

## P47 - P108 ARTRITE REUMATOIDE

### EFFETTI DELL'OMENTINA SUI FIBROBLASTI SINOVIALI DELL'ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO AFFIMETRICO

P47

M. Vasile<sup>1</sup>, K.W. Frommer<sup>2</sup>, V. Ricciari<sup>1</sup>, I. Sciarra<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>1</sup>, U. Mueller-Ladner<sup>2</sup>, E. Neumann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Reumatologia Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Reumatologia, Università Justus-Liebig di Giessen, Clinica Kerckhoff, Bad-Nauheim, Germany

**Scopo dello Studio:** I fibroblasti sinoviali dell'Artrite Reumatoide (AR) sono conosciuti col termine di RASF o sinoviociti fibroblasto-simili o sinoviociti di tipo B. I RASF intervengono attivamente sull'infiammazione e la distruzione dell'articolazione, producendo citochine proinfiammatorie e molecole degradanti la matrice.

Le Adipochine sono delle citochine proinfiammatorie che risultano elevate nel liquido sinoviale e nel siero di pazienti con AR. L'Omentina, un'adipochina di recente identificazione, sembrerebbe avere un ruolo nelle malattie infiammatorie croniche, quali l'asma e il morbo di Crohn.

Abbiamo voluto valutare l'espressione genica dei RASF stimolati con l'Omentina, per ricercare l'eventuale up- o down-regolazione di geni codificanti per alcune proteine attivamente coinvolte nel processo di distruzione articolare.

**Materiali e Metodi:** I RASF in coltura sono stati stimolati per 15 ore con 500 ng/ml di Omentina. Si è proseguito all'estrazione dell'RNA e da esso è stato sintetizzato cDNA a doppia elica (tramite SuperScript cDNA synthesis customer kit) convertito poi a cRNA biotina-marcato. L'RNA marcato è stato ibridizzato con un chip oligonucleotidico di genoma umano HG U133 per la valutazione dell'espressione genica dei RASF.

**Risultati:** Dei 55.000 geni testati sono stati selezionati i più rilevanti escludendo quelli espressi tra un fattore di 1,5 e -1,5.

Tabella 1 - Elenco dei 7 geni scelti

Gene	X-fold
Collagen type XXIV alpha1	-139
Matrix Metalloproteinase 16	-9.8
Chemokine receptor 9	-9
Bone morphogenetic protein 8b	3
Fibroblast growth factor 3	3.7
Platelet activating factor receptor	5.6
Endothelial cell growth factor 1	8

Sono stati così identificati 7 geni (Tab. I), tutti a espressione tra -13.9 e 9 volte: Collagen type XXIValpha1, Matrix Metalloproteinase 16, Chemokine receptor 9, Bone morphogenetic protein 8b, Fibroblast growth factor 3, Platelet activating factor receptor, Endothelial cell growth factor 1.

**Conclusioni:** Dal nostro studio è emerso che l'Omentina sembra influenzare moderatamente l'espressione genica dei RASF. I 7 geni da noi selezionati potrebbero avere un qualche ruolo nei processi di danno articolare e verranno amplificati tramite "Real-Time PCR" per confermarne l'espressione nei RASF. L'effetto dell'Omentina andrà valutato anche su altri target cellulari presenti nella sinovite reumatoide.

**Keywords:** RASF, Artrite reumatoide, Affimetria.

## AZIONE COMBINATA DI LEFLUNOMIDE E 17BETA-ESTRADIOLO SULLA LINEA THP1 MONOCITO/MACROFAGICA UMANA: POSSIBILI EFFETTI SULL'APOPTOSI

P48

P. Montagna<sup>1</sup>, R. Brizzolara<sup>1</sup>, C. Pizzorni<sup>1</sup>, S. Paolino<sup>1</sup>, A. Sulli<sup>1</sup>, S. Soldano<sup>1</sup>, B. Serio<sup>1</sup>, B. Villaggio<sup>2</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova;

<sup>2</sup>Clinica Nefrologica, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova

**Scopo del Lavoro:** L'infiammazione del tessuto sinoviale e la conseguente degradazione delle articolazioni nella artrite reumatoide (AR) hanno inizio con il reclutamento e l'attivazione di linfociti e monocito/macrofagi in seguito a fattori neuroendocrini (1). Ad oggi, nel trattamento della AR, viene impiegata con successo Leflunomide (LEF), in grado di inibire la sintesi de novo di pirimidine e quindi la proliferazione e l'attivazione di cellule infiammatorie (2). Inoltre, evidenze sperimentali hanno mostrato come il trattamento di monociti/macrofagi con ormoni sessuali abbia effetto sulla proliferazione cellulare e sull'apoptosi, attribuendo in particolare all'estrogeno una azione protettiva nei confronti della morte cellulare (3). In questo studio abbiamo valutato gli effetti del metabolita attivo di LEF A77 1726 (LEF-M) in combinazione con il 17b-estradiole (E2) sull'espressione di proteine coinvolte nel processo apoptotico in una linea monocitaria umana preattivata (THP-1) in coltura.

**Materiali e Metodi:** Cellule THP1, differenziate in macrofagi con forbolo miristato acetato (PMA) [0.5 microg/ml per 2 h] venivano coltivate in piastre multipozzetto e trattate con LEF-M [30 microM], E2 [10-9M] e LEF-M/E2 in combinazione tra loro per 24 h. Anticorpi (Ab) primari anti FAS (dil. 1:100), anti FAS-L (dil. 1:500), anti FADD (dil. 1:100) e anti FLICE (dil. 1:100) (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) erano utilizzati in Immunocitochimica (ICC). Ab primari anti FAS (dil. 1:500) e anti FAS-L (dil. 1:200) (Santa Cruz Biotechnology) venivano utilizzati in Western Blot (WB). Un pannello di primers includente FAS, FAS-L, FADD, FLICE e TRADD (MPCR Kits For Human Apoptosis Genes Set-4, Maxim Biotech Inc., Rock-

ville, MD) è stato utilizzato per la valutazione dei rispettivi mRNA in RT-PCR.

**Risultati:** I dati relativi all'ICC hanno evidenziato nelle cellule trattate con LEF-M un significativo aumento dell'espressione di tutte le proteine apoptotiche indagate rispetto alle cellule non trattate (controlli) ( $p < 0.001$ ). La somministrazione combinata di LEF-M ed E2 ha contrastato significativamente l'azione di LEF-M per quanto riguarda l'espressione di FAS e FADD ( $P < 0.001$ ). L'analisi in WB ha confermato l'azione pro-apoptotica di LEF-M per FAS e FAS-L, questa azione è apparsa contrastata dalla somministrazione combinata di E2, limitatamente a FAS. La valutazione degli mRNA attraverso l' RT-PCR ha confermato i risultati.

**Conclusioni:** LEF esercita sui macrofagi attivati una significativa attività pro-apoptotica confermando la sua attività antinfiammatoria e antiproliferativa. E2 sembra contrastare gli effetti di LEF riducendone l'azione proapoptotica e supportando un più efficace effetto terapeutico di LEF nei pazienti maschi affetti da AR, come del resto già evidenziato in recenti studi clinici che prevedevano la somministrazione anche di altri DMARDS (4).

### Bibliografia

1. Cutolo, et al. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 627-34.
2. Davis, JP et al. *Biochemistry* 1996; 35: 1270-3.
3. Cutolo, M et al. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1124-32.
4. Sokka, T et al. *Arthritis Res Ther*. 2009; 14; 11: R7.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Estrogeno, Leflunomide.

## EFFETTI DELLA PROTEINA DI FUSIONE CTLA4-IG SULLA PRODUZIONE DI CITOCHINE "IN VITRO" IN CO-COLTURE DI MACROFAGI/LINFOCITI T

P49

R. Brizzolara<sup>1</sup>, P. Montagna<sup>1</sup>, S. Soldano<sup>1</sup>, P.F. Triolo<sup>2</sup>, P. Clerico<sup>2</sup>, L. Felli<sup>3</sup>, L. Molfetta<sup>3</sup>, B. Villaggio<sup>4</sup>, A. Sulli<sup>1</sup>, B. Serio<sup>1</sup>, M. Cutolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova;

<sup>2</sup>Unità Artrite Reumatoide, Ospedale CTO, Torino; <sup>3</sup>Dipartimento di Ortopedia, Università degli Studi di Genova;

<sup>4</sup>Clinica Nefrologica, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova

**Scopo del Lavoro:** La molecola CTLA4, espressa sui linfociti T attivati, lega le molecole B7 (B7.1-CD80 e B7.2-CD86) con maggiore affinità rispetto a CD28, modulando la risposta immunitaria mediante un segnale inibitorio di apoptosi o di anergia clonale delle cellule T [Cope AP Clin Exp Rheumatol 2007]. La via di costimolazione B7/CD28 si ipotizza che possa essere coinvolta nella sopravvivenza di cloni T autoreattivi in diverse patologie autoimmuni, come l'Artrite Reumatoide (AR) [Trikidanathan S Clin Exp Rheumatol 2007; Walunas TL Immunity 1994].

CTLA4-Ig, impiegata nel trattamento dell'AR [Vincenti F Annu Rev Med 2007], è una molecola di fusione tra la porzione extracellulare di CTLA4 e la porzione Fc di una immunoglobulina umana di classe IgG1.

Lo scopo del lavoro è stato di valutare "in vitro" gli effetti di CTLA4-Ig sulla produzione di citochine infiammatorie (IL-6 e TNF $\alpha$ ) e del fattore di crescita TGF $\beta$  in co-culture di macrofa-

gi e linfociti T, utilizzando sia colture primarie di macrofagi sinoviali (MS) da pazienti reumatoidi, sia cellule della linea monocito-macrofagica (THP-1) in co-cultura con cellule T (linea Jurkat).

**Materiali e Metodi:** I MS sono stati ottenuti da 7 pazienti affetti da AR (età: 48 $\pm$ 12, DAS>5.2) sottoposti a sinoviectomia artroscopica terapeutica. Le cellule THP-1 sono state trattate con forbolo miristato acetato (PMA) (0.5 microg/ml per 2 h) per differenziarle in macrofagi.

Tutti i macrofagi così ottenuti sono stati posti in co-cultura per 24 h con cellule Jurkat, pre-attivate con concanavalina-A (5 microg/ml per 20 h), in assenza o in presenza di CTLA4-Ig a differenti concentrazioni (10, 100, 500 microg/ml), precedentemente testate per garantire il legame CTLA4-Ig/B7 "in vitro". La produzione di IL-6, TNF $\alpha$  e TGF $\beta$  è stata valutata in immunocitochimica (ICC), mentre l'analisi in WB è stata eseguita limitatamente a IL-6 e TNF $\alpha$  nelle co-culture THP-1/Jurkat.

**Risultati:** L'ICC ha mostrato un decremento significativo ( $p < 0.001$ ) della produzione di IL-6, TNF $\alpha$  e TGF $\beta$  successivo ai trattamenti con CTLA4-Ig a 100 e 500 microg/ml per le co-culture THP-1/Jurkat, mentre per le co-culture MS/Jurkat è stato osservato un decremento significativo per IL-6 e TNF $\alpha$  ( $p < 0.05$  e  $p < 0.001$ ) dopo trattamento con CTLA4-Ig a 500 microg/ml. Un abbassamento significativo ( $p < 0.001$ ) in seguito al trattamento con CTLA4-Ig a 100 microg/ml è stato riscontrato nelle co-culture MS/Jurkat esclusivamente per la produzione di TNF $\alpha$ . La produzione di TGF $\beta$  non ha mostrato variazioni significative in alcuna condizione.

L'analisi in WB delle co-culture THP-1/Jurkat ha evidenziato una lieve modulazione nella produzione di IL-6 e TNF $\alpha$  tra il controllo e il trattamento con CTLA4-Ig 500 microg/ml.

**Conclusioni:** CTLA4-Ig ha indotto una diminuzione dose-dipendente della produzione di citochine "in vitro", in tutte le condizioni studiate, suggerendo un'azione diretta di CTLA4-Ig sull'attività di tutti i macrofagi, cellule chiave nella patogenesi dell'AR.

In particolare, i macrofagi sinoviali potrebbero essere considerati un bersaglio sensibile per i trattamenti terapeutici con CTLA4-Ig in AR.

**Keywords:** Artrite reumatoide, CTLA4-Ig, Macrofagi sinoviali.

## DOWN-MODULAZIONE DELLE CELLULE T "EFFECTOR MEMORY" CD3+CD4+CD45RA-CCR7- DOPO TERAPIA CON ABATACEPT

P50

M. Scarsi, T. Ziglioli, F. Malacarne, C. Bosio, D. Rossi, R. Gorla, R. Cattaneo, P. Airò  
U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Spedali Civili ed Università di Brescia

**Introduzione:** CD28, il recettore di segnali costimolatori mediati dalle antigen-presenting-cells (APC) tramite le molecole della famiglia CD80/CD86 nel processo di attivazione T-cellulare, è espresso costitutivamente da quasi tutte le cellule CD4+ e da oltre il 50% delle cellule T CD8+ negli individui normali. Una espressione difettiva di CD28 sulle cellule T si può osservare nell'Artrite Reumatoide (AR), ove tale dato si associa ad aggressività di malattia, manifestazioni extra-articolari e segni preclinici di aterosclerosi.

La down-modulation di CD28 può essere indotta in vitro da segnali via CD28, stimolazione antigenica prolungata o citochine (IL-4 o IL-2). La popolazione CD28- ha proprietà funzionali di cellule effettrici differenziate.

Le cellule T memoria comprendono subsets funzionalmente distinti: 1) le cellule T "central memory" (TCM), che esprimendo il recettore per chemochine CCR7 si accasano nelle aree T degli organi linfoidi secondari; 2) le cellule T "effector memory" (TEM), che avendo perso l'espressione di CCR7 acquisiscono la capacità di migrare in tessuti non-linfoidi.

CD31 (PECAM-1), marcatore di superficie espresso preferenzialmente dalle cellule T-naive andate incontro a un basso numero di divisioni, può essere utilizzato come misura dell'output timico delle cellule T CD4+.

Abatacept è una proteina di fusione (CTLA4-Ig) che, legando CD80 e CD86 sulle APC, può bloccare l'ingaggio di CD28 prevenendo l'attivazione T-cellulare.

Scopo del lavoro: Verificare l'ipotesi che il blocco della costimolazione via CD28, ottenuto con la terapia con Abatacept, possa ridurre il numero delle cellule CD28- e delle cellule TEM.

**Materiali e Metodi:** Sono stati studiati 17 pazienti consecutivi (13 femmine, 4 maschi) di età mediana [10°-90° percentile] di 54 anni [29-69] con AR attiva e refrattaria alla terapia con agenti anti-TNF-alfa (DAS28-PCR iniziale: 5.8 [4.5-7.2]) in trattamento con Abatacept. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio trimestrale dei subset T linfocitari mediante citofluorimetria a 4 colori (CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD45R0, CD28, CCR7, CD31). L'efficacia della terapia è stata valutata attraverso i criteri di risposta EULAR in coloro che continuavano il farmaco per almeno 3 mesi.

**Risultati:** Il follow-up mediano è di 3 mesi [1-12]. Quattro pazienti hanno sospeso la terapia (1 per reazione avversa, 3 per inefficacia); un paziente è stato perso al follow-up. Dodici pazienti sono tuttora in terapia, di cui quattro hanno raggiunto 12 mesi di trattamento, mostrando in 3 casi una risposta EULAR moderata, in un caso buona.

Rispetto al T=0, a 12 mesi abbiamo osservato: - riduzione della percentuale di cellule TEM (CD3+CD4+CD45RA-CCR7-) da 19.9% [14.4-28.6] a 11.1% [7.3-15.6] ( $p=0.01$ ); - aumento della percentuale delle cellule TCM (CD3+CD4+CD45RA-CCR7+) da 36.7% [26.5-45.8] a 54.1% [42.9-57.1] ( $p=0.03$ ). Non è invece significativamente variato l'output timico delle cellule CD3+CD4+.

**Conclusioni:** La terapia con Abatacept può ridurre la proporzione delle cellule T CD4+ EM circolanti in pazienti con AR. Questa variazione potrebbe avere rilevanti ripercussioni sulla fisiopatologia di questa malattia.

**Keywords:** Abatacept, CD28, T effector memory.

## RIPRESA DELLA ARTRITE REUMATOIDE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI PERIFERICHE: DESCRIZIONE DI 2 CASI CLINICI

P51

L. Santo<sup>1</sup>, M. Forte<sup>2</sup>, L. Albanese<sup>2</sup>, F. Iannone<sup>2</sup><sup>1</sup>Servizio di Reumatologia, ASL BAT, Barletta; <sup>2</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Bari

Diversi studi sperimentali e reports clinici aneddotici, segnalano come il trapianto di midollo osseo (autologo e allogenico) possa essere considerato come una promettente strada terapeutica nel trattamento delle malattie autoimmuni severe resistenti ai trattamenti convenzionali compresi gli anti-TNF. Molti pazienti hanno mostrato una remissione prolungata della malattia, tale da far ipotizzare un possibile "resetting" del sistema immune per cui le cellule staminali rimpiazzando i cloni cellulari autoreattivi consentirebbero il ripristino della tolleranza immunologica e del riconoscimento del "self". Le segnalazioni riportate in letteratura riferiscono il trapianto di midollo osseo quale terapia di malattie autoimmuni resistenti ai trattamenti convenzionali. Noi descriviamo due casi clinici di pazienti con diagnosi di artrite reumatoide (AR) e Mieloma Multiplo (MM) sottoposti a trapianto autologo e allogenico di cellule staminali periferiche.

**Caso 1:** Donna di 60 anni affetta da circa 20 anni da AR, refrattaria a vari DMARDs e successivamente trattata con Anakinra, e quindi Adalimumab. Dopo 2 mesi di trattamento compariva proteinuria, che una successiva biopsia renale rilevava essere di natura amiloidotica con depositi di catene leggere k, proteinuria di Bence-Jones ed un infiltrato plasmacellulare osteomidollare del 60%. Viene sottoposta a trapianto autologo di cellule staminali periferiche. Dopo 6 mesi dal trapianto, sia il MM che l'AR appariva in remissione clinica e biomorale. A distanza di 1 anno la paziente presentava una ri-

presa della artrite per cui veniva rimesso in terapia l'Anakinra e il Methotrexate con buon controllo clinico e sierologico. Dopo 2 anni dal trapianto la paziente non ha manifestato alcuna ripresa della malattia ematologica.

**Caso 2:** Donna di 61 anni affetta da AR da circa 20 anni, trattata con Sali d'oro e idrossiclorochina, per la comparsa di un MM IgA lambda viene sottoposta dapprima ad autotrapianto di cellule staminali periferiche e poi dopo 6 mesi a seguito di ripresa della patologia ematologica a trapianto allogenico di cellule staminali periferiche da sorella HLA identica, con remissione del MM e dell'AR. A distanza di 4 anni dal trapianto persiste la remissione del MM ma presenta una ripresa dell'artrite in assenza di alterazioni riferibili a patologia ossea metastatica. Inizia terapia con Methotrexate e basse dosi di steroide con buon controllo dell'AR.

I casi riportati consentono una serie di speculazioni sia di ordine terapeutico che fisiopatologico. Innanzitutto, il trapianto di midollo sembra indurre una remissione solo transitoria dell'AR, verosimilmente indotta dalla terapia con ciclofosfamide. Inoltre, la ripresa dell'artrite nonostante il "resetting" midollare suggerisce che l'immunità innata, e non l'immunità acquisita mediata dai linfociti, svolge un ruolo chiave nella patogenesi dell'AR.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Trapianto cellule staminali, Mieloma multiplo.

## PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (FR E ANTICCP NEGATIVI): NUOVO SUBSET?

P52

G. Sandri, S. Lucenti, L. Belletti, F. Lumetti, C. Ferri, M.T. Mascia

U.O.P. Reumatologia, Modena

**Introduzione:** Molteplici studi hanno documentato che nei pazienti con AR la presenza di antiCCP correla con l'aggressività erosiva in misura maggiore che la presenza del FR; l'aggressività è maggiore inoltre se sono presenti entrambi gli autoanticorpi. Il subset di pazienti FR e antiCCP negativi rimane invece tuttora poco indagato.

**Scopo del Lavoro:** Analizzare un sottogruppo di pazienti con diagnosi di AR FR e antiCCP negativi al fine di evidenziare eventuali specificità clinico/radiologiche.

**Materiali e Metodi:** Abbiamo valutato retrospettivamente 36 pz ambulatoriali consecutivi con diagnosi di AR (FR e antiCCP negativi) con durata di malattia superiore ai 3 anni per poterne valutare le caratteristiche erosive: 30 erano femmine e 5 maschi (F:M 5/1) (uno probabilmente ermafrodita?) con un'età media di 63,4 anni (range 24-83) ed una durata media di malattia di 14,5 anni. Tra i parametri analizzati abbiamo considerato l'età media d'insorgenza di malattia, la sintomatologia d'esordio e l'eventuale coinvolgimento extrarticolare. Sono state valutate le terapie farmacologiche, la presenza o meno di altri autoanticorpi e abbiamo visionato i radiogrammi di mani e piedi e di altri distretti a nostra disposizione.

**Risultati:** Non abbiamo riscontrato elementi che correlassero significativamente per età, esordio e durata di malattia; nessun riscontro per presenza di altri autoanticorpi ed in nessun caso segni radiologici patognomonicamente per spondiloartriti.

Frequente è stato il riscontro di carpiti in assenza di erosioni a

carico delle IFP e scarso o nullo l'interessamento di MCF e MTF; il 36% dei pazienti (13) presentavano calcificazioni (22% articolari e/o periarticolari e 14% fibrocartilaginee); inoltre in 3 pz lo studio TC dell'articolazione atlooccipitale era suggestivo per "dente incoronato" da deposito di cristalli. Le terapie praticate sono risultate eterogenee: in 5 casi soltanto steroidi, 31 pazienti avevano utilizzato molteplici farmaci di fondo ed in particolare il 46% anche farmaci anti-TNF (16% 2 o più). Significativo l'indice di disabilità della malattia dimostrato dal numero di interventi di chirurgia ortopedica ai quali si è dovuto ricorrere: il 36% dei pazienti infatti è stato sottoposto ad almeno un intervento chirurgico (9 ad artroprotesi).

**Conclusioni:** Lo studio effettuato pur non raggiungendo un risultato conclusivo ha permesso di evidenziare un subset di pazienti molto eterogeneo sia a livello clinico che radiologico: dal numero di farmaci utilizzati e dal numero di interventi chirurgici subiti dai pazienti si evince come ci si trovi di fronte ad una malattia di difficile controllo e con prognosi comunque non favorevole. Vista l'eterogeneità dei risultati è probabile che in alcuni casi si tratti di artropatie da microcristalli rheumatoid-like. I risultati ottenuti suggeriscono la necessità di approfondire la diagnostica differenziale nei pazienti con diagnosi di AR e sierologia negativa, aumentando il campione, estendendo eventualmente lo studio ad altri centri reumatologici.

**Keywords:** Anti CCP, Artrite reumatoide, Dente incoronato.

## EVOLUZIONE NATURALE DELLA SPALLA REUMATOIDE: FOLLOW-UP A DISTANZA DI 16 ANNI

P53

L. Belletti<sup>1</sup>, G. Sandri<sup>1</sup>, A. Rovesta<sup>1</sup>, C. Rovesta<sup>2</sup>, M.T. Mascia<sup>1</sup><sup>1</sup>U.O.P. Reumatologia, Modena; <sup>2</sup>Ortopedia e Traumatologia, Modena

Nel 1992, presso il Servizio di Reumatologia, in collaborazione con la Clinica Ortopedica del Policlinico ed il Servizio di Radiologia erano state analizzate clinicamente e strumentalmente le spalle di 60 pazienti reumatoidi, classificandole in quattro stadi di malattia basati sui patterns di distruzione articolare: 1) spalla normale, 2) spalla flogistica, 3) spalla instabile, 4) spalla rigida.

**Obiettivi:** A) valutare a distanza di 16 anni, usando lo stesso protocollo di valutazione, l'evoluzione clinica e strumentale delle spalle degli stessi pazienti; B) rilevare l'eventuale trattamento fisioterapico riabilitativo eseguito dai soggetti ricontrollati; C) proporre ai pazienti un piano di trattamento riabilitativo "su misura" per ogni stadio patologico della spalla.

**Materiali e Metodi:** Dei 60 pazienti valutati 16 anni fa ne sono stati ricontrollati 14: 12 femmine e 2 maschi, con un'età media di 70 anni e 8 mesi (max. 83 anni e min. 61 anni) ed una durata media di malattia di 33 anni e 9 mesi. Abbiamo utilizzato un protocollo che prevede la Scala Analogica Visiva per il dolore spontaneo o palpatorio; registrazione dei gradi di abduzione, anteversione ed extrarotazione attiva e passiva; una serie di test clinici, rilevazione del bilancio gestuale. Sono stati inoltre inseriti i dati sulla terapia farmacologica, il trattamento fisioterapico e l'attività fisica praticati. Oltre ai dati clinici studio ecografico effettuato dallo stesso operatore.

**Risultati:** La lunga durata di malattia in un'epoca nella quale era-

no assenti farmaci di fondo in grado di influire sulla malattia, ha permesso una valutazione della evoluzione naturale della spalla reumatoide. A) È stata rilevata una diminuzione del ROM (Range of Motion) sui piani dell'abduzione, della flessione e dell'extrarotazione della spalla. I valori dell'extrarotazione hanno segnalato inoltre un incremento del divario dell'escursione articolare tra la spalla destra (arto dominante nel gruppo preso in esame) e quella sinistra (la non casualità della differente articolarietà tra lato destro e sinistro è stata confermata dallo Student's test). Rispetto al 1992 è stato riscontrata una diminuzione del dolore nell'esecuzione di tutti movimenti. Delle 28 spalle controllate, solo 4 sono rimaste inalterate clinicamente ed ecograficamente; 14 sono peggiorate dal punto di vista clinico e ben 19 da quello ecografico. In un caso c'è il miglioramento clinico dallo stadio 3 al 2 e in un altro il miglioramento ecografico dallo stadio 1 al 2. B) Alcuni pazienti (3) non hanno mai eseguito trattamenti riabilitativi, altri (7) in modo saltuario; 4 soggetti hanno invece effettuato attività fisiche e riabilitative con continuità e per lunghi periodi. C) La classificazione che riunisce il quadro clinico e strumentale ha permesso di elaborare delle linee guida per un trattamento autoassistito della spalla in base ai 4 stadi patologici. I pazienti esaminati hanno manifestato l'esigenza ed il desiderio di sottoporsi con continuità a trattamenti fisioterapici.

**Keywords:** Spalla, Artrite reumatoide, Ecografia.

## CONFRONTO TRA FARMACI COMUNEMENTE UTILIZZATI IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE E PSORIASICA HCV CORRELATE: "WORK IN PROGRESS"

P54

P. Amato<sup>1</sup>, A. Pepe<sup>1</sup>, P. Sabatini<sup>2</sup>, I. Soriente<sup>2</sup>, A. Sullo<sup>2</sup>, M. Colucci<sup>2</sup><sup>1</sup>Specialista in Reumatologia, Distretto Sanitario di base ASL Salerno, Nocera Inferiore, SA;<sup>2</sup>U.O.C. Malattie Infettive, P.O. Umberto I, ASL Salerno, Nocera Inferiore, SA

Diversi studi hanno dimostrato l'effetto inibitorio della ciclosporina sulla replicazione del virus C sia in vitro che in vivo. Il virus dell'epatite C (HCV) esercita un'azione indiretta di stimolo, attraverso i suoi antigeni, sul sistema immunitario causando una proliferazione mono-policlonale dei linfociti B e conseguente produzione di autoanticorpi fra cui il fattore reumatoide (RF), immunocomplessi (CIC) non e crioprecipitabili.

La conseguenza clinica è la comparsa, in soggetti geneticamente predisposti e con il concorso di fattori ambientali ancora ignoti, di una varietà di manifestazioni cliniche immunomediata, organo e non organo specifiche.

