2022 • Vol. 74 • *(Speciale 2)*

Reumatismo

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

59° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

SIR
Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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

© Copyright 2022 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

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

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente
Gian Domenico Sebastiani

Past President
Roberto Gerli

Presidente Eletto
Andrea Doria

Vice Presidente
Ennio Lubrano Di Scorpaniello

Segretario Generale
Giuseppe Provenzano

Consiglieri
Laura Bogliolo • Roberto Bortolotti • Paola Cipriani • Fabrizio Conti
Maria Antonietta D'Agostino • Lucia Dardani • Marcello Govoni
Claudia Lomater • Angela Anna Padula • Sabrina Paolino • Enrico Tirri

Segretario alla Presidenza
Immacolata Prevete

Tesoriere
Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Emeriti
Presidente
Stefano Bombardieri
Vice Presidente con funzioni di Segretario
Giovanni Minisola
Bianca Canesi • Mauro Galeazzi • Marco Matucci Cerinic • Carlomaurizio Montecucco
Giampiero Pasero • Luigi Sinigaglia • Silvano Todesco

Collegio dei Probiviri
Presidente
Ombretta di Munno
Giuseppe Passiu • Silvana Zeni

Comitato Scientifico
Presidente
Carlo Salvarani
Franco Franceschini • Bruno Frediani

Collegio dei Revisori dei Conti
Presidente
Carlo Leopoldo Lumi
Revisore
Oriana Baglieri
Revisore
Maurizio Pin

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)
M.A. Cimmino (Genova)

Condirettore (*Coeditor*)
R. Caporali (Milano)

Vicedirettori (*Associate Editors*)
A. Alunno (L'Aquila), S. Fasano (Napoli), G. Filippou (Milano),
G. Sakellariou (Pavia), M. Todoerti (Alessandria)

Board Editoriale (*Editorial Board*)
L. Andreoli (Brescia), M. Benucci (Firenze), A. Bortoluzzi (Ferrara),
S. Bugatti (Pavia), D. Camellino (Genova), G. Cuomo (Napoli), S. D'Angelo (Potenza),
A. Delle Sedie (Pisa), A. di Matteo (Jesi), D. Gatti (Verona), G. Lepri (Firenze),
M. Manara (Milano), F. Oliviero (Padova), C. Perricone (Perugia), FM Perrotta (Campobasso),
N. Pipitone (Reggio Emilia), I. Prevete (Roma), L. Quartuccio (Udine), C. Scirè (Monza),
M. Sebastiani (Modena), N. Ughi (Milano), V. Venerito (Bari)

**Comitato Scientifico (*Scientific Committee)*

B. Amor (Paris, France)
F. Atzeni (Messina)
T. Bardin (Paris, France)
S. Bombardieri (Pisa)
M. Botto (London, England)
F.P. Cantatore (Foggia)
A. Cauli (Cagliari
F. Ciccia (Napoli)
F. Conti (Roma)
M. Cutolo (Genova)
M.A. D'Agostino (Roma)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)
A. del Puente (Napoli)
S. De Vita (Udine)
P.A. Dieppe (Bristol, England)
M. Doherty (Nottingham, England)
A. Doria (Padova)
C. Ferri (Modena)
D. Filippini (Milano)
B. Frediani (Siena)
M. Galeazzi (Siena)
M. Gattorno (Genova)
R. Gerli (Perugia)
E. Gremese (Roma)
S. Guiducci (Firenze)
L. Iaccarino (Padova)
A. Iagnocco (Torino)
F. Iannone (Bari)
F. Ingegnoli (Milano)
E. Lubrano (Campobasso)
P.G. Macchioni (Reggio Emilia)
A. Mannoni (Firenze)
A. Marchesoni (Milano)
A.T. Masi (Peoria, USA)
M. Matucci Cerinic (Firenze)
R. Meliconi (Bologna)
P. Migliorini (Pisa)
C. Palazzi (Potenza)
E. Pascual (Alicante, Espana)
C. Pitzalis (London, England)
G Provenzano (Palermo)
F. Salaffi (Ancona)
G.D. Sebastiani (Roma)
R. Scarpa (Napoli)
L. Sinigaglia (Milano)
J. Smolen (Wien, Österreich)
A. Sulli (Genova)
A. Tincani (Brescia)
E. Tirri (Napoli)
G. Valesini (Roma)

23-26 novembre 2022
RIMINI

Società Italiana di Reumatologia

59°

CONGRESSO AZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

INDICE

MERCOLEDÌ 23 NOVEMBRE 2022

LETTURA SIR

La sindrome di Sjögren: dalla semplice sindrome sicca di ieri alla complessa malattia autoimmune di oggi 3
Gerli R., Alunno A., Bistoni O., Perricone C., Cafaro G., Bartoloni E.

GIOVEDÌ 24 NOVEMBRE 2022

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Quando la psoriasi evolve in artrite psoriasica: la transizione 9
Selmi C.F.

I pazienti "difficult to treat" nelle spondiloartriti 11
Chimenti M.S.

La spondiloartrite indifferenziata, esiste ancora? 12
D'Angelo S.

Artrite psoriasica maschile e artrite psoriasica femminile: stessa malattia? 13
Lubrano di Scorpaniello E.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Approccio terapeutico alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi "difficile" 16
Scirocco C.

La clinimetria nel LES: un unmet need? 17
Ceccarelli F., Natalucci F., Olivieri G., Picciriello L., Conti F.

Nuovi paradigmi terapeutici nel Les 22
Doria A.

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (I)

Individuazione di antigeni citrullinati e carbamilati sulla superficie delle endovescicole circolanti nei pazienti affetti da artrite reumatoide 24
Ucci F.M., Recalchi S., Barbati C., Manganelli V., Capozzi A., Riitano G., Buoncuore G., Garofalo T., Ceccarelli F., Spinelli F.R., Balbinot E., Celia A.I., Longo A., Cristiano A., Misasi R., Sorice M., Conti F.

Biomarcatori immunologici e tissutali predittivi di risposta nell'artrite reumatoide moderata-severa trattata con upadacitinib 27
Perniola S., Tolusso B., Di Mario C., Gessi M., Bruno D., Varriano V., Paglionico A., Petricca L., Gigante M.R., D'Agostino M.A., Alivernini S., Gremese E.

Impatto della gravità di malattia sul punteggio di PGA nei pazienti con artrite reumatoide: uno studio cross-sectional osservazionale 28
Suardi I., Cavalli S., Giudice L., Posio C., Cincinelli G., Ingegnoli F., Caporali R.

The optimal thresholds for patient global assessment in defining remission differ according to the autoantibody status in early rheumatoid arthritis 30
De Stefano L., D'Onofrio B., Marazzi E., Di Lernia M., Bozzalla Cassione E., Manzo A., Montecucco C., Bugatti S.

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI

Identificazione del checkpoint di tolleranza centrale per i linfociti B autoreattivi specifici per proteinasi 3 in campioni di sangue midollare umano 33
Berti A., Tomasi M., Pesce I., Enrico L., Guella A., Hillion S., Specks U., Grandi G., Cornec D., Paolazzi G., Bortolotti R.

Efficacia di una strategia 'Spacing-up' in pazienti con arterite a cellule giganti trattati con tocilizumab: uno studio prospettico monocentrico 34
Tomelleri A., Campochiaro C., Farina N., Mariotti L., Baldissera E., Dagna L.

Focus sulla gravidanza in pazienti affette da sindrome di Behçet 36
Padula M.C., Padula A.A., Lascaro N., Pitotti G., D'Angelo S., Leccese P.

Effetti collaterali dei glucocorticoidi in arterite gigantocellulare: applicazione del glucocorticoid Toxicity Index in una coorte monocentrica di 140 pazienti 37
Regola F., Mora J., Andreoli L., Franceschini F., Toniati P.

COMUNICAZIONI ORALI: FIBROMIALGIA

Fibromialgia severa: sinergia di meccanismi di sensibilizzazione centrale del dolore? 39
Capacci A., Ortolan A., Rubortone P., Calabrese G., Zoli A., D'agostino M.A.

Differenze di genere nel revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): studio pilota 41
Favretti M., Dolcini G., Gioia C., Conti F., Di Franco M.

Insonnia nella fibromialgia: relazione con severità di malattia e disturbi mentali associati 43
Fontana G., Scalvini A., Tomasi C., Franceschini F., Gorla R.

Un nuovo questionario multidimensionale per monitorare la fibromialgia giovanile e identificare i fattori che influenzano il decorso della malattia 45
Lavarello C., Alongi A., Pescio E., Ronchetti A., Gattorno M., Malattia C.

COMUNICAZIONI ORALI: SINDROME DI SJÖGREN, SCLERODERMIA

Espressione della B2-microglobulina nell'epitelio ghiandolare dei pazienti con sindrome di Sjögren 47
Simoncelli E., Colafrancesco S., Barbati C., Buoncuore G., Izzo R., Conti F., Priori R.

Interstiziopatia polmonare in corso di sindrome di Sjögren: prevalenza, incidenza e fattori di rischio 49
La Rocca G., Ferro F., Fulvio G., Fonzetti S., Navarro I., Elefante E., Romei C., Mosca M., Baldini C.

Espressione di MicroRNA-155 nel tessuto di ghiandole salivari minori in pazienti con sindrome di Sjögren primitiva: correlazione con le caratteristiche di malattia e l'evoluzione linfoproliferativa 50
Bruno D., Di Mario C., Paglionico A., Varriano V., Ferraccioli G., Tolusso B., Alivernini S., Gremese E.

The two sides of anti-SSA antibodies in Sjögren's syndrome: the active inflammation of double positivity versus the fibrotic risk of isolated anti-Ro52 51
Fonzetti S., Ferro F., La Rocca G., Fulvio G., Navarro García I.C., Governato G., Donati V., Mosca M., Baldini C.

Developing a screening tool for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis: the ILD-risc risk score 53
Bruni C., Tofani L., Fretheim H., Liem S., Velauthapillai A., Bjørkekjær H., Barua I., Galetti I., Garaiman A., Becker M.O., Hoffmann-Vold A., De Vries-Bouwstra J., Vonk M., Distler J., Matucci-Cerinic M., Distler O.

Pulmonary function tests and their association with systemic sclerosis-interstitial lung disease development. Data from the eustar database 55
Lepri G., Bruni C., Tofani L., Moggi Pignone A., Orlandi M., Tomassetti S., Hughes M., Del Galdo F., Irace R., Distler O., Riccieri V., Allanore Y., Gheorghiu A.M., Siegert E., De Vries-Bouwstra J., Hachulla E., Tikly M., Damjanov N., Spertini F., Mouthon L., Hoffmann-Vold A., Gabrielli A., Guiducci S., Matucci Cerinic M., Furst D., Bellando Randone S.

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

Il ruolo dell'IL-6 nella patogenesi della disfunzione endoteliale: artrite reumatoide e COVID-19 a confronto 57
Celia A.I., Barbati C., Colasanti T., Speziali M., Ucci F.M., Balbinot E., Ciancarella C., Tripodi G., Buoncuore G., Ceccarelli F., Spinelli F., Conti F., Alessandri C.

Lo stato di salute nei primi due anni di vita dei figli nati da donne con malattie reumatologiche: dati dallo studio prospettico nazionale P-RHEUM.it 59
Lini D., Nalli C., Ercoli S., Gerardi M.C., Zanetti A., Carrara G., Crisafulli F., Filippini M., Fredi M., Lazzaroni M.g., Taglietti M., Lojacono A., Zatti S., Scirè C.a., Franceschini F., Andreoli L., Tincani A.

Treatment with colchicine in hospitalized patients affected by COVID-19: the COLVID-19 trial 61
Perricone C., Scarsi M., Scirè C., Brucato A., Pisano P., Schiesaro G.M., Beccattini C., Cingolani A., Tiso F., Prota R., Tomasoni L.R., Cutolo M., Tardella M., Andreoni M., Poletti V., Serino F., Passaro A., Foti R., Zanetti A., Cafaro G., Rozza D., Gerli R., Bartoloni E.

Mycophenolate mofetil at doses higher than 1 gram/day impairs the immune response to SARS-CoV-2 MRNA-1273 Moderna vaccine independent of the rheumatological diagnosis 62
De Santis M., Motta F., Isailovic N., Clementi M., Criscuolo E., Clementi N., Tonutti A., Rodolfi S., Barone E., Colapietro F., Ceribelli A., Vecellio M., Luciano N., Guidelli G., Caprioli M., Rezk C., Canziani L., Azzolini E., Germagnoli L., Mancini N., Lleo A., Selmi C.

Exploring gene expression profiles in primary central nervous system vasculitis 64
Salvarani C., Paludo J., Giannini C., Hunder G.G., Croci S., Brown R.D.

Short-term (2-years) fracture risk prediction: a machine learning approach 65
Adami G., D'Souza M., Vijaykumar S., Grisan E., Fassio A., Giannini S., Sella S., Gatti D., Rossini M.

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR (I)

Harnessing the power of radiomics to predict survival in patients with RA-ILD 67
Venerito V., Manfredi A., Giulia C., Intiglietta P., Vacchi C., Lopalco G., Scardapane A., Sebastiani M., Iannone F.

The unexplored potential of circulating neuroactive steroids in young female with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus 69
Angioni M.M., Chessa E., Perra A., Pintus E., Floris A., Congia M., Carta M.G., Cauli A., Piga M.

Daily prednisone dose and anti-Ribosomal-Pantibodies are associated with depression in systemic Lupus Erythematosus patients: a functional brain magnetic resonance imaging study 71
Chessa E., Serafini C., Porcu M., Pintus E., Perra A., Floris A., Angioni M.M., Congia M., Mathieu A., Cauli A., Saba L., Carta M.G., Piga M.

Neuropsychological outcome of children born to women with systemic sclerosis: assessement through a self-administered multidisciplinary questionnaire in a monocentric cohort 73
Moschetti L., Andreoli L., Pedretti E., Bano A., Nalli C., Cucchi F., Molinaro A., Galli J., Fazzi E., Franceschini F., Airò P., Lazzaroni M.G.

Clinical delphi on apl negativization: report from the Italian Society of Rheumatology working group on antiphospholipid syndrome 75
Foddai S.G., Alessandri C., Alunno A., Andreoli L., Barinotti A, Calligaro A., Canti V., Carubbi F., Cecchi I., Chighizola C., Conti F., Emmi G., Fioravanti A., Fischetti F., Franceschini F., Gerosa M., Hoxha A., Larosa M., Lazzaroni M.G., Nalli C., Pazzola G., Radin M., Raffeiner B., Ramoni V., Rubini E., Sebastiani G.D., Truglia S. , Urban M.L., Roccatello D., Tincani A., Sciascia S.

SCLERODERMIA

Trapianto autologo di cellule ematopoietiche: è sempre e solo una rescue therapy? 78
Del Papa N.

