, secondo i criteri AECG, e anamnesi negativa per fattori di rischio CV classici. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a valutazione US della carotide (MyLab60, Esaote, Italia sonda-lineare di 2-9MHz) per la determinazione del QAS (Quality Arterial Stiffness), indice di aterosclerosi subclinica e, del Q-IMT (Quality Intima Media Thickness) marker precoce di aterosclerosi. I livelli plasmatici di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), in-

dicatore precoce di disfunzione endoteliale, sono stati determinati usando cromatografia liquida ad alta prestazione, mentre i livelli sierici di velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), FR, ANA ed ENA sono stati valutati secondo routine. Infine, in un sottogruppo di 37 pazienti, è stata valutata il flusso di riserva coronarica (RFC) quale sensibile marker diagnostico di coronaropatia, attraverso eco-stress con dipiridamolo (Philips IE33 Medical Systems, USA sonde da 1-2MHz e da 3-8MHz).

**Risultati.** Il gruppo studiato presentava valori di body mass index (BMI) medio di  $25.5 \pm 3.3$ , valori pressori medi di  $126.66 \pm 13.4/79.4 \pm 4.6$ , valori medi di colesterolo totale di  $182.77 \pm 7.12$ , di PCR pari a  $3.72 \pm 2.89$  mg/l e di VES di  $30,25 \pm 20,2$ . Tutti i pazienti erano ANA positivi e 80.4% ENA positivi. Tra le variabili indagate, lo scoring ultrasografico si è dimostrato statisticamente correlato con il BMI ( $p=0.001$ ), i valori sierici di ANA ( $p<0.0001$ ) e PCR ( $p=0.034$ ) ma non con gli indici di danno CV subclinico (ADMA  $r=0.249$   $p=0.075$ ; RFC  $r=-0.194$   $p=0.249$ ; rigidità della parete carotidea (PWV)  $r=-0,205$   $p=0.140$  e QIMT  $r=0.261$   $p<0.06$ ).

**Conclusioni.** I nostri risultati hanno dimostrato che la valutazione US del parenchima ghiandolare, quale surrogato sia del danno istologico infiammatorio cronico che di disfunzione ghiandolare, non correla con gli indici per la valutazione del rischio CV subclinico analizzati.

**Keywords:** *Sjögren, Ecografia, Cardiovascolare.*

## SERUM CXCL4 IS INCREASED IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND IS ASSOCIATED WITH FEATURES OF MICROVASCULAR IMPAIRMENT

P237

R. Irace, A. Riccardi, D. Iacono, S. Vettori  
Dipartimento Medicina Sperimentale, Napoli

Serum CXCL4 is increased in patients with primary Sjögren's syndrome and is associated with features of microvascular impairment.

**Background.** CXCL4 is a pleiotropic antiangiogenic and immunomodulatory chemokine. We aimed to investigate CXCL4 serum levels in primary Sjögren's syndrome (pSS) and looked for associations with disease features, with a focus on parameters of microvascular involvement.

**Methods.** Thirty-nine consecutive pSS patients meeting the 2012 classification criteria were enrolled and underwent clinical assessment, nailfold videocapillaroscopy (NVC) with optical probes of 200X, and autoantibody profiling. Additional serum to measure levels of CXCL4 and soluble E-selectin (sE-selectin) was available from 36 pSS patients and 30 healthy controls (HC). At NVC, enlargement, density, and tortuosity of capillaries, and microhemorrhages were scored on a 0 to 3 scale (0 = normal, 3 = high grade).

**Results.** Median serum levels of CXCL4 were increased in pSS patients (1.79 vs 1.023 ng/ml in HC,  $p < 0.05$ ), the highest found in anti-La/SSB autoantibody-negative patients (2.89 vs 1.69 ng/ml,  $p < 0.05$ ), and correlating with a longer disease duration ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ). Most interestingly, we found a higher prevalence of CXCL4 levels above the 95<sup>o</sup> percentile of the HC group in pSS patients with Raynaud's phenomenon (RP) (11/14 vs 4/18,  $p < 0.001$ ). Indeed CXCL4 positively correlated with E-selectin ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.01$ ), but was not associated with any NVC

finding. However, a reduced capillary density and high grade enlarged capillaries were more prevalent in patients with RP (14/15 vs 6/21 and 16/16 vs 8/23, respectively; both  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Here we show, for the first time, that pSS patients have increased serum levels of CXCL4. The positive correlation of this chemokine with the disease duration might be related to its inhibitory activity on Th1 cells, that predominate in the early pathogenic events in pSS. On the other hand, the association of CXCL4 with RP and its correlation with serum sE-selectin suggest that it might be implicated in microvascular/endothelial impairment in pSS. Consistently, our pSS patients with RP had morphological signs of microvascular damage, like a reduced capillary density and high grade enlarged capillaries, without significant neoangiogenesis. Lastly, we reported higher CXCL4 levels in anti-La/SSB autoantibody-negative patients. The association of this antiangiogenic factor with the absence of a subset of pSS specific autoantibodies appears intriguing, as pSS autoantibodies were previously shown to play a role in promoting pathological angiogenesis in human salivary glands. Taken together this data put forward the investigation of circulating CXCL4 as a marker of microvascular damage in pSS on larger cohorts of patients.

**Keywords:** *Sindrome di Sjögren, Videocapillaroscopia, Chemochine.*

## UPREGOLAZIONE DELL'AUTOFAGIA NELLE GHIANDOLE SALIVARI DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA E SUA CORRELAZIONE CON FOCUS SCORE E ATTIVITÀ DI MALATTIA

P238

A. Minniti<sup>1</sup>, C. Alessandri<sup>1</sup>, R. Priori<sup>1</sup>, F. Ciccia<sup>2</sup>, E. Astorri<sup>3</sup>, G. Guggino<sup>2</sup>, R. Alessandro<sup>2</sup>, A. Rizzo<sup>4</sup>, F. Conti<sup>1</sup>, C. Barbati<sup>1</sup>, M. Vomero<sup>1</sup>, M. Pendolino<sup>1</sup>, E. Ortona<sup>5</sup>, T. Colasanti<sup>1</sup>, M. Pierdominici<sup>6</sup>, W. Malorni<sup>6</sup>, G. Triolo<sup>5</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; <sup>2</sup>Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Sezione di Reumatologia, Università di Palermo; <sup>3</sup>Centre for Experimental Medicine & Rheumatology, William Harvey Research Institute, London, UK; <sup>4</sup>Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Anatomia Patologica, Palermo; <sup>5</sup>Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma; <sup>6</sup>Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Scopo del lavoro.** Analizzare il processo autofagico nelle ghiandole salivari (GS) e nei linfociti T periferici di pazienti affetti da Sindrome di Sjögren primaria (SSp) al fine di stabilire la sua eventuale implicazione nella patogenesi della malattia.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 30 pazienti con SSp, 20 pazienti con sindrome secca o scialoadenite cronica aspecifica e 30 donatori sani. I linfociti T periferici sono stati isolati con procedure standard. Le biopsie delle GS sono state analizzate con:

- 1) colorazione EE per valutare il pattern istologico, la severità dell'infiltrato infiammatorio e la presenza di centri germinativi;
- 2) RT-PCR per determinare l'espressione di geni autofagia-relati e dell'mRNA di IL-23p19 e IL-21.

Le proteine autofagia-relate (LC3, Atg5, p62/SQSTM1) sono state determinate nei linfociti T periferici tramite Western blot e nelle GS tramite immunostochimica e immunofluorescenza.

I livelli sierici di IL-21 e IL-23p19 sono stati misurati con tec-

nica ELISA. L'attività e il danno di malattia sono stati calcolati attraverso gli indici ESSDAI, SSDAI, SDDI.

**Risultati.** L'autofagia è upregolata nelle cellule T delle GS, ma non nel sangue periferico, di pazienti affetti da SSp e correla con il focus score e gli indici di attività e danno di malattia. L'autofagia è altresì correlata con l'espressione locale delle citochine pro-infiammatorie IL-21 e IL-23p19, ma non con i livelli sierici di queste ultime.

**Conclusioni.** Nella SSp, le cellule T delle GS mostrano degli elevati livelli di autofagia che correlano con il grado di infiammazione tissutale. Questo processo potrebbe causare un'aumentata espressione locale di citochine pro-infiammatorie. Tali osservazioni, assieme alla correlazione tra autofagia e gli indici di attività e danno, porterebbero dunque a supportare un ruolo dell'autofagia nella patogenesi della SSp e nella sua severità.

**Keywords:** *Autofagia, Sindrome di Sjögren, Ghiandole salivari.*

## DISTURBI DEL SONNO E IMPATTO SULLA FATIGUE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: ESPERIENZA MONOCENTRICA

P239

G.M. Governato, F. Ferro, N. Luciano, C. Lodato, R. Vagelli, M. Mosca, C. Baldini  
 UO Reumatologia, Università di Pisa

**Scopo del lavoro.** I disturbi del sonno sono stati descritti comunemente nei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren primitiva (SS), in generale in relazione alla secchezza notturna delle mucose orale e congiuntivale, alla poliuria, al dolore notturno e a comorbidità quali una concomitante sindrome fibromialgica, reflusso gastroesofageo e disturbi respiratori. L'impatto delle alterazioni del ritmo sonno veglia sulla fatigue e la possibilità di intervenire sul ritmo sonno veglia per migliorare la qualità di vita dei pazienti è stato invece indagato solo occasionalmente. Scopo del lavoro è stato quello di definire la prevalenza dei disturbi del sonno in una coorte di pazienti con diagnosi di SS, analizzarne cause e correlazioni clinico sierologiche ed esplorare l'impatto su fatigue e percezione soggettiva della malattia (ESSPRI).

**Materiali e Metodi.** Nel periodo Gennaio 2015-Aprile 2015, sono stati arruolati in questo studio monocentrico prospetticamente pazienti consecutivi con SS formulata in accordo ai criteri AECG 2002. Attraverso una cartella di raccolta dati realizzata ad hoc al momento dell'arruolamento sono state raccolte le seguenti informazioni: dati demografici, manifestazioni ghiandolari ed extraghiandolari, caratteristiche sierologiche, profilo bioumorale. Sono stati adottati i seguenti strumenti clinimetrici: Fatigue Severity Scale (FFS), Pittsburg Sleep Quality Index, Neuropathic Pain Questionnaire, oltre ad ESSDAI, SSDDI ed ESSPRI.

**Risultati.** Nello studio sono state arruolate 40 donne (età media 59±14 aa) con SS primitiva e durata di malattia media pa-

ri a 7±6 anni. L'ESSDAI medio della popolazione in studio è risultato pari a 4±2, l'ESSPRI a 6±2 e l'SSDDI pari a 2±1. Disturbi del sonno sono stati riferiti da 30/40 pazienti. La VAS media della fatigue era pari a 6.4±3.2 con 14/40 (35%) pazienti che presentavano punteggi alla FSS uguali o superiori a 6. Una diagnosi di fibromialgia secondaria era documentabile in 26/40 (65%) casi mentre la prevalenza del dolore neuropatico e del dolore notturno erano rispettivamente il 15% (6/40) e il 47,5% (19/40).

I disturbi del sonno sono risultati statisticamente più frequenti nei pazienti sieronegativi, mentre i pazienti con ipergammaglobulinemia, positività degli anti-LA/SSB e del Fattore Reumatoide presentavano disturbi del sonno in percentuale significativamente più bassa. È stato possibile documentare punteggi significativamente più alti nella VAS della fatigue e dell'ESSPRI nei pazienti con disturbi del sonno. Un'associazione statisticamente significativa è emersa tra punteggi della FSS uguali o superiori a 6 e la presenza di alterazioni del ritmo sonno veglia ( $p=0,04$ ).

**Conclusioni.** Lo studio conferma che i disturbi del ritmo sonno veglia sono comuni nei pazienti con SS, in particolare nel subset di pazienti sieronegativi. Le alterazioni del ritmo sonno veglia si ripercuotono negativamente sui patient reported outcome ed in particolare sulla fatigue e potrebbero rappresentare un ulteriore target terapeutico in corso di malattia.

**Keywords:** Fatigue, Ritmo sonno-veglia, Sindrome di Sjögren

## UNA VISIONE DI GENERE: BIOMARKERS AUTOIMMUNI IN PAZIENTI HCV NON GENOTIPO 1

P240

P. Amato<sup>1</sup>, A. Vitagliano<sup>2</sup>, P. Sabatini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ASL Salerno, Cava dei Tirreni, SA; <sup>2</sup>Università degli Studi di Medicina, Padova; <sup>3</sup>Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore, SA

**Scopo del lavoro.** È noto che i pazienti HCV-positivi sono a maggior rischio di insorgenza di patologie autoimmuni. Appare interessante ricercare biomarkers non-organo specifici (NOSA) in pazienti HCV-positivi sottoposti a terapia con IFN- $\alpha$  e Ribavirina.

**Materiali e Metodi.** Sono stati testati 398 sieri (230 M/168F) di pazienti di età tra 26-60 anni, di cui:

- 298 pazienti affetti da Epatite C non-genotipo 1;
- 100 donatori sani.

Gli anticorpi anti-HCV nel siero sono stati determinati mediante metodica ELISA di III generazione (HCV EIA 3.0-Abbott Laboratories). HCV-RNA sierico è stato testato tramite RT-PCR operando una valutazione quali-quantitativa tramite HCV-RNA VERSANT. Il genotipo è stato tipizzato tramite VERSANT HCV GENOTYPE 2.0 Assay (LiPA). Per valutare il quadro fluoroscopico NOSA è stato utilizzato un substrato costituito da stomaco, rene e fegato murini (Scimedx Corporation Denville NJ USA). I campioni positivi per pattern NOSA associati ad Epatite Autoimmune (AIH) sono stati sottoposti alla ricerca di biomarkers specifici con tecnica in immunoblot. Il titolo anticorpale e il pattern fluoroscopico degli anticorpi antinucleo (ANA) sono stati ottenuti mediante l'uso di substrato di cellule HEP-2 a partire da una diluizione del siero di 1:80. Per la ricerca di anticorpi anti-nucleo-citoplasmatici

estraibili è stata utilizzata una tecnica in immunoblot (EU-ROIMMUN, Euroline system). Infine, sono stati valutati parametri biochimici quali ALT e AST tramite una tecnica cinetica-enzimatica.

**Risultati.** Il 42,3% dei pz HCV-positivi ha presentato positività per autoanticorpi anti-nucleo (ANA) con titoli autoanticorpali compresi tra 1/80 e 1/1280 e con pattern fluoroscopici diversi quali speckled (11,90%), omogeneo (1,26%). Circa il 20% dei pazienti è risultato positivo per il pattern "rods and rings". Dei sieri testati su substrato costituito da stomaco, rene e fegato murini il 16,10% ha mostrato positività per LKM1 (8,3%), LC1 (2,08%), APG (14,78%). In particolare per quanto riguarda il pattern degli ASMA/F-actina ha mostrato una positività anticorpale marcata negli uomini. La positività degli ANA nei pazienti HCV-positivi si associava con maggior prevalenza agli anticorpi anti-SSA/Ro e anti-SSB anti-SSA/Ro. Dal confronto tra pazienti HCV+/ANA+ e HCV+/ANA-, non è emersa nessuna differenza significativa per ciò che riguarda i livelli di concentrazione dell'ALT. Risulta significativa invece la differenza della concentrazione dell'AST in questi due gruppi di pazienti.

**Discussione e Conclusioni.** È stata dimostrata la maggiore presenza di biomarkers ASMA/F-Actina in pazienti di sesso maschile con epatite C e in trattamento con IFN- $\alpha$  e Ribaviri-

na. Un'elevata frequenza del quadro fluoroscopico "rods and rings", caratterizzato da un'intensa fluorescenza a morfologia filamentosa, a volte ripiegata su sé stessa, è stata riscontrata nei pazienti da noi esaminati, anche a distanza dell'interruzione del trattamento terapeutico e che, quindi, vanno attentamente controllati nel tempo. Inoltre, la prevalenza degli ANA non mostra differenza di genere essendo egualmente rappresentata negli uomini e nelle donne.

**Keywords:** ANA, Epatite, Anti-SSA.

---

## MALATTIA DA SIERO DOPO RITUXIMAB IN PAZIENTE CON SINDROME DI SJÖGREN ED IPERPLASIA TIMICA

**P241**

**A. Riccardi, S. Vettori**

*Seconda Università degli Studi di Napoli*

Riportiamo il caso di una donna di 31 anni, affetta da Sindrome di Sjögren (SS) dall'età di 23 ed iperplasia timica, che ha presentato una reazione avversa molto rara in corso di trattamento con rituximab. La terapia era stata intrapresa per malattia attiva, valutata secondo l'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI=9 per tumefazione parotidea >3 cm, anemia normocromica-normocitica e linfopenia, ipocomplementemia), non responsiva alle terapie convenzionali. Due settimane dopo l'infusione del farmaco al dosaggio raccomandato di 1000 mg, secondo protocollo per Artrite Reumatoide e previa premedicazione, la paziente aveva manifestato lesioni pomfoidi diffuse e febbre (temperatura massima 38,5 gradi C), risoltesi spontaneamente in 24 ore. In ragione della possibile indipendenza della condizione suddetta dal rituximab, ella veniva sottoposta alla seconda infusione del farmaco, previa premedicazione con antistaminici e corticosteroidi a dose incrementata (200 mg) rispetto a quella raccomandata, senza reazioni infusionali. Dopo 24 ore si registravano febbre (39 gradi C), astenia severa, poliartrite simmetrica con impegno prevalente di mani e polsi, porpora ad arti inferiori e fianchi, neuropatia sensitiva nel territorio dei nervi surali, edema al dorso dei piedi ed alle regioni retromalleolari. Gli esami di laboratorio documentavano pancitopenia (WBC  $1,9 \times 10^3/\text{mL}$ ; Hb 8,5 g/dl; PLT  $79 \times 10^3/\text{mL}$ ), ipoprotidemia di grado lieve, ipocomplementemia, insufficienza renale III stadio (eGFR secondo MDRD: 51 ml/min), un sedimento urinario attivo. Veniva posta diagnosi di Malattia da siero ed intrapresa terapia

con metilprednisolone in boli e.v. da 125 mg ed idratazione per 3 giorni consecutivi, seguita da prednisone 30 mg/die ed azatioprina 100 mg/die per os. Si registravano progressiva riduzione della temperatura corporea con sfebbramento al sesto giorno; risoluzione dell'artrite e delle lesioni cutanee al decimo giorno; miglioramento della neuropatia sensitiva, pur con persistenza di ipoestesia di grado lieve a tutt'oggi, normalizzazione della funzionalità renale e miglioramento delle alterazioni ematologiche (WBC  $3,6 \times 10^3/\text{mL}$ ; Hb 9,5 g/dl; PLT  $304 \times 10^3/\text{mL}$ ). La Malattia da siero è una reazione di ipersensibilità del III tipo che si presenta 7-10 giorni dopo la prima esposizione all'antigene o entro 2-4 giorni dalla seconda esposizione. È caratterizzata da febbre, artrite, nefrite, neurite, edema ed eruzione purpurica, papulosa o orticarioide. Complessi antigene-anticorpo indotti da questi farmaci possono depositarsi nei tessuti bersaglio, reclutando il complemento e determinando attivazione di mastociti e fagociti. La reazione è tipicamente autolimitantesi, ma i corticosteroidi favoriscono una più rapida risoluzione dei sintomi. Circa 33 casi di malattia da siero sono stati descritti in pazienti trattati con rituximab, la maggioranza di questi erano associati a malattia reumatica, di cui 8 a SS. Il caso riportato suggerisce cautela nell'uso di rituximab in pazienti con SS. L'associazione con iperplasia timica potrebbe costituire un fattore di rischio aggiuntivo.

**Keywords:** *Sindrome di Sjögren, Malattia da siero, Rituximab.*

## P242 - P258 SCLERODERMIA, DERMATOMIOSITE E SINDROME DI SJÖGREN (3)

### EVOLUZIONE DELLO CSURI (CAPILLAROSCOPIC SKIN ULCER RISK INDEX) IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA IN TERAPIA CON ANTIENDOTELINA-1 E PROSTANOIDI

P242

V. Cestelli<sup>1</sup>, M. Sebastiani<sup>1</sup>, A. Manfredi<sup>1</sup>, E. Praino<sup>2</sup>, F. Cannarile<sup>3</sup>, D. Giuggioli<sup>1</sup>, M. Colaci<sup>1</sup>, G. Sandri<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>2</sup>, R. Gerli<sup>3</sup>, C. Ferri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; <sup>2</sup>DIM, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Bari; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Unità Operativa di Reumatologia, Università degli Studi di Perugia

Il ruolo della capillaroscopia nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) è progressivamente cresciuto nel corso degli ultimi anni. I farmaci vasoattivi utilizzati nel trattamento e nella prevenzione delle ulcere digitali, in particolare ilprost e bosentan, sembrano in grado di migliorare la microangiopatia sclerodermica, anche se i dati a favore di tale ipotesi sono piuttosto limitati. Lo CSURI (Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index), dimostratosi efficace nell'individuare i pazienti a rischio di sviluppare ulcere digitali, potrebbe rappresentare un ottimo indicatore dell'effetto di questi farmaci sul microcircolo.

**Scopo dello studio.** Valutare l'evoluzione della microangiopatia in pazienti affetti da SSc con storia di ulcere digitali in terapia con ilprost (ILO) o con bosentan e ilprost (BOS+ILO).

**Materiali e Metodi.** 95 pazienti sclerodermici consecutivi secondo i criteri ACR/EULAR 2013 (M/F 3,3/1; età media 52,7±14,3 anni) venivano sottoposti a videocapillaroscopia periungueale al basale e dopo 12 mesi. Tutti i pazienti erano in trattamento infusione mensile con ILO, mentre 33 assumevano terapia di combinazione con BOS+ILO. Di ogni paziente venivano valutati i principali parametri capillaroscopici (megacapillari, microemorragie, neoangiogenesi, disorganizzazione del letto capillare) e calcolato lo CSURI, registrando: numero minimo di capillari, numero massimo di megacapillari e diametro massimo capillare.

**Risultati.** I dati capillaroscopici ottenuti al basale ed al termine del follow-up sono riportati in tabella I. All'inizio del follow-up il 30% dei pazienti del gruppo ILO e il 54,5% dei pa-

Tabella I

	Iloprost			Iloprost + bosentan		
	Basale	12 mesi	P	Basale	12 mesi	P
Densità	1,7143	1,5714	ns	2,1111	2,0000	ns
Megacapillari	1,4762	1,1905	0,034	1,4444	1,1111	0,034
Microemorragie	0,3333	0,4762	ns	0,3333	0,3889	ns
Neoangiogenesi	0,6190	0,8095	ns	0,2222	0,6111	0,020
Disordine	1,5714	1,4762 ns	1,7222	1,7222	ns	

zienti in terapia di associazione BOS+ILO presentava un CSURI positivo. Tutti i pazienti in terapia con BOS avevano presentato almeno un'ulcera digitale nella propria storia clinica, evento presentatosi nel 73,4% dei pazienti in monoterapia con ILO. Al termine del follow-up la percentuale dei pazienti del gruppo BOS+ILO con CSURI positivo si riduceva al 45,5% (p non significativo), mentre aumentava al 45,2% nei pazienti in terapia con ILO (p<0,001). In entrambi i gruppi si osservava inoltre una significativa riduzione dei megacapillari, mentre nel gruppo BOS+ILO si associava un significativo incremento delle neoangiogenesi (p=0,020) (Tabella I).

**Conclusioni.** Le ulcere digitali rappresentano una delle principali complicanze in corso di SSc ed un numero crescente di pazienti viene trattato con farmaci vasoattivi, fra cui ilprost e bosentan sono i più utilizzati, da soli o in associazione. Entrambi hanno dimostrato di essere in grado di influenzare la microangiopatia sclerodermica riducendo il numero dei megacapillari, anche se l'associazione con il bosentan sembrerebbe determinare anche uno stimolo rigenerativo, come evidenziato dall'incremento delle neoangiogenesi. Le variazioni dello CSURI confermano l'effetto di ilprost+bosentan sulla microangiopatia e la maggiore stabilizzazione del quadro capillaroscopico rispetto alla monoterapia con ilprost.

Questi dati confermano inoltre la sensibilità della capillaroscopia e suggeriscono per lo CSURI un ruolo nel monitoraggio della microangiopatia sclerodermica in corso di terapie vasoattive.

**Keywords:** Videocapillaroscopia, Sclerosi sistemica, Ulcere digitali.

## LE DILATAZIONI DEI CAPILLARI SUBUNGUEALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA FENOMENO DI RAYNAUD POTREBBERO ANTICIPARE L'IDENTIFICAZIONE DELLO "EARLY SCLERODERMA PATTERN": STUDIO CASO-CONTROLLO

P243

A. Trombetta<sup>1</sup>, C. Pizzorni<sup>1</sup>, M. Meroni<sup>1</sup>, V. Smith<sup>2</sup>, S. Paolino<sup>1</sup>, C. Cariti<sup>1</sup>, B. Ruaro<sup>1</sup>, A. Sulli<sup>1</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

<sup>2</sup>Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Universitario di Ghent, BE

**Scopo del lavoro.** Il fenomeno di Raynaud (FR) viene classificato come primario (FRP) o secondario (FRS), quando associato ad una malattia del tessuto connettivo. La videocapillaroscopia peri-ungueale (VCP) è un metodo non invasivo per differenziare qualitativamente FRP e FRS attraverso la valutazione della struttura microvascolare, permettendo così la diagnosi precoce della sclerosi sistemica (SSc) (1, 2). Lo studio aveva come obiettivo la valutazione di dilatazioni microvascolari anomale osservabili in soggetti con FR. Lo scopo era, inoltre, di individuare un valore del diametro di dilatazioni capillari anomale, che potrebbe rappresentare la soglia predittiva per lo sviluppo dei capillari giganti, questi ultimi osservabili nello early scleroderma pattern.

**Materiali e Metodi.** Sono stati analizzati 191 soggetti: 48 affetti da FR che in seguito hanno sviluppato la SSc, e 143 con diagnosi confermata di FRP alla fine del follow-up (42.77±35.80 mesi). Sono state valutate (semi-automaticamente) le immagini (almeno 16) di ciascun soggetto a livello della maggiore dilatazione patologica nelle diverse branche (afferente, efferente, apicale). Esclusi fattori di confondimento quali le comorbidity o le terapie concomitanti (tabella) (3). L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando test non parametrici. La curva di ROC è stata utilizzata per determinare il valore soglia per il diametro capillare predittivo per lo sviluppo della SSc, nonché la sua sensibilità e specificità.

**Risultati.** Analizzate 6.112 immagini. Il valore del diametro

Tabella I

Caratteristiche cliniche	Popolazione totale =191		FRP = 143		Pazienti con FR		p
	M=4 (2)	F=187 (98)	M=3 (2)	F=140 (98)	M=1 (2)	F=47 (98)	
Genere (%)							NE
Età (anni) media±DS	49.7±6.90		50.00±16.14		49.70±17.52		(p=0.94)
Durata del FR (anni) media±DS	7.70±6.98		7.68±7.04		7.75±6.87		(p=0.98)
ANA	27		0		27 (56.2%)		(p<0.0001)
Comorbidity	121		87		34		(p=0.13)
Farmaci	131		93		38		(p=0.13)



medio, derivante dalla somma delle dilatazioni, era di  $29.23 \pm 4.8$  micron nel FRP e  $35.36 \pm 6.22$  micron nei pazienti che avevano sviluppato un FRS SSc-associato ( $p < 0.0001$ ). È stata rilevata una differenza statisticamente significativa nella frequenza delle dilatazioni dei capillari afferenti ed efferenti tra FRP e FRS ( $p < 0.0001$ ). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un'evoluzione a FRS in un tempo medio di 20 mesi nel 50% dei soggetti. Il valore soglia delle dilatazioni associato all'evoluzione in SSc era 30.16 micron, con una AUC di 0.802 ed una sensibilità/specificità di 0.85/0.63, rispettivamente. Il valore predittivo negativo (VPN) era 0.92, il valore predittivo positivo (VPS) era 0.44.

**Conclusioni.** La progressione delle dilatazioni in veri capillari giganti ( $>50$  micron), caratterizzanti il pattern early alla VCP, sembra significativamente improbabile per soggetti affetti da FR, qualora il diametro medio dei capillari sia inferiore a un valore soglia di 30.16 micron (VPN di 0.92). Pertanto, l'esecuzione dell'analisi integrata qualitativa e quantitativa dovrebbe sempre essere effettuata durante il follow-up con VCP dei soggetti affetti da FR.

#### Bibliografia

1. Cutolo M et al. 2000; 27: 155-60.
2. Cutolo M et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013; 27: 237-48.
3. Smith V et al. J Rheumatol. 2013; 40: 2023-8.

**Keywords:** Videocapillaroscopia, Early systemic sclerosis, Dilatazioni capillari.

## FLOW-MEDIATED DILATION (FMD) DELL'ARTERIA BRACHIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON LE CARATTERISTICHE CLINICHE

P244

I. Sciarra, M. Vasile, K. Stefanantoni, M. Caucci, A. Carboni, A. Scarno, G. Valesini, V. Riccieri  
Università Sapienza, Roma

**Scopo del lavoro.** Nella Sclerosi Sistemica (ScS), come in altre malattie autoimmuni, è stata descritta un'incidenza aumentata di aterosclerosi (ATS). La flow-mediated dilation (FMD) dell'arteria brachiale è una metodica non invasiva di valutazione della funzione endoteliale delle arterie di medio e grande calibro, ed è considerata un marker surrogato di ATS. Essa fornisce una misura della funzione vasodilatativa endotelio-dipendente dell'arteria brachiale, in risposta ad uno stimolo ischemico. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'FMD in un gruppo di pazienti affetti da ScS, e le sue eventuali associazioni con le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti.

**Materialie Metodi.** Abbiamo arruolato 43 pazienti affetti da ScS, classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2013, e 27 controlli comparabili per età, sesso e fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. Sono state raccolte le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti, ed entrambi i gruppi sono stati sottoposti a valutazione dell'FMD brachiale. L'FMD è stata calcolata come differenza percentuale tra il diametro dell'arteria dopo 60'' dall'ischemia ed il diametro basale; sono stati considerati normali i valori maggiori o uguali a 11%. L'analisi statistica è stata condotta con il test di Mann-Whitney ed il test esatto di Fisher.

**Risultati.** Il gruppo di pazienti comprendeva 39 donne e 4 uomini, con età mediana di 66 anni e durata mediana di malattia di 10 anni. 13 pazienti (30,2%) presentavano una forma diffu-

sa e 30 (69,7%) una forma limitata di malattia. 21 (48,8%) erano anticentromero (ACA) positivi e 13 (30,2%) anti-Scl70 positivi; 1 solo paziente era positivo per gli anti-RNA polimerasi III. In 6 pazienti (14%) la malattia era in fase attiva secondo lo score EScSGDAI (maggiore o uguale a 3). 20 pazienti (46,5%) presentavano interstiziopatia polmonare (ILD). I pazienti con FMD ridotta ( $<11\%$ ) risultavano avere più frequentemente una forma cutanea limitata di malattia e l'aspetto di 'puffy hands' (rispettivamente  $91,3\% \text{ vs } 45\%$ ,  $p=0,002$ ;  $65,2\% \text{ vs } 30\%$ ,  $p=0,032$ ); avevano un mRSS inferiore (mediana 6,5  $\text{vs } 9,5$ ,  $p=0,017$ ) e meno frequentemente presentavano ILD ( $30,4\% \text{ vs } 65\%$ ,  $p=0,033$ ). Inoltre questi pazienti, rispetto a quelli con funzione endoteliale normale, assumevano meno frequentemente terapia con ipolipemizzanti ( $8,7\% \text{ vs } 40\%$ ,  $p=0,027$ ).

**Conclusioni.** I pazienti con forma limitata di malattia e/o 'puffy hands' sono risultati avere più frequentemente disfunzione endoteliale, al contrario dei pazienti con forma diffusa di malattia e interstiziopatia polmonare. Questo dato permetterebbe di distinguere un particolare subset di pazienti in cui sarebbe più frequente la disfunzione endoteliale a livello dei grandi vasi, e quindi maggiore il rischio di sviluppare nel tempo ATS. Sono tuttavia necessari ulteriori studi su casistiche più ampie, per confermare tali risultati.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Disfunzione endoteliale, FMD.

## OSCILLOMETRIA COME VALUTAZIONE INTEGRATA DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA IN PAZIENTI SCLERODERMICI P245

M. Mattioli<sup>1</sup>, M. Bonifazi<sup>2</sup>, P. Fraticelli<sup>1</sup>, L. Paolini<sup>1</sup>, A. Kafyke<sup>1</sup>, L. Biondi<sup>1</sup>, C. Fischetti<sup>1</sup>, G.P. Martino<sup>1</sup>, M. Murri<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>2</sup>, A. Gabrielli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica, Ospedali Riuniti Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona; <sup>2</sup>SOD Pneumologia, Ospedali Riuniti Ancona

**Scopo del lavoro.** La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia autoimmune che colpisce frequentemente il distretto polmonare con la comparsa di interstiziopatia e disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo. Si può ipotizzare che vi sia una concomitante alterazione di tipo ostruttiva a carico delle piccole vie aeree. L'oscillometria ad impulsi (IOS) è una metodica usata per la misurazione della resistenza di piccole e grandi vie aeree: il parametro R5-20 è considerato un indice riferibile alla resistenza opposta dalle piccole vie aeree. Scopi di questo studio sono la valutazione della prevalenza di malattia ostruttiva alle piccole vie aeree valutata mediante IOS in una coorte di pazienti sclerodermici e la ricerca di associazioni tra dati oscillometrici, clinici, spirometrici e di imaging.

**Materiali e Metodi.** Pazienti osservati da Ottobre 2013 a Aprile 2015, sottoposti ad IOS, esame spirometrico (PFR) e TC torace ad alta risoluzione (HRCT) ed al St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). L'interessamento delle piccole vie all'IOS è stato definito come R5-R20 >0.07 kPa/L/sec. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test del chi quadro.

**Risultati.** 62 pz, M/F: 9/53, età media 58,3 anni, forma limitata/diffusa: 18/24. Nel 27% dei soggetti era presente storia di esposizione al fumo. Alle PFR si riscontravano medie per FEV1 e FEF25-75% rispettivamente dell'89% e del 70%. Alla HRCT, il 41% presentava un quadro di interstiziopatia, mentre nel 21% dei casi non c'era interessamento radiologico di malattia. Sedici pazienti mostravano valori superiori al cut-off

R5-20 predefinito, con età media di 65 anni, rapporto M:F pari a 2:10 e una prevalenza di forme limitate (14 su 16) con FEV1 e FEF 25-75% medie di 63% e 62%. La TC, nei soggetti con IOS positiva, mostrava assenza di reperti patologici nel 44% e segni indiretti di ostruzione nel 50% dei casi, contro il 13% e il 13% dei pz negativi all'IOS rispettivamente. Il SGRQ evidenziava un valore di 38,63 nei pz IOS positivi e di 23,4 nei negativi. All'analisi statistica, è stata riscontrata una correlazione indipendente dall'abitudine tabagica e significativa con i segni indiretti TC di patologia bronchiolare ( $p < 0,01$ ), con il SGRQ ( $p = 0,04$ ) e con la forma limitata di SSc ( $p = 0,05$ ). **Conclusioni.** La percentuale di ostruzione delle piccole vie aeree nei soggetti sclerodermici è significativa (26% del totale). Tale elemento sembra essere significativamente associato con la variante limitata anche in assenza di interessamento polmonare. Inoltre il coinvolgimento delle piccole vie aeree sembra essere significativamente correlato alla qualità di vita del paziente in termini di percezione dei sintomi respiratori e limitazione delle attività quotidiane. Pertanto, l'oscillometria sembra essere uno strumento complementare nella valutazione dell'interessamento polmonare in corso di SSc, pur aspettando di avere dati definitivi e confrontati ad un gruppo di controllo.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Oscillometria ad impulsi, Ostruzione piccole vie aeree.