**Scopo del Lavoro:** Si intende dimostrare la tollerabilità, l'efficacia e soprattutto la sicurezza dell'impiego della ciclosporina da sola e in associazione con interferone (INF) e ancora con interferone e ribavirina in pazienti affetti da artropatia psoriasica o artrite reumatoide (AR) associate ad HCV.

**Materiali e Metodi:** 15 pazienti dei 30 previsti dal nostro studio, con infezione da HCV e artrite reumatoide o artrite psoriasica sono stati suddivisi in tre gruppi: il primo gruppo (a) è stato trattato con ciclosporina al dosaggio di 3.0 mg/kg /die, il secondo gruppo (b) con ciclosporina e interferone alfa, il terzo gruppo (c) con ciclosporina interferone alfa e ribavirina versus pazienti trattati con interferone e ribavirina (d). Tutti i pazienti finora arruolati in tempi differenti (T0, T1 e T3) sono stati

valutati clinicamente utilizzando la conta articolare ACR e la scala analogica visiva VAS del dolore per i pazienti affetti da artrite reumatoide e gli indici PASI (Psoriatic Area Severity Index) per i pazienti affetti da artrite psoriasica. Ogni paziente è stato sottoposto a tests ematologici di routine (emocromo completo, AST, ALT, yGT, creatininemia, azotemia, uricemia, elettroliti, VES, PCR, QSP, esame urine), al test HCV con relativa tipizzazione del genotipo mediante la metodica di ibridazione diretta degli acidi nucleici con amplificazione del segnale e rilevazione in chemiluminescenza, alla ricerca del FR con metodica multiplex Luminex e degli anticorpi anti-peptide ciclicocitrullinato (aCCP) con metodica ELISA, gli anticorpi anti-nucleo (ANA) con tecnica di immunofluorescenza.

**Risultati:** I risultati finora ottenuti hanno dimostrato la tollerabilità e la sicurezza dell'impiego della ciclosporina. L'efficacia è stata dimostrata anche dalla riduzione dei parametri ematochimici di citolisi e degli indici di flogosi. Si è proceduto allora alla valutazione dei parametri clinico-biumorali attraverso metodi di elaborazione statistica.

**Keywords:** AR, HCV, Ciclosporina.

**STUDIO VITAMINA D ED ARTRITE REUMATOIDE (VITAR): TRATTAMENTO CON VITAMINA D****P55**

M. Rossini, S. Adami, M. Antonelli, F. Bagnato, G. Bianchi, E. Cacace, M. Caminiti, F.P. Cantatore, G. D'Avola, A. Del Puente, O. Di Munno, C. Ferri, R. Foti, E. Fracassi, B. Frediani, A. Iagnocco, G. La Montagna, S. Maddali Bongi, N. Malavolta, M. Muratore, F. Silveri, L. Sinigaglia, M.L. Sorgi, G. Tartarelli, G. Minisola  
Gruppo SIR per lo Studio dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro, Verona

**Introduzione:** Da tempo si sospetta che la carenza di vitamina D possa avere un ruolo nelle manifestazioni cliniche dell'Artrite Reumatoide (AR), ma gli studi a riguardo sono attualmente insufficienti o contraddittori.

Non è noto quale sia l'attuale attitudine tra gli specialisti a supplementare questi pazienti con vitamina D, perlomeno ai fini preventivi nei confronti dell'osteoporosi.

Qui si riportano i contributi preliminari in questo senso ricavati da uno studio osservazionale multicentrico, cross-sectional, a cura del Gruppo SIR per lo studio dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro, che aveva l'obiettivo primario di valutare lo stato vitaminico D in pazienti affetti AR.

**Casistica e Metodi:** I criteri di inclusione prevedevano donne e uomini, di età compresa tra 30 e 75 anni, con diagnosi di AR secondo ACR 1987 da non meno di 2 anni.

Le procedure erano rappresentate da prelievi ematici per il dosaggio del 25OHD, degli indici di malattia e dei markers del metabolismo fosfocalcico e di turnover osseo; per tutti i pazienti erano inoltre previste la raccolta di informazioni antropometriche ed anamnestiche e la valutazione delle caratteristiche della malattia e dei trattamenti farmacologici intrapresi; a tutti i pazienti sono stati somministrati questionari validati relativi alla

qualità della vita (HAQ, 0-3), alla mobilità quotidiana (mobility ADL, 4-16), all'introito di calcio ed all'esposizione solare giornaliera media tra marzo e settembre. Facoltative erano infine le valutazioni densitometriche, con tecnica DXA od ultrasonometrica.

**Risultati:** Lo studio ha visto la partecipazione di 22 centri reumatologici distribuiti su tutto il territorio nazionale; la casistica raccolta tra il giugno 2007 ed il maggio 2008 è stata pari a 1192 pazienti (1015 femmine e 177 maschi) di 59±11 (DS) anni di età. Il 68% dei pazienti aveva un trattamento steroideo in corso ed il 47% si esponeva al sole mediamente per meno di 20 minuti al giorno.

Il 45% dei pazienti risultava in trattamento con vitamina D, con dosi pari a 400 UI/die nel 40% e di circa 800 UI/die nel 50% circa dei casi.

Nella tabella sottostante sono riportati i parametri clinici (medie±DS) risultati significativamente diversi tra i pazienti in trattamento o meno con vitamina D.

**Conclusioni:** Questi dati preliminari indicano quale sia l'attuale attitudine dei reumatologi italiani alla prescrizione di vitamina D in pazienti affetti da AR e quali siano le variabili cliniche che maggiormente si associano alla supplementazione.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Vitamina D, Trattamento.

Tabella I

	Età	N. art. tumefatte	Stadio funzionale	HAQ	ADL	PCR mg/dl	Dose cumulat. steroidi g	Ts colonna	Ts femore
VitD si	62 (10)	2,6 (4,5)	2,0 (0,8)	1,2 (0,9)	8,7 (3,1)	2,0 (3,2)	14,2 (16,2)	-2,0 (1,2)	-1,9 (1,1)
VitD no	56 (11)	3,2 (4,9)	1,8 (0,7)	1,1 (0,8)	7,8 (2,9)	3,1 (6,9)	9,2 (11,5)	-1,3 (1,3)	-1,3 (1,2)

**STUDIO VITAMINA D ED ARTRITE REUMATOIDE (VITAR): GRADO DI ESPOSIZIONE SOLARE****P56**

E. Fracassi, S. Adami, M. Antonelli, F. Bagnato, G. Bianchi, E. Cacace, M. Caminiti, F.P. Cantatore, G. D'Avola, A. Del Puente, O. Di Munno, C. Ferri, R. Foti, B. Frediani, A. Iagnocco, G. La Montagna, S. Maddali Bongi, N. Malavolta, M. Muratore, M. Rossini, F. Silveri, L. Sinigaglia, M.L. Sorgi, G. Tartarelli, G. Minisola  
Gruppo SIR per lo Studio dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro, Verona

**Scopo dello Studio:** Da tempo si sospetta che la carenza di vitamina D possa avere un ruolo nelle manifestazioni cliniche dell'Artrite Reumatoide (AR), ma gli studi a riguardo sono attualmente insufficienti o contraddittori.

È noto che il grado di esposizione solare è il principale fattore condizionante lo stato vitaminico D di un soggetto.

Qui si riportano i contributi preliminari relativi all'identificazione dei principali fattori correlati al grado di esposizione solare di pazienti affetti da AR, ricavati da uno studio osservazionale multicentrico, cross-sectional, a cura del Gruppo SIR per lo studio dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro, con l'obiettivo primario di valutare lo stato vitaminico D in pazienti affetti da AR.

**Materiali e Metodi:** I criteri di inclusione prevedevano donne e uomini, di età compresa tra 30 e 75 anni, con diagnosi di AR secondo ACR 1987 da non meno di 2 anni.

Le procedure erano rappresentate da prelievi ematici per il dosaggio del 25OHD, degli indici di malattia e dei markers del

Tabella I

Esposizione solare giornaliera	<20 min	>20 min
Età (anni)	60+11	58+11
N. articolazioni tumefatte	3,7+5,5	2,2+3,5
Studio funzionale Steinbrocker	2,0+0,8	1,8+0,7
HAQ	1,4+0,9	0,9+0,8
Mobility	9,3+3,2	7,3+2,4
PCR (mg/dl)	3,3+7,1	2,0+3,9

metabolismo fosfocalcico e di turnover osseo; per tutti i pazienti erano inoltre previste la raccolta di informazioni antropometriche ed anamnestiche e la valutazione delle caratteristiche della malattia e dei trattamenti farmacologici intrapresi; a tutti i pazienti sono stati somministrati questionari validati relativi alla qualità della vita (HAQ, 0-3), alla mobilità quotidiana (mobility ADL, 4-16), all'introito di calcio ed all'esposizione solare giornaliera media tra marzo e settem-

bre. Facoltative erano infine le valutazioni densitometriche, con tecnica DXA od ultrasonometrica.

**Risultati:** Lo studio ha visto la partecipazione di 22 centri reumatologici distribuiti su tutto il territorio nazionale; la casistica raccolta tra il giugno 2007 ed il maggio 2008 è stata pari a 1192 pazienti (1015 femmine e 177 maschi) di  $59 \pm 11$  (DS) anni di età.

Nella tabella I sono riportate le principali variabili cliniche (media $\pm$ DS) risultate significativamente diverse ( $p < 0,01$ ) tra i pazienti con un'esposizione solare giornaliera mediamente inferiore o superiore a 20 minuti.

**Conclusioni:** Questi risultati preliminari indicano quali siano, nei pazienti affetti da AR, i principali fattori clinici correlati ad una ridotta esposizione solare e quindi a potenziale carenza di vitamina D.

**Keywords:** *Vitamina D, Artrite reumatoide, Esposizione solare.*

## ATTIVITÀ MOTORIA E QUALITÀ DI VITA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P57

S. Rinaldi<sup>1</sup>, S. De Barba<sup>1</sup>, C. Botsios<sup>1</sup>, B. Raffener<sup>1</sup>, M. Canova<sup>1</sup>, F. Ometto<sup>1</sup>, L. Ronconi<sup>2</sup>, A. Carraro<sup>3</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, A. Doria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Padova; <sup>2</sup>Centro Interdipartimentale Servizi di Psicologia, Padova;

<sup>3</sup>Dipartimento Scienze dell'Educazione, Padova

**Scopo dello Studio:** Valutare l'attività motoria e la qualità di vita (QdV) nei pazienti con artrite reumatoide (AR).

**Materiali e Metodi:** Abbiamo studiato 100 donne affette da AR, età media  $54,7 \pm 12,3$  anni, ed un gruppo di controllo di 100 donne sane simili per età. La QdV è stata indagata con il MOS 36-Item Short-Form (SF-36) e valutata nella sua dimensione fisica (PCS) e mentale (MCS), la fatica con il Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F), l'attività motoria attraverso il Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) nella forma abbreviata ed adattata alla popolazione adulta. Tra le variabili cliniche della malattia abbiamo considerato: durata di malattia, numero di articolazioni dolenti e tumefatte, durata della rigidità mattutina, VES e attività di malattia calcolata con il DAS28. Sulla base del DAS 28 sono stati definiti 3 gruppi: 1 remissione (DAS28  $< 2,6$ ), 2 attività lieve (DAS28  $2,6-3,2$ ), 3 attività moderata-grave (DAS28  $> 3,2$ ). L'elaborazione statistica è stata condotta con il programma SPSS.

**Risultati:** Al momento della valutazione le caratteristiche dei pazienti erano le seguenti: durata di malattia  $12,9 \pm 8,7$  anni, numero di articolazioni dolenti  $2,4 \pm 2,9$ , tumefatte  $1,7 \pm 2,4$ , rigidità mattutina  $41,5 \pm 57,0$  minuti, VES  $35,8 \pm 20,0$  mm I h, DAS28  $2,9 \pm 0,9$ ; 47 pazienti appartenevano al gruppo 1, 27 al gruppo 2, 26 al gruppo 3.

I punteggi dei test su attività motoria e QdV erano significativamente peggiori nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli: PASE ( $33,5 \pm 38,5$  vs  $48,2 \pm 44,2$ )  $p < 0,013$ ; FACIT-F ( $16,3 \pm 11,0$

vs  $9,1 \pm 6,9$ )  $p < 0,0001$ ; PCS ( $44,9 \pm 22,7$  vs  $75,6 \pm 17,9$ )  $p < 0,0001$ ; MCS ( $56,1 \pm 23,1$  vs  $48,2 \pm 44,2$ )  $p < 0,0001$ .

I pazienti del gruppo 3 avevano valori significativamente peggiori rispetto a quelli del gruppo 2 e del gruppo 1 nei punteggi PCS ( $29,5 \pm 17,1$  vs  $44,5 \pm 22,2$  vs  $53,7 \pm 21,5$ ,  $p < 0,0001$ ), MCS ( $43,7 \pm 21,8$  vs  $56,7 \pm 23,2$  vs  $62,6 \pm 21,4$ ,  $p < 0,003$ ) e FACIT-F ( $24,7 \pm 11,0$  vs  $15,7 \pm 9,8$  vs  $12,1 \pm 8,9$ ,  $p < 0,0001$ ). La durata di malattia correlava con PCS ( $p < 0,000$ , Rho  $-0,24$ ); il numero di articolazioni dolenti con PCS ( $p < 0,000$ , Rho  $-0,44$ ), MCS ( $p < 0,005$ , Rho  $-0,29$ ) e FACIT-F ( $p < 0,000$ , Rho  $0,40$ ); il numero di articolazioni tumefatte con PCS ( $p < 0,000$ , Rho  $-0,35$ ), MCS ( $p < 0,047$ , Rho  $-0,20$ ) e FACIT-F ( $p < 0,000$ , Rho  $0,38$ ); la durata della rigidità mattutina con PCS ( $p < 0,010$ , Rho  $-0,25$ ), MCS ( $p < 0,033$ , Rho  $-0,21$ ) e FACIT-F ( $p < 0,003$ , Rho  $0,30$ ); la VES con PCS ( $p < 0,000$ , Rho  $-0,46$ ), MCS ( $p < 0,000$ , Rho  $-0,43$ ) e FACIT-F ( $p < 0,000$ , Rho  $0,48$ ). Nel gruppo dei pazienti il PASE correlava significativamente con PCS ( $p < 0,000$ , Rho  $0,35$ ), MCS ( $p < 0,000$ , Rho  $0,37$ ) e FACIT-F ( $p < 0,000$ , Rho  $-0,41$ ).

**Conclusioni:** I pazienti con AR hanno un'attività motoria ridotta ed una QdV peggiore rispetto ai soggetti sani. La QdV sembra influenzata dalle caratteristiche cliniche della malattia, mentre l'attività motoria sembra essere indipendente da queste variabili. Per un paziente con AR mantenere buoni livelli di attività motoria sembra determinare una maggiore soddisfazione per la qualità della propria vita.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Attività motoria, Qualità di vita.*

## IDENTIFICAZIONE DI UN PATTERN DI VASCULARIZZAZIONE SINOVIALE NELL'ARTRITE REUMATOIDE DISTINTO DA ALTRE FORME DI ARTRITI TRAMITE L'ECOGRAFIA DELLE MANI CON MEZZO DI CONTRASTO: UNO STUDIO PRELIMINARE

P58

L. Ciprian<sup>1</sup>, B. Raffaeiner<sup>1</sup>, E. Grisan<sup>2</sup>, E. Scagliori<sup>3</sup>, V. Beltrame<sup>3</sup>, C. Botsios<sup>1</sup>, L. Punzi<sup>1</sup>, R. Stramare<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia-Clinica Medica e Sperimentale, Policlinico Universitario di Padova;

<sup>2</sup>Bioingegneria-Policlinico Universitario di Padova; <sup>3</sup>Istituto di Radiologia, Policlinico Universitario di Padova

**Scopo del Lavoro:** Tra le artriti croniche l'artrite reumatoide (AR) è quella con la prognosi peggiore per la funzionalità articolare. L'infiammazione articolare cellulo-mediata comporta un'iperplasia sinoviale, che viene alimentata da una fitta rete di neovasi. Questa neovascolarizzazione correla con l'attività e l'aggressività della malattia. L'ecografia, avvalendosi di particolari mezzi di contrasto (m.d.c.), ha dimostrato un'elevata sensibilità nel rilevare la vascolarizzazione patologica della sinovite reumatoide. Dato che sono vasi di piccolo calibro, sono difficilmente rilevabili con altre tecniche. Pertanto abbiamo usato questa tecnica per studiare il quadro di vascolarizzazione sinoviale nell'AR ed in altre forme di artrite per trovare parametri in grado di distinguere le varie patologie.

**Metodi:** Sono stati studiati 40 pazienti ambulatoriali con artrite attiva alle piccole articolazioni della mano. Sono stati identificati i pazienti affetti da AR e i pazienti non affetti da AR. È stata inoltre individuata l'articolazione della mano clinicamente più impegnata dal processo flogistico. Tale articolazione è poi stata analizzata tramite l'ecografia con contrasto con la mano immersa in una bacinella d'acqua. La sonda è stata posizionata ad 1 cm dall'articolazione e fissata ad un treppiede. Per ogni articolazione esaminata è stato ottenuto un filmato di due minuti dopo la somministrazione endovenosa in bolo del m.d.c. (SonoVue), seguito da 20 cc di soluzione fisiologica. Per l'acquisizione delle immagini è stata usata tecnica dedicata (CnTI) a basso indice meccanico (MI<0,1). I filmati sono stati elaborati al computer attraverso un programma appositamente crea-

to, ottenendo una serie di parametri relativi alla luminosità e distribuzione dei pixel derivanti dall'enhancement del m.d.c.

**Risultati:** 23 pazienti erano affetti da AR. Il gruppo di confronto consisteva in 17 pazienti: 11 erano affetti da artrite psoriasica, 1 da spondiloartrite indifferenziata, 1 da osteoartrite, 2 da connettivite, 1 da artrite settica e 1 da artropatia celiaca. Il software ha identificato vari parametri di flusso e di distribuzione del m.d.c. Integrando i parametri di flusso più dimostrativi abbiamo potuto sviluppare una formula, che riesce a differenziare i due gruppi con estrema precisione: su 23 pazienti con AR, sono risultati 22 veri positivi ed 1 falso negativo, mentre 16 dei 17 pazienti non-AR sono stati identificati come veri negativi e solo uno come falso positivo (sensibilità 91%, specificità 94%, valore predittivo positivo 95%, valore predittivo negativo 88%). I parametri che maggiormente identificavano l'artrite reumatoide sono il tempo di accumulo del m.d.c. all'interno della membrana sinoviale ed il suo wash out più rapido. Questo indica un flusso capillare più veloce rispetto alle altre forme di artrite. Viceversa la densità capillare sembra inferiore nella sinovite reumatoide.

**Conclusioni:** Lo studio della vascolarizzazione sinoviale tramite contrasto ecografico ci ha permesso di identificare un pattern specifico per l'artrite reumatoide, che sembra in grado di differenziarla dalle altre forme di artrite.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Pattern di vascolarizzazione, Mezzo di contrasto.

## NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN BIOLOGICS: EXPERIENCE IN A COHORT OF 259 PATIENTS AFFECTED BY JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) IN AN OPEN MONOCENTRIC LONG-TERM PROSPECTIVE STUDY

P59

I. Pontikaki, S.G. Arienti, A. Salmaso, B. Teruzzi, M. Gattinara, V. Gerloni, F. Fantini

Unità di Reumatologia Infantile, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Cattedra di Reumatologia, Università Statale, Milano

**Objectives:** To report a particular type of adverse events (AEs) seen in a large cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) treated with tumour necrosis factor (TNF) blockers (infliximab, etanercept, adalimumab), anti IL-1R (Anakinra), Rituximab, Abatacept, Tocilizumab.

**Methods:** All patients with JIA treated with biologic agents at the Pediatric Rheumatologic Centre of the G Pini Institute (Milan, Italy) from November 1999 to December 2008, were enrolled in an open, single-centre, long-term prospective study.

**Results:** In all 259 patients, 441 treatments, (120 infliximab, 206 etanercept, 71 Adalimumab, 22 Anakinra, 14 Rituximab, 6 Abatacept and 2 Tocilizumab) were performed. Mean age of onset was 9 years, mean age 17 years, mean therapy duration 28 months. The neuropsychiatric disorders were observed in 25 patients of our population (5,7%); 14 on 206 (6,8%) treated with Etanercept, 8 on 120 (6,7%) with infliximab, 3 on 71 (4,2%) with Adalimumab. They were cases of hyperactivity, nervousness, anxiety, behavioural alterations (severe unusual aggressiveness), definite neuropsychiatric syndromes (pain amplification, panic attacks, depression, anorexia nervosa, psychoses).

All neuropsychiatric AEs completely recovered after treatment interruption or dose reduction. Major psychiatric syndromes in 4 four cases needed also a psychopharmacological therapy and hospitalization.

**Conclusion:** Neuropsychiatric disorders is an unusual adverse event and they are rarely described before yet proved to be significant in frequency and/or clinically noteworthy in the large population we followed.

**Keywords:** Juvenile idiopathic arthritis, Anti-TNF therapy, Neuropsychiatric disorders.

**RITUXIMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) NON RESPONSIVE TO ANTI-TNF: EXPERIENCE OF 14 PATIENTS TREATED****P60****I. Pontikaki, S.G. Arienti, A. Salmaso, B. Teruzzi, M. Gattinara, V. Gerloni, F. Fantini***Unità Semplice di Reumatologia Infantile, Istituto Ortopedico G. Pini, Cattedra di Reumatologia, Università di Milano*

**Objective:** To evaluate efficacy and safety of Rituximab in JIA with active polyarticular, non responsive to MTX and to anti-TNF.

**Introduction:** TNF-inhibitors have demonstrated a favourable benefit-to-risk profile. Nevertheless, intolerance, lost of efficacy or adverse events has led to try other therapeutic options as the use of Rituximab. Since november '99 to february 2009, 260 patients affected by refractory JIA were treated with TNF inhibitors.

**Methods:** We have been using Rituximab in young adults non responsive to antiTNF for the last 14 months. 14 patients (13 F, 1 M) were switched to Rituximab. Median age 26 yrs, median onset age 6 yrs, median disease duration 25 yrs. All patients had active disease. Patients received Rituximab at the dose of 1000 mg i.v., as in RA. They had failed previous DMARDs as MTX, Ciclosporin, Chlorambucil, gold therapy, and TNF inhibitors.

**Results:** All patients were evaluated according to EULAR criteria. No adverse events were observed. Six patients were responders = 42.8%, 3 non responders = 21.4%, 4 not evaluable = 28.5%, 1 drop-out = 7.14%. Three patients with chronic active uveitis showed a visus improvement.

**Conclusions:** Rituximab could be another new treatment of long lasting refractory JIA in young adults non responders to antiTNF.

**Keywords:** *Juvenile idiopathic arthritis, Rituximab.*

**CORRISPONDENZA TRA INDICI CLINIMETRICI ED ESAME ECOGRAFICO IN 30 PAZIENTI CON AR IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF****P61****A. Laganà, S. Parisi, S. Fallico, C.L. Peroni, C. Centanaro Di Vittorio, E. Fusaro***Ospedale San Giovanni Battista, Torino*

**Scopo del Lavoro:** Nell'artrite reumatoide (AR) la sinovite e la flogosi sono valutate clinicamente tramite la presenza di dolore e tumefazione articolare. È possibile integrare i dati clinici tramite ecografia ad alta risoluzione (US) ed ecografia power-doppler (PD) per valutare l'ipertrofia sinoviale e l'iperemia vascolare sinoviale.

**Materiali e Metodi:** Abbiamo arruolato 30 pazienti in trattamento con farmaci biotecnologici. Per ogni paziente è stato determinato il valore del DAS28. Per ognuno sono state esaminate le articolazioni metacarpofalangee (MCF), e le articolazioni del carpo su entrambe le mani, per un totale di 12 articolazioni. È stato valutato il grado di sinovite tramite US e di flogosi tramite PD, attribuendo un punteggio soggettivo compreso tra 0 e 3 per ciascuno dei 2 parametri. Per ogni gruppo di DAS28 abbiamo considerato anche gli indici di flogosi (VES e PCR) e la valutazione soggettiva del dolore (VAS) e della qualità della vita su questionario compilato dal paziente (HAQ).

**Risultati:** I dati rilevati dimostrano che il DAS28 presenta un andamento assolutamente indipendente da quello della sinovite e della flogosi, permanendo su valori elevati per score sinovitici e di flogosi fino a 2, e aumentando in maniera quasi esponenziale solo intorno a score di 3, e solo per un numero elevato di articolazioni coinvolte dalla malattia.

**Conclusioni:** Il DAS28 non sembra essere un valido predittore di attività di malattia. Presenta infatti valori costantemente

elevati per un interessamento articolare da lieve a moderato, correlando con gli score dei markers di patologia solo quando questa è molto attiva. Neanche gli indici soggettivi di autovalutazione dello stato di benessere (VAS dolore e HAQ) correlano in modo significativo con l'attività di malattia. Probabilmente i fattori legati alle modalità di percezione della malattia, e alla loro variabilità, non rendono possibile convertire dei parametri soggettivi di percezione di malattia in markers oggettivi della stessa. Le tecniche di imaging invece, andando a "guardare" dentro l'articolazione, permettono una valutazione oggettiva, rivelandosi fondamentali sia nella diagnosi di early arthritis, che nel follow-up dei pazienti in terapia.

**Keywords:** *Ecografia, Power doppler, DAS 28.*

## FARMACI BIOLOGICI: MONOTERAPIA O TERAPIA COMBINATA?

P62

S. Paolino, B. Seriola, A. Casabella, C. Pizzorni, C. Ferrone, A. Sulli, M. Cutolo  
U.O.C Reumatologia-Dimi Università degli Studi di Genova

**Introduzione:** Ogni intervento terapeutico finalizzato al trattamento dell'artrite reumatoide prevede come obiettivo la remissione, la riduzione della progressione del danno articolare ed il miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

La terapia biologica rappresenta una nuova opportunità in aggiunta all'approccio terapeutico tradizionale disponibile.

**Obiettivo dello Studio:** Estrapolare, le raccomandazioni per l'uso dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide, attraverso l'analisi della letteratura recente e definire i criteri di applicabilità alla pratica clinica quotidiana con particolare attenzione alle indicazioni sull'uso di questi in monoterapia e/o in terapia di combinazione con farmaci di fondo (DMARDs).

**Materiali e Metodi:** Abbiamo analizzato la letteratura medica pubblicata dal 01/01/2007 al 30/02/2009 attraverso una ricerca su PubMed riguardante sei farmaci: etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, abatacept e rituximab. Per ogni pubblicazione sono stati valutati i livelli di evidenza. Dalla ricerca effettuata sono stati estrapolati 4345 articoli inerenti la terapia biologica; sono stati segnalati 1508 articoli contenenti informazioni sui sei farmaci suddetti.

**Risultati:** Non sono stati condotti lavori di confronto diretto tra l'uso del farmaco biologico in monoterapia verso il farmaco biologico in associazione al DMARDs nel periodo considerato.

Dalle linee guida e dalle raccomandazioni pubblicate dalle società scientifiche reumatologiche si evince che l'uso dei farmaci anti-Tnf alfa prevede sempre l'associazione con un DMARDs ad eccezione dell'etanercept e dell'adalimumab che possono essere usati in monoterapia (1-3).

Rituximab ed abatacept sono raccomandati in combinazione con methotrexate rispettivamente in pazienti con attività di malattia moderata o severa.

Non è raccomandata la combinazione di più farmaci biologici a causa dell'aumento degli eventi avversi.

**Conclusioni:** Dall'analisi effettuata si evince che la terapia di combinazione è la più seguita nella pratica clinica, in quanto consente di ottenere risultati migliori in termini di remissione ed inibizione del danno radiografico e di miglioramento della risposta clinica rispetto alla monoterapia.

