

P19 - P46

LUPUS E ANTIFOSFOLIPIDI

PREMATURE OVARIAN FAILURE (POF) PREVENTION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) AFFECTED YOUNG WOMEN TREATED WITH CYCLOPHOSPHAMIDE (CYC)

P19

B. Teruzzi, I. Pontikaki, A. Salmaso, M. Gattinara, V. Gerloni, F. Fantini*Istituto G. Pini, Dipartimento di Reumatologia, U.O.S. di Reumatologia Infantile, Milano*

Objective: Cyclophosphamide (CYC) is an established therapy for the treatment of glomerulonephritis in SLE, a disease predominantly affecting women of childbearing age; CYC then causes an unacceptably high incidence of irreversible premature ovarian failure (POF).

Methods: In our centre 4 young women were treated with CYC receiving a supporting therapy for prevention of osteometabolic adverse events and POF. CYC chemotherapy was administered by NIH protocol (CYC pulses 1g/iv/month for 6 months, 1 g/iv/every 3 months and finally 1 g/iv/every 6 months). An osteometabolic protection treatment with 70 mg/ week dose of alendronate starts before CYC therapy. A single 3.75 mg monthly im injection of depot leuprolide acetate, a synthetic gonadotropin-releasing hormone analog (GnRH-a) injection was administered 7-15 days before CYC pulses, the first injection administered in mense's first day. We evaluated FSH, LH, E2, progesteron and PRL before and thereafter monthly during CYC therapy. A lumbar DXA was performed for the evaluation of osteometabolic status before and every 6-12 months during CYC therapy. An ovarian transabdominal ecography was performed for the evaluation of ovarian function before and every 3-6 months during CYC regimen.

Results: In all patients we achieved a temporary prepuberal hormonal status. No follicular activity has been observed. No

ovarian dysfunction related to CYC has been observed. No BMD significative loss during CYC regimen we observed. In the three mounths after GnRH-a treatment discontinuation we observed a normalization of ovarian function with normal hormonal levels. One pregnancy was carried out without obstetrical complications.

Conclusion: Our data confirm the protocol efficacy in prevention of POF and bone.

Keywords: LES, CYC, POF.

ADHERENCE TO CERVICAL CANCER SCREENING IN SLE PATIENTS: PRELIMINARY RESULTS

P20

C. Tani, M. Mosca, M. Doveri, R. Talarico, A. Consensi, C. Baldini, S. Bombardieri
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Introduction: Cervical cancer (CC) is one of the most frequent cancers affecting women worldwide. There is evidence that CC has an increased incidence among SLE patients and that there might be a causal relationship with cyclophosphamide treatment. Screening programs with the Papanicolaou (Pap) smear test have significantly reduced the number of CC by early diagnosis and treatment of precancerous lesions. Organized screening programs are promoted in Italy addressing women aged from 25 to 64 years old, personally invited by the Health Care System every three years.

Objective: To evaluate the adherence of SLE patients to screening programs for CC in comparison with patients with other rheumatic conditions and with the general population.

Methods: Data have been collected in a pre-formed chart by a rheumatologist during routine ambulatory visit or at admission to the clinic. Patients older than 67 years were not included in the study as they exceeded the age of recommended screening.

Results: Fifty-eight patients have been enrolled in this preliminary study: twenty-three SLE patients (mean age 42 years, range 27-66), 19 patients with other connective tissue diseases (oCTD; mean age 51, range 26-67), 16 patients with other rheumatic diseases (oRD; mean age 54 years, range 67-35). Among SLE patients, only 10/23 (43.4%) regularly performed Pap test, as proposed by the screening programs. 2/23 (8.6%) only occasionally, in presence of gynaecological symptoms,

and 11/23 (43.4%) never did it. The main reason for non adherence was always a personal choice, in the majority of cases related with the need of many clinical evaluation SLE-related. No differences were observed between the groups, nor with the adherence to screening reported for the general population in Tuscany (48% in 2007).

Conclusion: It has been reported that adherence to cancer screening in the general population is low. Similarly one single study reported that SLE patients do not undergo cancer screening regularly, in spite of the increased risks of developing CC.

Our results are in agreement with these data and highlight the need of careful discussion of these issues during routine evaluations particularly during remission phases of the disease.

Further studies are necessary to confirm these data and to evaluate potential factors influencing the adherence rate, related to the disease (duration, severity, activity, therapy), the social and regional factors.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Cervical cancer, Screening.

REMISSIONE PERSISTENTE DELLA PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE IN LES CON L'USO DELLA CICLOSPORINA IN ASSENZA DI STEROIDE

P21

S. Lombardi, E. Mansutti, S. Sacco, L. Quartuccio, A. Zabotti, L. Corazza, S. De Vita
Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Scopo dello Studio: Il presente lavoro riassume la nostra esperienza in sette pazienti consecutivi con piastrinopenia autoimmune in LES trattati con ciclosporina (CyA 3-5 mg/kg/die).

Pazienti e Metodi: Sette pazienti consecutivi, di sesso femminile ed età compresa tra 25 e 76 anni con diagnosi di LES e piastrinopenia severa (<50,000/mm³), 4 delle quali con sindrome emorragica all'esordio (ematomi ed ecchimosi agli arti inferiori, sanguinamento gengivale). In 6 pazienti la piastrinopenia ha rappresentato la manifestazione d'esordio del LES. Quattro pazienti presentavano positività per gli anticorpi anti-piastrine, altri 3 per gli anticorpi anti-fosfolipidi. Sei pazienti erano ricadute dopo terapia con i boli di steroide durante la riduzione dello steroide; in 1 paziente la terapia con CyA è stata iniziata contemporaneamente all'induzione con i boli di steroide. Una paziente era stata precedentemente trattata senza successo con azatioprina e rituximab. Il follow-up attuale varia tra 12 e 88 mesi (mediana 61 mesi).

Risultati: In 6/7 pazienti è stato possibile sospendere lo steroide; in 1 paziente è stato mantenuto a basse dosi giornaliere (prednisone 2,5 mg/die). La dose di CyA è stata modificata in base al dosaggio ematico, mantenendo livelli di ciclosporinemia compresi tra 100 e 200 ng/ml. 4/7 pazienti proseguono la terapia con CyA; in 3/7 pazienti la CyA è stata sospesa dopo almeno 24 mesi di remissione; in 2 di queste 3 pazienti prima di sospendere la CyA, è stata associata idrossiclorochina alla

dose di 6 mg/kg/die, poi sospesa anch'essa per remissione stabile di malattia (mese +12 e +24 dalla sospensione della CyA, rispettivamente). Una sola paziente (1/7, 14%) ha presentato recidiva di piastrinopenia in corso di terapia con CyA (con normalizzazione delle PLT con ciclo di Igvena ed assenza di ulteriori recidive a 88 mesi di follow-up). In un'altra paziente, dopo un anno dalla sospensione della CyA, si è verificata una ricaduta di malattia, che ha risposto di nuovo ai boli di steroide in combinazione con la CyA, reintrodotta alla stessa dose precedente e poi nuovamente sospesa dopo 10 mesi, in assenza di nuove recidive. In tutte le pazienti la piastrinopenia persiste in remissione all'ultimo follow-up. La terapia immunosoppressiva è stata ben tollerata da tutte le pazienti (3 pazienti hanno riferito, rispettivamente, disturbi gastrointestinali, mialgie, emicrania e ipertricosi).

Conclusioni: Nella nostra esperienza la CyA si è dimostrata un farmaco efficace nel mantenere in remissione a lungo termine la piastrinopenia in pazienti con LES, risparmiando l'uso dello steroide.

La possibilità di sospendere la CyA dopo almeno 24 mesi di remissione, senza ricaduta di malattia, potrebbe essere legata alla efficacia biologica di un blocco prolungato della co-stimolazione B-T cellulare.

Keywords: Piastrinopenia, Lupus, Ciclosporina.

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI LUPUS ERITEMATOSI SISTEMICI TRATTATI CON RITUXIMAB

P22

E. Mansutti¹, L. Quartuccio¹, S. Lombardi¹, M. Maset¹, P. Venturini², S. Sacco¹, S. De Vita¹

¹Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine; ²Ospedale Civile Vittorio Emanuele di Gorizia

Scopo dello Studio: Analisi di una serie monocentrica di pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) trattati con rituximab (RTX) dal 2002 al 2009 per diversi impegni d'organo refrattari alle terapie immunosoppressive tradizionali.

Pazienti e Metodi: 11 pazienti, età media 44,9 anni (range 30-65 anni), F/M: 8/3. L'impegno clinico per cui è stato dato il RTX era: artrite in 5/11, lupus cutaneo subacuto in 1/11, serosite in 1/11, glomerulonefrite membranosa in 1/11, interessamento ematologico in 3/11 (1 con anemia emolitica e 2 con piastrinopenia). Otto pazienti sono stati trattati con RTX 1 gr x 2 (giorno 1 e giorno 15), 2 con lo schema 375 mg/mq sett x 4 sett ed 1 con 375 mg/mq sett x 2 sett. Tutti sono stati trattati in associazione a terapia immunosoppressiva (4 con MTX, 3 con CyA, 3 con MMF, 1 con LFM).

Risultati: 10/11 hanno depletato i linfociti B. La deplezione è stata ottenuta tra il mese +2 e +6, 8/11 hanno depletato al mese +2. Il ripopolamento è stato documentato dal mese +3 al +9 in 6/11, 2/11 sono ancora depleti al mese +28 e +75. La risposta è avvenuta in 7/11 pazienti nell'impegno per il quale era stato dato il RTX. Una risposta clinica è stata osservata in 3/5 con l'artrite, 1/1 con lupus cutaneo subacuto, 1/1 con nefrite e 2/3 pazienti con impegno ematologico (1 anemia emolitica ed 1 piastrinopenia). Si è inoltre osservata una risposta anche sulla febbre e sull'astenia (2/2) e sulla miastenia gravis concomitante in 1 paziente. In 2 pazienti si è ottenuta una risposta anche sull'im-

pegno cutaneo associato (alopecia, rash malare). Tale terapia ha permesso la sospensione dello steroide in 3/7 casi, mentre 4/7 stanno assumendo ≤ 5 mg/die di prednisone. La risposta in tutti i casi è avvenuta entro il mese +4 dal RTX ed è perdurata mediamente per 28 mesi (range 7-73 mesi). Il ritrattamento è stato effettuato in 6/11 pazienti dopo mediamente 21 mesi (range 7-52 mesi) per le seguenti manifestazioni cliniche: artrite, piastrinopenia e lupus cutaneo subacuto. Abbiamo osservato 6 reazioni perinfusionali: 3 reazioni orticarioidi, una serum sickness alla seconda infusione con interruzione della somministrazione del RTX, 1 caso di ipotensione con cefalea, 1 caso di dolore addominale relato al RTX. Inoltre si è verificata una neutropenia al mese +1, che si è ripresentata al ritrattamento. Dopo RTX le immunoglobuline sieriche sono rimaste inalterate o sono incrementate in 5/9 pazienti valutabili, mentre si sono ridotte in 4/9 rimanendo nei valori di normalità.

Conclusioni: Il RTX è risultato efficace su diverse manifestazioni cliniche nel LES refrattario alle terapie convenzionali, in particolare sull'artrite e sull'impegno cutaneo. Tale trattamento ha consentito una riduzione della dose di steroide. Il profilo di sicurezza è risultato accettabile.

Keywords: Rituximab, B cellule, Lupus eritematoso sistemico.

ACNE INDOTTA DA MICOFENOLATO MOFETILE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UNO STUDIO RETROSPETTIVO

P23

C. Perricone, F. Ceccarelli, V. Conti, L. Massaro, F.R. Spinelli, S. Truglia, R. Scrivo, R. Priori, G. Valesini, F. Conti

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

Scopo del Lavoro: Il Micofenolato mofetile (MMF) è un farmaco immunosoppressivo la cui efficacia è stata recentemente dimostrata nel trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). L'uso del MMF è inoltre supportato da un favorevole profilo di tolleranza e gli eventi avversi più comuni sono rappresentati da nausea, diarrea, aumento degli enzimi epatici, e meno frequentemente leucopenia, trombocitopenia, anemia. Fino ad oggi, non sono stati riportati casi clinici che abbiano descritto l'insorgenza di acne in pazienti con LES trattati con MMF. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la comparsa di acne in una popolazione di pazienti con LES trattati con MMF.

Materiali e Metodi: Sono state retrospettivamente valutate le cartelle cliniche di 27 pazienti affetti da LES e in trattamento con MMF.