## VALUTAZIONE DELL'ATEROSCLEROSI SUBCLINICA MEDIANTE MISURAZIONE DELL'ANKLE BRACHIAL PRESSURE INDEX IN SOGGETTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA P246

F. Cannarile, D. Biscontini, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, G. Mirabelli, E. Valentini, G. La Paglia, R. Gerli

SSD Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia

**Scopo.** La sclerosi sistemica (SSc) è una connettivite caratterizzata da alterazioni immunologiche, fibrosi tissutale e da danno microangiopatico. Non è invece ben definito il reale coinvolgimento dei grandi vasi e, in particolare, l'esatta prevalenza sia dell'arteriopatia obliterante periferica (AOP) che dell'aterosclerosi subclinica (1). Scopo del lavoro è stato quello di valutare, tramite la misurazione dell'ankle brachial pressure index (ABPI), indice di danno aterosclerotico sistemico e marker precoce indipendente di rischio cardiovascolare (CV) nella popolazione generale, la presenza e gravità del danno aterosclerotico dell'asse aorto-iliaco e delle arterie degli arti inferiori in una coorte di pazienti affetti da SSc.

**Materiali e Metodi.** Diciotto pazienti (16 donne, 2 uomini) affetti da SSc (criteri ACR/EULAR del 2013 o di LeRoy e Medsger del 2001) sono stati consecutivamente arruolati. Si è proceduto a registrazione dei parametri clinici-demografici di malattia ed a misurazione dell'ABPI tramite bracciale di uno sfigmomanometro e registrazione Doppler con sonda lineare a 8 MHz a livello dell'arteria tibiale posteriore in zona malleolare interna ed a livello dell'arteria omerale (2). Valori di ABPI <1.00 sono indicativi di AOP mentre il range 1.00-1.39 è considerato nei limiti della norma.

**Risultati.** L'età (media±DS) dei pazienti era 60±17 anni. La

durata media (±DS) di malattia dalla comparsa del fenomeno di Raynaud era 16±11 anni e di 9±9 anni dal primo sintomo non Raynaud. L'età (media±DS) alla diagnosi era di 53±17 anni. La maggior parte dei soggetti presentava valori di ABPI compatibili con la normalità (1.21±0.15). Il 22% dei pazienti, tutti affetti da SSc limitata (lcSSc), presentavano valori di ABPI >=1.4. Nessun paziente presentava un valore di ABPI al di sotto del range di normalità. Non veniva riscontrata una correlazione significativa tra ABPI e subset di malattia.

**Conclusioni.** I risultati del presente studio suggeriscono che l'AOP, definita come ABPI <1.00, non sembra caratterizzare i pazienti affetti da SSc. Di contro, l'evidenza di un'ABPI superiore al range di normalità nel 22% dei pazienti può essere indice di una pressione misurata a livello delle arterie degli arti inferiori maggiore rispetto a quella omerale e ciò potrebbe essere relato ad una ridotta comprimibilità delle arterie periferiche per un probabile irrigidimento o calcificazione delle pareti vasali.

### Bibliografia

1. Cannarile F et al. Ann Transl Med 2015; 3: 8.
2. Criqui MH, et al. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1506-12.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Aterosclerosi, Ankle brachial pressure index.

## VALUTAZIONE DELL'ATEROSCLEROSI SUBCLINICA MEDIANTE MISURAZIONE DELLA RIGIDITÀ DELLA PARETE AORTICA IN SOGGETTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI DI UN'ANALISI MONOCENTRICA

P247

F. Cannarile<sup>1</sup>, E. Bartoloni Bocci<sup>1</sup>, F. Battista<sup>2</sup>, A. Alunno<sup>1</sup>, G. Mirabelli<sup>1</sup>, G. La Paglia<sup>1</sup>, E. Valentini<sup>1</sup>, G. Schillaci, R. Gerli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SSD Reumatologia, Dipartimento Medicina, Università di Perugia; <sup>2</sup>SC Medicina Interna, AOU S. Maria, Terni

**Scopo.** È ben noto che le malattie autoimmuni sistemiche sono associate ad un'augmentata incidenza di aterosclerosi subclinica. Tra queste, la sclerosi sistemica (SSc) rappresenta un interessante modello di valutazione dei meccanismi associati al danno aterosclerotico precoce in quanto caratterizzata da un patognomico coinvolgimento sia del microcircolo che dei grandi vasi. Peraltro, è stato dimostrato un aumentato rischio cardiovascolare in soggetti affetti da SSc (1). Tuttavia, l'esatta prevalenza di aterosclerosi subclinica ed i meccanismi che sottendono a tale processo non sono completamente noti. Scopo del lavoro è valutare, tramite la misurazione dell'arterial stiffness, la presenza di aterosclerosi subclinica in pazienti affetti da SSc rispetto ad una popolazione di controllo.

**Materiali e Metodi.** Trentaquattro donne affette da SSc (età media 60±14 anni, durata media di malattia 16 anni) e 34 donne sane appaiate per età e pressione arteriosa (PA) media sono state consecutivamente arruolate. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a misurazione, mediante tonometria ad applanazione (SphygmoCor), della velocità dell'onda sfigmica carotideo-femorale (cf-PWV) quale misura diretta di stiffness aortica, della aortic augmentation, come misura del contributo dell'onda riflessa alla pressione differenziale, e della PWV carotideo-radiale (cr), come misura della rigidità di un distretto arterioso prevalentemente muscolare (arto superiore).

**Risultati.** I valori di aortic augmentation, sia assoluti che corretti per PA differenziale e frequenza cardiaca (AIx@75), ri-

sultavano significativamente più elevati nelle pazienti rispetto ai controlli. Non vi era differenza significativa nei valori di cf-PWV e cr-PWV tra i pazienti ed i controlli. In una regressione multivariata, la SSc, l'età e la PA media risultavano predittori indipendenti di AIx@75 mentre l'età, la PA media brachiale e la proteina C-reattiva sierica (media delle ultime 5 valutazioni) di cf-PWV. Il subset di pazienti con SSc limitata (lcSSc) ed i pazienti con anticorpi anticentromero (ACA) presentavano, rispetto agli altri, valori significativamente più elevati di aortic augmentation (p=0.045 e p=0.04, rispettivamente).

**Conclusioni.** L'interessamento aterosclerotico precoce in corso di SSc sembra prevalentemente caratterizzarsi per un incremento della aortic augmentation, quale espressione dello stato delle resistenze vascolari periferiche, piuttosto che per un aumento della rigidità delle grandi arterie. Di conseguenza, il danno aterosclerotico subclinico potrebbe essere prevalentemente determinato, più che da una macroangiopatia, da un'alterazione funzionale ed organica del microcircolo. Inoltre, è di interesse la dimostrazione che, nel sottogruppo dei pazienti con lcSSc e con positività degli ACA, il più alto valore di aortic augmentation potrebbe riflettere la presenza di una malattia vascolare periferica più pronunciata.

### Bibliografia

1. Cannarile F et al. Ann Transl Med 2015; 3: 8.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Aterosclerosi, Pulse wave velocity.

## VALORE PROGNOSTICO DELLA VIDEOCAPILLAROSCOPIA NEL FENOMENO DI RAYNAUD IN PEDIATRIA

P248

C. Pintaudi, R. Cimino, G. Muccari, S. Mazzuca  
SOC Medicina Az. Osp. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

**Scopo.** È analizzare un follow-up a lungo termine di pz con età <19 anni affetti da Fenomeno di Raynaud (FR) e da anomalie capillaroscopiche e valutare il valore prognostico di specifiche anomalie capillaroscopiche per lo sviluppo di una connettivite. METODI Dal 2001 al 2014 sono state eseguite nel nostro laboratorio del microcircolo 420 videocapillaroscopie in pz con età <19 anni con FR. Abbiamo poi condotto un follow-up almeno di sei anni in quei pz affetti da FR con anomalie capillaroscopiche ma senza segni clinici e/o sierologici di connettivite al momento del primo esame capillaroscopico per valutare quali anomalie capillaroscopiche erano più significative per lo sviluppo di una connettivite.

**Risultati.** Sul totale di 420 pz con età <19 anni, 318 (75,7%) sono stati diagnosticati come Raynaud Primitivo con capillaroscopia normale e ANA negativi e senza segni clinici di malattia. 52 pz (12,3%) sono stati diagnosticati come Raynaud Secondario al momento dell'esame per la presenza di una connettivite secondo i criteri ARA: 12 SSc (23%), 31 LES e/o Antifosfolipidi (59,6%), 4 Sjögren (7,8%), 5 AR (9,6%). Al momento del primo esame 50 (12%) pz sono stati classificati come Sospetto Secondario per l'assenza di segni clinici e/o sierologici di connettivite ma con anomalie capillaroscopiche. Dopo un follow-up medio di sei anni (1-8,5 anni) 39 pz (9,2%) hanno sviluppato una connettivite, 11 pz (2,8%) non hanno mostrato se-

gni clinici e/o sierologici di connettivite. Il tempo medio dell'evoluzione dal FR ad una connettivite indifferenziata o in una connettivite specifica è stato di due anni. Nel follow-up di questi pz tra i due gruppi non abbiamo trovato differenze statistiche riguardo all'età e alla durata del FR. Mentre statisticamente significativa era la presenza di capillari giganti (p<0,001), aree desertiche (p<0,03), disarrangiamento dell'architettura microvascolare (p<0,04) nei pz con età <19 anni che hanno sviluppato una connettivite rispetto ai pz senza connettivite. I bambini e gli adolescenti che hanno sviluppato una malattia come JSSc e JDM avevano mostrato un pattern capillaroscopico a tipo scleroderma pattern sei mesi prima dell'espressione della malattia indicando che tali anomalie capillaroscopiche altamente correlano con il futuro sviluppo di JSSc e/o JDM.

**Conclusioni.** I nostri dati indicano che la durata del FR non è fattore di rischio di sviluppo di connettivite che il FR affligge soprattutto il sesso femminile e che è comune la positività degli anticorpi antifosfolipidi. La diagnostica differenziale del FR è oggi la principale indicazione della capillaroscopia nei bambini e negli adolescenti, dal momento che la presenza di uno Scleroderma Pattern può fornire informazioni diagnostiche e prognostiche sullo sviluppo di Connettiviti come JSSc e JDM.

**Keywords:** Capillaroscopia, Megacapillari, JSSc.

## ALTERAZIONI CAPILLAROSCOPICHE IN CORSO DI DERMATOMIOSITE E SCLEROSI SISTEMICA; VERSO L'INDIVIDUAZIONE DI PATTERN SPECIFICI

P249

A. Manfredi<sup>1</sup>, M. Sebastiani<sup>1</sup>, F. Campomori<sup>1</sup>, N. Pipitone<sup>2</sup>, G. Cassone<sup>1</sup>, E. Praino<sup>3</sup>, F. Cannarile<sup>4</sup>, D. Giuggioli<sup>1</sup>, M. Colaci<sup>1</sup>, C. Ferri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, UOC Reumatologia, Modena; <sup>2</sup>Arcispedale Santa Maria Nuova UOC Reumatologia, Reggio Emilia; <sup>3</sup>Università di Bari, Dimimp UOC Reumatologia, Bari; <sup>4</sup>Università di Perugia UOC Reumatologia, Perugia

**Introduzione.** Sclerosi sistemica (SSc) e dermatomiosite (DM) sono le malattie reumatiche in cui più frequentemente si riscontrano uno scleroderma pattern alla capillaroscopia. Lo scleroderma pattern è descritto come un insieme di alterazioni capillaroscopiche variamente associate fra loro, tipico delle connettiviti dello scleroderma spectrum. Ectasie, microemorragie, riduzione della densità capillare, aree avascolari, disorganizzazione dell'architettura microvascolare ne rappresentano gli elementi caratteristici. Nonostante alcuni Autori suggeriscano peculiarità fra le alterazioni capillaroscopiche osservate in corso delle diverse malattie, queste non sono tuttora chiaramente definite.

**Scopo dello studio.** Evidenziare eventuali differenze nelle caratteristiche dello scleroderma pattern associato alla DM rispetto a quello descritto nella SSc.

**Metodi.** Lo studio analizza i reperti capillaroscopici di pazienti consecutivi affetti da DM che presentassero uno scleroderma pattern e confrontate con un gruppo di pazienti affetti da SSc comparabili per sesso ed età. Le capillaroscopie venivano eseguite mediante VideoCap 3 (DS Medica, Milano), con ottica 200x. Megacapillari, microemorragie e ramificazioni venivano valutati mediante score semiquantitativo (0= no alterazioni, 1= meno del 33%; 2= 33-66%; 3= più del 66% di alterazioni capillaroscopiche per millimetro lineare); la densità capillare veniva misurata come 0 (> 0 =7 capillari/mm), 1 (4-6 capillari/mm), o 2 (> 0 =3 capillari/mm); megacapillari, microemorragie, ramificazioni capillari e disorganizzazione architetturale venivano valutati anche come presenza/assenza.

**Risultati.** Venivano arruolati 20 DM (M/F 4/16; età media 54,4 anni; durata media di malattia 2,3 mesi) e 38 SSc (M/F 5/33; età media 54,3 anni; durata media malattia 11,3 mesi). I pazienti con DM presentavano più frequentemente capillari arborescenti (p=0,002) rispetto ai pazienti sclerodermici; inoltre, le microemorragie erano più frequenti pur senza raggiungere la significatività statistica (p=0,051). Arborescenze capillari e microemorragie erano inoltre più diffuse e marcate nei pazienti

Tabella I

	Dermato miosite (n=20)	Sclerosi sistemica (n=38)	p
Score medio (0-3)			
Megacapillari	1,9	1,5	ns
Capillari ramificati	1,1	0,4	0,002
Microemorragie	0,7	0,3	0,023
Riduzione densità capillare	1,2	1,47	ns
Frequenze	%	%	p
Megacapillari	95,0%	92,1%	ns
Capillari ramificati	80,0%	34,2%	0,002
Microemorragie	60,0%	31,6%	0,051
Disorganizzazione letto capillare	90,0%	84,2%	ns

con DM se valutate con score semiquantitativo (p=0,002 e p=0,023, rispettivamente, vedi tabella I).

L'osservazione longitudinale di 11 pazienti con DM, di cui era disponibile una seconda valutazione capillaroscopica (f/u medio di 31,6 mesi), evidenziava significativo incremento delle arborescenze (score medio da 1,17 a 1,81; p=0,024) e riduzione dei megacapillari (score medio da 1,9 a 0,9; p=0,018). In 4/11 pazienti con DM si osservava la regressione dello scleroderma pattern, vedi tabella.

**Conclusioni.** I risultati di questo studio mostrano che le arborescenze e le microemorragie si riscontrano più frequentemente e con maggiore severità nelle DM rispetto alla SSc. L'osservazione longitudinale ha confermato aumento delle arborescenze, riduzione della severità dei megacapillari e la regressione dello scleroderma pattern in alcuni pazienti con DM. Questi dati suggeriscono alcune peculiarità della microangiopatia tipica della DM che, se confermate su più ampie casistiche, ne consentirebbero la differenziazione dal pattern tipicamente associato alla SSc.

**Keywords:** Scleroderma pattern, Dermatomiosite, Sclerosi sistemica.

## VALUTAZIONE DELLE CORRELAZIONI TRA PERFUSIONE EMATICA E SPESSORE CUTANEO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E DIFFERENTE PATTERN MICROANGIOPATICO

P250

B. Ruaro<sup>1</sup>, A. Sulli<sup>1</sup>, A.C. Trombetta<sup>1</sup>, S. Soldano<sup>1</sup>, E. Bernero<sup>1</sup>, V. Smith<sup>2</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova; <sup>2</sup>Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Universitario di Ghent, BE

**Scopo del lavoro.** Individuare possibili correlazioni tra la perfusione ematica (PE), valutata con il laser speckle contrast analysis (LASCA) e lo spessore del derma (DT), valutato con l'ecografia cutanea ad alta frequenza, in tre diverse aree del corpo nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc).

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati sessantacinque pazienti con SSc e 65 soggetti sani paragonabili per età e sesso. Le scansioni con il LASCA sono state eseguite a livello del viso e del dorso delle mani (1, 2); in seguito, sono state create regioni di interesse (ROI) per calcolare la PE a livello del dorso della falange distale del terzo dito bilateralmente, del dorso di entrambe le mani e degli zigomi. L'ecografia è stata eseguita

con sonda ad alta frequenza (18 Mz) nelle stesse sei aree del corpo sia nei pazienti affetti da SSc, sia nei controlli sani, per misurare lo spessore del derma (3, 4). La videocapillaroscopia è stata effettuata in tutti i pazienti per classificare lo stato della microangiopatia (Early, Active, o Late pattern) (5, 6). L'analisi statistica è stata condotta con test non parametrici.

**Risultati.** Nei pazienti con SSc è stata osservata una correlazione negativa statisticamente significativa a livello delle dita tra PE e DT (r=-0,43, p=0,0005). Non è invece stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra PE e DT al livello del dorso della mano (p=0,61) e degli zigomi (p=0,55). Nei soggetti sani non è stata trovata alcuna correlazione statistica-

mente significativa tra PE e DT in nessuno dei tre distretti corporei. Nei pazienti con SSc è stata osservato un valore di PE statisticamente inferiore rispetto ai soggetti sani a livello del dorso del dito ( $p=0,0001$ ), mentre a livello del dorso della mano e dello zigomo non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i valori della PE ( $p=0,36$  e  $p=0,31$ ). Inoltre, i pazienti sclerodermici hanno mostrato un valore superiore del DT statisticamente significativo rispetto ai soggetti sani in tutte le aree ( $p<0,0001$ ).

Il DT è risultato progressivamente maggiore, così come la PE gradualmente ridotta, nei pazienti con più grave impegno microangiopatico (pattern Early, Active e Late rispettivamente) ( $p<0,05$ ).

**Conclusioni.** Questo studio dimostra una correlazione negativa tra PE, valutata con il LASCA, e DT valutato con l'ecografia, nei pazienti SSc solo a livello delle dita delle mani. La PE correla negativamente, e il DT correla positivamente, con la severità progressiva del danno microangiopatico periferico valutato con i pattern capillaroscopici.

#### Bibliografia

1. Sulli A, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2059-61.
2. Ruaro B, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1181-5.
3. Moore TL, et al. *Rheumatology* 2003; 42: 1559-63.
4. Sulli A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 247-51.
5. Sulli A, et al. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 821-5.
6. Cutolo M, et al. *J Rheumatol*. 2000; 27: 155-60.

**Keywords:** *Microangiopatia sclerodermica, Perfusione ematica, Spessore del derma.*

## ALTERAZIONI VIDEOCAPILLAROSCOPICHE DEL MICROCIRCOLO E PROFILI DERMOSCOPICI DELLE TELEANGECTASIE CUTANEE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA

P251

C. Pizzorni<sup>1</sup>, A.R. Giampetruzzi<sup>2</sup>, C. Mondino<sup>3</sup>, A. Facchiano<sup>2</sup>, D. Abeni<sup>2</sup>, V. Smith<sup>4</sup>, A. Sulli<sup>1</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>, E. Alessandri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, DIMI, Università di Genova;

<sup>2</sup>Dermatologia, Istituto Dermopatico Immacolata IDI IRCCS, Roma; <sup>3</sup>Dermatologia, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona, CH; <sup>4</sup>Dipartimento di Reumatologia, Università di Ghent, BE

**Introduzione.** Alcune alterazioni del microcircolo tipiche della sclerosi sistemica progressiva (SSc), che usualmente sono visualizzate con l'impegno della videocapillaroscopia periungueale (VCP), possono evidenziarsi come teleangectasie cutanee (TAc).

Noi abbiamo valutato la compromissione del microcircolo in corso di SSc, correlando il MES (microangiopathy evolution score) attraverso la VCP, con i profili dermoscopici (DC) delle TAc in pazienti affetti da SSc.

**Metodi.** Sono stati arruolati, previo consenso informato, trentatré pazienti (28 donne e 5 uomini, età media 64 anni) affetti da SSc limitata e diffusa (30 e 3 pazienti, rispettivamente), che presentavano TAc a livello della cute del viso, mani, avambracci, collo, torace e addome.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla VCP (Videocap DS MediGroup, Milano, ingrandimento 200x) al fine di valutare il danno microangiopatico.

In base alle alterazioni VCP i pazienti sono stati classificati nel corretto pattern microangiopatico (early, active e late) (1, 2). È stata applicata una scala semiquantitativa con score da 0 a 3 per quantificare le singole anomalie morfologiche.

Tre parametri capillaroscopici, rispettivamente la numerosità

dei capillari, la disorganizzazione dell'architettura vascolare e la neoangiogenesi sono stati valutati mediante tale scala semiquantitativa: i punteggi sommati esprimono globalmente la variazione della microangiopatia sclerodermica durante il tempo (MES, score 0-9) (3).

La DC (DS MediGroup, Milano, ingrandimenti 25x/40x) è stata impiegata per esaminare i patterns delle TAc, evidenziando uno spot pattern dall'aspetto simile a una chiazza uniforme e un reticular pattern simile a una struttura a maglie (4).

**Risultati.** Il late pattern si associa a un più alto numero di TAc ( $p=0,005$ ), con una distribuzione equa nei due differenti patterns DC TAc spot e reticular ( $p=0,024$  in entrambi i casi).

L'82% dei pazienti con il late pattern presentavano un MES  $\geq 6$  ( $p=0,001$ ). Un MES  $\geq 6$  (che corrisponde al late VCP SSc pattern) è associato a un più elevato numero di TAc ( $p=0,003$ ) e in particolare con il reticular ( $p=0,003$ ), ma non con lo spot DC pattern.

**Conclusioni.** La VCP dei pazienti affetti da SSc valutata attraverso il MES, sembra permettere di apprezzare la progressione delle anomalie del microcircolo integrando la progressione dei VCP patterns, mentre la DC analizzando le TAc rileva i cambiamenti specifici sulle differenti aree cutanee del

corpo. Esiste una significativa correlazione tra MES (score  $\geq 6$ ), late pattern alla VCP e reticular DC pattern.

#### Bibliografia

1. Cutolo M et al. Rheumatology 2004; 43: 719-26.
2. Smith V et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1092-6.
3. Sulli A et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 885-7.
4. Giampetruzzi AR et al. J Rheumatol 2013; 40: 1630-2.

**Keywords:** Sclerosi sistemica progressiva, Videocapillaroscopia, Dermoscopia.

## CONFRONTO TRA DUE SONDE ECOGRAFICHE PER LA VALUTAZIONE DELLO SPESSORE DEL DERMA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P252

B. Ruaro, A. Sulli, A.C. Trombetta, S. Paolino, C. Pizzorni, M.A. Cimmino, B. Serio, M. Cutolo

UOC Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova

**Scopo del lavoro.** L'ecografia cutanea ad alta frequenza è una tecnica proposta per la valutazione del coinvolgimento cutaneo nei pazienti affetti da sclerosi sistemica SSc (1). Scopo di questo lavoro è la valutazione di due differenti sonde a ultrasuoni ad alta frequenza per la misurazione dello spessore del derma (DT) nei pazienti con SSc.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 48 pazienti affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013) e 48 soggetti sani, confrontabili per sesso ed età (2). Il DT è stato misurato ecograficamente nelle stesse aree cutanee valutate abitualmente dal Rodnan skin score (mRSS) con due sonde da 18 e 22 MHz (Esao-te, Genova, Italia) (1-3).

**Risultati.** Il valore del DT misurato con la sonda da 22 MHz è risultato significativamente maggiore in tutte le aree rispetto al trasduttore da 18 MHz, sia nei pazienti affetti da SSc (mediana in millimetri: 0,90 vs 0,88 zigomi, 1,32 vs 0,88 dito destro, 1,32 vs 0,93 dito sinistro, 0,97 vs 0,85 dorso della mano destra, 0,97 vs 0,85 dorso della mano sinistra, 1,10 vs 1,00 avambraccio destro, 1,05 vs 1,00 avambraccio sinistro, 1,20 vs 1,10 braccio destro, 1,15 vs 1,10 braccio sinistro, 1,31 vs 1,30 torace, 1,40 vs 1,30 addome, 1,40 vs 1,30 coscia destra, 1,40 vs 1,20 coscia sinistra, 1,10 vs 1,00 gamba destra, 1,10 vs 1,09 gamba sinistra, 0,99 vs 0,98 piede destro, 0,99 vs 0,98 piede sinistro, rispettivamente) ( $p < 0.01$ ), sia nei soggetti sani (mediana in millimetri, rispettivamente per le stesse sedi sopra ri-

portate: 0,69 vs 0,68, 0,70 vs 0,69, 0,71 vs 0,70, 0,70 vs 0,68, 0,70 vs 0,69, 0,77 vs 0,76, 0,77 vs 0,76, 0,86 vs 0,85, 0,86 vs 0,85, 1,13 vs 1,12, 1,13 vs 1,12, 1,10 vs 1,07, 1,10 vs 1,09, 0,94 vs 0,93, 0,94 vs 0,93, 0,89 vs 0,86, 0,90 vs 0,89) ( $p = 0.05$ ). La differenza media dei valori del DT rilevati con le due sonde è risultata di 0,11 millimetri nei pazienti SSc (minimo 0,0023, massimo 0,28 millimetri) e 0,01 millimetri nei soggetti sani (minimo 0,0029, massimo 0,03 millimetri). Una correlazione positiva statisticamente significativa è stata osservata tra i valori di DT ottenuti con i due trasduttori (18 e 22 MHz) ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.0001$ ), così come tra i valori di DT rilevati con le due sonde e il mRSS ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusioni.** Questo studio conferma che il DT può essere rilevato nei pazienti con SSc mediante l'utilizzo di sonde ecografiche ad alta frequenza (18 o 22 MHz), ma suggerisce che il suo valore potrebbe essere sottostimato utilizzando sonde di frequenza inferiore (18 MHz).

#### Bibliografia

1. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 247-51.
2. van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747-55.
3. Moore TL, et al. Rheumatology 2003; 42: 1559-63.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Spessore del derma, Ecografia.

## LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE CONNETTIVITI

P253

C. Pintaudi, R. Cimino, S. Mazzuca

SOC Medicina Az. Ospedaliera Puglie&lt;se-Ciaccio, Catanzaro

La presenza di anomalie morfologiche alla videocapillaroscopia periungueale (VCP) è un eccellente indice per predire lo sviluppo di una connettivite nei pazienti affetti da fenomeno di Raynaud.

**Scopo dello studio.** È analizzare i parametri capillaroscopici quali-quantitativi e valutare il valore predittivo di specifiche anomalie capillaroscopiche per lo sviluppo di una connettivite.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo revisionato tutti gli esami di videocapillaroscopia eseguiti nel nostro centro dal gennaio 2010 al Dicembre 2014 per pazienti con fenomeno di Raynaud (FR). Gli esami sono stati eseguiti con Video Cap 3.0 (DS Medica) con ingrandimento 200 x. I criteri di interpretazione dei parametri capillaroscopici sono stati predefiniti. La classificazione dei pazienti è stata posta seguendo i criteri ACR.

**Risultati.** Sono state eseguite 4511 VCP in pazienti che avevano un fenomeno di Raynaud (89% di sesso femminile, 11% M). L'età media era 48, 2 (range 5-79) anni. In 250 pazienti (5,5%) è stato repertato uno Scleroderma pattern: 84 (33, 6%) sono stati classificati come early pattern, 122 (48, 8%) come active pattern, 44 (18, 4%) come late pattern. Altri 292 pazienti (6,5%) sono stati diagnosticati come FR secondario rispettando la classificazione di una specifica malattia reumatica: 88 (LES), 62 (Sjögren's Syndrome), 78 (RA), 30 (MCTD), 34

(UCTD). In 454 pazienti (10,1%) sono state repertate alcune anomalie capillaroscopiche (microemorragie, anomalie morfologiche ed aumento del diametro delle anse) e sono stati diagnosticati come FR sospetto secondario perché non rispettavano i criteri classificativi di una specifica malattia reumatica, per l'assenza di segni clinici e/o serologici di connettivite ma solo con anomalie capillaroscopiche. 3515 esami (77,9%) sono risultati con un quadro capillaroscopico di normalità e corrispondevano a pazienti senza patologia (FR primario). Mentre statisticamente significativa era la presenza di capillari giganti ( $p < 0,001$ ) aree desertiche ( $p < 0,03$ ), disarrangiamento dell'architettura microvascolare ( $p < 0,04$ ) nei pz che hanno sviluppato una connettivite rispetto ai pz senza connettivite. I nostri dati indicano che la durata del Fenomeno di Raynaud non è fattore di rischio di sviluppo di connettivite.

**Conclusioni.** La VCP è una metodica utile nella diagnosi precoce delle connettiviti e riesce a cogliere l'iniziale microangiopatia che caratterizza il FR secondario; e le variazioni dei parametri quali-quantitativi sono misurabili e confrontabili.

**Keywords:** Capillaroscopia, Fenomeno di Raynaud, Megacapillari.

## HIGH GRADE CAPILLAROSCOPY ABNORMALITIES CHARACTERIZE PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE WITH RAYNAUD'S PHENOMENON AT PRESENTATION

P254

D. Iacono, R. Irace, A. Riccardi, V. D'Abrosca, G. Cuomo, S. Vettori

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Napoli

**Background.** Nailfold videocapillaroscopy (NVC) abnormalities have been reported in patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) either with or without RP. Nevertheless, the grades of the detected alterations were not assessed. We undertook the present prospective study in order to search for differences in the presence and the grade of microcirculatory abnormalities in UCTD patients with and without RP (UCTD/RP+ vs UCTD/RP-).

**Methods.** Sixty-two patients with UCTD meeting the criteria proposed by Doria et al. (1) admitted to our outpatient clinic from 1 March 2014 to 1 June 2014 (median age 40 years) and 35 sex and age-matched control patients (HC) affected by osteoarthritis were enrolled in the study. All patients underwent a full clinical-serological characterization. Both patients and controls underwent NVC, with optical probes of 200X (Video Cap 2.5). Capillary enlargement (ectasias), capillary density, and microhemorrhages were considered and scored on a 0 to 3 scale (0 = normal, 1 = low, 2 = intermediate, 3 = high score) (2).

**Results.** Nailfold capillaroscopy alterations were detected in 34/35 patients with UCTD/RP+ and 21/29 patients with UCTD/RP- ( $p = 0,008$ ) and 8/20 controls ( $p < 0,001$ ). Ectasias were found in 33/35 patients with UCTD/RP+, 19/29 patients with UCTD/RP- and 5/20 HC ( $p < 0,0001$ ). Microhemorrhages were found in 23/35 patients with UCTD/RP+, 5/29 patients with UCTD/RP- and 3/20 HC ( $p < 0,0001$ ). Capillary density was reduced in 25/35 patients with UCTD/RP+, 11/29 patients with UCTD/RP- and 1/20 HC ( $p < 0,0001$ ). In addition signifi-

cant differences were detected in ectasias score between the three groups: the distributions of scores 1, 2, 3 being 9/20/4 in UCTD/RP+ vs 14/4/0 patients in UCTD/RP- ( $p < 0,001$  in score 2+3). No association/correlation emerged between the NVC pattern and any with the serological profile (ANA, SSA) and clinical manifestations (arthralgias, rash, fatigue) in each of the two UCTD subsets.

**Conclusions.** Our study confirms the presence of NVC abnormalities in UCTD patients either with or without RP; and point out both a higher prevalence and a higher grade of capillaroscopic abnormalities in UCTD/RP+ patients. Despite absence of significant correlation between NVC abnormalities and clinical/serological features in the present cross-sectional study, longitudinal prospective studies are needed to investigate the predictive value of NVC abnormalities in UCTD.

### Bibliografia

1. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol.* 2005; 32: 213-5.
2. Ingegnoli F, et al. Feasibility of Different Capillaroscopic Measures for Identifying Nailfold Microvascular Alterations. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38: 289-95.

**Keywords:** Connettivite indifferenziata, Fenomeno di Raynaud, Videocapillaroscopia.

## APPLICAZIONI CLINICHE DELLE TECNICHE DI ANALISI E DI POST-PROCESSAZIONE DELLE IMMAGINI DIGITALI IN REUMATOLOGIA: PANORAMICA SU OSIRIX

P255

M. Carotti<sup>1</sup>, S. Farah<sup>2</sup>, E. Di Donato<sup>3</sup>, F. Salaffi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SOD Clinica di Radiologia Dipartimento di Scienze Radiologiche Ospedali Riuniti di Ancona;

<sup>2</sup>DI, Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

<sup>3</sup>Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

**Introduzione.** I progressi nella diagnostica per immagini prevedono un approccio sempre più informatizzato del reumatologo nei processi di acquisizione, visualizzazione e rielaborazione dei dati. L'impiego di software open source (OSS), ovvero di una tipologia di software in cui il codice sorgente è liberamente disponibile a qualunque programmatore, e l'adozione dello standard DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) hanno avuto un ruolo determinante nella diffusione, condivisione e post-processazione delle immagini digitali biomediche, anche in campo reumatologico.

**Scopo.** Il principale scopo è stato quello di analizzare le caratteristiche e funzionalità di uno dei più noti OSS disponibili per piattaforma Macintosh, denominato OsiriX e presentare i risultati delle principali applicazioni: nello studio del danno erosivo a carico di mani e polsi in pazienti con artrite reumatoide (AR) e nella quantificazione della fibrosi polmonare in pazienti con sclerosi sistemica (SSC), sfruttando le varie tecniche di rendering messe a disposizione dal software, quali la Multi Planar Reconstruction (MPR), la Surface Rendering (SR), il Volume Rendering (VR), la Maximum Intensity Projection (MIP) e l'Imaging Ibrido.

**Materiali e Metodi.** Sono stati studiati 18 pazienti con AR e 5 controlli sani. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame radiografico e TC (TC-64 GE Light Speed VCT) delle mani e dei polsi. Utilizzando OsiriX nella fase di rielaborazione e di post-processazione delle immagini TC è stato calcolato un numero di erosioni per un totale di 1150 sedi e tale indagine è stata comparata ad un'analoga valutazione in radiologia conven-

zionale. OsiriX è stato inoltre impiegato nella valutazione quantitativa della interstiziopatia polmonare in corso di SSC mediante TC ad alta risoluzione (TCAR). L'impiego di procedure semiautomatiche di segmentazione e di analisi computerizzata delle Region of Interest (ROI) ha perseguito, dapprima l'obiettivo di determinare istogrammi di frequenza, soglie di densità parenchimale e successivamente valutare, in una casistica più ampia (79 pazienti con SSC) la correlazione con la valutazione semiquantitativa mediante metodi visivi (score di Warrick) e le prove di funzionalità respiratoria.

**Risultati.** Nei pazienti con AR, la valutazione computerizzata delle immagini TC con OsiriX ha permesso un'accurata valutazione del danno erosivo, consentendo di individuare un numero di erosioni di oltre 4 volte superiore rispetto alla radiologia convenzionale. Nei pazienti sclerodermici con interstiziopatia polmonare, lo studio degli istogrammi di densità e frequenza e l'analisi di segmentazione polmonare ha consentito di dimostrare l'utilità d'impiego e la semplicità di tali metodiche informatizzate di post-processazione delle immagini in TCAR, rispetto ai metodi visivi.

**Conclusioni.** L'impiego di software OSS, come OsiriX, consente di superare le difficoltà interpretative, agevolando la corretta applicazione dell'immagine processing in reumatologia. Tale applicativo rappresenta, inoltre, un mezzo efficace nel miglioramento delle personali performance operative e nell'impiego nei laboratori didattici.

**Keywords:** DICOM, OsiriX, Sclerosi sistemica.

## ANTICORPI ANTI TIF1 IN CORSO DI DERMATOMIOSITE SECONDARIA A SINDROME MIELODISPLASTICA

P256

R. Cojan, D. Cammelli, G. Vitiello

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

**Introduzione.** Gli anticorpi anti TIF1 fanno parte degli autoanticorpi miosite-specifici più recentemente caratterizzati. La loro presenza è stata associata ad un rischio aumentato di neoplasie solide nel paziente adulto. Esiste una ben riconosciuta associazione tra le miopatie infiammatorie e i tumori solidi, mentre la correlazione con le malattie ematologiche è di riscontro più recente. Il manifestarsi di fenomeni di autoimmunità in combinazione con sindromi mielodisplastiche (MDS) è stato frequentemente riportato.