### Bibliografia

1. Fautrel B. Joint Bone Spine 7, 2007.
2. Sizova L. Br J Clin Pharmacol 2008.
3. Furst D.E. Ann Rheum Dis 2008.

**Keywords:** Artrite reumatoide, DMARDs, Farmaci biologici.

## EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL TRATTAMENTO CON INFlixIMAB (IFX) ALLA DOSE DI 5 MG/KG DI PESO CORPOREO UTILIZZATA SIN DALL'INIZIO IN PAZIENTI CON EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

P63

S. Padula, A. Spanò, M. Marzocchella, C. Setola, M.M. Aquino, G. Loi, L. Marrazzo, R. Scarpa  
Policlinico Federico II, Napoli

**Scopo del Lavoro:** Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Infliximab (IFX) alla dose di 5 mg/kg di peso corporeo utilizzata sin dall'inizio in pazienti con Early Rheumatoid Arthritis (ERA).

**Materiali e metodi:** 10 pazienti (2M, 8F) età media 41 anni, affetti da ERA (6 Fattore Reumatoide+, anticitrullina 3) eleggibili per essere sottoposti a terapia con farmaco biologico sono stati studiati.

**Criteri di Inclusione:** Inizio dell'artrite meno di un anno, n. articolazioni tumefatte (SJC) >8, n. di articolazioni dolenti (TJC) >8, Pcr >2 mg/dl e/o VES >30 mm/h, DAS28 >5.1, nonostante la terapia in corso con methotrexate (MTX).

**Terapia:** IFX a 0-2-6 ed ogni 6 settimane+MTX 15 mg/settimana+prednisone <10 mg/die, analgesici al bisogno.

all'inizio e dopo 30 settimane (7 infusione) e 54 settimane (11 infusione) sono stati valutati i seguenti parametri:

SJC, TJC, VES, Pcr, ACR50 (endpoint primario), ACR70 (criterio di risposta di efficacia), DAS28 (attività di malattia), HAQ (stato funzionale), report di reazioni avverse e di effetti collaterali e parametri di laboratorio come tollerabilità.

**Risultati:** I risultati sono riportati nella tabella I, le variabili

continue sono espresse come medie dei valori e le categorie come percentuale.

**Conclusioni:** i dati dimostrano che in pazienti con ERA con inadeguata risposta a MTX un sostanziale miglioramento dei sintomi e dei segni clinici di malattia e della condizione funzionale, può essere ottenuta con il trattamento con INF alla dose di 5 mg/kg di peso corporeo ed intervallo di somministrazione di 6 settimane dopo l'induzione. una marcata diminuzione della attività di malattia (rapida e sostenuta) fino ad una condizione di bassa attività di malattia ottenuta in molti pazienti già evidente a 30 settimane con un ulteriore miglioramento a 54 settimane sembrano essere risultati molto incoraggianti. Il profilo di sicurezza e tollerabilità (nessun drop-out e nessun evento avverso severo) è stato simile a quello riportato in letteratura con la dose di 3 mg/kg di peso corporeo usata per l'Artrite Reumatoide. Pertanto IFX associato a MTX può essere considerato nell'ambito della strategia terapeutica di pazienti con ERA come precoce intervento in caso di malattia aggressiva.

**Keywords:** Infliximab, Anti TNF-alfa, Early arthritis.

Tabella I

	TJC	SJC	VES	PCR	DAS28	% ACR50	% ACR70	HAQ	% DAS<2.6	% eventi avversi
Basale	14	9	41	3.1	5.9	/	/	2.2	/	/
30 settimane	3	2	18	0.8	2.7	60	20	1.7	30	40
54 settimane	2	2	15	0.6	2.6	80	50	1.0	40	50

**GRANULOMA ANULARE IN CORSO DI TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF ALFA****P64****M. Orefice, M.G. Monaco, R. Tirri, G. Valentini***Unità Operativa di Reumatologia, Seconda Università di Napoli*

**Introduzione:** Il Granuloma anulare è un disordine della cute che occorre in bambini e adulti. È stato riportato in associazione con condizioni cliniche come traumi, malattie croniche e malattie infettive. Esistono 5 varianti cliniche riconosciute di Granuloma anulare: localizzate, generalizzate, sottocutanee, perforate e "patch". La sede più comune è la superficie estensoria delle mani, braccia, avambracci, gambe e piedi.

**Casi Clinici:** Paziente 1 - Un uomo di 62 anni affetto da Artrite Reumatoide sieropositiva long-standing con una storia anamnestica di intolleranza al trattamento con leflunomide e methotrexate per anemia e di evento avverso in corso di terapia con Etanercept per monoartrite settica al gomito sx, veniva sottoposto al trattamento con Adalimumab 40 mg s.c./2 settimane. Dopo 7 mesi di terapia con Adalimumab (intrapreso nell'aprile 2008), sviluppava neoformazioni sottocutanee di aspetto nodulare alle superfici estensorie di mani ed avambracci. I tests laboratoristici, eseguiti in occasione della comparsa della lesione cutanea, mostravano: anemia [HB10.6g/dl, sideremia 35 µg/dl (70-180)], VES 18 mm, PCR 3.35/1 mg/dl. La biopsia cutanea dimostrava un quadro istologico tipico di Granuloma anulare. L'Adalimumab, pertanto, veniva interrotto ed il paziente era trattato con corticosteroidi locali.

Paziente 2 - Una donna di 53 anni, affetta da Artrite Reumatoide nodulare sieropositiva long-standing con storia anamnestica di inefficacia al trattamento con leflunomide, era trattata con Infliximab al dosaggio di 3 mg/kg e.v. ogni 8 settimane.

Nel secondo anno di trattamento con Infliximab (intrapreso nel gennaio 2006), dopo 23 mesi di terapia, la paziente presentava lesioni eritematose cutanee anulari in regione glutea e, nel tempo, sviluppava una ulteriore lesione dalle stesse caratteristiche in regione ascellare sinistra. I tests laboratoristici, eseguiti in tale periodo, mostravano: VES 22 mm, PCR 1/12 mg/L, anticorpi anti-Peptide Ciclico Citrullinato 26,58/6,25 U/ml. La diagnosi clinica era consistente con Granuloma anulare ed era confermata dalla biopsia cutanea. Veniva, pertanto, sospesa la terapia con Infliximab e somministrata terapia steroidea sistemica (metilprednisolone 8 mg/die).

**Discussione:** In letteratura sono stati riportati dieci casi di insorgenza Granuloma anulare in corso di trattamento con biologici. Noi riportiamo due casi d'insorgenza di Granuloma anulare in pazienti affetti da Artrite Reumatoide durante il trattamento con antiTNFalfa. I due casi da noi descritti di Granuloma anulare in corso di terapia con antiTNFalfa, supportano fortemente l'associazione tra l'inibizione del TNFalfa e lo sviluppo di Granuloma anulare in alcuni pazienti. Non sono al momento precisati i fattori predittivi di tale evento avverso. Non vi sono segnalazioni in letteratura di sviluppo di Granuloma anulare nei pazienti affetti da Spondilite Anchilosante in terapia con antiTNFalfa.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Anti TNF-alfa, Granuloma anulare.*

**ARTRITE REUMATOIDE ED IMMIGRAZIONE: LA NOSTRA ESPERIENZA****P65****A. Russo<sup>1</sup>, A. Rapisarda<sup>1</sup>, G. Molino<sup>2</sup>, E. Battaglia<sup>1</sup>***<sup>1</sup>U.O.S. Reumatologia, Ospedale Garibaldi, Catania; <sup>2</sup>Pronto Soccorso, Ospedale Santa Chiara, Trento*

I dati epidemiologici sull'AR evidenziano la presenza ubiquitaria della patologia pur con distribuzione geografica diversa (elevata nel Nord Europa e negli indiani d'America). Dal primo registro sull'AR redatto da Symmons nel 1994 l'incidenza e la prevalenza della malattia risultano nettamente aumentate. L'AR colpisce oggi lo 0,5-1% della popolazione generale; diversi fattori incidono sul rilevamento precoce di tale patologia: più attenta osservazione da parte del clinico, crescente e rilevante raffinatezza della patologia clinica (indagini immunocliniche di laboratorio) e degli esami strumentali, costante informazione al MMG, primo protagonista dell'iter diagnostico.

Gli immigrati rappresentano circa il 6% della popolazione residente in Italia; negli ultimi anni la loro presenza è andata progressivamente aumentando. Dati forniti dal Ministero della Salute e dall'Assessorato Regionale Sicilia evidenziano come le patologie reumatiche non rappresentino le cause più frequenti di accesso alle cure sanitarie degli immigrati. Cause frequenti di ricovero sono le malattie infettive, dermatologiche, ginecologiche e respiratorie. Negli ultimi anni si è verificato un aumento dell'incidenza di patologie tumorali.

Nella nostra casistica abbiamo verificato come le patologie Reumatiche Autoimmuni e soprattutto l'AR negli immigrati si manifestino con maggior severità. In particolare pazienti provenienti dall'Asia e dal Nord Africa già all'esordio sviluppano manifestazioni cliniche decisamente più aggressive; frequente la comparsa di febbre con coinvolgimento poliarticolare spesso complicato da sierositi. Nella nostra esperienza ancor limi-

tata (circa 20 assistiti), abbiamo riscontrato come la malattia si sviluppi in maniera piuttosto aggressiva tanto da richiedere sin dall'esordio una terapia di combinazione con più DMARDs e con Biologici. Sempre da dati del SSN si evince come invece tra i pazienti neocomunitari (figli di immigrati nati in Italia) di età inferiore ai 16 anni l'incidenza di artrite idiopatica giovanile non sia più alta rispetto alla popolazione generale, nè presenti caratteristiche fenotipiche particolarmente aggressive all'esordio.

Quali le cause di tali differenze? Esistono fattori ambientali che condizionano la presentazione di malattia. È verosimile che fattori ambientali (virus, batteri, superantigeni, altro?) in soggetti geneticamente predisposti e naive, possano innescare una sequela di fattori immunopatogenetici responsabili della maggiore gravità. Potrebbe essere utile valutare la modalità d'esordio di malattia nei fratelli omozigoti, nati nello stesso paese ma successivamente divisi (uno di loro cresciuto nel paese d'origine l'altro in Italia) ma in Letteratura non ci sono molti dati.

Probabilmente incide la diversità di lingua, la difficoltà ad accedere per molti di essi al SSN, la mancanza di ambulatori dedicati ad extracomunitari in alcune realtà del nostro paese.

Tutto ciò determina un notevole ritardo nella formulazione della diagnosi, comorbilità conclamata e trattamento terapeutico a danno radiologico manifesto in netta contrapposizione con quanto ormai si verifica di norma per evidenziare le forme early.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Immigrazione.*

## TERAPIA CON ANTI TNF-ALFA IN DUE PAZIENTI EMOFILICI CON MALATTIE INFIAMMATORIE ARTICOLARI CRONICHE

P66

D. Melchiorre<sup>1</sup>, S. Linari<sup>1</sup>, M.L. Conforti<sup>1</sup>, F. Nacci<sup>1</sup>, G. Fiori<sup>1</sup>, F. Bartoli<sup>1</sup>, S. Bellando Randone<sup>1</sup>, M. Morfini<sup>2</sup>, M. Matucci Cerinic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Reumatologia, Firenze; <sup>2</sup>Agenzia Emofilia A.O.U.C. Careggi, Firenze

**Introduzione:** Il meccanismo a cascata con produzione di citochine e caspasi è responsabile del danno articolare nelle malattie infiammatorie articolari croniche (MIAC). Il tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) induce produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1b, IL-6, IL-10, IL-7, IL-15). Il danno articolare si realizza per riassorbimento osseo, inibizione della formazione ossea, sintesi di proteoglicani e con sintesi di metalloproteasi e prostaglandine E2. Nella patogenesi della artropatia emofilica (AE) si rilevano molte similitudini con quelle della sinovite reumatoide.

**Caso 1:** Un uomo, 49 anni, con emofilia di tipo A grave, HBV/HCV positivo, affetto da Artrite Reumatoide (AR) ed artropatia cronica di entrambe le ginocchia, i gomiti e la caviglia sn. Dal 1998 profilassi con FVIII (30U/kg, tre volte/ settimana). Nel 2002 diagnosi di AR, con dolore e tumefazione delle metacarpofalangee (MCF) e interfalangee prossimali (IFP) delle dita delle mani ed iniziata terapia con basse dosi di steroidi ed idrossiclorochina. Nel 2005 esame ecografico (US) evidenziava sinovite attiva (PD+) e versamento dei polsi, MCF e IFP delle mani. Positivita' dell anticorpo anti-peptide ciclico citrullinato (a-CCP) ad alto titolo (59,39 U/ml; N.V. <5 U/ml). Veniva iniziata terapia con anti TNF- $\alpha$  [Adalimumab (40 mg s.c. ogni 15 gg)]. Nel Dicembre 2007 il titolo di a-CCP era nella norma, non era presente sintomatologia dolorosa e US evidenziava assenza di versamento e riduzione dello spessore della membrana sinoviale dei polsi e delle mani e viene sospeso

anti-TNF- $\alpha$  per intervento chirurgico programmato. Attualmente il paziente assume basse dosi di steroidi ed idrossiclorochina con quadro clinico e sierologico in remissione.

**Caso 2:** Un giovane uomo, 24 anni, con emofilia di tipo A grave, affetto da artrite psoriasica (AP). La coxofemorale ed il gomito sn presentavano segni gravi di AE. Dal 2005 profilassi con FVIII (30 U/kg, tre volte la settimana). Nel 2007 diagnosi di AP (Cw06, B51) con comparsa di lesioni psoriasiche, dolore e tumefazione delle IFP ed IFD bilateralmente. Veniva iniziata terapia con methotrexate (MTX) (7,5 mg per os/week). Nel 2007 riacutizzazione del dolore con tumefazione delle caviglie, MTF, IFP, IFD e di Achilleo sn. Aumento dei valori di VES, PCR, IL-6 [21 pg/ml (N.V. 4,1)] e TNF- $\alpha$  [9,4 pg/ml (8,1)]. US evidenziava sinovite PD + e versamento del gomito e caviglia sn. Veniva iniziata terapia con Adalimumab (40 mg s.c. ogni 15 gg) con remissione del quadro clinico e sierologico (IL-6 and TNF- $\alpha$  risultavano nella norma). US evidenziava assenza di versamento e riduzione dello spessore della membrana sinoviale.

**Conclusioni:** Il trattamento con anti TNF- $\alpha$  blocca il meccanismo citochinico a cascata del processo infiammatorio e determina miglioramento del quadro clinico in pazienti con MIAC. L'utilizzo di questi farmaci in soggetti con AE è efficace anche in presenza di infezione con HCV.

**Keywords:** Terapia biologica, Artrite reumatoide, Emofilia.

## TORVASTATINA E MICROCIRCOLO NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E DISLIPIDEMIA

P67

R. Cimino<sup>1</sup>, S. Paravati<sup>2</sup>, S. Giancotti<sup>1</sup>, C. Pintaudi<sup>1</sup>, G. Muccari<sup>1</sup>, V. Nesticò<sup>1</sup>, S. Mazzuca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.O.C. Medicina, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; <sup>2</sup>Medico di Guardia Medica, Catanzaro

Fattori infiammatori e lipidici condividono un importante ruolo sulla disfunzione endoteliale e nella progressione del processo aterosclerotico. Recenti studi sottolineano un'accelerazione del processo aterosclerotico in corso di A.R. (Gonzales-Gay MA, 2005).

**Scopo dello Studio:** Investigare l'effetto della Torvastatina sul microcircolo periferico nei pz con A.R. e Dislipidemia.

**Materiali e Metodi:** Sono stati arruolati 25 pz (14 F-9 M, età media 38.54 $\pm$ 12.23 range 24-65 aa) affetti da A.R. e Dislipidemia. I parametri valutati sono stati: il microcircolo periferico mediante capillaroscopia, la colesterolemia e la Proteina C Reattiva all'atto del reclutamento e dopo 3 e 6 mesi di terapia con Torvastatina 40 mg/die. Come gruppo controllo è stato utilizzato un gruppo di 25 soggetti di età e sesso comparabili, in buona salute, normocolesterolemici. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a videocapillaroscopia della plica periungueale del IV dito della mano sinistra con video CAP al tempo basale e dopo test di iperemia passiva (2 minuti dopo insufflazione del manico a 80 mmHg).

**Risultati:** Abbiamo osservato le seguenti alterazioni microcircolatorie: numero dei capillari per mm: 10 $\pm$ 2 vs 15 $\pm$ 1 (gruppo controllo: C); Capillari allungati 80% vs 36% (C); Tortuosità 44% vs 8% (C); Ectasia 52% vs 32% (C); Microaneurismi 28%

vs 8% (C); Sludge A-V 56% vs 8% (C); Microemorragie 36% vs 12% (C).

Dopo 6 mesi di terapia il numero dei capillari per mm era 12 $\pm$ 1 vs 10 $\pm$ 2 al tempo zero (p NS); il numero dei capillari per mm dopo iperemia passiva era 15 $\pm$ 2 vs 11 $\pm$ 3 al tempo zero (p<0,05); la colesterolemia totale era 192 $\pm$ 14 vs 282 $\pm$ 32 al tempo zero (p<0,05); la PCR era 5.8 $\pm$ 3.7 vs 16 $\pm$ 9.2 al tempo zero (p<0,01).

La correzione dell'ipercolesterolemia con la Simvastatina ha migliorato il microcircolo periferico ed ha portato ad una significativa riduzione della Proteina C Reattiva. Tali benefici sono apparsi evidenti fin dall'ottava settimana, grazie al test dell'iperemia passiva significando una correzione della disfunzione endoteliale per l'effetto anti-angiogenico della Torvastatina.

**Keywords:** Torvastatina, Capillaroscopia, Dislipidemia.

## PERSISTENZA ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI: ESPERIENZA DI 5 ANNI IN UNA COORTE DI 210 PAZIENTI

P68

U. Massafra, M. Bizzì, F. Vacca, A. Migliore  
U.O.S. Reumatologia Ospedale San Pietro FBF, Roma

**Scopo del Lavoro:** Valutazione della persistenza al trattamento biologico anti-TNF-alfa, dell'incidenza di switch terapeutici e dei motivi dell'eventuale abbandono terapeutico.

**Materiali e Metodi:** È stato effettuato uno studio di coorte retrospettivo in cui sono stati inclusi tutti i pazienti (pz) trattati con farmaci biologici dall'aprile 2004 all'aprile 2009 presso il nostro ambulatorio di reumatologia. Per ogni paziente sono stati valutati la diagnosi, il tipo di farmaco biologico utilizzato, la durata media di terapia, l'eventuale cambio o interruzione di terapia e la motivazione.

**Risultati:** Sono stati inclusi 210 pz (142 femmine e 68 maschi). Centonove pz erano affetti da Artrite Reumatoide (52%), 44 da Spondilite Anchilosante (21%), 30 da Artrite psoriasica (14%), 25 da spondiloartrite indifferenziata (12%) e 2 da enteroartrite in M.di Crohn (1%). La durata media di terapia è risultata pari a 18 mesi: 64 pz (30%) hanno effettuato terapia per un periodo inferiore a 12 mesi, 63 pz (30%) per un periodo compreso fra 12 e 24 mesi, 42 pz (20%) per 12 mesi, 32 pz (15%) per un periodo compreso fra 24 e 36 mesi e 9 pz (4%) per un periodo fra 36 e 48 mesi. Si sono verificati 37 switch terapeutici (pari al 17% della popolazione globale trattata), di cui l'88% per mancata efficacia e il 12% per intolleranza (rush orticarioide o crisi respiratorie). Nel 69% dei casi lo switch è occorso dopo la prima molecola di anti-TNF-alfa (etanercept 30%, adalimumab 15% infliximab 24%); nel 20% (7 casi) lo switch si è verificato dopo due anti-TNF-alfa; nell'11% (4 casi) lo switch si è verificato dopo 3 anti-TNF-alfa o dopo altri biologici di se-

conda linea (rituximab). sedici pazienti sono stati avviati a terapia di seconda linea con abatacept dopo trattamento con anti-TNF-alfa ed in un caso con rituximab. Cinque pazienti hanno intrapreso terapia di seconda linea con rituximab dopo terapia con anti TNF-alfa. Lo switch terapeutico ha permesso in tutti i casi di proseguire con successo il trattamento biologico. Tredici pazienti hanno interrotto la terapia (6% del totale trattato): 6 pz in seguito a seri eventi avversi (46%), 5 per inefficacia (38%) ed 1 per remissione della malattia (8%); 1 pz è stato perso al follow-up.

**Conclusioni:** La terapia con farmaci biologici si conferma anche nella nostra esperienza, in linea con quanto riportato in letteratura, sicura ed efficace in un follow-up a medio termine. Lo switch terapeutico si dimostra utile per mantenere l'efficacia clinica e non altera il profilo di safety del trattamento.

**Keywords:** Safety, Durata terapia, Farmaci biologici.

## EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL RITUXIMAB NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

P69

L. Martin<sup>1</sup>, A. Ragno<sup>1</sup>, U. Massafra<sup>2</sup>, D. Pierangeli<sup>1</sup>, A. Silvestri<sup>1</sup>, G.L. Limiti<sup>1</sup>, A.E. Catucci<sup>1</sup>, A. Migliore<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>S.C. di Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma; <sup>2</sup>S.S. di Reumatologia, Ospedale San Pietro, Roma

Sono state selezionate 12 pazienti affette da Artrite Reumatoide secondo i criteri ARA. Tutte le pazienti erano positive per il Fattore Reumatoide e presentavano elevati livelli di Anticorpi Antipeptide Citrullinato Ciclico (Ab-CCP); tutte erano state trattate in precedenza con farmaci biologici anti-TNF-alfa e DMARDs, ma nessuna di esse aveva raggiunto un miglioramento clinico. L'età media delle pazienti era di 46 anni, tutte di sesso femminile. Le pazienti sono state trattate con Rituximab 1 gr, ripetuto dopo 15 giorni in associazione con Methotrexate 10 mg im ogni settimana.

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 necessità o meno di un secondo ciclo di terapia.

	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 12
DAS 28	5.6	5.3	2.8	2.6
CD 19(%)	13	1.3	2	8
VES	67	28	18	21

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.

Due pazienti hanno presentato una remissione completa della malattia (DAS28 <2.6) e soltanto una paziente ha avuto necessità di un nuovo ritrattamento dopo 12 mesi.

Non abbiamo trovato alcuna correlazione fra la durata di malattia, i valori di CD19 e di VES e la risposta alla terapia ( $p < 0.76$  e  $p < 0.9$  rispettivamente); invece abbiamo trovato una correlazione positiva fra i livelli di Ab-CCP e la risposta alla terapia. Il Rituximab si è dimostrato ugualmente efficace indipendentemente del 1° biologico usato in precedenza.

La nostra esperienza dimostra un'eccellente tollerabilità del Rituximab come prima scelta in seguito al fallimento di un farmaco anti-TNF alfa. Inoltre la straordinaria efficacia del farmaco lo rende molto utile dal punto di vista clinico e dal rapporto costo/beneficio.

**Keywords:** Farmaci biologici, Rituximab, Farmacoeconomia.

## USE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION: A RETROSPECTIVE DATA COLLECTION FROM 7 PATIENTS

P70

E. Pingiotti<sup>1</sup>, A.R. Giardina<sup>2</sup>, P. Cipriani<sup>1</sup>, V. Liakouli<sup>1</sup>, A. Marrelli<sup>1</sup>, F. Carubbi<sup>1</sup>, S. Alvaro<sup>1</sup>, C. Di Venanzio<sup>1</sup>, G. Triolo<sup>2</sup>, R. Giacomelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Public Health, University of L'Aquila;

<sup>2</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Palermo

**Background and Aims:** Tumor necrosis  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is a pro-inflammatory cytokine that plays a pivotal role in the host response to various types of infection or other stimuli acting both on innate and adaptive immune system. In inflammatory arthritis, chronic production of TNF- $\alpha$  promotes the inflammatory process in itself and leads to characteristic bone and cartilage destruction seen in advancing disease. Despite the effectiveness of the three TNF- $\alpha$  inhibitors (Infliximab, Etanercept, and Adalimumab) in these diseases, the safety profile of these agents in patients with hepatitis-induced liver disease, remains a concern because of risks associated with immune suppression. The study is a retrospective data collection from patients with concurrent rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) or ankylosing spondylitis (AS) and hepatitis B (HBV) on one year-treatment with anti TNF- $\alpha$ . The aim of this analysis was to examine the effect of the three different TNF- $\alpha$  antagonists (infliximab, etanercept, and adalimumab) on serum transaminases and hepatitis viral load in patients with underlying hepatitis-induced liver disease.

**Patients and Methods:** Seven patients with concurrent RA, PsA or AS and HBV hepatitis, on treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents, were included in the study. All patients had been treated with and failed a variety of DMARDs prior to treatment with an anti-TNF- $\alpha$  agent, and all the patients used TNF- $\alpha$  inhibitors in conjunction with their previous regimen of methotrexate, hydroxychloroquine, or sulfasalazine. All the patients received antiviral therapy for hepatitis B (specifically lamivudine 100 mg daily) four weeks be-

fore and during TNF- $\alpha$  inhibitors were started. Aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and viral load were used as markers of hepatic injury and disease progression, respectively, and were monitored at baseline and during the follow up period. Clinical status was assessed at baseline and every three months by using Health Assessment Questionnaire (HAQ), and Disease Activity Score 28 (DAS28) for RA, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) for PsA and AS.

**Results:** Data of 7 patients with diagnosis of RA SpA or AS and documented seropositivity for hepatitis B were retrospectively reviewed for worsening of hepatic inflammation and viral proliferation while using anti TNF- $\alpha$  agents. All the seven patients remained on anti-TNF- $\alpha$  treatment in combination with DMARDs for 12 months. One patients showed a transient elevation in AST. No significant increase in viral load was seen except two patients who showed an increase (tenfold and eightfold respectively) from baseline.

**Conclusions:** In summary, results from our retrospective study suggest that successful treatment of active inflammatory arthritis with anti anti-TNF- $\alpha$  agents in combination with antiviral therapy in patients chronically infected with HBV is possible and can be safe. However, continuous monitoring of serum transaminase and viral load is necessary throughout the treatment period.

**Keywords:** Hepatitis B, TNF-alpha, Rheumatoid arthritis.

## CHIRURGIA DELL'INSTABILITÀ CERVICALE ALTA NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: REVISIONE CRITICA DI 19 PAZIENTI TRATTATI

P71

A. Luzzati, G. Perrucchini, F. Gagliano

Istituto Ortopedica Galeazzi Centro di Oncologia Ortopedica e Ricostruttiva del Rachide, Milano

**Scopo del Lavoro:** L'instabilità e la deformità del rachide cervicale causato dall'AR è una entità ben nota che si manifesta nel 43-86% dei pazienti affetti. Di questi solo il 50% rimarrà asintomatico. La sinovite erosiva che colpisce le articolazioni può risultare in diversi tipi di sub-lussazione e associandosi alla formazione di panno, causare dolore e danno neurologico. I principali meccanismi di instabilità sono la sub-lussazione atlanto-assiale (SAA) la più frequente (50-70% dei casi), la sub-lussazione sotto-assiale (SS) e l'impronta basilare o sub-lussazione verticale (IB). Prevedere lo sviluppo dell'instabilità cervicale, e quindi porre indicazione chirurgica, rimane una decisione molto difficile ricordando che sono rari ma non eccezionali i casi in cui la malattia può evolvere fino alla tetraparesi e morte per compressione del midollo spinale.

**Materiali e Metodi:** Tra il 1998 e il 2008, 19 pazienti sono stati sottoposti ad artrodesi e stabilizzazione posteriore occipito-cervicale o cervicale alta. L'età media era di 64 anni (range 37-78), 12 femmine e 6 maschi. La sintomatologia si presentava in 8 casi con mielopatia, in 7 casi con instabilità C1-C2, dolore e radiocolopatia in 3 casi. Il follow-up varia tra 2 e 7 anni. L'instabilità atlanto-assiale era presente in 12 casi e in 6 pazienti era associata alla migrazione dell'odontoido. In 5 pazienti era presente anche la sub-lussazione sotto-assiale. Secondo la classificazione del danno neurologico di Ranawat 6 pazienti erano di grado II, 8 di grado III, 4 pazienti IV, con una media di 2.5. Nel post-operato-

rio 8 pazienti sono risultati di grado I, 10 di grado II, con una media di 1.5. In tutti i pazienti è stata eseguita una artrodesi posteriore con auto-innesto, in 7 casi C1-C2, 3 casi C0-C7, 2 casi C3-C5, 4 casi C0-C5 e 2 casi C0-T2. In nessun caso si è utilizzata la trazione Halo pre o post-operatoria.