Risultati: Quattro di 27 pazienti (14,8%) hanno sviluppato, durante il trattamento con MMF, lesioni cutanee papulo-pustolose e nodulari acneiformi. L'acne compariva in media dopo 33 mesi dall'inizio della terapia con Micofenolato mofetile, con notevole variabilità interindividuale (3-72 mesi). Le lesioni assumevano occasionalmente la forma di macrocomedoni o di lesioni edematose, nodulari localizzate soprattutto alla regione glutea, o, infine, avevano caratteristiche simil-ascesuali. I tamponi colturali dalle lesioni hanno dimostrato la presenza di *Stafilococco Aureo* in tutti e 4 i casi. Inoltre, 3 pazienti

su 4 (75%) presentavano valori sierici ridotti di C3, mentre tutti e quattro i pazienti (100%) presentavano valori ridotti di C4. Nei pazienti che non avevano presentato acne, 9/23 (39,1%) avevano ridotti valori di C3 e 11/23 (47,8%) avevano valori ridotti di C4. Le lesioni cutanee si risolvevano con la sospensione



Figura 1 - Paziente numero 24. Lesioni glutee cutanee papulo-pustolose e nodulari acneiformi.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e cliniche di 27 pazienti affetti da LES trattati con MMF.

Pz	Sesso	Età (anni)	Durata della malattia (mesi)	ANA ¹	aDNA ²	Cura	Rene (classe CMS)	Articolazione	Sierose	SNC ³	Ematologico
1	F	18	38	Si	Si	No	No	Si	No	No	Si
2	F	33	48	Si	Si	No	IV-A	Si	No	No	Si
3	F	45	204	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si
4	M	31	216	Si	Si	Si	IV-C	Si	No	Si	Si
5	F	35	218	Si	Si	Si	IV:D	Si	Si	No	No
6	F	44	72	Si	Si	No	IV-C	Si	Si	No	Si
7	F	25	156	Si	Si	Si	II-A	Si	Si	Si	Si
8	F	54	288	Si	Si	Si	III-C	Si	Si	No	No
9	F	28	48	Si	Si	Si	IV-A	Si	Si	Si	Si
10	F	37	262	Si	No	Si	IV-C	Si	Si	No	Si
11	F	26	96	Si	No	No	No	Si	No	No	Si
12	F	42	300	Si	Si	Si	II	Si	Si	No	Si
13	F	36	60	Si	Si	Si	IV-A	Si	No	No	Si
14	F	59	10	Si	Si	No	III-A	Si	Si	No	Si
15	F	33	4	Si	Si	No	III-A-C-V	Si	Si	No	Si
16	F	21	168	Si	Si	Si	NO	Si	Si	No	Si
17	F	36	108	Si	Si	No	V-A	Si	No	No	Si
18	F	26	60	Si	Si	No	IV-B	Si	Si	No	Si
19	F	37	8	Si	No	No	III-A-C	No	Si	No	Si
20	F	24	137	Si	Si	Si	IV-C	Si	No	Si	Si
21	F	48	208	Si	Si	No	No	Si	No	No	Si
22	F	46	260	Si	Si	No	IV-B	Si	Si	Si	Si
23	F	36	37	Si	Si	Si	IV-C	Si	Si	No	No
Media		36,7	133,3								
DS ⁴		10,5	100,3								
24	F	25	204	Si	Si	Si	V	Si	Si	No	Si
25	F	33	127	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si
26	F	33	126	Si	Si	Si	IV-B	Si	Si	No	Si
27	F	45	126	Si	Si	Si	IV-C	Si	Si	No	Si
Media		34,0	145,8								
DS		8,2	38,8								

¹ANA: anticorpi antinucleo; ²aDNA: anticorpi anti-dsDNA; ³SNC: sistema nervoso centrale; ⁴DS: deviazione standard.

ne del MMF e la terapia con tetracicline ed acido-pseudomonico per via topica sulla mucosa nasale. In tre pazienti è stato reintrodotta in terapia il MMF senza che siano ricomparse lesioni cutanee dopo un follow-up medio di 13 mesi.

Conclusioni: Infezioni cutanee localizzate da *Stafilococco Aureo*, capaci di indurre acne infiammatoria/infettiva, possono presentarsi in corso di terapia con MMF in pazienti affetti da LES e ridotti valori sierici di C3 e C4. La sospensione temporanea del farmaco associata alla terapia antibiotica permettono di risolvere il quadro clinico con la possibilità di reintrodurre in terapia il MMF.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Micofenolato mofetile, Eventi avversi.*

GLI ANTICORPI ANTI ACIDO LISOBISFOSFATIDICO NEI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

P24

S. Olivieri, M. Tonello, A. Bontadi, A. Cavazzana, M. Facchinetti, S. Cuffaro, A. Ruffatti, L. Punzi
Università di Padova, Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Padova

Scopo del Lavoro: È stato dimostrato che gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) interagiscono con un lipide localizzato sulle membrane interne degli endosomi tardivi (acido lisobisfosfatidico, LBPA) alterando così il normale passaggio proteico intracellulare. Abbiamo ricercato gli anticorpi anti-LBPA nei pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) con lo scopo di valutare una eventuale loro associazione con gli anticorpi anticardiolipina (aCL), anti-2 glicoproteina I (anti-2GPI) e lupus anticoagulant (LA) e con i diversi impegni clinici dell'APS.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 140 pazienti con APS, 50 presentavano solo impegno ostetrico, 78 solo trombosi vascolare e 12 sia l'impegno ostetrico che la trombosi vascolare. Ogni paziente è stato testato per la presenza di LA tramite tests emocoagulativi secondo le linee guida dell' International Society of Thrombosis and Haemostasis, mentre gli aCL e gli anti-2GPI sono stati ricercati tramite ELISA home made seguendo le indicazioni dell'European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Gli anticorpi anti-LBPA sono stati testati con una metodica ELISA home made usando come antigene LBPA sintetico (Avanti Polar Lipid, USA) e come standard un an-

ticorpo monoclonale di topo (Echelon-inc, USA). I risultati sono stati analizzati con il test statistico del chi² e il Fisher exact test.

Risultati: Gli anticorpi anti-LBPA IgG erano presenti in 83 casi (59%) e gli LBPA IgM in 40 (28%). Le associazioni degli anti-LBPA con aCL, anti-2GPI e LA sono illustrate nella tabella 1. Il valore medio dei livelli anticorpali degli anti-LBPA era significativamente più basso nelle sindromi ostetriche rispetto a quelle con trombosi vascolare o con entrambi gli impegni. Tale valore era più basso nei pazienti con una singola positività fosfolipidica rispetto a quelli con duplice o triplice positività.

Conclusioni: Esiste un'associazione significativa nei pazienti affetti da APS tra la presenza di anticorpi anti-LBPA e aCL in tutte le situazioni esaminate; mentre l'associazione tra anticorpi anti-LBPA e anti-2GPI è significativa solo nella sindrome con impegno vascolare e in quella con entrambi gli impegni, nonché solo nei pazienti con duplice e triplice positività. Non è stata osservata un'associazione significativa tra anti-LBPA e LA in nessuno dei subsets della APS.

Keywords: Anticorpi antifosfolipidi, Acido lisobisfosfatidico.

Tabella 1

Associazione	Impegno ostetrico	Trombosi vascolare	Impegno ostetrico e vascolare
αCL IgG - LBPA IgG	p=0.000	p=0.000	p=0.000
αCL IgM - LBPA IgM	p=0.000	p=0.000	p=0.000
β ₂ GPI IgM - LBPA IgGM	ns	p=0.000	p=0.000
β ₂ GPI IgG - LBPA IgGM	ns	p=0.000	p=0.000
LA - LBPA IgG	ns	ns	ns
LA - LBPA IgM	ns	ns	ns

Associazione	Singola positività	Duplice positività	Tripla positività
αCL IgG - LBPA IgG	p=0.040	p=0.000	p=0.008
αCL IgM - LBPA IgM	p=0.046	p=0.000	p=0.000
β ₂ GPI IgG - LBPA IgGM	ns	p=0.007	p=0.000
β ₂ GPI IgM - LBPA IgGM	ns	p=0.001	p=0.019
LA - LBPA IgG	ns	ns	ns
LA - LBPA IgM	ns	ns	ns

ADERENZA ALLA TERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**P25**

C. Tani, D. Pinelli, S. Talarico, M. Mosca, S. Bombardieri

Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Introduzione: La non aderenza alla terapia è un problema generalizzato nel trattamento di individui affetti da malattie croniche, incluse le malattie reumatiche. Molti sono i fattori che possono determinare una scarsa aderenza al trattamento e includono la durata di malattia, la complessità della terapia, la comparsa o la paura di effetti collaterali, la non comprensione della utilità del trattamento, il miglioramento della sintomatologia, la convinzione da parte del paziente della inefficacia del trattamento, oltre fattori esterni alla volontà del paziente quali la difficoltà di reperire il farmaco o aspetti economici.

In letteratura sono stati utilizzati differenti metodi di valutazione della aderenza alla terapia, come questionari, conta delle pasticche, markers farmacologici, tuttavia ogni sistema presenta vantaggi e limitazioni. Studi condotti in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) hanno evidenziato una non aderenza al trattamento con Idrossiclorochina nel 40-50% dei casi. La non aderenza al trattamento ha un potenziale impatto sul controllo della attività di malattia, nello sviluppo di danno, nella evoluzione di patologie concomitanti.

Scopo del Lavoro: Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare la aderenza alla terapia tra pazienti affetti da LES.

Metodi: In occasione della normale visita ambulatoriale i pa-

zienti sono stati sottoposti ad un questionario preparato ad hoc e volto a valutare la aderenza alla terapia e le eventuali motivazioni per la non aderenza.

Risultati: Sono stati intervistati 18 pazienti affetti da LES (M: 2, F 16, Età media 42±11,3 anni, durata media di malattia 14 ± 6,1 anni). In tutti i pazienti la malattia era in fase di inattività, il numero medio di farmaci consigliati era di 3/die, in 16 pazienti era in corso terapia con corticosteroidi a basso dosaggio in 10 con idrossiclorochina, in 4 con immunosoppressori. Un paziente ha riferito di assumere la terapia per meno di 15 giorni al mese per dimenticanza (5%). I restanti 17 pazienti (95%) hanno riferito di assumere regolarmente la terapia consigliata.

Conclusioni: Tali dati preliminari evidenziano una aderenza alla terapia superiore a quanto riportato nella letteratura esistente. Tali risultati potrebbero sovrastimare la reale situazione in quanto raccolti con un questionario diretto e pertanto l'utilizzo di più sistemi di valutazione (per esempio di tipo farmacocinetico) potrebbe fornire risultati differenti. Ulteriori studi su campioni più ampi sono attualmente in corso.

Keywords: Aderenza alla terapia, Lupus Eritematoso Sistemico.

RACCOMANDAZIONI EULAR PER IL MONITORAGGIO DEL LES NELLA PRATICA CLINICA E IN STUDI OSSERVAZIONALI**P26**M. Mosca¹, C. Tani¹, R. Talarico¹, M. Aringer², S. Bombardieri¹, D. Boumpas³, R. Brey⁴, R. Cervera⁵, A. Doria⁶, D. Jayne⁷, M.A. Khamashta⁸, A. Kuhn⁹, C. Gordon¹⁰, M. Petri¹¹, O.P. Rekvig¹², M. Schneider¹³, Y. Sherer¹⁴, Y. Shoenfeld¹⁵, J.S. Smolen¹⁶, A. Tincani¹⁷, R.F. van Vollenhoven¹⁸, M.M. Ward¹⁹, V.P. Werth²⁰, L. Carmona²¹

¹U.O. di Reumatologia, Università di Pisa; ²University Clinical Center Carl Gustav Carus at the Technical University of Dresden, Germany;

³University of Crete Medical School, Crete, Greece; ⁴Dep. of Medicine/Neurology, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, TX, USA; ⁵Dep. of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁶Reumatologia, University of Padova; ⁷Renal Unit, Addenbroke's Hospital, Cambridge, UK; ⁸Lupus Research Unit, Rayne Institute, St Thomas Hospital, London; UK; ⁹University of Muenster, Germany; ¹⁰School of Immunity and Infection, University of Birmingham, UK; ¹¹Rheumatology Dep., Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ¹²Dep. of Biochemistry, Institute of Medical Biology, University of Tromsø, Norway; ¹³Rheumatology, Clinic of Endocrinology and Rheumatology, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany; ¹⁴Hospital Management, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ¹⁵Dep. of Medicine B and Center of Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ¹⁶Dep. of Rheumatology, Medical University of Vienna, Austria; ¹⁷UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università, Brescia; ¹⁸The Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹⁹Intramural Research Program, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH, US Dep. of Health and Human Services, Bethesda, MD, USA; ²⁰University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ²¹Research Unit, Fundacion Espanola de Reumatologia, Madrid, Spain

Introduzione: La valutazione di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è molto complessa. Mentre molti dati sono disponibili sulla definizione di criteri per la valutazione dei pazienti negli studi clinici, la valutazione dei pazienti nella pratica clinica si basa sulla esperienza del medico e pertanto è soggetta ad una notevole variabilità.

Scopi: Lo scopo del presente studio è stato quello di sviluppare delle raccomandazioni utili per valutare i pazienti affetti da LES e di sviluppare un "core set" di variabili da utilizzare nella pratica clinica.