**Case report.** Presentiamo il caso di una donna di 78 anni ricoverata per polmonite ab ingestis secondaria a disfagia e astenia ingravescente dei muscoli del cingolo scapolare e pelvico. La paziente presentava eritema cutaneo diffuso al volto con edema periorbitale (rash eliotropo), chiazze maculo-eritematose a livello dello scollo e del dorso (segno dello scialle e segno della V), e teleangectasie periungueali. Agli esami ematici anemia megaloblastica, indici di flogosi elevati, indici di citolisi nella norma (AST, ALT, CPK, aldolasi) e LDH rialzato. All'EMG alterazioni compatibili con un processo miositico attivo. Dagli esami immunologici emergevano ANA 1:640 con

pattern speckled con scarse punteggiature ed una positività marcata per gli anticorpi anti TIF1. Lo screening per neoplasie comprensivo di PET-TC total body 18F-FDG non ha rivelato masse tumorali. La biopsia osteomidollare, con studio dell'immunofenotipo e del cariotipo, ha evidenziato un quadro di MDS con del (20q). È stata posta diagnosi di DM secondaria a MDS. La paziente è stata trattata con IVIG ad alte dosi, corticosteroidi e methotrexate.

**Conclusioni.** Il caso presentato, a nostra conoscenza, è la prima descrizione di dermatomiosite (DM) con positività di anti TIF1 in corso di MDS.

**Keywords:** Anticorpi antiTIF1, Mielodisplastica, Dermatomiosite.



**METABOLISMO OSSEO IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA P257**

C. Caimmi, P. Caramaschi, G. Barausse, G. Orsolini, L. Idolazzi, D. Gatti, O. Viapiana, D. Biasi, S. Adami, M. Rossini

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

**Obiettivi.** Lo scopo di questo studio è quello di valutare la densità minerale ossea (BMD) in un'ampia coorte di pazienti affetti da SSc e di studiarne i possibili determinanti.

**Materiali e Metodi.** 106 pazienti affetti da SSc sono stati arruolati nel seguente studio e studiati tramite DXA (GE Lunar DXA) per la valutazione della BMD e di eventuali fratture vertebrali. Sono stati inoltre sottoposti a spirometria, videocapillaroscopia e prelievo ematico. Per l'analisi statistica si è preferito usare lo Z-score piuttosto che la BMD od il T-score dal momento che la popolazione era composta da pazienti di età differenti e di entrambi i sessi.

**Risultati.** La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile ed affetta da SSc limitata (84.9% e 65.1% rispettivamente). L'età media era  $58.8 \pm 12.6$ , il BMI medio  $25.3 \pm 4.4$  e la durata di malattia media  $10 \pm 5.8$  anni. Il 25.7% dei pazienti presentava un interessamento polmonare interstiziale. La tabella I riassume i parametri relativi al metabolismo osseo. Rispettivamente il 31.1% e 26.4% dei pazienti era od era stata un fumatore od in terapia steroidea. Il 65.1% assumeva supplementi di vitamina D ed il 18.9% era in terapia con bisfosfonati. Il 74.4% delle donne era in menopausa. Il valore medio dello Z-score del collo femorale era significativamente minore di 0. Non si sono rilevate altre differenze relativamente agli altri siti indagati. I soggetti di sesso femminile presentavano uno Z-score femorale totale e del collo significativamente minore di 0 ( $p=0.028$  e  $p<0.001$ , rispettivamente). Fra i 96 pazienti con una valutazione vertebrale di buona qualità, 13 presentavano almeno una frattura vertebrale morfometrica non clinica. Nell'analisi univariata lo Z-score femorale totale era inferiore nelle donne ( $p=0.050$ ) e nei fumatori ( $p=0.063$ ) e correleva positivamente con il BMI ( $p=0.001$ ), lo

Tabella I

	Media (DS)	N. (%)
Z-score collo femorale	-0.4 (0.835)	
Z-score femore totale	-0.2 (0.962)	
Z-score lombare	0.2 (1.4)	
Z-score total body	0.2 (0.9)	
Osteoporosi secondo i valori di T-score		
	Normale	32 (29.9)
	Osteopenia	50 (46.7)
	Osteoporosi	26 (24.4)
25OH-vitamina D (ng/ml)	32.4 (17.4)	

Z-score del collo femorale correleva positivamente con l'età ( $p=0.016$ ) e lo Z-score del total body correleva positivamente con il BMI ( $p<0.001$ ). Non si è trovata nessuna correlazione con lo Z-score lombare. L'analisi multivariata ha confermato la correlazione fra BMI e Z-score femorale totale e total body, e fra età e Z-score del collo femorale ( $p=0.01$ ,  $p<0.001$  e  $p=0.019$ , rispettivamente). L'analisi multivariata ha confermato anche come la fibrosi polmonare correli con livelli di Z-score del total body inferiori ( $p=0.049$ ). Tutti i risultati venivano confermato anche correggendo per i livelli sierici di vitamina D e supplementazione con la stessa.

**Conclusioni.** Questo studio ha valutato una numerosa e ben caratterizzata coorte di pazienti affetti da SSc tramite un'ampia analisi multivariata allo scopo di controllare per i più importanti fattori confondenti per OP. Abbiamo individuato un rischio modesto di bassa BMD nei pazienti affetti da SSc, ed un importante ruolo protettivo del BMI.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Osteoporosi, BMI.

**LA FISIOTERAPIA NELLA MANO SCLERODERMICA****P258**

G. Ghelarducci, A. Bombardieri, M. Cazzato, S. Barsotti, C. Stagnaro, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, M. Mosca

UO Reumatologia, Università di Pisa

**Scopo dello studio.** La Sclerosi Sistemica (SSc), soprattutto in fase iniziale, è caratterizzata da edema localizzato in particolare a livello delle mani e determina: dolore, limitazione della mobilità e peggioramento della qualità della vita. Il bendaggio elastocompressivo Coban (BEC) e la paraffinoterapia (PT) sono stati proposti come trattamenti per la riduzione dell'edema e del dolore delle mani nella SSc. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto di BEC e PT, valutando la compliance del paziente, l'efficacia sull'entità dell'edema, sul dolore e sulla funzionalità.

**Pazienti e Metodi.** Sono stati arruolati 25 pazienti (1 M, 24 F, età media  $53 \pm 14$  anni) affetti da SSc - criteri ACR2013 (durata di malattia  $7.2 \pm 6.6$  anni) con edema della mano: 10 pazienti con forma diffusa di SSc mentre 15 con forma limitata. I pazienti sono stati allocati casualmente a BEC (5 ore/die) o PT (una volta/die) per 4 settimane e sono stati valutati al basale, dopo 4 settimane di terapia e dopo 4 settimane dalla sospensione della stessa. Ad ogni valutazione è stato misurato l'edema mediante test volumetrico (TV), il dolore attraverso la scala visuale analogica (VAS), e il DASH (disability of the hand, shoulder and arm) questionario validato autosomministrato. È stato considerato clinicamente significativo un miglioramento dei parametri maggiore del 20% rispetto al basale. La terapia farmacologica è rimasta invariata durante tutto il trattamento.

**Risultati.** I 25 pazienti arruolati sono stati allocati in 10 casi a BEC e 15 a PT; 17 (5 BEC e 12 PT) hanno completato il protocollo mentre 8 (5 BEC e 3 PT) non hanno completato la terapia per scarsa compliance. Dopo 4 settimane di terapia 2/17 pazienti (12%, 1 BEC e 1 PT) hanno mostrato efficacia sull'edema, 6/17 (35%, 1 BEC e 5 PT) miglioramento del punteggio DASH ( $p=ns$ ). Il dolore si è ridotto in 13/17 pazienti (76%, 3 BEC e 10 PT). La VAS prima del trattamento era di  $5.2 \pm 2.7$ , mentre dopo  $2.8 \pm 2.6$  ( $p=0.018$ ); il miglioramento era maggiore nei pazienti trattati con PT. Dopo 4 settimane di interruzione dalla terapia, rispetto al basale, 4/17 (2 BEC e 2 PT) hanno migliorato il punteggio DASH e 12/17 (3 BEC e 9 PT) hanno mantenuto la riduzione del dolore.

**Conclusioni.** I nostri dati mostrano che sia BEC che PT inducono un beneficio significativo sul dolore; i pazienti trattati con PT hanno una migliore compliance al trattamento. La riduzione dell'edema e il miglioramento del punteggio DASH sono stati più modesti, probabilmente perché legati ad altri meccanismi patogenetici della malattia (es. interessamento periarticolare). Ulteriori studi su casistiche più ampie di pazienti sono necessari per confermare i nostri dati preliminari.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Fisioterapia, Mano.

## P259 - P272 SCLERODERMIA, DERMATOMIOSITE E SINDROME DI SJÖGREN (4)

### MICROANGIOPATIA CORONARICA E SPECIFICITÀ ANTICORPALI NELLA SCLEROSI SISTEMICA P259

E. Pigatto<sup>1</sup>, G. Famoso<sup>2</sup>, E. Zanatta<sup>1</sup>, P. Polito<sup>1</sup>, M. Tonello<sup>1</sup>, M. Rizzo<sup>1</sup>, A. Scanu<sup>1</sup>, F. Tona<sup>2</sup>, F. Cozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; <sup>2</sup>UOC di Cardiologia, Università di Padova

**Scopo del lavoro.** La microangiopatia è la tappa patogenetica iniziale nella sclerosi sistemica (SSc) ed è implicata nelle principali manifestazioni cliniche della malattia (1). La disfunzione del microcircolo coronarico (DMC) sembra essere alla base della miocardiopatia, uno degli impegni viscerali più severi della malattia. Gli anticorpi antinucleo rappresentano nella SSc un'alterazione immunologica di notevole rilevanza per la diagnosi ed anche per il significato prognostico. Scopo dello studio è stato quello di valutare la microangiopatia coronarica in un gruppo di pazienti affetti da SSc mediante la misurazione della riserva del flusso coronarico (CFR), e di correlarla con la positività degli anticorpi antinucleo specifici della SSc.

**Materiali e Metodi.** Sono stati valutati 54 pazienti, 44 donne e 10 uomini, affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013), di età media  $58 \pm 12$  anni e durata media di malattia di  $12.7 \pm 9.8$ . 24 erano affetti dalla forma cutanea diffusa e 30 dalla forma limitata di SSc. Nessun paziente presentava evidenza clinica di malattia cardiaca. Come controlli sono stati arruolati 50 soggetti sani. La CFR è stata misurata a livello della coronaria discendente anteriore sinistra mediante ecocardiografia doppler transtoracica al basale e dopo infusione di adenosina. È stata considerata anormale una CFR  $< 2.5$ . In tutti i pazienti sono stati dosati gli anticorpi antinucleo specifici anti-topoisomerasi I (anti-Sc170) e anticentromero (ACA).

**Risultati.** Nei pazienti affetti da SSc la CFR è apparsa significativamente inferiore rispetto ai controlli sani ( $2.3 \pm 0.7$  vs  $3.5 \pm 0.4$ ,  $p < 0.0001$ ). La sua prevalenza è risultata molto elevata nella SSc ( $61\%$  vs  $3\%$ ,  $p < 0.0001$ ). La CFR è risultata inoltre essere corre-

lata con la durata di malattia ( $r = -0.318$ ,  $p = 0.01$ ). Gli anticorpi antinucleo erano positivi in tutti i pazienti, con specificità anti-Sc170 in 19 casi (35%), ACA in 22 casi (41%), aspecifici in 13 casi (24%). La CFR è risultata significativamente ridotta nei pazienti anti-Sc170 positivi rispetto a quelli ACA positivi ( $2.1 \pm 0.6$  vs  $2.6 \pm 0.8$ ,  $p = 0.02$ ). La CFR non ha mostrato differenze significative tra la forma diffusa e la forma limitata di SSc ( $2.36 \pm 0.6$  vs  $2.34 \pm 0.8$ ,  $p = 0.9$ ). Valori elevati di CFR sono risultati più frequenti nei pazienti anti-Sc170 positivi rispetto a quelli ACA positivi ( $73\%$  vs  $49\%$ ,  $p = 0.04$ ), mentre non vi erano differenze tra la forma diffusa e quella limitata ( $62.5\%$  vs  $60\%$ ,  $p = 0.8$ ).

**Conclusioni.** Il nostro studio ha confermato l'elevata prevalenza della DMC nella SSc. La riduzione della CFR è apparsa correlata con la positività dell'anticorpo specifico anti-Sc170, indipendentemente dalla forma cutanea di malattia. La valutazione sierica degli anticorpi antinucleo specifici può quindi avere un valore predittivo anche per lo sviluppo della microangiopatia coronarica, analogamente a quanto già dimostrato per la fibrosi polmonare (2).

#### Bibliografia

1. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology* 2008; 5: 14-5.
2. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.

**Keywords:** *Microangiopatia coronarica, Specificità anticorpale, Sclerosi sistemica.*

## STUDIO OSSERVAZIONALE RELATIVO ALL'USO DELLA CANADIAN OCCUPATIONAL PERFORMANCE MEASURE (COPM) PER INDIVIDUARE LE DIFFICOLTÀ E GLI OBIETTIVI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P261

C. Rebecchi<sup>1</sup>, M. Schiavi<sup>1</sup>, G. Cassone<sup>2</sup>, D. Giuggioli<sup>2</sup>, C. Ferri<sup>2</sup>, M.T. Mascia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e Sanità Pubblica Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

<sup>2</sup>UOP Reumatologia Azienda Policlinico Universitaria, Modena

Nei pazienti affetti da SSc la spiccata difficoltà ad utilizzare le mani nello svolgimento delle normali attività quotidiane personali e professionali, ed il dolore che si associa, determinano un forte impatto sulla qualità di vita. Recenti studi evidenziano che, solo una piccola percentuale di pazienti con SSc viene correttamente inviata al terapeuta occupazionale, e che spesso l'approccio riabilitativo non considera le reali esigenze del paziente. Il migliore approccio alla valutazione preliminare e la modalità di interpretazione dei risultati ottenuti è ancora da definire.

L'obiettivo dello studio è stato quello di individuare le difficoltà e i bisogni dei pazienti affetti da sclerosi sistemica attraverso l'uso della Canadian Occupational Performance Measure (COPM). Da maggio a dicembre 2014 sono stati selezionati 30 donne e 3 uomini di età compresa fra 28 e 78 anni (media 54 anni), con la sclerosi sistemica limitata (ISSc) 70%, diffusa 30% (dSSc). Il 42% è ancora in attività lavorativa, il 39,4% è in pensione. Il campione preso in esame è stato valutato attraverso la COPM; tale tecnica si prefigge di coinvolgere il paziente nella stesura e nella valutazione del processo terapeutico per identificare e descrivere i problemi che giudica più rilevanti nella vita quotidiana e che vorrebbe migliorare relativamente a questi aspetti:

- cura di sé: autonomia personale, mobilità, organizzarsi nella comunità;
- produttività: lavoro retribuito/non retribuito, conduzione dell'economia domestica, attività ludiche e/o scolastiche;

c) tempo libero: tempo libero tranquillo, tempo libero attivo, vita sociale.

Le difficoltà maggiormente riscontrate da questa popolazione sono emerse nella cura di sé (46%), a seguire nella produttività (7%), e infine nel tempo libero (17%). Le attività maggiormente individuate come problematiche sono state, mangiare (70%) e vestirsi (61%), cucinare (79%) e pulire (55%), cucire (33%) e l'attività fisica (30%).

Gli obiettivi principalmente scelti dalla maggior parte dei pazienti sono "mangiare" (67%) e cucinare (55%); la forma limitata (ISSc) e quella diffusa (dSSc), da un punto di vista occupazionale presentano più o meno gli stessi problemi; i pazienti percepiscono più difficoltà nell'area della cura di sé nel 45% ISSc e 44% per la dSSc, segue la produttività con il 39% e rispettivamente il 33%. Per quanto riguarda il tempo libero, riscontrano più problemi i pazienti con dSSc (22%). L'obiettivo comune scelto da entrambe le forme è il "mangiare" con le percentuali di 65% ISSc e 67% dSSc.

Questo studio permette di capire, quali sono le problematiche e i bisogni reali che riscontrano questi pazienti nella vita di tutti i giorni che sono indubbiamente diversi da quanto riscontrato nella scarsa letteratura presente sull'argomento in altre nazioni. L'intervento di un terapeuta occupazionale potrebbe essere utile per insegnare ai pazienti le strategie e centrare gli obiettivi auspicati con un netto miglioramento della qualità di vita.

**Keywords:** Sclerosi sistemica, Comp, Qualità vita.

## SYSTEMIC SCLEROSIS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (REYNOLDS SYNDROME): LABORATORY FINDINGS AND CLINICAL SUBSET. INCIDENCE OF CANCER IN SSC. RETROSPECTIVE STUDY ON 96 PATIENTS.

P263

F. Girelli<sup>1</sup>, I. Manzi<sup>2</sup>, L. Gardelli<sup>1</sup>, S. Fiumana<sup>1</sup>, E. Ricci<sup>2</sup>, M. Nizzoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Medicina Interna, Ambulatorio di Reumatologia. Ospedale GB Morgagni, AUSL Romagna, Forlì;

<sup>2</sup>UO Gastroenterologia. Ospedale GB Morgagni, AUSL Romagna, Forlì

**Objective.** To compare the laboratory and clinical findings in patients with Systemic Sclerosis (SSc), with and without Primary Biliary Cirrhosis (PBC), regarding the different clinical subset. To evaluate the incidence of cancer and its relationship with clinical and laboratory data.

**Methods.** We retrospectively examined a group of patients with SSc followed up between February 2007 and September 2014. We selected those also affected by PBC, based on at least two of the following criteria: persistent increase of alkaline phosphatase (FA)/gamma glutamyl transpeptidase (GGT), presence of antimitochondrial antibodies (AMA) and diagnostic/compatible hepatic biopsy. We recorded informations about clinical data and the results of laboratory and anatomopathological tests: indices of cholestasis and hepatic biopsy; we compared the results of patients from group A with those affected by SSc alone (group B). We have also evaluated the incidence of cancer. The study was approved by the local Ethical Committee.

**Results.** Among the 130 patients of our database, 96 fulfilled

the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc, (median score: 12.60); 4 of them (75%) were also affected by PBC (median score: 12.59); the diagnosis of PBC was performed two years later than that of SSc in 75% of patients. The patients of both groups showed quite similar involvement of the skin (limited SSc in about 75%), incidence of Raynaud phenomenon (92%) and digital ulcers/pitting scars (27%).

In about 92% of patients ANA test resulted positive, with different patterns of fluorescence: centromeric (38.5% and 35.8%), nucleolar (about 16%); anti topoisomerase I were found in 27.08% e 28.26% of the two groups. AMA were exclusively found in patients of group B (100%, p=0.048). Increase of FA or GGT, especially if considered together, were higher in the group A (FA+GGT 9.37%). In 28 and 26 patients of the two groups (29.1% e 28.2%) we found neoplastic diseases, mostly hematologic (about 40 %) and of the breast (about 20%).

The association with cancer in patients with SSc was significantly higher in the presence of high titer ANA test positivity

(1/1280) and digital ulcers / pitting scars ( $p=0.0005$  and  $p=0.02$ , OR 9.0 and 3.94 respectively).

**Conclusion.** The association with PBC in patients with SSc was found in 4.2% of cases, and was specifically identified by the presence of AMA; patients with Reynolds syndrome showed age at diagnosis slightly later respect to those affected by SSc alone and had worse indices of cholestasis. We found high incidence of neoplastic diseases, mostly hematologic and of the breast; the former were significantly related with very high ANA test positivity and digital ulcers/pitting scars.

**Keywords:** *Systemic sclerosis, Primary biliary cirrhosis, Cancer.*

## INDICI DI MORTALITÀ E SOPRAVVIVENZA IN UNA COORTE DI 237 PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: 10 ANNI DI FOLLOW-UP

P264

M. Nivuori, C. Rotondo, N. Lascaro, C. Fiorentini, G. Lapadula, F. Iannone

*DIM sezione di Reumatologia Università degli Studi di Bari*

**Scopo del lavoro.** Il più recente studio condotto sulla popolazione italiana, il cui obiettivo è stato la valutazione della mortalità e della sopravvivenza in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), ha globalmente evidenziato un allungamento della durata di vita, un decremento dei casi di crisi renale sclerodermica ed un aumento delle percentuali di morti non correlate alla SSc. Ciò sarebbe verosimilmente ascrivibile ad una tempestiva diagnosi, ad un miglior management ed a nuove opportunità terapeutiche.

Abbiamo valutato l'indice di mortalità nei pazienti affetti da SSc afferenti all'Unità Operativa di Reumatologia Universitaria del Policlinico di Bari tra il 2004 ed il 2014.

**Materiali e Metodi.** Sono stati analizzati 237 pazienti (il 6,75% affetto da dcSSc ed il 93,25% affetto da lcSSc), monitorati dal 2004 al 2014, i cui dati (assetto sierologico, durata di malattia, coinvolgimento d'organo) sono stati inseriti in un database. Tutti i pazienti soddisfano i criteri ACR/EULAR 2013. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei deceduti sono state confrontate con quelle dei sopravvissuti.

**Risultati.** Dalla suddetta analisi è emerso che, nella nostra coorte di pazienti, il tasso di letalità è dell'11,3% (27 decessi). Le cause di morte sono distinguibili in cause correlate alla SSc ed in cause indipendenti dalla stessa. Dei 27 pazienti deceduti, 3 sono morti per cause non direttamente attribuibili alla malattia (1 carcinoma polmonare, 1 Linfoma non Hodgkin ed 1

mieloma multiplo). La sopravvivenza media dei pazienti al termine del follow-up è risultata essere di  $28,65 \pm 2,03$  anni dal momento della diagnosi. La maggiore aspettativa di vita si osserva nei pazienti che non presentano impegno viscerale ( $p=0,0001$ ). Solo 2 pazienti (entrambi con subset diffuso, AntiScl70 positività e durata media di malattia di 2,5 anni) sono deceduti per crisi renale sclerodermica.

**Conclusioni.** Negli ultimi decenni si è riscontrato un incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da SSc, correlato ad un più frequente riscontro di un subset limitato di malattia e ad una positività degli ACA (33,33% della nostra popolazione) o soltanto degli ANA (17,72% della nostra popolazione), a fronte di una positività degli AntiScl70 del 44,75%. La mortalità per crisi renale risulta bassa, riconducibile ad un ridotto ricorso alla terapia steroidea e ad un più ampio impiego di ACE-inibitori. Le principali cause di morte risultano le complicanze cardiache (aritmie e morti improvvise). Inoltre, è emerso che la coesistenza di multiplo interessamento d'organo (interstiziopatia, ipertensione polmonare ed aritmie), incide negativamente sulla sopravvivenza.

**Keywords:** *Sclerosi sistemica, Mortalità, Sopravvivenza.*

## EASYVEIN: UTILITÀ DI UN DISPOSITIVO A INFRAROSSI PER IL POSIZIONAMENTO DI UN ACCESSO VENOSO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P265

L. Belloli<sup>1</sup>, E. Bruschi<sup>1</sup>, C. Casu<sup>1</sup>, V. Campanella<sup>1</sup>, E. Schito<sup>1</sup>, D. Filippini<sup>1</sup>, M. Muscarà<sup>1</sup>, M.G. Gentile<sup>1</sup>, C. Carli<sup>1</sup>, C. Contemi<sup>1</sup>, A. Tomei<sup>1</sup>, A.R. Sini<sup>1</sup>, G. Torricelli<sup>2</sup>, O.M. Epis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AO Ospedale Niguarda Cà Grandà, Milano; <sup>2</sup>InSono Srl Firenze

**Scopo del lavoro.** Il reperimento di un accesso venoso periferico in pazienti (pz) affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), a causa del progressivo estendersi della fibrosi, può essere molto difficoltoso. Recentemente sono stati progettati dispositivi a infrarossi (EasyVein, InSono Srl) che consentono una visualizzazione molto vicina alla realtà del circolo venoso superficiale e che quindi possono aiutare l'operatore sanitario nel reperire un accesso venoso.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 61 pz consecutivi affetti da SSc (56 femmine, età media 62±11 anni) afferenti al nostro DH dove eseguono ciclicamente terapia con ilprost e.v. In ogni pz è stato posizionato un accesso venoso periferico con metodica tradizionale e in occasione del DH successivo con metodica EasyVein. Tutte le procedure sono state eseguite da 2 infermiere con comprovata esperienza (>10 anni di attività) e quotidianamente responsabili del posizionamento di accessi venosi in pazienti con SSc. Nessuna delle 2 operatrici aveva mai utilizzato in precedenza EasyVein.

Durante la procedura sono stati rilevati: numero di tentativi necessari e difficoltà dell'operatore nel portare a termine la procedura (mediante scala VAS da 0 [nessuna difficoltà] a 100 [massima difficoltà]), tempo necessario per il posizionamento dell'accesso venoso, dolore percepito dal paziente (mediante scala VAS 0-100), eventuali complicanze.

**Risultati.** Nessuna differenza è stata evidenziata tra metodica tradizionale e EasyVein in merito a numero di tentativi, tempo e difficoltà dell'operatore nell'esecuzione della procedura, dolore percepito dal pz (Tabella I).

Nei pz in cui è stato necessario più di un tentativo non sono state evidenziate differenze nella durata di esecuzione della

Tabella I

	Metodica tradizionale (media+DS)	EasyVein (media+DS)	p
N. tentativi	1,1±0,3	1,2±0,4	0,121
Tempo (secondi)	75,2±91±2	62,6±59,9	0,369
VAS difficoltà operatore	4,3±10,8	21,1±22,5	0,337
VAS dolore paziente	17,8±23,1	21,1±22,5	0,426

procedura e nella difficoltà dell'operatore (data not shown). Il dolore avvertito in occasione di punture ripetute del vaso è risultato significativamente minore quando la procedura era eseguita con EasyVein rispetto alla metodica tradizionale (31,8±25,9 vs 72,5±13,4, p<0,005). Il numero di complicanze (ematomi, perdita dell'accesso venoso durante il trattamento) è stato sovrapponibile in entrambe le metodiche (2 ematomi e 1 perdita dell'accesso venoso con la metodica tradizionale, 3 ematomi e 2 perdite dell'accesso venoso con EasyVein).

**Conclusioni.** L'utilizzo di EasyVein non si associa a un aumento del tempo necessario, del numero di tentativi né della difficoltà nel reperire un accesso venoso periferico. La sintomatologia dolorosa è invece significativamente minore quando, in occasione di numerosi tentativi per il posizionamento dell'accesso venoso, viene utilizzato EasyVein.

La rapida curva di apprendimento nell'utilizzo di questo dispositivo lo rende un valido aiuto nel reperimento di accessi venosi soprattutto per il personale infermieristico con scarsa esperienza dei pz affetti da SSc.

**Keywords:** Accesso venoso, Dispositivi infrarossi, Dolore.

## COINVOLGIMENTO MUSCOLO-SCHELETRICO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO ECOGRAFICO E CORRELAZIONI CON I PRINCIPALI PARAMETRI CLINICI E DI LABORATORIO

P266

K. Stefanantoni, V. Iorgovenau, M.C. Saturno, A. Pecani, I. Sciarra, M. Vasile, M. Pendolino, C. Alessandri, G. Valesini, A. Iagnocco, V. Ricciari

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, UOC di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

**Scopo del lavoro.** L'ecografia è un utile strumento per la valutazione del coinvolgimento muscolo-scheletrico nei pazienti con Sclerosi Sistemica (ScS), nei quali le alterazioni infiammatorie e strutturali sono risultate più frequenti rispetto ai controlli sani.

Il fattore reumatoide IgM ed IgA (FR IgM ed FR IgA), gli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (a-CCP) e gli anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-CarP) sono biomarkers presenti nell'artrite reumatoide e meno frequentemente in altre malattie del connettivo, che correlano con una maggiore severità di malattia.

Scopi del presente studio sono stati: ricercare ecograficamente la presenza di alterazioni infiammatorie e strutturali a carico delle mani e dei polsi in pazienti con ScS; correlare tali rilievi con diversi parametri clinico-strutturali e con i valori di alcuni biomarkers sierologici caratteristici di artrite.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati consecutivamente 51 pazienti con ScS, classificati secondo i criteri ACR/EULAR

del 2013, i quali presentavano coinvolgimento muscolo-scheletrico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, strumentale e di laboratorio. È stata eseguita un'ecografia a carico di mani e polsi valutando, in accordo con le definizioni OMERACT, la presenza di sinovite, tenosinovite e danno strutturale osseo. È stato utilizzato un ecografo MyLab 70 XVG, dotato di sonde lineari (frequenza 15-18 MHz) e Power-doppler (PD). FR IgA ed IgM, anticorpi a-CCP e anti-CarP sono stati ricercati su siero mediante metodica EIA (Thermofisher) per i FR e gli aCCP ed ELISA (home made) per gli anti-CarP.

**Risultati.** L'articolazione prevalentemente coinvolta è stata la radio-ulno-carpica (RUC), a carico della quale 14 (27,4%) pazienti presentavano versamento articolare, 6 (11,8%) ipertrofia sinoviale, 2 (3,9%) positività del PD, 1 (1,9%) erosioni ossee. Globalmente a carico delle articolazioni della mano sono stati riscontrati in 22 (43,1%) pazienti versamento, in 6 (11,8%) ipertrofia sinoviale ed in 2 (3,9%) positività del PD. Una te-

nosinovite è stata rilevata in 5 pazienti (9,8%). Le erosioni erano più frequentemente evidenti a livello della II (9,8%), III (5,8%) e V (9,8%) articolazione interfalangea distale e della II metacarpofalangea (5,8%), in assenza di segni di flogosi. Non sono state rilevate correlazioni significative tra le alterazioni ecografiche, infiammatorie e strutturali e la presenza di FR IgA o IgM, di anti-CCP e di anti-CarP né di altri parametri di laboratorio o clinici.

**Conclusioni.** Il presente studio ha confermato un prevalente coinvolgimento di tipo infiammatorio a carico della RUC nei pazienti con ScS. La presenza di erosioni articolari, soprattutto a livello delle articolazioni interfalangee distali, non sembrerebbe correlare con i principali biomarkers utilizzati nella diagnostica delle artriti croniche e sembrerebbe essere indipendente dalle alterazioni infiammatorie. Tali dati suggeriscono possibili meccanismi non direttamente correlati alla flogosi articolare nel verificarsi delle manifestazioni strutturali, per le quali si potrebbe, ad esempio, ipotizzare il coinvolgimento del microcircolo.

**Keywords:** *Sclerosi sistemica, Ecografia articolare, Biomarkers.*

## EFFICACIA E SICUREZZA DEI BETA-BLOCCANTI NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO MONOCENTRICO P267

G. De Luca<sup>1</sup>, S.L. Bosello<sup>1</sup>, G.B. Berardi<sup>1</sup>, G. Canestrari<sup>1</sup>, M. Rucco<sup>1</sup>, F. Parisi<sup>1</sup>, A. Ficara<sup>2</sup>, F. Gabrielli<sup>2</sup>, G. Ferraccioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica, Roma;

<sup>2</sup>Unità di Cardiologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica, Roma

**Scopo dello studio.** La presenza di battiti ectopici ventricolari (BEVs) è associata ad un aumento del rischio di morte cardiaca sia nella popolazione generale che nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc). I beta-bloccanti rappresentano i farmaci di scelta per il controllo dei BEVs, ma possono peggiorare il fenomeno di Raynaud e le manifestazioni vascolari periferiche. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dei beta-bloccanti nei pazienti con SSc con coinvolgimento cardiaco e burden aritmico.

**Materiali e Metodi.** In 100 pazienti della nostra coorte, con segni e sintomi suggestivi di coinvolgimento cardiaco (dispnea e/o palpitazioni e/o rialzo degli enzimi cardiaci), è stato effettuato l'ECG-Holter delle 24 h. Di questi, 15 pazienti con palpitazioni e/o frequenti BEVs sono stati trattati con beta-bloccanti. In particolare 10 pazienti hanno assunto bisoprololo e 5 carvedilolo. È stata effettuata una valutazione completa delle caratteristiche della malattia e del coinvolgimento cardiaco ed è stato ripetuto un ECG-Holter 24 h dopo un follow-up medio di 14.0±9.4 mesi.

**Risultati.** 18 pazienti (18.0%) presentavano un numero di BEVs >1000/24 h. Considerando i 15 pazienti trattati con i beta-bloccanti, tutti presentavano un aumento della troponina T e 8 (53.3%) un blocco di branca destro. La maggioranza dei pazienti (73.0%) aveva storia di ulcere digitali e 7 (50%) presentavano ulcere attive al momento dell'arruolamento nello studio. Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale e nessuno presentava alterazioni del tratto ST; il numero medio di BEVs era di 6917.4±9911.9/24 h e 9 pazienti (60.3%) avevano un numero

di BEVs >1000/24h che erano polimorfici in 6. In 6 pazienti (40.0%) inoltre sono stati registrati episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (NS-VT), la più lunga di 34 battiti. Dopo il trattamento con beta-bloccante il numero di BEVs si è ridotto in 10 pazienti (66.7%). La riduzione media relativa è stata del 74.7% (range: 41.7-100%), mentre la riduzione assoluta di 4753.4±5610 BEVs/24 h (range: 183-14408 BEVs/24 h). Il numero di BEVs è rimasto stabile solo nei 3 pazienti che presentavano un numero di BEVs <30/24 h e sono aumentati in un solo paziente.

Considerando i 9 pazienti con BEVs >1000/24 h al momento dell'arruolamento, in 3 il trattamento con bisoprololo ha ridotto al di sotto di questo cut-off prognostico il numero di BEVs, mentre nei 6 pazienti con NS-VT, il 50% non ha più presentato nuovi episodi.

Nonostante il trattamento con beta-bloccanti, nessuno dei pazienti ha presentato la comparsa di nuove ulcere o il peggioramento delle stesse, che sono migliorate in 4. La durata e la frequenza del fenomeno di Raynaud non si sono modificate durante il trattamento.

**Conclusioni.** I dati del nostro studio pilota, sebbene limitato dal basso numero di pazienti, supportano l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dei beta-bloccanti nei pazienti sclerodermici con burden aritmico da malattia ed a maggior rischio di morte cardiaca improvvisa, e dimostrano che non vi è peggioramento delle complicanze vascolari periferiche.

**Keywords:** *Sclerodermia, Cuore, Beta-bloccanti.*

## VALUTAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO E VISCERALE E DELLA CIRCONFERENZA PERITONEALE, MEDIANTE ECOGRAFIA TRANS-ADDOMINALE, E LORO CORRELAZIONE CON GLI INDICI DI FLOGOSI NELLA SCLEROSI SISTEMICA

P268

C. Rotondo, A. Chialà, M. Nivuori, E. Praino, L. Coladonato, M.G. Anelli, G. Lopalco, M. Covelli, G. Laselva, C. Fiorentini, G. Lapadula, F. Iannone

*DIM, UO Reumatologia, Università degli Studi A. Moro, Bari*

**Scopo del lavoro.** Il ruolo patogenetico del tessuto adiposo (TA) è stato ampiamente studiato nelle malattie infiammatorie croniche; pochi, invece, sono gli studi nella sclerosi sistemica (SSc). Il parametro più utilizzato è l'indice di massa corporea (BMI) che definisce l'obesità ma non sembra diretta espressione dell'attività metabolica del TA. Si è voluto valutare la correlazione tra gli indici di flogosi, le misure ultrasonografiche (US) del TA sottocutaneo e viscerale e le misure antropometriche nella SSc.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 29 pazienti con SSc, di età 53,3±13,3 anni e durata di malattia 9,5±8,9 anni. In ciascun paziente sono state rilevate la circonferenza vita (CV), circonferenza fianchi (CF), indice di massa corporea (BMI), le caratteristiche clinico-laboratoristiche, quali velocità di eritrosedimentazione (VES) (mm/h), proteina C-reattiva (PCR) (mg/l), livelli sierici di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi, modified Rodnan Skin score, pattern videocapillaroscopico. La valutazione del TA è stata effettuata mediante US (sonde lineari di 7,5 MHz e 2,5 MHz) trans-addominale. Lungo la linea xifo-ombelicale sono stati valutati: spessore del grasso sottocutaneo (sTA) (distanza tra margine più profondo della pelle e margine più esterno della linea alba (LA)), spessore del grasso peritoneale (pTA) (distanza tra margine più interno della LA e linea peritoneale). È stata calcolata la circonferenza peritoneale (CP):  $CV - (2 \times 3,14 \times sTA)$  (Metabolism 2005 (5):1230-1235). Dopo rilevazioni US adeguate è stato calcolato il grasso viscerale (vTA):  $9,008 + 1,191 \times (\text{distanza tra margine interno dei muscoli addominali (MA) e vena splenica}) + 0,987 \times (\text{distanza tra margine interno dei MA e la}$

parete posteriore dell'aorta sovra ombelicale) + 3,64 \times (\text{spessore del grasso della parete renale posteriore}) (Int Med 2005; 44(8): 794-799). La correlazione tra le misure del tessuto adiposo e le variabili biochimiche e antropometriche è stata valutata mediante Spearman Test. La regressione lineare multivariata è stata usata per valutare eventuali predittori dei valori degli indici di flogosi.