Cellule staminali nella sclerosi sistemica: dalla patogenesi alla terapia 79
Cipriani P.

I molteplici volti dell'ipertensione polmonare nella SSc 84
Palermo B.L., Orlandi M., Codullo V.

Anticorpi anti-Th/To in patienti con sclerosi sistemica: analisi del coinvolgimento polmonare e del danno d'organo in una coorte monocentrica italiana 90
Moschetti L., Lazzaroni M.G., Cavazzana I., Franceschini F., Airò P.

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Rischio cardiovascolare e comorbidità nella sindrome di Sjögren 93
Bartoloni E., Perricone C., Cafaro G., Valentini V., Riccucci I., Bursi R., Calvacchi S., Bruno L., Dal Pozzolo R., Colangelo A., Tromby F., Gerli R.

Sindrome di Sjögren e linfoproliferazione: cosa c'è di nuovo? 98
Quartuccio L., De Vita S.

Terapia con immunoglobuline nelle miopatie infiammatorie: quali basi razionali e quali risultati? 101
Cavagna L., Zanframundo G., Bobbio-Pallavicinif., Codullo V.

Non tutto quello che sembra è: su un caso di incremento dei valori di CPK. Diagnosi differenziali delle miositi 103
Baldini C., Torri F., Fulvio G., Fonzetti S., La Rocca G., Navarro-Garcia I.C., Ferro F., Siciliano G., Mosca M., Ricci G.

Recidive di miopatie infiammatorie idiopatiche dopo la vaccinazione contro COVID-19: uno studio italiano multicentrico di "real-life" 106
Conticini E., D'Alessandro M., Cantarini L., Frediani B., Bargagli E., Grazzini S., Iannone F., Lopalco G., Fornaro M., Sabella D., Priori R., Gattamelata A., Colafrancesco S., Giardina F., Conti F., Guggino G., Rizzo C.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Vertebro e cifoplastica: pro e contro 109
Mazzantini M.

Pro Vitamina D o metaboliti della vitamina D 113
Adami G., Fassio A., Gatti D., Rossini M.

Metabolismo osseo nella sclerosi sistemica 117
Cantatore F.P., Sciacca S.

Efficacia della riabilitazione nei pazienti con fratture vertebrali 122
Iolascon G.

VENERDÌ 25 NOVEMBRE 2022

VASCULITI

Le linee guida SIR-ISS sulle vasculiti dei grossi vasi (LVV): dalla definizione al loro ruolo nella pratica clinica 125
Padoan R.

EGPA: dai recenti criteri classificativi alle novità terapeutiche 129
Muratore F.

Panarterite nodosa, le varie espressioni cliniche: dalla diagnosi al trattamento 130
Gattorno M.

ARTRITE REUMATOIDE. QUALE TERAPIA AL FALLIMENTO DEL MTX: ANTI-TNF VS ALTRI BIOLOGICI VS JAKI

Quando scegliere un anti-TNF (pros/cons) 132
Alivernini S.

Quando scegliere un bDMARD con altro meccanismo d'azione (pros/cons) 133
Favalli E.G.

Quando scegliere un JAKi (pros/cons) 134
Spinelli F.R., Garufi C., Conti F.

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (II)

Early methotrexate treatment improves endothelial function in rheumatoid arthritis 142
Cafaro G., Cipriani S., Bistoni O., Petito E., Falcinelli E., Topini F., Bonifacio A.F., Alunno A., Perricone C., Gresele P., Gerli R., Bartoloni E.

Jak/stat pathway in vitro assay of PBMC from rheumatoid arthritis patients to explore selectivity of Janus kinase inhibitors 144
Stano S., Cacciapaglia F., Perniola S., Bizzoca R., Natuzzi D., Del Vescovo S., Fornaro M., Iannone F.

Early diagnosis and treatment according to treat-to-target regimen do not abrogate the risk of being difficult-to-treat in patients with rheumatoid arthritis 145
D'Onofrio B., Morandi V., Bottazzi F., Maggiore F., De Stefano L., Bozzalla Cassione E., Manzo A., Montecucco C., Bugatti S.

CsDmards re-treatment for rheumatoid arthritis flare during drug-free follow-up: rate, dynamics and quality of clinical response 147
Bozzalla Cassione E., Mazzucchelli I., Luvaro T., De Stefano L., Xoxi B., Grignaschi S., Mansoubi M., Bugatti S., Montecucco C., Manzo A.

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI

Metabolic fingerprint of active disease compared with remission and healthy controls in psoriatic arthritis 150
Angioni M.M., Piras C., Floris A., Leoni V.P., Congia M., Chessa E., Piga M., Atzori L., Cauli A.

Ruolo della valutazione istologica della membrana sinoviale nei pazienti con interessamento articolare periferico in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali 152
Perniola S., Tolusso B., Di Mario C., Parisio L., Bruno D., Gessi M., Pugliese D., Armuzzi A., Alivernini S., Gremese E.

Uveiti non infettive dal punto di vista del reumatologo: analisi da una coorte monocentrica 153
Triggianese P., Fatica M., D'Antonio A., Çela E., Minerba C., Raffone G., Monosi B., Kroegler B., Greco E., Bergamini A., Chimenti M.S.

Clinical and ultrasonographic predictors of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis: results from the upstream (ultrasound in psoriatic arthritis treatment) study 154
Piga M., Zabotti A., Canzoni M., Zanetti A., Boffini N., Picerno V., Zanframundo G., Silvagni E., Giovannini I., Raffeiner B., Parisi S., Bortoluzzi A., Sakellariou G., De Lucia O., Figus F., Idolazzi L., Lorenzin M., Zandonella Callegher S., Cauli A., Carrara G., Scirè C.A., Iagnocco A.

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR (II)

Are gastrointestinal manifestations and nutritional status correlated in systemic sclerosis? a single-center experience driven by bioelectrical impedance vector analysis 157
De Mattia G., Di Battista M., Da Rio M., Rossi A., Della Rossa A., Mosca M.

Autoreactive proteinase 3-specific plasmablasts after b cell depletion with rituximab and relapse prediction in anca-associated vasculitis 159
Berti A., Hillion S., Casal Moura M., Hummel A., Carmona E., Peikert T., Fervenza F., Kallenberg C.G., Langford C., Merkel P., Monach P., Seo P., Spiera R., Brunetta P., St Clair E.W., Harris K., John S., Grandi G., Pers J., Specks U., Cornec D.

Single-cell RNA sequencing of synovial tissue-derived myeloid cells in psoriatic arthritis patients across disease phases 161
Bruno D., Somma D., Tolusso B., Di Mario C., Coletto L.A., Elmesmari A., Gigante M.R., Petricca L., Perniola S., Paglionico A., Varriano V., Peluso G., D'agostino M.A., Gremese E., Kurowska-Stolarska M., Alivernini S.

Pain catastrophizing subdomains affect disease severity and presenteeism in fibromyalgia patients 162
Salaffi F., Farah S., Mariani C., Di Carlo M.

COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Studio di associazione tra la variante funzionale del gene TNFSF13B e il decorso clinico di malattia in una coort e monocentrica di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico 165
Pireddu M.P., Murru C., Loi Zedda A., Pitzalis M., Floris A., Chessa E., Cucca F., Piga M., Cauli A.

Applicazione del lupus comprehensive disease control in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico con malattia di recente insorgenza afferenti al Early Lupus Project 167
Ceccarelli F., Piga M., Sebastiani G.D., Cauli A., Prevete I., Iannone F., Coladonato L., Mosca M., Tani C., Doria A., Iaccarino L., Franceschini F., Fredi M., Marcello G., Bortoluzzi A., Spinelli F.R., Galeazzi M., Bellisai F., Rozza D., Zanetti A., Carrara G., Scirè C.A., Conti F.

Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus and up to 40 years of follow-up 169
Farina N., Webster J., Luo W., Garelick D., Pinto S.M., Isenberg D., Rahman A.

Differential expression of type i interferon stimulated genes among antiphospholipid syndrome patients 171
Cecchi I., Radin M., Barinotti A., Foddai S.G., Rubini E., Suárez A., Baldovino S., Menegatti E., Rodríguez-Carrio J., Sciascia S., Roccatello D.

Relationship between gender differences and clinical and laboratory features in patients with antiphospholipid syndrome 173
Mancuso S., Truglia S., Capozzi A., Manganelli V., Rapino L., Riitano G., Recalchi S., Colafrancesco S., Ceccarelli F., Garofalo T., Alessandri C., Longo A., Misasi R., Sorice M., Conti F.

Il ruolo prognostico della re-biopsia renale nella valutazione del rischio di progressione a insufficienza renale terminale in pazienti con nefrite lupica attiva. Dati real-life da uno studio multicentrico 176
Gasparotto M., Gatto M., Sinico R.A., Moroni G., Iaccarino L., Doria A.

COMUNICAZIONI ORALI: SCLEROSI SISTEMICA

Sex influence on outcomes of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: an eustar database analysis 178
Campochiaro C., Hoffmann-Vold A., Avouac J., Henes J., De Vries-Bouwstra J., Smith V., Siegert E., Airò P., Oksel F., Pellerito R., Vanthuyne M., Pozzi M.R., Inanc M., Sibilia J., Gabrielli A., Distler O., Yannick A.

Il trattamento a lungo termine con rituximab in corso di sclerosi sistemica progressiva: studio monocentrico retrospettivo 180
Alonzi G., Fiore S., Natalello G., Verardi L., De Lorenzis E., Cerasuolo P.G., Zoli A., D'Agostino M.A., Bosello S.L.

La terapia con corticosteroidi in pazienti con sclerosi sistemica è stata associata allo sviluppo di fibrosi epatica significativa 181
Iandoli C., Perretta D., Raimondi M., Di Vico C., Ferrara R., Galiero R., Ciccia F., Sasso F.N., Cuomo G.

Predittori della tollerabilità all'Iloprost nei pazienti con sclerosi sistemica 182
Bixio R., Adami G., Bertoldo E., Morciano A., Bertelle D., Orsolini G., Idolazzi L., Rossini M., Viapiana O.

Potenziali biomarcatori circolanti nella valutazione delle alterazioni elettrocardiografiche in pazienti con sclerosi sistemica 183
Pellegrino G., Colasanti T., Bisconti I., Cadar M., Di Ciommo F.R., Reza Beigi D.M., Stefanantoni K., Gigante A., Rosato E., Conti F., Riccieri V.

Trapianto autologo di cellule ematopoietiche: long term outcomes in una coorte monocentrica di pazienti con sclerosi sistemica 185
Rindone A., Minniti A., Armentaro G., Cavalli S., Maglione W., Onida F., Saporiti G., Goldaniga M., Caporali R., Del Papa N.

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR (III)

Integration of synovial tissue semi-quantitative inflammatory features within a multiparametric nomogram improves the prediction of remission achievement in naïve to treatment rheumatoid arthritis 187
Perniola S., Gessi M., Tolusso B., Di Mario C., Bruno D., Gigante M.R., Luca P., Laura B., Paglionico A., Varriano V., D'Agostino M.A., Gremese E., Alivernini S.

Antigen-specific T cell responses and multidirectional immune dysregulation in SLE 189
Ramirez G.A., Tassi E., Noviello M., Mazzi B.A., Moroni L., Sorce A., Citterio L., Zagato L., Tombetti E., Baldissera E., Colombo G., Yacoub M., Bozzolo E.P., Bonini C., Dagna L., Manfredi A.

Clinical, histologic and prognostic characteristics of clinically amyopathic dermatomyositis 190
Capuano A., Fornaro M., Girolamo F., Ruggieri M., Amati A., Mastropasqua M., Serlenga L., Coladonato L., D'Abbicco D., Iannone F.

Predictors and protective factors for interstitial lung disease in a multicenter caucasian cohort of patients affected by idiopathic inflammatory myopathies 192
E. Zanatta, C. Giraudo, A. Doria, L. Iaccarino, L. Ienna, L. Quartuccio, G. Emmi, Y. Allanore, E. Balestro

Ultra-high resolution doppler ultrasound in systemic sclerosis: blood flow assessment in the digital arterioles and capillaries using 18-5 MHz and 33-9 MHz probes 193
Bica P.F., Picasso R., Pistoia F., Zaottini F., Sanguinetti S., Bovis F., Ponzano M., Pizzorni C., Paolino S., Sulli A., Gotelli E., Martinoli C., Cutolo M.

Efficacy of immunoglobulin treatment on gastrointestinal, cutaneous and vascular involvement in systemic sclerosis 194
Bonomi F., Damiani A., Cannistrà C., Bartoli F., Lepri G., Bellando Randone S., Matucci Cerinic M., Guiducci S.

CASI DIFFICILI

Gestione integrata del paziente con spondiloartrite e malattia infiammatoria cronica intestinale multi-resistente ai farmaci biologici 197
Provenzano G., Orlando A.

Farmaci biologici e rischio di aritmia 201
Lazzerini P.E., Capecchi P.L

Caso clinico sul Behçet 207
Leccese P.

Rapida efficacia di Anifrolumab sul lupus discoide: esperienza monocentrica nella real-life 208
Trentin F., Tani C., Carli L., Cigolini C., Di Cianni F., Elefante E., Ferro F., Fonzetti S., Italiano N., Laurino E., Schilirò D., Signorini V., Stagnaro C., Zucchi D., Mosca M.

SIMPOSIO SIRYOUNG - LA MULTIDISCIPLINARIETÀ NELLA GESTIONE DELLE MALATTIE EUMATOLOGICHE: I GIOVANI REUMATOLOGI INCONTRANO I GIOVANI GASTROENTEROLOGI

Attività di SIRyoung: aggiornamento 211
Alivernini S.

Il progetto ''Giovani reumatologi e giovani pazienti a confronto sul tema dell'artrite reumatoide" 212
Alivernini S.

Question time: tre giovani gastroenterologi rispondono alle domande dei giovani reumatologi 213
Cassinotti A., Lenti M.V., Pugliese D.

Studio cross-sectional multicentrico per la valutazione di un nuovo questionario composito per la determinazione dell'impatto della spondiloartrite nella vita del paziente 214
Perniola S., Privitera G., Bruno D., Di Mario C., Tolusso B., Pugliese D., Gremese E.

Le MICI nelle spondiloartriti sieronegative: verso un tool per la diagnosi precoce di malattia subclinica in ambito reumatologico 215
Sette M., Manara M., Biggioggero M., Favalli E.G., Caporali R.F.

Coinvolgimento articolare subclinico ecografico come fattore di rischio di sviluppo di spondiloartrite in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali: disegno di uno studio osservazionale prospettico multicentrico 216
Marazzi E., Bozzalla Cassione E., Lenti M., Sakellariou G., Biglia A., De Stefano L., Mengoli C., Bugatti S., Montecucco C., Bobbio Pallavicini F.