Metodi: Le raccomandazioni sono state sviluppate in accordo con le procedure standardizzate definite dall'EULAR. A tale studio hanno partecipato reumatologi, immunologi, internisti, nefrologi e dermatologi. In breve sono state utilizzate le seguenti tecniche: gruppi nominali, Delphi surveys, discussione a piccoli gruppi, revisione sistematica della letteratura. Il Livello di Evidenza e il grading delle raccomandazioni sono stati definiti utilizzando il "Levels of evidence and Grades of Recommendation"

del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

Risultati: Sono state sviluppate 10 raccomandazioni che includono la valutazione ed il follow-up dei seguenti aspetti: valutazione generale del paziente, fattori cardiovascolari, osteoporosi, tumore, rischio infettivo (screening, vaccinazione), frequenza delle valutazioni, test di laboratorio, impengo mucocutaneo, rene, manifestazioni neuropsicologiche, valutazione oculare. Inoltre è stato sviluppato un core set di variabili da utilizzare nella pratica clinica che include le raccomandazioni sviluppate e indicazioni per la valutazione di altri organi/apparati.

Conclusioni: Nel presente studio sono state sviluppate raccomandazioni ed un core set di indagini per la valutazione dei pazienti affetti da LES nella pratica clinica. L'utilizzo di sistemi standardizzati nella pratica clinica potrebbe essere di aiuto nel migliorare la qualità della assistenza dei pazienti e migliorare la raccolta di dati utilizzabili per studi osservazionali.

Keywords: Raccomandazioni, Monitoraggio, Core set.

STAT4 AND BLK BUT NOT BANK1 OR IRF5 ARE ASSOCIATED WITH THE PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

P27

H. Yin¹, M.O. Borghi², A.M. Delgado-Vega¹, E. Raschi², V. Broggin², A. Tincani³, P.L. Meroni², M.E. Alarcon-Riquelme^{1,4,5}

¹Department of Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ²Department of Internal Medicine, Clinical Immunology and Rheumatology Unit, University of Milan, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan; ³Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and University of Brescia; ⁴Arthritis and Immunology Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, USA; ⁵GENyO, Andalusian Center of Genomics and Oncological Research, Pfizer-University of Granada-Junta de Andalucía, Granada, Spain

Aims: Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is formally classified by the presence of anti-phospholipid antibodies (aPL) and recurrent thrombosis and/or fetal losses in the absence of any underlying full blown systemic autoimmune disease. However systemic manifestations have been recently reported in PAPS as well as the presence of serological markers in common with systemic lupus erythematosus (SLE). In spite of such proximity between the two diseases, only a minority of PAPS evolves into full-blown SLE even after a long follow up. The aim of the study was to investigate whether the analysis of SLE susceptibility genes may account at least in part for such a discrepancy.

Methods: One hundred and thirty three PAPS patients classified according to the Sidney criteria and 468 healthy controls of the same geographic area were recruited. We genotyped three SNPs in IRF5 (rs2004640, rs2070197 and rs10954213), four in STAT4 (rs1467199, rs3821236, rs3024866 and rs7574865), two in BANK1 (rs10516487 and rs3733197), and

one in BLK (rs2736340). Genotyping was performed using TaqMan assays on demand.

Results: STAT4 and BLK displayed a strong genetic association with PAPS (rs7574865, OR=2.20, P=5.2x10⁻⁷; rs2736340, OR=2.06, P=1.78x10⁻⁶, respectively) while a weak association with IRF5 and no association at all with BANK1 were found.

Conclusions: The presence of strong genetic association with few SLE susceptibility genes only and the absence of a more complex gene association may account for the lack of full blown SLE developing in PAPS patients in spite of their clinical and serological similarities.

Keywords: PAPS, SLE, SNPs.

MOLECULAR TARGETS OF ENDOTHELIAL ACTIVATION INDUCED BY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

P28

V. Broggin², M.O. Borghi^{1,2}, E. Raschi¹, C. Grossi¹, F. D'Amelio², S. Pierangeli³, P.L. Meroni²

¹IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan; ²Dep. Internal Medicine, University of Milan;

³Dep. Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Antiphospholipid Syndrome (APS) is characterized by recurrent arterial/venous thrombosis in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). aPL react with anionic PL-binding plasma proteins, being beta2glycoproteinI (β 2GPI) the main target expressed on endothelial cell (EC), monocyte, platelet and trophoblast (Meroni PL. J Autoimmun 2008). The pathogenic role of anti- β 2GPI aPL is widely accepted; in particular, aPL recognize β 2GPI expressed on the EC membrane and induce a proinflammatory, proadhesive and procoagulant phenotype through NF κ B and p38MAPK activation (Vega-Ostertag M, et al. Arthritis Rheum 2005). The nature of β 2GPI EC receptors has not been completely described. AnnexinA2, apoER2 and TLR4 have been suggested as candidate molecules. The involvement of TLR4 in aPL-mediated thrombosis has been further supported by the demonstration that mice with *tlr4* gene spontaneous mutation are protected against the aPL thrombogenic effect and that *tlr4* SNPs might protect humans from aPL-mediated thrombosis (Pierangeli SS et al. Ann Rheum Dis 2007).

Aims: i) to deeply understand the nature of the EC receptor and its interaction with β 2GPI; ii) to devise new targeted modalities for treatment and prevention of pro-thrombotic and pro-inflammatory state in anti- β 2GPI-positive APS patients.

Methods: We performed in vitro studies using human EC of different origin: macrovascular EC from umbilical cord vein (HUVEC) and microvascular EC from skin (HDEC). We investigated aPL binding and activation in competition experiments using specific blocking antibodies to TLR4, AnnexinA2

and apoER2. In addition we used TIFI, a synthetic peptide sharing homology with the β 2GPI PL-binding site. TIFI is able to compete with β 2GPI in its binding to cell membranes and it was reported to reverse the aPL-mediated thrombogenic effects in an animal model (Vega-Ostertag M, et al. Arthritis Rheum 2005).

Results: Anti-TLR4 and anti-AnnexinA2, but not anti-apoER2, significantly reduced aPL binding and adhesion molecule (E-selectin, ICAM-1) upregulation both in HUVEC and HDEC, though the antibody effects were not completely abrogated. No synergism was found by using anti-TLR4 and anti-AnnexinA2 together. Comparable results were obtained with TIFI, while the control peptide VITT did not show any activity.

Conclusion: Our data indicate that at least TLR4 and AnnexinA2 are molecular targets for aPL-mediated EC activation. The partial inhibition of aPL activity by TLR4 or AnnexinA2 antagonists supports the hypothesis that more than one molecule are involved in cell triggering. On the other hand, the lack of synergism could be related to the fact that anti-AnnexinA2 may inhibit only β 2GPI binding but not signalling owing to the need for TLR4 as co-receptor (Zhang J, et al. Abstract. Blood 2004). Furthermore TIFI is able to compete with β 2GPI reducing aPL-mediated effects on EC. Altogether these observations offer a better knowledge of the molecular mechanisms involved in endothelial perturbation in APS and the rationale for new therapeutic approaches to modulate aPL pathogenicity.

Keywords: APS, β 2GPI, Endothelium.

IPEROMOCISTEINEMIA FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE ASSOCIATO ALL'INSULINORESISTENZA NEL LES

P29

S. Giancotti¹, C. Pintaudi¹, R. Cimino¹, S. Paravati², S. Mazzuca¹¹S.O.C. Medicina, Az. Osp. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; ²Medico di Guardia Medica, Catanzaro

Premesse e Scopo dello Studio: Numerosi studi hanno riportato un'associazione indipendente dell'IR con accelerata aterosclerosi carotidea e/o coronarica nei paz con LES (Bultink IE 2008). È stato inoltre riportato che l'iperomocisteinemia correla con accelerata aterosclerosi coronarica nel LES (Von Feldt J, 2006). L'IR non ha un'adeguata standardizzazione ed è più facile misurare gli altri parametri della s. metabolica. Scopo della ricerca è valutare le correlazioni tra omocisteinemia, insulinoresistenza, la steatosi epatica, gli indici di adiposità in un gruppo di paz con LES; abbiamo inoltre paragonato l'ispessimento intima-media dell'arteria carotidea.

Materiali e Metodi: Sono state arruolate 64 pazienti di sesso femminile affette da LES osservate consecutivamente nella nostra U.O. nel corso del 2008. L'età media era 57.4 aa la durata media della malattia era 9.8 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla misurazione dei parametri antropometrici (peso, altezza, circonferenza vita, WHR, BMI), ecografia epatica ed eco color Doppler carotideo con valutazione dell'ispessimento intima-media. Sono stati misurati i livelli delle transaminasi, HOMA-IR, omocisteina e la Proteina C Reattiva.

Risultati: 25 paz (39,06%-Gruppo A) presentavano omocisteina maggiore di 15 vs 39 paz (60,04%-Gruppo B) con omocisteina normale. Gli indici di adiposità erano così espressi: peso medio 72,8 kg (A) e 68,2 kg (B); circonferenza vita media 96,6

cm (A) e 90,8 cm (B); WHR medio 0.99 (A) e 0.96 (B). Una circonferenza dell'addome maggiore di 88 cm era presente nel 76% delle donne del gruppo A (19) ed era in relazione con l'età anagrafica. Altezza media 155,7 cm (A) e 158,2 cm (B); Confrontando il gruppo A vs B: colesterolemia totale 213.1±39.1 vs 173.4±41.0; HDL-colesterolo 36.4±8.1 vs 40.1±4.2; trigliceridemia 175.1±74.4 vs 110.7±62.6; fibrinogenemia 392.1±60.6 vs 380.3±42.7. SGOT 46±7 (A) vs 26±11 U/L (B) p<0,02 SGPT 41±6 (A) vs 22±8 U/L (B) p<0,02. HOMA-IR 1,39 vs 0,90 p<0,009. Omocisteina 21,59±3,8 µmol/dl vs 9,18±2,8. IMT 0,98±1,9 mm (A) vs 0,84±0,8 mm p<0,25. Riguardo agli indici antropometrici il WHR correlava negativamente con il colesterolo HDL e positivamente con la trigliceridemia e la steatosi epatica. La steatosi epatica correlava con il WHR ma non con il peso e il BMI, ed inoltre, correlava con l'iperfibrinogenemia ed l'ipertensione arteriosa. La Proteina C Reattiva era di 5,94 nel gruppo A vs 2,66 gruppo B) (p<0,001).

Conclusioni: I dati dimostrano un ispessimento media-intimale maggiore nei paz. con LES e iper-omocisteinemia a conferma che l'ispessimento è indice di aterosclerosi accelerata in termini di distensibilità ed elasticità dei vasi ed interessante è anche la significatività statistica della PCR.

Keywords: Omocisteina, Aterosclerosi accelerata, LES.

FOLLOW-UP DELLE ANORMALITÀ VIDEOCAPILLAROSCOPICHE NEI PAZIENTI CON LES ASSOCIATO AD ACROCIANOSI E FENOMENO DI RAYNAUD

P30

G. Loi, A. Spanò, S. Padula, M.M. Aquino, A. Parisi, C. Marzocchella, L. Marrazzo, A. Riccio, R. Scarpa

Cattedra di Reumatologia, Università Federico II, Napoli

Le sindromi vascolari organico/funzionali acrali (Fenomeno di Raynaud e acrocianosi) rappresentano manifestazioni cliniche delle malattie del tessuto connettivo, soprattutto della Sclerosi Sistemica. Nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) la prevalenza delle alterazioni microcircolatorie risulta essere molto variabile (tra il 15% e il 45%). Lo studio videocapillaroscopico allo stato attuale non sembra aver dimostrato l'evidenza di un pattern tipico, così come non sufficientemente documentate sono le possibili variazioni nel tempo delle anomalie riscontrate.

Scopo del Lavoro: Valutare le alterazioni del microcircolo con videocapillaroscopia in pazienti con LES con e senza Fenomeno di Raynaud (FR) ed acrocianosi e confronto con rivalutazione a 2 anni.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 75 pazienti (65 F - 10 M) con LES (ACR criteris revised 1982) ed un gruppo di controllo di 30 soggetti clinicamente sani. Sono stati identificati 3 gruppi: LES con acrocianosi (A), LES con FR (B), LES senza manifestazioni cliniche (C). Ogni soggetto è stato sottoposto ad esame clinico, valutazione laboratoristica ed esame videocapillaroscopico a tempo zero e a due anni. Per ognuno è stato effettuato un esame clinico, valutazione laboratoristica (routine, marcatori autoimmuni, anticorpi anticardiolipina) ed esame videocapillaroscopico. Quest'ultimo è stato effettuato in condizioni standardizzate, sulle 10 dita delle mani, utilizzando una videocamera con sistema PAL color, con obiettivo 200 X, con una sorgente di luce a fibre ottiche e un software per l'analisi digitale dell'immagine. I parametri considerati sono stati: densità capillare (nr° anse/mm²), visibilità del ples-

so venoso subpapillare (PVSP), presenza di aree avascolari, megacapillari, ectasie dell'ansa, depositi di emosiderina.