**Risultati.** Nessun paziente presentava sindrome metabolica. 5 pazienti presentavano un BMI >30. Nei pazienti SSc la VES correlava significativamente con lo spessore del sTA ( $r^2=0,66$ ) ( $p=0,0001$ ) e la CV ( $r^2=0,4$ ) ( $p=0,03$ ). Si è osservata anche una tendenza all'aumento dello spessore del vTA ( $p=0,059$ ) per aumentati valori di VES. Il sTA correlava positivamente con il vTA ( $r^2=0,74$ ) ( $p=0,00001$ ). La CP e i livelli sierici di PCR correlavano significativamente ( $r^2=0,5$ ) ( $p=0,01$ ). Il BMI correlava con CV ( $p=0,00001$ ), CF (0,00001), sTA ( $p=0,0001$ ), pTA ( $p=0,023$ ) e vTA ( $p=0,031$ ). Il BMI non correlava con la CP, VES e PCR. Dalla regressione lineare è emerso che la PCR è significativamente associata alla CP ( $p=0,012$ ) indipendentemente dal BMI.

**Conclusioni.** Il tessuto adiposo nella SSc correla con gli indici di flogosi, indipendentemente dal BMI e dalla sindrome metabolica, suggerendo uno stato di iperattività del tessuto adiposo. Ulteriori approfondimenti sarebbero necessari per stabilire il possibile ruolo patogenetico del tessuto adiposo nella SSc.

**Keywords:** *Ecografia del tessuto adiposo, Sclerosi sistemica, Indici di flogosi.*

## ALGORITMO DETECT (EVIDENCE-BASED DETECTION OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS) E DIAGNOSI PRECOCE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P269

M. Pozzi<sup>1</sup>, D. De Stasio<sup>1</sup>, A. Frattola<sup>2</sup>, A. Vincenzi<sup>2</sup>, F. Bonomi<sup>1</sup>, G. Grassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AO San Gerardo Università Milano Bicocca, Medicina I, Monza; <sup>2</sup>AO San Gerardo Università Milano Bicocca, Cardiologia, Monza

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) rappresenta una complicanza severa della Sclerosi sistemica (SSc) con una mortalità del 50% dei pazienti a tre anni dalla diagnosi. La progressiva disponibilità di farmaci per il trattamento della PAH e la dimostrazione di un vantaggio in termini di sopravvivenza legato ad una diagnosi precoce (1), ha portato alla messa a punto di strategie di screening finalizzate ad identificare una popolazione ad alto rischio per PAH, candidabile al cateterismo cardiaco destro (RHC), che consentano una diagnosi precoce. L'algoritmo DETECT (2) è basato su due steps cui viene attribuito uno score: il primo step comprende variabili non ecocardiografiche (rapporto FVC%/DLCO%, teleangectasie, ACA+, NTproBNP, UA sierico, deviazione assiale destra ad ECG), che consentono di escludere i pazienti a basso rischio di PAH (score <300), limitando il ricorso all'esame ecocardiografico ai soli pazienti a rischio significativo (sensibilità del 97%). Il secondo step si basa su variabili ecocardiografiche (velocità di flusso trans-tricuspidalico, area atrio destro), per ottenere un secondo score, che pone (>35) o esclude l'in-

dicazione al cateterismo cardiaco destro (specificità del 35%). Abbiamo valutato mediante l'algoritmo DETECT i pazienti seguiti dall'ambulatorio di Reumatologia, utilizzando i criteri di inclusione ed esclusione proposti nello studio originale.

Sono stati valutati 123 pazienti (F:M 112:11), età media 68,3 anni, durata media di malattia di 15,8 anni: 62% ACA positivi, DLCO 71,6±21,26%, FVC 93,1±21,6% del predetto. Rispondevano ai criteri di inclusione 19F e 1M, escluso per severe comorbidità. Sei pazienti sono state escluse (3 per DLCO >60% alla ripetizione delle PFR, 2 perse al follow-up, 1 per missing data). Ciascun parametro è stato misurato ed elaborato secondo le modalità previste nel sistema di elaborazione dati del PAH detection calculator.

I 13 pazienti selezionati hanno ottenuto al I step uno score >300 (vm 333,6): durata di malattia (9,25 anni) e DLCO (36,75%±10,9%) differivano significativamente rispetto alla popolazione complessiva. Al II step 9/13 pazienti hanno ottenuto uno score >35 (vm 42,2): una paziente è stata esclusa per riscontro di severa cardiopatia delle sezioni sinistre. Dei 9 pa-

zienti con score >35 tre sono stati sottoposti a RHC ed in tutti è stata posta diagnosi di PAH con caratteristiche emodinamiche (mPAP 26-26-27 mmHg, RVP 3.9-2.9-3.2 Woods U, POP 11-12-12 mmHg, CI 2.78-2.88-2.69 l/min/m<sup>2</sup>) e funzionali (classe WHO I-II) mild. Gli altri 6 pazienti saranno sottoposti quanto prima a RHC.

Nella nostra esperienza l'applicazione dell'algoritmo DETECT è risultata semplice, ha facilitato la condivisione della indicazione al cateterismo cardiaco destro tra reumatologo e cardiologo ed ha portato alla identificazione di pazienti con PAH in fase precoce: è auspicabile che il trattamento mirato precocemente intrapreso condizioni una prognosi migliore per questi pazienti.

#### Bibliografia

1. Humbert M, et al. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 63, No. 11, November 2011.
2. Coghlan JG, et al. *Ann Rheum Dis* 2013.

**Keywords:** *ipertensione A. polmonare, Screening, Diagnosi precoce.*

## BOSENTAN REDUCES OCCURRENCE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SCLERODERMA PATIENTS WITH DIGITAL ULCERS

P270

R. Cimino<sup>1</sup>, C. Pintaudi<sup>1</sup>, S. Mazzuca<sup>1</sup>, A. Cimellaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SOC Medicina Az. Osp. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; <sup>2</sup>Geriatra, Università Magna Graecia, Catanzaro

Bosentan has recently been proved to be efficacious for the prevention of new digital ulcers.

**Objectives.** To assess the variation of digital ulcers number in SSc patients receiving a combined therapy with prostanoids (Iloprost) and endothelin receptor antagonist (Bosentan) and the occurrence of pulmonary arterial hypertension associated with SSc.

**Methods.** Were included in our study 180 (150 Women - 30 Men) unselected consecutive pts with and without treatment with bosentan They had mean age 51.2 years (range 13-84), disease duration 12.2 years ±7.5 (range 1-24). Data were collected retrospectively from patients with DU, with and without pulmonary arterial hypertension, who were initiating bosentan and prostanoid's therapy in 2004 (8 patients), in 2005 (6 patients), in 2006 (4 patients), in 2007 (10 patients), in 2008 (10 patients) and followed until December 2014. Relevant measures included number of DU, occurrence of new DU, overall DU clinical status: improved, stabilized, and worsened. We explored associations of disease subset, antibody profile, organ involvement, season, time interval after onset of Raynaud's phenomenon with development of DU and we describe potential risk factors for DU and for APAH.

**Results.** At the start of combined therapy (bosentan + iloprost), in the 38 patients (29 F and 7 M) the median number of DU was 3.0. PAH was present in 5 patients (13,5%). More Digital

Ulcers were present at the end of the cold season from February to May (p 0,036). 32 patients (84,2%) improved, in these patients digital ulcers healed within an observational period of 2,80 months (min 1, max 6 months), 3 patients (7,8%) stabilized, 3 patients (7,8%) had soft tissue infection requiring antibiotics, followed by gangrene and finally by surgical amputation. At 72° month of combined therapy 24 patients (63,1%) did not develop any new DU, 3 patients (7,8%) were died for PAH, only 2 pts (7,2%) had active digital ulcers. At december 2014 in the 142 patients without treatment with bosentan we detected APAH in 15,42%, DU in 29,5% and death by APAH in 9,15%

**Keywords:** *Digital ulcer, Bosentan, APAH.*



**VALUTAZIONE DEL BENESSERE PSICOLOGICO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLERODERMIA****P271**F. Pierazzuoli<sup>1</sup>, P.L. Colombelli<sup>1</sup>, E. Gatti<sup>2</sup>, A. Belotti Masserini<sup>1</sup>, F. Cagnoni<sup>1</sup>, G.P. Dognini<sup>1</sup>, A. Besozzi<sup>1</sup>, M. Destro<sup>1</sup><sup>1</sup>UO Medicina Interna, Ospedale di Treviglio, BG; <sup>2</sup>Psicologia, Università degli Studi Bicocca, Milano

**Introduzione.** Diversi studi hanno messo in evidenza la presenza di disagio psicologico in pazienti affetti da sclerodermia, descrivendo un'alta incidenza sia di sintomi depressivi che ansiosi (Beretta et al. 2006; Roca et al. 1996, Matsuura et al. 2003, Benrud et al. 2002). Infatti, le alterazioni fisiche connesse alla malattia hanno un impatto sulla vita sociale di tali pazienti (Beretta et al. 2006) e sulla loro qualità della vita.

**Obiettivi.** Sulla base delle osservazioni cliniche sui pazienti seguiti e della revisione della letteratura sull'argomento, sono state indagate alcune dimensioni psicologiche connesse alla malattia quali: la presenza di sintomi ansiosi o depressivi, il sentimento di autoefficacia, la rappresentazione della malattia, la percezione del supporto sociale, la percezione del locus of control, la percezione del dolore.

**Metodologia.** Campione. I questionari sono stati somministrati a 32 pazienti reumatologici afferenti all'UO di Medicina Interna in regime di Day Hospital (30 donne; 2 uomini; età media: 57), in base a dei criteri di inclusione (diagnosi di sclerodermia; maggiore età; partecipazione volontaria) ed esclusione (presenza di un disturbo psichiatrico grave/deficit cognitivi/demenze) definiti.

**Strumenti.** Alla popolazione target è stata somministrata una batteria di strumenti self-report costituita dai seguenti questionari:

- B-IPQ, (Brief Illness perception Questionnaire, short version, Pain e Miglioretti, 2006) questionario self-report per la valutazione delle rappresentazioni di malattia;
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmond e Snaith, 1983), per la valutazione della presenza di sintomatologia ansiosa o depressiva;

- MSPSS (Multidimensional Scale of Perceived Social Support, Zimet, et al. 1988) per la valutazione del supporto sociale percepito;

- VAS (Visual Analogue Scale, Huskisson, 1974), per la valutazione della percezione del dolore.

**Risultati.** Dalle analisi effettuate è emerso che la maggior parte del campione (93,75%) ha una rappresentazione della malattia caratterizzata negativamente (B-IPQ).

Nel 53% dei casi sono presenti sintomi di disagio psicologico: il 34,38% presenta sintomi depressivi, il 40,63% sintomi ansiosi, il 18,75% sintomi ansioso-depressivi (HADS). La presenza di sintomi ansiosi o depressivi (HADS) risulta associata ad una rappresentazione negativa della malattia (B-IPQ) (Anssia: 0,7, p:0,03; Depressione: 1,0 p:0,01). Il 100% del campione percepisce un supporto sociale inferiore rispetto alla media normativa sia da parte della famiglia che di una figura significativa di riferimento (MSPSS). La percezione del dolore risulta nella maggior parte dei casi lieve o meno (ptg VAS da 0 a 2 per il 75% della popolazione in esame).

**Conclusioni.** Tali risultati mettono in luce un quadro di potenziale sofferenza psicologica per i pazienti affetti da sclerodermia, caratterizzato dalla presenza di una rappresentazione negativa della malattia, sintomi ansiosi e depressivi, scarso supporto sociale, sottolineando l'importanza di affiancare all'intervento medico il supporto psicologico.

**Keywords:** Sclerodermia, Benessere psicologico, B-IPQ, HADS, MSPSS, VAS.

**IL TEST DI ALLEN FATTORE PREDITTIVO DELLO SVILUPPO DI ULCERA DIGITALE NEI PAZIENTI CON SSc****P272**

C. Pintaudi, R. Cimino, S. Mazzuca

SOC Medicina Az. Osp. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

**Scopo del lavoro.** Valutare i parametri quali-quantitativi della videocapillaroscopia periungueale e gli altri fattori che possono predire la ricorrenza di nuove ulcere digitali in corso di SSc.

**Metodi.** Sono stati arruolati nello studio 31 pazienti (con età media di 57,7±4,5 anni, 23 di sesso femminile, durata media della malattia dall'insorgenza del fenomeno di Raynaud 13,2 anni) con una diagnosi accertata di SSc e con una storia di pregresse ulcere digitali. I pazienti sono stati monitorati per un tempo massimo di sei mesi a partire dal Settembre 2013 al Marzo 2014 o il follow-up si chiudeva al momento dell'insorgenza di una nuova ulcera digitale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accertamenti clinici completi e ricevevano una terapia standard con Iloprost e Bosentan. All'arruolamento venivano raccolti tramite Video Cap 3.0 i parametri capillaroscopici quali-quantitativi (numero dei capillari/mm, numero dei megacapillari, diametro massimo del megacapillare, numero delle microemorragie, numero delle neoangiogenesi) e veniva eseguito bilateralmente a tutti i pazienti un test di Allen.

**Risultati.** Alla fine del follow-up 6 pazienti (4 M and 2 F) avevano sviluppato una nuova ulcera digitale. Il test di Allen era

patologico in tutti e sei i pazienti al momento dell'arruolamento. Il numero dei capillari/mm era inferiore (6,71±0,52 mm) rispetto all'arruolamento (7,83±0,38 mm) ed abbiamo osservato un progressivo aumento del numero delle neoangiogenesi. 1 paziente (M) è passato dal pattern active a quello late. Nel nostro studio è stata trovata una significativa correlazione tra il pattern capillaroscopico, un test patologico di Allen, un indice più alto del Rodnan score, la presenza di uno SCL-70, il sesso maschile, ed il coinvolgimento cardiaco e polmonare.

**Conclusioni.** Il test di Allen e una ridotta densità delle anse capillari sono predittivi dell'insorgenza di una nuova ulcera digitale entro sei mesi nei pazienti con SSc.

**Keywords:** Capillaroscopia, Allen test, Megacapillare.

## P273 - P285 VASCULITI (1)

### SIERO AMILOIDE-A E CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE COME POSSIBILI BIOMARKERS NELLA MALATTIA DI BEHÇET

P273

G. Lopalco<sup>1</sup>, L. Cantarini<sup>2</sup>, O.M. Lucherini<sup>2</sup>, A. Vitale<sup>2</sup>, A. Lopalco<sup>3</sup>, R. Talarico<sup>4</sup>, M. Giannini<sup>1</sup>, M.G. Anelli<sup>1</sup>, C. Scioscia<sup>1</sup>, D. Natuzzi<sup>1</sup>, R. Bizzoca<sup>1</sup>, C. Rotondo<sup>1</sup>, M. Galeazzi<sup>2</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Department of Medicine, Bari; <sup>2</sup>Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet Disease Clinic, Siena; <sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Lawrence, KS; <sup>4</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa

**Scopo del lavoro.** La malattia di Behçet (BD) è una malattia multi-sistemica ad eziologia non nota caratterizzata dalla presenza di ulcere oro-genitali recidivanti, uveite, e dal possibile coinvolgimento dell'apparato vascolare, gastrointestinale, del sistema nervoso centrale e muscolo-scheletrico. Sebbene la patogenesi della malattia non sia ancora chiara, l'immunità innata e quella adattativa hanno dimostrato di svolgere un ruolo centrale nell'insorgenza della malattia; svariate sono inoltre le citochine pro-infiammatorie che sembrerebbero coinvolte nei diversi percorsi patogenetici che portano al danno tissutale. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli sierici

di diverse citochine pro-infiammatorie quali IL-8, IL-18, IFN- $\gamma$ , IL-6, IFN-gamma, CXCL10, CXCL11, CXCL9 e della siero amiloide-A (SAA) nei pazienti con BD, confrontandoli con quelli di 32 soggetti sani e correlandoli all'attività di malattia.

**Materiali e Metodi.** Mediante metodica ELISA 78 campioni di siero, ottenuti da 58 pazienti con BD, sono stati utilizzati per analizzare i livelli sierici di SAA, mentre tramite multiplex immunoassays sono stati saggiati i livelli di un set di citochine pro-infiammatorie tra cui IL-8, IL-18, IFN- $\alpha$ , IL-6, IFN-gamma, CXCL10, CXCL11 e CXCL9.

Tabella 1 - Livelli sierici di citochine nei pazienti con BD e nei controlli sani.

(pg/mL)	HC	BD	Inactive-BD	Active-BD	SAA <20 mg/L	SAA >20 mg/L
IL-8	6.18±336	14.84±15.67 <sup>c</sup>	14.48±17.47 <sup>c</sup>	15.24±13.64 <sup>c</sup>	9.853±4.74 <sup>b</sup>	18.11±18.56 <sup>a,c</sup>
IL-18	65.59±42.91	92.97±45.92 <sup>b</sup>	94.65±51.17 <sup>b</sup>	91.1±39.92 <sup>b</sup>	90.19±52.84	94.47±43.88 <sup>b</sup>
IFN- $\alpha$ -2a	28.33±14.59	37.77±16.35 <sup>a</sup>	35.99±16.44	39.56±16.39 <sup>a</sup>	40.46±11.68 <sup>a</sup>	38.72±17.74 <sup>a</sup>
IL-6	2.01±1.69	3.77±411 <sup>a</sup>	3.32±2.90	4.208±501 <sup>a</sup>	2.124±124	4.499±4.70 <sup>b</sup>
CXCL10	188.85±89.47	179.3±133.6	166.3±129.5	193.6±138.4	143.6±134.9 <sup>a</sup>	201.2±135.2 <sup>d</sup>
CXCL11	31.52±17.11	25.34±21.07 <sup>b</sup>	22.56±19.25 <sup>a</sup>	28.42±22.78	15.67±12.36 <sup>c</sup>	30.44±23.32 <sup>d</sup>
CXCL9	263.252±130.70	338.1±238.2	320.8±260.8	365.5±213.8	240±122	388±261.9 <sup>d</sup>

HC controlli sani; BD, malattia di Behçet; SAA, siero amiloide-A. I dati sono stati espressi come media±SD. Il Mann-Whitney U-test e lo Student's t-test sono stati effettuati per verificare la significatività statistica tra i gruppi. Significatività tra i gruppi rispetto al gruppo HC: <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001, <sup>d</sup>p<0.05 tra gruppi con SAA <20 mg/L vs SAA >20 mg/L.

**Risultati.** Rispetto ai controlli sani i pazienti con BD mostravano aumentati livelli sierici di IL-8 ( $p=0.0001$ ), IL-18 ( $p=0.0058$ ), IFN- ( $p=0.0181$ ) e IL-6 ( $p=0.0233$ ), e bassi livelli di CXCL11 ( $p=0.0154$ ). I pazienti che presentavano valori di SAA  $>20$  mg/L, esprimevano livelli più alti di citochine proinfiammatorie rispetto al gruppo di controllo sano ed al gruppo di pazienti con SAA  $<20$  mg/L. In particolare IL-18, IFN- e IL-6 risultavano più elevate nel gruppo di pazienti con SAA  $>20$  mg/L rispetto ai controlli sani, mentre i livelli di IL-8 e CXCL9 erano più alti rispetto ai pazienti con SAA  $<20$  mg/L ed ai controlli sani (Tab. I).

**Conclusioni.** I pazienti con malattia in fase attiva e valori di SAA  $>20$  mg/L mostravano livelli di citochine infiammatorie aumentate, suggerendo una potenziale correlazione tra SAA e tali citochine nell'intricato scenario patogenetico della BD.

**Keywords:** Behcet, Citochine, Siero amiloide-A.

---

## CECITÀ MONOCULARE TRANSITORIA COME MANIFESTAZIONE INIZIALE DELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE (EGPA): DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P274

G. Buscetta, F. Olivari, S. Mura, M.L. Cadoni, A. Piras, M. Piras, N. Mundula, L. Taras, M.G. Longu, G.L. Erre, G. Passiu  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC Reumatologia AOU e Università di Sassari

**Introduzione.** La neurite ottica ischemica anteriore (NOIA) su base arteritica in corso di vasculite gigantocellulare è una delle cause più frequenti di cecità monoculare (CM) nell'anziano. Molto rara, al contrario, è la CM da NOIA in corso di granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA).

**Caso clinico.** La paziente, donna di 56 anni, di origine caucasica, si presenta al Dipartimento di Emergenza per la comparsa ex abrupto di CM (acuità visiva all'occhio sinistro ridotta a moto mano). L'esame fundoscopico evidenzia pallore ed edema del disco ottico sinistro mentre la fluorangiografia documenta un rigonfiamento pallido del disco ottico con piccole emorragie a fiamma peripapillari. Nel sospetto di NOIA su base arteritica da arterite gigantocellulare viene prescritta ossigenoterapia ad alti flussi e impostato trattamento con megadosi di steroidi (1 gr/die per 3 giorni consecutivi). La paziente presenta una regressione completa della CM già nelle prime 24 h e viene trasferita in ambito specialistico reumatologico per la prosecuzione degli accertamenti. La raccolta dell'anamnesi personale rivela una storia di severa poliposi nasale ed asma ad insorgenza in età adulta e una sintomatologia recente caratterizzata da astenia, febbre serotina, artro-mialgie diffuse, rapido calo ponderale e parestesie formicolari distali ai quattro arti. Nelle 12 ore successive la paziente sviluppa febbre elevata, dispnea e una condizione di mononeurite multipla

severa (nervo mediano bilaterale, sciatico popliteo esterno ed interno monolaterale). Le indagini per imaging documentano infiltrati polmonari flogistici multipli e il lavaggio bronchiolo alveolare (BAL) evidenzia una condizione di alveolite eosinofila (eosinofili su BAL  $>40\%$ ). Gli esami di laboratorio evidenziano una condizione di severa ipereosinofilia periferica (eosinofili  $>3.000$  microL) e la positività di p-ANCA (1:1280) e anti-MPO (120 UI/mL). Sulla scorta dei dati clinici e di laboratorio viene posta diagnosi di EGPA e proseguita terapia steroidea ad alto dosaggio 1 mg/kg in associazione a MTX 20 mg/settimana. La paziente va quindi incontro a graduale miglioramento della sintomatologia sistemica e neurologica.

**Discussione e Conclusioni.** La NOIA rappresenta un evento eccezionale in corso di EGPA ma, come nel caso dell'arterite gigantocellulare, è gravata da una prognosi estremamente sfavorevole con elevate possibilità di cecità legale. L'immediato riconoscimento della genesi arteritica della NOIA e l'impostazione di un'adeguata terapia farmacologica possono, come in questo caso, consentire di salvaguardare la salute visiva.

**Keywords:** Neurite ottica ischemica, Cecità monoculare transitoria, Granulomatosi eosinofila.

## INVESTIGATING THE SUSCEPTIBILITY GENES OF BEHÇET'S DISEASE: AN ITALIAN STUDY

P275

M. Padula<sup>1</sup>, M. Mecca<sup>1</sup>, S. D'Angelo<sup>2</sup>, P. Leccese<sup>2</sup>, A. Padula<sup>2</sup>, I. Olivieri<sup>2</sup>, G. Martelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi della Basilicata, Dipartimento di Scienze, Potenza;

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera San Carlo, Unità Operativa di Reumatologia, Potenza

**Aim.** The aim of our study was to investigate the genetic contribution to the Behçet's disease (BD) clinical phenotype in a cohort of Italian patients by analysing described SNPs with functional impact on gene function in order to identify the major contributors to the pathological phenotype. BD is a systemic vasculitis characterized by typical ocular and mucocutaneous manifestations and by a chronic-relapsing course. The pathogenesis of BD is still largely unknown but most probably involves an interplay of genetic and environmental factors. A genetic predisposition is supported by the association with the HLA-B51 antigen. Furthermore several evidences of genetic contribution, based on family aggregation and GWAS, were observed (1-4).

**Materials and Methods.** A total of 21 BD patients (mean age: 45.5 years; range: 26-67 years; sex ratio: 11M/10F) was recruited from Basilicata region. Genomic DNA was extracted from patient whole blood by using standard procedures and spectrophotometrically quantified. By means of PCR and direct sequencing methods the patients have been screened for 14 tagSNPs in 11 Behçet-related genes: ERAP1 (rs27044; rs17482078), HLAB-51:01 (rs76546355), HLA-F-AS1 (rs4713242), IL10 (rs1518111; rs1800872), IL12A (rs17810546), IL23R (rs17375018), IL23R-IL12RB2 (rs924080), CCR1 (rs7616215), STAT4 (rs7574070), KLRC4

(rs2617170) and UBAC2 (rs9517668; rs3825427). Bioinformatics software (BlastN and Mutation Surveyor) were used for DNA variant analysis.

**Results.** Genotypes for all SNPs underlined a significant association finding for IL10, ERAP1, CCR1, KCLR4 and STAT4 genes. In particular rs1518111 and rs1800872 of IL10 were found respectively 11 (52% of cases) and 15 times (71% of cases); ERAP1 rs27044 was identified in 14/21 patients (67%) and the same percentage was observed for rs7616215 of CCR1. We also recognised 11 times (52%) STAT4 rs7574070 and 13 times (62%) KLRC4 rs2617170.

**Conclusions.** The results of our study showed an associations between several tagSNPs and BD in an cohort of Italian patients underlying the role of non-HLA variations in disease's susceptibility. Further studies including healthy control and a larger number of BD patients are required to confirm these data.

### References

1. Gul A. Current Opinion in Rheumatology 2014; 26: 56-63.
2. Mendes D et al. J Autoimmun 32: 178-188.
3. Menthon de M et al. Arthritis Rheum 2009; 61: 287-1296.
4. Conde-Jaldon M et al. PLoS One 2014; 9: 1-6.

**Keywords:** Behçet disease, SNPs, Genetics.

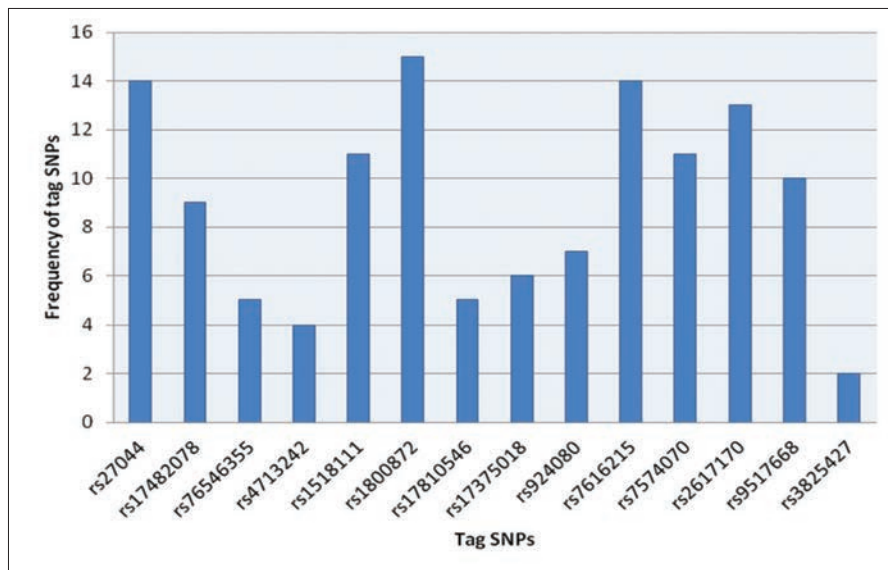


Figure 1

## GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE (EGPA): IMPATTO DELLA MALATTIA SULLA QUALITÀ DELLA VITA E SULLA PRODUTTIVITÀ LAVORATIVA DEI PAZIENTI

P276

S. L'Abbate, F. Ferro, N. Luciano, C. Congestri, R. Talarico, V. Seccia, M. Latorre, M. Mosca, C. Baldini  
 UO Reumatologia, Università di Pisa

**Scopo del lavoro.** Valutare l'impatto dell'attività di malattia e del danno sulla qualità di vita e la produttività lavorativa in una coorte di pazienti affetti da granulomatosi eosinofila con poliangerite (EGPA).

**Materiali e metodi:** Disegno di studio: osservazionale prospettico; Criteri di inclusione: pazienti con diagnosi di EGPA (ACR 1990); Variabili in esame: caratteristiche demografiche e clinico-sierologiche dei pazienti e indici clinici quali il BVAS (attività di malattia) e il VDI (danno globale). Sono stati somministrati questionari per valutare la qualità di vita (SF36), la produttività lavorativa (WPAI), la sintomatologia asmatica (ACQ) e rinosinusitica (snot-22).

**Risultati.** Sono stati inclusi 23 pazienti consecutivi con EGPA, (16 M: 7 F), età media alla diagnosi di 54±12 anni. La durata media di malattia era 103±78 mesi. Il 26% (6/23) dei pazienti presentava positività per gli ANCA. Dall'analisi dei dati è emersa una correlazione significativa ( $p<0.01$ ) fra attività di malattia, cattivo controllo della sintomatologia asmatica e rinosinusitica e scadente qualità di vita (SF36-ISF). L'attività di malattia è risultata correlata allo sviluppo di danno d'organo nel lungo termine ( $p<0.01$ ). Il danno, ed in particolare il danno iatrogeno, è risultato correlato alla durata di malattia. Inoltre, il danno da malattia ha mostrato un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti (SF36-ISF). La difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane (WPAI-AI) è risultata correlata in maniera significativa all'attività di malattia, al danno, ed in particolare al danno iatrogeno, ad una persistente sintomatologia asmatica e rinosinusitica e ad una più scadente qualità

di vita (SF36-ISF). Dei 23 pazienti inclusi nello studio, il 47,8% (11/23) non aveva un lavoro retribuito.

L'assenza di impiego era notevolmente più alta nel sesso femminile (1/7 donne vs 11/16 uomini), nei pazienti con un'età media più alta ( $60\pm 11$  vs  $49\pm 11$  anni) e nei pazienti ANCA positivi (lavorava solo 1/6 pazienti ANCA positivi). Sui 12 (52,2%) pazienti con impiego lavorativo sono stati valutati l'assenteismo (WPAI-A) ( $17\pm 38\%$ ), il presenteismo (WPAI-P) ( $32\pm 34\%$ ) e la perdita della produttività lavorativa (WPAI-WPL) ( $38\pm 42\%$ ).

L'assenteismo è risultato significativamente correlato all'attività di malattia, al danno iatrogeno e ad una scadente qualità di vita (SF36-ISF). Il presenteismo presentava una correlazione con l'attività di malattia, con un cattivo controllo della sintomatologia rinosinusitica e con una peggiore qualità di vita (SF36-ISM).

Infine, la perdita della produttività lavorativa risultava correlata all'attività di malattia, al danno, alla sintomatologia rinosinusitica e ad una peggiore qualità di vita (SF36-ISM).

**Conclusioni.** Lo studio ha mostrato che i pazienti affetti da EGPA che presentavano una maggiore attività di malattia, un cattivo controllo della sintomatologia asmatica e rinosinusitica e uno score di danno più alto, avevano una qualità di vita più scadente e una minore produttività lavorativa, evidenziando l'impatto della malattia nella sfera personale e sociale dei pazienti.

**Keywords:** EGPA, Vasculiti ANCA associate, Work productivity.

## EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI AGENTI ANTI-INTERLEUCHINA-1 NEL TRATTAMENTO NELLA MALATTIA DI BEHÇET: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO

P277

G. Emmi<sup>1</sup>, S. Talarico<sup>2</sup>, G. Lopalco<sup>3</sup>, R. Cimaz<sup>4</sup>, F. Cantini<sup>5</sup>, O. Viapiana<sup>6</sup>, I. Olivieri<sup>7</sup>, M. Goldoni<sup>8</sup>, A. Vitale<sup>9</sup>, E. Silvestri<sup>1</sup>, D. Prisco<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>3</sup>, M. Galeazzi<sup>9</sup>, F. Iannone<sup>3</sup>, L. Cantarini<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Firenze; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa;

<sup>3</sup>Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Bari; <sup>4</sup>Neurofarba Department-Università di Firenze e AOU Meyer, Firenze; <sup>5</sup>Divisione di Reumatologia, Ospedale di Prato; <sup>6</sup>Unità di Reumatologia, Università di Verona;

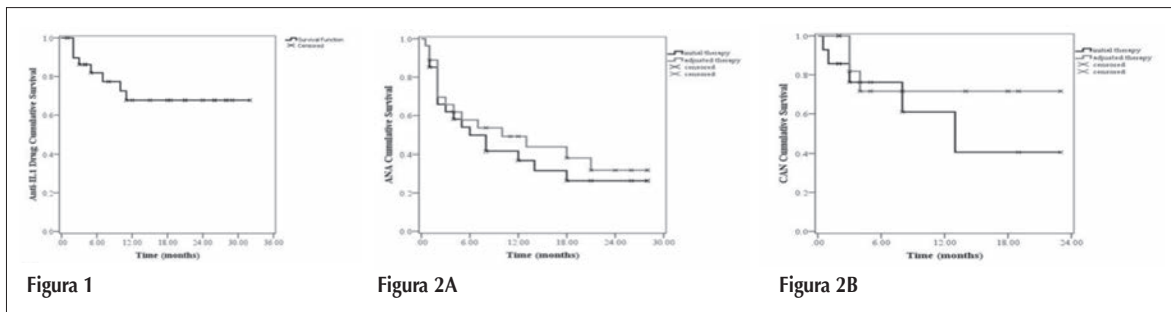
<sup>7</sup>Dipartimento di Reumatologia Della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza; <sup>8</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma; <sup>9</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

**Scopo del lavoro.** I dati attualmente in nostro possesso sul ruolo degli agenti biotecnologici inibitori dell'interleuchina (IL)-1 sembrano incoraggiare l'impiego per la cura dei pazienti affetti da malattia di Behçet (MB). Lo scopo di questo studio è, quindi, quello di fornire ulteriori evidenze sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori IL-1 impiegati in un più ampio numero di pazienti affetti da MB. **Materiali e metodi:** abbiamo valutato 30 pazienti con MB diagnosticato sulla base dei criteri dell'International Study Group (ISG) e trattati mediante agenti anti-IL-1. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare l'efficacia di anakinra (ANA) e di Canakinumab (CAN) in una coorte di pazienti con MB.

Gli obiettivi secondari erano: valutare il profilo di sicurezza dei trattamenti, identificare i tempi di risposta al trattamento e gli aggiustamenti ai dosaggi e alle frequenze di somministrazioni dei farmaci studiati e identificare fattori predittivi di risposta alla terapia.