**Risultati:** Tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento del dolore e delle funzioni neurologiche, ove compromesse, con ripresa della deambulazione anche nei pazienti paraplegici. L'intervallo tra atlante e dente è risultato ridotto dopo l'intervento e al follow-up. In un caso si è avuta una infezione superficiale con deiscenza della ferita ed in un altro si è avuta una pseudoartrosi dell'innesto, che ha richiesto una revisione chirurgica.

**Conclusioni:** L'artrodesi e stabilizzazione posteriore, atlo-assiale, occipito-cervicale o occipito-toracica rappresentano una procedura chirurgica complessa, che si pratica su un osso di scarsa qualità, sottoposto ad uso prolungato di steroidi. Tuttavia i nostri risultati clinici sono in accordo con la letteratura, soddisfacenti anche nei pazienti più anziani (oltre i 70 anni). Inoltre, gli studi con follow-up a lungo termine confermano la validità delle fusioni posteriori lunghe, occipito-toraciche, nel miglioramento del dolore e nell'autonomia quotidiana, confrontate con i trattamento conservativo.

**Keywords:** Instabilità, Rachide, Cervicale.

## I LIVELLI DI FAS/FASL E TF/FVII IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ANTAGONISTI DEL TNF

P72

S. Guiducci, F. Nacci, F. Bartoli, E. Romano, C. Ceccarelli, G. Fiori, O.M. Sacu, S. Maddali Bongi, M. Matucci Cerinic  
 Università degli Studi di Firenze

L'Artrite Reumatoide (AR) è una patologia autoimmune caratterizzata da infiammazione cronica ed una progressiva distruzione dell'articolazione. FasLigand (FasL) è una proteina transmembrana della Famiglia del TNF; FasL induce apoptosi attraverso il suo recettore di membrana Fas. Il tissue-factor (TF) serve come recettore per il fattore VII della coagulazione (FVII). Il complesso TF/FVII può innescare una reazione infiammatoria nelle articolazioni portando così ad una artrite erosiva.

**Obiettivi:** Indagare se i livelli sierici di TF, FVII, Fas e FasL possono essere target della risposta terapeutica agli antagonisti del TNF (anti-TNF) in AR.

**Metodi:** I livelli circolanti sono stati saggiati (ELISA) in 52 AR (36 donne, 16 maschi; età media: 45.7±12.2 anni). Le variabili di attività di malattia, funzionalità articolare e livelli ELISA sono stati valutati prima e dopo 3 mesi di terapia anti-TNF (32 Adalimumab e 20 Infliximab) e comparati con 40 soggetti sani. I livelli sono espressi come media ± deviazione standard (SD) e confrontati con lo Student's t-test ed il Mann-Whitney Test. Il test di correlazione di Spearman e di Pearson sono stati utilizzati per analizzare la relazione tra livelli sierici e variabili di attività di malattia (analizzati con DAS28, HAQ, PCR).

**Risultati:** Nella maggior parte dei pazienti l'attività di malattia è risultata severa, come mostrato dallo score DAS28 di 5.6±1 media ±SD, un HAQ di 3.5 di media (da 2.3 a 4.1 interquartile range) e una PCR 12mg/l (IQR: da 9 a 16). I livelli di TF sono risul-

tati più alti nell'AR rispetto ai controlli (32.92±11.09 vs 2.33±0.8 pg/ml; P<0.05), mentre il FVII non è diverso tra AR e soggetti sani (172.6±26 vs 181±33.7 ng/ml). Dopo terapia anti-TNF con Infliximab, i livelli di TF erano significativamente diminuiti (8.08±2.7 p<0.05). I livelli di Fas e FasL non sono diversi in AR e controlli (5278.44±271.1 vs 5869.09±256.1 pg/ml Fas; 56.72±20.32 vs 48.74±12.22 pg/ml FasL). Dopo terapia con Infliximab e Adalimumab, il siero di AR mostrava livelli più alti di Fas (9343.61±2356.6 p<0.01 Infliximab; 7281±1123.3 p<0.05 Adalimumab); mentre non ci sono differenze nei livelli di FasL (50.53±33.3 Infliximab; 51.47±43.5 adalimumab). I livelli di TF correlavano con l'HAQ e diminuivano significativamente dopo trattamento con Infliximab. I livelli di Fas correlavano con la PCR e DAS28 e aumentavano significativamente dopo trattamento con Infliximab e Adalimumab. Non è stata trovata associazione significativa tra il profilo della risposta terapeutica e i livelli di TF e Fas. **Conclusioni:** Il trattamento con Infliximab e Adalimumab ha portato ad aumentati livelli di Fas suggerendo un'apoptosi mediata da Fas nelle cellule sinoviali di AR. La terapia con Infliximab ri-stabilisce i livelli di TF. Questi dati suggeriscono che nei pazienti con anti-TNF, livelli più bassi di TF e livelli più alti di Fas possono essere utili per dare indicazioni sulla remissione della malattia.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Biologici, Apoptosi.

## LA REMISSIONE ULTRASONOGRAFICA (US) DIFFERISCE NELLA AR EARLY E NELLA AR LONG STANDING

P73

A. Michelutti, G. Peluso, S.L. Bosello, F. Faustini, D. Pietrapertosa, G. Zizzo, A.L. Fedele, G. D'Antona, I. Cuoghi, A. Laria, A. Zoli, G.F. Ferraccioli  
 Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Scopo del Lavoro:** Valutare la corrispondenza fra remissione clinica (EULAR e ACR) ed ultrasonografica in una popolazione di pazienti con AR early (ERA) e di lunga durata (LSRA). Identificare possibili fattori predittivi di remissione clinica e contemporaneamente ultrasonografica.

**Materiali e Metodi:** Sono stati valutati tramite Power Doppler Ultra-Sonography (PDUS) 48 pazienti ERA e 46 LSRA in remissione EULAR (DAS<1.6) per almeno tre mesi. Il 33.3% dei pazienti ERA e tutti i pazienti LSRA erano in terapia con anti-TNF. Sono state studiate sei regioni articolari di mani e polsi bilateralmente. I pazienti sono stati suddivisi in tre sottogruppi: assenza segnale PD e ipertrofia sinoviale (PD-/Sy-: "vera remissione ultrasonografica"); presenza di segnale PD e ipertrofia sinoviale (PD+/Sy+: "attivi"); assenza segnale PD, presenza ipertrofia sinoviale (PD-/Sy+: "remissione parziale"). Utilizzando una scala di valutazione semi-quantitativa è stato inoltre ottenuto uno score complessivo in scala di grigi ed in PD. I dati ultrasonografici sono stati comparati con quelli demografici, clinici ed immunologici al basale ed al momento della valutazione ecografica.

**Risultati:** Nonostante la remissione DAS, 20 (41.7%) pazienti ERA e 14 (30.4%) LSRA presentavano segnale PD. 21(43.8%) pazienti ERA presentavano una vera remissione ultrasonografica (PD-/Sy-) rispetto a 8 (17.4%) LSRA (p=0.007); d'altra parte, 24 (52.2%) pazienti LSRA presentavano una remissione ultrasonografica "parziale" (PD-/Sy+) rispetto a 7 (14.6%) ERA. Il 56.2% dei pazienti ERA ed il 50.0% dei pa-

zienti LSRA soddisfacevano anche i criteri di remissione ACR e presentavano segnale PD rispettivamente nel 14.8% e 8.7% dei casi. Nel gruppo ERA i pazienti PD- differivano dai pazienti PD+ per età (52.3±13.0 vs 56.3±14.0, p=0.04), livelli di anti-CCP (ACPA) al basale (48.9±49.4 vs 21.7±37.2, p=0.001) e positività ACPA (76.2% vs 45%, p=0.03). Non vi erano differenze nelle caratteristiche cliniche e nel trattamento al basale e dopo tre mesi di follow-up fra pazienti ERA ACPA positivi o negativi. Considerando la popolazione complessiva PD negativa, fra pazienti con e senza ipertrofia sinoviale (Sy+ vs Sy-) è stata riscontrata una differenza significativa nella durata di malattia (73.1±81.1 vs 36.0±52.9, p=0.008) e nei valori di PCR al basale (23.9±27.9 vs 15.4±22.7, p=0.05). Nei pazienti LSRA senza segnale PD, i pazienti Sy+ avevano valori di DAS al basale più elevati rispetto ai pazienti Sy- (3.7±1.0 vs 2.7±0.8, p=0.01). All'analisi multivariata, la "vera" remissione ultrasonografica (PD-/Sy-) e l'assenza di segnale PD erano associate ad una minore durata di malattia all'inizio del trattamento (OR:7.6; 95%CI: 2.3-25.8, p=0.001 e OR:15.0; 95%CI: 4.9-45.7, p<0.0001, rispettivamente), dato confermato anche nei pazienti in remissione ACR (OR:7.7; 95%CI: 2.0-29.5, p=0.003).

**Conclusioni:** Il trattamento precoce dei pazienti con ERA, anche in presenza di fattori prognosticamente negativi (positività ACPA e alti livelli di PCR al basale), consente di raggiungere una "vera" remissione (clinica ed ultrasonografica).

**Keywords:** Artrite reumatoide, Ultrasonografia, Remissione.

## EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL RITUXIMAB IN MONOTERAPIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE REFRATTARIA AI FARMACI ANTI-TNF

P74

M. Giunti, L. Belletti, G. Sandri, M.T. Mascia, F. Lumetti, C. Ferri

Cattedra e U.O. di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

**Scopo del Lavoro:** Nei pazienti con Artrite Reumatoide il Rituximab (anti-CD20) va utilizzato, secondo la scheda tecnica, in associazione con Methotrexate (MTX). Il trattamento con Rituximab in monoterapia sembra essere comunque efficace, anche se l'entità e la durata della risposta clinica risulterebbero minori rispetto al trattamento combinato (Rituximab + MTX). Talvolta, però, pazienti che non hanno risposto alla terapia con anti-TNF $\alpha$  (per inefficacia e/o per effetti indesiderati), possono aver contemporaneamente sviluppato eventi avversi anche al trattamento con methotrexate e, pertanto, non è proponibile intraprendere la terapia combinata. Vista l'esperienza del nostro centro nell'utilizzo del Rituximab in monoterapia nei pazienti con sindrome crioglobulinemica, abbiamo verificato l'efficacia e la tollerabilità di questo approccio terapeutico in un gruppo di pazienti con Artrite Reumatoide attiva refrattaria ad almeno 2 farmaci anti-TNF $\alpha$  e che non avevano tollerato il Methotrexate.

**Materiali e Metodi:** Dal dicembre 2006 ad oggi, presso il nostro Servizio di Reumatologia, sono state trattate con Rituximab in monoterapia 8 pazienti tutte di sesso femminile, con un'età media di 69 anni (range 62-77) e una durata media di malattia di 17 anni (range 8-31). Le pazienti avevano già effettuato terapia con farmaci anti-TNF $\alpha$  (in media 2,5 farmaci per paziente), sospesi alcuni per insorgenza di effetti collaterali, altri

per inefficacia. In tutti i casi non era possibile utilizzare il Methotrexate per precedenti eventi avversi. In 3 delle 8 pazienti trattate è stato ritenuto utile un secondo ciclo di infusione ad un intervallo variabile da 9 a 10 mesi (media 9,3).

**Risultati:** In tutti i pazienti non si sono verificati eventi avversi durante e nei giorni successivi al trattamento infusivo. In 6 degli 8 pazienti trattati si è osservato un miglioramento clinico e/o degli indici di flogosi a distanza di 2-4 mesi dalla terapia, mentre in 2 casi il farmaco si è dimostrato inefficace. Nei 3 pazienti in cui si è verificata una perdita di efficacia, con riattivazione della malattia dopo 9-10 mesi, un secondo ciclo con Rituximab ha permesso di ottenere una risposta clinica del tutto sovrapponibile a quella iniziale, sempre in assenza di eventi avversi. In 2 dei 3 pazienti ritrattati, il secondo ciclo infusivo si è dimostrato ancor più efficace del primo. In tutti i casi si è osservata una riduzione dei valori del fattore reumatoide (negativizzazione in 2 pazienti), senza però riduzione del titolo degli anticorpi anticitrullina.

**Conclusioni:** Queste ossevizioni preliminari suggeriscono che il trattamento dell'Artrite Reumatoide con Rituximab possa essere considerato efficace e ben tollerato anche in monoterapia.

**Keywords :** Artrite reumatoide, Rituximab, Monoterapia.

## VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELL'IMPEGNO TENDINEO DELLE MANI NELLA ARTRITE REUMATOIDE

P75

L. Di Geso<sup>1</sup>, A. Gabba<sup>2</sup>, E. Filippucci<sup>1</sup>, M. Tardella<sup>1</sup>, F. Salaffi<sup>1</sup>, W. Grassi<sup>1</sup><sup>1</sup>Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN);<sup>2</sup>Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari

**Scopo del Lavoro:** Nonostante l'ecografia sia stata indicata quale metodica di riferimento nello studio dei tendini, la quasi totalità degli studi eseguiti in pazienti con artrite reumatoide (AR) ha avuto come obiettivo principale la valutazione dell'impegno articolare (1). Il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di definire la prevalenza e la distribuzione dell'impegno tendineo a livello di mani e polsi in pazienti affetti da AR, fornendo una dettagliata descrizione delle anomalie morfologiche e della perfusione dei tessuti esaminati.

**Materiali e Metodi:** Un reumatologo esperto ha effettuato un esame obiettivo completo ed ha calcolato il DAS 28 e l'HAQ in 90 pazienti affetti da AR, secondo i criteri ACR. Lo studio ecografico è stato condotto con un ecografo My Lab 70 XVG (Esaote - Biomedica, Genoa, Italia) dotato di una sonda lineare ad alta frequenza 6-18 MHz. Gli esami ecografici sono stati eseguiti a livello dei seguenti tendini: flessore lungo del pollice, flessori superficiale e profondo del II, III, IV e V dito (a livello del canale carpale e delle dita), flessore radiale del carpo, estensori del carpo e delle dita della mano a livello dei sei canali osteofibrosi del dorso del polso. I seguenti rilievi patologici sono stati oggetto di studio: distensione della guaina tendinea per la presenza di effusione e/o proliferazione sinoviale, segnale power Doppler intra- e/o peri-tendineo, alterazione focale della normale ecostruttura fibrillare, rottura tendinea parziale o completa.

**Risultati:** Sono stati valutati un totale di 5400 tendini e 2340

guaine tendinee. La presenza di tenosinovite è stata rilevata in almeno un distretto anatomico in 44 (48.8%) dei 90 pazienti arruolati. Segni ecografici indicativi di una tenosinovite dei tendini flessori e degli estensori sono stati individuati rispettivamente in 142 (6.1%) e 51 (2.2%) distretti. Una alterazione della ecostruttura fibrillare è stata rilevata in almeno un tendine in 39 (5.4%) dei 90 pazienti, con un impegno focale, una rottura parziale ed una rottura totale rispettivamente in 294 (5.4%), 14 (0.3%) e 3 (0.06%) dei 5400 tendini studiati. Le sedi più frequentemente interessate da flogosi e/o danno tendineo sono state i tendini dei flessori del II, III e IV dito a livello del tratto "digitale" ed il tendine dell'estensore ulnare del carpo in corrispondenza della testa dell'ulna.

**Conclusioni:** I risultati del presente studio indicano che è stato possibile individuare la presenza di segni ecografici di tenosinovite a livello di mani e polsi in una alta percentuale di pazienti (quasi il 50%). I tendini più frequentemente interessati da un danno strutturale sono stati quelli con la più alta prevalenza dell'impegno flogistico.

### Bibliografia

1. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 969-76.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Ecografia con Power-Doppler, Tendini.

## PROPRIETÀ PSICOMETRICHE DI UN INDICE COMPOSITO DI ATTIVITÀ DI MALATTIA DENOMINATO PRO-CLARA (PATIENT REPORTED OUTCOMES - CLINICAL ARTHRITIS ACTIVITY) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE. DATI PRELIMINARI DELLO STUDIO NEW INDICES

P76

F. Salaffi<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, G. Varcasia<sup>2</sup>, G. Pomponio<sup>3</sup>, F. Mozzani<sup>4</sup>, R. Scarpa<sup>5</sup>, A. Maier<sup>6</sup>, N. Romeo<sup>7</sup>, A. Migliore<sup>8,9</sup>, M. Scarpellini<sup>10</sup>, B. Laganà<sup>8</sup>, per il Gruppo di Studio New Indices\*

<sup>1</sup>Clinica Reumatologica-Università Politecnica delle Marche, Ancona; <sup>2</sup>U.O.S. di Reumatologia, A.S.P. di Cosenza; <sup>3</sup>Istituto di Clinica Medica, A.O.U. Ospedali Riuniti, Ancona; <sup>4</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma; <sup>5</sup>Area Funzionale di Reumatologia e Riabilitazione Reumatologica, A.O.U. Federico II, Napoli; <sup>6</sup>Ospedale Centrale, Bolzano; <sup>7</sup>Struttura Dipartimentale di Reumatologia, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo; <sup>8</sup>Università La Sapienza II Facoltà-Cattedra di Immunologia e Reumatologia, Roma; <sup>9</sup>U.O.S. di Reumatologia Ospedale S. Pietro FBF, Roma; <sup>10</sup>U.O. Reumatologia-Ospedale G. Fornaroli, Magenta (MI)

**Scopi:** Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le proprietà psicomeriche di un nuovo indice composito di attività di malattia, costituito da tre misure di outcome (derivate dal core set dell'American College of Rheumatology - ACR), denominato PRO-CLARA (Patient Reported Outcomes - CLinical Arthritis Activity), con l'obiettivo di rendere facile e rapida la valutazione del paziente affetto da artrite reumatoide (AR) nella pratica clinica.

**Pazienti e Metodi:** 196 pazienti (83,1% donne, con una età media di 56,7±12,1 anni ed una durata di malattia di 5,1±5,9 anni) in fase di moderata/elevata attività di malattia, in trattamento con farmaci anti-reumatici convenzionali (DMARDs) e candidati al trattamento con anti-TNF-alfa hanno accettato di partecipare a questo studio multicentrico. Per la valutazione delle proprietà psicomeriche dell'indice la popolazione è stata confrontata con un gruppo composto da 247 pazienti (80,1% donne, con una età media di 58,1±11,2 anni ed una durata di malattia di 6,2±6,6 anni), in trattamento con DMARDs e/o biologici in fase di remissione o minimal disease activity (MDA). Tutti i pazienti hanno completato il PRO-CLARA, costituito da una misura della disabilità funzionale, ROAD (Recent-Onset Arthritis Disability) (0-10), da un indice di autovalutazione del dolore articolare (0-10), derivato dal Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) (0-10) e dallo stato generale di salute (GH) (0-10). Il punteggio del PRO-CLARA è calcolato dal valore medio delle tre misure ed è compreso fra 0 (nessuna attività) e 10 (massima attività).

I punteggi ottenuti sono stati comparati con quelli dei seguenti indici compositi: CLARA (CLinical Arthritis Activity), Disease Activity Score-28 (DAS28), Simple Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) e Mean

Overall Index for RA (MOI-RA). Sono stati, inoltre, testati due altri indici compositi: il RADAI e il Routine Assessment of Patient index data 3 (RAPID3).

**Risultati:** Il PRO-CLARA ha dimostrato una elevata consistenza interna (coefficiente alpha di Cronbach di 0,893) ed una struttura monofattoriale all'analisi delle componenti principali (% di varianza del 84,2%). Lo studio delle matrici di correlazione ha evidenziato una elevata validità concorrente rispetto agli altri indici compositi. L'analisi delle aree sottese alle curve caratteristiche operative (curve ROC) evidenzia una sovrapponibile validità discriminante rispetto agli altri indici. Ai cut-off point di 3.3 e 2.1 vengono soddisfatti i criteri di MDA e di remissione, rispettivamente.

**Conclusioni:** Lo studio conferma le buone proprietà psicomeriche del PRO-CLARA. L'omissione della conta delle 28 articolazioni tumefatte non comporta alcuna perdita di validità ed affidabilità. Tale indice si propone, pertanto, come facile e rapido strumento di valutazione e monitoraggio dei pazienti con AR.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Pro-Clara, Studio New Indices.

*Questo studio è stato sponsorizzato da Wyeth Pharmaceutical Italia.*

\*F. Salaffi (Jesi - AN); B. Laganà (Roma); G. Varcasia (Normanno - CS); G. Pomponio (Ancona); F. Mezzani (Parma); R. Scarpa (Napoli); A. Maier (Bolzano); N. Romeo (Cuneo); A. Migliore (Roma); M. Scarpellini (Magenta - MI); S.M. Corsaro (Napoli); M. Pucceddu (Iglesias - CA); R. Foti (Catania); M. Rotondi (Velletri - Roma); B. Marasini (Rozzano - MI); G.F. Ferraccioli (Roma); N. Malavolta (Bologna); L. Saladini (Arezzo); M. Cimmino (Genova); S. Bombardieri (Pisa); A. Ricioppo (Vimercate - MI); G. Triolo (Palermo); M.T. Mascia (Modena); G. Minisola (Roma); K. Botsois (Montebelluna - TV); R. Pellerito (Torino); A. Noto (Cosenza).

## RUOLO DEL COLOR-POWER DOPPLER E DELL'INDAGINE SPETTRALE NELLA VALUTAZIONE DELLA VASCULARIZZAZIONE INTRA-ARTICOLARE DI MANI E POLSI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E NEI SOGGETTI SANI DI CONTROLLO

P77

M. Carotti<sup>1</sup>, F. Salaffi<sup>2</sup>, A. Ciapetti<sup>2</sup>, S. Gasparini<sup>2</sup>, J. Morbiducci<sup>1</sup>, L. Bartolucci<sup>1</sup>, G.F. Ferraccioli<sup>1</sup>, G.M. Giuseppetti<sup>1</sup>, W. Grassi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiologia Clinica, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

<sup>2</sup>Clinica Reumatologica, Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

<sup>3</sup>Divisione di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Scopi:** Gli scopi dello studio sono stati quelli di valutare e caratterizzare la presenza dei segnali di flusso mediante color-power Doppler a livello di mani e polsi in pazienti con artrite reumatoide (AR) e nei soggetti sani di controllo e di definire il cut-off point degli indici di resistenza (IR) all'indagine spettrale.

**Pazienti e Metodi:** 43 pazienti con AR (di cui 14 con una durata di malattia inferiore ad 1 anno), in trattamento con

DMARDs e/o farmaci biologici e 43 soggetti sani di controllo sono stati sottoposti ad esame ecografico, color-power Doppler e indagine spettrale.

In tutti i pazienti e nei soggetti di controllo sono stati studiati i polsi e la seconda e terza articolazione metacarpo-falangea (MCF) di entrambe le mani e l'interfalangea prossimale (IFP) del secondo e terzo dito, bilateralmente. L'IR è stato calcolato allo scopo di definire il cut-off point discriminante fra flusso

normale e patologico. Il calcolo dell'area sottesa alle curve operative caratteristiche (curve ROC) è stato utilizzato per valutare la performance della metodica.

**Risultati:** Nell'AR i segnali di flusso sono stati evidenziati in 190 delle 430 articolazioni valutate (44,2%), rispettivamente 111 nei polsi, 49 nelle MCF e 30 nelle IFP. I soggetti di controllo mostravano evidenti segnali di flusso in 45 delle 430 articolazioni valutate (10,5%): 39 a livello dei polsi, 5 nelle MCF e 1 nelle IFP.

Relativamente all'indagine spettrale si è rilevata una elevata concordanza intra e inter-osservatori (kappa 0,82 e 0,89, rispettivamente).

Il valore medio dell'IR è risultato pari a  $0,72 \pm 0,06$  e  $0,86 \pm 0,06$ , rispettivamente nei pazienti con AR e nel gruppo di controllo ( $p < 0,01$ ).

Una differenza statisticamente significativa dell'IR è stata evidenziata fra i pazienti con AR di recente insorgenza e quelli con più lunga durata di malattia ( $0,71 \pm 0,05$  vs  $0,74 \pm 0,07$ ;  $p < 0,01$ ). Al cut-off point  $< 0,79$  la sensibilità è risultata pari all'89,6% e la specificità pari al 78,8% (rapporto di verosimiglianza positivo = 4,22).

**Conclusioni:** L'esame color-power Doppler e l'indagine spettrale appaiono di notevole utilità nell'evidenziare e nel caratterizzare la vascolarizzazione intra-articolare nei pazienti con AR. Il calcolo dell'IR rappresenta una utile integrazione nella valutazione della remissione strumentale dell'AR.

**Keywords:** *Artrite reumatoide, Ecocolor-power Doppler, Neoangiogenesi.*

## L'AMBULATORIO DELLA "EARLY ARTHRITIS": L'ESPERIENZA DI BARI

P78

M. Forte<sup>1</sup>, M.G. Anelli<sup>1</sup>, A.V. De Marino<sup>1</sup>, N. Carrozzo<sup>1</sup>, I. Vorzakova<sup>1</sup>, L. Albanese<sup>1</sup>, C. Scioscia<sup>1</sup>, M. Covelli<sup>1</sup>, V. Grattagliano<sup>1</sup>, M. Tampoia<sup>2</sup>, F. Iannone<sup>1</sup>, G. Lapadula<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DiMIMP, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Bari; <sup>2</sup>U.O. Patologia Clinica I, Ospedale Policlinico di Bari

**Scopo del Lavoro:** La "early arthritis clinic" (EAC) offre una precoce valutazione di quei pazienti con segni e sintomi di artrite e che potenzialmente potrebbero sviluppare l'AR. Nella nostra U.O. abbiamo attivato un ambulatorio specifico (EAC) che avesse come obiettivo la diagnosi ed il trattamento di pazienti con EA e, tramite l'individuazione degli indicatori prognostici di malattia, la previsione dell'outcome.

**Materiali e Metodi:** Da Gennaio 2007 a Maggio 2009, nel nostro ambulatorio sono stati arruolati 79 pazienti con EA (60 femmine; 19 maschi; età media 44,8 anni; durata media dei sintomi 12,6 mesi), inviati dal medico di medicina generale, informati degli obiettivi della EAC mediante distribuzione di lettere informative circa gli elementi essenziali che supportano il sospetto clinico dell'artrite. È stato creato un numero di telefono dedicato all'EAC ed è stata, inoltre, data la possibilità al paziente di avere rapido accesso al laboratorio centrale del Policlinico con possibilità di eseguire in brevissimo tempo i prelievi necessari per accedere all'EAC. Giunto all'EAC il paziente viene sottoposto ad una serie di esami clinici, laboratoristici e strumentali. Alla luce di tali esami viene esclusa o posta diagnosi di AR con successiva stadiazione e definizione dell'aggressività. Il paziente viene avviato al trattamento farmacologico e sottoposto a follow-up ogni tre mesi (sino alla remissione clinica) e quindi ogni sei mesi.

**Risultati:** Dei 79 pazienti: 17 (22%) hanno diagnosi di AR di cui due persi al follow-up; 3 (4%) di artrite psoriasica (APs); 28 (35%) di artrite non differenziata (UA), di cui 5 persi al follow-up; 20 (25%) di entesoartrite di cui 4 persi al follow-up; 4

(5%) di spondiloartrite, di cui 1 perso al follow-up; 7 (9%) altre diagnosi. Dei 15 pz con AR 3 sono in trattamento con DMARDs, 9 con biologico e DMARDs, 1 con biologico e steroide a basso dosaggio, 2 senza terapia. Dei pz con AR 11 (73%) sono in remissione, 2 (13%) hanno bassa attività di malattia, 1 (7%) ha moderata attività di malattia e 1 (7%) ha alta attività di malattia. Dei 3 pz con APs 2 sono in trattamento con DMARDs e biologico, 1 in trattamento con DMARDs. Dei pazienti con Aps 2 (67%) sono in remissione e 1 (33%) ha una bassa attività di malattia. Dei 16 pz con entesoartrite 13 sono in trattamento con DMARDs, 1 con biologico e DMARDs, 1 solo biologico, 1 senza terapia. Di questi 8 pz (50%) sono in remissione, 6 (37%) hanno moderata attività di malattia e 2 (13%) bassa attività di malattia. Delle 3 spondiloartriti 1 è in trattamento con DMARDs e 2 con biologico e DMARDs. Queste sono tutte (100%) in remissione. Delle 23 UA 2 sono in trattamento con biologico, 15 con DMARDs, 2 con DMARDs e biologico, 4 senza terapia.

