

POSTERS

LEPTINA E FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME DI SJÖGREN**P1****M. Vadacca¹, D. Margiotta¹, L. Arcarese¹, F. Cacciapaglia¹, G. Sambataro¹, D. Caccavo², A. Afeltra¹**¹Università Campus Bio Medico, Roma; ²Università di Bari

Scopo del Lavoro: La letteratura scientifica degli ultimi anni ha evidenziato l'aumentato rischio per malattia cardiovascolare in pazienti affetti da connettiviti, giustificato da fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e da elementi propri della patologia autoimmune. Recenti dati hanno posto l'attenzione sul ruolo della leptina nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide; non sono disponibili evidenze su tale molecola in corso di sindrome di Sjögren (SS). Scopo del presente studio è stato valutare i livelli di leptina in relazione ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali in pazienti con SS. Abbiamo utilizzato come gruppo di controllo un campione di pazienti affetti da LES, in cui aumentati livelli di leptina sono già descritti in letteratura, ed un campione di soggetti sani.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 42 pazienti affetti da Sindrome di Sjögren, 50 con Lupus Eritematoso Sistemico e 26 soggetti sani, tutti di sesso femminile. Sono stati valutati i fattori di rischio cardiovascolare tradizionale (pressione arteriosa, BMI, circonferenza vita, colesterolo LDL, HDL, trigliceridi, insulinemia e HOMA-IR, PCR) e sono stati eseguiti dosaggi della leptina (ELISA, InVitrogen).

Risultati: I livelli di leptina sono risultati aumentati nel gruppo di pazienti affetti da SS e LES rispetto ai controlli ($p < 0.0001$). Abbiamo riscontrato un aumento significativo dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica ($p = 0.005$ e $p = 0.001$), BMI ($p = 0.04$), circonferenza vita ($p = 0.03$), insulina

($p = 0.03$), HOMA-IR ($p = 0.03$), colesterolo LDL e HDL ($p = 0.01$ e $p = 0.05$), trigliceridi ($p = 0.0005$) e PCR ($p = 0.005$) nelle pazienti affette da SS rispetto ai controlli. I livelli di leptina nella SS correlavano con i livelli di trigliceridi ($r = 0.5, p = 0.01$), pressione sistolica ($r = 0.6, p = 0.009$), BMI ($r = 0.5, p = 0.01$), circonferenza vita ($r = 0.6, p = 0.009$), insulina ($r = 0.5, p = 0.02$) e HOMA-IR ($r = 0.6, p = 0.01$).

Conclusioni: I fattori di rischio cardiovascolare sono maggiormente presenti nelle pazienti affette da SS rispetto ai soggetti sani. Il nostro studio rappresenta la prima evidenza che la leptina è maggiormente elevata non solo in soggetti affetti da LES, come recentemente dimostrato, ma anche in pazienti con sindrome di Sjögren. In tale patologia, come ipotizzato per altre malattie autoimmuni, questa adipochina potrebbe rappresentare un link tra autoimmunità e malattia aterosclerotica.

Keywords: Sindrome di Sjögren, Leptina, Malattia cardiovascolare.

UTILIZZO DI RITUXIMAB IN ASSOCIAZIONE A TERAPIA ANTIVIRALE ANTI-HCV IN CORSO DI DERMATOMIOSITE MULTIRESISTENTE ALLE TERAPIE CONVENZIONALI

P2

S. Salvin, M. Maset, E. Di Poi, A. Perin, S. Lombardi, E. Mansutti, S. De Vita

Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

Introduzione: La dermatomiosite (DM) è una malattia infiammatorie del connettivo a genesi vasculitica e prevalente espressione B linfocitaria. L'infezione cronica da HCV può associarsi a patologie autoimmuni quali LES, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren e sindrome crioglobulinemica. Rituximab si è dimostrato in alcuni studi preliminari efficace nel trattamento delle manifestazioni cutanee, muscolari e polmonari della DM2,3.

Descrizione del quadro clinico: Paziente di 69 anni, affetta da DM esordita nel luglio 2007 con quadro clinico (papule di Gottron, ipostenia ai quattro arti, disfagia), laboratoristico (rialzo di CPK e aldolasi, positività ANA) e strumentale (elettromiografia e biopsia muscolare) compatibile. Concomita infezione cronica da HCV (genotipo 2a2c) con epatite attiva. Inizialmente trattata con steroide ad alte dosi (6MP 1,5 mg/kg/die a scalare), la malattia si presenta aggressiva per mancata risposta a vari DMARDs in monoterapia o in associazione quali Ciclosporina (200 mg/die) sospesa per deterioramento della funzione renale, Methotrexate (15-20 mg settimanali) e Tacrolimus (2 mg/die), sospesi per inefficacia e a trattamenti di seconda linea (immunoglobuline endovena 0,4 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi per 2 cicli complessivi). Nel gennaio 2008 si avvia terapia off-label con anti-CD20 Rituximab (2200 mg totali, frazionati in 4 somministrazioni quindicinali a partire da gennaio 2008) con pronta risposta clinica (migliorata l'ipostenia, scomparse le lesioni cutanee, stabile la disfagia) e bioumorale (CPK ed aldolasi nei limiti); è indotta deplezione B linfocitaria. Dopo tre mesi dalla somministrazione di RTX per il persistere di

infezione cronica HCV-relata con epatite attiva, per evitare eventuali riattivazioni virali in corso di terapia immunosoppressiva e nell'ipotesi di un possibile ruolo patogenetico nella DM anche dell'infezione virale, si avvia trattamento antivirale con Peg-Interferone (1 microgr/kg/settimana) e Ribavirina (800 mg/die) per tre mesi (aprile-luglio 2008), ottenendo persistente negativizzazione dell'RNA virale sierico. A settembre 2008, data la stabilità del quadro clinico, viene avviato mantenimento con RTX (375 mg/m² ogni 2 mesi per un totale di 4 somministrazioni). Tale scelta terapeutica si è dimostrata ben tollerata e non ha comportato riattivazioni virali HCV-relate. Si segnala quale effetto collaterale comparsa di Herpes Zoster oftalmico all'occhio destro ad aprile 2009, trattato senza sequele con terapia antivirale.

Conclusioni: RTX rappresenta una valida alternativa per la terapia di induzione e di mantenimento di DM multiresistente agli schemi terapeutici convenzionali e non. La presenza di infezione cronica da HCV non rappresenta una controindicazione al trattamento: in questi casi la terapia sequenziale (immunosoppressore ed in seguito antivirale) consente di intervenire efficacemente e senza eventi avversi sulla malattia. Analoghe combinazioni sono proposte in malattie autoimmuni correlate all'infezione cronica da HCV come la sindrome crioglobulinemica consentendo tuttavia di valutare meglio efficacia e tollerabilità rispetto a terapie di associazione ab initio.

Keywords: *Dermatomiosite, HCV, Rituximab.*

PRIME ESPERIENZE NELL'USO DI IMMUNOGLOBULINE SOTTOCUTE NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE REFRATTARIE

P3

M.G. Danieli, G. Stagnozzi, L. Pettinari, C. Spalletta, A. Gabrielli

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del Lavoro: Descrivere la nostra esperienza nell'uso delle immunoglobuline sottocute (IgSC) in due soggetti affetti da miopatia infiammatoria cronica.

Materiali e Metodi: I due soggetti appartengono alla nostra casistica di pazienti affetti da miopatia infiammatoria cronica (dermatomiosite, DM, o polimiosite, PM), afferenti al nostro centro. Si tratta di una donna di 52 anni, con una forma monociclica di polimiosite, già responsiva a terapia con steroide, ciclosporina e immunoglobuline endovena, ma con difficoltà al trattamento per mancanza di accessi venosi periferici. Il secondo paziente è un ragazzo di 19 anni, affetto da miosite oculare steroide-dipendente, refrattaria alle comuni terapie immunosoppressive. Le IgSC vengono somministrate mediante una pompa programmabile, al dosaggio mensile di 500 mg/kg, secondo un protocollo di infusione standardizzato, variando il sito di iniezione al fine di evitare reazioni cutanee locali. Le prime infusioni sono state eseguite in regime ospedaliero, addestrando il paziente nella autogestione del trattamento, che successivamente è stato proseguito in modo autonomo, a domicilio.