Risultati: Non emergono differenze sostanziali fra il gruppo di controllo ed il gruppo C, nella valutazione basale, per quanto riguarda l'esame videocapillaroscopico, identificando un pattern stimato normale. Il controllo a 2 anni, conferma la negatività del reperto capillaroscopico. Nei gruppi A (25 pz) e B (28 pz) si dimostra, rispetto al gruppo di controllo e al gruppo C (22 pz), una riduzione significativa della densità vascolare ed un aumento del numero delle ectasie e megacapillari. La valutazione a 2 anni dei gruppi A e B mostra un incremento della percentuale di microemorragie (dal 29% al 35% nel gruppo A, dal 33% al 40%), e riduzione della densità capillare solo nel gruppo B (dal 55% al 65%). Sostanzialmente immutati gli altri parametri considerati (aree avascolari, PVSP).

Conclusioni: I dati dimostrano che le anomalie videocapillaroscopiche nei pazienti con LES sono dimostrabili quando presente la manifestazione clinica (FR- acrocianosi), mentre in pz senza problematiche microcircolatorie risulta presente un pattern normale. I gruppi A e B, rivalutati a 2 anni, mostrano una maggiore prevalenza delle microemorragie, mentre il gruppo B mostra anche una riduzione della densità capillare. Tali riscontri sembrano correlarsi con la maggiore o minore gravità dell'espressione clinica della patologia microcircolatoria e non l'attività globale di malattia.

Keywords: Videocapillaroscopia, LES, Raynaud.

AUMENTO DELLA PROTEINA C-REATTIVA, ANTICORPI ANTI-CCP E FATTORE REUMATOIDE NELL'ARTRITE LUPICA

P31

F. Inverardi¹, I. Cavazzana², A. Ceribelli¹, S. Cartella¹, R. Cattaneo¹, A. Tincani¹, F. Franceschini¹¹Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi, Brescia; ²UO Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

Introduzione: L'artropatia lupica è caratterizzata da un'artrite cronica deformante o non deformante (NEND), ma tipicamente non erosiva; recentemente è stata da più autori segnalata una forma erosiva (EA), denominata Rhus, che rappresenta un probabile overlap tra LES e Artrite Reumatoide.

Scopo: Definire la prevalenza e le caratteristiche cliniche e immunologiche di ciascuna delle differenti forme di artropatia lupica.

Metodi: 521 pazienti con LES sono stati valutati retrospettivamente e classificati come non artrite, artrite NEND, artropatia deformante e EA; l'artropatia deformante è stata suddivisa in artropatia di Jaccoud (JA) e Mild Deforming Arthropathy (MDA) in accordo con il "Jaccoud's arthropathy index" (Spronk P.E. et al. Annals of Rheumatic Diseases 1992; 51: 358-361). I dati clinici e laboratoristici sono stati desunti dalle cartelle cliniche. Inoltre 108 sieri selezionati sono stati testati per la ricerca degli anticorpi anti-Ro/SSA e 176 per gli anti-CCP con metodica ELISA. Tutti i parametri sono stati confrontati utilizzando test Chi2 con correzione di Yates e di Fischer quando richiesto. Il test t di Student è stato applicato per eseguire un confronto tra medie. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Risultati: 298 dei 521 pazienti con LES presentavano artrite cronica (57,2%), 253 di essi artrite NEND (84,9%), 20 MDA (6,7%), 15 JA (5%) and 10 EA (3,3%). I pazienti con artrite mostravano più frequentemente astenia e aumento della VES rispetto al grup-

po dei pazienti senza artrite. Nei differenti gruppi di artrite non sono state rilevate differenze nella distribuzione tra i sessi, l'età all'esordio e l'interessamento extra-articolare, ad eccezione del fenomeno di Raynaud, meno frequentemente riscontrato nel gruppo NEND rispetto ai gruppi EA e MDA ($p=0,006$ e $p=0,005$, rispettivamente). I pazienti con JA, EA e MDA mostravano una più lunga durata di malattia ($p=0,0000003$, $p=0,011$ e $p=0,008$, rispettivamente) paragonati al gruppo NEND. Il Fattore Reumatoide (RF) era più frequentemente riscontrato nei pazienti con EA (60%) rispetto al gruppo con JA (35%) ($p=0,0068$) o i pazienti con artrite NEND (17%) ($p=0,0026$). Gli anticorpi anti-CCP erano più frequenti nei pazienti con EA ma con titolo medio più basso paragonato agli altri gruppi ($p=0,009$). L'aumento della PCR era più frequentemente riscontrato nei pazienti con JA (73,3%) rispetto al gruppo MDA (30%) ($p=0,028$) e l'artrite NEND (31,2%) ($p=0,0021$). Al contrario gli anti-Ro/SSA e il LAC non risultavano associati né con JA né con MDA.

Conclusioni: JA è una manifestazione infiammatoria del LES, probabilmente conseguente ad un'attivazione della PCR a differenza di altre caratteristiche manifestazioni infiammatorie lupiche quali nefrite e dermatite. La frequente presenza del RF e degli anti-CCP, seppure a basso titolo, nel gruppo con EA conferma l'overlap con l'AR.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, Artrite, Anti-CCP.

TRATTAMENTO E OUTCOME DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI CATASTROFICA: ESPERIENZA PERSONALE DI 5 CASI

P32

A. Hoxha¹, A. Calligaro¹, M. Tonello¹, S. Olivieri¹, P. Marson², T. Tison², A. Ruffatti¹, L. Punzi¹¹U.O.C Reumatologia, Università di Padova; ²U.O.C Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliera di Padova

Scopo del Lavoro: La sindrome da antifosfolipidi catastrofica (CAPS) è una rara variante (1%) della sindrome da antifosfolipidi (APS). Essa è caratterizzata dalla trombosi di almeno tre organi, apparati e/o tessuti nell'arco di una settimana con conferma istopatologica di trombosi del microcircolo in almeno un organo o tessuto. La terapia maggiormente raccomandata nella letteratura più recente comprende gli anticoagulanti, gli ste-

roidi, la plasmaferesi (PE) e/o il bolo di immunoglobuline ev (Ig ev); tuttavia la prognosi è molto severa e la mortalità intorno al 50% dei casi. Ci siamo proposti di riportare la nostra esperienza sui pazienti affetti da CAPS.

Materiali e Metodi: Tra il 1986 e il 2009 sono giunti alla nostra osservazione 5 pazienti affetti da CAPS, diagnosticata secondo i criteri di Asherson's del 2003. I pazienti erano tutti di

Tabella I

Casi clinici	1	2	3	4	5
Diagnosi	CAPS, LES	CAPS, LES	CAPS, epatite lupoide	CAPS	CAPS
Fattore scatenante	Gastroenterite	Non identificato	Puerperio	Contraccettivi orali	Rinosinusite
Anticorpi antifosfolipidi	LA, aCL IgG a titolo alto*	LA, aCL IgG ed IgM a titolo alto*	LA, aCL IgG ed a β 2GPI IgG a titolo alto	LA, aCL IgG ed a β 2GPI IgG a titolo alto	LA, aCL IgG a titolo medio ed a β 2GPI IgG a titolo alto
Manifestazioni trombotiche	Rene, cervello e arteria mesenterica	Cute, surrene, rene e vena poplitea	Rene, cute e colecisti	Cute, fegato, cervello e rene	Polmone, cuore rene e cute
Terapia	PE, CS, Cyc ed anticoagulanti	PE, CS ed anticoagulanti	PE ed anticoagulanti	PE, CS ed anticoagulanti	PE, CS, Ig ev, MMF ed anticoagulanti
Outcome	Favorevole	Favorevole	Favorevole	Favorevole	Favorevole
Follow-up	22 anni	18 anni	10 anni	2 anni	3 mesi

PE = plasmaferesi; CS = corticosteroidi; Cyc = ciclofosfamide; MMF = micofenolato mofetil; *Anti β 2GPI non determinato.

sesso femminile e di età compresa tra 13 e 49 anni (media $30,4 \pm 13,45$ DS).

Risultati: Le caratteristiche cliniche, di laboratorio, i fattori scatenanti, il trattamento, l'outcome e il follow-up dei pazienti vengono riportate nella tabella I.

Conclusioni: Abbiamo osservato in un periodo di 22 anni 5 casi di pazienti che hanno presentato le manifestazioni cliniche della CAPS. Tutti hanno avuto un outcome favorevole, nonostante che tre di essi fossero affetto da lupus eritematoso sistemico o sindrome lupus-like, malattie che secondo i dati del Registro CAPS si associano ad un alto grado di mortalità. I pazienti sono stati tutti trattati con sedute di plasmaferesi (PE), eseguite prontamente nella prima settimana di ospedalizzazione per contrastare l'inizio della "tempesta trombotica" della CAPS. La PE infatti, non solo rimuove gli anticorpi patogenetici, ma anche i fattori della coagulazione, le citochine e il complemento che sono ritenuti coinvolti nella patogenesi della malattia. Attualmente in letteratura non vi è accordo sul tipo di liquido di rimpiazzo in corso di PE, infatti alcuni autori consigliano di usare il plasma fresco congelato mentre altri l'albumina in soluzione salina. La nostra esperienza nei casi 3 e 4 ha evidenziato un peggioramento del quadro clinico dopo l'utilizzo di plasma fresco congelato e il successivo miglioramento dopo lo switch nella soluzione salina di albumina al 4%.

La CAPS è una forma morbosa caratterizzata da elevata mortalità, tuttavia la diagnosi precoce e un trattamento adeguato con anticoagulanti, plasmaferesi, corticosteroidi, Ig ev ed eventualmente immunosoppressori, possono comportare un notevole miglioramento della prognosi.

Keywords: *Sindrome catastrofica, Antifosfolipidi, Plasmaferesi.*

CARATTERIZZAZIONE DELLE SOTTOPOPOLAZIONI B CELLULARI SU SANGUE PERIFERICO IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RELAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA ED IL COINVOLGIMENTO D'ORGANO

P33

M. Nowik, E. Gremese, B. Tolusso, A. Michelutti, A. Laria, G. D'Antona, L. Petricca, G.F. Ferraccioli
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del Lavoro: I diversi subset di cellule B sono stati definiti utilizzando una batteria di marcatori fenotipici. In particolare, l'espressione di IgD e CD38 permette di individuare una sequenza di differenziazione B cellulare, dalle Bm1 naïve alle Bm5 di memoria e anticorpo-producenti.

Definire la distribuzione dei sottotipi B cellulari circolanti, utilizzando il sistema di classificazione Bm1-Bm5 (1) in combinazione con il CD27 (2), e la correlazione degli stessi con l'attività di malattia (SLEDAI) e l'impegno d'organo.

Pazienti e Metodi: Linfo-monociti circolanti da sangue periferico di 47 pazienti con LES (41 femmine, età media $37,1 \pm 10,9$ anni, 25 con coinvolgimento renale, 15 artritico, 3 neurologico, 3 vasculitico, 1 cutaneo; 25 con malattia attiva e 22 in remissione) sono stati analizzati per l'espressione di CD19, IgD, CD38, CD27 attraverso citofluorimetria. Sono stati valutati anche 15 controlli paragonabili per età e sesso. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati demografici, clinici e laboratoristici.

Risultati: I pazienti con LES mostravano una ridotta espressione della popolazione B di memoria (Bm5) ($12,2 \pm 8,1\%$) rispetto ai soggetti di controllo ($17,2 \pm 6,3\%$, $p=0,01$).

L'indice di attività di malattia (SLEDAI) correlava inversamente con la percentuale ($r=-0,36$, $p=0,03$) e con il numero di linfociti ($r=-0,37$, $p=0,02$) e direttamente con la percentuale di cellule CD19+ ($r=0,43$, $p=0,004$).

I pazienti con LES attivo presentavano una percentuale tendenzialmente inferiore di linfociti rispetto ai pazienti in remissione ($25,3 \pm 7,7$ vs $36,1 \pm 27,5$, $p=0,15$), mentre la percentuale di CD19+ era superiore nei pazienti con malattia attiva ($12,2 \pm 7,6$ vs $6,5 \pm 7,7$, $p=0,001$). Non vi erano differenze in per-

centuale per le diverse sottopopolazioni B cellulari, mentre nei pazienti con LES attivo vi era un aumento nel numero assoluto delle cellule di memoria (eBm5+Bm5 $42 \pm 43/\mu l$ vs 15 ± 13 , $p=0,01$, CD27+ 24 ± 33 vs 7 ± 7 , $p=0,01$, CD27+/IgD- 19 ± 22 vs 5 ± 5 , $p=0,002$) e delle cellule CD19+/CD27+CD38+ (13 ± 16 vs 3 ± 3 , $p=0,004$) rispetto ai pazienti con LES in remissione.