**Risultati.** ANA era usato come farmaco di prima linea nel

90% dei casi, mentre CAN lo era nel 10% dei casi. Tra i pazienti sottoposti ad ANA come prima linea, il 41% era stato successivamente trattato con CAN a causa di eventi avversi (14.81%), perdita di efficacia (11.11%), inefficacia (11.11%), o scarsa compliance (7.4%). Il numero complessivo dei soggetti in remissione completa dopo 12 mesi di terapia con farmaci anti-IL1 era di 13. In particolare, 6 pazienti erano mantenuti con lo stesso regime iniziale di terapia, 1 era mantenuto con lo stesso agente anti-IL1 iniziale più ulteriori aggiustamenti terapeutici, e in 6 pazienti ANA era stato sostituito da CAN. Tra i 13 pazienti, 3 utilizzavano CAN per tutti e 12 mesi senza aggiustamenti terapeutici, 1 necessitava di aggiustamenti terapeutici, 3 avevano una storia complessiva di 12 mesi di completa remissione con ANA seguito da CAN. Tra gli altri 17 pazienti, 13 sono ancora in trattamento con farmaci anti-IL1, ma da meno di 12 mesi, mentre 8 pazienti sono stati trattati con altre molecole ad azione diversa dall'inibizione dell'IL-1 per inefficacia o perdita di efficacia. La sopravvivenza cu-



mulativa complessiva degli anti-IL-1 è illustrata nella Figura 1, mentre la drug retention per ANA e CAN è mostrata in Figura 2A-B. Eventi avversi (EA) venivano riportati nel 15% dei pazienti che ricevevano ANA, rappresentati in tutti i casi da reazioni cutanee nel sito di iniezione, mentre non veniva osservato alcun EA nei pazienti trattati con CAN; non venivano, inoltre, registrati EA severi durante il periodo di follow-up.

**Conclusioni.** I nostri dati confermano che l'uso di agenti anti-IL-1 è efficace e sicuro con una buona ritenzione generale del trattamento.

**Keywords:** Anakinra, Canakinumab, Behçet.

## TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET

P278

S. Monti, M. Todoerti, S. Breda, F. De Nard, L. Cavagna, V. Codullo, C. Montecucco, R. Caporali  
Università di Pavia, Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

**Scopo del lavoro.** Il trattamento con farmaci biologici nella malattia di Behçet (MB), in assenza di terapie dedicate approvate per la prescrizione nella comune pratica clinica, è possibile solo in modalità off label. Scopo dello studio è stato quello di analizzare le caratteristiche epidemiologiche, le principali indicazioni, la sicurezza e gli outcome in una coorte di pazienti con MB trattata con farmaci biologici.

**Materiali e Metodi.** I pazienti con diagnosi di MB, dopo acquisizione del consenso informato, sono stati inseriti in un database dedicato e seguiti per tutta la durata del follow-up, analizzando la frequenza e la causa delle riacutizzazioni di malattia e le strategie terapeutiche adottate.

**Risultati.** Sono stati inclusi 80 pazienti. Le caratteristiche generali della popolazione sono presentate nella tabella I. Le più frequenti manifestazioni di malattia sono state: interessamento delle mucose (100%), cutaneo (67.9%), muscoloscheletrico (62.8%). 11 pazienti (13.7%) risultavano trattati con farmaci biologici. Prima dell'avvio di un inibitore del TNF (TNFi) tutti i pazienti erano stati trattati con terapie convenzionali. Il TNFi più frequentemente prescritto in prima linea è risultato essere infliximab (n=6), seguito da adalimumab (n=3) e etanercept (n=1). Le più frequenti indicazioni per il potenziamento della terapia sono state ulcere delle mucose refrattarie e artrite (n=6), interessamento neurologico (n=2), uveite refrattaria (n=1) e interessamento intestinale (n=1). Nella maggior parte dei casi la prescrizione del biologico avveniva nel primo anno di follow up. I TNFi sono stati prescritti più frequentemente in

Tabella I - Caratteristiche generali di una coorte di pazienti con MB.

Caratteristiche generali all'arruolamento	N/%
M/F	24/56
Età all'esordio della malattia (anni±DS)	39.1±12.5
Ritardo diagnostico (mesi±DS)	24±37
HLA-B51 positivo (30.4% dati mancanti)	40.5%
<b>Interessamento muco-cutaneo</b>	<b>100%</b>
Ulcere orali	100%
Ulcere genitali	52.5%
<b>Lesioni cutanee</b>	<b>67.9%</b>
Follicolite	13.9%
Papule	33.3%
Acne	2.5%
Eritema nodoso	23.1%
<b>Interessamento oculare</b>	<b>35.8%</b>
Uveite anteriore	21.8%
Ouveite posteriore	7.7%
<b>Interessamento muscolo-scheletrico</b>	<b>62.8%</b>
Artrite periferica	46.1%
Sacroileite	16.7%
<b>Interessamento neurologico</b>	<b>15.4%</b>
<b>Interessamento gastrointestinale</b>	<b>7.7%</b>
<b>Interessamento vascolare</b>	<b>20.4%</b>
Trombosi venosa profonda	7.7%
Tromboflebiti superficiali	11.5%
Concomitante fibromialgia	17.9%
Durata del follow-up (mesi±DS)	77±87

Tabella II - Trattamento con farmaci convenzionali e farmaci biologici nella coorte di pzienti con MB.

Terapia	Alle diagnosi	Al termine del follow-up
Corticosteroidi	71.78%	69.2%
Dosaggio medio di corticosteroidi (mg)	10.1±11.9	4.5±5.3
Colchicina	62.8%	52.5%
Ciclosporina	8.9%	3.8%
Azatioprina	2.5%	5.1%
Methotrexate	5.1%	14.3%
<b>Indicazioni per l'avvio del farmaco biologico</b>		
Mucocutaneo (n. %)	6 (54.5%)	
Muscolo-scheletrico (n. %)	6 (54.5%)	
Neurologico (n. %)	2 (18.2%)	
Gastrointestinale (n. %)	1 (9.1%)	
Vascolare (n. %)	0 (0%)	
<b>Tipo di farmaco biologico</b>		
<i>Anti-TNF</i>	<i>Prima linea</i>	<i>Seconda linea/linee successive</i>
Infliximab	6 (54.5%)	2 (18.2%)
Adalimumab	3 (27.3%)	4 (36.4%)
Etanercept	1 (9.1%)	1 (9.1%)
<b>Altri farmaci biologici con diversi meccanismi di azione</b>		
Rituximab	1 (9.1%)	0 (0%)

combinazione con methotrexate o azatioprina. 7 pazienti sono stati trattati con un TNFi in seconda linea (adalimumab n=4, infliximab n=2, o etanercept n=1) a causa di inefficacia del primo farmaco biologico (n = 6) o problemi di sicurezza (infezioni ricorrenti; n=1). Le principali indicazioni per passare ad un secondo agente biologico erano artrite ed interessamento mucocutaneo. Solo 1 paziente è stato trattato con tre diversi TNFi a causa di un interessamento muscoloscheletrico particolarmente aggressivo. L'unico agente biologico con diverso meccanismo di azione utilizzato con successo nella nostra coorte di pazienti è stato Rituximab in un paziente con pancitopenia ricorrente (Tab. II). La prescrizione off label dei farmaci biolo-

gici nella MB non è risultata associata a problemi di sicurezza o tollerabilità e ha permesso di raggiungere tassi di remissione del 90.91%.

**Conclusioni.** Nella nostra coorte, le principali indicazioni per l'avvio di farmaci biologici in modalità off label, necessaria in una consistente percentuale di pazienti con MB, sono state l'interessamento mucocutaneo, muscoloscheletrico o neurologico. L'utilizzo dei biologici nella MB si è dimostrato efficace e sicuro. Ulteriori studi sono necessari per meglio definire un approccio terapeutico dedicato e su misura nella MB.

**Keywords:** Malattia di Behçet, Farmaci biologici, Off label.

## IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA NELLA MALATTIA DI BEHÇET: NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA PER IL TRATTAMENTO DELLE LESIONI MUCOCUTANEE?

P279

S. Lopriore<sup>1</sup>, G. Lopalco<sup>1</sup>, L. Cantarini<sup>2</sup>, A. Vitale<sup>2</sup>, N. Lascaro<sup>1</sup>, M. Galeazzi<sup>2</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIM, UO di Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; <sup>2</sup>Research Center of Systemic Autoimmune and Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, University of Siena

**Scopo del lavoro.** La malattia di Behçet (BD) è un disordine infiammatorio cronico di tipo sistemico, caratterizzato principalmente da episodi ricorrenti di ulcere oro-genitali, lesioni cutanee ed oculari. Le lesioni mucocutanee si sono rivelate le più difficili da trattare e sebbene un ampio spettro di agenti biotecnologici quali gli anti-TNF, anti-IL1 ed anti-IL6 possano essere utilizzati nel trattamento di queste manifestazioni, nessuno di essi si è dimostrato interamente capace di indurre una remissione clinica persistente. In questo caso clinico descriviamo l'efficacia della terapia con Immunoglobuline endovena (Ig e.v.) impiegata in una paziente con BD che manifestava lesioni mucocutanee refrattarie al trattamento con DMARDs e diversi agenti biotecnologici.

**Materiali e Metodi.** Una donna di 44 anni affetta da BD, che presentava episodi ricorrenti di ulcere oro-genitali e pustolosi, era stata trattata nel tempo con prednisone, colchicina, ciclosporina, ciclofosfamide e methotrexate con parziale beneficio. Nel 2005 iniziava infliximab con remissione per sei anni. A causa di riesacerbazione della malattia, le veniva somministrato tocilizumab con ulteriore peggioramento dell'aftosi orale e delle lesioni genitali. Veniva pertanto avviata a terapia con

golimumab, ottenendo un beneficio clinico per 18 mesi. Ad aprile del 2014, dopo nuova riacutizzazione della malattia, la paziente veniva sottoposta a trattamento con anakinra manifestando tuttavia aggravamento del quadro clinico, caratterizzato principalmente da severa faringodinia. A Marzo del 2015 veniva ricoverata presso la nostra UO e sottoposta a fibrolaringoscopia che visualizzava una grossa lesione aftosa sulla plica ariepiglottica destra ricoperta da induto biancastro, edema ed iperemia dell'epiglottide. Sulla base dei dati presenti in letteratura circa l'efficacia delle Ig e.v. nella BD, si iniziava tale terapia alla dose di 0,5 g/kg/die per 4 giorni in associazione a metilprednisolone 20 mg/die.

**Risultati.** Dopo 9 giorni la paziente riferiva completa remissione della sintomatologia. Alla fibrolaringoscopia di controllo permaneva solo una lieve iperemia della plica ariepiglottica e della parete mediale del seno piriforme omolaterale. Veniva dimessa con indicazione ad eseguire colchicina (1 mg/die) e metilprednisolone (16 mg/die con tapering a 4 mg/die). Ad un mese di follow-up si ricoverava per effettuare secondo ciclo di terapia con Ig e.v. non manifestando segni o sintomi della patologia.

**Conclusioni.** Allo stato attuale pochi dati sono disponibili sull'efficacia della terapia con Ig e.v. per la cura delle lesioni mucocutanee nella BD. Nella nostra paziente abbiamo dimostrato la regressione delle lesioni mucocutanee già dopo il primo ciclo di Ig e.v. Sebbene incoraggianti, tali risultati necessitano di essere dimostrati su una casistica più ampia di pazienti e con un più lungo follow-up. Si apre pertanto la strada ad una nuova prospettiva terapeutica per il trattamento delle lesioni mucocutanee refrattarie alle convenzionali terapie.

**Keywords:** *Behçet, Immunoglobuline, Lesioni mucocutanee.*

---

## UN EMOTTISI IMPROVISA FORSE PREVEDIBILE IN UN UN CASO DI MALATTIA DI BEHÇET MASCHILE

**P280**

P. Amato<sup>1</sup>, P. Sabatini<sup>2</sup>, E. Franco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ASL Salerno, Cava dei Tirreni, SA; <sup>2</sup>Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore, SA; <sup>3</sup>Ospedale Rummo, Benevento

Uomo di 53 anni giungeva alla nostra osservazione (febbraio 2013) per una lombalgia cronica. All'esame obiettivo tumefazione della 2° MPF, 2° IFDe e 2° IPP della mano sx, limitazione funzionale della caviglia sx, dolorabilità sulle inserzioni del tendine rotuleo e quadricipite del lato sx. Anamnesi familiare positiva per psoriasi. Anamnesi patologica prossima: tromboflebite Gennaio 2012. Laboratorio: lieve aumento degli indici di flogosi, FR ed ANA neg. L'RX piedi: erosioni a livello dell'inserzione del tendine di Achille sul calcagno e speroni calcaneari bil. Una sacroileite sx di 2° e 3° al RX del bacino. Veniva posta diagnosi di Spondiloartrite Sieronegativa e trattamento con methotrexate 15 mg/week e FANS. Gennaio 2014: comparsa di eritema nodoso. La colonscopia mostrava colite aspecifica. Il pz iniziava terapia con prednisone 25 mg a scalare fino a 5 mg/die con remissione completa delle manifestazioni cutanee. Settembre 2014: comparsa di aftosi orale, disuria, ipoacusia dx, riduzione visus occhio dx. Programmate altre indagini. Laboratorio: VES=40 mm/1 ora, PCR=0.7, tipizzazione HLA pos.per l'antigene A2, B18, B62, B51. Eco-doppler arterioso e venoso arti inf.: pregressa tromboflebite superficiale arto inf.dx. Visita ORL con valutazione audiologica e dei potenziali acustici tronco-encefalici: ipoacusia neurosensoriale dx a sede cocleare. Visita Oculistica e fluorangiografia: iperemia papillare associata a congestione venosa ed edema retinico localizzato al polo post. con presenza di rari esudati intraretinici occhio dx. Veniva posta diagnosi di Malat-

tia di Behçet e iniziata terapia con ciclosporina A 5 mg/kg/die per 3 mesi e poi alla dose di 3 mg/kg/die associata a prednisone 25 mg/die a scalare. Ai successivi controlli il pz mostrava un progressivo miglioramento della sintomatologia uditiva ed oculare. Nell'ottobre 2014 comparsa di febbre (39°), dolore toracico, dispnea, t osse. L'esame obiettivo nella norma. Il medico curante prescriveva terapia antibiotica ad ampio spettro per 10 gg. Migliorava la febbre ma la dispnea persisteva ed all'improvviso compariva emottisi. Si consigliava ricovero ospedaliero. Laboratorio: GB 14.2 K/ul (N 78%), VES =60 mm/1ora, PCR =3.7 (N<0.6), ipealfa2, PTe PTT normali, CIC pos. RX torace: ectasia verosimile dell'arteria polmonare. TAC torace: aneurisma arteria polmonare. Terapia effettuata: ciclofosfamide 1.5 gr in bolo per 3 gg poi 100 mg/die per os; prednisone 75 mg/die; colchicina 1 mg per os/die. Monitoraggio radiologico: ricanalizzazione della trombosi e riparazione dell'aneurisma.

**Conclusioni.** Come complicanza l'aneurisma dell'arteria polmonare è rara ma nota è l'associazione in giovani maschi tra aneurisma polmonare e tromboflebite superficiale (Sindrome di Hughes e Stovin) e maggiore è la frequenza dell'arterite polmonare in pz con maggiore interessamento oculare, trombosi venosa profonda e superficiale. Il pz è ancora in osservazione e trattamento per la stabilizzazione della malattia.

**Keywords:** *Emottisi, R aro, Prevedibile.*



## PARESI DEL VII NC COME MANIFESTAZIONE INIZIALE DELLA GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P281

A. Piras<sup>1</sup>, S. Mura<sup>1</sup>, F. Riu<sup>2</sup>, M.L. Cadoni<sup>1</sup>, N. Mundula<sup>1</sup>, F. Olivari<sup>1</sup>, G. Buscetta<sup>1</sup>, L. Taras<sup>1</sup>, M. Piras<sup>1</sup>, M.G. Longu<sup>1</sup>, G.L. Erre<sup>1</sup>, G. Passiu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Cattedra e UOC di Reumatologia, AOU e Università degli Studi di Sassari;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Microchirurgiche, UOC di Otorinolaringoiatria, AOU e Università di Sassari

Riportiamo il caso di una donna di 43 anni giunta alla nostra osservazione per comparsa improvvisa di otalgia bilaterale e ipoacusia. L'esame obiettivo documentava deficit parziale del nervo orbicolare destro con chiusura completa della rima palpebrale omolaterale, lieve deviazione della rima buccale destra associata a lieve tumefazione geniena come da paresi del VII nervo cranico destro.

L'esame audioimpedenziometrico rilevava una condizione di severa ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva bilaterale. Le metodiche di imaging dimostravano la presenza di tessuto della densità delle parti molli occupante completamente le cellule mastoidee e l'orecchio medio con erosione e interruzione del tegmen e la presenza di formazione ovalare solida non escavata a carico del segmento posteriore del lobo polmonare superiore destro. L'esame istologico dei prelievi biotici mirati su entrambe le lesioni documentavano la presenza di tessuto flogistico estesamente necrotico costituito da infiltrato granulomatoso epitelioido cellulare: le indagini immunistochemiche e colturali permettevano di escludere monoclonalità linfocitaria, granulomatosi linfomatoide, infezione micobatterica e da miceti. Gli esami ematochimici documentavano aspecifico incremento dei reattanti di fase acuta, microalbuminuria e negatività di ANCA, anti PR3 e anti MPO.

La presenza di un sedimento urinario attivo (ematuria di origine glomerulare) e il quadro clinico suggerivano la diagnosi di granulomatosi con poliangioite (GPA). Veniva quindi impostata terapia steroidea ad alte dosi (metilprednisolone 1 mg/kg/die) e immunomodulante con Methotrexate 20 mg/settimana. Al follow-up a 1 mese, la paziente presentava totale recupero dell'udito a sinistra e regressione quasi completa dei segni clinici legati alla paralisi nel VII nc. Discussione e conclusioni: Otite media, ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva e paralisi del facciale sono rare manifestazioni iniziali della GPA. L'eziopatogenesi di tali manifestazioni riconosce l'occupazione delle strutture da parte di infiltrato granulomatoso e la vasculite dei vasi cocleari. La paralisi del nervo facciale può essere espressione di compressione nel suo decorso nell'osso temporale e/o di una vasculite dei vasi nervorum. La comparsa improvvisa di otalgia, ipoacusia bilaterale e paralisi del facciale in un giovane adulto dovrebbe suggerire la possibilità di una GPA.

**Keywords:** Paralisi del facciale, Otite media, Granulomatosi con poliangioite.

## GENGIVITE A FRAGOLA COME RIACUTIZZAZIONE DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE

P282

M. Murri, P. Fraticelli, G.P. Martino, M. Mattioli, A. Gabrielli  
Ospedali Riuniti di Ancona

**Introduzione.** La granulomatosi con poliangioite (GPA) è una vasculite necrotizzante che colpisce vasi di piccolo e medio calibro, spesso associata alla presenza di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA). La malattia interessa prevalentemente le vie aeree ed i reni; manifestazioni a carico del cavo orale non sono frequenti e comprendono piccole lesioni aftoidi, ulcere del palato primitive o secondarie a distruzione del setto e del pavimento delle cavità nasali, ulcere a livello della lingua, della mucosa orale, delle gengive. Più raramente possono verificarsi una stomatite ulcerativa diffusa, desquamazione spontanea dei denti o una rara forma di iperplasia gengivale con il classico aspetto "a fragola", patognomica della GPA. Descriviamo di seguito il caso di una gengivite a fragola come primo segno di riattivazione di malattia in paziente con storia di GPA diffusa.

**Caso clinico.** Un ragazzo di 25 anni affetto da GPA diffusa in remissione clinico-laboratoristica in terapia con azatioprina 2 mg/kg e prednisone 5 mg giungeva alla nostra attenzione per un quadro di flogosi gengivale comparsa da alcune settimane a cui si erano associate negli ultimi giorni una lieve rinite e ce-falea. A domicilio aveva eseguito una detartarasi ed assunto terapia antibiotica senza beneficio. Gli esami di laboratorio mostravano normalità di emocromo, funzionalità epatica, ferritina ed elettroliti, un aumento degli indici di flogosi ed una positività per i c-ANCA (21 UI/ml) precedentemente negativi mentre la proteinuria delle 24 h risultava stabile (0,27 g/24 h). Un tampone ed uno sciacquo orale per funghi erano risultati

negativi. Una TC dei seni paranasali mostrava una lieve flogosi a livello delle cavità nasali e dei seni ed una TC del torace non mostrava segni di coinvolgimento polmonare in atto. Si concludeva per una riattivazione della vasculite con interessamento gengivale e delle alte vie respiratorie. Veniva dunque aumentato il prednisone a 25 mg ed intrapresa terapia con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> a cadenza settimanale x 4, a cui seguiva una rapida risoluzione del quadro.

**Conclusioni.** La gengivite a fragola è una manifestazione rara ma patognomica della GPA di cui può rappresentare più frequentemente, come descritto in letteratura, una manifestazione d'esordio. In tali casi è necessario un alto indice di sospetto per evitare errori e ritardi diagnostici. Morbo di Crohn, sarcoidosi, infezioni fungine, tubercolosi, malattie ematologiche tipo linfoma NK/T o leucemie acute, iperplasia gengivale da farmaci, pemfigoide o altre vasculiti ANCA positive dovrebbero comunque essere considerate come diagnosi differenziali. Nel caso descritto è comparsa in una malattia in remissione e senza ulteriori manifestazioni cliniche di recidiva di malattia, ma con rialzo del titolo degli anticorpi anti-PR3. È, pertanto, ipotizzabile un innesco infettivo locale, ma vi è stata una brillante risposta alla terapia con rituximab. Il paziente è nuovamente in completa remissione dopo sei mesi di follow-up.

**Keywords:** Granulomatosi con poliangioite, Gengivite a fragola, Recidiva.

## PREVALENZA DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE E DELLE TERAPIE IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET: CONFRONTO TRA LETTERATURA E REAL LIFE P283

G. Rovera, R. Vitetta, R. Pellerito

AO Ordine Mauriziano di Torino, SC Reumatologia, Torino

**Scopo del lavoro.** Valutare la prevalenza delle manifestazioni cliniche dei pazienti (pz) affetti da Malattia di Behçet afferenti ad un centro reumatologico dell'Italia settentrionale e delimitare lo spettro delle terapie utilizzate nella gestione clinica degli stessi.

**Materiali e Metodi.** Sono stati analizzati i dati riguardanti 37 pz, affetti da Malattia di Behçet, classificati in base ai criteri ICBD (Davatchi et al. 2013), seguiti presso il nostro ambulatorio dal Gennaio 2012 all'Aprile 2015. I dati sono stati raccolti in modo retrospettivo facendo riferimento al periodo intercorso tra l'esordio della malattia e l'ultima visita di controllo.

**Risultati.** Dei 37 pz inclusi l'86,5% rispetta anche i criteri classificativi ISG 1990. I pz analizzati presentano un'età media di 43 anni e una durata di malattia media di 12 anni. Il 67,6% è di sesso femminile L'aplotipo HLA B51 risulta positivo nel 73,5% dei 34 pz in cui è stato valutato mentre il Pathergy test è stato effettuato in 13 pz ed è risultato positivo nel 38,5%. Le manifestazioni cliniche rilevate sono state: aftosi orale 97,3%, aftosi genitale 89,2%, manifestazioni articolari 67,6%, manifestazioni cutanee 81,1%, trombosi arteriose 10,8%, trombosi venose 13,5%, manifestazioni oculari 54,1%, manifestazioni neurologiche 10,8%, manifestazioni cardiache 5,4% e manifestazioni gastroenterologiche 8,1% (confermate da endoscopia e/o istologia delle lesioni del tratto digerente). I farmaci utilizzati sono stati: FANS 97,3%; steroidi 86,5% ad un dosaggio medio di 8,9 mg/die PDN equivalente, per una durata media di 87,7 mesi; Colchicina (0,5-1 mg/die) 64,9%, per

64,2 mesi; Azatioprina 59,5%, dosaggio 2,2 mg/kg/die, per 24,6 mesi; Ciclosporina 32,4%, dosaggio 2,9 mg/kg/die, per 49,5 mesi; Methotrexato 24,3%, dosaggio 15 mg/settimana, per 32,8 mesi; Inibitori del TNF- 29,7%, per 31,2 mesi. Sono stati inoltre utilizzati in modo episodico: Ciclofosfamide, Idrossiclorochina, Sulfasalazina, Clorambucile, Talidomide, Rituximab, Immunoglobuline endovena, Doxyciclina e Minociclina.

**Conclusioni.** I dati presentati sulla prevalenza delle diverse manifestazioni di malattia sono in linea con quelli presenti in letteratura. I farmaci più utilizzati sono stati i FANS, i corticosteroidi e la Colchicina. Tra gli immunomodulatori l'Azatioprina, la Ciclosporina e il Methotrexato sono quelli più frequentemente utilizzati laddove la triade FANS-steroidi-Colchicina non è sufficiente a controllare i sintomi. I dati di letteratura riportano l'uso del Methotrexato, in monoterapia o in associazione con anti-TNF- $\alpha$ , nel trattamento delle manifestazioni oculari, muco-cutanee, gastroenterologiche e neurologiche. Nella nostra popolazione è stato utilizzato da un numero rilevante di pazienti per controllare i sintomi articolari. L'utilizzo dell'Azatioprina e della Ciclosporina è coerente con quanto riportato in letteratura. In conclusione l'unico elemento che emerge dalla disamina dei nostri risultati è un netto maggiore utilizzo del Methotrexato per il controllo dei sintomi di malattia rispetto ai dati riportati in letteratura.

**Keywords:** Behçet, Terapia, Methotrexato.

## VASCULITI DEI GRANDI VASI E LORO DIFFERENTI MODALITÀ DI PRESENTAZIONE. UTILIZZO DELL'ECOCOLORDOPPLER E DELLA PET NEL WORKUP DIAGNOSTICO E PER IL FOLLOW-UP DI MALATTIA. P284

G. Vitiello<sup>1</sup>, F. Almerigogna<sup>2</sup>, S. Castellani<sup>2</sup>, D. Cammelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Firenze; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi, Firenze

**Scopo del lavoro.** Presentiamo uno studio retrospettivo nel quale sono stati reclutati 37 pazienti affetti da vasculite dei grandi vasi a differente modalità di esordio clinico per la cui diagnosi e follow-up sono state applicate due tecniche di imaging quali l'ecografia color-doppler (CDS) e la PET/TC total body.

**Materiali e Metodi.** I 37 pazienti sono stati divisi in base alla modalità di presentazione della patologia. La diagnostica è stata effettuata tramite approfondito esame clinico ed esami di laboratorio per identificare il valore degli indici di flogosi. Un buon numero di pazienti hanno effettuato CDS bitemporale e PET/TC per conferma diagnostica. Alcuni pazienti si sono sottoposti a biopsia dell'arteria temporale. È stata instaurata terapia con glucocorticoidi a scalare ed è iniziato programma di follow-up nel tempo, sia con esame clinico, che con esami di laboratorio e di diagnostica per immagini.

### Risultati.

- 1) Il campione in esame correla con l'epidemiologia riferita dalla letteratura sia per età media dei pazienti, che per rapporto M:F, che per presentazione clinica;
- 2) il 90% dei pazienti ha dimostrato interessamento dei grandi vasi alla PET/TC, nell'87% dei casi era presente alone ipoecogeno alla CDS bitemporale;
- 3) solo il 55% delle biopsie dell'arteria temporale sono risultate positive;

- 4) 2 pazienti avevano indici di flogosi negativi alla diagnosi;
- 5) nel follow-up la PET/TC non ha dato risultati statisticamente significativi in termini di correlazione con gli indici di flogosi;
- 6) nel follow-up la CDS bitemporale ha garantito il 100% di correlazione fra la presenza di "alone ipoecogeno" e la positività dei reattanti di fase acuta;
- 7) l'utilizzo del metotressato come farmaco adiuvante ai glucocorticoidi ha dato risultati soddisfacenti nel controllo di malattia e in tre pazienti refrattari alla terapia standard, il tocilizumab ha garantito un'ottimale controllo di malattia.

**Conclusioni.** Alla luce dei risultati del nostro studio, si può sottolineare che:

- 1) nel 90% dei casi di arterite temporale classica vi è impegno dei vasi di grande calibro;
- 2) il 38% dei pazienti ha esordito con FUO;
- 3) che la GCA può esordire con manifestazioni iniziali fuorvianti;
- 4) che l'impiego di metodiche come la CDS bitemporale e, in maniera meno chiara, la PET/TC, si è rivelato utile nella precisazione diagnostica della malattia e nel suo follow-up.

**Keywords:** Vasculiti, PET, Ecocolor Doppler.

**TOCILIZUMAB NELL'AORTITE REFRATTARIA. STUDIO DI 6 PAZIENTI.****P285****R. Padoan, M. Felicetti, L. Punzi, F. Schiavon***UOC di Reumatologia. Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova*

**Introduzione.** L'arterite gigante-cellulare (AGC) e l'arterite di Takayasu (TA) sono le forme più comuni di vasculiti dei grandi vasi (LVV). I glucocorticoidi (GC) tuttora la terapia di prima scelta, spesso non sono sufficienti nel mantenere in remissione le LVV per cui vengono associati anche farmaci immunosoppressori come il Methotrexate, l'Azatioprina o più recentemente gli inibitori del TNF- $\alpha$ . In alcuni casi le aortiti possono essere refrattarie anche a tali terapie. L'interleukina 6 (IL-6) è implicata nella patogenesi delle LVV e recentemente un anticorpo monoclonale rivolto ad inibire il recettore dell'IL-6 è stato utilizzato nella terapia di queste vasculiti con profili di efficacia e sicurezza non sempre omogenei.

**Metodi.** Abbiamo valutato una serie di pazienti consecutivi affetti da AT o AGC ed impegno dei grandi vasi giunti alla nostra osservazione come Centro specialistico di terzo livello. Tutti presentavano una elevata soglia steroidea al di sotto della quale la malattia si riacutizzava (25 mg die di prednisone) e refrattari all'associazioni con terapia immunosoppressiva. L'aortite è stata diagnosticata mediante angioTC e/o angioRMN e/o FDG-PET. Tutti i pazienti sono stati trattati con TCZ (dose standard 8 mg/kg ev. ogni 4 settimane) e sottoposti a indagini radiologiche di controllo prima e dopo la terapia. Sono stati valutati in maniera prospettica i sintomi clinici, gli indici di flogosi, il dosaggio quotidiano di GC necessario a mantenere la remissione e gli eventi avversi.

**Risultati.** Sono state studiate 6 pazienti femmine: 4 affette da GCA e 2 da TA. 3 pazienti erano anche affette da polimialgia reumatica. L'età media era di 56.17+/-21.35 anni. Il TCZ è stato il primo farmaco biologico utilizzato in tutte le pazienti affette da GCA e in una con TA. Una paziente era stata trattata in precedenza con un inibitore del TNF- $\alpha$  senza successo. Dopo 6 mesi di terapia tutte le pazienti hanno raggiunto una completa risposta clinica e la PCR si è ridotta consensualmente da una mediana di 18.4 mg/L (0,23-25) a 0 mg/L (0-7,55). La polimialgia reumatica è regredita dopo 3 mesi di terapia con TCZ. Si è potuto ridurre il prednisone da un dosaggio iniziale mediano di 23.33 mg/die (10-40) a 2.5 mg/die (1,75-2,5) all'ultima visita (24 mesi). In una giovane ragazza pakistana affetta da AT e contemporanea miocardiopatia dilatativa l'ecocardiogramma dopo 26 mesi di terapia ha rivelato un netto miglioramento. Nei pazienti con LVV la PET-CT ha dimostrato, dopo 12 mesi di terapia, una marcata riduzione o la completa risoluzione dell'uptake vascolare. In 3 pazienti si sono osservati eventi infettivi quali osteomielite del dito, ascesso paradontale e ascesso perianale. Tali eventi hanno determinato l'interruzione temporanea della terapia con TCZ.

**Keywords:** *Vasculiti dei grandi vasi, Aortite refrattaria, Tocilizumab.*

## P286 - P299 VASCULITI (2)

### CONFRONTO TRA DUE DIVERSI METODI DI VALUTAZIONE DELLA CAPTAZIONE ARTICOLARE E VASCOLARE DI FDG IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA STUDIATI CON PET/TC P286

D. Camellino<sup>1</sup>, F. Paparo<sup>2</sup>, S. Morbelli<sup>3</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>, G.M. Sambuceti<sup>3</sup>, M.A. Cimmino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori di Ricerca e UOC Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

<sup>2</sup>SC Radiodiagnostica, EO Ospedali Galliera, Genova;

<sup>3</sup>SC Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova

**Scopo del lavoro.** La polimialgia reumatica (PMR) è una malattia infiammatoria dell'anziano caratterizzata da dolore ai cingoli e sintomi sistemici.

Le tecniche di imaging, come la 18F-Fluorodeossiglucosio (FDG) tomografia a emissione di positroni/computerizzata (PET/TC) ha dimostrato come l'infiammazione sia localizzata principalmente a livello della capsula articolare e delle bor-

se, con la possibile presenza di vasculite. La lettura e la quantificazione della captazione articolare e vascolare non sono tuttavia standardizzate. Obiettivo del presente studio è stato confrontare un punteggio visivo, semi-quantitativo, per la valutazione delle captazioni articolari e vascolari in pazienti con PMR, con un punteggio quantitativo basato sullo standardized uptake value (SUV).

Tabella 1 - Mediana dei punteggi visivo semi-quantitativo e quantitativo e loro correlazioni. Prevalenza delle aree di aumentata captazione valutate con punteggio visivo e quantitativo (SUV). Per i distretti vascolari i valori di SUV sono espressi come rapporto SUV/blood-pool.

Area	Punteggio visivo mediano	SUV mediano	p	Prevalenza con punteggio visivo	Prevalenza con analisi del SUV
Spalle	2,5 (0,5-3)	1,67 (0,75-2,9)	<0,0001	74/84 (88,1%)	30/84 (35,7%)
Sterno-claveari	1,5 (0-3)	1,38 (0,6-3,1)	<0,0001	45/84 (53,6%)	17/84 (20,2%)
Coxo-femorali	0,33 (0-3)	1,0 (0,35-2,9)	<0,002	7/84 (8,3%)	2/84 (2,4%)
Borse trocanteriche	2,5 (0-3)	1,75 (0,55-3,8)	<0,0001	68/84 (81%)	35/84 (41,7%)
Borse ischiatiche	2,50 (0-3)	1,98 (0,6-9,4)	<0,0001	63/84 (75%)	51/84 (60,7%)
Arterie carotidi	0 (0-3)	0,8 (0,3-1,7)	<0,24	5/84 (88,1%)	1/84 (1,2%)
Arterie succlavie	1 (0-3)	0,7 (0,3-2,5)	<0,004	14/84 (16,7%)	2/84 (2,4%)
Aorta toracica	1 (0-3)	0,8 (0,4-2,1)	<0,57	34/84 (40,5%)	2/84 (2,4%)
Aorta addominale	0 (0-3)	0,8 (0,4-2,3)	0,2	9/84 (10,7%)	4/84 (4,8%)
Arterie iliache	0 (0-2,5)	0,7 (0,3-1,7)	<0,9	5/84 (6%)	1/84 (1,2%)
Arterie femorali	1 (0-3)	0,5 (0,2-1)	<0,78	25/84 (29,8%)	0/84 (0%)

**Materiali e Metodi.** Ottantaquattro pazienti consecutivi con PMR, diagnosticata secondo i criteri di Bird, sono stati sottoposti a FDG-PET/TC dopo un esame clinico standardizzato. Nessuno ottemperava i criteri dell'ACR per l'arterite a cellule giganti. Le captazioni articolare e vascolare sono state valutate sia semi-quantitativamente con uno score visivo sia quantitativamente. Il punteggio visivo consisteva in una scala di 4 punti (visual joint score, VJS e visual vascular score, VVS): 0= assenza di captazione, 1= captazione presente ma inferiore a quella del fegato, 2= captazione simile a quella del fegato, 3= captazione maggiore di quella del fegato. Sono state disegnate delle regioni di interesse (ROIs) sulla teorica parete arteriosa e all'interno del ventricolo sinistro (=blood pool, BP). La captazione arteriosa di FDG è stata quantificata tramite il calcolo del SUV medio all'interno di ciascuna ROI e il risultato è stato espresso come rapporto tra SUV medio di ciascuna ROI ed il SUV del BP (SUV/BP), in modo da correggere la captazione per la quantità di FDG circolante. Per valutare la captazione articolare, sono state disegnate delle ROIs, sulla base delle immagini TC, sugli spazi articolari e bursali. Il cut-off di normalità è stato estrapolato dalla media+2 deviazioni standard del SUV di ciascun distretto di 84 controlli appaiati per sesso ed età. Tali valori erano 1,8 per le articolazioni e 1,6 per le arterie.