Risultati: Nessuna ricaduta nei primi sei mesi di terapia. Nel primo caso, la paziente ha mostrato un miglioramento della scala Medical Research Council (MRC) ed una notevole ridu-

zione dei valori di CPK, rientrati nei limiti di norma; nel secondo caso si è riusciti a sospendere l'immunosoppressore (MTX) e si è iniziato a ridurre progressivamente anche le dosi di steroide. Tra gli effetti collaterali, si segnala unicamente, nel primo caso, durante la prima somministrazione, una minima reazione eritematosa locale sul sito di iniezione, con risoluzione spontanea in alcuni minuti. In entrambi i casi, nessun problema durante le successive somministrazioni domiciliari. I pazienti riferiscono inoltre una buona gestione della terapia domiciliare, con miglioramento della qualità della vita.

Conclusioni: Le nostre prime esperienze con le IgSC nelle miopatie infiammatorie croniche hanno dimostrato beneficio clinico ed una buona tollerabilità. Il miglioramento clinico-laboratorio è inoltre correlato ad un miglioramento della qualità della vita.

Keywords: *Miositi, Immunoglobuline, Terapia.*

EVENTI VASCOLARI NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P4

R. Priori¹, A. Gattamelata¹, M. Modesti¹, S. Milani¹, A.R. Vestri², M. Altieri³, A. Mercurio³, G. Valesini¹

¹UOC Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza Università di Roma

Introduzione: Sebbene siano riportate in letterature solo sporadiche descrizioni di casi di ischemia miocardica, alla Sindrome di Sjögren primaria (SSp) sono associate alterazioni vascolari arteriose asintomatiche (aterosclerosi accelerata) analoghe a quelle riscontrabili nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide. Alla patogenesi potrebbero contribuire fattori diversi tra cui il potenziale aterogeno legato all'attivazione cronica del sistema immune e alla flogosi e/o una vasculite sub-clinica. Altrettanto infrequenti sono le manifestazioni tromboemboliche venose, attribuibili ad una associata sindrome da anticorpi antifosfolipidi solo in una trascurabile percentuale di casi.

Scopo del Lavoro: Scopo del presente studio è stata la valutazione retrospettiva di un'ampia casistica monocentrica di pazienti affetti da SSp relativamente alla comparsa di eventi vascolari venosi e/arteriosi.

Materiali e Metodi: Sono state considerate 81 donne con SSp (criteri Euro-Americani) età media 60.4 anni (range 27-74), durata di malattia dalla diagnosi (67.9 mesi, range 1-216), follow-up medio 93.5 mesi (range 1-240).

Risultati: Sono stati registrati 7 eventi vascolari (8,6%). Cinque pazienti (6,1%) hanno presentato eventi venosi: in tre casi l'iter diagnostico per la malattia, e la conseguente diagnosi di SSp, è iniziato dopo un episodio di trombosi venosa cerebrale (due pazienti) e dopo una trombosi venosa profonda (TVP)

(una paziente). In ulteriori due pazienti, durante il follow-up, abbiamo osservato un episodio di TVP ed un'embolia polmonare. In nessuna di queste 5 pazienti erano dimostrabili anticorpi antifosfolipidi, né altri fattori di rischio trombotico ad eccezione dell'assunzione di pillola estroprogestinica a scopo anticoncezionale nelle due donne con TVP. Due pazienti (2,4%) hanno presentato infarto del miocardio, in un caso durante il follow-up, nell'altro all'esordio. Anche in questi casi erano esclusi i principali fattori di rischio cardiovascolare e gli anticorpi antifosfolipidi risultavano negativi in più occasioni. Il tasso di incidenza dei nuovi eventi vascolari durante il follow-up è risultato pari a 0,935/100 anni persona (IC 95% 0,193-2,731), 0,623/100 anni persona per quelli venosi (IC 95% 0,075-2,251) e 0,312 per quelli arteriosi (IC 95% 0,008-1,736).

Conclusioni: Gli eventi vascolari, sia venosi che arteriosi, sono meno frequenti nella pSS rispetto a quelli descritti in altre malattie autoimmuni sistemiche, tra cui il lupus eritematoso sistemico, e a differenza di quest'ultima condizione morbosa, non sembrano correlati alla presenza di anticorpi antifosfolipidi. Tuttavia, manifestazioni vascolari anche rilevanti possono rappresentare il sintomo d'esordio della pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Eventi vascolari arteriosi, Eventi vascolari venosi.*

LA SINOVITE SUBCLINICA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: STUDIO ULTRASONOGRAFICO E CORRELAZIONI CLINICO-LABORATORISTICHE

P5

A. Iagnocco, M. Modesti, R. Priori, C. Alessandri, C. Perella, E. Sabatini, C. Valava, S. Takonen, G. Valesini

Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma

Introduzione: La sindrome di Sjögren primaria (pSS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da cheratoconjuntivite secca, xerostomia e altri sintomi extraghiandolari, tra cui quelli muscolo-scheletrici. Circa il 50% dei pazienti presenta un coinvolgimento articolare rappresentato, per lo più, da una poliartropatia simmetrica non erosiva delle piccole articolazioni. Recentemente l'ecografia muscolo-scheletrica (MSUS) si è affermata come utile metodica di imaging nella diagnosi e nel follow up di numerose malattie reumatiche, permettendo di evidenziare, sin dalle fasi precoci di malattia, la presenza sia di un coinvolgimento infiammatorio articolare e dei tessuti molli periarticolari, sia di un danno strutturale permanente anche di minima entità. Tramite la metodica power Doppler è inoltre possibile indagare la presenza di iperperfusion sinoviale, indice di sinovite attiva.

Scopo del Lavoro: Valutazione mediante MSUS delle alterazioni a livello delle articolazioni di mani e polsi in pazienti affetti da pSS ed eventuale correlazione con dati clinici e laboratoristici di attività e di danno di malattia.

Materiali e Metodi: Pazienti consecutivi con pSS sono stati sottoposti a valutazione clinica e laboratoristica, inclusi SSDDI e SSDAI. Tramite ecografo Logiq9 (GE Medical Systems) dotato di sonda lineare da 9-15 MHz e utilizzo di power Doppler, è stata effettuata MSUS di mani e polsi, valutando la presenza di flogosi (versamento articolare, proliferazione sinoviale, aumento della perfusione sinoviale, tenosinovite) e alterazioni delle superfici articolari (erosioni ossee). Le singole alterazioni sono state valutate secondo score semiquantitativo 0-3 (0= as-

senza di alterazioni; 1-3: alterazioni lievi, moderate, severe).

Risultati: Sono state arruolate nello studio 32 donne con pSS (criteri classificativi dell'American-European Consensus Group), età media 53.5 anni (range 26-69); durata media di malattia 6 anni (range 0-18). La maggior parte delle pazienti era in trattamento con basse dosi di prednisone e idrossiclorochina. Segni ecografici di sinovite sono stati rilevati in 17 polsi su 64 (26.5%), di cui 10 di grado moderato e 7 di grado lieve. In totale una sinovite del polso è stata evidenziata in 12 su 32 pazienti (37.5%). Una correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata tra lo score SSDDI e il grado di proliferazione sinoviale nel polso ($p=0.04$). Nessuna correlazione è stata rilevata tra l'obiettività clinica di impegno articolare e la presenza ed il grado di sinovite. I segni clinici di sinovite nel polso erano meno frequenti della sinovite ecografica. I pazienti con sinovite del polso avevano un'età mediana ed uno SSDDI mediano maggiore di quelli senza sinovite (rispettivamente $p=0.005$ e $p=0.004$). La MSUS delle mani non ha mostrato alterazioni significative.