Non vi erano differenze significative fra pazienti con coinvolgimento renale e con coinvolgimento artritico; considerando soltanto i pazienti con malattia attiva, i 12 pazienti con impegno renale attivo presentavano una percentuale tendenzialmente inferiore di cellule B attivate rispetto ai 7 pazienti con coinvolgimento articolare attivo (Bm2+Bm2' $38,7 \pm 23,3$ vs $60,5 \pm 11,2$, $p=0,07$) ed una più alta percentuale di cellule B di memoria (eBm5+Bm5 $37,5 \pm 22,7$ vs $16,4 \pm 6,9$, $p=0,02$), confermato dal rapporto (Bm2+Bm2'/eBm5+Bm5 $1,4 \pm 0,9$ vs $4,7 \pm 2,4$, $p=0,007$); questa differenza non si osservava invece all'interno del gruppo di pazienti con malattia in remissione.

Conclusioni: I pazienti con LES presentano una riduzione delle cellule B di memoria rispetto ai controlli, indipendentemente dal coinvolgimento d'organo. Un aumento delle cellule di memoria sembra caratterizzare invece i pazienti con impegno renale attivo, mentre il coinvolgimento articolare attivo si associa ad una più alta espressione di cellule B attivate.

Bibliografia

1. Binard A. ARD 2008.
2. Sanz I. Semin Immunol 2008.

Keywords: *LES, Sottopopolazioni B cellulari, Impegno d'organo.*

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: WHAT'S NEW ABOUT COGNITIVE INVOLVEMENT?

P34

M. Gerosa¹, B. Poletti², F. Pregolato¹, A. Lafronza², F. Salerno¹, V. Silani², P.L. Meroni^{1,3}, P. Riboldi^{1,3}

¹Immunology and Rheumatology Unit, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan; ²Department of Neurology and Laboratory of Neuroscience, Dino Ferrari Center, University of Milan; ³Department of Internal Medicine, University of Milan

Objectives: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and primary Antiphospholipid Syndrome (APS) patients display an increased risk of developing cognitive impairment as a consequence of central nervous system (CNS) involvement. In APS patients it has been often referred to multi-infarct dementia. Mild Cognitive Impairment (MCI) has been associated to antiphospholipid antibodies (aPL) in the absence of ischemia, but most of data are based on APS secondary to SLE, while PAPS are less investigated. In SLE, cognitive defects have been demonstrated in 6 to 66% of patients. Recently in SLE patients a new autoantibody directed to the glutamate receptor (anti-NMDA) able to induce neuronal cell apoptosis in vitro and cognitive dysfunction in mice has been detected even if a clear clinical association between these autoantibodies and cognitive defects have not been clearly demonstrated.

Aim of the study was to analyze neuropsychological profile of APS and SLE patients to better characterize the pattern of APS and SLE cognitive involvement and to evaluate the possible association with autoantibody profile.

Methods: 26 consecutive patients referring to our clinics (7 PAPS and 19 SLE) underwent an extensive neuropsychological and psicodiagnostic assessment. Attention, executive functions, language, memory, visuo-spatial pianification, praxis and visual discrimination were investigated. Psychological status was assessed with: Symptom Checklist, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory-Y and Short-Form Health Survey-36. Serological tests included ANA, ENA, anti-ribosomal P and anti-dsDNA ab, LA, anti-CL and anti-b2GP I ab and anti-NMDA ab.

Results: Qualitative and quantitative differences were detected in neuropsychological profiles between APS and LES patients with the former less impaired from the letter, even though not significantly in all cognitive domains. No association with anti-NMDA or anti-PL positivity was found neither with cognitive nor with psychological aspects. Depression, even if not significantly, was higher in LES patients.

Conclusion: Even if in our cohort there are not cases of full blown dementia, our study showed a high frequency of cognitive deficits of a single or few domains, thus suggesting a high-

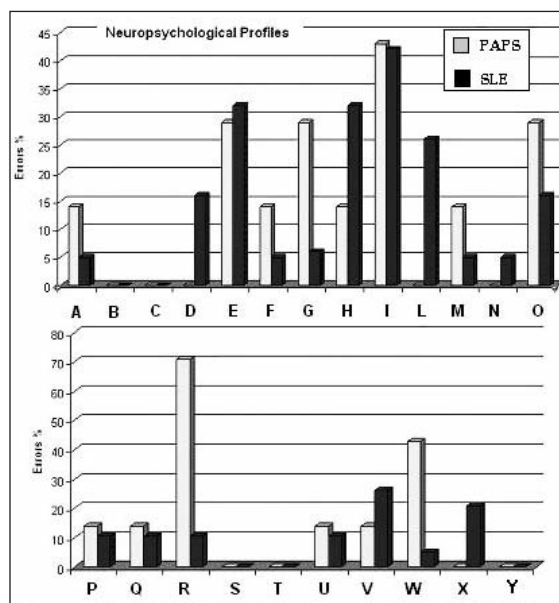


Figure 1 - A MMSE; B attention; C TMT A; D TMT B; E TMT (B-A); F Stroop colour; G Stroop interf.; H Raven; I Acalculia; L Clock draw; M London Tower; N Token; O Boston; P-Q Verbal fluency; R Street; S Digit Span; T Faired associated learn; U Corsi; V Short story; W-X Ray, Y Apraxia.

er presence of MCI cases than supposed. Moreover SLE patients display a more diffuse cognitive involvement, while in APS ones there is presence of a preferential selective involvement of frontal functions. Clinical implications will be discussed.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Antiphospholipid syndrome, Cognitive impairment.

INTERESSAMENTO ARTICOLARE E TENDINEO NEI PAZIENTI AFFETTI DA LES: STUDIO ECOGRAFICO IN UNA CASISTICA DI 74 PAZIENTI

P35

A. Gabba, M. Piga, G. Porru, C. Granara, P. Garau, A. Vacca, A. Cauli, A. Mathieu

Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Cagliari

Scopo del Lavoro: Le manifestazioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) rappresentano l'esordio clinico della malattia nel 70% dei casi e possono interessare fino al 90% dei pazienti. L'ecografia muscoloscheletrica ad alta risoluzione permette di visualizzare in "real time" le articolazioni ed è considerata il gold standard per la valutazione tendinea. L'obiettivo principale del nostro studio è stato valutare la prevalenza ed il tipo di alterazioni ultrasonografiche articolari e tendinee in una casistica di pazienti affetti da LES.

Metodi: Sono stati arruolati 74 pazienti consecutivi (età media 42.4 ± 14.1 anni; durata media di malattia 107 ± 72.8 mesi), con artropatia non deformante che soddisfavano almeno 4 criteri classificativi ACR per LES. Su ciascun paziente è stata effettuata una valutazione clinica e degli esami ematochimici compresi quelli sierologici specifici per il lupus. Sono stati calcolati gli indici di attività di malattia: ECLAM, SLEDAI, BILAG e l'indice di danno SLICC. L'esame ecografico è stato eseguito bilateralmente a carico del polso, della II-III MCF, dei tendini flessori ed estensori delle mani utilizzando un ecografo Lo-

giq 9 (GE, Medical Systems, Wisconsin, USA) fornito di sonda lineare 8-15 MHz. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: presenza di distensione della capsula articolare, associata o meno a proliferazione sinoviale (PS) e/o segnale power Doppler (PD), presenza di erosioni, presenza di distensione della guaina tendinea associata o meno al rilievo di PS e segnale PD. L'eventuale correlazione tra dati ecografici e dati clinici e sierologici è stata studiata con analisi uni e multivariata, e attraverso il test t di Student; valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati: All'esame ecografico dodici pazienti su 74 (16%) presentavano interessamento articolare, 21/74 (28%) interessamento tendineo e 14/74 (19%) entrambi i rilievi. Sia nei pazienti sintomatici (29/74; 39%) che in quelli asintomatici è stata rilevata flogosi articolare (41% vs 4%; $p < 0.001$) e tendinea (55% vs 40% NS). Il riscontro di sinovite è risultato significativamente associato ad un maggior punteggio ECLAM

($p = 0.03$), alla presenza di artrite ($p < 0.001$), e alle artralgie ($p < 0.01$). Inoltre il riscontro di sinovite e tenosinovite era significativamente più frequente nei pazienti con punteggio BILAG muscolo-scheletrico A/B ($p < 0.01$). Non si è riscontrata correlazione con gli indici SLICC e SLEDAI. La presenza di erosioni ossee risultava significativamente associata ad una maggiore durata di malattia ($p = 0.03$) e con la positività della PCR ($p = 0.03$). L'età media è risultata significativamente più bassa nei pazienti con esame ecografico negativo ($p = 0.01$).

Conclusioni: L'ecografia muscolo scheletrica si è confermata un'utile indagine diagnostica per l'individuazione di flogosi articolare e tendinea e delle erosioni ossee in pazienti affetti da LES. Potrebbe quindi rappresentare un valido supporto nel monitoraggio clinico e terapeutico.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Ecografia muscolo-scheletrica, Manifestazioni articolari.*

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI PRIMARIA E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: DIFFERENZE E SOMIGLIANZE GENETICHE P36

M. Fredi¹, A. Tincani¹, L. Andreoli¹, C. Casu¹, G. Carella², A. Malagoli², P.L. Meroni³, R. Cattaneo⁴, H. Yin⁴, M.E. Alarcon-Riquelme⁴

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ²Laboratorio di Istocompatibilità, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ³IRCSS Auxologico e Università degli Studi Milano; ⁴Department of Genetics and Pathology Uppsala University, Uppsala, Sweden

Scopo del Lavoro: Valutazione di alcuni geni di suscettibilità riscontrati nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in pazienti con Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria (PAPS) mediante lo studio dei singoli polimorfismi genetici e del sistema maggiore di istocompatibilità di classe seconda (HLA-DR).

Metodi: Lo studio, approvato dal Comitato Etico locale ha incluso 49 pazienti (45 F e 4 M) classificati come PAPS secondo i criteri revisionati (Miyakis et al. 2006) e come gruppo controllo 96 soggetti sani provenienti dalla stessa area geografica. L'età media dei pazienti era 44 anni (range 26-73). Gli anticorpi anticardiolipina erano presenti in 32 pazienti (65%; IgG 61%, IgM 24%, entrambi 20%), il lupus anticoagulante era positivo in 34 (69%) e gli anti 2-Glicoproteina I in 42 (86%; IgG 69%, IgM 59%, entrambi 43%). Sono stati rilevati ANA, anti-DNA nativo a basso titolo e anti-ENA rispettivamente nel 75%, 33% e 12% dei pazienti.

I dati clinici e laboratoristici sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche. L'estrazione del DNA è stata eseguita con metodica salting-out. La tipizzazione HLA-DR è stata effettuata tramite metodica PCR-SSO INNO-LIPA; per lo studio dei polimorfismi genetici è stata utilizzata la metodica RealTime PCR con Taq-Man SNPs assays.

Risultati: Rispetto alla frequenza riscontrata nella popolazione Italiana, DR4 e il DR13 sono risultati significativamente più rappresentati nei pazienti (p value rispettivamente 0,01 e 0,04), mentre DR7, DR3, DR2 non hanno raggiunto risultati significativi. Lo studio dei polimorfismi genetici è stato condotto nei pazienti e nei controlli su 3 SNPs nel gene IRF5 (Interferon Regulatory factor 5), 4 nel gene STAT4 (Signal transducer and activator transcription 4), 2 nel gene BLK (B lymphoid tyrosine kinase) e 2 per il gene BANK1 (B-cell scaffold protein with ankyrin repeats). Valutando le frequenze dell'allele comune e dell'allele mutato nei pazienti e nei controlli è risultato un valore di associazione statisticamente significativo nei pazienti per l'allele che conferisce rischio in 1 SNP nel gene IRF5 (rs2070197 OR 3,28; I.C 1,65-6,54), per 1 SNP in BLK

(rs2736340 O.R. 1,84; I.C 1,08-3,14) e per 1 SNP nel gene STAT4 (rs7574865 O.R. 2,02 I.C 1,19-3,43).

Conclusioni: Il LES e la PAPS sono malattie che spesso condividono manifestazioni cliniche e sierologiche. Il nostro studio mostra che la PAPS ha un assetto genetico in parte simile a quello del LES: IRF5, BLK e STAT4 sono risultati associati almeno per uno SNP, mentre nessuna associazione è risultata significativa per HLA-II DR, BANK1. Benchè questi risultati vadano confermati su casistiche più ampie, è possibile ipotizzare che i pazienti con PAPS abbiano un corredo genetico incompleto di predisposizione al LES. Questo potrebbe spiegare perchè pazienti con PAPS mostrano generalmente un quadro clinico limitato e solo alcuni di essi sviluppano nel tempo una forma conclamata di LES.