**Risultati.** I risultati sono riportati nella tabella I (vd immagine). Non è stata riscontrata correlazione tra i siti di dolore evocabile all'esame obiettivo e il VJS o il SUV articolare mediano.

**Conclusioni.** I punteggi semi-quantitativo e quantitativo correlavano solo a livello articolare, ma la percentuale di aree positive era maggiore con il primo metodo. Sebbene una valutazione quantitativa possa offrire il vantaggio teorico di essere oggettiva, riproducibile ed operatore-indipendente, essa tende a sottostimare il coinvolgimento sia articolare sia vascolare.

**Keywords:** Polimialgia reumatica, Vasculiti, FDG-PET/CT.

## MODIFICAZIONI DELLA RIGIDITÀ DI PARETE ARTERIOSA (ARTERIAL STIFFNESS) E DELL'INDICE DI VASCULARIZZAZIONE SUBENDOCARDICA (SUB-ENDOCARDIAL VIABILITY RATIO) NELLE FASI DI ESORDIO DI POLIMIALGIA REUMATICA ED EFFETTI SU TALI PARAMETRI DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO ANTIINFIAMMATORIO

P287

F. Fischetti, F. Bozzao, G. Simon, M. Rovina, A. Grillo, D. De Nardo, R. Carretta  
DSM, Università degli Studi, Trieste

**Scopo dello studio.** Recenti studi, in particolare nell'ambito dell'artrite reumatoide, hanno segnalato la presenza di incremento della rigidità delle pareti arteriose (RPA) quale fattore di rischio indipendente cardiovascolare correlato alla flogosi articolare e sistemica. La determinazione della valutazione ambulatoriale dell'indice di stiffness, la velocità di onda di polso (PWV) e l'aortic augmentation index sono stati i più studiati. Scopo del nostro studio è stato quello di verificare le modificazioni di PWV aortica (a), quale espressione di RPA, e del parametro TSEVR (Tonometric SubEndocardial Viability Ratio), che rappresenta un'analisi indiretta del rapporto tra l'apporto ed il consumo miocardico di ossigeno, ovvero un indice di vascularizzazione sub-endocardica, nelle fasi di esordio di Polimialgia Reumatica (PMR), valutando poi gli effetti su tali parametri del trattamento con dosi medio elevate di prednisone (PS).

**Pazienti e Metodi.** PWV e TSEVR, analizzati con tonometria arteriosa ad appiattimento con metodica diretta (PulsePen, Diatecne SRL, Milano), insieme alla valutazione di indici di flogosi ematici, ematocrito, glicemia, ac urico, parametri emodinamici e clinici di attività di malattia (PMR-Activity Score), sono stati valutati su 9 pazienti consecutivi diagnosticati affetti da PMR (criteri EULAR/ACR 2012) nell'arco delle prime 3 settimane di comparsa dei sintomi ed in un gruppo selezionato di 12 pazienti comparabili per età (72,3±4,6 vs 71,6±3,1), sesso, BMI (24,5±3,9 vs 24,9±4,3, parametri cardiovascolari e fattori di rischio associati (ipertensione arteriosa, dislipidemia,

fumo=1 solo sogg./gruppo). Gli stessi parametri sono stati poi riverificati negli stessi soggetti, rivalutati a distanza di 8 settimane, dopo trattamento con dose iniziale media di 38,8 mg/die di PS.

**Risultati.** Nel gruppo di soggetti affetti da PMR in fase di esordio si osservava un significativo aumento di PWVa (media ±DS=10,78±1,8 vs 8,45±1,36, p<0,02) e calo di TSEVR (mediana 1,2; IQR 0,03 vs 1,66; IQR 0,66, p<0,018) rispetto ai soggetti sani, in correlazione con aumento di frequenza cardiaca (73,5±10,6 vs 56,8±8,3, p<0,01). Nei casi di PMR non era dimostrabile correlazione tra PWVa e PMR-AS (rho=0,31; p=0,48) e tra PWVa e VES (rho=0,24; p=0,56) presente invece tra PWVa e PCR (rho=1,0; p=0,02). Dopo trattamento con PS si otteneva significativo calo di PWVa (9,28±1,15, p<0,05), ma non di TSEVR (mediana 1,32; IQR 0,2) pur in presenza di fisiologici valori di parametri di flogosi, emodinamici e remissione al PMR-Activity Score=da 24,2 (15-31) a 9,2 (5-15). Emergeva una correlazione diretta significativa (rho=0,94; p-value=0,04) tra la differenza di PWVa e PCR tra 1° e 2° tonometria arteriosa.

**Conclusioni.** La condizione di PMR è associata a aumento di rigidità di parete arteriosa e riduzione di perfusione miocardica, condizioni che non vengono univocamente corrette pur in presenza di remissione del quadro clinico infiammatorio.

**Keywords:** Polimialgia reumatica, Parete arteriosa, Perfusione endocardio.

## EFFICACY AND SAFETY OF GOLIMUMAB IN TAKAYASU ARTERITIS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

P288

S. Sartorelli<sup>1</sup>, C. Campochiaro<sup>1</sup>, E. Tombetti<sup>1</sup>, A.A. Manfredi<sup>1,2</sup>, M.G. Sabbadini<sup>1,2</sup>, E. Baldissera<sup>2</sup><sup>1</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Ospedale San Raffaele, Milano

**Aim of work.** Takayasu arteritis (TA) is a rare and still orphan inflammatory condition involving the large arteries with stenotic or dilative lesions. Medical therapy is the mainstay of treatment and it is based on steroid and DMARDs. Observational trials suggest that refractory patients (25%) may benefit of TNF- $\alpha$ -inhibitors, such as infliximab (IFX), adalimumab or etanercept. Golimumab (GMB) is a novel TNF- $\alpha$ -inhibitor, with a favourable administration modality. The aim of this study is to present our experience with GMB in TA.

**Materials and Methods.** We present two women with TA treated with GMB (50 mg/month). Clinical and laboratory assessment, disease activity (NIH criteria, Physician Global Assessment and ITAS2010) and Magnetic Resonance Angiography were performed at regular intervals during the 36 months following the beginning of GMB therapy.

**Results.** Table I shows the baseline demographic and disease features. One patient shifted from IFX to GMB because of a cutaneous allergic reaction, while the other one had been refractory to both IFX and tocilizumab. Table II summarizes disease course on GMB therapy of our two patients.

**Conclusion.** Both patients had good disease control with GMB

Table I

	Pt. 1	Pt. 2
Age (y)	50	38
Age at disease onset (y)	37	24
Disease duration before GMB (y)	9	7
Class of vascular involvement	V	IIb
Coronary involvement	No	Yes
Pulmonary artery involvement	Yes	Yes
Aneurysm	No	Yes
Previous IS therapy	AZA, MTX	MTX
Previous biologic therapy	IFX	IFX, TCZ
Adverse reactions of biologic therapy	Yes	No
Previous PTA+stent	Yes	Yes
Previous CABG	No	Yes

therapy, despite previous adverse reactions or refractoriness to other TNF- $\alpha$ -inhibitors. Although further studies are needed in regard, these observations suggest that GMB might be a useful second-line biologic agent in TA.

**Keywords:** Takayasu arteritis, TNF-inhibitor, Golimumab.

Table II

	Baseline		After 6 months		After 12 months		After 18 months		After 24 months		After 36 months	
	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 1	Pt. 2
IS associated	No	SIR	MMF	SIR	MMF	SIR	No	SIR	No	SIR	No	SIR
PDN mg/day	15	8.75	12.5	10	13.75	8.75	20	7.5	13.75	7.5	12.5	7.5
PGA	Active	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive	Inactive
NIH criteria	3	3	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1
ITAS2010	5	1	0	0	0	0	0	1	0	5	0	0
MRA	Worsen		Stable		Stable		Stable		Stable		Stable	
PTA or CABG on GMB therapy			No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Abbreviations. Pt, patient; GMB, golimumab; IS, immunosuppressive drug; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; CABG, coronary artery bypass graft; PDN, prednisone; PGA, physician global assessment; MRA, magnetic resonance angiography; MMF, mycophenolate mofetil; SIR, sirolimus.

## STUDIO CASO-CONTROLLO SUI FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DELLA POLIMIALGIA REUMATICA: ASSOCIAZIONE CON LA MALATTIA DIVERTICOLARE DEL COLON

M. Gerardi<sup>1</sup>, I.M. Rutigliano<sup>1</sup>, R. Scivo<sup>1</sup>, F.R. Spinelli<sup>1</sup>, C. Iannuccelli<sup>1</sup>, D. Mipatrini<sup>2</sup>, G. Grande<sup>2</sup>, G.M.G. Stricchiola<sup>2</sup>, C. Alessandri<sup>1</sup>, F. Conti<sup>1</sup>, M. Di Franco<sup>1</sup>, A. Iagnocco<sup>1</sup>, R. Priori<sup>1</sup>, V. Riccieri<sup>1</sup>, E. Pacella<sup>3</sup>, G. La Torre<sup>2</sup>, G. Valesini<sup>1</sup><sup>1</sup>Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;<sup>2</sup>Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma;<sup>3</sup>Oculistica, Dipartimento Organi di Senso, Sapienza Università di Roma

La patogenesi della Polimialgia Reumatica (PMR), patologia infiammatoria che colpisce individui di età pari o superiore a 50 anni, è ancora sconosciuta. Si ritiene tuttavia che possa essere una malattia multifattoriale, sebbene non siano stati identificati né i fattori genetici né quelli ambientali che potrebbero sostenerla.

**Scopo.** Identificare, nella casistica dei pazienti con PMR seguiti presso il nostro centro, eventuali condizioni associate alla patologia che possano rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza della stessa.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo condotto uno studio caso (pazienti con PMR) - controllo (pazienti con patologie di interes-

se oculistico e ortopedico paragonabili per età e sesso ai casi). La diagnosi di PMR è stata formulata in base ai criteri classificativi di Chuang. I dati demografici (età, sesso, livello di istruzione, attività lavorativa, abitudine al fumo di sigaretta) e clinici (patologie concomitanti: ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica, diabete, dislipidemia, insufficienza renale, malattie ematologiche, malattie neurologiche, ipertrofia prostatica, diverticolosi, tireopatie, litiasi renale e biliare, osteoporosi, osteoartrite, artroprosi, neoplasie, malattia da reflusso gastroesofageo) sia dei casi che dei controlli sono stati registrati in un database elettronico. È stata quindi condotta un'analisi di regressione logistica multipla per

Tabella I - Caratteristiche dei casi e dei controlli\*.

Variabile	Categorie	Casi (n=121)	%	Controlli (n=121)	%
Sesso	Maschi	36	29,8%	36	29,8%
	Femmine	85	70,2%	85	70,2%
Abitudine tabagica	Non fumatore	70	57,9%	59	48,8%
	Fumatore	8	6,6%	20	16,5%
	Ex fumatore	43	35,5%	42	34,7%
Livello di istruzione	Elementari	45	37,2%	26	21,5%
	Medie	30	24,8%	37	30,6%
	Diploma	27	22,3%	39	32,2%
	Laurea	19	15,7%	19	15,7%

\*Casi: pazienti con PMR; Controlli: pazienti con patologie di interesse oculistico e ortopedico.

Tabella II - Valori di Odds Ratio e Intervallo di Confidenza al 95% dell'associazione tra Polimialgia Reumatica e altre comorbidità.

Variabile	Malati	Casi	%	Controlli	%	Odds ratio	Intervallo di confidenza al 95%	
							Limite inferiore	Limite superiore
Dislipidemia	NO	98	81,0%	67	55,4%	0,291	0,163	0,519
	SI	23	19,0%	54	44,6%			
	SI	13	10,7%	12	9,9%			
Diverticolosi	NO	94	77,7%	113	93,4%	4,057	1,760	9,352
	SI	27	22,3%	8	6,6%			
BPCO	NO	111	91,7%	93	76,9%	0,299	0,138	0,648
	SI	10	8,3%	28	23,1%			
	SI	1	0,8%	3	2,5%			
MRGE	NO	116	95,9%	84	69,4%	0,098	0,037	0,259
	SI	5	4,1%	37	30,6%			
	SI	3	2,5%	6	5,0%			
Litiasi biliare	NO	118	97,5%	101	83,5%	0,128	0,037	0,445
	SI	3	2,5%	20	16,5%			
Osteoporosi	NO	103	85,1%	83	68,6%	0,382	0,203	0,717
	SI	18	14,9%	38	31,4%			
	SI	14	11,6%	23	19,0%			

BPCO: bronchite cronica ostruttiva; MRGE: malattia di reflusso gastroesofageo.

valutare se le variabili che all'analisi univariata presentavano un livello di significatività  $p < 0,25$  fossero indipendentemente associate all'essere caso. I risultati sono stati presentati come odds ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). **Risultati.** Nella tabella I sono illustrate le caratteristiche cliniche dei casi (n=121, età mediana 72 range 51-88) e dei controlli (n=121, età mediana 71/range 50-89). Esaminando tutte le possibili comorbidità in pazienti con PMR, abbiamo osservato come la malattia diverticolare del colon fosse la più frequente, essendo stata riscontrata in 27 pazienti (22,3%) e in 8 controlli (6,6%). L'analisi multivariata ha confermato che la diverticolosi è un importante fattore di rischio per la PMR (OR: 4,057/IC95%: 1,760-9,352), indipendentemente da altre variabi-

li come l'età e il sesso. La tabella II riporta le comorbidità la cui prevalenza è statisticamente differente tra casi e controlli.

**Conclusioni.** In letteratura sono stati descritti solo casi isolati di possibile associazione tra PMR e malattia diverticolare del colon. Il nostro studio dimostra, per la prima volta, che la diverticolosi è un fattore di rischio per lo sviluppo di PMR, supportando il ruolo degli agenti microbici nell'insorgenza della malattia. Ulteriori studi, su casistiche più ampie, sono necessari per confermare e chiarire l'associazione tra la PMR e la malattia diverticolare del colon.

**Keywords:** Polimialgia reumatica, Fattori di rischio, Diverticolosi.

## VASCULITI ANCA-ASSOCIATE: DIAGNOSI IN RIANIMAZIONE. CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE, ANAMNESTICHE E PROGNOSTICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI.

P290

S. Monti<sup>1</sup>, L. Cavagna<sup>1</sup>, S. Pieropan<sup>2</sup>, F. Mojoli<sup>3</sup>, A. Braschi<sup>3</sup>, C. Montecucco<sup>1</sup>, R. Caporali<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Pavia, Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>2</sup>Unità operativa complessa di reumatologia. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, sezione di Chirurgia e Anestesia, Pavia

**Scopo del lavoro.** L'esordio delle vasculiti ANCA associate (AAV) può essere particolarmente acuto, con manifestazioni che influenzano significativamente la sopravvivenza d'organo e la prognosi quoad vitam del paziente. Scopo del lavoro è sta-

to quello di analizzare i segni/sintomi o la presenza di dati anamnestici predittivi utili per indurre il sospetto diagnostico in pazienti con AAV ricoverati in rianimazione (RIA) all'esordio di malattia. Le caratteristiche di questi pazienti sono state con-

Tabella I - Tipologia, frequenza e trattamento delle vasculiti ANCA associate diagnosticate in rianimazione.

Manifestazione all'esordio	N (%)	Riscontro patologico	Tipo di AAV
Insufficienza respiratoria	3 (30%)	Emorragia alveolare (Sindrome nefro-polmonare in 2 casi)	2 MPA 1 GPA
Dispnea, segni di insufficienza cardiaca congestizia	4 (40%)	Cardiomiopatia con riduzione severa della frazione di eiezione	4 EGPA
Addome acuto	2 (20%)	Ischemia intestinale con necessità di resezione chirurgica	2 EGPA
Dispnea e strider	1 (10%)	Stenosi subglottica	1 GPA

### TRATTAMENTO

Trattamento in acuto	
Ventilazione meccanica	5 (50%)
Tracheostomia	1 (10%)
CRRT	2 (20%)
ECMO	1 (10%)
Trattamento per indicare la remissione	
Corticosteroidi ad alto dosaggio	10 (100%)
Plasma exchange	3 (30%)
Ciclofosfamide	5 (50%)
Rituximab	1 (10%)
Trattamento di mantenimento	
Corticosteroidi a basso dosaggio	10 (100%)
Methotrexate	7 (70%)
Azatioprina	1 (10%)

CRRT: terapia sostitutiva renale continua; ECMO: ossigenazione extra-corporea a membrane; AAV: vasculiti NCA associate; MPA: patologia microscopica; GP: granulomatosis con poliangiote; EGPA: granulomatosis eosinofila con poliangiote.

Tabella II - Confronto delle caratteristiche al baseline nella popolazione di AAV con esordio in rianimazione rispetto ai pazienti AAV non diagnosticati in rianimazione.

Variabile	AAV con esordio in RIA	AAV gruppo di controllo	p
N.	10	80	
Sesso (M/F)	4/6	33/47	
Età (media±DS)	46±15.2	55±16.6	ns
Tipo di AAV n. (%)			
EGPA	6 (60%)	45 (56%)	ns
GPA	2 (20%)	33 (41%)	ns
MPA	2 (20%)	2 (2%)	0.05
p-ANCA (MPO)	3 (30%)	33 (41%)	ns
c-ANCA PR3	3 (30%)	16 (20%)	ns
Tipo di interessamento d'organo all'esordio n. (%)			
Polmonare	10 (100%)	45 (56%)	0.01
Renale	3 (30%)	17 (21%)	ns
Cardiaco	4 (40%)	13 (16%)	ns
ORL	4 (40%)	43 (54%)	ns
Gastrointestinale	2 (20%)	4 (5%)	ns
SNP	1 (10%)	28 (35%)	ns
SNC	2 (20%)	4 (5%)	ns
Cutaneo	2 (20%)	22 (28%)	ns
Artrite/artralgie	5 (50%)	24 (30%)	ns
Sintomi sistemici	3 (30%)	17 (21%)	ns
Positività FFS n. (%)*	7 (70%)	13 (16%)	0.0005
BVAS all'esordio	16±8.4	15±7.1**	ns
BVAS a fine follow-up	0.88±1.4	1.4±2.1	ns
VDI a fine follow-up	2.2±1.1	1.4±0.5	0.007

\*FFS: five factor score calcolato per EGPA e MPA; \*\*Dati disponibili solo per 63 pazienti al basale; AAV: vasculiti ANCA associate; MPA: poliangiote microscopica; GPA: granulomatosis con poliangiote; EGPA: granulomatosis eosinofila con poliangiote; ORL: interessamento otorinolaringoiatrico; SNP: sistema nervoso periferico; SNC: sistema nervoso centrale; FFS: five factor score.



frontate con la popolazione di AAV non diagnosticati in RIA. **Materiali e Metodi.** I dati clinici dei pazienti con diagnosi di AAV sono stati inseriti in un database, previa acquisizione del consenso informato, selezionando quindi quelli con diagnosi posta in RIA.

**Risultati.** Dalla popolazione di 90 pazienti con AAV ne sono stati selezionati 10 (11.1%) il cui esordio di malattia aveva condotto al ricovero in RIA (Tab. I). Età media:  $46 \pm 15.1$ , M/F: 4/6. La AAV più frequentemente diagnosticata in RIA si è dimostrata essere la granulomatosi eosinofila con poliangiote (EGPA) (60%), seguita dalla granulomatosi con poliangiote (GPA) (20%) e dalla poliangiote microscopica (MPA) (20%). Le manifestazioni cardio-polmonari sono state la causa principale di ricovero in RIA (70%) ed elemento distintivo rispetto al gruppo di controllo (Tab. II).

Nel 20% l'esordio è stato caratterizzato da sindrome nefropolmonare. I più frequenti dati anamnestici ricorrenti nella popolazione diagnosticata in RIA sono stati: asma (50%), ad esordio tardivo e con durata fino a 30 anni, polipi nasali spesso sottoposti a numerosi interventi chirurgici senza diagnosi conclusiva (30%), eosinofilia, con caratteristico incremento all'esordio acuto di malattia (30%). I principali segni/sintomi che precedevano il ricovero in RIA sono stati: artralgie e febbre (30%), lesioni purpuriche (20%). Anemia severa con necessità di emotrasfusioni era presente in tutti i casi di insufficienza respiratoria causata da emorragia alveolare. Gli ANCA sono risultati positivi nel 60% dei casi. Il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) medio alla diagnosi era  $16 \pm 8.43$  e  $0.88 \pm 1.45$  al termine del follow up. La sopravvivenza è sta-

ta del 100% a dieci anni, con il 10% di insufficienza renale cronica e un Vasculitis Damage Index (VDI) di  $2 \pm 1.15$ , significativamente maggiore nei pazienti con diagnosi in RIA rispetto al gruppo di controllo.

**Conclusioni.** Mantenere un elevato livello di sospetto per le AAV è fondamentale per riconoscere le manifestazioni d'esordio che conducono al ricovero in RIA. Una storia di asma, polipi nasali, eosinofilia, artralgie e porpora dovrebbe sempre essere indagata. Gli ANCA risultano negativi in circa la metà dei casi, è quindi ancora fondamentale l'esperienza clinica e la collaborazione con il reumatologo.

**Keywords:** *Vasculiti anca associate, Diagnosi, Rianimazione.*

## VASCULITE ASSOCIATA A SINDROME MIELODISPLASTICA

P291

P. Cardinaletti, G. P. Martino, S. Agolini, P. Fraticelli, M. G. Danieli, R. Morariu

*Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti Umberto I, Ancona*

**Scopo del lavoro.** Le vascoliti comprendono un gruppo di patologie caratterizzate dalla presenza di infiammazione della parete dei vasi sanguigni, che conduce all'ischemia e alla necrosi del tessuto irrorato o alla compromissione del lume vasale. Talvolta possono essere associate a disturbi ematologici. Il caso da noi descritto presenta l'associazione fra una vasculite sistemica, un'interstiziopatia polmonare e una sindrome mielodisplastica (SMD).

**Materiali e Metodi.** Giungeva alla nostra attenzione una donna di 55 anni per l'insorgenza da alcune settimane di febbre, astenia e malessere generalizzato associati a lesioni nodulari al polpaccio destro, al naso e alle labbra, con riscontro agli esami ematici di elevati indici di flogosi. In anamnesi anemia e leucopenia di natura da determinare presenti dal 1985, pneumopatia infiltrativa diagnosticata nel 2006 ed invariata fino ad oggi.

**Risultati.** Durante il ricovero le indagini infettivologiche e la sierologia immunitaria risultavano negative, non consumo complementare. Agli esami ematici anemia macrocitica ( $9.5$  g/dl, MCV  $98$  fl) e linfopenia (linfociti  $800$ /mmc), LDH elevate ( $650$  U/l) Una TC del torace mostrava aree di iperdensità nodulari a vetro smerigliato immodificate rispetto ai precedenti controlli. Alla TC del massiccio facciale assenza di lesioni espansive. All'ecografia dell'addome splenomegalia con milza ad ecostruttura omogenea.

Venivano quindi eseguite due biopsie cutanee in corrispondenza delle lesioni che mostravano un infiltrato flogistico linfogranulocitario ed aspetti di vasculite leucocitoclastica. Si eseguiva inoltre una biopsia osteomidollare che evidenziava una

serie mieloidi displasica con serie rossa poco rappresentata. In ultimo l'indagine citogenetica su sangue midollare mostrava al cariotipo 27 metafasi valutabili, 21 con trisomia 8. Si intraprendeva pertanto una terapia ad alte dosi di steroide con la quale si assisteva ad una remissione clinico-laboratoristica del quadro e successiva dimissione della paziente con una dose di steroide pari a  $8$  mg al dì di metilprednisolone.

A domicilio, insorgeva un quadro di febbre, tosse e dispnea con riscontro alla TC del torace di polmonite bilaterale.

Per la severità del quadro clinico la paziente veniva quindi ricoverata in rianimazione; tuttavia si assisteva ad un'evoluzione rapida di malattia con sviluppo di shock settico e successivo exitus.

**Conclusioni.** Fenomeni autoimmunitari possono essere presenti nel 30% dei casi di SMD. Fra i meno comuni vi sono: vascoliti, poliartriti, miositi, polineuropatie, glomerulonefriti, interstiziopatie polmonari. In letteratura sono descritti case report simili al nostro. L'associazione di mielodisplasia alla vasculite ha, nei casi descritti, spesso una prognosi infausta legata alla comparsa di eventi infettivi fatali. Pertanto, quando una vascolite compare in corso di mielodisplasia potrebbe essere giustificato un approccio terapeutico più precoce e aggressivo della patologia ematologica di base sia per il controllo clinico della patologia vascolitica, sia per un eventuale miglioramento della sopravvivenza.

**Keywords:** *Vasculite leucocitoclastica, Sindrome mielodisplastica, Shock settico.*

## VASCULITI ANCA-RELATE: DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 59 PAZIENTI P292

M. Bond, S. Gandolfo, L. Quartuccio, S. Sacco, E. Di Poi, L. Picco, S. De Vita

Clinica di Reumatologia, AOU S. Maria della Misericordia, Udine

**Scopo del lavoro.** Descrizione e valutazione dell'outcome clinico di una popolazione di 59 pazienti, con diagnosi di vasculite ANCA-relata, afferenti al nostro Centro.

**Materiali e Metodi.** Sono stati raccolti i dati clinici, istopatologici, e di outcome di 59 pazienti consecutivi con diagnosi di vasculite ANCA-relata seguiti presso il nostro Centro nel periodo compreso tra il 2007 e il 2015. Sono stati inclusi nella presente casistica i pazienti con Granulomatosi con poliangioite (GPA), Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) e Poliangioite microscopica (Mpol) (1).

**Risultati.** Dei 59 pazienti della nostra popolazione (25 M e 34 F, età media 54,9±14,3), il 61% (36/59) presenta una diagnosi di GPA, il 30,5% (18/59) di EGPA e l'8,5% (5/59) di Mpol. Tra i pazienti con GPA, l'impegno d'organo più frequente è quello respiratorio (con interessamento delle alte vie in 24/36 pazienti e polmonare in 19/36), seguito da quello articolare (13/36), renale (13/36) e neurologico (12/36). Nel 72,2% (26/36) è stata riscontrata la positività degli ANCA (in 17/36 con specificità anti-PR3), all'esordio o in corso di follow-up. Tra i pazienti con EGPA, l'impegno d'organo più frequente è quello respiratorio (con interessamento polmonare in 12/18 pazienti e delle alte vie in 11/18), seguito da quello cutaneo (9/18) e neurologico (7/18). Nel 66,7% (12/18) è stata riscontrata la positività degli ANCA (in 5/18 con specificità anti-MPO), all'esordio o in corso di follow-up.

Tra i pazienti con Mpol, l'impegno d'organo più frequente è quello renale (4/5), seguito da quello polmonare (3/5) e neu-

rologico (2/5). Nell'80% (4/5) è stata riscontrata la positività degli ANCA (p-ANCA senza specificità in 2/5, con specificità anti-MPO in 1/5 e anti PR-3 in 1/5), all'esordio o in corso di follow-up.

Al termine del follow-up (58,7±39,1 mesi), il 64,4% (38/59) dei pazienti risulta in remissione. Escludendo i pazienti con negatività degli ANCA all'esordio (12/59), la percentuale di pazienti in remissione associata a negativizzazione degli ANCA è del 36,7% (11/30), mentre, tra i pazienti con malattia attiva, la percentuale che presenta tale negativizzazione è del 23,5% (4/17) (P=0,5).

**Conclusioni.** Le vasculiti ANCA-relate si confermano malattie multidisciplinari in cui il reumatologo, data la minor prevalenza e il minor impatto clinico in termini di morbosità/mortalità dell'impegno muscoloscheletrico, deve coordinare un network con lo pneumologo, il nefrologo, il neurologo e il dermatologo per poter intercettare i pazienti e gestire nel modo più corretto la malattia. La negativizzazione degli ANCA, pur in presenza di una malattia ancora attiva, è verosimilmente il riflesso della eterogeneità della patogenesi delle manifestazioni cliniche, che sono per una parte mediate da immunocomplessi e per un'altra parte cellulo-mediate.

### Bibliografia

1. Jennette JC, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2013; 65: 1-11.

**Keywords:** Vasculiti, ANCA, Granulomatosi con poliangioite.

## ASSOCIAZIONE DI RETTICOLITE ULCEROSA E POLIARTRITE NODOSA

P293

V. Di Bello, A. Tiso, S. Di Bello, F.P. Cantatore

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia

**Introduzione.** La poliartrite nodosa (PAN) è una vasculite necrotizzante sistemica, che interessa le arterie di medie e grosse dimensioni. Colpisce tutte le fasce d'età, maggiormente tra i 40 e i 60 anni.

Può manifestarsi con: artromialgie, lesioni cutanee, perdita di peso, polineurite, malattia renale, problemi gastrointestinali (perforazioni, emorragie, appendicite, pancreatite), anomalie cardiache, cerebrali, sintomi oculari e genitali.

**Caso clinico.** Uomo di 44 anni, razza caucasica. Storia clinica esordita nel 2000 con aftosi orale, addominalgia ed alvo diarroico con muco e sangue (rettoscopia: proctite ulcerosa). Terapia incostante con mesalazina 800 mg/die e steroide a dosaggio variabile, quest'ultimo mai sospeso, con lieve beneficio. Nel 2008 comparsa di poliartrite, calo ponderale. Persistente aumento degli indici di flogosi, riscontro di pANCA, ANA, ASMA.

Trattamento con azatioprina 100 mg/die, sostituita per inefficacia, con MTX 7,5 mg/sett ed infliximab, con beneficio sulla sintomatologia gastrointestinale. A Gennaio 2009 comparsa di disestesie, ipostenia, lesioni vasculitiche recidivanti agli arti inferiori (EMG: neuropatia sensitivo-motoria mielino assonale; biopsia cutanea: necrosi e distacco dell'epidermide dello strato sovrabasale, presenza di eosinofili perivascolari; biopsia surale: degenerazione walleriana di alto grado di probabile natura vasculopatica).

Ad Aprile 2009 sostituita la surriferita terapia con Ciclofosfamide 100 mg/die, sospesa dopo 4 mesi per ascesso polmonare da P. Aeruginosa (lobectomia inferiore dx).

Da gennaio 2010 a Dicembre 2013 allo steroide (dosaggio max 50 mg/die) ha associato diverse terapie immunosoppressive (Methotrexate 20 mg/sett, azatioprina 100 mg/die, ciclosporina 150 mg/die) sospese per complicanze infettive. A maggio 2014 durante trattamento con prednisone 30 mg/die, MTX 20 mg/sett e azatioprina 100 mg/die comparsa di acrocianosi e lesione ulcerativa al II dito piede sinistro, trattata con prostanoide con risoluzione.

A gennaio 2015, per addominalgia, ha eseguito pancolonscopia: proctite ulcerosa attiva. Esame istologico: infiammazione della mucosa, ulcere diffuse, ascessi criptici.

**Conclusioni.** La diagnosi di PAN è spesso ritardata per le multififormi manifestazioni cliniche. La presenza di porpora, mononeurite multipla, coinvolgimento renale è altamente suggestiva.

La retticolite ulcerosa non è insolita nei pazienti con PAN. Le due patologie presentano aspetti patogenetici simili riconoscendo un'eziologia multifattoriale.

Si ritiene che fattori ambientali, quali microorganismi batterici, in presenza di un assetto genetico predisponente possano scatenare l'attivazione del sistema immunitario.

Nella RCU è frequente il ritrovamento dei pANCA, autoanti-

corpi contro la tropomiosina e citochine Th2. Nella PAN l'antigene dell'epatite B (uno dei probabili agenti eziologici) è stato dimostrato negli immunocomplessi, la cui deposizione a livello dei vasi determina un'attivazione del sistema del complemento con conseguente danno alla parete vasale.

In entrambe le patologie la risposta a terapie immunomodulanti simili fornisce l'evidenza che verosimilmente alla base vi sia il medesimo meccanismo patogenetico.

**Keywords:** *Rettocolite ulcerosa, Poliarterite nodosa, Patogenesi.*

## VASCULITE DA IPERSENSIBILITA': UN "CASO COMPLESSO"

P294

L. Della Valle, E. Celletti, E. Sabatini, F. Cipollone

Istituto di Clinica Geriatrica, Università G. d'Annunzio, Chieti

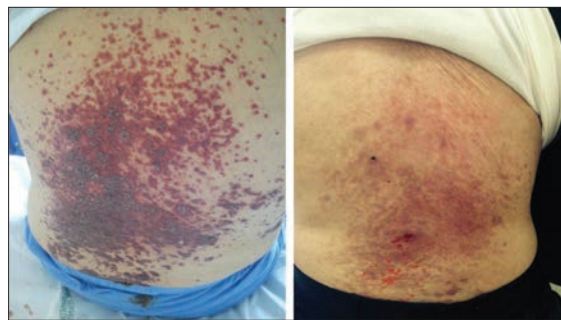
**Scopo del lavoro.** La vasculite da ipersensibilità interessa prevalentemente i piccoli vasi della cute ma può coinvolgere qualsiasi sistema e apparato.

È associata ad una risposta aberrante da ipersensibilità ad un antigene (agenti infettivi, farmaci, neoplasie, connettiviti, ecc.) anche se nella maggior parte dei casi non è possibile individuarne uno specifico e viene perciò definita idiopatica. Caratteristica è la formazione di immunocomplessi che si depositano sulla parete del vaso, attivano il sistema del complemento e richiamano i neutrofili in sede. Peculiare è il riscontro biotipico a livello cutaneo di 'leucocitoclasia' per presenza di infiltrati di granulociti neutrofili e loro frammentazione cutanea in sede perivascolare. Clinicamente si manifesta con porpora palpabile che può essere accompagnata da febbre, mialgie, anoressia ed interessamento sistemico. Può andare incontro a remissione spontanea e presentare un andamento altalenante o cronico.

**Materiali e Metodi.** Un uomo di anni 58, giunge al ricovero per la comparsa di porpora palpabile a carico del dorso associata ad artralgie e tumefazione articolare presenti da circa 24 ore. All'anamnesi riferisce che tale quadro si sarebbe presentato anche in passato con carattere recidivante nel corso degli anni, in particolare in seguito all'assunzione di farmaci, e per tale motivo effettuerebbe terapia steroidea cronica a basso dosaggio (prednisone 5 mg/die) da circa 30 anni. Circa 9 anni fa per l'insorgenza di IRA veniva sottoposto a trattamento emodialitico tutt'ora in corso.

Nel corso degli anni ha sviluppato vari effetti avversi dovuti alla terapia steroidea cronica come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo 2, l'osteoporosi ed un'ulcera duodenale. Agli esami ematochimici eseguiti all'ingresso in reparto mostrava la presenza di elevati indici di flogosi (VES 120 mm/h, PCR 17,10 mg/dl) ed alterazioni della glicemia e della funzionalità renale.

Si richiedevano ulteriori accertamenti e si eseguiva biopsia cutanea. Vista la gravità del coinvolgimento cutaneo (Fig. 1) si aumentava il dosaggio dello steroide ad 1 mg/kg/die. Alla lu-



**Figura 1** - Quadro cutaneo pre-trattamento.

**Figura 2** - Quadro cutaneo post-terapia.

ce del referto della biopsia cutanea che mostrava un quadro di vasculite dei piccoli vasi si prescriveva terapia con farmaco di fondo (ciclofosfamide 100 mg/die) riducendo progressivamente il dosaggio di steroide.

**Risultati.** Dopo un mese il paziente torna a controllo e riferisce netto miglioramento clinico con la terapia in atto (Fig. 2), con la scomparsa dell'artrite e la quasi completa risoluzione delle lesioni cutanee a carico del dorso. Si riscontra inoltre normalizzazione completa degli indici di flogosi.