Tra le UA 14 (61%) sono in remissione, 2 (9%) hanno bassa attività di malattia, 6 (26%) hanno moderata attività e 1 (4%) ha alta attività di malattia.

**Conclusioni:** L'osservazione della nostra coorte di pazienti con EA conferma i dati della letteratura sull'utilità di un trattamento precoce e di come la valutazione e lo stretto monitoraggio dei pazienti con EA sembri cruciale per l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche.

**Keywords:** *Early Arthritis Clinic, Early Arthritis, AR.*

## IN VIVO ANALYSIS OF THE NEOANGIOGENIC PROCESSES AND LEUKOCYTE TRAFFICKING OCCURRING AT THE EARLIEST PHASES OF DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL MODEL OF ANTIGEN-INDUCED ARTHRITIS

P79

F. Fischetti<sup>1</sup>, D. De Nardo<sup>1</sup>, P. Durigutto<sup>2</sup>, R. Carretta<sup>1</sup>, P.L. Meroni<sup>3</sup>, F. Tedesco<sup>2</sup><sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Neuroscienze Clinico-Sperimentali, Università di Trieste;<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Trieste; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano

Aim of our study was to establish a methodological procedure suitable for visualizing in vivo the occurrence of microvascular modifications, as well as for analyzing the degree of leukocyte trafficking, in the course of the early phases of an antigen-induced model of experimental arthritis (AIA).

**Methods:** AIA was induced in the right knee joint of 15 wistar male rats. In this model, an acute phase of arthritic reaction, with further longer lasting smoulder synovitis, is commonly observed. At different time points, up to 10 days after arthritis induction, anesthetized rats underwent surgical preparation for the in vivo visualization of sub-patellar tendon synovial joint tissue, by using a videomicroscopy device suitable for analogic-digital conversion of videoimages. Microvessels shapes and diameters, and the interplay between leukocytes and endothelial cells, were analyzed respectively by intravenously injecting FITC-labelled bovine serum albumin or acridine orange, at pre-established concentrations. The animals were further sacrificed in order to assess synovial fluids contents of cells and cytokines, as well as for histomorphology analysis.

**Results:** Our results showed that, differently to what observed in the synovial tissues of non arthritic contra-lateral joint, in the arthritic joints a significantly increased total number of microvessels ( $p < 0,01$ ) was observed already after the third day of disease. This feature showed to be persistently evident along the entire period of clinical follow-up, with statistically significant differences which were confirmed up to the 10th day of established arthritis. After selecting a cut-off diameter of 20 $\mu$ m, as

a marker for capillary vessels, it was evident that in the arthritic tissue a higher degree of vessels with diameter lower than 20 $\mu$ m was evidently detectable, reaching a peak number at the 5th day after arthritis induction, while no differences were found in number of higher diameter vessels, between the healthy and the arthritic tissues.

In agreement with the hypothesis of synovitis-related newly produced microvessels, morphologically deranged vessels, with branched and irregular patterns, were observed in the arthritic joints. Stable adhesion of fluoresceinated leukocytes to the endothelial layer of synovial microvessels was significantly increased ( $25 \pm 3$  vs  $9 \pm 5$  cells/200  $\mu$ m;  $p < 0,01$ ) soon after the 1st day of induced arthritis, and this difference further increased with a peak level at the 5th day after arthritis induction. Accordingly, a markedly increase of either transient tethering between fluoresceinated leukocytes and endothelium in synovial tissue, and the concentration of infiltrating leukocytes, were found in the newly developed arthritic conditions.

**Conclusion:** Our data originally describe in vivo the pattern of development of newly expressed microvessels, and the interplay between leukocytes and endothelial cells at these levels, in the early evolving phases of experimental arthritis. This experimental approach could therefore contribute to some better evaluations of arthritis-related molecular pathogenic mechanisms and vascular-targeted therapeutic interventions.

**Keywords:** Synovitis, Neoangiogenesis, Leukocyte trafficking.

## UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE ARTRITI IN ETÀ PEDIATRICA. È SUFFICIENTE L'ESAME CLINICO PER UNA CORRETTA CLASSIFICAZIONE?

P80

G. Filippou, L. Cantarini, I. Bertoldi, B. Frediani, M. Galeazzi

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

**Introduzione:** Le artriti in età pediatrica nascondono numerose insidie in fase di diagnosi e la loro corretta classificazione è una sfida per il Reumatologo. La maggior parte delle artriti giovanili soddisfano i criteri classificativi dell'ILAR che ha raggruppato sotto il termine di Artrite Idiopatica Giovanile un numero di patologie caratterizzate da artrite cronica. Rimangono comunque alcune forme di artrite che non rientrano tra i criteri classificativi e vengono definite come "altre". Una corretta classificazione dell'artrite quindi, è fondamentale per definire la prognosi e la terapia. È stato dimostrato negli adulti che l'esame ecografico ha una maggiore sensibilità rispetto all'esame clinico nell'evidenziare versamento e sinovite articolare. Inoltre l'esame ecografico è veloce da eseguire, innocuo, facilmente ripetibile e quindi particolarmente indicato allo studio dei bambini.

**Obiettivo:** Valutare la prevalenza di versamento e sinovite in bambini con sospetta artrite e confrontarlo con l'esame clinico.

**Pazienti e Metodi:** Abbiamo arruolato nel nostro studio 17 bambini (12 maschi, età media 8 anni, range 1,5-15 anni) giunti nel nostro ambulatorio di Reumatologia Pediatrica per so-

spetta artrite per la presenza di dolore e/o tumefazione ad una o più articolazioni che durava da più di 2 settimane. Tutti i bambini sono stati sottoposti ad esame ecografico a 44 articolazioni (MCF, IFP, polsi, gomiti, spalle, anche, ginocchia, caviglie, MTF, temporo-mandibolari) valutando la presenza di versamento e/o sinovite. Lo stesso giorno un reumatologo esperto in reumatologia pediatrica ha eseguito l'esame clinico alle stesse articolazioni. I due operatori hanno eseguito gli esami in cieco.

**Risultati:** Delle 748 articolazioni esaminate, l'ecografia ha evidenziato versamento in 38 mentre l'esame clinico in 25. 53 articolazioni erano dolenti ma in assenza di sinovite all'ecografia. Solo 10 delle 63 articolazioni dolenti (16%) presentavano effettivamente segni di infiammazione all'ecografia. Inoltre 15 delle 25 articolazioni che apparivano tumefatte all'esame clinico non risultavano coinvolte all'ecografia. In 1 caso si osservava edema sottocutaneo della mano che ha reso difficile la valutazione delle sottostanti articolazioni. In un caso è stata riscontrata una lieve tenosinovite degli estensori del carpo ed in un altro era presente versamento nella sottoastragala e non

nella tibio-tarsica. In 8 casi l'ecografia ha messo in evidenza un maggior numero di articolazioni coinvolte rispetto all'esame clinico. In 5 casi l'esame ecografico ha evidenziato la presenza di versamento là dove l'esame clinico evidenziava solo dolorabilità ma non tumefazione.

**Conclusioni:** L'ecografia ha messo in evidenza un numero maggiore di articolazioni colpite rispetto all'esame clinico. Alcuni bambini lamentavano dolore ad articolazioni che non sono risultate interessate da un processo artrite all'ecografia. Considerando che i criteri classificativi si basano anche sul numero delle articolazioni coinvolte, l'ecografia deve essere eseguita sempre nei bambini con sospetta artrite anche alle articolazioni apparentemente sane.

**Keywords:** *Ecografia, Artrite idiopatica giovanile, Reumatologia pediatrica.*

## EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-TNF ALPHA NEL TRATTAMENTO DI ADOLESCENTI E GIOVANI-ADULTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG): ESPERIENZA DELL'UNITA' DI TRANSIZIONE

P81

F. Nacci, G. Fiori, S. Alari, S. Bellando Randone, S. Capannini, F. Bartoli, F. Porta, F. Falcini, M. Matucci Cerinic  
Dipartimento di Biomedicina, Unità di Reumatologia, Ambulatorio di Transizione, Università di Firenze

**Introduzione:** Gli anti-TNF-alpha si sono dimostrati efficaci e sicuri nel trattamento dei pazienti affetti da AIG.

**Scopo dello Studio:** Valutare la sicurezza e l'efficacia degli anti-TNF alpha in una coorte di adolescenti e giovani adulti affetti da AIG afferenti all'Unità di Transizione del Dipartimento di Reumatologia.

**Pazienti e Metodi:** Presso il centro sono seguiti 180 pazienti affetti da AIG, di cui 26 (20 F e 6 M, età media 23 anni - range 14-25 anni, età media all'esordio 7.92 anni-range 1 a 15) attualmente in terapia con farmaci biologici. Dei 26 pazienti, 1 è affetto da AIG sistemica, 11 da AIG poliarticolare (9 RF-, 1 RF+), 8 oligoarticolare, (6 persistente e 2 estesa), 2 psoriasica e 4 entesite-artrite HLA B 27+. Quindici pazienti sono in trattamento con Infliximab [IFX] (5 mg/kg ogni 30-90 giorni), 3 con Adalimumab [ADA] (40 mg s.c. ogni 2 settimane) e 8 con Etanercept [ETA] (25 mg s.c. 2 volte a settimana). Il MTX è il farmaco di fondo più comunemente utilizzato, sia da solo che in associazione con un altro DMARDs.

L'efficacia è stata valutata con il DAS 28, a tempo 0, 6 mesi e 12 mesi negli anni successivi.

La sicurezza è stata indagata valutando ad ogni visita il riscontro di eventi avversi (EA) riportati dal paziente, l'esame clinico e gli esami ematici.

**Risultati:** Il valore medio del DAS ha mostrato un rapido decremento nei primi 6 mesi di terapia (da 4.19 a 2.19) che si è mantenuto costante negli anni successivi (range: 1.81-2.25). So-

no stati osservati 69 casi di EA moderati nel gruppo in trattamento con IFX, 4 nel gruppo con ADA e 18 con ETA. Nel gruppo in terapia con IFX sono stati registrati 5 eventi avversi gravi che hanno portato alla sospensione definitiva del farmaco (3 infezioni gravi e 2 reazioni infusionali).

Tre pazienti hanno sviluppato un'uveite severa e 3 degli 8 pazienti con AIG oligoarticolare, hanno avuto una riacutizzazione dell'uveite.

**Conclusioni:** Gli eventi avversi di più frequente riscontro sono state le infezioni; nella maggior parte dei casi infezioni del tratto respiratorio superiore, genitourinario o gastrointestinale, risoltesi dopo temporanea sospensione della terapia biologica e adeguato trattamento antibiotico.

Dalla nostra esperienza, i farmaci anti-TNF-alpha hanno confermato la loro efficacia nel trattamento degli adolescenti e giovani adulti affetti da AIG, con un buon profilo di sicurezza.

Tuttavia, a differenza dei pazienti pediatrici, gli adolescenti ed i giovani adulti richiedono una particolare attenzione per quanto riguarda lo stile di vita. Molti di loro, nella nostra esperienza, fumano e bevono aumentando il rischio di infezioni. Nelle giovani donne, inoltre, è raccomandata una maggiore sensibilizzazione verso i mezzi contraccettivi e la gravidanza.

**Keywords:** *Artrite idiopatica giovanile, Anti-TNF-alfa, Transizione.*

## STUDIO DEL POSSIBILE RUOLO PREDITTIVO DEL POLIMORFISMO -174G/C DEL PROMOTORE DELL'IL-6 NEI CONFRONTI DELLA RISPOSTA AL RITUXIMAB IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE

P82

M. Fabris<sup>1</sup>, L. Quartuccio<sup>1</sup>, S. Sacco<sup>1</sup>, M. Benucci<sup>2</sup>, M. Saracco<sup>3</sup>, F. Atzeni<sup>4</sup>, P. Morassi<sup>5</sup>, M.A. Cimmino<sup>6</sup>, C. Fabro<sup>1</sup>, M. Bolzan<sup>1</sup>, R. Pellerito<sup>3</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>, M. Cutolo<sup>6</sup>, S. De Vita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Reumatologia, DPMS, Università di Udine; <sup>2</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze;

<sup>3</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino; <sup>4</sup>Clinica di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano;

<sup>5</sup>Medicina Interna, Ospedali Riuniti di Trieste; <sup>6</sup>Clinica di Reumatologia, Università di Genova

**Scopo del Lavoro:** Visto l'elevato costo della terapia con rituximab (RTX) e la crescente lista di nuovi farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), appare sempre più necessario individuare marcatori biologici in grado di predire la risposta per la scelta del biologico potenzialmente più efficace nel singolo paziente.

L'IL-6, citochina chiave nella patogenesi dell'AR, svolge una funzione essenziale nell'ambito della proliferazione B cellulare (1).

Pertanto la sua espressione, regolata dall'assetto genico in posizione -174 (2), potrebbe essere coinvolta nei meccanismi di resistenza alla terapia B depletiva con RTX.

In questo studio abbiamo analizzato il polimorfismo -174G/C del promotore dell'IL-6, quale potenziale marcatore di efficacia del RTX in una estesa casistica italiana di pazienti con AR.

**Materiali e Metodi:** Lo studio è stato condotto in modo retrospettivo su 115 pazienti con AR trattati con RTX presso 5 differenti Centri Reumatologici Italiani (97F/18M; età media: 61.1±12.8 anni; durata media di malattia: 14.4±10.9 anni; periodo di follow-up medio dopo RTX: 18.7±18.4 mesi, range 6-107).

Novantaquattro pazienti (81.7%) erano FR positivi, 87 (75.6%) anti-CCP positivi. Tutti i pazienti sono stati trattati con RTX (1g x2, 0-15 giorni; in monoterapia o in combinazione con DMARDs).

Quale principale time-point per la valutazione dell'efficacia della terapia è stata scelta la fine del sesto mese dopo la prima infusione di RTX.

L'attività di malattia è stata valutata utilizzando sia i criteri EULAR (DAS28), sia i criteri ACR.

L'analisi del polimorfismo -174G/C dell'IL-6 è stata effettuata mediante tecnica RFLP-PCR, seguendo metodiche precedentemente descritte (2).

**Risultati:** Il pattern di risposta al RTX varia in rapporto al genotipo del polimorfismo dell'IL-6 in modo allele-dipendente, essendo la risposta EULAR buona (GOOD) associata significativamente all'omozigosi GG e la non risposta (NR) all'omo-

zigosi CC, mentre l'eterozigosi CG presenta un quadro intermedio di risposta (Fig. 1).

Risultati analoghi si sono ottenuti impiegando i criteri ACR. Escludendo la risposta moderata (MOD), imputabile a numerose variabili, una GOOD response versus una NR era presente in 28/44 (63.6%) dei pazienti GG/GC versus 3/11 (27.2%) dei pazienti CC, (OR=4.67; 95%CI:1.08-20.15, p=0.0428). Più significativo risultava il confronto tra pazienti GG e pazienti CC (OR=6.48, 95%CI:1.32-31.84; p=0.027).

Non vi erano differenze significative in termini di età, durata di malattia, DAS28 basale, positività di FR e anti-CCP tra i diversi gruppi genotipici.

**Conclusioni:** Abbiamo identificato nel polimorfismo -174G/C dell'IL-6, coinvolto nei meccanismi di regolazione dell'espressione della citochina (1), un nuovo possibile marcatore genetico predittivo di risposta al RTX nei pazienti con AR.

Tali evidenze, se confermate da ulteriori studi, su più ampia casistica e prospettici, potranno essere di particolare rilievo per ottimizzare l'uso del RTX rispetto ad altre terapie biologiche (3).

### Bibliografia

1. De Benedetti, et al. Reumatismo 2008.
2. Panoulas, et al. Atherosclerosis 2009.
3. Mircic, et al. Drugs Today 2009.

**Keywords:** Rituximab, IL-6, Farmacogenetica.

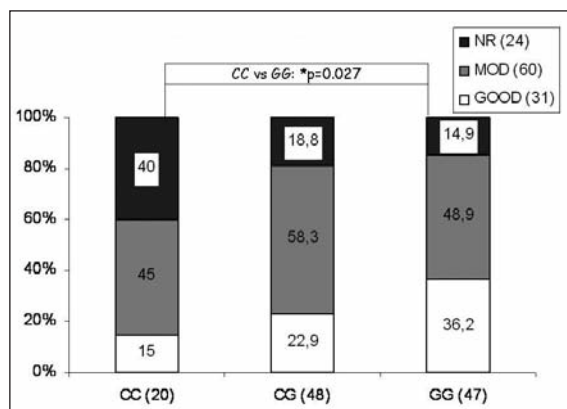


Figura 1 - Risposta a RTX (criteri EULAR).

**ATTIVAZIONE PIASTRINICA E STRESS OSSIDATIVO IN VIVO NELL'ARTRITE REUMATOIDE****P83**

M. Di Cicco<sup>1</sup>, E. Ferrante<sup>2</sup>, N. Vazzana<sup>2</sup>, F. Santilli<sup>2</sup>, C. Lauriti<sup>1</sup>, L. Di Battista<sup>1</sup>, G. Ciabattoni<sup>2</sup>,  
L. Di Matteo<sup>1</sup>, G. Davi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Reumatologia Ospedale Civile, Pescara; <sup>2</sup>Centro di Eccellenza sull'Invecchiamento, Università D'Annunzio, Chieti

**Scopo del Lavoro:** Le malattie cardiovascolari sono responsabili dell'elevata morbilità e mortalità associate all'artrite reumatoide (AR). Numerose evidenze suggeriscono che lo stato infiammatorio sistemico cronico rappresenti l'evento chiave nel determinismo dell'aterosclerosi accelerata nell'AR.

Abbiamo già dimostrato in diversi contesti clinici come la perossidazione lipidica e i mediatori infiammatori siano fattori determinanti dell'attivazione piastrinica in vivo. In particolare, l'aumentata perossidazione dell'acido arachidonico con formazione di F2-isoprostani biologicamente attivi potrebbe costituire un collegamento biochimico tra infiammazione cronica e attivazione piastrinica.

**Materiali e Metodi:** Sono stati reclutati presso la Clinica Reumatologica dell'Ospedale di Pescara 55 pazienti affetti da AR secondo i criteri ACR (51 femmine e 4 maschi, età media 54.5±12.2 anni, durata di malattia 13.3±8.6 anni) e, come gruppo di controllo, 20 soggetti sani (17 femmine e 3 maschi, età media 43.0±11.9 anni). È stata valutata nei pazienti e nei controlli l'escrezione urinaria di 8-iso-PGF2alfa e di 11-deidro-TXB2, biomarkers in vivo di perossidazione lipidica e di attivazione piastrinica, rispettivamente.

**Risultati:** I pazienti con AR mostravano livelli urinari di 8-iso-PGF2alfa e di 11-deidro-TXB2 significativamente più elevati rispetto ai controlli [ $p < 0.0001$ ]. La biosintesi di isoprostano correlava direttamente con la durata di malattia [ $r = 0.343$ ,  $p = 0.018$ ]. Tra i pazienti con AR, i livelli urinari di 8-iso-PGF2alfa erano significativamente ridotti nei soggetti in trattamento con anti-TNFalfa ( $n = 25$ ) rispetto a quelli non in trattamento con anti-TNFalfa [ $p = 0.04$ ].

Nell'intera popolazione dello studio, è stata riscontrata una correlazione diretta statisticamente significativa tra 8-iso-PGF2alfa e 11-deidro-TXB2 [ $r = 0.495$ ,  $p < 0.0001$ ].

**Conclusioni:** In conclusione, i pazienti in trattamento con anti-TNFalfa mostravano una biosintesi di 8-iso-PGF2alfa significativamente ridotta rispetto ai pazienti non in trattamento con anti-TNFalfa. Tuttavia, la biosintesi di trombossano non sembrerebbe essere influenzata dalla terapia con anti-TNFalfa, nonostante la correlazione diretta tra 8-iso-PGF2alfa e 11-deidro-TXB2 nell'intera popolazione dello studio.

**Keywords.** Artrite reumatoide, Rischio cardiovascolare, Anti-TNFalfa.

**RUOLO DELLA DIFFERENZIAZIONE FENOTIPICA TH17 NELLA CRONICIZZAZIONE DEL PROCESSO SINOVITICO IDIOPATICO****P84**

R. De Stefano, E. Frati, F. Nargi, L. Menza, C. Baldi, A. Spreafico, F. Chellini, M. Galeazzi

U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

**Scopo del Lavoro:** La prevalente differenziazione fenotipica verso Th17 a scapito della differenziazione fenotipica verso le cellule Treg può essere un possibile meccanismo patogenetico per la cronicizzazione di un processo infiammatorio, altrimenti destinato alla auto-risoluzione.

**Materiali e Metodi:** Abbiamo condotto una indagine su un gruppo di 57 pazienti affetti da early arthritis per verificare se i livelli sierici delle citochine, capaci di esprimere una prevalente differenziazione fenotipica delle cellule TCD4+ naive verso la linea Th17, possano costituire eventuali biomarkers predittivi della trasformazione di una early arthritis in una early rheumatoid arthritis. Tutti i pazienti in condizioni basali sono stati sottoposti ad un prelievo di un campione ematico conservato immediatamente a -80°C per essere successivamente utilizzato per determinare mediante un Bio-Plex Protein System il livello sierico di IL-12, INFgamma, TGF-β, IL-17, IL-23, IL-6. Dopo 6 mesi dall'inizio della sintomatologia artritica tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una nuova valutazione clinica, biomorale e strumentale e venivano inseriti in 3 fondamentali categorie (artriti ad autorisoluzione, artriti persistenti idiopatiche ed indifferenziate o artrite reumatoide, artriti persistenti differenziate non reumatoidi).

**Risultati:** Nei pazienti affetti da una artrite persistente idiopatica ed indifferenziata vi è un incremento statisticamente significativo dei livelli sierici dell'IL-17, dell'IL-6 e dell'IL-23. Esiste una correlazione statisticamente significativa tra i livelli sierici dell'IL-17 ed i livelli sierici dell'IL-23 ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,0098$ ) e tra i livelli sierici dell'IL-17 ed i livelli sierici dell'IL-6 ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,039$ ). All'interno del gruppo di pazien-

ti con artrite persistente idiopatica e indifferenziata emergono 2 gruppi ben distinti, un gruppo caratterizzato dai markers sierologici dell'autoimmunità, fattore reumatoide e anti-CCP, che mostrano un significativo incremento dei livelli sierici dell'IL-6, ma anche dell'IL-17 e dell'IL-23, ed un gruppo privo dei markers sierologici dell'autoimmunità, che mostrano al contrario un incremento dei livelli sierici dell'IL-6, ed in misura minore dell'IL-17 mentre i livelli sierici di IL-23 sono sovrapponibili a quelli riscontrati nei pazienti con autorisoluzione dell'artrite.

**Conclusioni:** I risultati del nostro studio sembrerebbero indicare che la prevalente differenziazione fenotipica dei TCD4+ verso i Th17 costituisca una via patogenetica coinvolta nello sviluppo di una artrite persistente idiopatica indifferenziata, almeno in quelle forme associate con la presenza di biomarkers biomorali di autoimmunità quali il fattore reumatoide e gli anti-CCP. In questi pazienti tale differenziazione fenotipica appare sostenuta dall'IL-6 ma soprattutto dall'IL-23, ma anche, in minore misura, dal TGF β, ed appare associata anche ad una aumentata produzione di INFgamma che non sembra tuttavia sostenuta dall'IL12.

**Keywords:** Early arthritis, Linfociti CD4+, TH17.

## INFEZIONI ERPETICHE NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ANTI TNF ALFA NEL DH DELLA U.O. DI REUMATOLOGIA DI PISA

P85

A. Consensi<sup>1</sup>, L. Bazzichi<sup>1</sup>, F. Sernissi<sup>2</sup>, C. Giacomelli<sup>1</sup>, M. Doveri<sup>1</sup>, S. Bombardieri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna, Università di Pisa;

<sup>2</sup>Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologia, Università di Pisa

Pazienti trattati con farmaci anti TNF  $\alpha$  presentano maggior suscettibilità alle infezioni virali, anche se non sono chiari i meccanismi alla base della riattivazione virale

**Scopo del Lavoro:** Valutare la frequenza di infezioni erpetiche sul totale degli eventi infettivi in pazienti in trattamento con anti TNF $\alpha$ .

**Materiali e Metodi:** Abbiamo arruolato 300 pazienti affetti da Artrite reumatoide e Spondiloartriti, reclutati consecutivamente ed attualmente in trattamento con farmaci anti-TNF alfa (100 con Infliximab, 100 con Etanercept e 100 con Adalimumab).

**Risultati:** Le caratteristiche cliniche sono mostrate in tabella I. Nei pazienti trattati con Infliximab abbiamo avuto 14 infezioni erpetiche in 12 pazienti (11 Herpes Simplex in sede labiale e 3 Herpes Zoster); nei pazienti trattati con Etanercept 5 infezioni erpetiche in 3 pazienti (4 H. Simplex labiale e 1 H. Zoster); nei pazienti trattati con Adalimumab 7 infezioni erpetiche in 4 pazienti (3 H. Zoster, 1 in sede oculare e 2 in

sede toracica, 1 H. Simplex genitale e 3 H. labiale). Soltanto i pazienti con Herpes Zoster sono stati trattati con terapia antivirale per os con risoluzione della sintomatologia, gli altri con terapia topica. Le infezioni erpetiche sono risultate più frequenti in pazienti affetti da spondiloartriti e con una durata media di terapia maggiore di 4 anni.

**Conclusioni:** I pazienti trattati con Infliximab hanno mostrato un maggiore numero di eventi infettivi rispetto agli altri farmaci; questo può però essere spiegato con la maggiore durata di terapia. L'incidenza delle infezioni erpetiche nei 3 gruppi è risultata sovrapponibile ma tendenzialmente più alta nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali. La presenza di infezioni erpetiche è risultata più elevata nei pazienti affetti da Spondiloartriti e sembrerebbe associata ad un periodo più lungo di terapia. Nessuna delle infezioni si è complicata con impegno sistemico.

**Keywords:** Anti-TNF, Infezioni, Herpes.

Tabella I

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
N. Pz	100	100	100
M/F	58F, 41M	68F, 29M	67F, 35M
Età media	51+13	55+29,6	53+6
Durata media terapia	Media: 35,78+24,4 Mediana: 34,5 (1-96)	27+20,9 22 (1-71)	16+12,17 14 (1-54)
Durata media malattia	11,5+5,65	13,1+10,4	10,42+9,53
N. eventi infettivi	48	46	45
N. Infezioni erpetiche	14 (14%)	5 (10,8%)	7 (%)

## EFFICACIA E SAFETY DEL TRATTAMENTO CON RITUXIMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO A 3 ANNI DI FOLLOW-UP

P86

F. Ceccarelli, V. Macrì, M. Modesti, C. Perella, F. Conti, D. Celestino, A. Spadaro, G. Valesini

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

**Scopo dello Studio:** Numerosi studi hanno documentato l'efficacia di Rituximab nel trattamento di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) resistente a terapie con farmaci anti-TNFalfa. Scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Rituximab nel trattamento di pazienti affetti da AR.

**Pazienti e Metodi:** In questo studio osservazionale longitudinale abbiamo prospettivamente raccolto i dati di efficacia e sicurezza dei pazienti affetti da AR in accordo con i criteri ACR, trattati con Rituximab dal 2006 al Marzo 2009. I pazienti trattati erano risultati non-responder o intolleranti al trattamento con almeno un farmaco anti-TNF $\alpha$  o presentavano comorbidità che sconsigliavano il trattamento con tali farmaci. I pazienti sono stati trattati con Rituximab 1 g ev al giorno 0 e 14, con premedicazione secondo protocollo.