Conclusioni: I pazienti con pSS possono presentare una sinovite subclinica, facilmente rilevabile grazie all'uso della MSUS. Considerando la correlazione tra il grado di proliferazione sinoviale e lo score SSDDI, la MSUS potrebbe essere considerata un'utile metodica di imaging nell'identificazione del rischio di malattia più severa.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Ecografia muscolo-scheletrica, Sinovite.*

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL RITUXIMAB NELLA TERAPIA DELLA SINDROME DI SJÖGREN

P6

L. Martin¹, D. Pierangeli¹, E. Bizzi², A. Ragno¹, A. Silvestri¹, M. Russini¹, A. Latini¹, A. Migliore²

¹S.C. di Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma;

²S.S. di Reumatologia, Ospedale San Pietro, Roma

È stato dimostrato come i Linfociti B siano essenziali nella patogenesi della Sindrome di Sjögren secondaria, infatti è stato proposto il B-Lys come possibile bersaglio della terapia. Attualmente è disponibile l'anticorpo monoclonale anti CD20, Rituximab, per la terapia dell'AR in seguito al fallimento della terapia con farmaci biologici anti-TNF-alfa.

Sono stati selezionati 11 pazienti affetti da AR secondi i criteri ARA e da Sindrome di Sjögren secondaria secondo i criteri Americani e Europei.

Tutti i pazienti erano di sesso femminile, con un'età media di 42 anni, non avevano risposto ad una prima terapia con farmaci biologici anti-TNF-alfa + DMARDs ed erano attualmente in terapia con Idrossiclorochina e steroidi (<7,5 mg/die di Prednisone). Le pazienti sono state trattate con Rituximab 1 gr, ripetuto dopo 15 giorni in associazione con Methotrexate 10 mg in ogni settimana. È stata mantenuta la terapia con idrossiclorochina e steroidi.

Le pazienti sono state controllate dopo un mese (tempo 1), dopo 6 mesi (tempo 6) e dopo 12 mesi (tempo 12) al fine di valutare la risposta alla terapia con i seguenti parametri: VAS dello stato generale (0-100), VAS dell'astenia (0-100), Schirmer test (0-10 OD/OS) e la secrezione salivare valutata con la scintigrafia funzionale semiquantitativa delle ghiandole salivari.

Di seguito i risultati ottenuti:

	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 12
VAS generale	56	53	28	26
VAS astenia	67	28	18	21
Schirmer test	3/4	3/3	4/3	3/3
Secrezione sal	30	35	42	48
CD 19 (%):	13	1.3	2	8

Come si vede nella tabella il Mabthera ha comportato un miglioramento statisticamente significativo della VAS generale ($p<0.02$), VAS astenia ($p<0.03$) e della secrezione salivari ($p<0.01$); invece non si è verificato alcun miglioramento nel Schirmer test. Nessuna delle pazienti ha presentato effetti collaterali importanti durante l'infusione del farmaco, né durante la prima né durante la seconda infusione. Non si sono verificati aumenti delle transaminasi, della creatinina né un aumento dell'incidenza di infezioni nonostante si sia verificato un calo notevole nel numero di linfociti B.

I nostri risultati dimostrano come la terapia anti-linfociti-B sia efficace nella sindrome di Sjögren, anche se sono necessari ulteriori studi con una maggiore casistica.

Keywords: Sindrome di Sjögren, Rituximab, Farmaci biologici.

LINFOMAGENESI: LINFOMA NON HODGKIN DEL TIMO IN PAZIENTE CON SINDROME DI SJÖGREN

P7

E. Lanciano, A.V. De Marino, L. Raho, N. Carrozzo, C. Scioscia, I. Vorzakova, M. Forte, E. Praino,

V. Grattagliano, F. Iannone, M. Covelli, G. Lapadula

U.O. di Reumatologia Universitaria, Policlinico di Bari

Introduzione: La Sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune a eziologia sconosciuta e patogenesi immunitaria che colpisce soprattutto le giovani donne determinando un coinvolgimento delle ghiandole esocrine. La possibilità che essa evolva in una malattia linfoproliferativa delle cellule B è un tratto caratteristico di questa sindrome. Il MALT linfoma del timo è una rara patologia che però spesso si associa a disordini autoimmunitari. Il trattamento di elezione è quello chirurgico. Presentiamo il caso di una paziente affetta da Sindrome di Sjögren e linfoma timico tipo MALT trattata con Rituximab attualmente in buone condizioni cliniche.

Caso clinico: Donna, ricoverata nel 2007 per sospetta Sindrome di Sjögren. Durante il ricovero riscontro di elevati livelli sierici di fattore reumatoide e ipergammaglobulinemia multiclonale. Nel 2008 ha poi sviluppato una massa mediastinica rivelatasi all'esame biptico un linfoma midollare del timo. Trattata con Rituximab, il linfoma appare attualmente in remissione con buon controllo anche della xerostomia e della xeroftalmia.

Conclusioni: I pazienti affetti da Sindrome di Sjögren hanno un rischio 40 volte maggiore di sviluppare un linfoma non Hodgkin a cellule B di basso grado rispetto al resto della popolazione. La maggior parte di questi linfomi si sviluppa a livello delle ghiandole salivari. Nei pazienti affetti da Sindrome

di Sjögren e malattia linfoproliferativa trattati con Rituximab è stata registrata la completa remissione nel 78% dei casi. Nel 92% dei pazienti si riscontra un notevole miglioramento della sintomatologia ghiandolare, maggiore è la salivazione nel 54% e la lacrimazione nel 48% dei pazienti.

Keywords: Sindrome di Sjögren, Linfomagenesi, Linfoma del timo.

TIROIDITE AUTOIMMUNE E RISCHIO DI BLOCCO CARDIACO CONGENITO FETALE ASSOCIATO AGLI ANTICORPI ANTI-SSA

P8

C. Grava, M. Visentin, M. Favaro, T. Del Ross, A. Calligaro, S. Cuffaro, A. Ruffatti, L. Punzi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

Scopo dello Studio: Verificare se la tiroidite autoimmune aumenta il rischio di blocco cardiaco congenito (BCC) fetale in donne con anticorpi anti-SSA.

Pazienti e Metodi: Da gennaio 1990 a maggio 2009 sono state valutate retrospettivamente 103 gravidanze in 78 madri positive per anticorpi anti-SSA, afferenti all'U.O.C. di Reumatologia. In tutti i neonati è stato eseguito un ECG. Nelle madri la funzionalità tiroidea e gli autoanticorpi anti-tiroide sono stati determinati prima delle gravidanze e nel follow up. Delle 78 donne 37 erano affette da connettivite indifferenziata, 35 da sindrome di Sjögren, 4 da lupus eritematoso sistemico e 2 erano asintomatiche. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test di Fisher (SPSS versione 14.0).

Risultati: Gli anticorpi anti-tireoglobulina (TG) erano positivi nel 30%, gli anti-tireoperossidasi (TPO) nel 23%, l'ipotiroidismo è stato osservato nel 15% e l'ipertiroidismo nel 4% delle donne. La frequenza anticorpale non variava nel gruppo affetto da sindrome di Sjögren. Il BCC fetale è stato riscontrato in 9 casi, in 2/12 donne con ipotiroidismo (16.7%) e in 7/66 donne eutiroidee (10.6%). Il BCC fetale si associava agli anti-TG nel 25% e agli anti-TPO nel 28.6% dei casi. Gli anti-TG e gli anti-TPO erano positivi rispettivamente nel 30% e nel 22.6% delle donne con figli sani. Madri con ipotiroidismo o con sola positività per anticorpi anti-TPO o anti-TG non presentavano un rischio statisticamente aumentato di BCC rispetto alle don-

ne senza tiroidite autoimmune (OR rispettivamente 1.69, 1.37, 0.77). Il BCC fetale non si è verificato in donne con malattia di Basedow.