**Conclusioni.** La vasculite da ipersensibilità ad andamento cronico-riacutizzante può rappresentare un problema di difficile identificazione e gestione in un paziente con molte comorbidità. L'associazione tra interessamento renale (glomerulonefrite?), porpora ed artralgie può essere caratteristica di una vasculite che merita approfondimento diagnostico. Il tempestivo inserimento della terapia di fondo fornisce un migliore controllo della vasculite ed evita il manifestarsi di eventi avversi dovuti a terapia steroidea.

**Keywords:** *Vasculite, Leucocitoclasia, Ciclofosfamide.*

## ARTERITE GIGANTOCELLULARE CON IMPEGNO DEI GRANDI VASI NEGATIVA ALLA TAC TORACO-ADDOMINALE CON MEZZO DI CONTRASTO MA POSITIVA ALLA PET-TAC CON 18-FDG

P295

M. Facchinetti, F. Schiavon, L. Iaccarino, L. Punzi

Azienda Ospedaliera, Università di Padova

**Introduzione.** La diagnosi di vasculite dei grossi vasi può risultare difficile, specie nei pazienti che presentano sintomi aspecifici e coinvolgimento extracranico. Le indagini morfologiche come TAC e RM si dimostrano utili per valutare i grandi vasi, ma possono risultare negative in fase iniziale. La PET-TAC con 18-FDG ha dimostrato di identificare precocemente la presenza di flogosi vascolare ma il costo elevato e la mancanza di standardizzazione sono fattori limitanti il suo utilizzo. Riportiamo un caso di aortite estesa diagnosticata con PET-TAC, negativa alla TAC toraco-addominale.

**Caso clinico.** In gennaio 2014 giungeva alla nostra attenzione una paziente di 71 anni per febbre persistente e tosse stizzosa da circa un mese, artralgie diffuse e indici di flogosi elevati, parestesie all'emivolto sx (esiti di asportazione di meningioma della rocca petrosa) in assenza di cefalea temporale, calo del visus, claudicatio dei masseteri. All'ingresso in Reparto presentava febricola con picchi fino a 39°; pressione arteriosa e obiettività generale, compresa la valutazione delle arterie temporali e dei polsi periferici, nella norma; dolorabilità articolare alle mani e alle caviglie, modesta limitazione funzionale alle coxo-femorali. Tra gli esami bioumorali si riscontrava rialzo di VES fino a 100 mm/h, PCR fino a 80 mg/L, ferritina 670 ug/L. Un'antibiotico-terapia a largo spettro determinava riduzione ma non scomparsa della febbre con persistenza di indici di flogosi elevati. La TAC toraco-addominale con mezzo di contrasto (MdC) non mostrava reperti di rilievo, le radio-

grafie articolari solo aspetti di entesopatia al bacino. La sierologia per le comuni infezioni e le indagini colturali risultavano negative, come peraltro gli Autoanticorpi, il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-citrullina. Successivamente compariva annebbiamento del visus, con riscontro di vitreite all'occhio destro, risoltasi spontaneamente in pochi giorni. Nel sospetto di arterite giganto-cellulare eseguiva ecodoppler che rilevava marcato ispessimento parietale delle arterie succlavie, non alterazioni patologiche delle temporali. La PET-TAC con 18-FDG mostrava netta ipercaptazione delle arterie succlavie bilateralmente (SUV max 5.5, SUV med 3.4), dell'aorta ascendente e dell'arco aortico (SUV max 4, SUV med 3.2), meno intensa alle carotidi comuni, all'aorta addominale sotto-renale e alle arterie femorali. Si poneva diagnosi di vasculite dei grossi vasi e si iniziava terapia steroidea (prednisone 35 mg/die, a scalare nei mesi successivi) con buona risposta clinica e bioumorale. Dopo un anno si ripeteva PET-TAC che evidenziava netta riduzione della captazione nelle sedi coinvolte.

**Conclusioni.** La PET-TAC in questo caso si è rivelata fondamentale per la diagnosi di aortite, in una paziente con sintomatologia aspecifica e in assenza di coinvolgimento delle arterie temporali, dimostrando una sensibilità maggiore rispetto alla TAC con MdC nelle fasi precoci della malattia.

**Keywords:** Vasculite grossi vasi, TAC toraco-addominale, PET-TAC.

## UN CASO DI VASCULITE DI WEGENER LOCALIZZATA

P296

S. De Silva, I. Puca, G. De Chiara

AORN San Giuseppe Moscati, Avellino

**Introduzione.** La granulomatosi di Wegener, attualmente definita "granulomatosi con poliangeite", spesso esordisce con segni e sintomi a carico delle vie aeree superiori ma, talvolta, rimane limitata a tali strutture anatomiche senza coinvolgere il polmone o il rene: tali casi pongono problemi di diagnostica differenziale con infezioni, patologie neoplastiche e/o abuso di droghe inalatorie.

Descriviamo un caso di "Wegener localizzato", la cui diagnosi è stata sospettata dopo diversi mesi dall'esordio della sintomatologia ad essa riferibile.

**Caso clinico.** Maschio di anni 40 con anamnesi negli ultimi tre anni di ricorrente epistassi e di croste nasali sempre alla cavità nasale destra, che intervengono senza apparenti cause scatenanti, in particolare traumi o fatti flogistici locali ed in assenza di febbre. Ripetutamente interrogato, negava altri disturbi a carico delle vie aeree superiori ed inferiori o in qualsiasi altro distretto corporeo (cute, articolazioni ecc) ma riferiva progressiva ipoacusia omolaterale. Nella norma gli esami di laboratorio con l'eccezione di un marcato incremento degli indici di flogosi.

Negativa la x-grafia del torace mentre una TC del massiccio facciale evidenziava tessuto ipodensso obliterante in maniera marcata o subtotale a destra la fossa nasale con scomparsa dei turbinati, le cavità etmoidali, gli osti mascellari, il condotto frontonasale, il seno frontale e quello mascellare con associa-

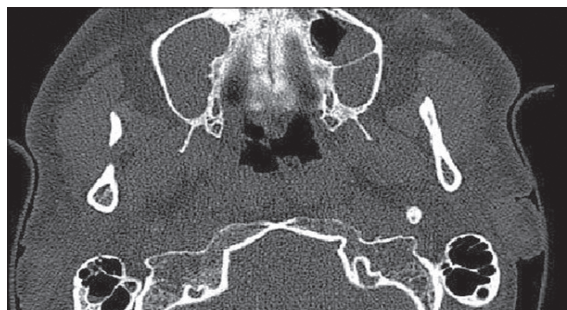


Figura 1

to riassorbimento di buona parte della parete mediale di quest'ultimo.

Dopo avere escluso in sede anamnestica l'uso di droghe inalatorie e, con le relative indagini microbiologiche, eventuali infezioni batteriche e/o micotiche, si procedeva a ricerca degli ANCA risultati presenti con positività moderata per c-ANCA (proteinasi 3). Una biopsia, eseguita previa detersione della maggior parte delle croste necrotiche della cavità nasale, evidenziava intenso infiltrato infiammatorio linfocitario e granulocitario, neoangiogenesi reattiva ed aree di mucosa ulcerata.

**Conclusioni.** Il caso descritto conferma la possibilità di forme “localizzate/limitate” di Wegener, in particolare nel tratto respiratorio superiore: in questi casi, a differenza dei campioni provenienti da biopsie polmonari o renali, il quadro istologico solo in una minoranza dei casi mostra la classica triade dell’infiammazione granulomatosa, della vasculite e della necrosi fibrinoide. Ne deriva che in un contesto clinico e biologico compatibile, il reperto isolato di una vasculite leucocitoclasica o anche solo di una flogosi aspecifica acuta o cronica può essere sufficiente per la diagnosi.

**Keywords:** Vasculite, Polisinusopatia, ANCA.

---

## ARTERITE GIGANTOCELLULARE: CASO CLINICO DI FLARE SEVERO DI MALATTIA A PCR NEGATIVA IN TRATTAMENTO STEROID FREE CON ANTI IL6

**P297**

M. Felicetti, R. Padoan, L. Punzi, F. Schiavon  
UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Padova

**Scopo del lavoro.** Il trattamento dell’Arterite Gigantocellulare (GCA) con farmaci anti IL6 si è dimostrato efficace nell’induzione e nel mantenimento della malattia in numerosi case report e case series. Qui di seguito presenteremo un caso clinico di flare severo di GCA con indici di flogosi spenti in corso di terapia con anti IL6.

**Materiali e Metodi.** Case report di una paziente donna di 66 anni afferente al nostro centro clinico ambulatoriale per GCA.

**Risultati.** Nel 2011 la paziente riferiva comparsa di cefalea, claudicatio masseterina, fotofobia e rialzo degli indici di flogosi, per cui eseguiva biopsia dell’arteria temporale risultata suggestiva per GCA.

Nei mesi successivi, la paziente presentava malattia refrattaria alla terapia convenzionale (prednisona 1 mg/kg/die a scalare e MTX) con necessità di mantenere una posologia elevata di steroide. Nel dicembre 2012 iniziava terapia off label con inibitore dell’IL6 (Tocilizumab 8 mg/kg ev al mese) come agente steroid sparing con remissione clinica e biomorale persistente, tanto da permettere il progressivo calo dello steroide fino alla sua completa sospensione nel maggio 2014.

A marzo 2015, la paziente presentava amaurosi persistente all’occhio sinistro con riscontro di occlusione dell’arteria centrale della retina e Proteina C Reattiva (PCR) negativa (2.9 mg/L con cut off di 6 mg/L). La paziente è stata trattata con terapia anticoagulante nel sospetto di una genesi trombotica o cardio-embolica e, contemporaneamente, con boli di steroide con Desametasone 80 mg/die x 3 die (per riferita allergia a metilprednisolone) nel sospetto di ripresa di malattia. La terapia

impostata non ha determinato un beneficio significativo sulla perdita del visus. Gli accertamenti eseguiti (ecocardiogramma, ECG secondo Holter ed Ecodoppler TSA) hanno escluso una causa cardio-vascolare e la PET-MRI non ha rilevato patologico enhancement vascolare. In seguito all’evento acuto, la paziente ci ha, però, riferito l’insorgenza di cefalea ingravescente nella settimana precedente all’amaurosi sinistra. Sulla base di tale rilievo anamnestico, dell’esclusione di cause vascolari e del fatto che l’occlusione dell’arteria centrale della retina rappresenta una complicanza, seppur rara, della GCA in fase attiva, si è ritenuto che la causa più probabile della cecità improvvisa della paziente fosse una riacutizzazione della nota vasculite. L’assenza di indici di flogosi si è imputata alla concomitante terapia con anti IL6.

**Conclusioni.** Le evidenze scientifiche dimostrano che la terapia con farmaci anti IL6 risulta efficace e sicura nel controllo della GCA, specie nei pazienti refrattari alla terapia convenzionale o steroide dipendenti a dosi elevate. La terapia con inibitori dell’IL-6 è, però, anche in grado di determinare una negativizzazione aspecifica del principale marker biomorale, usato nel monitoraggio della patologia, la PCR. A tuttora non abbiamo a disposizione un marker biomorale sicuro di riattivazione di malattia, per cui i pazienti in sola terapia con anti IL6 richiedono stretto monitoraggio clinico.

**Keywords:** Arterite gigantocellulare, Amaurosi persistente, Inibitori della IL-6.

## ATTIVAZIONE DEL PATHWAY DI INTERLEUCHINA-6 NELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

P298

A. Berti, G. Cavalli, C. Campochario, E. Baldissera, C. Doglioni, M.G. Sabbadini, L. Dagna  
IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan

**Scopo del lavoro.** Poliange microscopica (MPA) e granulomatosi di Wegener (GPA) sono vasculiti necrotizzanti sistemiche che colpiscono prevalentemente i vasi sanguigni di piccole dimensioni.

Le principali cause di morbilità e mortalità sono la glomerulonefrite rapidamente progressiva e l'alveolite emorragica. Da un punto di vista terapeutico, ciclofosfamide e rituximab sono stati utilizzati come trattamento di prima linea per indurre la remissione della malattia.

Si stanno accumulando evidenze che le citochine infiammatorie e le chemochine possano avere un ruolo nella patogenesi delle vasculiti ANCA-associate (AAV). Scopo del nostro lavoro è valutare il ruolo dell'interleuchina (IL)-6 e del suo pathway nella patogenesi delle AAV.

**Metodi.** Campioni sierici e biotipici (rene o cute) di 10 pazienti non trattati, anti MPO o PR3-positivi affetti da MPA o GPA sono stati ottenuti da ciascun paziente alla diagnosi, durante una fase attiva della malattia e prima di qualsiasi trattamento immunosoppressivo. I livelli sierici di citochine e chemochine sono stati valutati per mezzo di un Bio-Plex multiplex Citochine Assay.

La presenza di IL-6 nei siti di vasculite attiva è stata documentata per mezzo di tecniche immunocitochimiche (per mezzo di anticorpo monoclonale murino anti-human IL-6) e di tecniche di ibridazione in situ (RNAscope, ovvero una sonda di RNA, singolo filamento, specifica per mRNA di IL-6).

Abbiamo quindi trattato con tocilizumab per un totale di 12 mesi un paziente affetto da MPA con coinvolgimento renale e pol-

monare, resistente al trattamento con ciclofosfamide, mofetil micofenolato e allergico a rituximab.

Al trattamento è seguito un follow-up clinico-radiologico e di laboratorio di 24 mesi.

**Risultati.** I livelli sierici di IL-6 sono significativamente aumentati in tutti i pazienti con AAV rispetto ai controlli sani (mediana =51.96 pg/mL; intervallo: 34,11-84,30; versus 0.68pg/mL; range: 0,01-1,81; p<0,005). Inoltre, IL-6 è espresso e prodotto nei siti di vasculite attiva in tutti i pazienti affetti da AAV. Il trattamento con tocilizumab è stato in grado di indurre una remissione di completa malattia in un paziente con grave MPA multisistemica, documentata clinicamente e radiologicamente. Questo risultato va di pari passo con la normalizzazione dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie e chemochine downstream a IL-6.

**Conclusioni.** In questo studio abbiamo valutato l'implicazione di IL-6 nella patogenesi delle AAV, valutando i livelli sierici di IL-6 nei pazienti con MPA e GPA e documentando la produzione di IL-6 nei siti di vasculite. Inoltre, abbiamo provato questa ipotesi descrivendo l'efficacia clinica del blocco specifico di IL-6 con tocilizumab in un paziente con MPA. La scoperta dell'attivazione del pathway di IL-6 in pazienti con AAV, insieme con gli effetti di tocilizumab osservati nel paziente trattato, costituiscono una prova a supporto del possibile ruolo di IL-6 nella patogenesi delle AAV e suggeriscono IL-6 come possibile target terapeutico.

**Keywords:** ANCA vasculitis, Interleukin-6, Tocilizumab.

## DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE IN UN CASO DI VASCULITE AD ESCLUSIVO INTERESSAMENTO MUSCOLARE IN GRAVIDANZA

P299

A. Tripoli, S. Barsotti, E. Elefante, E. Calabresi, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, C. Baldini, M. Mosca  
UO Reumatologia, Università di Pisa

**Introduzione.** L'esordio di vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro in gravidanza è un evento relativamente raro, riportato sporadicamente in letteratura. Il caso descritto è quello di una paziente che ha sviluppato in gravidanza una miosite "isolata" con un quadro istologico compatibile con la diagnosi di vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro simil-pararterite nodosa.

**Descrizione del caso.** La paziente, 39 anni, nel corso del V mese della seconda gravidanza lamentava improvvisa comparsa di mialgie agli arti inferiori, tumefazione della muscolatura di cosce e polpacci associati a artralgie di ginocchia e caviglie, non febbre non ipertensione arteriosa né sintomi suggestivi per impegno del sistema nervoso periferico o cutaneo. Il Doppler AAVV arti inferiori eseguito escludeva patologia vascolare. Agli esami ematochimici rialzo spiccato degli indici di flogosi, lieve anemia e piastrinosi con enzimi di necrosi muscolare nella norma. Data la gravidanza non venivano introdotti presidi terapeutici.

La sintomatologia persisteva dopo tre mesi dal parto quando la paziente si rivolgeva alla nostra attenzione. All'ingresso in reparto si osservava persistenza di astenia, severo dolore e dolorabilità alle masse muscolari degli arti inferiori con impossibilità alla deambulazione e livado reticularis alle cosce. Agli

esami ematochimici VES 120 mm/h, PCR 5.8 mg/dl, fibrinogeno 605 mg/dl con indici di necrosi muscolare ripetutamente nella norma. Esami immunologici inclusi ANCA MPO e PR3 negativi. Non alterazioni dei parametri di funzionalità renale, epatica, cardiaca e screening infettivologico negativo inclusi i virus epatotropi. L'elettromiografia mostrava quadro sospetto per miopatia infiammatoria con attività spontanea a riposo e la risonanza magnetica muscolare mostrava edema marcato dei ventri del quadricipite e del bicipite femorale bilateralmente. Dato il quadro clinico veniva eseguita biopsia muscolare che mostrava tessuto muscolare sostanzialmente nella norma con infiltrato infiammatorio perivascolare di cellule mononucleari. La PET non mostrava vasculite dei grossi vasi né captazione delle masse muscolari.

Dato il quadro clinico, laboratoristico e istologico compatibile con un quadro di vasculite muscolare isolata, veniva iniziata terapia con steroide (boli associati a rapido decalage), con pronta remissione dei sintomi e miglioramento degli indici di flogosi in breve tempo.

**Conclusioni.** Il caso clinico descritto offre alcuni spunti di discussione che ne enfatizzano l'originalità. In primis, l'esordio in gravidanza. L'altro aspetto degno di nota è l'esclusivo interessamento muscolare che è relativamente raro in corso di pan

arterite nodosa. Sono infatti relativamente più comuni casi di panarterite nodosa ad esclusivo impegno cutaneo o neurologico mentre l'impegno miositico isolato risulta di più difficile inquadramento diagnostico ed entra in diagnosi differenziale con le altre forme di miosite (infettiva, immuno-mediata ecc.). Come emerge dalla letteratura, il sospetto deve emergere soprattutto quando il paziente lamenta severo dolore muscolare associato ad elevazione degli indici di flogosi con normalità degli enzimi muscolari.

**Keywords:** *Vasculite muscolare, Poliarterite nodosa, Miopatia.*

## **INDICE AUTORI**



**A**

ABDEL HAFITH B., 246  
ABENI D., 496  
ACCORDI B., 322  
ADAMI, G., 196  
ADAMI S., 73, 170, 176, 190,  
196, 202, 237, 365, 420, 431,  
443, 500  
ADDIMANDA O., 385  
ADEBAJO A.O., 315, 318  
ADINOLFI A., 378, 459, 460,  
461, 463  
AELION J.A., 318  
AFELTRA, A., 409, 411, 421,  
423, 440  
AGGOGERI E., 276, 454  
AGMON LEVIN N., 56  
AGOLINI S., 524  
AGOSTI M., 452  
AIELLO P., 400  
AIELLO V., 347  
AIRÒ P., 227, 329, 345, 346, 376,  
476  
ALBANI L., 229  
ALCIATI A., 178  
ALEMANNO P., 411  
ALEMAO E., 361  
ALEO E., 377  
ALESSANDRI C., 86, 163, 166,  
194, 195, 104, 109, 111, 112,  
326, 436, 438, 443, 449, 487,  
504, 521  
ALESSANDRI E., 342, 496  
ALESSANDRO R., 487  
ALIVERNINI S., 52, 92, 235,  
347, 348, 352, 386  
ALLANORE Y., 227  
ALLEGRI F., 56  
ALLOTTA A., 369, 395  
ALMERIGOGNA F., 413, 517  
ALTEN R., 362, 390  
ALUNNO A., 16, 42, 45, 85, 90,  
130, 350, 444, 484, 493, 494

AMATI A., 473  
AMATO P., 455, 488, 515  
AMBROSETTI E., 377  
ANDREOLI L., 56, 262, 273,  
276, 439, 442, 452, 454  
ANELLI M.G., 192, 316, 332,  
336, 358, 370, 371, 418, 423,  
469, 506, 509  
ANGELINI F., 89  
ANGRISANI C., 381  
ANTIVALLE M., 14, 46, 388,  
412, 486  
ANTONELLI A., 106  
ANZIVINO E., 351  
APA M., 394  
AQUILANTI B., 386  
ARAGNO V., 142, 483  
ARCARESE L., 423  
ARCURI C., 474  
ARENA V., 89  
ARIANI A., 121, 122  
ARIFF B., 82, 84  
ARIOLI G., 422  
ARRIGONI G., 405, 408  
ARTUSI C., 50  
ASTORRI E., 487  
ATZENI F., 46, 182, 241, 243,  
290, 337, 353, 358, 388, 396,  
486  
AUFIERO F.R., 415

**B**

BACHILLER CORRAL J., 476  
BAGNASCO M., 388  
BAGNATO G., 474  
BAJOCCHI G., 476  
BALBIR-GURMAN A., 227  
BALDINI C., 43, 45, 259, 484,  
488, 512, 529  
BALDISSERA E., 87, 343,  
400, 521, 529  
BALDUZZI S., 240  
BALLARDINI G., 411

BALLONI A., 327  
BARAUSSE G., 476, 500  
BARBA M., 357  
BARBANO B., 438  
BARBATI C., 86, 326, 487  
BARBATO C., 450  
BARBIERI F., 377  
BARBIERI M.G., 60, 454  
BARDELLI M., 416  
BARNABA V., 349  
BARSKOVA T., 478  
BARSOTTI S., 62, 283, 476, 500,  
529  
BARTOLONI BOCCI E., 16, 42,  
45, 85, 90, 130, 347, 350, 444,  
476, 484, 493, 494  
BARTOSIEWICZ I., 59  
BASSETTI M., 203  
BASSI ANDREASI R., 347  
BASSI B., 373  
BASSI N., 57, 96, 439, 442, 453  
BASSO D., 325  
BATELLINO M., 14, 46, 388,  
412, 486  
BATTICCIOTTO A., 14, 46, 178,  
388, 486  
BATTISTA F., 16, 444, 494  
BAZZANI C., 245, 329, 360, 396,  
452  
BAZZICHI L., 387, 397, 427,  
428, 432, 434  
BEATTIE S.D., 348, 355  
BECCIOLINI A., 8, 13, 121, 122,  
216, 238, 239, 245  
BECHMAN K., 82  
BEGGIO M., 275, 453  
BELLANDO-RANDONE S., 51  
BELLIS E., 97  
BELLISAI F., 164, 454  
BELLIZZI A., 351  
BELLO S., 382  
BELLOLI L., 175, 385, 390, 391,  
392, 504

- BELLUZZI E., 193  
BELOTTI MASSERINI A., 332, 508  
BELTRAME V., 316  
BENAGLIO F., 240, 366  
BENEDETTI C., 330  
BENEDETTI G., 87  
BENELLI L., 478, 480  
BENEVENTI F., 456  
BENFAREMO D., 327, 338, 407  
BENIGNO C., 123, 321  
BENUCCI M., 361  
BENVENUTO R., 92  
BERARDI G., 52, 53, 233, 234, 505  
BERGOMI R., 329  
BERNARDI G., 422  
BERNARDI L., 372, 374  
BERNARDI S., 93  
BERNERO E., 331, 342, 495  
BERTI A., 400, 405, 408, 485, 529  
BERTOLDI I., 378, 459, 460, 461, 463  
BERZI A.M., 353  
BESOZZI A., 508  
BETTI S., 348, 355  
BETTIGA E., 276  
BETTIO S., 57, 156, 164, 435, 438, 439, 442  
BEZZI A., 385, 411  
BIAFORA M., 405, 408  
BIAGIOLI M., 230  
BIAGIOTTI R., 413  
BIANCHI A., 411  
BIANCHI G., 173, 237, 397  
BIASI D., 420, 431, 500  
BIASI G., 459  
BIASIOLO A., 49  
BIGGIOGGERO M., 8, 13, 121, 122, 216, 238, 239, 245  
BIONDI L., 493  
BIRRA D., 320  
BISCETTI F., 89, 258  
BISCONTINI D., 493  
BISTONI O., 85, 90, 350  
BIZZOCA R., 54, 509  
BLAGOJEVIC J., 51  
BOCCASSINI L., 46, 290, 337, 486  
BOCCI M., 53  
BOIARD L., 254  
BOLOGNESI N., 437  
BOLOGNINI L., 327, 338  
BOMBARDIERI A., 500  
BOMBARDIERI S., 45, 62, 260, 484  
BONALI C.F., 382  
BONAVINA M.G., 433  
BOND M., 525  
BONDI G., 373  
BONETTI C., 433  
BONETTI M., 329  
BONGIOVANNI S., 337  
BONIFAZI M., 493  
BONINI M., 367  
BONOMI F., 506  
BORGHI M.O., 50  
BORGIANI P., 111, 483  
BORTOLOTTI R., 476  
BORTOLUZZI A., 60, 161, 164, 185, 435, 437, 454  
BOSELLO S.L., 52, 53, 233, 234, 235, 258, 505  
BOSO D., 322  
BOSSI F., 93  
BOTSIOS K., 245, 372, 374  
BOTTAI C., 378  
BOTTICELLA G., 331  
BOTTIGLIERI P., 123, 321  
BOURJI K., 49, 226  
BOZZALLA CASSIONE E., 408, 485  
BOZZAO F., 520  
BOZZOLO E.P., 168  
BRACCI M., 204  
BRANDI M.L., 351  
BRASCHI A., 523  
BRASCHI F., 478, 480  
BRAVI E., 476  
BREDA S., 187, 513  
BRIZI M.G., 334, 435, 438  
BRIZZOLARA R., 141, 349, 464  
BRUCATO A., 454  
BRUNER V., 369  
BRUNI C., 478, 480  
BRUNO C., 380  
BRUSCHI E., 175, 385, 390, 391, 392, 398, 504  
BRUSSINO L., 467  
BRUSTOLIN L., 96  
BRUZZONE M., 142, 382, 477, 483  
BUCCI R., 316, 336  
BUDD D., 361  
BUGATTI S., 4, 240, 366  
BUI L., 235  
BURGER D., 27  
BUSCETTA G., 344, 510, 516  
**C**  
CACCIAPAGLIA F., 192, 336, 370, 371  
CACOUB P., 448  
CADONI M.L., 344, 393, 466, 510, 516  
CAFARO G., 350  
CAGNONI F., 332, 508  
CAGNONI M., 43  
CAIMMI C., 245, 365, 500  
CALÀ M., 427  
CALABRESE F., 316, 470  
CALABRESI E., 529  
CALAROTA S., 205  
CALCAGNILE F., 463  
CALLIGARO A., 278  
CALVO L., 369, 395  
CAMELLINO D., 519  
CAMINITI M., 470

- CAMINITI R., 470  
CAMMELLI D., 413, 499, 517  
CAMPANELLA C., 351  
CAMPANELLA V., 175, 385,  
390, 391, 392, 504  
CAMPOCHIARO C., 400, 405,  
408, 485, 521, 529  
CAMPOLO M., 88, 94  
CAMPOMORI F., 346, 495  
CAMPORESI C., 373  
CANAZZA S., 422  
CANESTRARI G., 52, 53, 233,  
234, 505  
CANESTRI S., 92, 95, 235, 347,  
348, 352  
CAÑETE J.D., 144  
CANEVARI C., 485  
CANNARILE F., 16, 42, 490,  
493, 494, 495  
CANNATÀ M.C., 470  
CANTAGREL A., 362, 390  
CANTARINI L., 334, 336, 356,  
379, 404, 509, 512, 514  
CANTATORE F.P., 18, 317, 336,  
469, 525  
CANTI V., 168  
CANTINI F., 343, 512  
CAPALBO G., 109  
CAPECI W., 327, 338  
CAPITANI D., 351  
CAPOCOTTA D., 200  
CAPORALI, R., 4, 101, 142,  
187, 205, 218, 240, 241, 243,  
366, 397, 398, 456, 476, 513,  
523  
CAPRA C., 433  
CAPUANO A., 66  
CAPUANO B., 384  
CAPUCCI R., 60  
CARABELLESE N., 56  
CARAMASCHI P., 227, 420,  
431, 500  
CARATELLI R., 400  
CARBONELLA A., 258  
CARBONI A., 492  
CARDINALE G., 422  
CARDINALETTI P., 524  
CARITI C., 491  
CARLETTI R., 257  
CARLETTO A., 245, 365, 396,  
397, 420  
CARLI C., 385, 391, 392, 504  
CARLI L., 457, 458  
CARLINO G., 336, 363  
CAROTTI M., 354, 499  
CARRARA G., 12, 97, 101, 185,  
186, 460  
CARRARELLI P., 232  
CARRETTA R., 93, 520  
CARROCCIA B., 28  
CARTA S., 461  
CARUBBI F., 45, 90, 484  
CARUSO A., 254  
CASABELLA A., 331  
CASALINI E., 197, 351  
CASAMASSIMA N., 168  
CASILLI O., 336, 463  
CASO F., 123, 146, 316, 321,  
322, 334  
CASSINIS M.C., 467  
CASSIONE BOZZALLA E., 405,  
485  
CASSONE G., 495, 502  
CASTAÑEDA S., 476  
CASTELLANI S., 517  
CASTELNOVO L., 379  
CASU C., 175, 385, 390, 391,  
392, 504  
CASULA L., 106  
CATANOSO M.G., 254  
CATELLANI R., 182, 420  
CATERBI S., 85, 90  
CAUCCI M., 472, 475, 492  
CAULI A., 80, 106, 107  
CAVAGNA L., 126, 205, 476,  
513, 523  
CAVAGNOLI C., 456  
CAVALLI G., 400, 529  
CAVAZZANA I., 56, 227, 476  
CAZZATO M., 500  
CECCARELLI F., 59, 86, 104,  
109, 111, 112, 163, 166, 194,  
195, 267, 321, 326, 368, 436,  
438, 443, 449  
CELLETTI E., 359, 389, 406, 526  
CERALLI F., 406, 408  
CERRA C., 101  
CERRI S., 410  
CESTELLI V., 346, 490  
CHARTIER M., 362, 390  
CHELESCHI S., 23, 465  
CHIALÀ A., 54, 356, 371, 417,  
469, 506  
CHIECO BIANCHI F., 316  
CHIESA S., 360  
CHIGHIZOLA C., 50  
CHIGNOLA E., 176  
CHIMENTI M.S., 318, 323, 357,  
450  
CHIOVARO V., 395  
CHIRICO C., 230, 232  
CHISTOLINI A., 449  
CIANCI F., 258  
CIANCI R., 438  
CIANCIO G., 245, 375  
CICCACCI C., 111, 483  
CICCARELLI M., 369  
CICCIA F., 166, 487  
CICOLINI D., 389, 406  
CIFERRI M., 327, 338  
CIGOLOTTI A., 193  
CIMAZ R., 512  
CIMELLARO A., 507  
CIMINO R., 381, 494, 498, 507, 508  
CIMMINO M.A., 141, 342, 349,  
377, 460, 464, 497, 519  
CIOFFI E., 341  
CIPRIANO E., 109, 111, 195,  
359, 389, 406, 526

- CITRO A., 349  
CITTERIO L., 168  
COBELLI F., DE 87  
CODULLO V., 513  
COJAN R.D., 499  
COLACI M., 410, 490, 495  
COLADONATO L., 54, 164, 435, 438, 446, 469, 506  
COLAFRANCESCO S., 483  
COLASANTI T., 166, 326, 487  
COLIA R., 317, 469  
COLLODEL G., 465  
COLOMBELLI P.L., 332, 508  
COLOMBO E., 227, 345, 346  
CONGESTRI C., 512  
CONGIA M., 107  
CONIGLIARO P., 318, 357  
CONSENSI A., 387, 427, 428, 434  
CONTEMI C., 385, 391, 392, 504  
CONTI F., 59, 86, 104, 109, 111, 112, 163, 166, 194, 195, 267, 436, 438, 443, 449, 487, 521  
CORALLO C., 230, 232  
CORAN A., 316  
CORAZZA L., 44, 260, 441, 482, 484  
CORINALDESI C., 472, 475  
CORRADINI M., 422  
CORRADO A., 317, 469  
CORRAO S., 369, 395  
CORSARO S.M., 425  
CORSI A., 182  
CORVETTA A., 385  
COSSU A., 466  
COSSU D., 344  
COSTA L., 123, 146, 316, 321, 322, 334  
COSTANZA D., 463  
COSTANZI S., 110  
COSTEDOAT-CHALUMEAU N., 276, 448  
COVELLI M., 192, 358, 370, 371, 506  
COZZI F., 49, 226, 501  
COZZI L., 316  
CREPALDI G., 205, 366  
CRESCENTINI F., 385  
CRESCENZI A., 411  
CRESCIOLI C., 472, 475  
CRISAFULLI F., 205  
CROTTI C., 238, 239  
CRUPI R., 88, 94  
CUNEO G.L., 334  
CUOMO G., 339, 374, 377, 399, 498  
CUTOLO M., 141, 189, 311, 315, 331, 342, 349, 377, 454, 464, 491, 495, 496, 497, 519  
CUZZOCREA S., 88, 94  
CUZZOLA M., 470  
**D**  
D'ABBICCO D., 473  
D'ABROSCA V., 339, 374, 377, 399, 498  
D'AGUANNO G., 369, 395  
D'ANGELO S., 37, 184, 380, 511  
D'ANTICO S., 142, 483  
D'ANTONA L., 380  
D'ASCANIO A., 62, 500, 529  
D'ONOFRIO F., 317, 384  
DAGNA L., 400, 529  
DAITA R., 369, 395  
DAL FORNO I., 431  
DALL'ARA F., 376, 448  
DALLE GRAVE R., 176  
DANIELI M.G., 456, 473, 475, 524  
DAPERNO M., 330  
DAYER J.M., 316, 322  
DE ANGELIS R., 445  
DE CARO R., 193  
DE CAROLIS C., 450  
DE CHIARA G., 527  
DE GIORGIO C., 375  
DE HOOGE M., 120, 328  
DE LIBERO C., 199  
DE LUCA G., 52, 233, 234, 505  
DE MARCHI G., 260, 441  
DE MATTIA M., 450  
DE NARD F., 187, 205  
DE NARDO D., 93, 520  
DE SANTI L., 347  
DE SILVA S., 415, 527  
DE STASIO D., 506  
DE VITA, S., 44, 45, 99, 203, 333, 441, 482, 484, 525  
DEGLI ESPOSTI L., 212  
DEL PUENTE, A., 123, 146, 190, 321, 443  
DEL ROSS T., 278  
DEL ROSSO A., 426, 427  
DELL'ACQUA D., 353  
DELLA CASA G., 410  
DELLA ROSSA A., 259, 500, 529  
DELLA TORRE E., 61, 485, 405, 408, 485  
DELLA TORRE I., 355  
DELLA VALLE L., 526  
DELLE SEDIE A., 341  
DELSANTE G., 385  
DENTON, C.P., 478, 480  
DESHPANDE V., 61  
DESTRO M., 332, 508  
DI BELLO S., 525  
DI BELLO V., 469, 525  
DI CARLO M., 354  
DI DONATO E., 445, 499  
DI FRANCO M., 181, 367, 521  
DI MARIO C., 92, 95, 103, 234, 386  
DI MATTEO A., 445  
DI MUNNO O., 457, 458  
DI PAOLA R., 88, 94  
DI PAOLO M., 367  
DI PIERRO F., 427  
DI SABATINO V., 378, 459, 460, 461, 463