Discussione collegiale delle proposte di studi collaborativi (pazienti, gastroenterologi) 217
Bini I., Cassinotti A., Lenti V.M., Mascarino G., Pugliese O.

ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Insight sul ruolo della sinovite nella patogenesi dell'osteoartrosi 219
Lizzio M.M.

Terapia delle artriti da microcristalli: cosa è cambiato negli ultimi 5 anni 220
R. Ramonda R.

Quale imaging nelle artriti microcristalline? 225
Filippou G.

Gotta o artrite psoriasica? Quando l'imaging può aiutarci nella pratica clinica 226
Filippucci E.

Reliability of the OMERACT ultrasound scoring system for CPPD extent: results from a web-reliability exercise by the OMERACT us working group 227
Sirotti S., Adinolfi A., Damiani A., Cipolletta E., Delle Sedie A., Figus F, Filippucci E., Porta F., Sakellariou G., Scirè C., Serban T., Sarzi-Puttini P., Iagnocco A, Pineda C., Keen H., D'Agostino M., Terslev L., Filippou G.

SABATO 26 NOVEMBRE 2022

REVIEW COURSE

Artrite reumatoide sieronegativa: mito o realtà? 231
Bugatti S., Montecucco C.

La fatigue nella sindrome di Sjögren 234
Gandolfo S.

Artrite psoriasica e diabete mellito 242
Idolazzi L.

L'EULAR ED I SUOI 75 ANNI: STORIA, ATTIVITÀ E INNOVAZIONE DI UNA ORGANIZZAZIONE EUROPEA DI REUMATOLOGIA DINAMICA E PROIETTATA NEL FUTURO 244
Iagnocco A.

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIP - TRANSITIONAL MEDICINE

Transizione dei pazienti con artrite idiopatica giovanile: stato dell'arte 248
Ravelli A.

Attività di malattia dei pazienti con artrite idiopatica giovanile al momento della transizione: come misurarla? 249
La Torre F., Coppola C., Anelli M.G., Cacciapaglia F., Lopalco G., Cardinale F., Iannone F.

Transizione nella "real-life": i bisogni da soddisfare 251
Costi S.

QUESTION TIME

Switch a biosimilare e tra biosimilari: quale strategia nella real life? 253
Gentileschi S.

Ruolo del MTX nell' artropatia psoriasica 254
Manara M., Ferrito M., Caporali R.F

Gotta e nefropatia cronica: sicurezza dell'allopurinolo 256
Scirè C.A.

Terapia delle vasculiti ANCA associate: quale ruolo per gli inibitori del complemento? 257
Bajocchi G., Salvarani C.

SESSIONI POSTER

1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti (1) 260
2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti (2) 286
3 • Artrite psoriasica e spondiloartriti (3) 312
4 • Artrite psoriasica e spondiloartriti (4) 336
5 • Artrite Reumatoide (1) 356
6 • Artrite Reumatoide (2) 378
7 • Artrite Reumatoide (3) 399
8 • Artrite Reumatoide (4) 419
9 • Artrosi e Artriti da microcristalli 439
10 • Associazioni pazienti, HEALTH professionals, dolore cronico e fibromilagia (1) 456
11 • Dolore cronico e fibromilagia 469
12 • Casi difficili (1) 485
13 • Casi difficili (2) 510
14 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (1) 530

15 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (2) 548
16 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (3) 566
17 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (4) 579
18 • Malattie autoinfiammatorie 596
19 • Malattie metaboliche dello scheletro 613
20 • Miositi e sindrome di Sjögren (1) 631
21 • Miositi e sindrome di Sjögren (2) 649
22 • Miositi e sindrome di Sjögren (3) 667
23 • Miscellanea (1) 685
24 • Miscellanea (2) 712
25 • Reumatologia pediatrica 735
26 • Sclerosi sistemica (1) 748
27 • Sclerosi sistemica (2) 767
28 • Vasculiti (1) 788
29 • Vasculiti (2) 809
30 • COVID-19 826

INDICE AUTORI 843

MERCOLEDÌ 23 NOVEMBRE 2022

LETTURA SIR
LA SINDROME DI SJÖGREN: DALLA SEMPLICE SINDROME SICCA DI IERI ALLA COMPLESSA MALATTIA AUTOIMMUNE DI OGGI

Moderatore: G.D. Sebastiani (Roma)

- La sindrome di Sjögren: dalla semplice sindrome sicca di ieri alla complessa malattia autoimmune di oggi
  Relatore: R. Gerli (Perugia)

LA SINDROME DI SJÖGREN: DALLA SEMPLICE SINDROME SICCA DI IERI ALLA COMPLESSA MALATTIA AUTOIMMUNE DI OGGI

GERLI R. [1], ALUNNO A. [1,2], BISTONI O. [1], PERRICONE C. [1], CAFARO G. [1], BARTOLONI E. [1]

[1]S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Perugia;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia

Nel 1888, il chirurgo e patologo tedesco Johannes von Mikulicz-Radecki descrisse pazienti con tumefazione, per lo più simmetrica, delle ghiandole salivari e delle ghiandole lacrimali che, dopo escissione chirurgica, consentiva di evidenziare infiltrati linfocitari ed atrofia acinare, spesso associati a cheratocongiuntivite secca (1). Il quadro clinico, che in realtà comprendeva diverse affezioni, fu definito sindrome di Mikulicz. Nel 1925, il medico francese Gougerot descriveva quadri simili associati ad una sindrome sicca generalizzata (2). Solo nel 1933, peraltro, un giovane oftalmologo svedese, Henrik Sjögren, intuì per la prima volta la natura sistemica della malattia che affliggeva soggetti con sindrome sicca (3). Tali pazienti, infatti, presentavano spesso uno spettro clinico sistemico che includeva interessamenti extra-ghiandolari (4). A metà del secolo scorso, ulteriori studi associarono le descrizioni di Mikulicz con quelle di Sjögren e definirono meglio l'associazione della sindrome sicca con altre malattie reumatologiche ed autoimmuni con una inusuale elevata frequenza di linfo-proliferazione B-cellulare maligna (5, 6). La base autoimmunitaria di quella che oggi viene definita sindrome di Sjögren (SS) fu poi ipotizzata a partire dagli anni '60 e poi meglio definita ed ulteriormente precisata, con la successiva scoperta di autoanticorpi circolanti, quali gli anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, tra la seconda metà degli anni '70 e la prima metà degli anni '80, periodo durante il quale vennero anche caratterizzati gli infiltrati linfocitari organo-specifici di tipo focale, elementi che divennero centrali per la diagnosi della malattia (7, 8).

Tra il 1977 ed il 1986 si sono susseguite almeno quattro diverse proposte di classificazione della SS, nelle quali tuttavia erano inclusi solo gli elementi clinici della sindrome sicca, ma non gli elementi sierologici della malattia autoimmune (6, 7). Tra l'altro, solo in due di questi criteri venivano presi in considerazione i dati istopatologici bioptici ghiandolari. Risulta evidente che in tal modo la classificazione della SS inevitabilmente comprendeva situazioni molto diverse. Solo con la classificazione di San Diego del 1986, si intuì l'importanza di comprendere nei criteri classificativi anche i dati sierologici come il fattore reumatoide, gli anticorpi antinucleo e gli anticorpi anti-Ro/SSA ed anti-La/SSB (7).

La valutazione sierologica e dello score istopatologico sono stati poi alla base di tutte le successive classificazioni proposte, nel 1993 con i criteri preliminari europei (9), nel 2002 con i criteri americano-europei (10), nel 2012 con i criteri ACR (11) e nel 2016 con i criteri ACR/EULAR (12). Tutti queste classificazioni, infatti, contemplano la necessità di avere almeno uno dei due elementi sopra citati per consentire di soddisfare la classificazione stessa.

La convinzione di Henrik Sjögren che la sindrome sicca fosse una patologia sistemica, peraltro da lui ritenuta in stretta relazione fondamentalmente con l'artrite reumatoide (AR) (4), è ormai un concetto assodato, con manifestazioni extraghiandolari che possono interessare diversi organi (6, 8).

Sin dalla fine degli anni '80, peraltro, si evidenziò che pazienti con anticorpi anti-Ro/SSA ed anti-La/SSB circolanti rappresentano un sottogruppo con specifiche peculiarità. Essi, ad esempio, presentano una serie di alterazioni immunologiche non dimostrabili in soggetti con SS sieronegativa (13, 14). Dati successivi, inoltre, hanno consentito di capire che la sieropositività per questi autoanti-

corpi identifica pazienti con esordio di malattia in età più giovanile, infiltrati ghiandolari più estesi, maggiore frequenza di manifestazioni sistemiche extra-ghiandolari (15), oltre ad un rischio significativamente elevato di linfoma B-cellulare (16), soprattutto nei soggetti con crioglobulinemia (17).
La SS è dunque una malattia autoimmunitaria sistemica che presenta, da un lato classiche alterazioni tipiche delle connettiviti, dall'altro una flogosi cronica delle ghiandole a secrezione esocrina (6, 7). Ciò la rende simile per molti aspetti sia al lupus eritematoso sistemico (LES), prototipo della malattia autoimmunitaria sistemica, sia all'AR, caratterizzata anch'essa da una flogosi cronica, seppure della sinovia. L'osservazione che AR e LES sono associati ad incrementato rischio di malattia cardiovascolare (CV) (19), che rappresenta oggi la causa più frequente di mortalità in entrambe le patologie, e che esse stesse rappresentano un fattore indipendente di rischio CV (19), ha suggerito un'analisi del rischio CV anche nella SS. Una serie di studi hanno effettivamente confermato che anche soggetti con SS presentano una accelerazione dei processi di aterosclerosi. Si è potuto infatti dimostrare che tali pazienti, rispetto a soggetti di controllo di pari età e sesso, presentano incrementato spessore medio-intimale (20), disfunzione endoteliale (21) ed alterata rigidità aortica (22). L'evidenza di aterosclerosi subclinica nella SS ha poi condotto a valutare se effettivamente fosse dimostrabile un incremento di eventi CV. Ciò è stato dimostrato per la prima volta nel 2015 (23), con conferme successive in diversi altri studi (24, 25). Si è inoltre visto che la presenza di anticorpi anti-Ro/SSA ed anti-La/SSB, come altre alterazioni ematologiche come la leucopenia, hanno un ruolo preciso nel definire i soggetti a maggior rischio di tali complicanze (26-28). Per quanto la flogosi cronica e la disfunzione autoimmunitaria appaiono giocare un ruolo importante nel determinismo del danno CV, si è potuto dimostrare che anche alcuni fattori di rischio CV tradizionale, al pari di altre connettiviti (29), possono essere implicati nell'accelerare il danno aterosclerotico per motivi in gran parte legati proprio alla patogenesi stessa della malattia (27, 30).
Il quadro clinico è comunque complesso come dimostrano i diversi coinvolgimenti di organi ed apparati, come ad esempio evidenziato dal variegato interessamento neurologico che mostra intriganti aspetti comuni ad altre patologie autoimmunitarie, come la celiachia e la tiroidite autoimmune, con le quali la SS appare strettamente legata (31, 32).
Indubbiamente, una maggiore conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base della SS risulta fondamentale per comprendere quali siano gli approcci terapeutici migliori. L'idea che ci possano essere dei processi infettivi che possano innescare in soggetti con predisposizione genetica l'attivazione cronica autoimmune è possibile, ma non dimostrato allo stato attuale (33). Il sistema immunitario adattativo, ad esempio, particolarmente sul versante cellulo-mediato, appare giocare un ruolo di grande rilievo attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie come l'interferon-gamma (34) o come l'interleuchina 17, che, in modo straordinariamente interessante, sembra prodotto a livello del tessuto ghiandolare infiammato principalmente da atipiche cellule T che mancano delle molecole di superficie CD4 e CD4 (35, 36). Queste cellule doppio-negative appaiono presentare la peculiarità, come dimostrato da studi in vitro, di non essere responsive al trattamento corticosteroideo, dando ragione di comuni osservazioni nella pratica clinica di steroido-resistenza delle tumefazioni flogistiche ghiandolari (35).
Benché resti da definire meglio quale ruolo possano avere i comuni trattamenti oggi impiegati nella terapia della SS (37), anche per la eventuale prevenzione delle complicanze come quelle CV (38), si sta lavorando alacremente per cercare di trovare nuove soluzioni terapeutiche in grado di fornire armi adeguate al controllo della malattia, soprattutto nelle sue forme più gravi.
In conclusione, le differenze cliniche tra i diversi soggetti con SS ed il quadro clinico proteiforme con varie gradazioni di gravità di malattia impone approcci terapeutici che sempre più saranno mirati ad una medicina di precisione come si sta tentando di attuare in varie altre patologie reumatologiche flogistico-croniche ed a base autoimmunitaria (6, 39, 40). Estremamente affascinante in tale contesto, per cercare di gettare uno sguardo al futuro, un interessante target terapeutico potrebbe essere rappresentato dalla naturale contro-regolazione delle cellule pro-infiammatorie nei siti di flogosi, operata da specifiche cellule T regolatorie (41), come suggeriscono studi in vitro con l'uso di cellule staminali da cordone ombelicale che appaiono in grado di modulare la risposta dei linfociti T (42), stimolando le cellule T regolatorie e parallelamente riducendo la componente pro-infiammatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghafoor M. Sjögren's Before Sjögren: did Henrik Sjögren (1899-1986) really discover Sjögren's Disease? Journal of Maxillofacial & Oral Surgery. 2012; 11: 373-4.
2. Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois des muqueuses nasale, laryngée, vulvaire), sécheresse de la bouche, des conjonctives, etc. Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie. Paris. 1925; 32: 376.
3. Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen [On knowledge of keratoconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis due to lacrimal gland hypofunction] Acta Ophthalmol. 1933; 2: 1-151.
4. Sjögren H Keratoconjunctivitis sicca and chronic polyarthritis. Acta Med Scand. 1948; 130: 484-488.
5. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's Disease". Am J Pathol. 1953; 29: 471-503.
6. Gerli R, Bartoloni E, Alunno A. (Eds) Sjögren's Syndrome: Novel Insights in Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects. London, Academic Press: Elsevier. 2016.
7. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16047.
8. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. N Engl J Med. 2018; 378: 931-939.
9. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum. 1993; 36: 340-7.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 554-8.
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res. 2012; 64: 475-87.
12. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 9-16.
13. Gerli R, Bertotto A, Agea E, et al. Basis for defective proliferation of peripheral blood T cells to anti-CD2 antibodies in primary Sjögren's syndrome. J Clin Invest. 1990; 86: 1870-7.
14. Gerli R, Agea E, Bertotto A, et al. Analysis of T cells bearing different isotypic forms of the gamma/delta T cell receptor in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol. 1991; 18: 1504-10.
15. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. Br J Rheumatol. 1997; 36: 969-75.
16. Valesini G, Priori R, Gerli R, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 1997; 24: 2376-80.
17. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. J Autoimmun. 2014; 51: 75-80.
18. Quartuccio L, Isola M, Bartoloni E, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. Scand J Rheumatol. 2015; 44: 36-41.
19. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005; 112: 3337-47.
20. Vaudo G, Bartoloni E, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3890-7.
21. Gerli R, Vaudo G, Bartoloni E, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. Arthritis Care Res. 2010; 62: 712-8.
22. Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. Arthritis Care Res. 2011; 63: 178-83.

23. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. J Intern Med. 2015; 278: 185-92.
24. Beltai A, Barnetche T, Daien C et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis Care Res. 2020; 72: 131-9.
25. Atzeni F, Gozza F, Cafaro G, Perricone C, Bartoloni E. Cardiovascular involvement in Sjögren's Syndrome. Front Immunol. 2022; 13: 879516.
26. Gerli R, Bartoloni E, Shoenfeld Y. Association of subclinical atherosclerosis and leukopenia in systemic autoimmune diseases. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2823-5.
27. Bartoloni E, Baldini C, De Vita S, et al. Interplay of anti-SSA/SSB status and hypertension in determining cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome. J Intern Med. 2020; 287: 214-6.
28. Cafaro G, Gerli R, Bartoloni E. Association between glandular infiltrate and leukopenia in Sjögren syndrome (SS): data from the Italian Research Group on SS (GRISS). J Rheumatol. 2020; 47: 1840-1.
29. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 33-44.
30. Gerli R, Bartoloni E, Vaudo G, et al. Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome - role of dyslipidaemia. Rheumatology. 2006; 45: 1580-3.
31. Bartoloni E, Bistoni O, Alunno A, et al. Celiac disease prevalence is increased in primary Sjögren's syndrome and diffuse systemic sclerosis: lessons from a large multi-center study. J Clin Med. 2019; 8: 540.
32. Cafaro G, Perricone C, Carubbi F, et al. Peripheral nervous system involvement in Sjögren's syndrome: analysis of a cohort from the Italian Research Group on Sjögren's Syndrome. Front Immunol. 2021; 12: 615656.
33. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. The dark side of Sjögren's syndrome: the possible pathogenic role of infections. Curr Opin Rheumatol. 2019; 31: 505-11.
34. Alunno A, Caneparo V, Carubbi F, et al. Interferon gamma-inducible protein 16 in primary Sjögren's syndrome: a novel player in disease pathogenesis? Arthritis Res Ther. 2015; 17: 208.
35. Alunno A, Bistoni O, Bartoloni E, et al. IL-17-producing CD4-CD8- T cells are expanded in the peripheral blood, infiltrate salivary glands and are resistant to corticosteroids in patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 286-92.
36. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. CD4(-) CD8(-) T-cells in primary Sjögren's syndrome: association with the extent of glandular involvement. J Autoimmun. 2014; 51: 38-43.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 3-18.
38. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. Targeting inflammation to prevent cardiovascular disease in chronic rheumatic diseases: myth or reality? Front Cardiovasc Med. 2018; 5: 177.
39. Soret P, Le Dantec C, Desvaux E et al. et al. A new molecular classification to drive precision treatment strategies in primary Sjögren's syndrome. Nat Commun. 2021; 12: 3523.
40. Bartoloni E, Perricone C, Cafaro G, Alunno A, Gerli R. The facts and fictions of precision medicine in autoimmune diseases: is the machine learning approach the response? Rheumatology. 2022; 61: 484-6.
41. Alunno A, Petrillo MG, Nocentini G et al. Characterization of a new regulatory CD4+ T cell subset in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2013; 52: 1387-96.
42. Alunno A, Montanucci P, Bistoni O, et al. In vitro immunomodulatory effects of microencapsulated umbilical cord Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2015; 54: 163-8.

GIOVEDÌ 24 NOVEMBRE 2022

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatore: A. Cauli (Cagliari)*, C. Pitzalis* (London, UK)

- Quando la psoriasi evolve in artrite psoriasica: la transizione
  Relatore: *C.F. Selmi* (Rozzano, MI)

- I pazienti “difficult to treat” nelle spondiloartriti
  Relatore: *M.S. Chimenti* (Roma)

- La spondiloartrite indifferenziata, esiste ancora?
  Relatore: *S. D’Angelo* (Potenza)

- Artrite psoriasica maschile e artrite psoriasica femminile: stessa malattia?
  Relatore: *E. Lubrano di Scorpaniello* (Campobasso)

QUANDO LA PSORIASI EVOLVE IN ARTRITE PSORIASICA: LA TRANSIZIONE

SELMI C.F.

Humanitas University, IRCCS Humanitas Research Hospital

Quale malato di psoriasi cutanea o ungueale svilupperà artrite psoriasica è una delle domande tuttora senza risposta nell'ambito delle malattie infiammatorie croniche e configura il concetto di transizione nella malattia psoriasica, di cui risulta ancillare l'ipotesi che un trattamento sistemico della psoriasi possa prevenire la malattia muscoloscheletrica di cui l'entesite è prima manifestazione. La Figura 1 (tratta da Pennington SR e Front Med 2021) illustra l'attuale linea del tempo nella malattia psoriasica, inclusiva di segni precoci, ad indicare l'attuale e la prospettiva di finestra di opportunità per un trattamento efficace. La ricerca di una risposta adeguata si basa su elementi sfavorevoli ed indizi clinici e scientifici suggestivi. Il primo elemento che rende difficoltoso lo studio longitudinale dei pazienti con psoriasi è legato agli strumenti classificativi oggi in uso. Nei criteri CASPAR hanno infatti un peso sostanziale la storia personale o familiare di psoriasi e in questo modo tendono ad essere più utili in casi di malattia muscoloscheletrica presente da tempo, riducendo invece la propria sensibilità in caso di malattia precoce o in quella minoranza di casi in cui l'artrite compare prima della psoriasi cutanea. In secondo luogo, la presenza di dolori articolari aspecifici che, peggiorando nel tempo, possono predire l'incidenza di artrite psoriasica, si associa ad alcune alterazioni ecografiche precoci di incerta rilevanza clinica. In terzo luogo, volendo perseguire uno studio longitudinale, si rendono necessarie grandi coorti di pazienti osservate per un elevato numero di anni per cercare segni di artrite psoriasica incidenti e questo, oltre ad essere scarsamente sostenibile, non includerebbe i pazienti che sviluppano artrite prima o contempo-

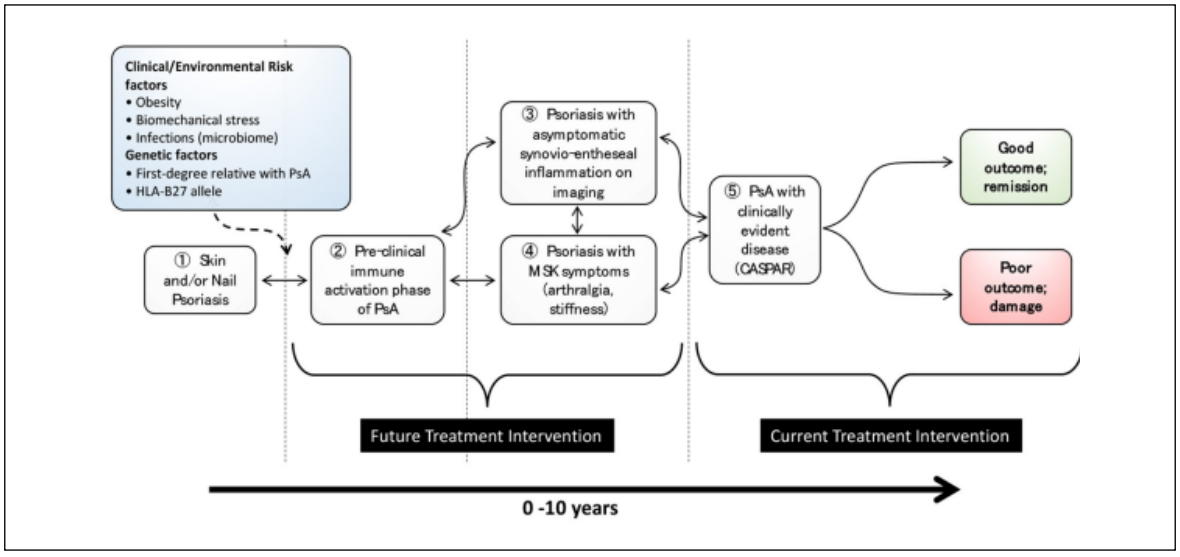


Figura 1 - Stage in the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis (from Nature Reviews Disease Primer on Psoriatic Arthritis; accepted, in editorial review where figure has been re-drawn).

raneamente alla psoriasi. Tra gli elementi a favore di una ricerca focalizzata alla transizione tra psoriasi ed artrite psoriasica, si riconoscono alcune localizzazioni di malattia dermatologica (specialmente ungueale) a maggior rischio di sviluppo di artrite psoriasica così come molti meccanismi immunopatologici (specialmente legati a IL23, IL17 e TNFα) o biomeccanici (il cosiddetto fenomeno di Koebner) che caratterizzano la patogenesi di psoriasi cutanea e di entesite in artrite psoriasica. Nel corso del 2022, dopo alcune piccole serie di pazienti che avevano suggerito questo tipo di effetto, due studi retrospettivi hanno riportato una significativa riduzione del rischio di sviluppare artrite psoriasica nei pazienti con psoriasi che ricevevano un trattamento sistemico con farmaci biologici per la malattia cutanea. Sebbene questi dati siano compatibili con il modello patogenetico delle due malattie, resta da determinare se l'effetto sia verificabile anche longitudinalmente, non potendo escludere un difetto di selezione dei pazienti allocati a trattamento sistemico o topico/ultravioletto. Allo stesso modo, sarà interessante capire se questo effetto possa essere più pronunciato o esclusivo di meccanismi di azione immunologica ritenuti più precoci o se sia presente anche con trattamenti sistemici meno mirati, come ad esempio methotrexate.

I PAZIENTI “DIFFICULT TO TREAT” NELLE SPONDILOARTRITI

CHIMENTI M.S.

Roma

Non pervenuto.

LA SPONDILOARTRITE INDIFFERENZIATA, ESISTE ANCORA?

D'ANGELO S.

Dipartimento Regionale di Reumatologia, A.O.R. San Carlo di Potenza

Le spondiloartriti (SpA) o spondilo-entesoartriti sieronegative rappresentano un gruppo di malattie infiammatorie articolari che hanno in comune molteplici aspetti epidemiologici, patogenetici, clinici e radiologici. Il termine spondilo-entesoartrite rimarca i tre aspetti principali che caratterizzano queste affezioni, quali l'interessamento del rachide, delle entesi e delle articolazioni periferiche. Storicamente in questo gruppo sono classificate le seguenti patologie: spondilite anchilosante primitiva, artrite psoriasica, artrite reattiva, SpA associate a malattie infiammatorie intestinali o artriti enteropatiche e SpA indifferenziate.

Non è sempre agevole differenziare tra loro le diverse SpA perché sono molti gli aspetti clinici in comune. L'European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) (1) nel 1991 ha proposto criteri classificativi dell'intero gruppo delle SpA. Questi criteri hanno un'alta specificità e sensibilità ma non sono sufficienti a classificare pazienti con manifestazioni isolate (artrite periferica, dattilite, entesite, rachialgia infiammatoria o uveite anteriore acuta). I criteri di Amor (2) hanno il vantaggio, rispetto a quelli ESSG, di poter classificare come SpA indifferenziate anche quelle forme che non presentano almeno uno dei due criteri maggiori ESSG (dolore infiammatorio vertebrale o artrite periferica). Comunque, anch'essi non sono in grado di classificare pazienti con manifestazioni isolate (nessun singolo criterio raggiunge il punteggio minimo di 6). I più recenti criteri ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) per le forme assiali (3) e periferiche (4) funzionano molto meglio rispetto ai precedenti nel classificare le diverse forme di SpA e pertanto rappresentano un importante supporto negli studi e nella pratica clinica, soprattutto per i pazienti con un recente esordio della malattia prevedendo l'uso di metodiche di imaging a più alta sensibilità come la RM.

Con il termine di SpA indifferenziata s'identifica una condizione che presenta manifestazioni cliniche tipiche del gruppo delle SpA ma non sufficienti per porre una diagnosi di SpA definita. Le SpA indifferenziate possono esordire a qualunque età, con una prevalenza complessiva di circa 0,7%. Le SpA indifferenziate hanno uno spettro clinico esteso che risulta dalle varie combinazioni delle manifestazioni tipiche delle SpA. In molti casi la diagnosi di SpA indifferenziata può essere provvisoria come nel caso di forme incomplete di SpA definite (artrite reattiva con infezione scatenante asintomatica, artrite psoriasica sine psoriasi, rachialgia infiammatoria in assenza di sacroileite alla RM). Per quanto riguarda il decorso è possibile identificare 2 scenari:

– evoluzione verso una spondiloartrite definita;
– permanenza in uno stato indifferenziato per molto tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991; 34: 1218-27.
2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990; 57: 85-9.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 777-83.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 25-31.

ARTRITE PSORIASICA MASCHILE E ARTRITE PSORIASICA FEMMINILE: STESSA MALATTIA?

LUBRANO DI SCORPANIELLO E.

Cattedra di Reumatologia e U.O.C. Medicina Interna-Reumatologia, Università degli Studi del Molise, Campobasso

L'Artrite Psoriasica (AP) è una malattia cronica infiammatoria caratterizzata da un decorso clinico variabile (1, 2). Il raggiungimento del miglior controllo clinico possibile, come la remissione o la minima attività di malattia, è stato proposto come target di trattamento (3, 4). Entrambi questi obiettivi di trattamento si sono rivelati come possibili e validi nella pratica clinica (3, 4). In particolare, il "Disease Activity Score for Psoriatic Arthritis (DAPSA) (5) e il Minimal Disease Activity (MDA) (6) sono due indici compositi validati come criteri di attività di malattia e di risposta al trattamento, in grado di identificare le varie fasi di malattia.

Al di là della reale possibilità di raggiungere una condizione di buon controllo di malattia, alcune evidenze scientifiche suggeriscono come il "peso" di malattia e la risposta al trattamento differisca tra i due sessi, nelle Spondiloartriti (7-9) e nella AP (10-12). Sebbene l'AP sia considerata di uguale prevalenza tra i due sessi, alcune evidenze scientifiche hanno mostrato come il "peso" di malattia sia più elevato nel sesso femminile quando confrontato con il sesso maschile (13, 14). In particolare, la psoriasi, quale manifestazione della AP, sembrerebbe essere più prevalente nel sesso maschile, come estensione, ma avere un "peso" di malattia maggiore nel sesso femminile. Precedenti studi hanno evidenziato alcune differenze in termini di attività di malattia, di capacità funzionali e di risposta al trattamento (10-14). Al contrario sembrerebbe che, allo stato attuale, solo pochi studi abbiano valutato l'impatto della psoriasi sul "peso" di malattia nei due sessi, nei pazienti con AP. A tal riguardo, abbiamo condotto uno studio clinico con l'obiettivo di considerare eventuali differenze tra i due sessi e l'impatto della psoriasi sul "peso" di malattia tra i due sessi, in due gruppi di pazienti affetti da AP.