Al baseline e dopo 12 settimane dal trattamento, in tutti i pazienti sono stati valutati i principali parametri di attività di malattia (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte; VAS dolo-

re e dell'attività di malattia; indici di flogosi velocità di eritrosedimentazione e proteina C Reattiva; HAQ) ed è stato calcolato l'indice composito DAS28.

La risposta al trattamento è stata determinata in accordo con i criteri EULAR ed ACR.

Per la valutazione della sicurezza sono stati registrati tutti gli eventi avversi.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test di Wilcoxon per dati appaiati per il confronto delle variabili quantitative analizzate.

**Risultati:** Sono stati arruolati 25 pazienti consecutivi (6M/19F, età media 49,4 anni, range 26-65, durata media di malattia 12 anni, range 6-19) affetti da AR.

Il follow-up medio è stato di 16,5 mesi (range 6-36) e sono stati eseguiti un totale di 42 cicli di terapia.

Nell'ambito delle 84 infusioni eseguite sono state registrate il 5,9% di reazioni infusionali che hanno richiesto la sospensione del trattamento in 5 pazienti. Non sono stati registrati even-

ti avversi di natura infettiva, riconducibili al trattamento con anti-CD20.

La valutazione dell'efficacia, dopo almeno 12 settimane di terapia, nei 20 pazienti che avevano completato almeno un ciclo di terapia, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della VES ( $p=0,002$ ), del numero delle articolazioni dolenti ( $p<0,0001$ ) e tumefatte ( $p=0,0001$ ), della VAS del paziente ( $p=0,005$ ) e del medico ( $p=0,0006$ ), del DAS28 ( $p=0,0002$ ), del dosaggio dei glucocorticoidi ( $p=0,05$ ).

La valutazione della risposta al trattamento secondo i criteri EULAR ha mostrato una risposta in 12/20 pazienti (60%; risposta moderata in 11 pazienti, buona in un paziente).

La valutazione secondo i criteri ACR ha mostrato una risposta ACR20 in 11 pazienti (55%), ACR 50 in 2 pazienti (10%).

**Conclusioni:** I risultati del nostro studio confermano l'efficacia del Rituximab nel trattamento di pazienti affetti da Artrite Reumatoide.

La valutazione della sicurezza evidenzia la possibilità di reazioni infusionali, ma mostra una bassa incidenza di eventi avversi di natura infettiva.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Rituximab, Efficacia.

## STUDIO ECOCARDIOGRAFICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P87

I. Cavazzana<sup>1</sup>, E. Vizzardi<sup>2</sup>, A. Ceribelli<sup>3</sup>, C. Bazzani<sup>3</sup>, A. Tincani<sup>3</sup>, F. Franceschini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Reumatologia, Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>U.O. Cardiologia, Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili, Brescia;

<sup>3</sup>Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi, Brescia

**Introduzione:** L'artrite reumatoide (AR) è una patologia infiammatoria cronica associata ad una elevata mortalità per cardiopatia ischemica precoce e scompenso cardiaco, anche in condizioni di normale funzione sistolica ventricolare sinistra.

**Scopo:** Analizzare la prevalenza dell'alterazione della funzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro (LV) e destro (RV) in un gruppo di pazienti ambulatoriali affetti da AR.

**Metodi:** 93 pazienti non selezionati hanno eseguito una valutazione cardiologica, ECG, ecocardiogramma Doppler trans-toracico con immagini tissue-doppler.

Una funzione sistolica del LV normale è definita con una frazione di eiezione maggiore a 45%.

**Risultati:** Al momento della valutazione cardiologica i 93 pazienti (età media: 60,4, DS: 12 anni) mostravano una durata media di AR di 10,6 anni (DS: 7) e una malattia ben controllata (DAS 44 medio: 2,1, DS: 1,2).

Fattore reumatoide e anti-CCP erano positivi nel 70% e 71% dei casi, rispettivamente.

In 13 soggetti (14%) è stata rilevata una disfunzione sistolica del LV, associata a disfunzione diastolica: nel 92% di essi vi era una storia di ipertensione arteriosa, mentre dislipidemia e coronaropatia anamnestica era rilevata rispettivamente nel 53% e 46% dei casi.

Confrontando i 13 pazienti con disfunzione sistolica e 80 soggetti con normale funzione del LV non sono state riscontrate differenze relative a durata di malattia, età all'esordio o distribuzione di autoanticorpi.

DAS44 e valori di proteina C reattiva, rilevati al momento della valutazione, erano simili. I soggetti con disfunzione sistolica del LV mostravano più frequentemente anche disfunzione

del RV, rappresentata da ridotta escursione sistolica del piano tricuspide (TAPSE) ( $p: 0,03$ ), maggiore pressione in arteria polmonare ( $p<0,001$ ), peggiore indice di performance miocardica destra ( $p: 0,02$ ) e maggior grado di insufficienza tricuspide ( $p<0,001$ ).

In 72 soggetti è stata rilevata una disfunzione diastolica sinistra (77%).

Escludendo i soggetti con patologia cardiaca (27 casi) (i.e. ipertensione, ipertrofia LV, valvulopatia significativa, diabete, insufficienza renale cronica), una significativa disfunzione diastolica di grado maggiore di 1 è stata diagnosticata in 34 dei 45 pazienti rimanenti, rappresentata in 33 casi un anomalo pattern di rilasciamento ventricolare (grado 2) e da un pattern di riempimento restrittivo in 1 caso (grado 4).

Paragonando questi 34 soggetti con gli altri 11, non abbiamo trovato differenze significative relative a PCR, attività di malattia o positività per specifici autoanticorpi.

Una maggiore durata di AR ( $p: 0,05$ ) e una più elevata età all'esordio ( $p<0,001$ ) è stata riscontrata nei 34 soggetti con disfunzione diastolica del LV.

**Conclusioni:** Una disfunzione del LV è frequentemente riscontrata in pazienti ambulatoriali affetti da AR. Una disfunzione sistolica era rilevata nel 14% dei casi, spesso associata a disfunzione del ventricolo destro.

Una significativa disfunzione diastolica (senza fattori di rischio cardio-vascolari) si associa ad una durata di malattia più lunga e un'età d'esordio maggiore.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Disfunzione sistolica, Disfunzione diastolica.

**ANALISI DEL PROFILO AUTOANTICORPALE NELL'ARTRITE REUMATOIDE****P88**C. Naclerio<sup>1</sup>, P. Sabatini<sup>2</sup>, D.A. Donadio<sup>1</sup>, S. Scarpato<sup>1</sup><sup>1</sup>U.O. Reumatologia, Scarlato, Scafati, SA; <sup>2</sup>U.O.C. Patologia Clinica, Umberto I, Nocera Inferiore, SA

**Introduzione:** L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da un'alterata risposta autoimmune che viene evidenziata non solo dalla presenza del fattore reumatoide (FR) e del peptide citrullinato (CCP) ma anche dal riscontro degli anticorpi antinucleo (ANA) e raramente degli anticorpi antifosfolipidi (aPL). Abbiamo analizzato il profilo immunologico di pazienti affetti da artrite reumatoide e che afferiscono alla nostra U.O. di Reumatologia.

**Materiali e Metodi:** Sono state ricercate in 75 pazienti affetti da AR (50 F, 25 M), mediana di età 52.6 anni (range 19-88 anni), la prevalenza di ANA mediante la metodica tradizionale dell'immunofluorescenza indiretta (IFI) utilizzando come substrato cellule Hep-2 e la prevalenza degli anticorpi anti-peptide ciclicocitrullinato e degli anticorpi anti-aPL mediante la metodica ELISA.

**Risultati:** Gli ANA sono risultati positivi in 54 pazienti (72%). Il pattern di fluorescenza osservato è risultato: omogeneo nel 50%; punteggiato nel 44%, nucleolare nel 6%. Su 54 pazienti, 20 (37%) presentavano un titolo degli ANA 1:160, 10 (18%) un titolo ANA 1:320 e 24 (44%) un titolo 1:640. Inoltre dei 54 pazienti, 39 (71%) presentavano positività per ANA e fattore reumatoide (FR), 15 (28%) non presentavano positività per ANA

ma risultavano positivi per il FR; su 21 pazienti, 16 (77%) presentavano positività per ANA e negatività per il FR; su 21 pazienti, 5 (24%) non presentavano positività né per ANA né per FR. Di 75 pazienti, 46 (61%) mostravano positività per gli anti-CCP mentre, 29 (39%) risultavano negativi e ancora 10 (14%) erano positivi per gli aCL e gli anti-beta 2 glicoproteina (anti-beta-2GPI).

Un elevato titolo di ANA correleva con elevati valori di velocità di eritrosedimentazione (VES). I pazienti con positività per ANA, aCL e anti-beta-2GPI non presentavano manifestazioni cliniche correlate. Nessun paziente aveva intrapreso terapia con anti-TNF-alpha.

**Conclusioni:** I risultati ottenuti, confermano la presenza di ANA ed anti aCL e anti-beta-2GPI nei pazienti affetti da AR senza che vi siano manifestazioni cliniche correlate. Inoltre, la positività di tali autoanticorpi è indipendente dal trattamento intrapreso. Ulteriori indagini consentiranno di valutare le variazioni nel tempo del profilo autoanticorpale, dopo aver intrapreso terapia con anti-TNF-alfa.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Anticorpi antinucleo, Anti-TNF-alfa.

**CASO CLINICO. IL TRATTAMENTO CON RITUXIMAB PUÒ RIPRISTINARE LA SUSCETTIBILITÀ ALL'ANTI-TNF****P89**

D. Cammelli, C. Di Paolo

Università di Firenze, Dipartimento Medicina Interna, S.O.D. Immunologia-Terapie Cellulari e Patologia Medica, Sezione Interna Reumatologia, Firenze

Donna di 25 anni. All'età di 18 mesi diagnosi di artrite reumatoide giovanile esordita con febbre elevata, rash cutaneo ed interessamento del ginocchio destro.

Durante l'infanzia viene trattata con corticosteroidi e DMARDS e sottoposta a numerosi interventi ortopedici, tra cui protesi di anca e ginocchio a sinistra a 19 anni e protesi di ginocchio destro a 20 anni. All'età di 17 anni (2000) inizia terapia con etanercept 25 mg due volte/settimana in associazione a metotressato 5.0 mg/settimana.

Dopo un iniziale deciso miglioramento (DAS-28 da 6.73 a 3.82), a partire dal quinto anno di terapia non si riesce ad ottenere un ottimale controllo della malattia, con frequenti riacutizzazioni artriche diffuse, rigidità mattutina di lunga durata e impossibilità di riposare la notte. Viene progressivamente incrementata la dose di metotressato fino a 15 mg/settimana e introdotti brevi cicli di deflazacort o metil-prednisolone, con temporaneo e parziale beneficio.

Nel 2006, alla luce del mancato controllo della malattia, che interessava attivamente più di sette articolazioni, viene sostituito il metotressato con leflunomide in associazione a triamcinolone 8 mg a scalare.

Quattro mesi dopo, a fronte di un quadro clinico invariato, viene introdotto adalimumab al posto di etanercept. Mentre l'adalimumab sortisce un miglioramento della sintomatologia dolorosa alle mani, la paziente non riesce mai a sospendere l'assunzione di corticosteroidi.

Nel 2007 per intolleranza cutanea (prurito intenso e diffuso, scarsamente responsivo agli anti-istaminici) viene sospesa la le-

flunomide e viene reintrotto il metotressato alla dose di 10 mg/settimana, senza giovamento sul controllo della malattia. Al controllo del 2008 la paziente si presenta sofferente, con algie diffuse, riferendo una pessima qualità di vita (DAS-28=6,7). Gli indici di flogosi si mantengono persistentemente elevati. Viene deciso di sospendere la terapia con anti-TNF e dopo due mesi vengono effettuate due infusioni di rituximab (1000 mg/2 settimane).

In seguito viene proseguita la terapia con metotressato alla dose di 12.5 mg/settimana e triamcinolone 16 mg. Alle rivalutazioni effettuate a un mese e a 6 mesi dalle infusioni di rituximab la paziente riferisce una qualità di vita pessima, con quasi totale limitazione nelle attività quotidiane: non è autonoma nella cura personale e la rigidità mattutina non si risolve praticamente mai (DAS-28=7,60).

A otto mesi dall'ultima infusione di rituximab, viene nuovamente tentata l'introduzione in terapia di etanercept in associazione al metotressato e al triamcinolone. Questa volta viene ottenuta una immediata ed eclatante risposta al farmaco anti-TNF. Già dopo la prima somministrazione la paziente presenta un recupero funzionale che le permette di riguadagnare l'autonomia nella cura personale e una scomparsa dei dolori. Dopo la seconda somministrazione riesce a deambulare da sola senza sostegni. L'obiettività reumatologica mostra una minima flogosi alla caviglia destra, mentre tutte le altre articolazioni appaiono risparmiata (DAS-28=2.59).

**Keywords:** Artrite reumatoide, Anti-TNF-alfa, Rituximab.

## EVIDENZA DI PRECONDIZIONAMENTO DA TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) ALFA SUI CARDIOMIOCITI: NUOVE PROSPETTIVE PER GLI ANTI-TNF ALFA?

P90

F. Cacciapaglia<sup>1</sup>, P. Menna<sup>2</sup>, E. Salvatorelli<sup>2</sup>, L. Navarini<sup>1</sup>, L. Arcarese<sup>1</sup>, G. Minotti<sup>2</sup>, A. Afeltra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma;

<sup>2</sup>Scienze del Farmaco, Università Campus Bio-Medico di Roma

**Introduzione:** I farmaci antagonizzanti il Tumour Necrosis Factor alfa (TNF $\alpha$ ) si sono dimostrati in grado di indurre un controllo soddisfacente del danno erosivo articolare in corso di artrite reumatoide (AR). I pazienti affetti da AR sono una popolazione ad elevato rischio per eventi cardiovascolari (ECV) e scompenso cardiaco congestizio (SCC), rispetto alla popolazione generale. Recenti studi hanno segnalato l'efficacia del trattamento con anti-TNF $\alpha$  sulla riduzione della flogosi e del rischio di sviluppare il primo ECV in pazienti affetti da AR. Gli anti-TNF $\alpha$  sono stati testati anche in corso di malattie cardiovascolari, principalmente lo SCC, nell'ipotesi di arrestare gli effetti tossici del TNF $\alpha$  sulla funzione ed il rimodellamento cardiaco. Tuttavia, i trials clinici condotti utilizzando i farmaci anti-TNF $\alpha$  hanno riportato un aumento della mortalità per SCC, portando ad una controindicazione assoluta del loro utilizzo in pazienti in classe funzionale NYHA III-IV. Gli effetti contrastanti dei farmaci anti-TNF $\alpha$  sulla funzione cardiaca dimostrano quindi la possibilità di una duplice valenza, tossica o benefica, del TNF $\alpha$  sulle cellule cardiache.

**Scopo del Lavoro:** Rivalutare gli effetti in vitro del TNF $\alpha$  su culture di cardiomiociti.

**Materiali e Metodi:** Cardiomiociti embrionali di ratto H9c2 sono stati incubati per 24 ore con dosi crescenti di TNF $\alpha$  (da 0.001 a 1000 ng/mL). La vitalità cellulare veniva quindi valutata attraverso il test mitocondrio-specifico basato sulla riduzione del 3-

(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro (MTT) in presenza di antimicina A. Dopo aver determinato la concentrazione di TNF $\alpha$  inibente il 50% della proliferazione (IC50), i cardiomiociti venivano incubati per 24 ore con concentrazioni non-tossiche di TNF $\alpha$  e sottoposti a test di rechallenge con TNF $\alpha$  da 0.001 a 1000 ng/mL.

**Risultati:** Il TNF $\alpha$  riduce la vitalità dei cardiomiociti H9c2 con una IC50 di 0.06 $\pm$ 0.03 ng/ml (media  $\pm$  SEM, n=5). Il test di rechallenge, eseguito dopo incubazione per 24 ore con livelli non tossici di 0.01 ng/ml di TNF $\alpha$ , evidenzia una maggiore resistenza dei cardiomiociti al TNF $\alpha$ , con spostamento dei valori di IC50 a 3.6 $\pm$ 2.2 ng/ml (n=5 - P<0.01).

**Conclusioni:** Questi risultati preliminari confermano che il TNF $\alpha$  è fortemente tossico per i cardiomiociti. Tuttavia il pretrattamento delle cellule miocardiche con dosi non tossiche di TNF $\alpha$ , sembra indurre un "precondizionamento" che le protegge da una successiva riesposizione a livelli tossici di TNF $\alpha$ . Tale condizione di auto-protezione denota la complessità degli effetti del TNF $\alpha$  sui cardiomiociti e fornisce informazioni sui meccanismi molecolari che sottendono la variabilità degli effetti degli anti-TNF $\alpha$  sulla funzione cardiaca.

**Keywords:** TNF-alfa, Scompenso cardiaco, Precondizionamento.

## VALUTAZIONE DI UNA CASISTICA DI 37 PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON RITUXIMAB

P91

M. Bruzzone, L. Bazzichi, C. Ferrari, C. Giacomelli, A. d'Ascanio, R. Neri, M. Cazzato, M. Mosca, S. Bombardieri

Unità di Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna, Università di Pisa

**Introduzione:** L'Artrite Reumatoide è una poliartrite infiammatoria cronica a patogenesi autoimmunitaria. La terapia comprende DMARDs e farmaci biologici anti TNF-alfa. Il Rituximab è un farmaco biologico anti-CD20 utilizzato nei pazienti intolleranti o non responsivi agli anti-TNF.

**Scopo del Lavoro:** Valutare i dati clinico-serologici di 37 pazienti affetti da Artrite Reumatoide, seguiti presso il nostro Centro dal gennaio 2007 al maggio 2009.

**Pazienti e Metodi:** Lo studio comprende 37 pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide, in accordo con i criteri ACR del 1990 trattati con Rituximab, 9 maschi e 28 femmine, età media di 60,8 $\pm$ 13 anni, con durata media di malattia di 11,7 $\pm$ 12,3 anni. 29 (78%) pazienti sono positivi per Fattore Reumatoide e 11 (29%) anche per Ab antipeptide-citrullinato.

**Risultati:** Terapie precedenti: 24 (65%) pazienti hanno eseguito 2 DMARDs, 15 pz (41%) 1 biologico, 12 pz (34%) pz 2 biologici, 6 pz (17%) solo DMARDs per TBC latente, 5 pz (14%) 3 biologici, 7 pz (20%) un DMARDs solo.

Sono state eseguite 63 infusioni da gennaio 2007 a maggio 2009; 25 pz (67%) hanno eseguito 1 ciclo di trattamento, 14 (38%) da meno di 6 mesi, 2 (5%) hanno sospeso farmaco per reazione avversa, 3 hanno sospeso il farmaco per inefficacia, 1 pz (2%) in follow-up da 11 mesi e 1 pz da 20 mesi. In 12 (32%) pazienti è stato eseguito ritrattamento dopo 6-8 mesi, in 3 pz (8%) sono stati eseguiti 3 cicli di trattamento e in 2 pz 4 cicli.

In 30 pz (81%) sono stati eseguiti due cicli da 1000 mg ciascuno, in 2 (5%) pazienti cicli da 500 mg e 1000 mg, in 5 pz (14%) cicli da 500 mg ciascuno.

Sette pz hanno presentato reazioni avverse lievi durante la prima infusione (prurito alla gola, senso di oppressione toracica). In nessuno caso è stata necessaria la sospensione della terapia. Due pz hanno avuto una Sickness syndrome dopo 48-72 ore dalla prima infusione, con interruzione del trattamento. Il DAS28 basale era di 6,10, a 3 mesi dopo un ciclo di trattamento era di 5,11 e a 6 mesi era di 5,10; dopo il secondo ciclo il DAS28 dopo 3 mesi dal trattamento era di 4,38 e dopo 6 mesi di 3,75; dopo il terzo ciclo di trattamento il DAS28 è migliorato a 3,1 dopo 3 mesi e a 2,8 dopo 6 mesi.

**Conclusioni:** Il Rituximab in combinazione con MTX è indicato nel trattamento di pazienti con AR grave che non rispondono o sono intolleranti ai DMARDs e a uno o più anti TNF. Ripetuti cicli di trattamento con Rituximab sono stati generalmente ben tollerati; le reazioni correlate all'infusione sono state generalmente di debole entità e non hanno richiesto un trattamento farmacologico di supporto.

**Keywords:** Rituximab, Artrite reumatoide.

## TRIAGE TELEFONICO GESTITO DA INFERMIERI PER L'IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE INIZIALE

P92

O. Epis, E. Bruschi, O. De Lucia, A. Soldi, L. Pisoni, S. Shams Eddin, D. Filippini, M. Muscarà, B. Canesi  
S.C. Reumatologia, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

**Scopo del Lavoro:** La diagnosi precoce dell'artrite reumatoide (AR) è fondamentale per migliorare l'outcome a medio e lungo termine di questa patologia. Il ritardo diagnostico è spesso dovuto alla mancata identificazione dei pazienti ed alle lunghe liste d'attesa per una prima valutazione reumatologica. Basandoci sull'esperienza delle Early Arthritis Clinics (EAC) attive in Europa e Stati Uniti, dove sono state attuate diverse strategie volte all'identificazione dei pazienti ed alla creazione di percorsi diagnostico terapeutici dedicati, abbiamo ideato un questionario da somministrare telefonicamente a tutti i pazienti che richiedevano una prima visita presso la nostra struttura.

**Materiali e Metodi:** Il questionario è costituito da 4 domande estremamente semplici e comprensibili che valutano la caratteristica dei sintomi e la durata degli stessi, viene somministrato telefonicamente ai pazienti da un infermiere precedentemente addestrato. Il test viene considerato positivo se la durata dei sintomi è inferiore a 6 mesi, e se il paziente risponde positivamente ad almeno una delle restanti 3 domande. Per questo progetto sono state effettuate, dal 24 febbraio al 5 maggio 2009, 200 prime visite. Il questionario era stato somministrato telefonicamente a 188 pazienti, ai quali veniva nuovamente formulato dal medico nel corso della visita. Il progetto ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico Locale; tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio.

**Risultati:** Il test telefonico è risultato positivo in 48 soggetti (25,5%) sui 188 valutati. In nessun paziente con questionario telefonico negativo è stata formulata diagnosi di artrite iniziale. Nel 22% dei pazienti positivi al test telefonico, a conclusione della visita, è stata posta diagnosi di artrite iniziale: AR in 5 casi, artrite indifferenziata (UPA) in 5. La specificità del test telefonico è stata del 100%, la sensibilità del 79%.

Lo stesso questionario ripetuto dal medico al momento della visita è risultato positivo in 24 pazienti (13%) e falsamente negativo in 1 caso (1%) mostrando una maggiore sensibilità (90%) rispetto al questionario telefonico con uguale specificità (100%). Vi è una buona concordanza tra le risposte date dal singolo paziente al test somministrato telefonicamente e durante la visita (84%).

**Conclusioni:** I risultati preliminari dello studio mostrano che il questionario telefonico da noi proposto è in grado di escludere i pazienti non affetti da artrite iniziale e sembrerebbe anche in grado di individuare pazienti AR e UPA all'esordio. Questo permetterebbe quindi di organizzare ambulatori dedicati con liste d'attesa ridotte (valutazione entro 15 giorni) per pazienti con questionario positivo. Questi dati necessitano ovviamente di conferme mediante la valutazione di una casistica più ampia.

**Keywords:** Artrite iniziale, Questionario, Infermieri.

## TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF-ALFA E RISCHIO INFETTIVO IN 570 PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE SEVERA

P93

K. Botsios, F. Ometto, B. Raffener, L. Bernardi, A. Montante, S. Todesco, L. Punzi  
Cattedra e U.O. Reumatologia, Università di Padova

**Scopo del Lavoro:** L'obiettivo dello studio è stato quello di: a) valutare il tasso di infezioni nei pazienti con artrite reumatoide (AR) trattati con farmaci anti TNF-alfa nella pratica clinica; b) determinare potenziali fattori di rischio per le infezioni; c) valutare quanto l'esposizione a più farmaci biologici aumenti il rischio infettivo.

**Materiali e Metodi:** In uno studio prospettico, osservazionale sono stati valutati 570 pazienti con AR attiva nonostante terapia con DMARDs convenzionali (DAS >3.7) trattati con farmaci biologici anti TNF-alfa (adalimumab, infliximab, etanercept). Ad ogni visita i pazienti venivano interrogati relativamente agli eventuali eventi avversi. Le infezioni erano considerate severe in caso di utilizzo di antibiotici e.v. e/o ospedalizzazione. I pazienti che hanno fallito il trattamento con il primo biologico sono stati trattati con un secondo o terzo farmaco biologico. Sono stati registrati 875 trattamenti in 570 pazienti. Il follow-up medio di esposizione ai farmaci biologici è stato 4 anni (range 0,1-7,9 anni).

**Risultati:** Al baseline l'età media, la durata media ed alcuni parametri di attività di malattia erano rispettivamente: 51,3 anni, 10 anni, DAS 4,7, PCR 2,4 mg/dl, VES 42 mm/h. Il 23,3% dei pazienti presentava comorbidità mentre il 98% assumeva steroidi con una dose cumulativa media di 21,3 g. L'insieme delle infezioni osservate per 100 paz/anno sono state: 16,5 nei casi trattati con infliximab, 11,2 nei casi trattati con etanercept

20 nei casi trattati con adalimumab. Le infezioni severe per 100 paz/anno sono state rispettivamente 1,2, 0,7 e 0,3 nei casi trattati con infliximab, etanercept, adalimumab. Ventuno pazienti hanno interrotto il trattamento con biologici. I pazienti che hanno sviluppato infezioni avevano un'età superiore a 60 anni ed una durata di malattia >10 anni ( $p < 0,005$ ), mentre il fumo ed il diabete mellito non sono risultati predittivi per infezioni. La riduzione degli intervalli di infusione di infliximab ed il trattamento con più agenti biologici non ha aumentato il rischio infettivo.

**Conclusioni:** Il nostro studio dimostra che le infezioni sono frequenti nei pazienti trattati con farmaci anti TNF-alfa per cui è necessario un attento monitoraggio. Il profilo di sicurezza del singolo farmaco biologico influenza la scelta del trattamento biologico al fine di aumentare i benefici e ridurre i rischi.

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

## EFFETTI POST-INFUSIONALI DELL'INFLIXIMAB SUL METABOLISMO DEL CALCIO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P94

M. Infantino<sup>1</sup>, E. Bizzi<sup>2</sup>, U. Massafra<sup>2</sup>, F. Vacca<sup>2</sup>, A. Migliore<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Patologia Clinica, S. Pietro FBF, Roma; <sup>2</sup>U.O.S. di Reumatologia, Centro Ricerche S. Pietro FBF, Roma

**Scopo del Lavoro:** Lo scopo della presente ricerca è stato quello di valutare se la terapia con farmaci biologici, in particolare Infliximab, possa influenzare il metabolismo osseo. In particolare col presente studio si è focalizzata l'attenzione sul momento acuto dell'infusione dell'Infliximab in pazienti affetti da A.R. e si sono analizzati i cambiamenti postinfusionali dal punto di vista biochimico-clinico nel metabolismo del calcio in questi pazienti.

**Materiali e Metodi:** Lo studio, in aperto, è stato condotto su un gruppo di 32 pazienti con diagnosi di AR seguiti presso l'U.O. Semplice Clinica Reumatologica del Dipartimento di Medicina dell'Ospedale S. Pietro, che assumevano terapia stabile con Infliximab da almeno sei mesi, nel periodo compreso tra ottobre 2008 e maggio 2009.

**Risultati:** La concentrazione sierica del calcio dei pazienti sopradetti è risultata diminuita in modo statisticamente significativa ( $P=0.0002$ ) dal tempo pre-infusionale (media  $9.34 \pm 0.54$  DS) al tempo post-infusionale (media  $8.67 \pm 0.74$  DS).