Keywords: *Sindrome primaria, Lupus eritematoso sistemico, Polimorfismi genetici.*

STUDIO ECOGRAFICO 3D DEL TENDINE DI ACHILLE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P37

A. Delle Sedie¹, G. Kampakis², N. Possemato¹, E. Sardano³, S. Bombardieri¹, L. Riente¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²University General Hospital, Alexandroupolis, Greece;

³U.O. Immunologia, Università di Pisa

Scopo del Lavoro: Una delle manifestazioni cliniche più frequenti del lupus eritematoso sistemico (LES) è rappresentata dall'interessamento articolare, caratterizzato da artralgie o da artrite, solitamente definita non erosiva. Tuttavia ben pochi studi hanno valutato l'impegno delle articolazioni ed in particolare dei tendini nei pazienti con LES. Infatti, solo in 2 studi, utilizzando una tecnica di imaging molto sensibile per la valutazione tendinea, quale l'ecografia, sono state analizzate le caratteristiche dei tendini in un numero limitato di soggetti con LES. Tenosinovite dei flessori delle dita è stata così evidenziata in 11 su 17 pazienti (Wright et al.), mentre flogosi dei tendini della mano, con associata riduzione del loro spessore, sono state osservate più frequentemente in un altro gruppo di 30 giovani pazienti rispetto al gruppo di controllo formato da soggetti sani (Demirkaya et al.).

Scopo dello studio è stato quello di valutare, con metodica ecografica tridimensionale, l'impegno flogistico del tendine di Achille in pazienti con LES.

Materiali e Metodi: Sono stati consecutivamente arruolati 10 pazienti affetti da LES (F:M=9:1), con età media di 37.2 anni (± 8.6) e durata di malattia di 10.8 anni (± 11.3), afferenti alla nostra U.O. di Reumatologia. Lo studio ecografico tridimensionale (con apparecchio Logiq 9, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) è stato eseguito da un medico non esperto in ecografia, che aveva ricevuto uno specifico training per l'utilizzo della sonda volumetrica sul tendine di Achille. L'analisi dei volumi di immagini è poi stata eseguita, a distan-

za di almeno 30 giorni, da un medico esperto in ecografia muscolo scheletrica non a conoscenza della situazione clinica dei pazienti. Soltanto 2/10 pazienti riferivano dolore a livello calcaneale.

Risultati: L'ecografia ha mostrato alterazioni tendinee in tutti i pazienti; nella maggior parte di casi (6/10) si riscontrava entesopatia calcifica (in 2 casi bilaterale). Nel 50% dei pazienti è stata evidenziata la distensione (di modesta entità) della borsa retrocalcaneale (in 3 casi bilaterale) mentre in un solo paziente (che lamentava dolore calcaneale) si rilevava la presenza di segnale power Doppler tendineo. La corticale ossea calcaneale appariva irregolare in due casi (in un soggetto riscontro di erosione). In un solo caso si osservava aumento di spessore del tendine. In nessun paziente si apprezzavano lesioni di continuità a carico del tendine di Achille.

Conclusioni: L'utilizzo dell'ecografia tridimensionale da parte di personale medico con esperienza estremamente limitata in tale tecnica ha, comunque, permesso l'esecuzione di esami di buona qualità, che sono stati poi valutati senza problematiche da un ecografista esperto. I risultati dello studio confermano il frequente interessamento tendineo e peritendineo nei pazienti con LES, evidenziando sia segni di infiammazione che di degenerazione (sebbene di solito in assenza di sintomatologia clinica). L'acquisizione di volumi, e non di singole immagini, permetterà un reale follow-up ecografico dei pazienti.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Tendini, Ecografia.*

ATEROSCLEROSI SUBCLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

P38

F.R. Spinelli¹, E. Marocchi¹, C. Alessandri¹, E. Fabiani², A. Capozzi³, M. Sorice², M. Arca³, M. Pacelli⁴, B. Buttari⁵, E. Profumo⁵, R. Riganò⁵, G. Valesini¹, F. Conti¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, U.O.S. Centro Aterosclerosi, Sapienza Università di Roma; ⁴Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, U.O.C. Medicina Interna D, Roma;

⁵Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria (PAPS) presentano un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. In questi pazienti, l'aterosclerosi accelerata è associata sia ai fattori di rischio e tradizionale che legati alla patologia.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'aterosclerosi subclinica in pazienti con LES e PAPS e indagare l'associazione con fattori di rischio tradizionali o legati alla malattia. Tra i fattori di rischio non tradizionali è stata presa in esame la risposta immunitaria cellulare verso la beta2 glicoproteina I (2GPI), principale target degli anticorpi antifosfolipidi.

I pazienti con LES e PAPS e i controlli sani sono stati sottoposti ad esame Doppler dell'arteria brachiale e delle carotidi per la valutazione della dilatazione flusso-mediata (FMD) e dello spessore medio-intimale (IMT).

Sono stati arruolati 54 pazienti con LES (44F:6M; età media 40 aa), 18 con PAPS (14F:4M; età media 39.9 aa) e 25 soggetti sani (21F:4M; età media 42.5 aa).

Nei pazienti con LES e PAPS l'indice di massa corporea e la pressione sistolica erano maggiori, mentre il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A1 inferiori rispetto ai controlli. L'IMT medio era significativamente maggiore nei pazienti con LES rispetto ai controlli mentre nei pazienti con APS, nonostante un valore medio aumentato, il dato non raggiungeva la significatività statistica. L'FMD risultava significativamente inferiore nei pazienti con LES rispetto ai controlli. Nei pazienti con LES l'IMT correlava con età, anti- β (a 2GPI) e anti-cardiolipina (aCL) IgG, SLICC e dose cumulativa di steroidi; all'analisi multivariata solo lo SLICC veniva confermato come variabile indipendente.

Nei pazienti con PAPS l'IMT correlava con età, pressione sistolica e diastolica, colesterolemia totale e trigliceridemia, durata di malattia, a 2GPI e aCL IgM; all'analisi multivariata età e a 2GPI IgM si confermavano variabili indipendenti.

Nei pazienti con LES l'analisi univariata e multivariata mostravano una correlazione inversa tra FMD e colesterolo totale.

La β 2GPI induceva una risposta proliferativa nel 25% dei pazienti con PAPS, nel 32% dei pazienti con LES e in nessun soggetto sano; l'indice di stimolazione risultava maggiore nei pazienti rispetto ai controlli. La proliferazione cellulare in risposta alla β 2GPI correlava con il valore massimo di IMT, con aCL α β 2GPI IgM e con la storia di trombosi arteriosa.

Nella nostra casistica l'IMT, indice di aterosclerosi subclinica, risulta alterato nei pazienti con LES e APS e correla con gli anticorpi anti-fosfolipidi. La funzione endoteliale, valutata con l'FMD, risulta alterata nei pazienti con LES ma non in quelli con APS primaria.

β 2GPI rappresenta un fattore di rischio non tradizionale associato ad aterosclerosi precoce ed eventi cardiovascolari in pazienti con APS e LES.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Anticorpi antifosfolipidi, Aterosclerosi.*

SICUREZZA DEL TRATTAMENTO CON RITUXIMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO REFRAATTARIO A TERAPIE CONVENZIONALI

P39

F. Ceccarelli, C. Perricone, L. Massaro, F.R. Spinelli, V. Conti, S. Truglia, V. Macri, C. Alessandri, A. Spadaro, G. Valesini, F. Conti

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

Scopo dello Studio: Recentemente, alcuni studi osservazionali hanno mostrato risultati incoraggianti per quanto riguarda l'efficacia della terapia depletiva B-cellulare con l'anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20, Rituximab nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) refrattario a terapie convenzionali. Reazioni infusionali e infezioni rappresentano gli eventi avversi più frequentemente riscontrati e sono state riportate nel 10-55% dei pazienti trattati. Scopo di questo studio è stato di valutare la sicurezza del trattamento con Rituximab in pazienti affetti da LES refrattario a terapie convenzionali.

Materiali e Metodi: È stato effettuato uno studio osservazionale prospettico, dal 2004 a Maggio 2009 in pazienti affetti da LES classificati secondo i criteri ACR del 1992, sottoposti a trattamento con Rituximab.

Sono stati utilizzati due diversi protocolli di somministrazione del farmaco (Tab. I). Il protocollo poteva essere ripetuto dopo almeno 6 mesi. Tutti i pazienti venivano sottoposti a premedicazione mediante paracetamolo 1000 mg per os, metilprednisolone 125 mg e.v. e clorfenamina 10 mg ev. La valutazione clinica, eseguita dallo stesso reumatologo prima dell'inizio della terapia con anti-CD20 e quindi ogni 3 mesi, comprendeva la raccolta dei dati sulla durata della malattia, eventuali comorbidità, terapie concomitanti e pregresse e veniva eseguito un esa-

me obiettivo completo. Qualunque evento avverso precoce e tardivo e qualunque evento infettivo che potesse essere correlato alla terapia con Rituximab, è stato registrato durante il follow-up.

Risultati: Nel periodo di osservazione considerato sono stati trattati con Rituximab 15 pazienti con LES (3M:12F, età media $35,5 \pm 10,8$ anni, durata media di malattia $119,7 \pm 81,7$ mesi) le cui caratteristiche cliniche sono riportate in Tabella I. La dose media giornaliera di prednisone (o equivalente) era di $14,5 \pm 6,4$ mg, undici pazienti assumevano contemporaneamente un immunosoppressore come descritto in tabella I. Dieci pazienti hanno effettuato almeno 2 cicli di Rituximab, per un totale di 33 cicli. Nessun paziente ha mostrato reazioni infusionali né eventi avversi di altra natura inclusi quelli infettivi gravi. Il ritrattamento con Rituximab è stato ben tollerato in tutti i pazienti.

Conclusioni: I risultati del nostro studio dimostrano che il trattamento con Rituximab, anche con cicli ripetuti e in combinazione con altri farmaci immunosoppressori, rappresenta un'opzione terapeutica sicura e particolarmente ben tollerata dai pazienti affetti da LES refrattario alle terapie convenzionali.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Rituximab, Sicurezza.*

Tabella I

Pz	Sesso	Età	Durata malattia	Terapie pregresse	Indicazione clinica	Protocollo	Terapie concomitanti	Eventi avversi	Follow-up (mesi)
1	F	34	216	AZA, CyA, CyA, MMF, MTX	Nefrite classe IV-A	375 mg/m ² giorno 1, 8, 15, 22	No	No	35 (3 tr.)
2	F	29	36	CyA, HCQ, MTX	Artrite	1 g giorno 1, 14 375 mg/m ²	No	No	24 (3 tr.)
3	F	48	204	CyA, MTX	Nefrite	giorno 1, 8, 15, 22	No	No	65 (3 tr.)
4	M	31	84	CyA, CY, HCQ	Nefrite (III-C)	1 g giorno 1, 14	HCQ, MMF	No	28 (3 tr.)
5	F	37	108	CyA, CY HCQ, MMF	Nefrite (V)	1 g giorno 1, 14	HCQ	No	34 (3 tr.)
6	F	62	240	CyA, CT HCQ, MTX	Nefrite	1 g giorno 1, 14	Cy, MTX	No	34 (3 tr.)
7	F	38	48	CY, HCQ, MMF	Nefrite (IV-B)	1 g giorno 1, 14	MMF	No	25 (1 tr.)
8	F	29	172	CyA, HCQ, MMF, MTX	Neuro-LES (Psichiatrico)	1 g giorno 1, 14	MMF	No	48 (2 tr.)
9	F	44	252	AZA, CyA, CY, MMF, MTX talidomide	Nefrite classe III-A	375 mg/m ² giorno 1, 8, 15, 22	No	No	48 (3 tr.)
10	F	40	168	CyA, HCQ, MTX	Neuro-LES (Cefalea)	1 g giorno 1, 14	CyA, HCQ	No	18 (1 tr.)
11	F	42	102	AZA, CyA, CY, HCQ, MTX	Neuro-LES (Neuropatia periferica)	1 g giorno 1, 14	AZA, HCQ	No	31 (1 tr.)
12	F	27	12	AZA, dapsone	Neuro-LES (Psichiatrico) Ematologico (Piastrinopenia)	1 g giorno 1, 14	Dapsone	No	9 (1 tr.)
13	F	24	60	AZA, CyA, CY, dapsone	Ematologico (leucopenia)	1 g giorno 1,14	AZA, CyA	No	23 (2 tr.)
14	F	19	60	AZA, HCQ	Cutaneo (rash malore), Neuro-LES (psichiatrico)	1 g giorno 1, 14	AZA	No	11 (2 tr.)
15	F	38	33	CyA, CY, HCQ, MMF	Nefrite (IV-A/C)	1 g giorno 1, 14	CY	No	3 (1 tr.)

AZA: Azatioprina, CyA: Ciclosporina, CY: Ciclofamide, HCQ: Idrossiclorochina, LFN: Leflunomide, MMF: Micofenolato Mofetil, MTX: Methotxate, NPSLE: Lupus Eritematoso Sistemico Neuropsichiatrico, tr.: trattamento; PE = plasmaferesi; CS = corticosteroidi; Cyc = ciclofosfamide; MMF = micofenolato mofetil; *Anti β 2GPI non determinato.

QUALITÀ DELLA VITA E STATO DI SALUTE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE CON GLI INDICI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA E DI DANNO CRONICO

P40

F. Ceccarelli, C. Perricone, L. Massaro, S. Truglia, V. Conti, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Dipartimento Clinica e Terapia Medica, U.O.C. Reumatologia, Lupus Clinic, Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro: La valutazione della qualità della vita legata allo stato di salute è considerata un indicatore fondamentale nell'ambito della gestione di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Il Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group raccomanda l'analisi di tre domini nella valutazione dei pazienti affetti da LES: attività di malattia, danno cronico e qualità della vita. In particolare è raccomandato l'impiego del Medical Outcomes Study (MOS) Short Form 36 (SF-36) come indicatore della qualità della vita.