BIBLIOGRAFIA

1. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7: 59.
2. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? J Rheumatol. 2019; 46: 1428-30.
3. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. J Rheumatol. 2018; 45: 6-13.
4. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 3-17.
5. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 811-8.
6. Coates LC, Fransen J, Helliwel PS. Defining disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 48-53.
7. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, et al. The Sex Influence on Response to Tumor Necrosis Factor-α Inhibitors and Remission in Axial Spondyloarthritis. J Rheumatol. 2018; 45: 195-201.
8. Mease PJ, McLean RR, Dube B, et. Comparison of Men and Women With Axial Spondyloarthritis in the US-based Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. J Rheumatol. 2022; 48: 1528-36.
9. Chimenti MS, Alten R, D'Agostino MA, et al. Sex-associated and gender-associated differences in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis: addressing the unmet

needs of female patients. RMD Open. 2021; 7 (3): e001681.
10. Passia E, Vis M, Coates LC, et al. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2022; 24: 22.
11. Coates LC, van der Horst-Bruinsma IE, Lubrano E, Beaver S, Drane E, Ufuktepe B, Ogdie AR. Sex-Specific Differences in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. J Rheumatol. 2022, accepted for publication.
12. Ramonda R, Lorenzin M, Carriero A, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 608 patients with psoriatic arthritis in real life: a 24-month prospective, multicentre study. RMD Open. 2021; 7 (1): e001519.
13. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 578-82.
14. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, et al. Gender-related differences in disease activity and clinical features in patients with peripheral psoriatic arthritis: A multi-center study. Joint Bone Spine. 2021; 88: 105177.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Franceschini (Brescia)*, M. Govoni* (Cona)

- Presentazione di caso clinico: Approccio terapeutico alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi “difficile”
  Presenter: C. Scirocco (Roma)
  Discussant: I. Prevete (Roma)

- La clinimetria nel LES: un unmet need?
  Relatore: F. Ceccarelli (Roma)

- Nuovi paradigmi terapeutici nel LES
  Relatore: A. Doria (Padova)

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI “DIFFICILE”

SCIROCCO C.

Roma

Non pervenuto.

LA CLINIMETRIA NEL LES: UN UNMET NEED?

CECCARELLI F., NATALUCCI F., OLIVIERI G., PICCIRIELLO L., CONTI F.

Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

Il termine clinimetria indica letteralmente la possibilità di eseguire la misurazione di eventi clinici. Si tratta di un concetto estremamente rivoluzionario la cui applicazione garantisce una adeguata standardizzazione nella valutazione di tali eventi.
In ambito reumatologico, l'avvento della clinimetria ha consentito importanti progressi nell'approccio alle diverse problematiche cliniche e, soprattutto, nel monitoraggio della evoluzione di malattia e della risposta ai farmaci. Fra le malattie di interesse reumatologico, la clinimetria ha trovato ampia applicazione nelle artropatie infiammatorie, ad iniziare dall'artrite reumatoide (AR), per la valutazione delle modifiche dell'attività di malattia, finalizzata all'analisi della risposta al trattamento con farmaci biotecnologici. Di fatto, la clinimetrica in AR si fonda sulla valutazione della dolorabilità e della tumefazione articolare, integrata con gli indici di flogosi e con la stima dell'attività di malattia da parte del paziente e/o del medico. La differente combinazione di tali parametri ha determinato lo sviluppo di diversi indici articolari ed indici compositi di attività di malattia, ampiamente utilizzati nel contesto dei trials clinici e dell'attività ambulatoriale di real-life.
L'ampia diffusione della clinimetria nelle artropatie infiammatorie ne ha determinato l'applicazione in altre patologie reumatologiche, incluso il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (1).

VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN CORSO DI LES

Già nel 1996 il gruppo SLICC suggeriva la necessità di una valutazione completa nei pazienti affetti da LES, che includesse attività di malattia, danno cronico e qualità della vita (2). Tale raccomandazione è stata poi confermata dall'EULAR, ribadendo la necessità di valutare l'attività di malattia mediante indici validati (3, 4). Più recentemente, l'EULAR ha raccomandato il cosiddetto approccio *treat-to-target*, sottolineando come il controllo dell'attività di malattia, mediante il raggiungimento di uno stato di remissione o di bassa attività di malattia, sia fondamentale per prevenire lo sviluppo del danno cronico, e quindi il miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza (5).
Idealmente, un indice di attività dovrebbe essere accurato, valido, riproducibile e sensibile alle modifiche nel tempo. Inoltre, dovrebbe essere in grado di discriminare l'attività di malattia dal danno cronico o dagli eventi clinici relativi alle altre cause, quali le infezioni. La creazione di un indice dotato di tutte queste caratteristiche potrebbe non essere semplice in una patologia come il LES, caratterizzata da una notevole eterogeneità in termini di manifestazioni cliniche e di laboratorio (6, 7). Tale difficoltà è confermata dall'elevato numero di indici di attività proposti e validati da diversi gruppi di ricerca.
Classicamente distinguiamo indici globali, che forniscono una misura complessiva dell'attività di malattia, quali lo SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), ed indici che valutano l'attività a livello di singoli organi/apparati, in particolare il BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group Index*). Essi includono sia elementi clinici che di laboratorio, relativi alle manifestazioni della malattia.
Certamente lo SLEDAI rappresenta l'indice maggiormente impiegato nei trials e negli studi clinici di *real-life*. Pubblicato per la prima volta nel 1992, è stato successivamente modificato nel 2002 (SLEDAI-2K), al fine di cogliere l'attività della malattia in atto al momento della valutazione (9). Quest'ultima versione comprende la valutazione di 24 variabili oggettive ponderate (16 cliniche e 8 di laboratorio); una manifestazione è registrata se presente negli ultimi 10 giorni. La somma degli elementi, identificati in un singolo paziente, corri-

sponde all'attività della malattia. Il limite principale di questo indice è certamente rappresentato da una valutazione binaria di ogni manifestazione clinica o laboratoristica, non consentendo appieno la valutazione delle modifiche nel tempo. D'altra parte, il BILAG, proposto nel 1988 e rivisto e validato nel 2005 (10, 11), è certamente in grado di valutare la gravità di ogni manifestazione, il cui coinvolgimento può essere classificato mediante un approccio semiquantitativo, con un grado variabile da assente a severo. Tuttavia, si tratta di un indice di attività complesso e questo comporta una maggiore possibilità di errore nella sua compilazione, oltre alla richiesta di maggior tempo, che certamente ne limita l'applicabilità in un contesto di *real-life*. Non ultimo, il BILAG non include la valutazione sierologica, notoriamente associata all'attività di malattia.

Più di recente è stato proposto l'indice SLE-DAS (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score*) che include 21 elementi clinici e di laboratorio; per la maggior parte degli elementi viene registrata la presenza/assenza, mentre per alcuni di essi, quali conta delle articolazioni tumefatte, proteinuria, conta delle piastrine e dei leucociti, è previsto l'inserimento di un valore preciso. Proprio quest'ultimo aspetto fornisce a questo indice una migliore performance rispetto allo SLEDAI-2K, consentendo di individuare meglio la modifica nel tempo di alcuni parametri (11).

L'eterogeneità del LES fa si che, nonostante tutti gli indici siano stati sviluppati per valutare l'attività della stessa malattia, vengono comunque inclusi differenti elementi clinici e laboratoristici. Inoltre, il confronto fra questi differenti indici è reso difficoltoso dalla mancanza di un *gold standard*. La valutazione dell'attività di malattia da parte del medico (*physician global assessment*, PGA) appare in grado di discriminare pazienti con differenti livelli di attività di malattia valutata con i diversi indici, ma è certamente troppo soggettivo per poter essere impiegato come *gold standard* (12, 13). Gli studi volti a confrontare direttamente SLEDAI e BILAG non hanno evidenziato la superiorità di un indice rispetto all'altro (14, 15).

DEFINIZIONE DI REMISSIONE E BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA

La remissione, ovvero l'assenza di segni e sintomi riconducibili alla malattia, rappresenta certamente un obiettivo importante da perseguire nei pazienti affetti da LES. Tuttavia, nonostante il concetto di remissione possa sembrare intuitivamente chiaro, il raggiungimento di una definizione ampiamente condivisa per il LES è un processo lungo e tuttora in corso. Da qui la necessità di un gruppo di studio, volto proprio alla definizione di questa condizione: trattasi del *Definitions Of Remission In SLE (DORIS) Initiative*. In accordo con quanto definito dal gruppo di studio nel 2021, si definisce remissione una condizione caratterizzata da uno SLEDAI clinico pari a 0 e un PGA <0,5, in presenza di terapia con antimalarici, bassi dosaggi di glucocorticoidi (prednisone ≤5 mg/die) e/o stabile terapia con immunosoppressori, inclusi farmaci biologici (16). Qualora uno stato di remissione non sia raggiungibile, l'obiettivo da perseguire è una bassa attività di malattia (*Lupus Low Disease Activity State, LLDAS*). Tale condizione è definita come:

1) SLEDAI-2K ≤4, in assenza di attività a livello di organi maggiori (rene, sistema nervoso centrale, cardiopolmonare, vasculite);
2) assenza di nuova attività di malattia rispetto alla precedente valutazione;
3) PGA ≤1;
4) dosaggio di prednisone ≤7,5 mg/die;
5) terapia di mantenimento con farmaci immunosoppressori, inclusi farmaci biologici, a dosaggio stabile (17).

INDICI COMPOSITI E TRIALS CLINICI

Analogamente a quanto accaduto per l'AR, l'arrivo dei farmaci biologici per il trattamento dei pazienti affetti da LES, ha determinato un nuovo impulso per la clinimetria. In particolare sono stati proposti numerosi indici compositi, che sono stati poi applicati nei diversi trials, al fine di valutare l'efficacia del trattamento proposto. Nel dettaglio, l'indice SRI (*SLE Responder Index*) è stato impiegato negli studi BLISS-52 e BLISS-76, che hanno portato all'approvazione di belimumab per il trattamento dei pazienti affetti da LES (18). Questo indice composito include la valutazione dell'attività della malattia utilizzando sia il SELENA-SLEDAI che il BILAG, associati alla valutazione del PGA. L'applicazione di tale indice si è dimostrato in grado di identificare una differenza significativa nella percentuale dei pazienti *responder* nella coorte di soggetti trattati con belimumab rispetto al braccio trattato con il placebo (18). Accanto all'indice SRI, il trial TULIP-2, volto alla valutazione

dell'efficacia di anifrolumab, ha applicato l'indice BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*). In accordo con questo indice composito, la risposta è definita come segue: riduzione di tutti i domini A e B del BILAG-2004 ad uno score di B/C/D e assenza di peggioramento in ogni organo/apparato valutato; assenza di peggioramento dello SLEDAI-2K; assenza di peggioramento nel PGA ≥0,3 punti) (19).

Tuttavia, nonostante i numerosi e promettenti trattamenti proposti per il LES negli ultimi anni, ad eccezione del belimumab e del più recente anifrolumab, nessun farmaco ha ancora dimostrato efficacia negli studi di fase III. Certamente, nella conduzione di uno studio clinico su pazienti affetti da LES occorre considerare numerosi aspetti, fra i quali l'eterogeneità clinica e laboratoristica della malattia, i criteri di inclusione dei diversi trials, il trattamento di base assunto dai pazienti, con particolare riferimento ai glucocorticoidi e a farmaci immunosoppressori, ed infine i criteri di valutazione adottati. Di fatto, nella maggior parte dei casi, la ragione del fallimento degli studi clinici di fase III è stata ricondotta all'applicazione e all'interpretazione dei differenti *endpoint* proposti nei diversi trials.

Questo fu evidenziato già nel 2010 nel trial EXPLORER, volto alla valutazione dell'efficacia di rituximab nei pazienti affetti da LES. A fronte di numerosi dati di efficacia derivanti da diversi studi osservazionali, il trial non raggiunse il suo endpoint primario. L'impiego dell'indice BILAG per valutare la risposta, l'utilizzo di glucocorticoidi ad alti dosaggi, i criteri di inclusione considerati, rappresentano certamente le principali cause di questo risultato (20).

Le *post-hoc analysis* dei trial BLISS e TULIP hanno inoltre fornito interessanti informazioni relativamente all'efficacia di belimumab e anifrolumab rispettivamente su specifiche manifestazioni di malattia, in particolare coinvolgimento articolare e cutaneo. Sono infatti disponibili dati relativamente al miglioramento significativo del numero di articolazioni tumefatte oltre che dell'indice CLASI (*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) (21, 22).

Questi risultati suggerirebbero la necessità di utilizzare degli indici specifici per le diverse manifestazioni di malattia, che possano quindi cogliere appieno l'efficacia dei diversi trattamenti proposti. L'indice di attività articolare DAS28 è stato ampiamente utilizzato nella pratica clinica per valutare il miglioramento dell'artrite in pazienti trattati con belimumab (23). Infine, recentemente il belimumab ha ottenuto l'indicazione per il trattamento della nefrite lupica grazie ai risultati ottenuti nel trial BLISSLN (*Belimumab International Study in Lupus Nephritis*). Tali risultati derivano probabilmente anche dall'applicazione di una definizione di risposta specifica per la valutazione del coinvolgimento renale, che includeva un rapporto proteine/creatinina ≤0,7, assenza di peggioramenti dei valori di eGFR superiori al 20% oppure eGFR ≥60 ml/min, e non necessità di modifiche terapeutiche (24).

ATTIVITÀ DI MALATTIA E DANNO CRONICO

In accordo con la strategia *treat-to-target*, la prevenzione dello sviluppo del danno cronico rappresenta un obiettivo fondamentale nella gestione dei pazienti affetti da LES. Allo stato attuale è disponibile un solo indice volto alla valutazione del danno cronico: trattasi dello SDI (*SLICC Damage Index*) proposto e validato nel 1996, che include la valutazione di 12 differenti organi/apparati (25). I dati della letteratura evidenziano una progressione del danno soprattutto nei primi anni di malattia, sottolineando ancora una volta la necessità di una diagnosi precoce (26).

L'attività di malattia rappresenta uno dei principali determinanti nello sviluppo e nella progressione del danno cronico. Infatti, la presenza di una malattia attività può determinare danno cronico in maniera diretta, attraverso la deposizione tissutale di immunocomplessi, o indiretta, a causa degli effetti collaterali determinati dai farmaci assunti per il controllo dell'attività di malattia. In particolare, il trattamento con glucocorticoidi, soprattutto se prolungato, rappresenta certamente un fattore di rischio per lo sviluppo del danno cronico (1).