Conclusioni: Nella nostra coorte la frequenza degli anticorpi anti-TG e anti-TPO è sovrapponibile a quanto riportato dalla letteratura nella sindrome di Sjögren. Rispetto a quanto segnalato in precedenza non abbiamo riscontrato un rischio aggiuntivo di BCC nelle donne con anti-SSA e ipotiroidismo autoimmune né in donne con anti-SSA e positività isolata per anti-TG.

Keywords: *Anticorpi anti-SSA, Blocco cardiaco congenito fetale, Tiroidite autoimmune.*

CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA: CORRELAZIONI TRA CONCENTRAZIONI DI VITAMINA D E MANIFESTAZIONI CLINICHE

P9

C. Ferrone, B. Serio, S. Paolino, M.E. Secchi, A. Sulli, A. Casabella, M. Cutolo

U.O.C. Clinica Reumatologica, Di.M.I., Genova

Scopo del Lavoro: Recenti studi hanno evidenziato una correlazione tra la carenza di vitamina D (VitD) e l'aumento di incidenza di malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i livelli sierici di VitD in pazienti con connettivite indifferenziata (UCTD) e valutarne le correlazioni con le manifestazioni cliniche e sierologiche della malattia (1, 2).

Materiali e Metodi: Sono state arruolate 30 donne (età media 54±8 anni) con un profilo immunologico di tipo indifferenziato, dopo un anno di follow-up, e sono stati valutati i livelli sierici di 25(OH)Vitamina D3 [25(OH)D3] in estate ed in inverno, il pannello autoanticorpale [anticorpi antinucleo (ANA), anti RNP, anti SSA, anti SSB, anti Jo1, anti Scl70, anti dsDNA, antifosfolipidi, anti CCP e fattore reumatoide] e le manifestazioni cliniche dei pazienti. Come gruppo di controllo sono stati assunti 32 soggetti (età media 55±13 anni) e sono state eseguite le determinazioni della VitD negli stessi periodi.

Risultati: Le concentrazioni sieriche di 25(OH)D3 sono state riscontrate significativamente ridotte nei pazienti con UCTD rispetto ai controlli sani in entrambi i periodi, sia in estate che in inverno. [UCTD inverno 24,6±11 nmol/L versus 46.8±13 nmol/L, (p= 0.01); UCTD in estate: 37.1±12 nmol/L versus 61.8±14 nmol/L (p=0.01)].

È stata riscontrata una correlazione negativa, sia in estate che in inverno, tra ridotti livelli sierici di 25(OH)D3 (<15 nmol/L)

e manifestazioni cliniche [fenomeno di Raynaud ed artralgia (entrambe p=0.01), fotosensibilità (p=0.021), xerofthalmia (p=0.024), xerostomia (p=0.028), siorosi (p=0.01)] e pannello autoanticorpale [ANA, anti RNP, anti CCP (tutti p=0.001) e anti SSA (p>0.05)].

Conclusioni: I nostri risultati evidenziano ridotti livelli sierici di VitD nei pazienti con UCTD rispetto ai controlli sani, sia in estate che in inverno, e correlazioni negative con le manifestazioni cliniche e anticorpali tipiche della malattia. Tali risultati suggeriscono una possibile indicazione alla supplementazione di vitamina D al fine di ottimizzare l'esito terapeutico della malattia.

Bibliografia

1. Cutolo M. *Rheumatology* 2009; 48: 210-2.
2. Costenbader KH. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 530-5.

Keywords: *UCTD, Vitamina D, Correlazioni.*

ORTICARIA-VASCULITE IPOCOMPLEMENTEMICA: UN DIFFICILE CASO REFRATTARIO AI DMARDs E AL RITUXIMAB

P10

P. Conigliaro¹, R. Priori², S. Colafrancesco², R. Perricone¹, G. Valesini²

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma;

²U.O.C. Reumatologia, Dipartimento Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma

Descriviamo il caso clinico di una donna di 51 anni la cui storia esordiva con la comparsa di orticaria diffusa (Fig. 1a), episodi ricorrenti di angioedema ed artriti migranti a carico delle piccole articolazioni delle mani e delle grandi articolazioni delle spalle e ginocchia.

Gli esami ematochimici mostravano incremento degli indici di flogosi, riduzione della frazione del complemento C4, presenza di anticorpi anti-nucleo e di anticorpi anti-C1q.

La ricerca del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-dsDNA risultava negativa, il dosaggio del C1q inibitore normale.

Venivano riscontrati anticorpi anti-Ro in assenza di sintomi e segni obiettivi di sindrome secca. Un'ecografia articolare mostrava segni di sinovite nelle articolazioni II, III, V IFP e acromio-claveari bilateralmente.

Una biopsia cutanea mostrava vasculite leucocitoclastica del derma (Fig. 1b, c).

Veniva quindi posta diagnosi di Orticaria-Vasculite Ipocomplementemica e cominciata la terapia con Idrossiclorochina e Prednisone 10 mg/die (PDN) a cui per inefficacia veniva aggiunta la Ciclosporina 3-5 mg/kg.

Per la persistenza del quadro clinico venivano utilizzati in successione, sempre in associazione a dosi variabili di PDN, anche Methotrexate, Azatioprina, Micofenolato Mofetile senza sostanziale

giornamento sul quadro articolare e cutaneo.

Veniva eseguito il primo ciclo di Rituximab 1000 mg ev (due somministrazioni a distanza di 15 gg) con miglioramento dell'artrite ma non delle lesioni cutanee.

Un anno dopo, per il ripresentarsi della sintomatologia artritica si praticava un secondo ciclo di Rituximab 1000 mg con parziale risposta sulle artriti ma non sulle lesioni cutanee orticarioidi.

Si introduceva quindi Dapsone 125 mg/die con netto e persistente beneficio sulle lesioni orticarioidi. La paziente veniva

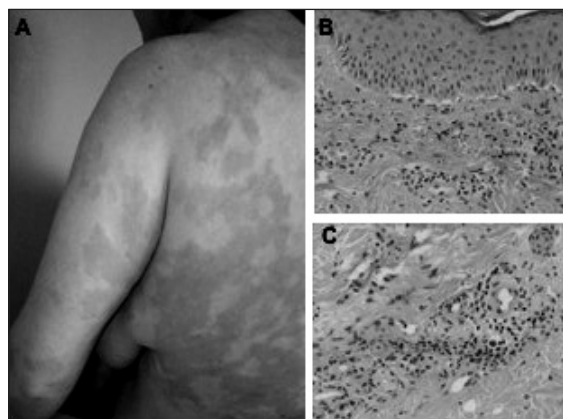


Figura 1 - a) Lesioni cutanee orticarioidi. b) Istologia cutanea, sezione colorata con ematossilina-eosina. Ipercheratosi dell'epidermide e vasculite leucocitoclastica del derma, ingrandimento 10X. c) Istologia cutanea. Particolare della vasculite leucocitoclastica del derma, ingrandimento 20X.

quindi rivalutata periodicamente ed a distanza di 12 mesi persisteva la totale remissione delle lesioni cutanee e delle artriti senza effetti collaterali degni di nota.

In questo difficile caso di Orticaria-Vasculite Ipocomplementemica refrattario a diversi DMARDs e alla terapia biologica con Rituximab, il Dapsone si è dimostrato l'unico farmaco, steroid-sparing, efficace nel controllare le lesioni cutanee orticarioidi e la poliartrite.

Keywords: Orticaria-Vasculite, Dapsone.