I dati della letteratura, nella quale l'indice maggiormente studiato è lo SF-36, non evidenzerebbero una correlazione fra la qualità della vita e, rispettivamente, l'attività di malattia e gli indici di danno cronico. Lo scopo di questo studio è stato quello di correlare la qualità della vita, lo stato di salute ed i giorni lavorativi persi con indici di attività di malattia e di danno cronico nei pazienti affetti da LES.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati pazienti affetti da LES diagnosticato secondo i criteri ACR. I pazienti sono valutati quadrimestralmente: ad ogni controllo sono raccolti dati demografici, clinici e di laboratorio, trascritti in cartella inform-

atizzata dedicata. L'attività di malattia è stata valutata mediante Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), mentre il danno cronico è stato stimato mediante SLICC. La qualità della vita è stata misurata mediante SF-36, FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), EuroQol-5D Health Questionnaire, Workplace Productivity Questionnaire.

Risultati: Sono stati studiati 82 pazienti (M/F 8/74, età media 40,4 anni, range 18-71, durata media di malattia 160,6 mesi, range 2-348 mesi). I pazienti sono stati stratificati in base ai valori di SLEDAI (<4; maggiore o uguale 4) e di SLICC (0; maggiore o uguale 1). I risultati delle correlazioni fra attività di malattia, danno cronico e qualità della vita e stato di salute sono riportati in tabella I.

Conclusioni: I risultati del nostro studio dimostrano che i valori dello stato fisico, valutati mediante SF-36, e dello stato generale di salute, valutati mediante SF-36 ed EQ-5D, risultano significativamente correlati con l'indice SLICC di danno cronico.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Qualità della vita, Indici di malattia.*

Tabella I - Correlazione fra indici di qualità di vita e stato di salute e indici di stato di malattia.

	SLEDAI<4 media±DS	SLEDAI=4 media±DS	P value	SLICC=0 media±DS	SLICC=1 media±DS	P value	Totale media±DS
Facit-F	16.5±8.4	15.4±10.6	NS	15.2±8.6	18.5±9.5	NS	16.2±8.7
SF-36 - Abilità fisica	72.4±23.8	71.4±27.3	NS	77.2±22	56.8±24.7	P=0.01	72.2±24.6
SF-36 - Limitazione di ruolo dovuto allo stato fisico	43.6±42.4	48.5±46.3	NS	50±42.7	26.3±40.7	P=0.023	44.2±42.9
SF-36 Dolore fisico	50±25.4	55.3±29.9	NS	53.6±23.8	42.8±22.1	NS	50.7±26.7
SF-36 Stato generale di salute	41.1±17.5	39.3±19.1	NS	43.6±17.8	33.8±17	P=0.03	40.8±18.1
SF-36 Vitalità	48.4±24.5	47±23.3	NS	51.7±24.2	40.5±21.5	NS	47.8±23.6
SF-36 Attività sociali	56.6±28.3	56.6±26.3	NS	59.3±27.4	51.3±27.9	NS	56.2±27.02
SF-36 - Limitazione di ruolo dovuto allo stato mentale	41.8±44.4	62.7±45.4	NS	47.8±45.2	42.1±45.6	NS	46.3±44.9
SF-36 - Salute mentale	55.7±23.6	57.8±20.3	NS	59±23.5	49.9±20.2	NS	56.7±22.2
EQ-5D	7.5±1.9	8±2.2	NS	7.2±1.9	8.6±2.1	P=0.01	7.6±2
Giorni lavorativi persi (% sui giorni lavorativi mensili)	15.6±27	12.2±21.5	NS	14.7±26.6	12±21.6	NS	13.8±24.9

INTERESSAMENTO RENALE NELLA SINDROME DA ANTI-FOSFOLIPIDI PRIMARIA

P41

R.A. Sinico¹, I. Cavazzana², M. Nuzzo³, M. Vianelli², P. Napodano¹, F. Franceschini², A. Tincani³

¹Unità di Immunologia Clinica e Nefrologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Ospedale San Carlo Borromeo, Milano;

²UO Reumatologia, Spedali Civili, Brescia; ³Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi, Brescia

Introduzione: La sindrome da antifosfolipidi primaria (PAPS) è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e/o anti-beta2 glicoproteina I (GPI) e/o lupus anticoagulant (LA), associati ad eventi tromboembolici e/o perdite fetali ricorrenti. La prevalenza e le caratteristiche clinico-istologiche dell'interessamento renale in corso di PAPS è poco noto. È descritta una elevata frequenza di microangiopatia trombotica, ma sono segnalati anche rari casi di glomerulonefrite (GN).

Scopo del Lavoro: Analizzare la prevalenza e le caratteristiche clinico-istologiche dell'interessamento renale in un'ampia coorte di pazienti affetti da PAPS.

Metodi: Sono state esaminate retrospettivamente le cartelle di 160 pazienti affetti da PAPS, seguiti in due Centri italiani dal 1985 al 2008.

Resultati: La coorte di 160 pazienti presentava un rapporto femmine:maschi di 7:1, un'età media d'esordio di 34 anni (DS: 10). I pazienti mostravano un evento trombotico nel 41.2% dei casi, perdite fetali nel 39.4% ed entrambe le manifestazioni nel 19.4% dei casi. La positività per LA è stata rilevata nel 51%, mentre aCL e anti-beta2GPI erano riscontrati nel 71.4% and 75% dei sierici, rispettivamente. Anticorpi anti-nucleo e anti-DNA a basso titolo sono stati trovati nel 49.3% e 12% dei casi. Un interessamento renale è stato riscontrato in 14 pazienti: caratterizzato da proteinuria in tutti i casi, sindrome nefrosica in 35.7%, insufficienza renale cronica lieve in 28.6% e insufficienza renale terminale solo in un caso. Un'insufficienza renale acuta e sindrome nefritica so-

no state rilevate in 2 e 1 pazienti, rispettivamente. Dieci pazienti hanno eseguito una biopsia renale: una GN membranosa è stata rilevata in 4 casi, mentre una GN proliferativa diffusa, microangiopatia trombotica e lesioni vascolari croniche sono state rilevate in 2 casi ciascuno. Due dei soggetti con GN membranosa presentavano consumo del complemento. Confrontando i dati disponibili di 10 pazienti con interessamento renale e 130 senza nefropatia, è stata riscontrata una più frequente positività per LA (88.9%) e anti-DNA nativo (40%) nel primo gruppo (p: 0.04). I pazienti con nefropatia mostravano più frequentemente una riduzione del C3 (50% vs 9.4%, p: 0.0013), C4 (40% vs 4.3%, p: 0.00003) e CH50 (50% vs 10%, p: 0.002) rispetto ai soggetti senza nefropatia. Solo un paziente ha sviluppato una insufficienza renale terminale. Due soggetti con GN proliferativa diffusa hanno sviluppato un lupus eritematoso sistemico dopo 13 e 18 anni dalla diagnosi di PAPS, rispettivamente.

Conclusioni: Nei pazienti affetti da PAPS è stato riscontrato un interessamento renale nel 9% dei casi. Oltre alle manifestazioni da patologia trombotica, l'interessamento istologico prevalente è rappresentato da una GN membranosa. L'eterogeneità del quadro clinico renale e il frequente riscontro di attivazione del complemento e anti-DNA conferma la presenza di un continuum tra LES e PAPS.

Keywords: *Sindrome da antifosfolipidi, Glomerulonefrite, Complemento.*

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO TARDIVO: CARATTERISTICHE CLINICHE ED IMMUNOLOGICHE

P42

S. Cartella¹, F. Inverardi², A. Ceribelli¹, I. Cavazzana², A. Tincani¹, R. Cattaneo¹, F. Franceschini²

¹Cattedra di Reumatologia, Università degli studi di Brescia; ²U.O. di Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

Scopo del Lavoro: Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata dall'esordio in giovane età e dalla prevalenza nel sesso femminile.

Si è stabilito di confrontare le differenze cliniche ed immunologiche tra pazienti affetti da LES con esordio precedente o successivo ai 50 anni d'età.

Materiali e Metodi: Sono state analizzate in modo retrospettivo le cartelle di 515 pazienti affetti da LES diagnosticato tra il 1976 ed il 2008. Tali pazienti sono stati suddivisi in due gruppi per quanto riguarda l'età di esordio di malattia: 37 soggetti avevano più di 50 anni (gruppo A), mentre 478 pazienti presentavano un esordio prima dei 50 anni (gruppo B). I pazienti presentavano uno studio autoanticorpale, comprensivo di anticorpi antinucleo (ANA), anti-DNA nativo, anti-ENA, anticardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina I e Lupus anticoagulant, e valutazione seriata della funzione del complemento (C3, C4, CH50). Tali parametri sono stati analizzati con il test Chi quadro o Fisher. Il test t di Student o di Mann Whitney sono stati utilizzati per comparare variabili continue. Una significatività statistica era raggiunta con p<0.05.

Resultati: Il 7.2% dei pazienti presentava esordio di malattia tardivo. L'età media d'esordio era di 59 anni (DS: 6.3): 30 soggetti (81%) mostravano una diagnosi tra i 50 e 65 anni, mentre 7 soggetti esordivano dopo i 65 anni. Se paragonati ai pazienti con esordio prima dei 50 anni, il gruppo A mostrava simile prevalenza nel sesso femminile e simile durata di malattia. Il gruppo

ad esordio tardivo presentava caratteristiche cliniche peculiari, ovvero maggior prevalenza di xerofthalmia (p: 0.01) e xerostomia (p: 0.0023). L'interessamento renale è risultato più frequente nel gruppo B (30.9%) rispetto al gruppo A (10.8%) (p: 0.015). L'unica differenza significativa relativamente alla distribuzione degli autoanticorpi riguarda gli ANA, più frequenti nel gruppo ad esordio precoce (p: 0.02). Inoltre i soggetti ad esordio prima dei 50 anni mostrano più frequentemente consumo del C3 (44% vs 13%; p: 0.0005). I valori medi di C3 e C4 erano significativamente più ridotti nei soggetti del gruppo B rispetto ai soggetti con esordio tardivo (C3: 98.7 mg/dL; C4: 17.5 mg/dL) (p: 0.00002 e p: 0.00038, rispettivamente).

Conclusioni: Nel presente studio circa il 7% di pazienti con LES mostra un esordio dopo i 50 anni: in tale gruppo appare raro l'esordio oltre i 65 anni d'età, ma la maggior parte presenta una diagnosi entro i 60 anni. Tale prevalenza è in accordo con quelle riportate da altri studi. Nei pazienti con esordio tardivo è stato riscontrato un differente tipo di coinvolgimento d'organo (maggiore prevalenza di sicca e minore frequenza di glomerulonefrite) e una minore attivazione del sistema del complemento. Non sono state riscontrate differenze relativamente alla distribuzione di anticorpi anti-Ro, anti-La e fattore reumatoide, precedentemente associati a LES ad esordio tardivo.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Esordio tardivo, Sindrome sicca.*

EFFETTO DELLA PLASMAFERESI SULLA RIMOZIONE DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI IN TRE PAZIENTI AFFETTE DA APS IN CORSO DI GRAVIDANZA

P43

A. Bontadi¹, M. Bortolati¹, M. Tonello¹, M. Zaninotto², A. Cavazzana¹, S. Olivieri¹, A. Ruffatti¹, L. Punzi¹

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova;

²Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Padova

Introduzione e Scopo del Lavoro: La plasmateresi (PF) consiste nella rimozione del 70-100% del volume plasmatico del paziente mediante appositi separatori e nella sua sostituzione con fluidi di rimpiazzo (albumina 4-5% in soluzione fisiologica, plasma o plasma-expanders). La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune caratterizzata da eventi trombotici e morbilità ostetrica associati alla presenza nel sangue di autoanticorpi antifosfolipidi (aPL). La terapia dell'APS sia vascolare che ostetrica è principalmente di tipo farmacologico. Fanno eccezione le forme cliniche più severe come l'APS catastrofica e l'APS ostetrica ad alto rischio, dove al trattamento con farmaci può essere associata la terapia con PF. Nel nostro studio abbiamo valutato l'effetto della PF sulla rimozione degli aPL in pazienti affette da APS in corso di gravidanza.