Tuttavia, è evidente come in alcuni pazienti si possa registrare la progressione del danno indipendentemente dallo stato di attività di malattia. Questo è determinato dalla presenza di altri fattori potenzialmente implicati nel determinismo del danno. Fra questi, un ruolo di rilievo è svolto certamente dagli anticorpi antifosfolipidi, la cui presenza è legata in maniera significativa allo sviluppo di danno cardiovascolare e neurologico (27). Inoltre, è possibile ipotizzare un ruolo svolto anche da fattori genetici nello sviluppo del danno: recentemente il nostro gruppo di ricerca ha evi-

denziato l'associazione fra specifici polimorfismi genetici e lo sviluppo di danno a livello renale e neurologico (28, 29).
Da queste evidenze la proposta del nostro gruppo di un nuovo *outcome*, il cosiddetto *Lupus comprehensive disease control* (LupusCDC), una condizione definita dal raggiungimento di uno stato di remissione per almeno 12 mesi contemporaneo alla mancata progressione del danno, valutato mediante l'indice SDI. L'analisi di una coorte di 172 pazienti con almeno 5 anni di follow-up ha evidenziato come il coinvolgimento renale e l'assunzione di glucocorticoidi e farmaci immunosoppressori, in particolare micofenolato e azatioprina, rappresentassero fattori di rischio per il mancato raggiungimento di questa condizione (30).

CONCLUSIONI

In conclusione, la valutazione clinimetrica del paziente affetto da LES può risultare estremamente complessa alla luce della notevole eterogeneità fenotipica che caratterizza la malattia. Numerosi indici di attività globali e compositi sono stati proposti, ma i risultati dei trials evidenziano il possibile impatto derivante dall'applicazione di indici specifici per le diverse manifestazioni di malattia, allo scopo di definire meglio la risposta al trattamento. Infine, il possibile ruolo di altri fattori nel determinismo del danno cronico oltre all'attività di malattia, suggerisce la necessità di *outcomes* che includano contemporaneamente l'attività di malattia e la progressione del danno cronico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Cipriano E, Alessandri C, Spinelli FR, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. Autoimmun Rev. 2015; 14 (7): 601-8.
2. Gladman D, Urowitz M, Fortin P, Isenberg D, Goldsmith C, Gordon C, Petri M. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. J Rheumatol. 1996; 23 (11): 1953-5.
3. Gordon C, Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (4): 470-6. doi: 10.1136/ard.2007.083022.
4. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (7): 1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200.
5. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (6): 958-67.
6. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? Autoimmun Rev. 2012; 11 (8): 593-5.
7. Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemin F, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. Autoimmun Rev. 2014; 13 (6): 621-9.
8. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002; 29 (2): 288-91.
9. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Q J Med. 1988; 69 (259): 927-37.
10. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2005; 44 (7): 902-6.
11. Jesus D, Matos A, Henriques C, Zen M, Larosa M, Iaccarino L, et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLEDAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. Ann Rheum Dis. 2019; 78 (3): 365-71.
12. Saccon F, Zen M, Gatto M, Margiotta DPE, Afeltra A, Ceccarelli F, et al. Remission in systemic lupus erythematosus: testing different definitions in a large multicentre cohort. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (7): 943-50.
13. Chessa E, Piga M, Floris A, Devilliers H, Cauli A, Arnaud L. Use of Physician Global Assess-

ment in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its psychometric properties. Rheumatology (Oxford). 2020; 59 (12): 3622-32.
14. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. J Rheumatol. 1994; 21 (8): 1468-71.
15. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000; 27 (3): 664-70.
16. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. Lupus Sci Med. 2021; 8 (1): e000538.
17. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Ann Rheum Dis. 2016; 75 (9): 1615-21.
18. Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JW, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. Autoimmun Rev. 2012; 11 (5): 326-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.011.
19. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2020; 382 (3): 211-21.
20. Conti F, Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. Rituximab treatment of systemic lupus erythematosus in controlled trials and in clinical practice: Two sides of the same coin. Autoimmun Rev. 2010; 9 (11): 716-20.
21. Maslen T, Bruce IN, D'Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, Roth DA. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme. Lupus Sci Med. 2021; 8 (1): e000459.
22. Tanaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, Matsumura R, Hayashi N, Abreu G, Tummala R, Morand EF, Takeuchi T. The Efficacy and Safety of Anifrolumab in Japanese Patients With Systemic Lupus Erythematosus: TULIP-2 Subanalysis. Mod Rheumatol. 2022 Feb 4: roac010.
23. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. J Autoimmun. 2018; 86: 1-8.
24. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020; 383 (12): 1117-28.
25. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39 (3): 363-9.
26. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2013; 43 (3): 352-61.
27. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. Lupus. 2016; 25 (7): 719-26.
28. Ceccarelli F, Sciandrone M, Perricone C, Galvan G, Morelli F, Vicente LN, et al. Prediction of chronic damage in systemic lupus erythematosus by using machine-learning models. PLoS One. 2017; 12 (3): e0174200.
29. Ceccarelli F, Olivieri G, Pirone C, Ciccacci C, Picciariello L, Natalucci F, et al. The Impacts of the Clinical and Genetic Factors on Chronic Damage in Caucasian Systemic Lupus Erythematosus Patients. J Clin Med. 2022; 11 (12): 3368.
30. Ceccarelli F, Olivieri G, Sortino A, Dominici L, Arefayne F, Celia AI, et al. Comprehensive disease control in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2021; 51 (2): 404-8.

NUOVI PARADIGMI TERAPEUTICI NEL LES

DORIA A.

Padova

Non pervenuto.

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE REUMATOIDE (I)

Moderatori: G. Erre (Sassari), *R. Foti* (Catania)

INDIVIDUAZIONE DI ANTIGENI CITRULLINATI E CARBAMILATI SULLA SUPERFICIE DELLE ENDOVESCICOLE CIRCOLANTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

F.M. Ucci, C. Alessandri, F. Conti, R. Misasi, A. Longo, A.I. Celia, E. Balbinot, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, G. Buoncuore, G. Riitano, A. Capozzi, V. Manganelli, C. Barbati, M. Sorice, S. Recalchi, T. Garofalo
Roma

BIOMARCATORI IMMUNOLOGICI E TISSUTALI PREDITTIVI DI RISPOSTA NELL'ARTRITE REUMATOIDE MODERATA-SEVERA TRATTATA CON UPADACITINIB

S. Perniola[1], A. Paglionico[1], B. Tolusso[1], C. Di Mario[1], M. Gessi[1], D. Bruno[2], V. Varriano[1], M.R. Gigante[1], L. Petricca[1], M.A. D'Agostino[1], S. Alivernini[1], E. Gremese[1]
[1]Roma, [2]Verona

IMPATTO DELLA GRAVITÀ DI MALATTIA SUL PUNTEGGIO DI PGA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL OSSERVAZIONALE

I. Suardi, F. Ingegnoli, R. Caporali, G. Cincinelli, C. Posio, L. Giudice, S. Cavalli
Milano

THE OPTIMAL THRESHOLDS FOR PATIENT GLOBAL ASSESSMENT IN DEFINING REMISSION DIFFER ACCORDING TO THE AUTOANTIBODY STATUS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

L. De Stefano, C. Montecucco, E. Bozzalla Cassione, S. Bugatti, A. Manzo, E. Marazzi, B. D'Onofrio, M. di Lernia
Pavia

INDIVIDUAZIONE DI ANTIGENI CITRULLINATI E CARBAMILATI SULLA SUPERFICIE DELLE ENDOVESCICOLE CIRCOLANTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

UCCI F.M., RECALCHI S., BARBATI C., MANGANELLI V., CAPOZZI A., RIITANO G., BUONCUORE G., GAROFALO T., CECCARELLI F., SPINELLI F.R., BALBINOT E., CELIA A.I., LONGO A., CRISTIANO A., MISASI R., SORICE M., CONTI F.

Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. Le endovescicole (EVs) sono frammenti di membrana originati dalle cellule eucariotiche. Esse sono caratterizzate da diverse dimensioni (da 0,1 a 1 μm) e dall'espressione di diversi antigeni di superficie, in base alla cellula da cui hanno origine. Sebbene la loro formazione sia incrementata durante l'apoptosi, essa è un processo continuo in vivo per molte cellule, tale che le EVs possano essere sempre riscontrate nel plasma. Le EVs sono importanti mediatori della comunicazione cellula-cellula, influenzando le caratteristiche sia funzionali che fenotipiche delle cellule bersaglio e possono, inoltre, stimolare la produzione, la secrezione e il trasporto di fattori pro-infiammatori. È stato proposto, dunque, che un'eccessiva produzione di EVs possa predisporre a malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide (AR). È, infine, noto il ruolo delle proteine modificate a livello post-trasduzionale nella patogenesi di malattie autoimmuni, come AR e lupus eritematoso sistemico, grazie alla loro capacità di generare diversi autoantigeni.
In questo studio abbiamo indagato la presenza sulla superficie delle EVs dei pazienti affetti AR di

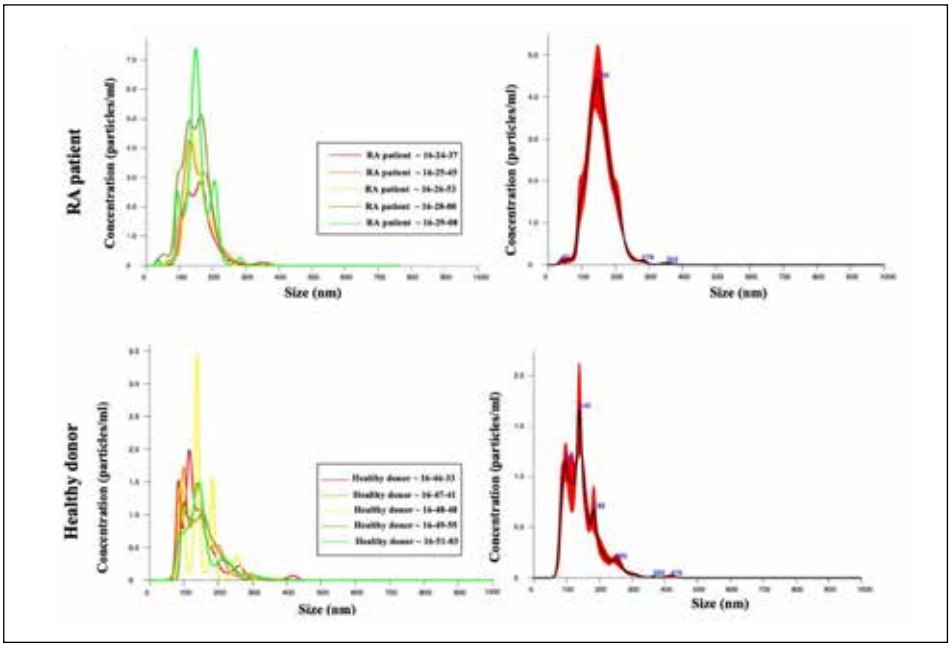


Figura 1a

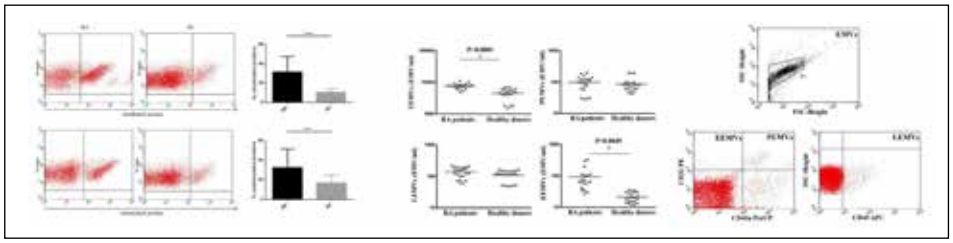


Figura 1b

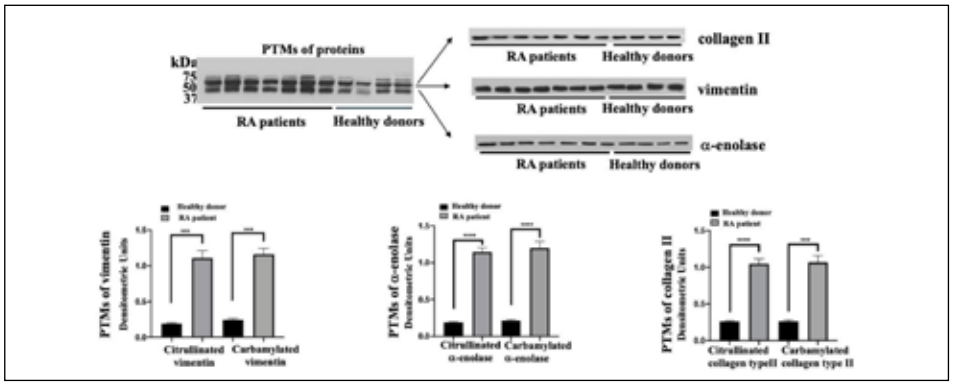


Figura 1c

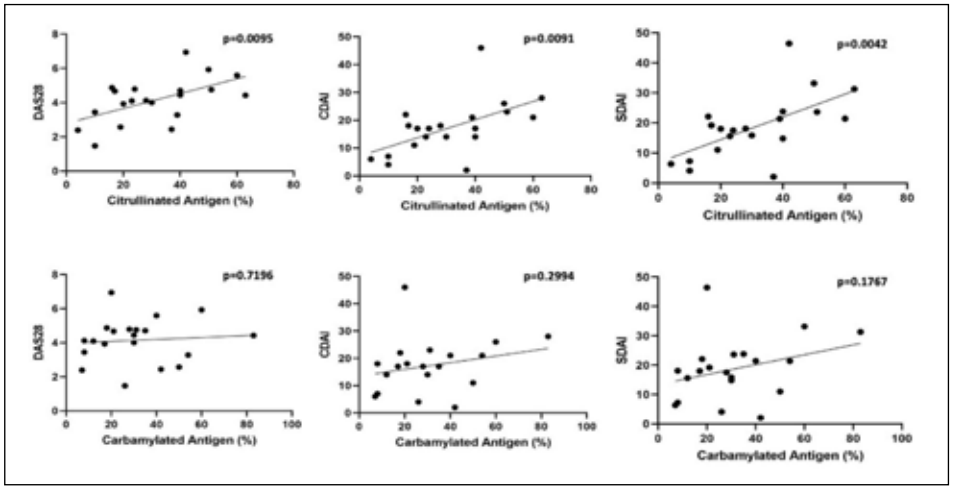


Figura 1d

antigeni derivati da proteine che hanno subito modifiche post-trasduzionali (citrullinazione e carbamilazione), assumendo che questi antigeni specifici potessero partecipare al processo patogenetico.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 20 pazienti con AR naïve al trattamento con bDMARDs e 20 controlli sani (HC), abbinati per età e sesso. Per ogni paziente sono stati raccolti dati laboratoristici e clinici e misurati gli indici clinimetrici (CDAI, SDAI, DAS28). Le EVs purificate dal plasma dei pazienti affetti da AR e HC sono state misurate tramite nanoparticle tracking analysis. Inoltre, sono state incubate con anticorpi anti-antigeni citrullinati/carbamilati non coniugati ed elaborati mediante citometria a flusso e western blot per valutare l'espressione superficiale di questi antigeni.