La concentrazione della fosfatasi alcalina (ALP), marcatore del turnover osseo di neoformazione, è risultata diminuita in modo statisticamente significativa ( $P=0.001$ ) dal tempo preinfusionale (media  $78.11 \pm 27.95$  DS) al tempo postinfusionale (media  $70.22 \pm 26.80$  DS). Tuttavia i valori sia del Ca che di ALP si sono mantenuti entro il range di normalità.

La concentrazione del magnesio non ha subito modificazioni significative ( $P=0.2249$ , ns) dal tempo preinfusionale (media  $2.06 \pm 0.30$  DS) al tempo postinfusionale (media  $2.02 \pm 0.30$  DS). Non

abbiamo osservato modificazioni significative dei livelli sierici del fosforo e del PTH.

**Conclusioni:** L'inflammation cronica e la perdita di densità ossea sono due fenomeni strettamente legati. Diversi fattori sono responsabili della perdita ossea nei pazienti affetti da artrite, quali la ridotta mobilità delle articolazioni colpite, l'aumento della vascolarizzazione, l'uso di farmaci steroidei, e non ultimo la liberazione di mediatori locali generati dalla flogosi articolare, in particolare il tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa). I risultati preliminari della nostra ricerca documentano gli effetti determinati dalla terapia con farmaci ad azione anti TNF-alfa sui parametri del metabolismo osseo in fase precoce immediatamente dopo l'infusione. La riduzione significativa della calcemia potrebbe derivare da un effetto semplice o combinato del sistema Rank o vi potrebbe esserci alla base un sequestro cellulare del calcio dovuta all'interazione tra anticorpo e recettore di superficie cellulare, ulteriori studi sono necessari al riguardo. La riduzione della fosfatasi alcalina, se confermata di origine ossea deve essere ulteriormente indagata per comprendere per quanto tempo continui in flessione. Non abbiamo osservato modificazioni significative dei livelli sierici del fosforo e del PTH, in accordo con la necessità di un maggiore numero di ore per attivare i meccanismi coinvolti nella loro sintesi. I nostri dati dovranno essere confrontati con gli effetti a lungo termine della terapia con l'Infliximab sul metabolismo osseo.

**Keywords:** *Infliximab, Metabolismo osseo, Calcemia.*

## EFFETTI POST-INFUSIONALI DELL'ABATACEPT SUL METABOLISMO DEL CALCIO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P95

U. Massafra<sup>1</sup>, M. Infantino<sup>2</sup>, E. Bizzi<sup>1</sup>, F. Vacca<sup>1</sup>, A. Migliore<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.S. di Reumatologia, Centro Ricerche S. Pietro FBF, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento Patologia Clinica, Ospedale S. Pietro FBF, Roma

**Scopo del Lavoro:** L'avvento di nuovi farmaci biologici, nati dopo la classe degli anti-TNFalfa e aventi nuove molecole target, ha migliorato la qualità di vita dei pazienti affetti da artrite in termini di miglioramento di segni, sintomi e progressione radiologica del danno. L'abatacept (Orencia) è un farmaco biologico di nuova generazione con un meccanismo di azione innovativo per la cura dell'Artrite Reumatoide (A.R.) e rappresenta il primo biologico modulatore selettivo della co-stimolazione dei linfociti T. Il presente studio ha focalizzato l'attenzione sul momento acuto dell'infusione dell'Abatacept in pazienti affetti da A.R. e si sono analizzati i cambiamenti postinfusionali dal punto di vista biochimico-clinico nel metabolismo del calcio in questi pazienti.

**Materiali e Metodi:** Lo studio, in aperto, è stato condotto su un gruppo di 16 pazienti con diagnosi di AR seguiti presso l'U.O. Semplice Clinica Reumatologica del Dipartimento di Medicina dell'Ospedale S. Pietro, che assumevano terapia stabile con Abatacept da almeno sei mesi, nel periodo compreso tra ottobre 2008 e maggio 2009.

**Risultati:** La concentrazione sierica del calcio non ha subito modificazioni significative dal tempo preinfusionale (media  $9.92 \pm 1.12$  DS) al tempo postinfusionale (media  $9.35 \pm 0.67$  DS) nei pazienti sopracitati trattati con Abatacept ( $P=0.1212$ , ns). La concentrazione della fosfatasi alcalina (ALP) è risultata di-

minuita in modo statisticamente significativa ( $P=0.01$ ) dal tempo preinfusionale (media  $80.87 \pm 30.32$  DS) al tempo postinfusionale (media  $75.37 \pm 28.24$  DS). La concentrazione del magnesio ha subito una diminuzione statisticamente significativa ( $P=0.006$ ) dal tempo preinfusionale (media  $2.28 \pm 0.18$  DS) al tempo postinfusionale (media  $2.20 \pm 0.20$  DS). Tuttavia i valori sia del Mg che di ALP si sono mantenuti entro il range di normalità. Non abbiamo osservato modificazioni significative dei livelli sierici del fosforo e del PTH.

**Conclusioni:** Numerosi studi hanno evidenziato come esista una stretta correlazione fra artrite reumatoide ed osteoporosi, che parzialmente sembra indotta dalle terapie specifiche per tale patologia, e parzialmente sembra indotta da processi patologici flogistici tipici dell'artrite stessa. Non abbiamo osservato modificazioni significative dei livelli sierici del fosforo e del PTH, in accordo con la necessità di un maggiore numero di ore per attivare i meccanismi coinvolti nella loro sintesi. L'esiguo numero di pazienti non permette di chiarire completamente il ruolo che l'Abatacept svolge sul magnesio e se il riscontro di diminuiti livelli dopo l'infusione di tale farmaco possa essere dovuto all'azione della molecola; sarà necessario un numero maggiore di pazienti per confermare tali risultati.

**Keywords:** *Abatacept, Metabolismo osseo, Fosfatasi alcalina.*

## PROFILI DI EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO CON ABATACEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE. STUDIO CON FOLLOW-UP A 9 MESI

P96

E. Bizzi<sup>1</sup>, A. Migliore<sup>1</sup>, U. Massafra<sup>1</sup>, F. Vacca<sup>1</sup>, C. Ferlito<sup>2</sup>, E. Podestà<sup>2</sup>, B. Laganà<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.S. di Reumatologia, Centro Ricerche S. Pietro FBF, Roma; <sup>2</sup>II Scuola Medicina, Università Sapienza, Ospedale S. Andrea, Roma

**Scopo dello Studio:** Valutare l'efficacia e la sicurezza a breve termine della terapia con Abatacept in 28 pazienti, affetti da artrite reumatoide, in cui la terapia biologica anti-TNF alfa si era dimostrata inefficace o impossibile da continuare per la comparsa di eventi avversi legati alla terapia stessa.

**Materiali e Metodi:** 28 pazienti affetti da artrite reumatoide in cui la terapia con anti-TNF, per inefficacia o intolleranza, è stata sospesa, sono stati sottoposti a terapia a base di Abatacept, somministrato a tempo 0, 2 settimane ed a seguire ogni 4 settimane. Sono stati valutati tutti gli eventuali eventi avversi di qualsiasi natura e gravità, e l'efficacia tramite la valutazione del DAS 28, valutato alla fine del periodo di wash-out dal farmaco anti-TNF (baseline) e dopo tre, sei e nove mesi di terapia con Abatacept.

**Risultati:** Sono stati studiati 28 pazienti, 4 maschi e 24 femmine, età media 57,2 anni, durata media di malattia 8,28 anni, durata media della precedente terapia con anti-TNF 20,8 mesi. Dei 28 pazienti, tutti i pazienti hanno raggiunto il follow-up di tre mesi, 24 pazienti hanno raggiunto il follow-up di 6 mesi, 10 pazienti hanno raggiunto il follow-up di 9 mesi. 10 pazienti avevano interrotto la terapia con anti-TNF per l'insorgenza di un qualsiasi effetto collaterale che rendeva il paziente intollerante alla continuazione della terapia con anti-TNF. 18 pazienti avevano interrotto la terapia con anti-TNF per inefficacia dopo periodi variabili di tempo. 25 pazienti ricevevano contemporanea somministrazione settimanale di Methotrexate, calibrata secondo il peso del paziente. Dei 28 pazienti, 8 pazienti avevano ricevuto precedentemente un trattamento con un solo anti-TNF, 17 pazienti avevano ricevuto un trattamento con 2 anti-TNF, 3 pazienti con 3 anti-TNF. Globalmente è stata osservata una riduzione del DAS 28 statisticamente significativa se

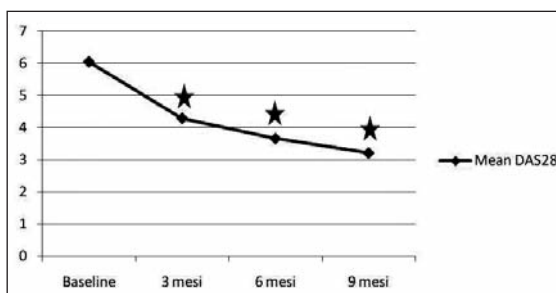


Figura 1 - Andamento dei valori medi del DAS28.  $p < 0.001$  vs vaseline.

paragonata coi valori baseline nella popolazione oggetto di studio ad ogni visita di controllo, eseguita a 3, 6 e 9 mesi (Fig. 1). Il numero di effetti collaterali riscontrati nella popolazione oggetto di studio è pari a 1, caratterizzato da cistiti ricorrenti regredite tramite terapia antibiotica mirata.

**Conclusioni:** Pur nella esiguità del campione e nella brevità del follow-up, i dati desumibili dalla nostra esperienza testimoniano in favore della sicurezza ed efficacia di Abatacept in pazienti affetti da artrite reumatoide intolleranti o non responsivi a terapia con farmaci biologici anti-TNF alfa. L'assenza di eventi avversi di qualsiasi natura ed il miglioramento del DAS 28 sono risultati incoraggianti ma preliminari, che necessitano pertanto di ulteriori studi con follow-up più lunghi e maggior numero di pazienti.

**Keywords:** Abatacept, Safety, Efficacia.

## STUDIO PROSPETTICO SUL MANTENIMENTO DI BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA CON CICLOSPORINA A E METOTRESSATO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE DOPO TRATTAMENTO CON ANTI-TNF (CYNAR): DATI A 12 MESI

P97

E. Bizzi<sup>1</sup>, B. Laganà<sup>2</sup>, U. Massafra<sup>1</sup>, F. Vacca<sup>1</sup>, S. Martin Martin<sup>3</sup>, A. Ragno<sup>3</sup>, M. Granata<sup>4</sup>, A. Migliore<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.S. di Reumatologia, Centro Ricerche S. Pietro FBF, Roma; <sup>2</sup>Seconda Scuola Medicina, Università La Sapienza, Roma;

<sup>3</sup>Dipartimento Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma;

<sup>4</sup>U.O.D. di Reumatologia, ACO, S. Filippo Neri Hospital, Roma

**Scopo dello Studio:** Studiare se e per quanto tempo l'associazione di CyA e MTX possa mantenere la remissione ottenuta dal precedente trattamento con farmaci biologici anti-TNF (Adalimumab, Etanercept, Remicade).

**Materiali e Metodi:** Pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) diagnosticata secondo i criteri ACR con Durata di malattia  $< 3$  anni e DAS28  $< 3.2$ , che abbiano raggiunto lo stato di remissione o malattia minima residua in 6-8 mesi dall'inizio della terapia con biologico (Humira o Enbrel) e MTX. Alla sospensione del biologico i pazienti eseguono il trattamento di fondo con MTX e CyA (rispettivamente 15 mg settimanali e 2-3 mg/kg die).

Il DAS28, la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C reattiva (PCR), il fattore reumatoide (FR) sono eseguiti al tempo zero, dopo 3, 6, 9 e 12 mesi.

**Risultati:** Di 16 pazienti arruolati in questo studio, sottoposti a terapia con Ciclosporina A e Methotrexate per il mantenimento dello stato di remissione di malattia, al termine di almeno 6-8 mesi di terapia con un anti-TNF fra Etanercept, Infliximab e Adalimumab che era stato in grado di indurre remissione, 14 pazienti hanno completato il followup necessario di 12 mesi, mentre due pazienti sono stati persi al followup (Tab. I).

Dei 14 pazienti analizzati fino al termine dello studio, 8 pazienti hanno conservato i parametri clinici oggetto di studio all'interno dei range previsti per la remissione di malattia, mentre 6 pazienti hanno dimostrato, sempre tramite gli stessi parametri analizzati, un nuovo flare di malattia entro i primi 6 mesi di followup.

Degli 8 pazienti che hanno dimostrato il mantenimento dello stato di remissione a 6 mesi, nessun paziente ha dimostrato un

Tabella I

Pts. n.	Age	Sex	Anti-TNF	Months	VAS 0	VAS 6	VAS 12	DAS 28-0	DAS 28-6	DAS 28-12	ESR 0	ESR 6	ESR 12	CRP 0	CRP 6	CRP 12	Side effect	Liver/Kid
1	58	F	Etanercept	6	2	2	3	1,28	1,41	1,3	7	4	12	0,1	0,3	0	no	no
2	48	F	Etanercept	8	2	6		1,53	4,26		11	32		0,8	2		no	no
3	62	F	Etanercept	6	0	5		1,69	3,94		16	13		0,5	0,3		no	no
4	54	F	Infliximab	6	3	2	4	2,03	2,32	2,6	14	20	11	0,5	0,5	0,2	no	no
5	59	F	Humira	6	2	2	44	1,25	1,37	1,4	16	8	14	0,4	0,4	0,1	Hyper.	no
6	47	M	Infliximab	8	2	8		1,45	3,87		14	54		0,6	2,7		no	no
7	50	F	Infliximab	7	2	3	2	1,89	2,11	2	45	40	18	2,1	2	1,2	no	no
8	43	F	Infliximab	6	0	3	2	2,21	2,01	2,1	15	15	17	0,3	0,7	0,4	no	no
9	29	F	Etanercept	8	1	3		1,79	3,96		21	43		0,4	2		no	no
10	44	F	Etanercept	6	2	2		2,01	4,2		5	45		0,3	2,1		no	no
11	63	F	Etanercept	6	2	3	2	2,03	2,32	2,05	8	2	12	0,4	0,1	0,5	no	no
12	56	F	Humira	6	2	3	3	2,23	1,15	1,25	15	13	19	0,4	0,5	0,2	no	no
13	38	F	Humira	8	2	6		1,89	4,31		32	56		1,1	3,2		no	no
14	46	F	Humira	6	3	4	4	1,56	1,12	2	5	5	7	0,4	0,5	0,3	no	no

nuovo flare di malattia negli ulteriori 6 mesi di followup. I 6 pazienti che hanno dimostrato un nuovo flare di malattia hanno interrotto la terapia con CyA ed hanno reintrodotta la terapia a base di farmaci biologici anti-TNF precedentemente utilizzati.

Per quanto riguarda la monitoraggio degli eventi avversi, solo in un paziente è stato osservato un repentino aumento della pressione arteriosa che è regredito all'aggiustamento della terapia con Ciclosporina da 3 a 2 mg/kg/die.

**Conclusioni:** I nostri dati sembrano suggerire che in una quota pare di pazienti in remissione il trattamento con CyA e MTX

possa mantenere per almeno dodici mesi la remissione. Ulteriori studi su più ampi numeri sono necessari per confermare questi risultati e per individuare eventuali fattori predittivi di diversi risultati.

**Keywords:** Anti-TFN, Ciclosporina, Remissione

## ARTRITE DELLA MANO E OSTEOPOROSI IUXTARTICOLARE: PUO LA TERAPIA DI FONDO PREVENIRE LA PERDITA DI MASSA OSSEA? DATI PRELIMINARI

P98

G. Filippou, I. Bertoldi, V. Picerno, M. Galeazzi, B. Frediani

Istituto di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

**Introduzione:** L'osteoporosi iuxtarticolare nell'artrite della mano è un fenomeno che si osserva precocemente e che precede lo sviluppo di erosioni. La sua patogenesi è legata ad un esaltato riassorbimento osseo ad opera degli osteoclasti attivati, e rappresenta, quindi, una conseguenza del processo infiammatorio che coinvolge la sinovia articolare e l'osso subcondrale.

Il metodo più sensibile per la valutazione della massa ossea è l'indagine densitometrica mediante DEXA, in grado di rilevare un'alterazione del contenuto osseo del 2% circa a livello delle articolazioni della mano; è stato dimostrato con questa tecnica che la densità ossea periarticolare di pazienti affetti da artrite della mano risulta ridotta rispetto ai controlli.

**Obiettivo dello Studio:** Valutare le variazioni della BMD (bone mineral density) a livello dell'articolazione della mano maggiormente colpita, scelta mediante indagine ecografica, in soggetti affetti da artrite, che iniziano terapia di fondo.

**Materiali e Metodi:** Presentiamo dati preliminari sui primi dodici pazienti arruolati, affetti da artrite reumatoide o da artrite sieronegativa con interessamento della mano.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecografia e densitometria della mano alla prima osservazione e poi a distanza di 1 (T1), 3(T2) e 6(T3) mesi dall'inizio della terapia. 4 pazienti alla prima diagnosi hanno iniziato terapia con Methotrexate; 8 pazienti, non responders ai DMARDs, hanno iniziato terapia con

Etanercept. La misurazione della BMD periarticolare, tramite creazione di ROI (region of interest) personalizzate (Fig. 1) è stata eseguita a livello dell'articolazione maggiormente colpita, secondo criteri ecografici (distensione della capsula, ipertrofia sinoviale, grado di vascolarizzazione al power Doppler).

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test t di Student per dati appaiati.

**Risultati:** A livello ecografico le articolazioni studiate hanno dimostrato una netta riduzione dell'attività infiammatoria a 1 e a 3 mesi in tutti i pazienti, e una risoluzione pressoché completa a 6 mesi in entrambi i gruppi.



Figura 1

10/12 pazienti mostravano una riduzione della BMD al T1. Al T2, invece, si osservava un aumento della BMD, che persisteva anche al T3, raggiungendo la significatività statistica rispetto al T0.

**Conclusioni:** Nella nostra casistica la terapia di fondo ha determinato un progressivo aumento della BMD periarticolare in pazienti affetti da artrite della mano. Considerando che la riduzione della BMD è un fattore predittivo per la comparsa di erosioni, la DEXA può avere un ruolo nel monitoraggio della risposta al trattamento.

**Keywords:** Artrite, Mano, Densità ossea.

## VARIABILITÀ INTER-OSSERVATORE NELLO STUDIO ECOGRAFICO DELLE EROSIONI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P99

M. Gutierrez<sup>1</sup>, E. Filippucci<sup>1</sup>, F. Salaffi<sup>1</sup>, S. Ruta<sup>2</sup>, L. Di Geso<sup>1</sup>, C. Bertolazzi<sup>1</sup>, A. Ariani<sup>1</sup>, W. Grassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi, AN;

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Gral, San Martín de La Plata, Buenos Aires, Argentina, La Plata, Argentina

**Obiettivo:** L'obiettivo principale dello studio è stato quello di determinare la variabilità inter-osservatore dell'ecografia ad alta risoluzione nella individuazione di erosioni a livello delle piccole articolazioni delle mani, dei piedi e della testa dell'ulna, in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

**Metodi:** Lo studio è stato condotto su 20 pazienti con diagnosi di AR formulata in accordo con i criteri internazionali (1), arruolati presso la Clinica Reumatologica dell'Università Politecnica delle Marche.

Il rapporto femmine/maschi era 16/4 con una età media pari a 57.5 anni (range 42-68) e con durata media di malattia di 4.5 anni (range 1-18).

L'esame ecografico è stato eseguito da parte di due operatori con diversa esperienza nel campo della ecografia muscoloscheletrica, utilizzando un ecografo MyLab 70 XVG (Esaote Biomedica, Genova-Italia), dotato di una sonda lineare multi-frequenza ad ampia banda (6-18 MHz). Tali esami sono stati eseguiti bilateralmente su 24 quadranti: dorsale, laterale e volare della seconda articolazione metacarpofalangea e della testa dell'ulna; dorsale e volare della terza metacarpofalangea e della seconda interfalangea prossimale; dorsale e laterale della quinta metatarsofalangea.

Ogni singolo quadrante è stato studiato allo scopo di individuare la presenza o assenza di rilievi ecografici indicativi di erosioni in accordo alla definizione dell'OMERACT (2). Tali rilievi sono stati inoltre valutati mediante il sistema di punteggio semiquantitativo (da 1 a 4) proposto da Kane.

**Risultati:** Lo studio ecografico è stato effettuato su 480 quadranti complessivi (120 relativi alle seconde metacarpofalangee, 80 alle terze metacarpofalangee, 80 alle seconde interfalangee prossimali, 120 alle teste ulnari ed 80 alle quinte metatarsofalangee) riscontrando un elevato grado di concordanza per la maggior parte dei rilievi ecografici ( $k > 0.787$ ). Risultati analoghi sono stati ottenuti per la valutazione semiquantitativa ( $k > 0.747$ ).

Il quadrante volare della seconda articolazione metacarpofalangea e della terza interfalangea prossimale sono stati quelli che hanno comportato il maggiore grado di difficoltà in termini di concordanza inter-osservatore.

**Conclusioni:** I risultati del presente studio indicano che l'adozione della definizione dell'OMERACT e dello scoring semiquantitativo consentono di ottenere risultati riproducibili nell'individuazione di rilievi ecografici di erosioni in pazienti affetti da AR.

### Bibliografia

1. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
2. Wakefield RJ, et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definition for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-7.

**Keywords:** Artrite reumatoide, Erosioni, Ecografia.

## EVALUATION OF RHEUMATOID FACTOR ISOTYPES AND COMPARISON WITH CLINICAL PARAMETERS IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P100

F. Sernissi<sup>1</sup>, L. Bazzichi<sup>2</sup>, C. Giacomelli<sup>3</sup>, F. De Feo<sup>3</sup>, A. Rossi<sup>1</sup>, F. Pratesi<sup>1</sup>, M. Doveri<sup>2</sup>, P. Migliorini<sup>1</sup>, S. Bombardieri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, University of Pisa; <sup>3</sup>Clinical Immunology Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common rheumatic disease, but specific tests for its diagnosis are lacking. The relevance of rheumatoid factor (RF) isotypes, belonging to IgA, IgG and IgM classes, is nowadays controversial. In this study, we have examined the relationships between the values of RF isotypes, RF measured by latex test (RF-L) and the disease activity and severity in RA patients. In the same sera also anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) were measured.

**Materials and Methods:** Eighty patients with RA, 62 women and 18 men (mean age  $\pm$  SD, 54.2 $\pm$ 13.5), were studied. IgA, IgG and IgM classes of RF and anti-CCP antibodies were detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), both provided by Aesku. Moreover C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were determined. For each patient tender joints, swollen joints and Global Health (GH) score were also evaluated, in order to calculate the disease activity score (DAS-28).

**Results:** RF-L was positive in 40 patients (50%) and anti-CCP antibodies in 46 patients (36,8%); 34 patients (27,2%) were positive for both antibodies. Mean DAS-28  $\pm$  SD was 4,77 $\pm$ 1,44. Patients were divided into 5 groups, according to RF-L range (group 0: RF-L<40 IU; 1: between 40 and 80 IU; 2: between 80 and 160 IU; 3: between 160 and 320 IU; 4: >1280 IU). The

ANOVA test of DAS-28 values between this groups did not show statistically significant differences ( $p>0,05$ ), while RF-IgA, IgG and IgM showed positive correlations with DAS-28 values:

Table I

	P values	Spearman r
RF-IgA vs DAS-28	*0,0171	0,312
RF-IgA vs DAS-28	*0,0404	0,270
RF-IgA vs DAS-28	*0,0377	0,274

RF-IgA, IgG and IgM also positively correlated with anti-CCP antibodies (\*\*p<0,0001 for each correlation).

Finally, 9 patients of 40 (22,5%) patients with negative RF-L were positive for at least one of the RF isotypes (6 patients for IgM, 7 for IgG and 4 for IgA).

**Conclusion:** The results we obtained confirm the utility of RF isotypes detection, both for prognostic and therapeutical aims, since it can offer a significant contribution to the disease monitoring.

**Keywords:** Rheumatoid factor isotypes, Rheumatoid arthritis, Disease activity score.

## EFFICACIA CLINICA DEI DMARDS IN PAZIENTI CON EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: FOLLOW UP A 2 ANNI

P101

T. Ziglioli<sup>1</sup>, C. Bazzani<sup>1</sup>, M. Filippini<sup>1</sup>, S. Zingarelli<sup>1</sup>, I. Cavazzana<sup>2</sup>, R. Gorla<sup>2</sup>, R. Cattaneo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi, Brescia; <sup>2</sup>U.O. Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

**Scopo del Lavoro:** Valutare la risposta clinica a 2 anni in un gruppo di pazienti affetti da early rheumatoid arthritis (ERA) e sottoposti a terapia con DMARDs nelle fasi precoci di malattia.

**Materiali e Metodi:** Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 43 pazienti affetti da ERA, trattati con DMARDs entro 24 settimane dall'esordio dei sintomi. In ragione del Simplified Disease Activity Index (SDAI) basale abbiamo diviso i pazienti in 3 gruppi: remissione (SDAI<5), bassa attività di malattia (5<SDAI<20), alta attività di malattia (SDAI>20). Per valutare la risposta clinica nel tempo abbiamo confrontato lo SDAI dei 2 gruppi dopo 12 e 24 mesi.

**Risultati:** All'esordio i pazienti (33 F, 10 M; età media 48 $\pm$ 13 anni; durata dei sintomi mediana 12 settimane) presentavano uno SDAI medio di 32 $\pm$ 13: 6 (14%) avevano una bassa attività di malattia e 37 (86%) un'elevata attività di malattia. Tutti i pazienti sono stati trattati con un bolo e.v. di 6-Metilprednisolone (80 mg). In base alla risposta clinica è stata posta indicazione a terapia con Idrossiclorochina (HCQ) o Methotrexate (MTX). Successivamente nei non responder è stata avviata dapprima terapia di combinazione (MTX+HCQ) e poi terapia anti-TNF-alfa. Dopo 1 e 2 anni di terapia la remissione è stata ottenuta nel 60% e 53% rispettivamente ( $p=0,66$ ). Una bassa attività di malattia si è osservata nel 30% e 37% dei casi ( $p=0,65$ ), mentre un'elevata attività nel 10% ad entrambi i tempi di valutazione.

Tre pazienti in remissione clinica dopo il solo bolo di steroide hanno mantenuto invariata la loro condizione dopo 2 anni di follow-up, mentre 2 pazienti, in terapia ad un anno con Idrossiclorochina e basse dosi di steroide, hanno sospeso ogni trattamento per benessere. Tre pazienti, per i quali era stato necessario già durante il primo anno ricorrere a trattamento biologico anti-TNF-alfa, hanno mantenuto a 2 anni un'elevata attività di malattia (SDAI medio 40 $\pm$ 24). Confrontando lo SDAI basale e a 2 anni, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra il gruppo di pazienti responsivi ai DMARDs e i tre pazienti per i quali si è osservato il fallimento anche della terapia biologica. Nessuna differenza è stata inoltre osservata in relazione alla positività per il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-peptidi-citrullinati.

**Conclusioni:** L'impiego di DMARDs nelle fasi precoci di malattia ha determinato in più dell'80% dei pazienti una buona risposta clinica (a 2 anni remissione clinica nel 53%; bassa attività di malattia nel 37%); tuttavia la remissione in assenza di terapia è stata ottenuta solo in 5 casi. I pazienti con iniziale scarsa risposta ai DMARDs vedono invariata, a 2 anni, la loro condizione clinica, mostrando un'elevata attività di malattia nonostante l'impiego di anti-TNF-alfa. **Keywords:** early rheumatoid arthritis, DMARDs, anti-TNF-alfa.