Pazienti e Metodi: Sono state seguite le gravidanze di tre donne di età media 36,0 anni \pm 3,0 DS (range 33-39), affette da APS primaria e ritenute ad elevato rischio materno-fetale sulla base della storia clinica (pregressa trombotica) e del pattern anticorpale (triplice positività per aPL). Sono state inserite in un protocollo di trattamento che prevedeva l'utilizzo della PF a cadenza settimanale assieme al trattamento convenzionale. Sono stati testati 48 sieri ottenuti rispettivamente 24 prima e 24 dopo PF. Nella prima donna i prelievi sono avvenuti tra la 18^a e la 24^a settimana di gestazione (sg), nella seconda tra la 25^a e la

30^a sg e nella terza tra l'8^a e la 14^a sg. Gli anticorpi anti cardiolipina (aCL) e gli anti-2 Glicoproteina I (anti-2 GPI) sono stati ricercati con metodi ELISA home made seguendo le indicazioni dell'European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Per confronto sono state dosate le IgG e le IgM totali sieriche con l'utilizzo di un kit commerciale (Siemens). I risultati sono stati analizzati con il test statistico di Wilcoxon.

Risultati: Tutte le pazienti erano positive per aCL e anti- β 2 GPI di classe IgG, inoltre una anche per aCL IgM. In tutte si è osservata una riduzione significativa della concentrazione degli aCL IgG ($p=0.0$), degli aCL IgM ($p=0.02$) e degli anti- β 2 GPI IgG ($p=0.0$) dopo ciascun trattamento aferetico. Inoltre, sono stati calcolati i valori teorici della rimozione degli anticorpi sulla base del volume trattato e della volemia della paziente, secondo la seguente formula $X1=X0e^{-VeEP}$. Tali valori sono stati confrontati con quelli effettivamente ottenuti, e si è riscontrato che la rimozione degli aCL IgG è risultata significativamente meno efficace di quella attesa ($p=0.01$), mentre è risultata significativamente più efficace la rimozione degli anti-2 GPI IgG ($p=0.0$).

Conclusioni: I risultati ottenuti mettono in evidenza l'efficacia del trattamento plasmateretico nella rimozione degli aPL e particolarmente degli anti-2 GPI IgG.

Keywords: Plasmateresi, APS, Anticorpi antifosfolipidi.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL RITUXIMAB NEL LES: L'ESPERIENZA DI PADOVA

P44

S. Arienti, M. Canova, M. Rampudda, M. Zen, M. Tonon, S. Bettio, L. Punzi, A. Doria

Università degli Studi di Padova, UOC Reumatologia, Padova

Scopo del Lavoro: Valutare efficacia e tollerabilità del Rituximab in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) in fase attiva non responsivi alle terapie convenzionali.

Pazienti e Metodi: Abbiamo trattato con Rituximab 8 pazienti con LES (M/F: 3/8; età media alla diagnosi 24,4 anni, range 16-40; durata media di malattia 11,4 anni, range 2-20) in fase attiva e non responsivi alla terapia standard. Cinque pazienti avevano glomerulonefrite (4 casi di classe IV G A/C, 1 caso di classe V sec. ISN/RPS 2003), 1 paziente artrite, 1 impegno ematologico, 1 manifestazioni cutanee.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a premedicazione con metilprednisolone al dosaggio di 125-250 mg ev, clorfenamina maleato 10 mg ev e paracetamolo 1 g per os. Sette pazienti sono stati trattati con due somministrazioni di Rituximab 1 g ev (al giorno 0 e 14), in due casi seguite il giorno successivo da Ciclofosfamide 750 mg ev. Un paziente, con piastrinopenia, è stato trattato con Rituximab 375 mg/m² ev alla settimana per 4 settimane. Tutti assumevano terapie concomitanti: 8 pazienti prednisone 5-30 mg/die, 3 idrossiclorochina 300 mg/die, 4 micofenolato mofetile 1-2 g/die, 2 methotrexate 7,5-10 mg/die. Il follow-up medio è stato di 7,6 mesi: nei primi due pazienti rispettivamente di 18 e 14 mesi, nei restanti 6 pazienti compreso tra 0 e 3 mesi. L'attività generale della malattia è stata valutata con gli indici ECLAM e SELENA-SLEDAI.

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma SPSS utilizzando il test di Wilcoxon.

Risultati: Sette pazienti avevano un follow up >1 mese e sono stati valutati nello studio.

La terapia è stata ben tollerata in tutti i casi e non si sono verificati eventi avversi gravi. In tutti i pazienti abbiamo osservato una deplezione completa dei CD19 (<1%) dopo 1 mese dalla somministrazione del farmaco.

I punteggi medi (\pm DS) degli indici globali di attività della malattia sono risultati significativamente più bassi dopo 1 mese di trattamento rispetto al valore basale: ECLAM T0 $5,0 \pm 1,85$ vs T1 $2,93 \pm 1,06$ ($p=0,018$); SELENA SLEDAI T0 $15,29 \pm 7,87$ vs T1 $11,71 \pm 6,34$ ($p=0,043$).

In 2 pazienti con glomerulonefrite e follow-up più lungo, >12 mesi, si è osservata una risposta completa con remissione di malattia e normalizzazione della proteinuria delle 24 ore rispettivamente dopo 2 e 12 mesi dal primo ciclo. Il risultato si è mantenuto nel tempo. Un paziente ha ripetuto il ciclo infusivo ad un anno dalla prima somministrazione, al momento dell'aumento dei CD19 (>5%).

Conclusioni: Il Rituximab sembra efficace e ben tollerato nei pazienti con manifestazioni refrattarie alla terapia standard. Sono necessari ulteriori studi per verificare la persistenza dell'efficacia del farmaco nel tempo, identificare i subset di pazienti che possono rispondere meglio al Rituximab e la terapia concomitante più vantaggiosa.

Keywords: LES, Rituximab, Efficacia.

QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMTOSO SISTEMICO IN RELAZIONE AL COINVOLGIMENTO NEUROPSICHIATRICO

P45

I. Farina, M. Govoni, A. Bortoluzzi, F. Trotta

Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ferrara

Introduzione: L'aumento della sopravvivenza nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), ottenuta grazie ai progressi diagnostico-terapeutici ha indotto a considerare la qualità della vita uno degli aspetti centrali in termini di outcome.

Il Medical Outcome Study Short-Form 36 (SF-36) rappresenta uno strumento testistico di facile somministrazione in grado di misurare l'impatto fisico, psicologico e psicosociale di malattie croniche come il LES.

Obiettivo: Determinare se la qualità della vita, misurata attraverso l'SF-36 in pazienti affetti da LES, con malattia in buon controllo, si modifica in relazione alla presenza o meno di coinvolgimento neuropsichiatrico (NP).

Pazienti e Metodi: Lo studio è stato condotto su 88 pazienti consecutivi (86F, 2M) affetti da LES diagnosticato secondo i criteri ACR del 1982, seguiti presso il nostro centro. Tra questi, 19 presentavano impegno NP definito sulla base dei criteri classificativi ACR del 1999. L'età media al momento dell'analisi era di 50,5 anni (range 19-84). La durata media di malattia 146,5 mesi (6 ± 444).

Nel corso di ogni visita è stato autosomministrato SF-36; in tale occasione venivano valutati i seguenti parametri: obiettività clinica, emocromo, VES, PCR, complementemia ed anticorpi anti-DNA.

Tutti i pazienti erano in terapia con antimalarici associati a basse dosi di steroidi, per alcuni di essi si è resa necessaria l'introduzione di un farmaco immunosoppressore.

Risultati: Al momento dell'autosomministrazione del test i pazienti presentavano una bassa attività media di malattia, con

SLEDAI di 1,1 ed ECLAM di 1,5. Confrontati con i valori medi attesi, calcolati su una popolazione simile per età e sesso, valutando come alterati quelli al di sotto di almeno una deviazione standard, è risultato che tutti i pazienti affetti da LES hanno ottenuto un punteggio SF36 inferiore ai valori attesi in tutte le scale (<70%), in particolare per quanto riguarda la salute in generale (42,7%).

Sono inoltre ridotte l'area della vitalità (51,9%), del dolore (53,6%) e della limitazione fisica (53,7%).

Nel confronto tra i due gruppi di pazienti, si è riscontrata una compromissione maggiore della qualità della vita nei pazienti con coinvolgimento NP in tutti gli items, particolarmente in quello relativo alla limitazione fisica con una riduzione fino al 37,5% e una differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti senza coinvolgimento NP.

Rispetto ai pazienti senza interessamento NP anche l'area del dolore (45,2%), delle attività sociali (61,6%) e della vitalità (41,67%) sono risultate quelle maggiormente compromesse.

Conclusioni: Seppur riferiti ad un campione limitato, i nostri dati indicano una qualità di vita peggiore nei pazienti affetti da LES con coinvolgimento NP, nonostante una bassa attività di malattia specialmente per i valori che riflettono la salute fisica e quella generale.

Il coinvolgimento NP rappresenta un importante fattore in grado di condizionare negativamente la qualità di vita dei pazienti indipendentemente dall'attività di malattia.

Keywords: Qualità di vita, Lupus eritematoso sistemico, Neuropsichiatrico.

SINDROME DI ROWELL: CARATTERISTICHE CLINICHE ED IMMUNOLOGICHE DI TRE CASI DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ASSOCIATO A ERITEMA MULTIFORME

P46

A. Bortoluzzi, M. Govoni, I. Farina, F. Trotta

Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ferrara

Introduzione: La sindrome di Rowell rappresenta un'entità clinica rara caratterizzata dall'associazione tra eritema multiforme (EM) e lupus eritematoso sistemico (LES) in presenza di positività per gli anticorpi antinucleo (ANA) pattern punteggiato, anti-SSA/SSB e fattore reumatoide

Pazienti: Si riportano di seguito le caratteristiche cliniche di tre pazienti affetti da LES complicato da EM consecutivamente osservati presso la nostra Unità Operativa. In nessun caso è stato identificato un fattore scatenante le manifestazioni cutanee. Le caratteristiche demografiche e sierologiche dei casi sono riportate nella tabella I.

Il primo caso riguarda un paziente affetto da LES diagnosticato sulla base di poliartrite, fotosensibilità, rash malare, pleuro-pericardite in cui sono comparse dopo alcuni anni di malattia e in corso di trattamento con micofenolato, idrossiclorochina e steroide a basso dosaggio, lesioni cutanee polimorfe e bollose al tronco e agli arti. Il secondo ed il terzo caso riguardano 2 donne in cui la manifestazione cutanea è stata osservata all'esordio della malattia e si è associata a poliartrite e leucopenia nel caso 2, mentre nel terzo caso le manifestazioni di accompa-

gnamento sono state rash malare, psicosi e neutropenia. In tutti è stata effettuata biopsia cutanea con riscontro di degenerazione idropica focale a carico della cute, necrosi cheratinocitaria ed infiltrato infiammatorio del derma papillare, mentre è risultato negativo lo studio in immunofluorescenza diretta (IFD).

In tutti i pazienti le manifestazioni cutanee si sono risolte dopo terapia con Metilprednisolone (1 mg pro-kg) endovena.

Discussione: Sono stati descritti in letteratura 42 casi di EM associato al LES, quasi mai conformi ai criteri originali, specialmente per quanto riguarda la positività del fattore reumatoide e degli anti-SSA/SSB. Inoltre, benché la sindrome sia stata osservata da Rowell in 4 casi di LED, essa è stata descritta in tutti i sottotipi di LE (sistemico, subacuto, discoide). Conformemente a quanto descritto in nessuno dei tre casi da noi osservati è stata trovata positività per il fattore reumatoide, ed in un caso è emersa positività per SSA.

Un aspetto rilevante sotto il profilo clinico è che l'EM all'esordio, per l'aspetto anulare e policiclico delle lesioni può essere facilmente confuso con un LE subacuto e solo grazie all'IFD è possibile fare diagnosi differenziale in quanto nell'EM manca-

Tabella I - Caratteristiche cliniche ed immunologiche osservate nei pazienti con eritema multiforme.

Casi	M/F	Età al momento del quadro cutaneo	Durata di malattia (anni)	Criteri ACR soddisfatti	SLEDAI	SLICC	Interesamento mucoso	ANA	ENA	FR	a-DNA	Complemento	aPL e LAC
1	M	37	5	7	14	1	presente	+ >1:640 punteggiato	anti-Sm	neg	a-DNA >56 in EIA e neg in IFI	↓C3↓C4	neg
2	F	36	0	4	16	0	assente	+ >1:640 punteggiato	anti-SSA	neg	a-DNA >300 in EIA e >1:160 in IFI	↓C3↓C4	neg
3	F	75	0	4	9	2	presente	+ >1:640 omogeneo	neg	neg	a-DNA >73 in EIA e >1:20 in IFI	↓C3	neg

no i caratteristici depositi lineari di IgA, IgM, IgG e C3 che si osservano nella giunzione dermo-epidermica nel LE subacuto.

Conclusioni: Nei casi riportati in letteratura è sottolineata la difficoltà nel rispettare i criteri originari di Rowell, tanto che alcuni hanno ipotizzato che l'EM osservato nel LE rappresenti un'associazione casuale; d'altra parte i casi clinici descritti e il contesto immunologico in cui essi si manifestano hanno portato i più a definire la sindrome di Rowell come una rara e distinta manifestazione cutanea riscontrabile in corso di LE da non confondere con il LE subacuto.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Eritema multiforme, Sindrome di Rowell.*