Risultati. L'analisi con nanoparticle tracking analysis ha rivelato un aumento significativo di EVs nei pazienti affetti da RA rispetto ai controlli sani (Figura 1a). Tramite analisi densitometrica e l'utilizzo di specifici anticorpi (anti-CD31, anti CD41 e anti-CD45), abbiamo potuto discriminare l'origine piastrinica, leucocitaria o endoteliale delle EVs purificate e identificando una maggiore espressione di antigeni citrullinati sulla superficie

degli EV nell'AR rispetto ai controlli ($p<0.0001$), mentre non è stata trovata alcuna differenza sostanziale nell'espressione degli antigeni carbamilati (Figura 1b). Questi dati sono stati confermati tramite western blot che ha identificato la vimentina, l'enzima glicolitico alfa-enolasi 1 e il collagene di tipo II come le principali proteine citrullinate e carbamilate trasportate dalle EVs (Figura 1c). Infine, è stata trovata una correlazione rilevante tra l'espressione degli antigeni citrullinati e l'attività della malattia (Figura 1d).

Conclusione. I risultati di questo studio confermano un ruolo importante degli EV nella patogenesi dell'AR non solo come marker di attività della malattia ma anche identificando specifici antigeni come possibili induttori di autoimmunità.

BIOMARCATORI IMMUNOLOGICI E TISSUTALI PREDITTIVI DI RISPOSTA NELL'ARTRITE REUMATOIDE MODERATA-SEVERA TRATTATA CON UPADACITINIB

PERNIOLA S. [1], TOLUSSO B. [2], DI MARIO C. [2], GESSI M. [3], BRUNO D. [4], VARRIANO V. [5], PAGLIONICO A. [1], PETRICCA L. [6], GIGANTE M.R. [6], D'AGOSTINO M.A. [7], ALIVERNINI S. [7], GREMESE E. [8]

[1]U.O.S.D. Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [5]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [6]U.O.C. Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [7]U.O.C. Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS . Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [8]UOSD Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. Tra i diversi JAK-inibitori approvati per l'Artrite Reumatoide (AR), l'upadacitinib (UPA) è considerato un inibitore selettivo anti-JAK1. Ad oggi non sono disponibili biomarcatori predittivi di risposta alla terapia specifici per l'UPA. Scopo dello studio è stato quello di valutare se le caratteristiche immunologiche e tissutali pretrattamento potessero predire la risposta clinica nell'AR moderata-severa trattata con UPA.

Materiali e Metodi. Ventuno pazienti affetti da AR (criteri 2010 ACR/EULAR) sono stati arruolati nel presente studio. Per ciascun paziente le caratteristiche demografiche, cliniche e ultrasonografiche sono state raccolte prima dell'inizio della terapia con UPA e ad ogni visita di controllo per almeno 6 mesi. Al basale, inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso periferico e 15 pazienti alla biopsia eco-guidata della membrana sinoviale del ginocchio con valutazione del grado di sinovite utilizzando lo score di Krenn (KSS), assegnato da un anatomopatologo esperto, in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti. La distribuzione delle cellule B del sangue periferico è stata valutata mediante metodica citofluorimetrica, utilizzando la classificazione IgD/CD27.

Risultati. Nella coorte di pazienti affetti da AR (86.4% di sesso femminile, età media 56.6±12.6 anni), il 50.0% erano naïve a terapia con b/ts-DMARDs. Il 53.3% dei pazienti ha raggiunto un basso grado di attività di malattia (LDA) CDAI già alla dodicesima settimana di terapia (T3), mantenendosi al 41.7% alla ventiquattresima settimana (T6), mentre il 20.0% ha raggiunto la remissione DAS28-PCR al T3 e 8.3% al T6. Considerando il profilo immunologico, i pazienti FRpos hanno raggiunto maggiormente la LDA DAS28-PCR (50%) e CDAI (80%) al T3 rispetto ai pazienti FRneg (LDA DAS28-PCR T3: 0%, p=0.05; LDA CDAI T3: 0%, p=0.003) mentre i pazienti ACPApos hanno raggiunto maggiormente la LDA CDAI (77.8%) al T3 e la remissione DAS28-PCR (53.8%) entro il T6 rispetto ai pazienti ACPAneg (LDA CDAI T3: 0%, p=0.005; remissione DAS28-PCR entro T6: 0%, p=0.016). Considerando i subset di linfociti B circolanti, la variazione del DAS28-PCR e del CDAI al T6 rispetto al basale correlava con la percentuale di unswitched memory (CD27posIgDpos) (ΔDAS28-PCR: r=-0.829, p=0.042; ΔCDAI-PCR: r=-0.782, p=0.038 rispettivamente). Considerando le caratteristiche istologiche della membrana sinoviale, i pazienti con presenza di infiltrato linfocitario nella membrana sinoviale al basale presentavano un miglioramento maggiore dell'attività di malattia rispetto ai pazienti senza infiltrato linfocitario (ΔDAS28-PCR T3: 3.22±1.96 vs 0.58±0.84, p=0.05). Infine, i pazienti che non presentavano aggregati linfocitari nella membrana sinoviale hanno raggiunto la LDA CDAI (66.7%) al T6 rispetto ai pazienti che li presentavano (0%, p=0.05).

Conclusioni. Le caratteristiche pre-trattamento del profilo immunologico, dei subset delle cellule B circolanti e la presenza di aggregati linfocitari nella membrana sinoviale sono associati al raggiungimento della remissione/LDA secondi gli indici DAS28-PCR/CDAI nei pazienti con AR in trattamento con Upadacitinib.

IMPATTO DELLA GRAVITÀ DI MALATTIA SUL PUNTEGGIO DI PGA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL OSSERVAZIONALE

SUARDI I., CAVALLI S., GIUDICE L., POSIO C., CINCINELLI G., INGEGNOLI F., CAPORALI R.

U.O.C. Reumatologia Clinica, A.S.S.T. Gaetano Pini, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo. La valutazione globale di malattia da parte del paziente (Patient Global Assesment, PGA) è considerata uno dei criteri di remissione dell'artrite reumatoide (AR) nelle definizioni dell'EULAR/ACR. Punteggi elevati di PGA concorrono spesso alla mancata remissione di malattia, per cui diversi studi in letteratura si sono concentrati sull'analisi dei fattori che concorrono alla definizione del PGA da parte del paziente. Scopo dello studio consiste nel valutare variabili demografiche e/o di malattia correlate con il PGA in una coorte monocentrica di pazienti con AR.

Materiali e Metodi. I dati clinici sono stati raccolti all'interno di uno studio osservazionale, cross-sectional comprendente 205 pazienti con diagnosi di artrite reumatoide da almeno 3 mesi con età compresa tra 18 e 65 anni. Sono stati valutati dati demografici, grado di istruzione, comorbilità, caratteristiche cliniche e sierologiche di malattia, terapia in corso, indici clinimetrici tra cui il PGA (scala VAS 0-10) e dati derivanti dalla compilazione dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ). Le variabili categoriche sono state espresse come percentuali e le variabili continue come mediana. Le variabili categoriche sono state studiate tramite test chi quadrato o test esatto di Fisher, mentre quelle continue/ordinali tramite test Kruskal-Wallis. Sono state effettuate analisi di regressione logistica univariata e multivariata. Infine, la variabile PGA è stata studiata con cut-off a 2, analogamente ad altri studi in letteratura.

Risultati. Dall'analisi effettuata si evidenzia una correlazione tra il PGA e la presenza di almeno una comorbilità (p=0.01) con aumento del valore del PGA di 0.71±0.29. Per quanto riguarda le caratteristiche di malattia, si evidenzia una correlazione tra il PGA e il numero di articolazioni dolenti e tumefatte alla valutazione clinica (coefficiente di correlazione di Pearson r= 0.4593 e 0.4597 rispettivamente), la presenza di danno radiologico al momento dell'indagine (p=0.022) e l'impiego di FANS/steroidi con dosaggio variabile da 0.25

Sesso (F, %)	80.5%
Età [mediana (IQR)]	53 (43-58)
Durata malattia [mediana (IQR)]	11 (7-19)
BMI [mediana (IQR)]	23 (20-26)
Presenza comorbilità (%)	34.6%
Danno radiologico	40.9%
Terapia steroidea, n	82
FANS, n	47
PGA [mediana (IQR)]	2.5 (1.5-4)
HAQ [mediana (IQR)]	0.25 (0-0.62)

a 15 mg di prednisone/die (p=0.001). Infine emerge una forte correlazione con l'HAQ che spiega il 39% della variazione del PGA (r=0.63). Ponendo il cut-off del PGA al punteggio di 2 si confermano le medesime correlazioni; emerge, inoltre, che il BMI risulta più alto nei pazienti con PGA >2 (p=0.052). Nell'analisi multivariata la terapia con steroide risulta correlata a un PGA >2 con odds di 3.8 (p=0.01).

Conclusioni. I nostri dati confermano come l'attività di malattia in termini di danno articolare, limitazione delle attività quotidiane (HAQ) e dolore necessitante di terapia con steroidi/FANS sia uno dei domini preponderanti nella valutazione del PGA. Sovrappeso e presenza di comorbilità, inoltre, correlano con aumentati punteggi di PGA. Contrariamente ad altri studi presenti in letteratura, la conta articolare risulta fattore determinate il PGA e dal nostro studio non emergono correlazioni con il grado di istruzione.

THE OPTIMAL THRESHOLDS FOR PATIENT GLOBAL ASSESSMENT IN DEFINING REMISSION DIFFER ACCORDING TO THE AUTOANTIBODY STATUS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS.

DE STEFANO L., D'ONOFRIO B., MARAZZI E., DI LERNIA M., BOZZALLA CASSIONE E., MANZO A., MONTECUCCO C., BUGATTI S.

Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Objectives. In rheumatoid arthritis (RA), the patient global assessment (PGA) is influenced by a multitude of factors that may vary over time and in relation to certain disease characteristics (1). The inclusion of the PGA in the definition of remission and the cut-offs that better guarantee good functional and structural outcomes remain therefore uncertain (2, 3). Aim of our study was to investigate the thresholds of the PGA capable of identifying sustained suppression of inflammation and functional integrity in patients with early RA in relation to the autoantibody status.

Methods. Data were retrieved from a prospective monocentric cohort of 810 patients with early RA (<12 months of symptoms at inclusion) with an observation period of 24 months after treatment institution with methotrexate aimed at the achievement of low disease activity. Patients were evaluated for the achievement of Boolean 3-variable (3-v) remission (swollen joint count, tender joint count, and C-reactive protein all ≤1) at any timepoint in the first 12 months. The thresholds of the PGA at the time of 3-v remission that best predicted persistence of 3-v remission after 6 months, and normal function (health Assessment Questionnaire, HAQ, ≤0.5) after 12 months were investigated through receiver operating curve (ROC) analyses in autoantibody-positive and -negative patients separately.

Results. A total of 749/810 (92.5%) patients had follow-up data available until month 24. Of them, 390 (52.1%) achieved 3-v remission in the first year of observation after a median (IQR) of 6 (2-9) months. Autoantibody-positive patients showed a trend for earlier 3-v remission (adjusted HR [95% CI] 1.21 [0.99-1.48]). Among patients achieving 3-v remission, 193 (49.5%) maintained 3-v remission after 6 months, without significant differences in relation to the autoantibody status. Normal function after 12 months characterized slightly more autoantibody-positive than –negative patients (91.2% vs 83.3%, p=0.15). The best cut-off values of the PGA capable of predicting persistence of 3-v remission and normal function in au-

Table 1 - Performance of PGA thresholds for predicting persistence of remission and normal function.

Ab-pos							Ab-neg						
Persistence of 3-v remission													
Criterion	Sens	95% CI	Spec	95% CI	+LR	-LR	Criterion	Sens	95% CI	Spec	95% CI	+LR	-LR
≤9	76.1	68.1-84.4	75.8	65.9-84	3.14	0.32	≤20	84.2	75.6-90.7	62.8	52.6-72.1	2.26	0.25
Normal function													
≤13	81.7	74-87.9	68.8	41.3-89	2.61	0.27	≤21	66.7	57.4-75.1	74.2	55.4-88.1	2.58	0.45

toantibody-positive patients were ≤9 (AUC 0.76) and ≤13 (AUC 0.73), respectively (Table I). The corresponding thresholds in autoantibody-negative patients were ≤20 (AUC 0.75) and ≤21 (AUC 0.69).

Conclusions. Increasing the threshold of the PGA to ≤20 in patients with early RA is associated with sustained suppression of inflammation and good functional outcomes in autoantibody-negative patients. In contrast, in autoantibody-positive patients, a stringent threshold of ≤10 remains optimal.

REFERENCES

1. Bugatti S et al. Ann Rheum Dis. 2022; doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222436.
2. Studenic P et al. Ann Rheum Dis. 2020; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216529.
3. Ferreira RJO et al. Ann Rheum Dis. 2020; doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217171.

COMUNICAZIONI ORALI:
VASCULITI

Moderatori: C. Dejaco (Brunico, BZ), *S. De Vita* (Udine)

IDENTIFICAZIONE DEL CHECKPOINT DI TOLLERANZA CENTRALE PER I LINFOCITI B AUTOREATTIVI SPECIFICI PER PROTEINASI 3 IN CAMPIONI DI SANGUE MIDOLLARE UMANO

A. Berti[1], R. Bortolotti[1], G. Paolazzi[1], G. Grandi[1], M. Tomasi[1], I. Pesce[1], E. Lista[1], A. Guella[1], D. Cornec[2], S. Hillion[2], U. Specks[3]
[1]Trento, [2]Brest - FR, [3]Rochester - USA

EFFICACIA DI UNA STRATEGIA 'SPACING-UP' IN PAZIENTI CON ARTERITE A CELLULE GIGANTI TRATTATI CON TOCILIZUMAB: UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

A. Tomelleri, C. Campochiaro, E. Baldissera, L. Dagna, L. Mariotti, N. Farina
Milano

FOCUS SULLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME DI BEHÇET

M.C. Padula[1], G. Pitotti[2], P. Leccese[1], A.A. Padula[1], N. Lascaro[1], S. D'Angelo[1]
[1]Potenza, [2]Roma

EFFETTI COLLATERALI DEI GLUCOCORTICOIDI IN ARTERITE GIGANTOCELLULARE: APPLICAZIONE DEL GLUCOCORTICOID TOXICITY INDEX IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI 140 PAZIENTI

F. Regola, F. Franceschini, P. Toniati, L. Andreoli, J. Mora
Brescia

IDENTIFICAZIONE DEL CHECKPOINT DI TOLLERANZA CENTRALE PER I LINFOCITI B AUTOREATTIVI SPECIFICI PER PROTEINASI 3 IN CAMPIONI DI SANGUE MIDOLLARE UMANO.