**Keywords:** Early rheumatoid arthritis, Remissione, DMARDs.

## IL RISCHIO INFETTIVO POST-OPERATORIO IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE SOTTOPOSTI AD INTERVENTI DI CHIRURGIA ORTOPEDICA IN CORSO DI TRATTAMENTO CON INIBITORI DEL TNF $\alpha$

P102

C. Bazzani<sup>1</sup>, I. Cavazzana<sup>2</sup>, R. Gorla<sup>2</sup>, R. Cattaneo<sup>1</sup><sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi, Brescia; <sup>2</sup>U.O. Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

**Scopo:** Valutare l'insorgenza di eventi avversi postoperatori in pazienti con artrite reumatoide sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva durante trattamento antiTNF $\alpha$ .

**Materiali e Metodi:** Tramite valutazione retrospettiva abbiamo selezionato pazienti che durante terapia antiTNF $\alpha$  sono stati sottoposti a interventi chirurgici ortopedici. Nella valutazione sono inclusi: storia clinica, tipo di intervento, terapia, tempo intercorso tra ultima somministrazione di antiTNF $\alpha$  e intervento e tra intervento e ripresa della terapia, attività di malattia pre/postintervento. L'outcome è dato dall'insorgenza di eventi avversi: complicanze infettive postchirurgiche e ritardata riparazione della ferita. La riacutizzazione di malattia nel postintervento è definita come peggioramento del DAS28 di almeno il 25%.

**Risultati:** Tramite revisione di 167 cartelle abbiamo individuato 36 pazienti (3 maschi/33 femmine) sottoposti a una/più procedure chirurgiche ortopediche (44 interventi: 15 artroprotesi grandi articolazioni, 6 osteosintesi postfrattura, 9 correzioni piccole articolazioni, 2 revisioni artroprotesi, 6 artrodesi, 5 interventi in sede periarticolare, 1 stabilizzazione atloccipitale). Al momento dell'intervento l'età media era 60 $\pm$ 11 anni e la durata media di malattia 11 $\pm$ 7 anni. Abbiamo registrato 8 eventi avversi: 2 casi di ritardata riparazione della ferita e 6 infezioni postchirurgiche (2 infezioni profonde della ferita, 1 fistolizzazione perioperatoria, 2 sospette infezioni con colturale negativo, 1 ascesso cerebellare). Nei casi d'infezione è stata necessaria prolungata terapia antibiotica, in 5 casi una protratta ospedalizzazione. Tutti i pazienti dopo risoluzione dell'evento hanno ripreso la te-

rapia avviata in precedenza. La popolazione è stata suddivisa in pazienti che hanno sviluppato evento avverso (gruppo 1) e pazienti che non hanno manifestato complicanze (gruppo 2). I gruppi non differivano per età, durata di malattia, comorbidità, terapia biologica, associazione con steroide/DMARDs, precedenti DMARDs, tipo di chirurgia, DAS28 pre/post-intervento. Il tempo intercorso tra l'ultima somministrazione di farmaco e la chirurgia è doppio nel gruppo 2 (4 $\pm$ 5 vs 2 $\pm$ 2 settimane; p=0.4); l'intervallo di tempo intercorso tra l'intervento e la ripresa della terapia è risultato maggiore nel gruppo 1 (11 $\pm$ 8 vs 5 $\pm$ 4 settimane, p=0.007). La riacutizzazione dell'artrite nel postoperatorio si è avuta nel 42% (gruppo 1:62% vs gruppo 2:42%; p>0.05).

**Conclusioni:** L'incidenza di evento avverso postchirurgico è stata del 18% (4% ritardata riparazione della ferita senza evento infettivo; 14% evento infettivo). Il rischio di evento avverso non pare correlare con caratteristiche cliniche, terapia adottata, tipo di intervento, tempo intercorso tra ultima somministrazione di farmaco e chirurgia. La significatività statistica è emersa valutando l'intervallo di tempo intercorso tra intervento e ripresa di terapia. Tale dato è risultato maggiore nel gruppo di pazienti che hanno sperimentato complicanze. La ripresa dell'artrite è avvenuta nel 42%, confermando che la sospensione del biologico aumenta il rischio di recidiva, indipendentemente dallo sviluppo di complicanza postoperatoria.

**Keywords:** Artrite reumatoide, AntiTNF $\alpha$ , Infezioni postchirurgiche.

## SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY CAN BE USEFUL TO DETECT SUBCLINICAL CARDIAC INVOLVEMENT IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS?

P103

F. Atzeni<sup>1</sup>, S. Sitia<sup>2</sup>, L. Tomasoni<sup>2</sup>, S. Cicala<sup>2</sup>, L. Boccassini<sup>1</sup>, L. Bertani<sup>1</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>, M. Turié<sup>1</sup><sup>1</sup>Rheumatology Unit, L. Sacco University Hospital, Milan;<sup>2</sup>Cardiology Unit, Department of Health Technologies, IRCCS Galeazzi Orthopedic Institute, University of Milan

**Background:** Subclinical cardiac involvement diagnosis is important for long term management of early rheumatoid arthritis (ERA) patients. Recently, 2-D speckle tracking echo (STE) allows non invasive and angle-independent measurement of left ventricular (LV) dimensions and regional myocardial strain. This study is conducted to assess whether 2-D echo LV strain and displacement can be useful to detect subclinical cardiac involvement in ERA patients.

**Methods:** We studied 18 ERA patients (8 M, 10 F, aged 50  $\pm$  11 yrs) without clinical evidence of coronary artery disease (CAD) and 18 healthy controls matched for age and sex by STE. LV end-systolic longitudinal and radial strain from apical 4-chamber view, and LV end-systolic radial displacement from short axis view were analyzed using available software (QLAB 6.0).

**Results:** Echo and Doppler parameters did not differ between the two groups. LV end-systolic radial strain of basal- and mid-lateral, basal- and mid-septal and apical segments as well as LV end-systolic radial displacement of anterior-lateral, anterior, anterior-septal and inferior-lateral segments were significantly reduced compared to controls (Table I). There were no significant differences regarding LV longitudinal strain.

**Conclusion:** Our data indicate that LV end-systolic radial strain and displacement are reduced in ERA patients without CAD.

Table I - Speckle tracking parameters

	Controls (n=18)	ERA pts. (n=18)
<b>LV radial strain (%)</b>		
Basal-lateral segments	9.72 $\pm$ 4.82	3.88 $\pm$ 1.83*
Basal-septal segments	9.66 $\pm$ 7.81	1.22 $\pm$ 1.01*
Mid-septal segments	15.19 $\pm$ 7.63	6.47 $\pm$ 5.84*
Mid-lateral segments	17.96 $\pm$ 11.69	10.37 $\pm$ 7.40**
Apical segments	12.0 $\pm$ 9.66	5.48 $\pm$ 4.59**
<b>LV radial displacement (cm)</b>		
Anterior segments	0.76 $\pm$ 0.19	0.46 $\pm$ 0.14*
Anterior-lateral segments	0.85 $\pm$ 0.28	0.51 $\pm$ 0.13*
Anterior lateral segments	0.54 $\pm$ 0.32	0.32 $\pm$ 0.16**
Inferior-lateral segments	0.73 $\pm$ 0.32	0.52 $\pm$ 0.23***
Inferior-septal segments	0.50 $\pm$ 0.22	0.46 $\pm$ 0.18
Inferior segments	0.57 $\pm$ 0.14	0.53 $\pm$ 0.2

LV, left ventricle \*p&lt;.001 \*\*p&lt;.05

Non invasive evaluation of LV function by STE appears to be useful to detect subclinical cardiac involvement in comparison to conventional 2-D echoDoppler, representing a promising new modality to follow-up ERA patients for cardiac involvement.

**Keywords:** Early RA, Cardiac involvement, Speckle tracking echo.

## STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE SULL' UTILIZZO DI RITUXIMAB NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE RESISTENTI AI DMARDs E AI FARMACI ANTI-TNF

P104

F. Atzeni<sup>1</sup>, A. Batticciotto<sup>1</sup>, L. Quartuccio<sup>2</sup>, S. De Vita<sup>2</sup>, R. Caporalì<sup>3</sup>, M. Benucci<sup>4</sup>, M. Manfredi<sup>5</sup>, R. Pellerito<sup>6</sup>, S. Pennetta<sup>4</sup>, R. Gorla<sup>7</sup>, T. Zignoli<sup>8</sup>, M. Covelli<sup>8</sup>, C. Scioscia<sup>8</sup>, L. Macchioni<sup>9</sup>, A. Marchesoni<sup>10</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco Polo Universitario, Milano; <sup>2</sup>Clinica di Reumatologia, DPMSC, Azienda Ospedale Universitario S. Maria della Misericordia, Udine; <sup>3</sup>Cattedra di Reumatologia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia;

<sup>4</sup>Unità di Reumatologia, Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; <sup>5</sup>Laboratori di Immunologia e Allergologia, Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; <sup>6</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino; <sup>7</sup>Unità di Reumatologia e Immunologia, Spedali Civili di Brescia; <sup>8</sup>Dipartimento di Reumatologia, Università di Bari; <sup>9</sup>Servizio di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; <sup>10</sup>UOC Day Hospital di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Cattedra di Reumatologia, Università di Milano

**Scopo dello Studio:** Valutare l'efficacia e la sicurezza di rituximab nei pazienti affetti da AR severa, attiva non responder ai farmaci anti-TNF.

**Materiali e Metodi:** Pazienti affetti da AR attiva non responsivi ai farmaci anti-TNF o che presentavano controindicazioni all'utilizzo di questi farmaci sono stati trattati con rituximab alla dose pari a 1 g endovena secondo schema e premedicazione con metilprednisolone 100 mg e.v. associato all'antistamico per prevenire la comparsa e la severità delle reazioni da infusione. Tutti i pazienti sono stati trattati inoltre con methotrexate (MTX) (10-15 mg/sett.) o con altri DMARDs e basse dosi di prednisone (5-10 mg/die). Tutti i pazienti sono stati sottoposti al basale, dopo 3 e 6 mesi di trattamento ad accurato esame clinico. La valutazione includeva: numero di articolazioni dolenti e tumefatte, durata della rigidità mattutina, VES, PCR, anti-CCP, FR e DAS28. Sono stati valutati gli eventuali eventi avversi correlati alla terapia. Tutti i pazienti che hanno risposto al primo ciclo di rituximab ma che hanno presentato una riacutizzazione definita dal valore di DAS >3.2 sono stati sottoposti al secondo ciclo.

**Risultati:** 153 pazienti (79.1% femmine) affetti da AR in fase attiva, età media 59±13 anni, durata media di malattia 12.1±9.1 anni sono stati trattati con rituximab. Il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-CCP, valutati con le metodi-

che ELISA, erano positivi rispettivamente in 102 pazienti (66.7%) e in 94 pazienti (61.4%). I pazienti sono stati definiti affetti da AR attiva quando il valore mediano al basale del DAS28 era 6.26 e quello della proteina C-reattiva era =2.65 mg/dL. Dopo il trattamento con rituximab è stato osservato un significativo miglioramento del DAS28 sia al 3 mese (riduzione media 1.56 ± 1.3, p<0.001) sia al 6 mese (riduzione media 1.58±1.3, p<0.001). Un significativo miglioramento è stato osservato al 6 mese anche per quanto riguarda la PCR (riduzione mediana 1.45±2.7, p<0.001); il FR e gli anticorpi anti-CCP dopo il trattamento in generale si riducevano. Il valore medio del DAS28 non ha subito variazioni correlabili al sesso o all'abito tabagico. Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono state le reazioni da infusione acute di grado lieve e/o moderato riportate rispettivamente in 2/153 pazienti.

**Conclusioni:** In questo studio multicentrico osservazionale il rituximab in combinazione con il MTX, in pazienti affetti da AR severa e attiva non responsivi ai farmaci anti-TNF, ha determinato un significativo miglioramento dell'attività di malattia sia a 3 mesi che a 6 mesi associato ad un buon profilo di sicurezza.

**Keywords:** Rituximab, Sicurezza, Linfociti B.

## COMPARAZIONE DI DIVERSI INDICI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA PER L'ARTRITE REUMATOIDE NELLA PRATICA CLINICA

P105

L. Bertani, M. Antivalle, M. Battellino, A. Batticciotto, F. Montalbano, A. Mutti, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

U.O. Reumatologia, Ospedale L. Sacco Polo Universitario, Milano

**Scopo del Lavoro:** L'avvento delle terapie biologiche ha reso la remissione completa o una attività minima di malattia un obiettivo raggiungibile in una percentuale significativa di pazienti affetti da artrite reumatoide. Per un controllo ottimale della malattia, tuttavia, è indispensabile uno stretto monitoraggio mediante strumenti adeguati. Benchè validato, l'utilizzo del DAS28 è stato recentemente criticato per la difficoltà di applicazione nella pratica clinica e per una scarsa sensibilità nel definire i gradi più bassi di malattia (1). Scopo del lavoro è stato di comparare la valutazione dell'attività di malattia ottenuta con differenti indici nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

**Materiali e Metodi:** Sono state analizzate complessivamente 331 valutazioni effettuate in 51 pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici. Ad ogni valutazione l'attività di malattia è stata valutata mediante il DAS28 e due indici di attività semplificati, SDAI (Simplified Disease Activity Index) e CDAI (Clinical Disease Activity Index), e definita secondo i livelli di cut-off seguenti: Remissione/Quasi remissione: DAS28: 2.6, SDAI <3.3, CDAI 2.9; Attività bassa: DAS28 <3.2, SDAI 11, CDAI 10; Attività Moderata: DAS28 5.1, SDAI 26,

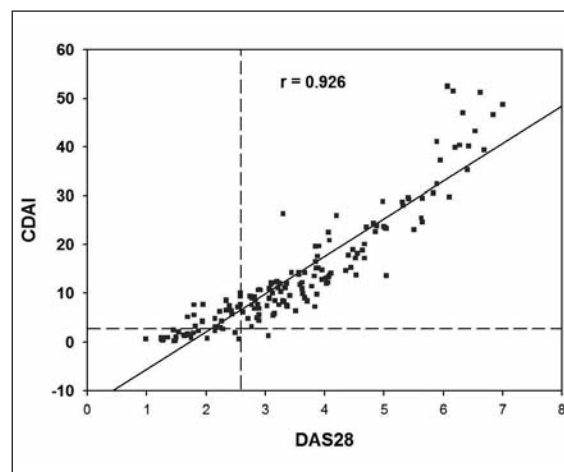


Figura 1 - Correlazione fra DAS28 e CDAI.

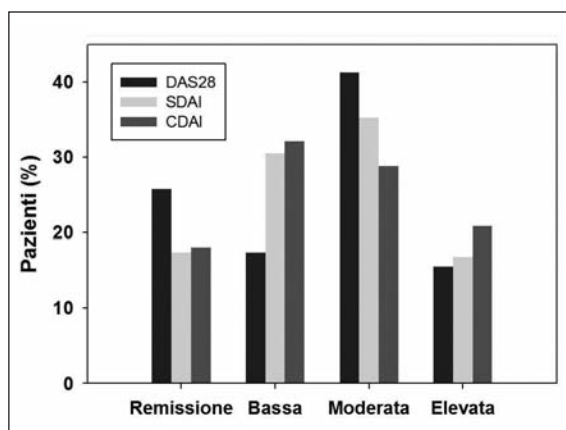


Figura 2 - Attività di malattia valutata con i 3 indici.

CDAI 22; Attività Elevata: DAS28 5.1, SDAI 26, CDAI 22. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati la correlazione semplice di Pearson e la statistica k per la valutazione della concordanza.

**Risultati:** I valori di DAS28 sono risultati significativamente

correlati ( $p < 0.001$ ) sia con i valori di SDAI ( $r = 0.940$ ) che con i valori di CDAI ( $r = 0.926$ , Fig. 1). Tuttavia, il DAS28 ha evidenziato una scarsa concordanza nella definizione dell'attività di malattia sia nei confronti dello SDAI ( $k = 0.661$ ) che nei confronti del CDAI ( $k = 0.581$ ). La concordanza è risultata particolarmente scarsa nella definizione di remissione di malattia, con una percentuale significativamente superiore di pazienti in remissione secondo il DAS28 (25.8%) rispetto allo SDAI (17.4%) e al CDAI (18.1%) (Fig. 2). Fra i 2 indici semplificati, la correlazione è risultata lievemente superiore ( $r = 0.977$ ,  $p < 0.001$ ), e la concordanza significativamente superiore ( $k = 0.857$ ).

**Conclusioni:** I risultati del nostro studio confermano che l'utilizzo dei differenti indici produce stime significativamente differenti dell'attività di malattia nell'artrite reumatoide. In particolare, la percentuale di pazienti in remissione completa viene sovrastimata dal DAS28 rispetto agli indici semplificati SDAI e CDAI. Questi risultati supportano l'utilizzo degli indici semplificati per la valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

#### Bibliografia

Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:306-13.

**Keywords :** Artrite reumatoide, SDAI, CDAI.

## STUDIO OSSERVAZIONALE SUI TRATTAMENTI CON FARMACI BIOLOGICI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (STUDIO DOSE): DATI PRELIMINARI

P106

V. Cesta<sup>1</sup>, A. Costantini<sup>1</sup>, F. Tuzi<sup>2</sup>, R. Laurenti<sup>3</sup>, A. Cavaliere<sup>3</sup>, L.M. Bonaccorsi<sup>4</sup>, E. Battaglia<sup>4</sup>, M. Lattarulo<sup>5</sup>, C. Bonali<sup>5</sup>, M. Romero<sup>2</sup>, Gruppo di Lavoro DOSE

<sup>1</sup>Ospedale Maria S.S. dello Splendore, Giulianova (TE); <sup>2</sup>Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH);

<sup>3</sup>C.C.S. Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma; <sup>4</sup>Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Consorziale di Bari

**Scopo del Lavoro:** I nuovi farmaci che modificano la risposta biologica (BRMs), in particolare gli inibitori del TNF-alfa (anti-TNF), sono risultati particolarmente efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), nei pazienti non-responder ad altri trattamenti. Esistono tuttavia pochi dati sull'epidemiologia dell'impiego, sugli schemi terapeutici normalmente adottati e sull'impatto reale (beneficio/rischio, tollerabilità, costi) di tali farmaci. Il presente studio si propone di:

- descrivere l'utilizzo degli anti-TNF nella normale pratica clinica;
- definire il profilo clinico dei pazienti trattati e lo schema prescrittivo;
- valutare i costi secondo un metodo epidemiologico di sorveglianza.

**Materiali e Metodi:** Studio osservazionale, prospettico, multicentrico, condotto in collaborazione con 23 centri reumatologici, distribuiti in tutta Italia. Il protocollo dello studio, approvato dai Comitati Etici di tutti i centri partecipanti, prevede l'osservazione di pazienti (età  $\geq 18$  anni) affetti da AR, refrattaria al trattamento con DMARDs, naive agli anti-TNF, per un periodo di 12 mesi, con follow up trimestrali.

**Risultati:** Dei 23 centri (21 attivi, 2 in fase di attivazione), ad oggi, 18 hanno reclutato 100 pazienti. Dall'analisi preliminare di alcune variabili e informazioni raccolte, dei pazienti attualmente inclusi 74 sono donne e 26 uomini, con un'età media di 54 anni e con una media di 6 anni dalla prima diagnosi di AR; 48 pazienti presentano comorbidità, tra cui: 4 casi di depressione, 15 di osteoporosi e 5 di diabete. La rilevazione del DAS28 ha riportato un valore medio di 5.53. Relativamente alla terapia

con anti-TNF, 72 pazienti sono trattati con etanercept, 23 con adalimumab e 5 con infliximab. Nel trattamento dell'AR, oltre alla terapia con anti-TNF, 93 pazienti ricevono anche altri farmaci (DMARDs, corticosteroidi, FANS e analgesici) e nello specifico 68 sui 72 pazienti in terapia con etanercept, 5 sui 5 con infliximab, 20 sui 23 con adalimumab.

**Conclusioni:** Lo studio DOSE è tuttora in fase di realizzazione. Pertanto, non è ancora possibile formulare conclusioni, bensì considerazioni sui dati disponibili. Da questi si evince che si tratta di pazienti relativamente giovani, ma con una storia sostanzialmente lunga di malattia e con presenza di comorbidità rilevanti. Per quanto riguarda i regimi terapeutici impiegati, l'etanercept risulta l'anti-TNF maggiormente adottato e nella quasi totalità dei pazienti il trattamento con anti-TNF è associato ad altre terapie farmacologiche.

Studio sponsorizzato da Wyeth Pharmaceutical Italia.

Dal Canto L, Bazzichi L, Pisa; Proli EM, Ferraccioli G, Roma; Bianchi S, Trotta F, Ferrara; Aquilanti L, Meschini C, Viterbo; Celeste MG, Perricone R, Roma; Franzin MG, Baldissera E, Milano; Mazzone A, Vaccaroni F, Legnano; Stea R, Cantatore FP, Foggia; Puggioli C, Malavolta N, Bologna; Misiani F, Galeazzi M, Siena; Maesano C, Laganà B, Roma; Scarpato S, Russo A, Scafati; Arduini E, Valesini G, Roma; Paggiaruso R, Grassi W, Jesi; Silvi E, Altomonte L, Roma; Masari V, Marchesoni A, Milano; Finocchiario P, Pistone G, Palermo; Racca A, Stisi S, Benevento.

**Keywords:** Anti-TNF, Studio osservazionale, Farmacoeconomia.

## EFFICACY AND SAFETY OF A SELECTIVE INHIBITOR OF T-CELL COSTIMULATION IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA FROM A CLINICAL REGISTRY

P107

F. Atzeni<sup>1</sup>, L. Bertani<sup>1</sup>, A. Marchesoni<sup>2</sup>, E.G. Favalli<sup>2</sup>, T. Ziglioli<sup>3</sup>, R. Gorla<sup>3</sup>, F. Bobbio-Pallavicini<sup>4</sup>, R. Caporali<sup>4</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Unit, L. Sacco University Hospital, Milan; <sup>2</sup>Day Hospital of Rheumatology, G. Pini Orthopedic Institute, Chair of Rheumatology of Milan; <sup>3</sup>Rheumatology and Immunology Unit, Spedali Civili di Brescia; <sup>4</sup>Chair of Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

**Objective:** The primary objective of this observational study was to estimate the efficacy and safety of abatacept in a cohort of RA patients recorded in the Lombardy Rheumatology Network (LORHEN) registry, a regional population-based registry where all of the RA patients treated with biological agents in four major Rheumatology Centres in Lombardy (Italy) have been included since 1999.

**Methods:** LORHEN registry collects detailed data of all of the RA patients (diagnosed according to the ACR criteria) receiving at least one dose of a biologic agent. In this study all of the patients treated with abatacept and with at least 6 months of follow-up by 2008 have been analysed. The disease activity at baseline and at month 6 was assessed using the Disease Activity Score on 28 joints (DAS28) and the response was evaluated according to the EULAR criteria. Safety was assessed by collecting all of the physician-documented episodes of adverse event requiring medical care.

**Results:** A total of 61 RA patients received at least one dose of abatacept. At the start of therapy, the mean age was 56.9±11.82 years, mean disease duration 15.1±8.84 years, mean DAS28 value 5.31±1.37, and mean health assessment questionnaire (HAQ) 1.44±0.58. Prior to abatacept therapy, 14 pa-

tients (33.3%) had received one anti-TNF agent, 16 patients (38.1%) two, and nine patients (21.4%) three. The majority of the patients were also taking non-biological DMARDs and corticosteroids. At month six, the mean DAS28 and HAQ values were 4.18±1.4 (p=0.0003 vs. baseline) and 1.24±0.63 (p<0.002 vs. baseline), respectively. A significant decrease in the mean number of swollen joints (baseline 7.03±5.22 vs. 4.24 5.24 at month 6, p=0.0001) and tender joints (baseline 19.7±25.65 vs. 4.05±4.62 at month 6, p<0.0001), was also recorded, while the mean erythrocyte sedimentation rate at one hour did not change significantly (baseline 41.32±22.83 vs. 39.88 26.41 at month 6, p<0.379). Only a few patients experienced mild infections, mostly in the lower respiratory or urinary tract. No other adverse events were recorded.

**Conclusion:** The data from the LORHEN registry showed that, in a setting of clinical practice, patients with long-standing RA responded to a 6-month treatment with abatacept after anti-TNF therapy failure. Safety and tolerability proved to be good. Overall, these results suggest that the performance of abatacept in clinical practice could be similar to that seen in phase III RCTs.

**Keywords:** Registry, Abatacept, Rheumatoid arthritis.

## IL COINVOLGIMENTO TENDINEO PUÒ PRECEDERE LO SVILUPPO DI SINOVITE INFIAMMATORIA IN PAZIENTI POSITIVI AGLI ANTI-CCP

P108

P.L. Macchioni, M.G. Catanoso, L. Boiardi, L. Magnani, C. Salvarani

Divisione di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Il coinvolgimento tendineo può precedere lo sviluppo di sinovite infiammatoria articolare in pazienti positivi agli antiCCP: risultato dell'osservazione ultrasonografica (US) di pazienti con artrite precoce.

**Scopo del Lavoro:** Descriviamo una forma di patologia reumatica caratterizzata dall'interessamento tendineo precoce associato alla positività agli anticorpi anti-CCP e a un'evoluzione benigna.

**Metodi:** Abbiamo valutato le cartelle di 355 pazienti visti in 36 mesi presso il nostro ambulatorio dell'Early Arthritis. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami di routine con controllo dei parametri clinici e di laboratorio secondo un format standardizzato che include il core sets dei criteri ACR, il calcolo del DAS 28 e il dosaggio nel siero degli anticorpi anti-CCP e del fattore reumatoide. Tutti i pazienti inoltre hanno effettuato alla visita basale un'indagine US e radiologica a polsi, mani e piedi.

**Risultati:** 18 pazienti (15 Femmine, 3 Maschi, età media 51+14 aa, durata media malattia 16+6 settimane) che alla visita reumatologica presentavano segni e sintomi di interessamento articolare (rigidità mattutina, dolore e tumefazione), all'esame con US non mostravano sinovite infiammatoria articolare ma solo tenosinovite/tendinite. La distribuzione del coinvolgimento tendineo all'US era: 5 pazienti con interessamento dei flessori del polso (destro/sinistro/bilaterale 5/4/4), 8 pazienti con interessamento degli estensori del polso (Dx/Sx/Bil 5/7/4), 14 pazienti con interessamento dei flessori delle dita (Dx/Sx/Bil 12/14/12) 9 pazienti con interessamento degli estensori delle di-

ta (Dx/Sx/Bil 8/9/8). La più frequente localizzazione US della tendinite era a livello dell'articolazione metacarpofalangea (15 pazienti). 14 pazienti avevano un elevato titolo di anticorpi anti-CCP (306±309U/ml) e dodici erano RF positivi.

I valori medi delle variabili basali erano: VES 29.7 ±18.9 mm 1<sup>a</sup> ora, PCR 0.69±1.1 mg/dl, HAQ 0.76±0.58, DAS28 4.27±0.82, (1 paziente con DAS28 2.6-3.1, 3 pazienti con DAS28 >5.1, 14 pazienti con DAS28 3.1- 5.1). Dato il solo interessamento tendineo, senza sinovite articolare, nessun paziente è stato trattato con DMARDs ma esclusivamente con AINS e/o steroidi a basse dosi. Dopo un follow-up medio di 15±7 mesi, 7 pazienti risultano in remissione senza terapia, 8 hanno sviluppato sinovite infiammatoria articolare (4-8 mesi dopo) e sono stati trattati con MTX a dosaggi settimanali standard con buoni risultati terapeutici (4 in remissione con DAS28 <2.6, 1 con DAS28 2.6-3.1, 3 con DAS28 3.1-5.1). Solo 2 pazienti hanno sviluppato erosioni visibili all'RX distrettuale. All'ultima indagine ecografia (dopo 15±7 mesi) la tendinite/tenosinovite era ancora presente in 8 pazienti, 5 presentavano sinovite infiammatoria e 5 presentavano remissione US completa.

**Conclusioni:** L'esame US è utile per il riconoscimento delle forme di coinvolgimento tendineo isolato in pazienti anti-CCP positivi. Questa forma di precoce interessamento tendineo sembra avere un'evoluzione favorevole.

**Keywords:** Tendinite, Sinovite, Ecografia.