- DI SANTE G., 348  
DI VIRGILIO F., 471  
DIDONA B., 446  
DINOIA L., 417, 418  
DISTLER O., 227  
DITTO M.C., 14, 358, 388, 412, 424  
DOGLIONI C., 529  
DOGNINI G.P., 332, 508  
DOMENEGHETTI M., 439, 442  
DONATI C., 396, 397, 398  
DORIA A., 46, 57, 96, 156, 275, 316, 322, 372, 374, 439, 442, 453, 454, 486  
DRAGHESSI A., 182, 445  
DUCA I., 357, 450
- E**  
EDWARDS C.J., 318  
EFREMOV D., 89  
EL AOUFY K., 426  
EL GHOCH, M., 176  
EL HADI H., 193  
ELEFANTE E., 529  
EMMI G., 512  
EPIS O.M., 175, 237, 385, 390, 391, 392, 397, 504  
ERCOLE C., 332  
ERKAN D., 447  
ERRE G.L. 344, 393, 466, 510, 516  
ESPOSITO C., 123, 321  
ESPOSITO E., 88, 94
- F**  
FABBRONI M., 334, 336, 356  
FABIANO A., 411  
FABRIS B., 93  
FABRIZI M.M., 235  
FACCHIANO A., 496  
FACCHINETTI M., 527  
FAGGIN E., 453  
FALAPPONE P.C.F., 336  
FALCINI F., 197, 199, 351  
FAMOSO G., 226, 501  
FANIZZI R., 54, 332, 370, 417, 418, 423  
FARAH S., 354, 499  
FARALLI G., 334  
FARINA I., 246, 347, 375, 385, 396  
FARINATO N., 422  
FARINELLI A., 327, 338  
FASCILOLO D., 331  
FASSIO A., 365  
FAVA G., 327, 338  
FAVALLI E.G., 8, 13, 121, 122, 216, 238, 239, 241, 243, 245, 396  
FAVERO M., 193, 226, 278, 465  
FAZZI E., 273  
FEDELE A.L., 92, 95, 347, 348, 352, 386, 396  
FELICETTI M., 322, 518, 528  
FERNANDES M., 181  
FERRACCIOLI, G., 52, 53, 89, 92, 95, 103, 110, 220, 233, 234, 235, 258, 260, 320, 347, 348, 352, 386, 396, 505  
FERRARI A., 197  
FERRARIO L., 405, 408  
FERRARIS, A., 467  
FERRI C., 260, 385, 410, 490, 495, 502  
FERRO F., 43, 259, 488, 512  
FERRONE C., 464  
FICARA A., 505  
FIGUS F., 107, 164  
FILIPPINI D., 175, 385, 390, 391, 392, 504  
FILIPPINI M., 329, 452  
FILIPPOU G., 378, 459, 460, 461, 463  
FILOSTO M., 280  
FINUCCI A., 47, 321, 368  
FIOCCO U., 316, 322  
FIORAVANTI A., 23, 465  
FIORENTINI C., 358, 371, 446, 503, 506  
FIORENZA A., 474  
FISCHETTI C., 229, 493  
FISCHETTI F., 93, 520  
FIUMANA S., 373, 502  
FLORIS A., 106  
FOCHIERINI M.C., 411  
FONTANELLA C.G., 193  
FORNARO M., 316, 356, 370, 473  
FORNI F., 103, 234  
FOSCHI V., 476  
FOTI R., 396, 397  
FRACASSI E., 73, 196  
FRALLONARDO P., 120, 322, 328, 331, 335, 462, 465  
FRANCESCHINI F., 56, 329, 447, 448, 476  
FRANCI D., 230  
FRANCIA A., 351  
FRANCO E., 515  
FRANCO M., DI 194  
FRASSI M., 376, 439, 442  
FRATICELLI P., 229, 260, 407, 493, 516, 524  
FRATTOLA A., 506  
FREDI M., 276, 448  
FREDIANI B., 174, 334, 356, 378, 459, 460, 461, 463  
FREGONA D., 96  
FURFARI R., 360  
FURINI F., 437, 471, 476  
FURLAN P., 333  
FURST D.E., 478, 480  
FUSARO E., 121, 122, 142, 241, 243, 382, 424, 467, 476, 477, 483  
FUSCO A., 369

**G**

- GABBA A., 107  
GABRIELE M., 387  
GABRIELLI A., 229, 260, 327, 338, 398, 407, 454, 493, 516  
GABRIELLI F., 234, 505  
GALDO G., 415  
GALEAZZI M., 334, 336, 341, 356, 362, 378, 379, 390, 396, 398, 404, 416, 459, 460, 463, 465, 509, 512, 514  
GALIMBERTI S., 247, 259  
GALLI M., 260  
GALLIVANONE F., 485  
GALLO G., 429, 430, 431  
GALLO N., 275  
GALLUZZO M., 323  
GALOZZI P., 27, 28, 325, 462, 465  
GALUPPI E., 246, 347, 375  
GAMBACORTA G., 338  
GANAU A., 393  
GANDOLFO S., 44, 203, 482, 525  
GANGEMI M., 275  
GARAU P., 107  
GARDELLI L., 373, 502  
GASPARINI S., 182, 493  
GATTAMELATA A., 47, 257, 321, 368, 384, 483  
GATTI D., 73, 170, 176, 196, 364, 431, 500  
GATTI E., 508  
GATTO M., 57, 156, 439, 442  
GAUDIO A.M., 317, 336  
GAULTNEY J., 361  
GELARDI C., 456, 475  
GENERALI E., 186  
GENNARI A., 411  
GENOVESE M.C., 348, 355  
GENTILE M.G., 385, 391, 392, 504  
GERARDI M.C., 178, 181, 194, 367, 521  
GERBALDO D., 189  
GERLI R., 16, 42, 45, 85, 90, 130, 350, 444, 484, 490, 493, 494  
GERLONI V., 239  
GERMANÒ G., 254  
GEROSA M., 448, 454  
GHELARDUCCI G., 500  
GHELLERE F., 196  
GHIRARDELLO A., 57, 275, 439, 442, 453  
GHIRINGHELLI P., 379  
GIACOMELLI C., 387, 427, 428, 434  
GIACOMELLI R., 45  
GIACUZZO S., 60, 454  
GIAMPETRUZZI A.R., 496  
GIANFRANCESCO F., 232  
GIANNELLI R., 401, 402  
GIANNINI M., 54, 423, 473, 476, 509  
GIANNITTI C., 336, 341, 356  
GIANOLLI L., 87, 485  
GIANTURCO L., 46, 337, 486  
GIGANTE A., 438  
GIGANTE M.R., 386, 92, 103, 110  
GIGLIUCCI G., 318  
GILIO M., 37, 184  
GIOIA C., DI 257  
GIOLLO A., 176, 245, 364, 365, 396, 420  
GIORDANO N., 230, 232  
GIORDO R., 466  
GIORGI A., 343  
GIRELLI F., 373, 385, 502  
GIROLOMONI G., 212  
GIUDIZI M.G., 413  
GIUGGIOLI D., 410, 490, 495, 502  
GIULIANI A., 471  
GIZZO S., 275  
GLADMAN D.D., 315  
GOBESSI S., 89  
GODINO C., 400  
GOLDONI M., 512  
GOLLÈ G., 414, 419, 426  
GOMEZ-REINO J.J., 315  
GONZALEZ-GAY M.A., 126, 148, 476  
GOPALAN D., 82, 84  
GORLA R., 241, 243, 245, 329, 360, 396, 452  
GOVERNATO G.M., 488  
GOVONI M., 60, 161, 185, 246, 347, 375, 385, 396, 398, 437, 454, 460, 471, 476  
GRANDE G., 521  
GRANZOTTO M., 193  
GRASSI G., 506  
GRAZIANI F., 387  
GRECO E., 450  
GREMBIALE R.D., 380  
GREMESE E., 89, 92, 95, 103, 110, 258, 347, 348, 352, 386  
GRIGNOLO F., 142, 483  
GRILLO A., 520  
GRIMALDI A., 463  
GRISAN E., 316  
GROSS C., 257  
GROSSO V., 187, 241, 243  
GRUAZ L., 27  
GUAGNANO M.T., 389, 406  
GUELI D., 369, 395  
GUERN V., LE 276  
GUIDELLI G., 416, 487  
GUIDUCCI S., 51, 137  
GUSTAVINO C., 189  
GUTIERREZ M., 354  
GUZZO M.P., 181  
**H**  
HACHULLA E., 227  
HALL S., 315  
HESSELSTRAND R., 227  
HOXHA A., 278, 448  
HU C.C., 315, 318

**I**

IACCARINO G., 369  
 IACCARINO L., 57, 156, 439,  
 442, 527  
 IACOBELLIS C., 193  
 IACONO D., 339, 374, 377, 487,  
 498  
 IAGNOCCO A., 47, 97, 109, 111,  
 194, 302, 321, 368, 504, 521  
 IAGNOCCO I., 195  
 IANDOLI R., 415  
 IANNACE N., 472  
 IANNAZZO S., 361  
 IANNETTA M., 351  
 IANNONE F., 22, 54, 192, 316,  
 332, 336, 356, 358, 370, 371,  
 379, 396, 404, 417, 418, 423,  
 446, 469, 473, 476, 490, 503,  
 506, 509, 512, 514  
 IANNUCELLI C., 181, 367,  
 521  
 IBBA-MANNESCHI L., 85  
 IBBA, V., 107  
 IDOLAZZI L., 73, 170, 176, 196,  
 500  
 IMPELLIZZERI D., 88, 94  
 INCERTI E., 87  
 INFANTINO M., 440  
 INGEGNOLI F., 50  
 IODICE A., 273  
 IORGOVEANU V., 47, 109, 111,  
 504  
 IORI E., 453  
 IORIO R., 440  
 IRACE R., 374, 377, 487, 498  
 ITALIANO G., 413, 429  
 IULIANO A., 164, 204, 349, 406,  
 408, 435, 438

**K**

KAFYEKE A., 493  
 KARAPETSA D., 387  
 KAVANAUGH A., 315

KEYSTONE E., 348, 355  
 KHAMIS R., 84  
 KIVITZ A.J., 318  
 KLERSY C., 456  
 KREMER J., 348  
 KUROWSKA-STOLARSKA M.,  
 92, 235

**L**

L'ABBATE S., 259, 512  
 LA CORTE R., 471, 476  
 LA GRASTA L., 396, 397, 398  
 LA MILIA D., 53  
 LA PAGLIA G., 493, 494  
 LA SALVIA A., 331  
 LACARPIA N., 54, 473  
 LACOGNATA, C., 120  
 LAGANÀ A., 382  
 LAMA G., 52  
 LAMBERTI S., 360  
 LANATA L., 388  
 LANDUCCI P., 381  
 LANZANI C., 168  
 LANZILLOTTA M., 405, 408,  
 485  
 LAPADULA G., 22, 75, 54, 192,  
 316, 332, 356, 358, 370, 371,  
 382, 396, 397, 417, 418, 423,  
 446, 469, 473, 503, 506, 509,  
 512, 514  
 LAROSA M., 57, 156  
 LASCARO N., 54, 332, 356, 358,  
 370, 371, 417, 503, 514  
 LASELVA G., 332, 358, 417,  
 446, 506  
 LATO V., 445  
 LATORRE M., 259, 512  
 LAZZARI AGLI, L., 411  
 LAZZARO V., DI 409, 440  
 LAZZARONI M.G., 227, 276,  
 454, 447  
 LE BARS M., 362, 390  
 LECCESE I., 59

LECCESE P., 37, 64, 184  
 LEITE DE OLIVEIRA F., 96  
 LENZI A., 475  
 LENZI M., 260  
 LEONETTI, G., 418  
 LEPRI G., 197, 199, 351  
 LESPESSAILLES E., 315  
 LEUENBERGER L., 447  
 LIMITI G.L., 394  
 LIUZZA S., 364, 369, 395  
 LO GULLO A., 470  
 LO MONACO A., 246, 397, 471  
 LOCATELLI E., 456  
 LOCATELLI F., 205  
 LODATO C., 341, 488  
 LOGULLO F., 475  
 LOJACONO A., 273, 276, 452  
 LOLLO A.C., DI 181  
 LOMATER C., 330  
 LOMBARDI S., 333, 433  
 LONGU M.G., 510, 516  
 LOPALCO A., 509  
 LOPALCO G., 192, 358, 371,  
 379, 404, 506, 509, 512, 514  
 LOPEZ LONGO F.J., 476  
 LOPRIORE S., 316, 356, 370,  
 417, 514  
 LORENZ H.-M., 362, 390  
 LORENZINI L., 43, 120, 328,  
 331, 335, 462, 465  
 LUBRANO D., 425  
 LUBRANO DI SCORPANIELLO E.  
 116, 340  
 LUCA G., DE 53  
 LUCCIOLI F., 42, 350  
 LUCHERINI O.M., 509  
 LUCHETTI M.M., 327, 338  
 LUCHINAT C., 351  
 LUCIAN, N., 484, 488, 512  
 LUCIANO N., 43, 259  
 LUCIDI F., 181  
 LUISETTO R., 27, 96  
 LUMETTI F., 385

- LUNARDI F., 316  
LUPIDI F., 475  
LUPPI F., 410
- M**
- MACCHI V., 193  
MACCHIONI P.L., 254  
MACHETTA F., 142, 483  
MACIAS W.L., 348  
MADDALI BONGI S., 426, 427  
MAGURANO M.R., 386  
MAHAJAN V., 61  
MALAVOLTA N., 385  
MALLACI BOCCHIO R., 395  
MALLIA L., 181  
MALORNI W., 487  
MAMELI G., 344  
MANARA M., 237, 460  
MANCA A., 418  
MANCINO P., 417  
MANETTA T., 477  
MANETTI C., 351  
MANETTI M., 51, 85  
MANFREDI A.A., 87, 168, 410,  
490, 495, 521  
MANFREDI L., 229, 327, 338  
MANFREDINI M., 422  
MANGANELLI S., 336, 341  
MANGONI A., 92  
MANNINA L., 351  
MANUNTA P., 168  
MANZI I., 502  
MANZO A., 4  
MARANO R., 233  
MARCHESONI A., 13, 72, 121,  
122, 220, 223, 238, 239, 241,  
243, 245, 329, 340, 343, 396  
MARCO G., DE 422  
MARGIOTTA D., 397, 411, 423,  
440  
MARGONATO A., 400  
MARIANETTI M., 163  
MARIETTE X., 362  
MARIGLIANO B., 409, 411  
MARIN G., 343  
MARINANGELI L., 473  
MARINI F., 351  
MARINO D., 331  
MARINO M., 385  
MARINO G., 103, 110  
MARSICO A., 336  
MARTELLI G., 511  
MARTIN MARTIN L.S., 394, 400  
MARTINAZZI N., 447  
MARTINELLI M., 56  
MARTINI A., 49  
MARTINI D., 43  
MARTINI V., 322  
MARTINO G.P., 407, 493, 516,  
524  
MARTIRE C., 349  
MARUOTTI N., 317  
MASCELLA F., 411  
MASCHIO A., DEL 87  
MASCIA M.T., 260, 346, 385,  
386, 502  
MASOLINI P., 441  
MASON J.C., 82, 84  
MASSARO L., 104, 109, 163, 195,  
438, 443, 448, 449  
MASSI G., 235  
MATHIEU A., 106, 107, 164,  
435, 438  
MATTIA E., 278  
MATTIOLI M., 229, 407, 493,  
516  
MATTOO H., 61  
MATUCCI CERINIC M., 51,  
197, 199, 351, 460, 478, 480  
MAZZA G., 452  
MAZZANTINI M., 457, 458  
MAZZEO V., 373  
MAZZOTTA C., 51  
MAZZUCA C., 409  
MAZZUCA S., 381, 494, 498,  
507, 508  
MCINNES I.B., 92, 235  
MEASE P.J., 315  
MECCA M., 511  
MEDURI A., 233  
MEINI A., 197  
MELE A., 469  
MELICONI R., 385  
MELILLO N., 18  
MENEGHEL L., 278  
MENGOZZI G., 477  
MEO L., 339, 374, 399  
MERELLI M., 203  
MERONI M., 189, 491  
MERONI P.L., 13, 50, 238, 239,  
448, 454  
MESCHINI C., 381  
MESSINA S., 369  
MESSUTI L., 103, 110  
MIATTON P., 226  
MICELI G., 474  
MIDDEI S., 400  
MIGLIAZZA S., 101  
MIGLIORE A., 237, 384  
MIGONE S., 377  
MIKHAYLOVA S., 426  
MILANI R., 405, 485  
MILAZZO L., 295  
MILINI C., 329  
MINA C., 163  
MINICILLI F., 62  
MINISOLA G., 204, 349, 384,  
406, 408, 460  
MINNITI A., 483, 484, 487  
MIPATRINI D., 521  
MIRABELLI G., 16, 42, 493, 494  
MIRANDA F., 59, 86, 112, 166,  
436  
MISCHITELLI M., 351  
MOJOLI F., 523  
MOLINARI M.A., 379  
MONDINO C., 496  
MONTAGNA P., 141, 349, 464  
MONTAGUTI L., 385



- MONTALBANO S., 425  
MONTECUCCO C., 4, 101, 142,  
187, 205, 240, 366, 456, 460,  
476, 513, 523  
MONTELLA A., 230, 232  
MONTI G., 260  
MONTI S., 187, 241, 513, 523  
MORA V., 386  
MORARIU R., 456, 473, 475,  
524  
MORBELLI S., 519  
MOREL N., 276  
MORELLO F., 104, 443, 449  
MORETTI E., 465  
MOROLDO T., 333  
MORREALE M., 351  
MORRONE S., 257  
MOSCA M., 43, 62, 164, 259,  
283, 341, 454, 457, 458, 488,  
500, 512, 529  
MOSCA P., 327, 338  
MOSCATO U., 53  
MOTTA M., 273, 452  
MOZZANI F., 182, 420  
MUCCARI G., 381, 429, 430,  
431, 494  
MULÈ R., 397  
MUNDULA N., 344, 393, 466,  
510, 516  
MURA S., 344, 393, 466, 510,  
516  
MURATORE F., 254  
MURATORE M., 384, 463  
MURRI M., 407, 493, 516  
MUSCARÀ M., 175, 385, 390,  
391, 392, 504  
MUSSONI A., 411  
MUTTI A., 388
- N**  
NAGY G., 227  
NALLI C., 273, 454  
NALOTTO L., 57, 156, 439, 442
- NANTZ E., 348  
NAPPI C., 361  
NARD F., DE 513  
NARDON C., 96  
NATALI A., 193  
NATOLI G., 395  
NATUZZI D., 54, 469, 509  
NATY S., 380  
NAVARINI L., 423  
NEGM O., 325  
NEGRINI S., 329  
NERI R., 62, 283, 476  
NEVE A., 469  
NGCOZANA T., 478, 480  
NICOLA S., 467  
NIVUORI M., 54, 356, 370, 423,  
446, 469, 503, 506  
NIZZOLI M., 373, 502  
NOBILI L., 407  
NOVATI P., 379  
NOVELLI L., 318, 323  
NOWIK M., 95, 103, 110  
NUÑO L., 476  
NÜBLEIN H., 362, 390  
NUTI R., 225, 230, 232
- O**  
ODORICI G., 262, 454  
OLIVARI F., 344, 510, 516  
OLIVIERI I., 37, 184, 212, 343,  
380, 511, 512  
OLIVIERO, F., 27, 28, 226, 316,  
322, 325, 335, 462, 465  
OMETTO F., 372, 374  
ORSOLINI G., 364, 500  
ORTEGO-CENTENO N., 476  
ORTOLAN A., 120, 328, 331,  
335, 462, 465  
ORTONA E., 487  
ORTORI S., 62  
OSTUNI P., 422  
OTTAVIANI R., 56
- P**  
PACELLA E., 521  
PACIARINI A.D., 456, 473  
PACUCCI V., 112  
PADOAN R., 518, 528  
PADOVAN M., 60, 437, 438, 454  
PADULA A., 37, 184, 511  
PADULA M., 511  
PAGANELLI R., 389  
PAGANO M.G., 397, 398, 470  
PALANGE P., 367  
PALAZZI C., 78  
PALERMO A., 449  
PANDIN A., 333  
PANTANO G., 275  
PANTANO I., 399  
PAOLAZZI G., 241, 243, 476  
PAOLETTI G., 427  
PAOLINI L., 493  
PAOLINO S., 141, 189, 331, 342,  
349, 491, 497  
PAPA M., 87  
PAPARO F., 519  
PARI C., 411  
PARISI F., 52, 53, 233, 234, 258,  
505  
PARISI S., 121, 122, 142, 382,  
424, 467, 476, 477, 483  
PARROTTA A., 429, 430, 431  
PASCARELLI N.A., 465  
PASQUALUCCI S., 400  
PASSIU G., 344, 393, 466, 510,  
516  
PATTACINI P., 281  
PAVAN C., 60  
PAZZOLA G., 254, 454  
PEA L., 439, 442  
PEARSON W., 329  
PECANI A., 504  
PEDINI V., 456, 473  
PELIZZARI P.C., 329  
PELLERITO R., 241, 243, 330,  
343, 476, 517

- PELUSO G., 320  
 PELUSO R., 123, 146, 321  
 PENATTI A.E., 13, 238, 239  
 PENDOLINO M., 109, 195, 436, 487, 504  
 PERINETTO T., 401, 402  
 PERNIOLA S., 22, 371, 469  
 PERONI C.L., 382, 467, 477  
 PEROTTA C., 454  
 PERRA D., 106  
 PERRICONE C., 59, 86, 109, 111, 112, 163, 195, 321, 368, 436, 438, 449, 483  
 PERRICONE R., 318, 323, 357, 384, 450  
 PERRONE G., 59  
 PERROTTA F., 326, 329, 340  
 PERUZZI G., 257  
 PERUZZO L., 462  
 PETRAGLIA F., 232  
 PETRICCA L., 92, 103, 110, 347, 352, 386  
 PETTENUZZO N., 96  
 PETTITI G., 414, 419, 426  
 PIANTONI S., 245, 345, 346  
 PICARELLI G., 483  
 PICCHIO M., 87  
 PICCININI C., 391  
 PICCO L., 333, 525  
 PICERNO V., 378, 459, 460, 461, 463  
 PIEMONTE G., 426, 478, 480  
 PIERANGELI D., 394  
 PIERAZZUOLI F., 508  
 PIERDOMINICI M., 487  
 PIEROPAN S., 431, 523  
 PIETROGRANDE M., 260  
 PIETROPAOLO V., 351  
 PIETTE J.C., 276, 448  
 PIGA M., 164, 106, 107, 435, 438  
 PIGATTO E., 49, 226, 501  
 PIGNATARO F., 421, 423  
 PILLAI S., 61  
 PINA MURCIA T., 476  
 PINTAUDI C., 381, 494, 498, 507, 508  
 PINTUS G., 466  
 PIOLTELLI P., 260  
 PIPITA M.E., 423  
 PIPITONE N., 149, 254, 281, 495  
 PIRAS A., 344, 393, 466, 510, 516  
 PIRAS M., 393, 510, 516  
 PIRONE C., 163  
 PISONI L., 385  
 PISTONE G., 369, 395  
 PIZZORNI C., 141, 189, 342, 349, 491, 496, 497  
 PLEBANI M., 275, 325  
 POI E., DI 525  
 POLITO P., 49, 501  
 POMPONIO G., 327, 338  
 PONCET C., 362, 390  
 PONTIKAKI I., 239  
 PONTISSO P., 49  
 PORZIONATO A., 193  
 POSADINO A.M., 466  
 POSCIA A., 53  
 POSSEMATO N., 254  
 POSTACCHINI L., 338  
 POZZI, M.R., 324, 506  
 PRAINO E., 54, 356, 358, 370, 371, 469, 490, 495, 506  
 PRANDINI P., 397  
 PREVETE I., 164, 204, 349, 435, 438  
 PRIORA M., 142, 382, 477, 483  
 PRIORI R., 45, 47, 194, 257, 351, 483, 484, 487, 521  
 PRISCO D., 512  
 PRONO V., 377  
 PUCA I., 415, 527  
 PUCCI G., 16, 444  
 PUNZI L., 27, 28, 49, 57, 96, 114, 120, 193, 226, 275, 278, 316, 322, 325, 328, 331, 335, 372, 374, 439, 442, 453, 460, 462, 465, 518, 527, 528
- Q**
- QUARTA E., 463  
 QUARTA L., 336, 463  
 QUARTUCCIO L., 44, 45, 99, 203, 248, 260, 333, 441, 476, 482, 484, 525
- R**
- RACHINO P.S., 426  
 RADICATI A., 51  
 RAFFAINER B., 245, 372, 374  
 RAGNO A., 394  
 RAHIMZADEH S., 330  
 RAHO L., 463  
 RAMIREZ G.A., 168, 405, 408, 485  
 RAMONDA R., 27, 28, 120, 328, 331, 335, 343, 462, 465  
 RAMONI V., 454, 456  
 RASCHI E., 50  
 RASERO L., 426  
 RASI M., 434  
 RAUCH C., 362, 390  
 RAVERA F., 342  
 REBECCHI C., 502  
 RECORD G.D.S., 12, 185  
 REGGIA R., 439, 442, 448, 452, 454  
 RETA M., 385  
 RIA F., 348  
 RICCARDI A., 487, 489, 498  
 RICCI E., 321, 502  
 RICCIARDI W., 212  
 RICCIERI V., 194, 227, 472, 475, 492, 504, 521  
 RIENTE L., 341  
 RIGAMONTI F., 14, 46, 358, 388, 486  
 RIGANTE D., 197, 351

- RIGHETTI G., 316, 446, 473  
RIGO A., 409, 423, 440  
RIGOLINO R., 470  
RINALDI A., 192, 332, 356, 370,  
371, 417, 418, 423, 473  
RINOLLO C., 369, 395  
RIU F., 516  
RIVA A., 465  
RIVA M., 324  
RIZZO A., 166, 487  
RIZZO M., 501  
RIZZOLIO F., 441  
ROBERTS W.N., 474  
ROCCA R., 330  
ROCCHETTA P.A., 241, 243  
ROCCHETTI C., 456  
RODIO D.M., 351  
ROLLA G., 467  
ROMANO E., 51  
ROMANO M., 456  
ROMEO N., 414, 419, 426  
ROMUALDI E., 379  
ROONEY T., 355  
ROSA I., 85  
ROSSATO M., 193  
ROSSI A., 427, 428, 432, 434  
ROSSI F., 254, 441  
ROSSINI M., 73, 170, 176, 190,  
196, 202, 327, 338, 364,  
365, 443, 500  
ROSSINI P., 422  
ROTONDO C., 54, 356, 358, 370,  
371, 469, 503, 506, 509  
ROVERA G., 330, 517  
ROVERE-QUERINI P., 168  
ROVINA M., 520  
RUARO B., 342, 491, 495, 497  
RUBALTELLI L., 316  
RUBINI M., 347  
RUCCO M., 52, 53, 233, 234, 505  
RUFFATTI A., 278, 448, 454  
RUFINI S., 111, 483  
RUOCCO A., 176  
RUSSO A., 476  
RUSSO R., 343  
RUTIGLIANO I.M., 194, 321,  
368, 521  
**S**  
SABA P.S., 393  
SABADINI L., 334  
SABATER J., 361  
SABATINI E., 359, 406, 526  
SABATINI P., 455, 488, 515  
SABBADINI M.G., 87, 168, 400,  
405, 408, 485, 521, 529  
SACCARDO F., 260, 379  
SACCO S., 333, 525  
SAKELLARIOU G., 101, 185,  
240, 366  
SAKETKOO L.A., 476  
SALAFFI F., 182, 337, 354, 460,  
476, 499  
SALERNO A., 87  
SALMON J., 447  
SALVARANI C., 220, 224, 254,  
281, 385  
SALVIN S., 99, 482  
SAMBATARO G., 421  
SAMBO P., 385  
SAMBUCETI G.M., 519  
SANDRI G., 346, 386, 490  
SANGARI D., 474  
SANNA S., 106  
SANSONNO D., 260  
SANTAGATI A., 428  
SANTILLI D., 121, 122  
SANTO L., 336, 363  
SANTOBONI G., 381  
SANTONI A., 257  
SANTORO N., 317  
SANTORO P., 461  
SANZARI M.C., 275  
SARASIN G., 193  
SARTORELLI S., 521  
SARZI-PUTTINI P., 14, 46, 178,  
182, 241, 243, 290, 318, 337,  
353, 358, 388, 396, 398, 412,  
424, 486  
SATULU I., 445  
SATURNO M.C., 504  
SAVIOTTI F., 329  
SAVORE I., 473, 475  
SCAGLIORI E., 316  
SCANU A., 27, 28, 316, 322, 325,  
462, 465, 501  
SCANZI F., 56  
SCARANO E., 304  
SCARATI M., 142, 382, 467, 477,  
483  
SCARNO A., 492  
SCARPA, R., 123, 146, 184, 190,  
316, 321, 322, 369, 443  
SCARPATO S., 260  
SCARSI M., 345, 346  
SCHETT G., 315, 318  
SCHIAVI M., 502  
SCHIAVON F., 518, 527, 528  
SCHILLACI G., 16, 444, 494  
SCHIOPPO T., 50  
SCHITO E., 175, 385, 390, 391,  
392, 504  
SCHLICHTING D.E., 348, 355  
SCHWARTING A., 476  
SCIARRA I., 472, 475, 492, 504  
SCIOSCIA C., 192, 316, 358,  
370, 371, 384, 397, 469, 509  
SCIRÈ C.A., 12, 97, 101, 185,  
186, 366, 460, 476  
SCIROCCO C., 109, 321, 368  
SCRIVO R., 194, 257, 351, 521  
SEBASTIANI G.D., 164, 204,  
435, 349, 438  
SEBASTIANI M., 288, 346, 410,  
490, 495  
SECCIA V., 259, 512  
SECHI L.A. 344  
SEDDIO C., 329  
SELMI C., 186, 476

- SELVI E., 416  
SEMERARO A., 336, 363, 397  
SEMINARA G., 414, 419, 426  
SENSI F., 384  
SERAFINO L., 382  
SERALE F., 414, 419, 426  
SERIOLO B., 141, 331, 342, 349, 497  
SFIKAKIS P., 36  
SFRISO P., 28, 325  
SHAN K., 315, 318  
SHOENFELD Y., 56  
SICA G., 52  
SICILIANO G., 282  
SIFUENTES GIRALDO W.A., 476  
SILVAGNI E., 437  
SILVESTRI A., 394  
SILVESTRI E., 512  
SIMEONI S., 433  
SIMON G., 520  
SIMONCINI C., 282  
SIMONE D., 320  
SIMONETTA M., 456  
SINI A.R., 385, 391, 392, 504  
SINIGAGLIA L., 397, 208, 237  
SMITH V., 227, 491, 495, 496  
SOBOLEV A., 351  
SOLDANO S., 141, 349, 464, 495  
SOLLINI M., 306  
SORBARA S., 474  
SORIANO A., 254  
SOTA J., 379  
SPAGGIARI L., 281  
SPANÒ A., 369  
SPATERA M., 400  
SPECKER C., 476  
SPERA V., 457, 458  
SPINA D., 461  
SPINELLA A., 346  
SPINELLI F.R., 59, 86, 104, 109, 111, 112, 163, 164, 166, 194, 195, 267, 326, 435, 436, 438, 443, 449, 521  
STAGI S., 351  
STAGNARO C., 43, 500  
STEBEL, M., 93  
STEFANANTONI K., 472, 475, 492, 504  
STONE J.H., 61  
STRAMARE R., 316  
STRICCHIOLA G.M.G., 521  
SULLI A., 141, 331, 342, 349, 491, 495, 496, 497  
SUNZINI F., 318, 357
- T**  
TABAGLIO E.A., 329  
TACCHINI D., 461  
TACCONI A., 440  
TAGLIETTI M., 452  
TALAMONTI M., 323  
TALARICO R., 62, 334, 509, 512  
TALARICO S., 512  
TALOTTA R., 14, 46 290, 337, 353, 358, 486  
TANI C., 259, 435, 438, 457, 458  
TARABORELLI M., 56, 447, 448  
TARAS L., 393, 510, 516  
TARKOWSKI M., 14  
TAURO L., 462  
TAVONI A.G., 62, 260  
TAYLOR P., 348, 355  
TEDESCO S., 327  
TENORI L., 351  
TENTI S., 23, 416, 465  
TEOLI M., 323  
TERENZI R., 42, 90, 350, 444  
TESTA V., 142, 483  
TIGGIANESE P., 323  
TIGHE P., 325  
TINCANI A., 56, 262, 273, 276, 329, 345, 346, 360, 376, 439, 442, 447, 448, 452, 454  
TIRRI E., 425  
TISO A., 525  
TODOERTI M., 187, 513  
TOFANI L., 478, 480  
TOLUSSO B., 89, 92, 95, 235, 347, 348, 352, 386  
TOMATIS V., 377  
TOMBETTI E., 82, 84, 87, 521  
TOMBINI M., 440  
TOMBOLINI E., 87  
TOMEI A., 385, 391, 392, 504  
TONA F., 226, 501  
TONELLO M., 278, 448, 501  
TONETTA S., 365, 420, 431  
TONOLO S., 401, 402  
TORRE G., LA 521  
TORRICELLI G., 392, 504  
TOSCANO C., 459, 460, 463  
TOSCANO M., 359  
TRABATTONI D., 353  
TRAMONTANO G., 123, 184, 321  
TREVISANI M., 385  
TRIANTAFYLLIAS K., 476  
TRIGGIANESE P., 318, 357, 450  
TRIMARCHI M., 405, 408  
TRIOLO G., 166, 487  
TRIPOLI A., 529  
TROMBETTA A.C., 141, 349, 491, 495, 497  
TROMBETTI S., 385  
TROPLINI S., 196, 364  
TROTTA A., 469  
TRUGLIA S., 59, 86, 112, 166, 436  
TURIEL M., 46, 337, 486  
TZIOUFAS A.G., 30  
UGHI N., 238, 239  
URSINI F., 380
- V**  
VACCA A., 107  
VACCARO F., 367  
VACCHI C., 410

- VADACCA M., 409  
VAGELLI R., 457, 458, 488  
VAGNANI S., 457, 458  
VALENTINI E., 493, 494  
VALENTINI V., 42, 90, 350, 444  
VALESINI, G., 45, 47, 59, 86,  
104, 109, 111, 112, 163, 166,  
181, 194, 195, 257, 267, 321,  
326, 351, 367, 368, 436, 438,  
443, 448, 449, 454, 472, 475,  
483, 484, 487, 492, 504, 521  
VANTAGGIATO E., 202  
VARENNA M., 214  
VARISCO V., 14, 290, 358, 388,  
412, 424  
VARJÙ C., 227  
VARRIANO V., 110  
VASILE M., 472, 475, 492, 504  
VENTURA D., 358  
VENTURINI S., 203  
VERDE M., 374, 377, 399  
VERSARI A., 281, 306  
VETTOR R., 193  
VETTORI S., 200, 487, 489, 498  
VEZZÙ M., 316  
VIAPIANA O., 73, 170, 176, 190,  
196, 364, 397, 431, 500, 512  
VIGNOLI A., 351  
VINCENZI A., 506  
VIO S., 120  
VIOLANI C., 181  
VIORA U., 401, 402  
VISENTIN S., 422  
VITA S., DE 260  
VITAGLIANO A., 455, 488  
VITALE A., 334, 356, 379, 404,  
509, 512, 514  
VITALE P., 369, 395  
VITALI C., 31  
VITETTA R., 476, 517  
VITIELLO G., 499, 517  
VITIELLO M., 73, 190, 196, 202,  
364, 443  
VITOLO B., 456  
VIVARELLI E., 413  
VOLPE P., 389, 406  
VOLPI N., 230  
VOLTAN G., 401, 402  
VOMERO M., 367, 487  
VULLO M., LO 409
- W**  
WELLS A.F., 318  
WOLLENHAUPT J., 315
- Z**  
ZABOTTI A., 99  
ZACCURI A.M., 470  
ZAGATO, L., 168  
ZAMBRINI E.I., 281  
ZAMPA A., 333  
ZAMPA V., 62  
ZANATTA E., 49, 501  
ZANINOTTO M., 275  
ZANOLA A., 439, 442  
ZARATTINI G., 329  
ZARDI E.M., 411  
ZATTI S., 276  
ZEN M., 156, 439, 442, 454  
ZHANG W., 447  
ZIGNEGO A.L., 260  
ZUCCARO C., 336  
ZUCKERMAN S.H., 348  
ZULIANI F., 441  
ZULLO A., 343