ANTICORPI ANTI-PEPTIDI CITRULLINATI CICLICI E ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI SINDROME ANTISINTETASICA

P11

L. Cavagna, C. Montecucco, C. Fusetti, C. Bonino, M. Todoerti, R. Caporali

Divisione di Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro: La sindrome antisintetetica (SA) è una connettivite caratterizzata dalla presenza di artrite, interstiziopatia polmonare, miosite, lesioni cutanee peculiari (mani da meccanico) e fenomeno di Raynaud.

Dal punto di vista radiologico l'interessamento articolare può essere di tipo dislocante, ma solo raramente è descritto come erosivo; i pazienti con SA possono inoltre presentare una franca poliartrite di tipo simmetrico, simil-reumatoide.

Tenendo conto di queste caratteristiche abbiamo deciso di valutare nella nostra casistica di pazienti con SA se la presenza di artrite e la sua erosività si associassero alla positività o del fattore reumatoide (FR) o degli anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (aCCP).

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti affetti da SA in follow-up presso la nostra Divisione e

con una durata di malattia di almeno 3 anni. In ogni caso è stata valutata la positività del FR IgM mediante immunonefelometria usando il sistema quantitativo N Latex RF (Dade Behring, Marburg, Germany) e degli aCCP mediante un kit ELISA commerciale di seconda generazione (Axis-Shield).

La presenza di artrite è stata valutata obiettivamente al momento della diagnosi e nel corso del follow-up, l'erosività al momento dell'ultimo controllo radiografico.

In ogni caso è stato determinato l'assetto anticorpale (anticorpi anti-ENA in particolare) e la presenza di un eventuale interessamento polmonare (prove di funzionalità respiratoria + DLCO, TC torace ad alta risoluzione), muscolare (indici di miolisi, elettromiografia e biopsia muscolare) e cutaneo.

Risultati: Abbiamo arruolato 12 pazienti (M=4; F=8), tutti anti-Jo1 positivi, 5 con contemporanea positività degli Ab anti-

Ro ed 1 con contemporanea positività degli anti-La. Un interessamento polmonare era presente in tutti i pazienti valutati, dal punto di vista sia funzionale (sindrome restrittiva, riduzione DLCO), sia radiografico (Tc torace ad alta risoluzione), mentre una franca mirosite è stata diagnosticata in 8 pazienti (eseguita biopsia muscolare in tutti i casi). Tutti i pazienti presentavano mani da meccanico e/o papule di Gottron e presentavano fenomeno di Raynaud.

Undici pazienti avevano una franca poliartrite, erosiva in 3 casi (M=1; F=2); il RA test era positivo in 3 pazienti (29, 42 e 78 UI/ml con v.n. <20) di cui 2 con artrite erosiva, mentre gli aCCP erano positivi in 2 pazienti (14 e 162 UI/ml con v.n. <7), entrambi con artrite erosiva.

Dal punto di vista statistico la positività del RA test e degli aCCP non si associava alla presenza di artrite ($p=1$ in entrambi i casi), mentre la positività degli aCCP si associava alla presenza di un'artrite erosiva ($p=0,045$).

Non si sono evidenziate altre associazioni statisticamente significative tra le altre variabili raccolte e la presenza di artrite/erosività radiologica.

Conclusioni: La positività degli aCCP si associa alla presenza di un'artrite erosiva nei pazienti con SA.

Keywords: *Sindrome antisintetetica, Ab anti-Jo1, Ab anti-CCP.*

SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA CON POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTI CENTROMERO: SUBSETS CLINICI E CAPILLAROSCOPICI P12

S. Cardarelli¹, P.A. Ostuni², M. Favaro¹, M. Rizzo¹, E. Pigatto¹, V. Degani¹, L. Riato¹, F. Cozzi¹

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova; ²U.O.S. di Reumatologia Geriatria, ULSS 16 di Padova

Scopo dello Studio: La sindrome di Sjögren (SS), malattia autoimmune cronica delle ghiandole esocrine caratterizzata da xerostomia, xerofthalmia e altre manifestazioni ghiandolari ed extra-ghiandolari, ha come anticorpi antinucleo specifici SSA/Ro e SSB/La. È stato altresì descritto un subset di pazienti con positività degli anticorpi anticentromero (ACA). Nella casistica di pazienti con SS seguiti presso la U.O.C. di Reumatologia dell'Università di Padova, ne abbiamo identificati 35 ACA positivi (ACA+). Scopo dello studio è stato quello di caratterizzarli sotto il profilo clinico e biomorale. In particolare sono stati sottoposti a videocapillaroscopia, per verificare se vi fossero subset di pazienti con caratteristiche cliniche differenti e diverso pattern capillaroscopico.

Materiali e Metodi: La diagnosi di SS è stata posta in base ai criteri classificativi Americani-Europei del 2002. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche e biomorali volte ad indagare le diverse manifestazioni della malattia. La videocapillaroscopia è stata effettuata mediante apparecchio Videocap 200. I 35 pazienti sono stati comparati con un gruppo di 15 pazienti con sclerosi sistemica (SSc) ACA+ che non presentavano alcuna caratteristica clinica della SS e con un gruppo di 15 pazienti con SS primitiva con specificità anticorpale SSA/Ro e/o SSB/La. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il confronto tra proporzioni.

Risultati: I 35 pazienti con SS ACA+ presentavano caratteristiche cliniche e biomorali (salvo l'assenza degli anticorpi SSA e SSB) sovrapponibili al gruppo di controllo con SS primitiva. A parte il fenomeno di Raynaud presente in 28 casi (80%) solo 12 (34,2%) mostravano aspetti clinici peculiari della SSc.

La videocapillaroscopia ha consentito di distinguere 2 subset di pazienti: 17 (48,6%) presentavano alterazioni aspecifiche o un quadro capillaroscopico nella norma (gruppo A), 18 pazienti (51,4%) mostravano uno scleroderma pattern slow (gruppo B). I pazienti del gruppo A presentavano caratteristiche cliniche e biomorali sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo con SS e significativamente differenti rispetto al gruppo di controllo con SSc per le seguenti manifestazioni cliniche: disfagia ($p=0,0001$), esofagopatia ($p=0,0002$), sclerodattilia ($p=0,0001$), teleangectasie ($p=0,0068$), calcinosi ($p=0,0170$).

I pazienti del gruppo B mostravano invece uno spettro di manifestazioni cliniche intermedio tra il gruppo A e il gruppo di controllo con SSc. Questi pazienti presentavano tutti il fenomeno di Raynaud e soddisfacevano i criteri classificativi proposti da Le Roy per la "early scleroderma".

Conclusioni: La videocapillaroscopia, eseguita in un gruppo di pazienti con SS ACA+, ci ha consentito di distinguere un subset con caratteristiche sovrapponibili alla SS primitiva ed un subset con quadro clinico intermedio tra SS e SSc. Questi pazienti potrebbero configurare una forma "overlap" tra le due connettiviti.

Keywords: *Capillaroscopia, Sindrome di Sjögren, Anticorpi Anti-Centromero.*

EFFICACIA SINTOMATICA DI EPIGALLOTECHINA GALLATO E CURCUMINA IN PAZIENTI AFFETTI DA S. SJÖGREN

P13

U. Massafra¹, E. Bizzi¹, F. Vacca¹, S. Martin Martin², A. Ragno², A. Migliore¹

¹U.O.S. di Reumatologia, Centro Ricerche S. Pietro FBF, Roma;

²Dipartimento Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma

Scopo dello Studio: Lo stress ossidativo gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi di patologie infiammatorie come la S. Sjögren. L'Epigallocatechina gallato (EGCG), un componente del tè verde, ha proprietà antiossidanti. La curcumina, altro antiossidante naturale, si è dimostrata efficace su modelli animali di diabete, aterosclerosi, artrite e malattie infiammatorie intestinali. Obiettivo dello studio è stato valutare se la somministrazione di EGCG e Curcumina sia in grado di migliorare astenia, mialgie, artralgie, xerostomia, xerofthalmia o di determinare variazioni dei test laboratoristici o strumentali in paz affetti da S. Sjögren.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati pazienti affetti da S.Sjögren; indipendentemente dalla terapia in corso, tutti i pazienti hanno ricevuto terapia orale aggiuntiva in compresse con estratto di thé verde titolato al 60% in catechine e 40% in EGCG mg 250 (Agenib, Innovativepharma) 2 cp/die. I pazienti sono stati studiati a tempo 0, 2, 4 e 6 mesi con: dosaggio ANA, ENA SSA e SSB, VES, PCR e delle frazioni C3 e C4 del complemento., inoltre serie di VAS (0-10) relative a: secchezza orale ed oculare, mialgie, artralgie, astenia e test di Schirmer. Gli eventuali eventi avversi sono stati riportati.

Risultati: 19 pazienti affette da S. Sjögren sono state ammesse nello studio. 12 pazienti hanno concluso il followup a 4 mesi e 7 pz a 6 mesi. 12 pz assumevano antinfiammatori cronicamente per mialgia o artralgia. 10 pazienti usavano lacrime artificiali.

Nessuna delle pazienti assumeva pilocaprina. 5 pazienti erano in terapia con Methotrexate, 1 sola paziente assumeva da più di un anno Prednisone 5 mg/die.

La VAS di xerofthalmia, xerostomia, mialgie ed artralgie (Fig. 1, * $p < 0,05$) rilevata a 2 mesi, 4 mesi e 6 mesi è risultata diminuita in modo statisticamente significativo quando paragonata con i valori al baseline. I risultati in termini di VES e PCR sono riportati in Figura 2 (* $p < 0,05$). La VES è risultata diminuita in modo statisticamente significativo a 4 e 6 mesi rispetto ai valori riscontrati al baseline.

Gli altri valori di laboratorio non hanno dimostrato variazioni statisticamente significative. I valori medi per le secrezioni ottenute col test di Schirmer sono risultati maggiori in modo statisticamente significativo a 4 e 6 mesi rispetto al baseline, co-

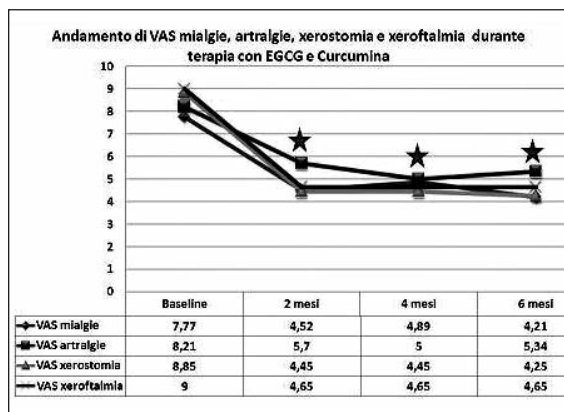


Figura 1

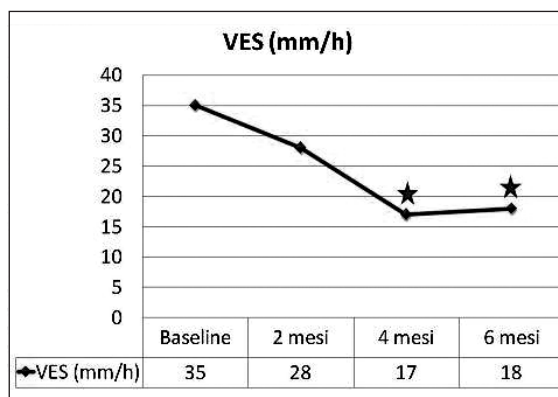


Figura 2

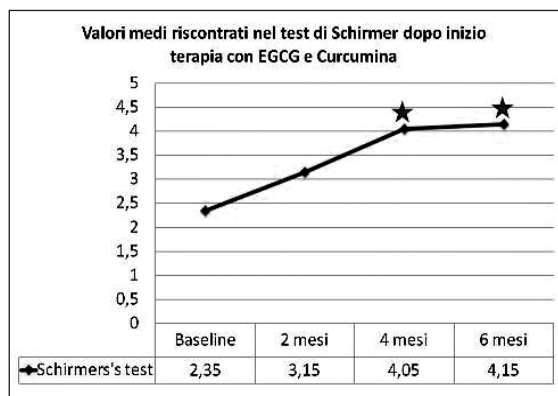


Figura 3

me riportato in Figura 3 (* $p < 0,05$). Non sono stati rilevati eventi avversi alla terapia aggiuntiva con EGCG e Curcumina.

Conclusioni: La terapia a base di EGCG e Curcumina sembrerebbe ben tollerata ed efficace nella riduzione sintomatologica in pazienti affetti da S. Sjögren. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati e per valutare se tale riduzione in termini di sintomatologia possa anche generare la riduzione della necessità di assunzione di altri farmaci antinfiammatori, analgici o di fondo.

Keywords: Sjögren, Epigallocatechina gallato, Curcumina.

“TIGHT CONTROL” CAPILLAROSCOPICO IN UN CASO DI DERMATOMIOSITE AMIOPATICA**P14**

C. Bertolazzi, R. De Angelis, M. Gutierrez, R. Girolimetti, W. Grassi

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Acona

Introduzione: La dermatomiosite amiopatica (DMA) è una rara condizione caratterizzata da lesioni cutanee tipiche della dermatomiosite (DM) in assenza di manifestazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali suggestive di miopatia. È considerata un sottotipo di DM, di cui rappresenta il 2-18% dei casi.

La capillaroscopia periungueale è ritenuta un utile strumento per la valutazione del microcircolo in pazienti con connettiviti. Sebbene alterazioni capillaroscopiche rientranti nello “scleroderma pattern” siano state descritte in pazienti con DM, poco ancora è noto riguardo alla presenza di anomalie capillaroscopiche in corso di DMA.

Descriviamo i risultati di un “tight control” capillaroscopico eseguito in una paziente affetta da DMA paraneoplastica.

Caso clinico: Donna di 63 anni, con storia di linfoma diffuso a grandi cellule B, giunta alla nostra osservazione per la comparsa di lesioni cutanee eritematose violacee a livello della superficie estensoria delle articolazioni metacarpofalangee di entrambe le mani e del tronco, associate con artralgie e marcata astenia. Al momento del ricovero, l'esame obiettivo non evidenziava altri elementi di rilievo, in particolare non si osservavano segni di impegno muscolare o flogosi articolare.

Gli esami ematici rilevavano un minimo aumento della VES, normalità di PCR, CPK, LDH, assenza di ANA ed anticorpi anti-ENA. L'esame istologico cutaneo riportava un quadro di iperplasia endoteliale ed infiltrato linfo-monocitario prevalentemente perivascolare.

L'EMG non rilevava segni di miopatia. Sulla base di tali elementi veniva posta diagnosi di DMA paraneoplastica.

Lo studio capillaroscopico del microcircolo periungueale (con sonda a contatto 200x) ha rilevato, al primo controllo, un notevole sovvertimento morfostrutturale, analogamente a quanto già descritto nei pazienti con DM: ectasie regolari ed irregolari, eterogeneità della morfologia delle anse, microaneurismi, ridotto numero di capillari, microemorragie e angiogenesi (capillari a cespuglio, allungati e tortuosi).

Controlli a distanza di due e tre mesi hanno dimostrato, a carico delle medesime aree (“capillari di riferimento”) importanti variazioni architetturali, caratterizzate da un lato da una trombizzazione e successiva scomparsa di capillari (Fig. 1), e dall'altro da una crescita di vasi neoformati con progressive modificazioni morfologiche (aumento del diametro, allungamento, ecc.).

Conclusioni: Il “tight control” capillaroscopico cui è stata sottoposta la paziente ha permesso di apprezzare alterazioni notevoli della rete microvascolare, anche nell'arco di poche settimane.

Pur con i limiti della descrizione di un singolo caso, appare ipotizzabile la natura “dinamica” del microcircolo nella DM, caratterizzato da un rimodellamento capillare “attivo”, espressione di un continuo processo di danno e rigenerazione.

È necessaria la conferma in una casistica più ampia per verificare se a tali variazioni si possa associare un significato clinico, sia in forme di DM primitiva che paraneoplastica.

Keywords: *Dermatomiosite atipica, Connettiviti, Capillaroscopia.*



Figura 1 - Trombizzazione (B) e scomparsa (C) del capillare (frecce).

UDI-DIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (UCTD): ESISTONO FATTORI PREDITTIVI DI EVOLUZIONE VERSO UNA CONNETTIVITE MAGGIORE?

P15

A. Belotti Masserini, P.L. Colombelli, A. Pezzoli

Servizio di Reumatologia, U.O. Medicina 1^a, Ospedale di Treviglio, Bergamo

Scopo del Lavoro: La storia della connettivite indifferenziata inizia nel 1980, quando LeRoy propone il termine "Undifferentiated Connective Tissue Disease" (UCTD) per indicare quelle malattie del tessuto connettivo che, in fase precoce di diagnosi, possono non avere tutti i criteri necessari per porre una diagnosi di connettivite maggiore. Scopo di questo studio è valutare nella nostra casistica se esistono elementi predittivi di evoluzione della UCTD verso una connettivite maggiore.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 104 pazienti (87 F e 17 M), età media di 54 anni e durata media di malattia di 3 anni. Sono stati raccolti i dati relativi alle caratteristiche cliniche (presenza o assenza di: artralgie, artrite, fenomeno di Raynaud, xerofthalmia, xerostomia, fotosensibilità, aftosi orale) e alle caratteristiche di laboratorio (in particolare dell'autoimmunità).

Risultati: Dei 104 pazienti cui era stata posta diagnosi di UCTD, 18 (17,3%) sono evoluti verso una connettivite maggiore (2 LES, 3 artriti reumatoidi, 2 sclerodermie, 7 Sjögren, 4 MCTD). Il tempo medio per l'evoluzione è stato di 14 mesi (DS: 7,42 mesi). Mediante l'utilizzo di test non parametrici dalla nostra casistica risulta che gli elementi favorevoli a una evoluzione verso una connettivite maggiore di un paziente in cui viene posta diagnosi di

UCTD sono: il titolo degli ANA ($p < 0,0160$), la contestuale presenza di ANA positività con altra autoimmunità ($p < 0,0180$) ed in particolare di antiENA positività ($p < 0,0151$). Da ultimo, è risultato che la contestuale presenza all'esordio della connettivite di più elementi clinici, è correlato in modo statisticamente significativo con una maggior probabilità di evolvere verso una connettivite maggiore ($p < 0,0125$).

Conclusioni: Dal presente studio emergono chiaramente 3 elementi:

- 1) i sintomi clinici isolati associati ad ANA positività, in particolare se a basso titolo, sono rappresentativi di quelle UCTD che difficilmente evolveranno verso una connettivite maggiore;
- 2) la presenza già all'esordio di più sintomi clinici e/o di una seconda autoimmunità oltre alla presenza degli ANA, sono elementi predittivi di evoluzione verso una connettivite maggiore;
- 3) in questo lavoro si conferma che l'intervallo di tempo affinché una UCTD evolva verso una connettivite maggiore si aggira intorno ai 12-24 mesi.

Keywords: UCTD, ANA, Connettivite indifferenziata.

ETEROGENEITÀ CLINICA E SIEROLOGICA NEI PAZIENTI CON POSITIVITÀ PER GLI ANTICORPI ANTI-SSA/RO/K52

P16

C. Defendenti¹, F. Atzeni², M. Spina³, A. Cereda⁴, K. Borgonovo⁵, G. Guercilena⁶, S. Grosso¹, M. Saudelli¹, S. Bruno⁷, P. Sarzi-Puttini¹¹Laboratorio Analisi, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; ²Unità di Reumatologia, Ospedale Universitario, Polo Universitario, Milano;³Unità di Pneumologia, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; ⁴Unità di Medicina, Ospedale Macedonio Melloni, Milano;⁵Unità di Oncologia, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; ⁶Laboratorio di Biologia Molecolare, Istituto Auxologico Italiano, Milano;⁷Unità di Medicina Interna, Ospedale Fatebenefratelli, Milano

Obiettivo: Valutare l'eterogeneità clinica e sierologica nei pazienti con positività agli anti SSA/Ro/k52 positivi.

Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente 50 pazienti con gli anticorpi anti SSA/Ro/k52 positivi. I campioni di siero sono stati estratti da 4000 pazienti consecutivi, che si sono presentati presso i nostri laboratori. Se il campione era positivo per gli ANA, il campione dello stesso soggetto veniva valutato per gli ENA. Abbiamo valutato gli ANA mediante il kit per l'IF. Come per gli anticorpi di seconda generazione, anche i tests ANA sono stati effettuati utilizzando i campioni di siero diluiti 1:80. Tutti i vetrini sono stati analizzati al microscopio da due tecnici. Tutti i campioni positivi alla diluizione 1:160 sono stati ulteriormente valutati per gli anticorpi anti-ENA [anti-U1RNP, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, centromero, Jo-1, e dsDNA]. Gli anticorpi anti SSA/Ro/k52 sono stati valutati mediante metodo blot. Per la diagnosi delle epatopatie autoimmuni sono stati utilizzati il metodo immunoblot specifico con antigeni purificati [AMA-M2, 3E(BPO), Sp100, PML, gp210, LKM1, LC-1, SLA/LP, Ro-52]. Gli ANCA sono stati valutati con il metodo ELIA e confermati all'immunofluorescenza indiretta. Nei 50 pazienti anti-SSA/Ro la presenza di malattie autoimmuni sistemiche o organo specifiche è stata confermata dal personale medico tramite esame obiettivo e anamnestico.

Risultati: Tra i pazienti analizzati 50 avevano gli anticorpi anti SSA/Ro (95% F, età media 58 aa). Ventidue pazienti (44%) avevano una malattia autoimmune e presentavano oltre agli an-

ticorpi anti -SSA/Ro/k52 uno o più anticorpi specifici. Circa la metà dei pazienti (12 pts) presentavano un overlap con gli anticorpi specifici l'epatite autoimmune, 7 avevano una cirrosi biliare primitiva (CBP), 3 pazienti avevano l'epatite autoimmune e 2 la colangite sclerosante. Nei pazienti affetti da CBP e epatite autoimmune, la presenza degli anticorpi anti-SSA/Ro/k52 si associava ad una prognosi severa. Agli altri 10 pazienti era stata posta diagnosi di S. di Sjögren (5 pz), LES (2 pazienti), AR (1 pz) e celiachia (2 pz), in tutti questi pazienti erano presenti altri anticorpi specifici oltre agli anti-SSA/Ro/k52, che in genere non modificano la prognosi. Gli anticorpi anti-SSA/Ro/k52 sono stati ritrovati in 17 pazienti (34% della popolazione) che non avevano una malattia autoimmune, neoplasia (10 pz), epatite da virus B (2 pz) e da virus C (5 pz). Nei pazienti affetti da epatite C la presenza degli anticorpi anti-SSA/Ro/k52 assume un significato prognostico negativo. In 11 pazienti (22%) che presentavano sintomi specifici per una malattia autoimmune, ma non raggiungevano i criteri, sono stati ritrovati solamente gli anticorpi anti-SSA/Ro/.

Conclusioni: Questi risultati dimostrano che la maggior parte della popolazione con positività per gli anticorpi anti-SSA/Ro/k52 non presentano una malattia autoimmune sebbene la presenza di tali anticorpi, considerata malattia-specifica.

Keywords: Anticorpi anti-SSA/Ro/k52, Malattia autoimmune, Clinica e sierologia.

PREVALENZA E SIGNIFICATO CLINICO DEGLI ANTICORPI ANTICITRULLINA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P17

S. Bonazza, A. Massara, M. Govoni, F. Trotta

Cattedra e U.O. Complessa di Reumatologia, Ferrara

Scopo dello Studio: Valutazione della prevalenza e del significato degli aCCP in una coorte di pazienti (pts) affetti da sindrome di Sjögren primaria (SSp).

Materiali e Metodi: In 70 pts affetti da SSp, afferiti consecutivamente alla nostra U.O. di Reumatologia nel periodo compreso da gennaio 2004 a dicembre 2008, è stato eseguito il dosaggio degli anticorpi anti-CCP. La diagnosi di SSp è stata formulata in accordo ai criteri classificativi Americani-Europei del 2002. Gli aCCP sono stati determinati con metodica immunoenzimatica usando come cut-off valori $< 0 = 7$ U/ml. È stato in seguito eseguito un confronto tra la popolazione anti-CCP positiva (gruppo A) con quella anti-CCP negativa (gruppo B). Per la valutazione statistica è stato utilizzato il test del "chi-square" per il confronto tra percentuali adottando come livello di significatività un valore di $p < 0.05$.

Risultati: Gli anti-CCP sono risultati positivi in 21/70 pts (30%, 18 F e 3 M), con età media = 59.3 anni (range 27-78); età media di malattia = 11 anni. I restanti 49 pts (gruppo B) sono risultati anti-CCP- negativi (70%, 42 F e 7 M); età media = 53.6 anni (range 26-72); durata media di malattia = 7 anni. Da un punto di vista clinico, una sinovite persistente delle piccole articolazioni delle mani e/o dei polsi è risultata presente nell'85.7% (18/21) dei pazienti anti-CCP-positivi e nel 16% (8/49) degli anti-CCP-negativi ($p < 0.001$). In 9/18 pts l'artrite ha rappresentato il sintomo d'esordio della malattia, precedendo di

circa 5 anni la comparsa della sindrome secca. Le radiografie di mani e polsi hanno evidenziato erosioni del carpo e delle teste metacarpali in 2 pts del gruppo A (9.5%) ed in 1 pts del gruppo B (2%). La positività del fattore reumatoide è stata riscontrata più frequentemente nei pazienti aCCP-positivi rispetto ai controlli (95.2% vs 49.9%, $p = 0.002$); la prevalenza degli anticorpi anti-SSA ed anti-SSB è risultata superiore nel gruppo anti-CCP-negativi (46.9% vs 19%, $p = 0.054$ e 22.4% vs 19%, $p = 1.000$). La prevalenza delle manifestazioni extraghiandolari non è risultata differente tra i due gruppi (14.3% vs 10.2%, $p = 0.933$). 5/18 pts anti-CCP-positivi con sinovite persistente soddisfacevano i criteri ACR per artrite reumatoide. Per ciò che concerne la terapia del gruppo A 19 pts sono stati trattati con DMARD (disease modifying antirheumatic drugs): 8 pts (42%) con idrossiclorochina, 7 (37%) con methotressato, 2 (10%) con leflunomide, 1 (5%) con adalimumab e 1 (5%) con rituximab, con significativo miglioramento clinico.

Conclusioni: Nel nostro studio la positività degli anticorpi anti-CCP nei pts con SSp è risultata significativamente correlata con la presenza di sinovite persistente, associata ad erosioni nel 9% dei casi. Un attento monitoraggio clinico e radiografico è necessario per non ritardare un adeguato atteggiamento terapeutico.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Anticorpi anticitrullina, Sinovite.*

ASPETTI CLINICI E IMMUNOLOGICI ASSOCIATI AGLI ANTICORPI ANTISINTETASI IN UNA CASISTICA DI 42 PAZIENTI

P18

M. Rampudda, A. Ghirardello, S. Arienti, N. Bassi, M. Canova, M. Zen, M. Tonon, L. Punzi, A. Doria

Divisione di Reumatologia, Università di Padova

Scopo dello Studio: Definire gli aspetti clinici, istopatologici e sierologici associati agli anticorpi antisintetasi.

Pazienti e Metodi: Abbiamo analizzato i dati clinici, bioumorali e strumentali di una coorte di 42 pazienti con positività per anticorpi antisintetasi giunti alla nostra osservazione tra il Maggio 1990 e il Marzo 2009. Si trattava di 35 femmine e 7 maschi, età media \pm SD 53,48 \pm 14,33 anni (range 19-80), durata mediana di malattia dall'esordio 22 mesi (range 1-372) e dalla diagnosi 26 mesi (range 1-143). La ricerca su siero degli anticorpi anti-tRNA sintetasi (anti-ARS) è stata effettuata con immunoblotting di estratto proteico citoplasmatico, ottenuto secondo il metodo di Mc Hugh et al. (Mc Hugh N et al. J Rheumatol 1990; 17: 1320-1328) da cellule Raji per l'anticorpo anti-Jo1, e l'immunoprecipitazione per RNA da lisato da linea cellulare T linfoide umana (Jurkat) per anti-Jo1 e anticorpi antisintetasi non Jo1. L'analisi statistica è stata condotta con il Test esatto di Fisher e il Test di Mann-Whitney.

Risultati: Le principali manifestazioni cliniche rispettivamente all'esordio e alla diagnosi erano (n. casi, %): astenia 25 (59,5%) e 36 (85,7%), artralgie 28 (66,6%) e 32 (76,2%), mialgie 17 (40,5%) e 22 (52,4%), artrite 23 (54,8%) e 23 (54,8%), febbre 12 (28,6%) e 10 (23,8%), dispnea 20 (47,6%) e 33 (78,6%), fenomeno di Raynaud 8 (19%) e 18 (42,8%), interstiziopatia polmonare 21/39 (53,8%) e 35/39 (89,7%), impiego cutaneo 5 (11,9%) e 6 (14,2%).

La biopsia muscolare era stata eseguita in 24 pazienti su 42 (57,1%) e segni di miopatia primitiva erano presenti in 23 su 24 (95,8%). L'elettromiogramma era stato eseguito in 33/42 (78,6%) ed un pattern miopatico era stato osservato in 21 su 33 (63,6%). In 11/21 (52,4%) coesistevano alterazioni neuropatiche. La TC polmonare è stata eseguita in 36 pazienti su 42 (85,7%) ed alterazioni dell'interstizio polmonare erano presenti in 35 (97,2%).

Dei 42 pazienti, 33 (78,6%) erano positivi per anti-Jo1 e 9 (21,4%) per un anticorpo anti-tRNA sintetasi non Jo1. Abbiamo inoltre osservato anti-SSA/Ro in 16 (38%) casi e anti-Ku, anti-SRP e anti-SSB in 1 caso (2,4%) rispettivamente. La creatinasi era aumentata in 34 su 42 pazienti (80,9%).

La prevalenza delle alterazioni cliniche e di laboratorio era simile nei pazienti con positività per anticorpi anti-Jo1, rispetto a quelli positivi per altri anti-ARS, ad eccezione degli infiltrati infiammatori alla biopsia muscolare osservati in 15/33 (45,4%) vs 3/5 (60%) $p = 0,053$.

Conclusioni: I pazienti con positività degli anticorpi antisintetasi hanno una malattia caratterizzata all'esordio da manifestazioni di tipo muscolo scheletrico a cui si associano successivamente manifestazioni viscerali, in particolare polmonari.

Keywords: *Anticorpi antisintetasi, Interstiziopatia polmonare, Miosite.*