BERTI A. [1], TOMASI M. [2], PESCE I. [2], ENRICO L. [3], GUELLA A. [3], HILLION S. [4], SPECKS U. [5], GRANDI G. [2], CORNEC D. [4], PAOLAZZI G. [1], BORTOLOTTI R. [1]

[1]Reumatologia APSS Trento; [2]Dipartimento del CIBIO, Trento; [3]Ematologia APSS Trento, Trento; [4]CHU Brest University, Brest; [5]Mayo Clinic, Rochester (MN)

Scopo del Lavoro. Recentemente, le cellule B autoreattive specifiche per la proteinasi 3 (PR3+) sono state caratterizzate fenotipicamente e funzionalmente. Inoltre, in pazienti con vasculite ANCA-associata (AAV), in cui PR3 costituisce uno dei principali antigeni, è stata dimostrata la presenza di difettosi checkpoint di tolleranza immunologica a livello del sangue periferico. Questo lavoro ha l'obiettivo di studiare il checkpoint precoce che controlla la tolleranza centrale delle cellule B PR3+ immature nel sangue midollare, prima della loro migrazione nel sangue periferico come cellule B transizionali.

Materiali e Metodi. Mediante citometria a flusso, utilizzando PR3 come ligando per riconoscere le cellule B PR3+, abbiamo studiato:

1) la presenza e le caratteristiche fenotipiche specifiche delle cellule B PR3+ nelle cellule mononucleate del sangue midollare (BMMC) di controlli non vasculitici (No-AAV), confrontandole con le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) degli stessi pazienti No-AAV con PBMC di pazienti affetti da vasculite (PR3-AAV);
2) il checkpoint che controlla la tolleranza centrale delle cellule B PR3+ nel sangue midollare.

Risultati. La proporzione di cellule B PR3+ di BMMC di controlli non vasculite/No-AAV (mediana [IQR25-75%]; 1,98% [1,77-2,75]) era superiore a quella di PBMC di controlli non vasculite/No-AAV (0,9%[0,63-1,44], p<0,01 per confronto accoppiato) e simile alla loro proporzione di PBMC di pazienti con PR3-AAV (1,82%[1,66-3,21]; p>0,05).

Focalizzandosi su linfociti B immaturi/transizionali (CD24++ CD38++) solo in controlli non vasculite/No-AAV, abbiamo osservato fenotipi distinti tra BMMC rispetto a PBMC, ovvero una proporzione più alta di CD27-CD10+ e minore espressione di CD21, IgD, IgM in BMMC, corrispondenti a due fasi sequenziali della maturazione dei linfociti B immaturi/transizionali. Le cellule B immature/transizionali (CD24++ CD38++) di BMMC contenevano la percentuale maggiore di cellule B PR3+ rispetto a quelle di PBMC (3,35%[1,99-4,92] versus 1,23%[0,62-1,55], p<0,01).

Infine, nel tentativo di valutare a che livello di maturazione midollare il check point centrale era attivo, abbiamo osservato la percentuale di cellule B PR3+ nelle diverse fasi maturative dal sangue midollare a quello periferico (Figura, immagine in basso a destra). Abbiamo osservato una riduzione significativa della quota delle cellule PR3+ dal subset T1/immature (IgD-IgM+; 2,80%[1,23-4,02]) al subset T2/transizionali precoci (IgD+IgM+; 1,76%[0,96-2,68], p<0,01) in BMMC, mentre non è stata osservata alcuna riduzione significativa tra quest'ultimo subset e subset di cellule transizionali di PBMC (1,26%[0,62-1,56], p>0,05).

Conclusioni. Per prevenire l'autoimmunità correlata a PR3, i linfociti B autoreattivi specifici per PR3 passano una selezione rigorosa nel sangue midollare e la loro rimozione mediante l'attività del checkpoint di tolleranza centrale avviene principalmente tra cellule B di BMMC, nel passaggio dal suabset T1/immature a T2/transizionali precoci.

EFFICACIA DI UNA STRATEGIA 'SPACING-UP' IN PAZIENTI CON ARTERITE A CELLULE GIGANTI TRATTATI CON TOCILIZUMAB: UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

TOMELLERI A., CAMPOCHIARO C., FARINA N., MARIOTTI L., BALDISSERA E., DAGNA L.

Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del Lavoro. Valutare l'efficacia e la sicurezza di una terapia di mantenimento con tocilizumab (TCZ) a bassa dose nei pazienti con arterite a cellule giganti (ACG) che hanno raggiunto la remissione dopo un anno di terapia standard.

Metodi. Sono stati arruolati prospetticamente pazienti affetti da ACG, eleggibili per terapia con TCZ secondo le raccomandazioni EULAR 2018, in remissione dopo un anno di terapia con TCZ settimanale. TCZ è stato somministrato ogni due settimane (q2w) per altri 12 mesi e infine sospeso. I pazienti sono stati valutati ogni 4 mesi durante la terapia con TCZ, e 1 e 6 mesi dopo la sospensione della terapia. Nei pazienti con coinvolgimento dei vasi extracraniali al basale, una PET è stata eseguita 12 e 24 mesi dopo l'inizio di TCZ. Endpoint primario: sopravvivenza libera da recidiva al mese 6 dalla sospensione di TCZ. Endpoint secondari: sopravvivenza libera da recidiva in corso di TCZ; risposta PET; incidenza di eventi avversi.

Risultati. Sono stati arruolati 23 pazienti (15 donne, 65%; età media 69.8±8.6 anni). Le caratteristiche di malattia sono elencate nella Tabella I Le ragioni dell'inizio di TCZ sono state: recidiva di malattia (n=14); persistenza di malattia attiva (n=5); eventi avversi steroide-correlati (n=4). All'avvio di TCZ, la durata mediana di malattia era 7 (range interquartile [IQR], 3-16) mesi, la proteina C-reattiva era 13 (IQR, 5-25) mg/L, la dose giornaliera di prednisone (PDN) era 15 (IQR,

Tabella I

	Diagnosi, n=23 n (%)	TCZ start, n=23 n (%)
Cefalea	20 (87)	8 (35)
Parestesie cuoio capelluto	12 (52)	6 (26)
Claudicatio mandibolare	13 (57)	2 (9)
Manifestazioni visive	6 (26)	0 (0)
Polimialgia reumatica	12 (52)	2 (9)
Sintomi costituzionali	17 (74)	9 (39)
Vasculite attiva in PET	15 (65)	10 (59)
Valori di PCR (mg/L), media±SD	80 ± 50	16 ± 14
Modalità di diagnosi		
Ecografia vascolare	8 (35)	-
Biopsia arteria temporale	4 (17)	-
PET	15 (65)	14 (61)

13.5-27.5) mg; 2 pazienti erano in trattamento con methotrexate (MTX); 14 pazienti (59%) avevano segni di coinvolgimento extracraniale in PET. Alla riduzione di TCZ a q2w, 2 pazienti erano in terapia steroidea (PDN 5 e 2.5 mg, rispettivamente); in 3 pazienti è stato aggiunto MTX: per recidiva di malattia (n=2), per persistenza di coinvolgimento extracraniale in PET (n=1). Tutti i pazienti hanno completato i 24 mesi di terapia con TCZ. In questi 24 mesi sono state registrate 6 recidive di malattia: 4 in corso di TCZ settimanale e 2 in corso di TCZ q2w. Tali recidive sono state tutte gestite incrementando o introducendo PDN e, in 2 casi, aggiungendo MTX. Alla sospensione di TCZ, nessun paziente era in PDN e 4 pazienti erano in MTX. Un paziente aveva persistenza di infiammazione extracraniale in PET a 12 mesi e nessun paziente a 24 mesi. Gli eventi avversi sono stati: neutropenia lieve (n=2), neutropenia grave (n=1), trombosi venosa profonda (n=1) in TCZ settimanale; neutropenia lieve (n=1), riattivazione di varicella zoster (n=1) in TCZ q2w. Un mese dopo la sospensione di TCZ, tutti i pazienti erano in remissione clinica. Nei sei mesi dopo la sospensione di TCZ, in 5 pazienti (22%) si è verificata una recidiva di malattia (craniale, n=2, sistemica, n=2, polimialgica, n=1), gestita con successo in tutti i casi con reintroduzione di TCZ settimanale; in 3 pazienti è stato associato un ciclo di PDN.

Conclusioni. In questo studio proof-of-concept, il mantenimento con TCZ a basso dosaggio in pazienti con ACG ha garantito un eccellente controllo di malattia, mantenuto nella maggior parte dei pazienti dopo la sospensione della terapia. Un follow-up più lungo e una replica in coorti più ampie sono necessari.

FOCUS SULLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME DI BEHÇET

PADULA M.C. [2], PADULA A.A. [2], LASCARO N. [2], PITOTTI G. [1], D'ANGELO S. [2], LECCESE P. [2]

[1]Ricercatore Indipendente, Roma; [2]Istituto Reumatologico Lucania (IReL) Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza

Scopo del lavoro. La sindrome di Behçet (BS) si manifesta durante l'età fertile, la relazione tra fertilità, gravidanza e malattia è stata attenzionata da parte della letteratura scientifica, in quanto il reprogramming immunometabolico che caratterizza la gravidanza in caso di malattie autoinfiammatorie e/o autoimmuni può influenzare il decorso di malattia e gli outcome della gestazione stessa [1-3]. L'obiettivo del presente studio è quello di analizzare la relazione tra BS e gravidanza, indagando sia la prevalenza e le caratteristiche cliniche delle riacutizzazioni di malattia durante la gestazione, sia gli esiti avversi della gravidanza in un'ampia coorte di pazienti italiane affette da BS.

Materiali e Metodi. Il presente studio retrospettivo è stato condotto su una coorte di pazienti affette da BS secondo i criteri dell'International Study Group for Behçet (ISG), afferenti al nostro centro da Gennaio 2000 a Marzo 2019. Abbiamo estrapolato dal database le pazienti che hanno avuto gravidanze e raccolto dati relativi a: età materna, infertilità, flares di malattia durante e dopo la gravidanza, complicazioni materne e neonatali postpartum (fino a 6 mesi dopo la gravidanza).

Risultati. Le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di pazienti analizzate sono riportate in tabella 1. Abbiamo estrapolato dal database generale 117 donne e studiato 153 gravidanze in 96/117 donne (età media all'esordio della malattia: 23.1±13.1 anni, età media alla diagnosi: 33.3±12.6 anni; età media al concepimento: 33.8±3.1 anni). 21 donne non hanno avuto gravidanze, per 5 pazienti è stata posta diagnosi di infertilità; la maggior parte delle gravidanze sono state spontanee (145/153; 94.8%), 8/153 (5.2%) da procreazione medicalmente assistita (PMA). 3 pazienti avevano malattia attiva (ulcere orali) al momento del concepimento (aftosi orale). Per 25/153 (16.3%) gravidanze sono stati osservati flares di malattia durante la gestazione, prevalentemente di tipo mucocutaneo (ulcere orali e genitali, eritema nodoso) ed articolare (artralgia e artrite). Dopo la gravidanza sono stati osservati 27/153 (17.6%) casi di riacutizzazione di malattia, con impegno mucocutaneo (ulcere orali e genitali, eritema nodoso) ed articolare (artralgia e artrite), oltre ad uveite anteriore. Aborti spontanei, parto pretermine, pre-eclampsia ed eclampsia sono stati osservati rispettivamente in 27/153 gravidanze (17.6%), 19/153 (12.4%), 6/153 (3.9%) e 2/153 (1.3%). Non sono stati osservati casi di complicanze o morte neonatali.

Conclusioni. I risultati del presente studio sottolineano che, in caso di BS: a) i sintomi di malattia non sembrano peggiorare nel corso della gravidanza e b) la gravidanza non sembra essere associata con un aumento di complicanze gestazionali e outcome negativi materno-fetali. Tuttavia, in considerazione dei potenziali eventi avversi, soprattutto di tipo vascolare, è necessario un follow-up approfondito della gravidanza al fine di ridurre al minimo i rischi per la madre e il feto.

BIBLIOGRAFIA

1. Padula MC, et al. doi: 10.1016/j.molimm.2019.11.005.
2 Leccese P, et al. doi: 10.1080/03009742.2021.1885735.
3. Merlino G, et al. doi: 10.23736/S0026-4784.20.04564-5.

EFFETTI COLLATERALI DEI GLUCOCORTICOIDI IN ARTERITE GIGANTOCELLULARE: APPLICAZIONE DEL GLUCOCORTICOID TOXICITY INDEX IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI 140 PAZIENTI

REGOLA F., MORA J., ANDREOLI L., FRANCESCHINI F., TONIATI P.

U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del Lavoro. La terapia con glucocorticoidi (GC) rappresenta il gold standard nell'Arterite Gigantocellulare (GCA) ma è associata allo sviluppo di effetti collaterali (EC). Lo scopo di questo studio è analizzare la dose cumulativa di GC in GCA e il rischio di sviluppare EC, validando il Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) (1,2) in una coorte real-life di pazienti.

Materiali e Metodi. È stato effettuato uno studio retrospettivo su 140 pazienti consecutivi con diagnosi di GCA. I criteri di inclusione prevedevano un'età maggiore di 50 anni, la positività ai criteri 1990 ACR per GCA e/o l'evidenza di una vasculite dei grossi vasi a una FDG-PET/TC.

Risultati: L'età mediana (IQR) alla diagnosi era 74 (67-79); 97 pazienti erano donne (69%), 43 uomini (31%). In base all'interessamento vascolare i pazienti sono stati classificati in solo interessamento craniale (C-GCA, n: 91), solo dei grandi vasi (LV-GCA, n:21) e sia craniale che dei grandi vasi (LV-C-GCA, n:28). 50 (36%) pazienti sono stati trattati con solo GC, 44 (31%) con GC+methotrexate (MTX), 46 (33%) con GC+tocilizumab (in 20 casi TCZ è stato avviato entro 3 mesi dalla diagnosi: coorte early-TCZ, in 26 casi dopo almeno 3 mesi: late-TCZ). Durante il follow-up 57 (41%) pazienti hanno presentato almeno una recidiva di malattia. Nel gruppo GC sono state descritte 22 recidive in 18 pazienti, nel gruppo MTX 33 recidive in 25 pazienti (15 recidive prima dell'avvio di MTX e 18 dopo), nel gruppo early-TCZ nessuna recidiva, nel gruppo late-TCZ 21 recidive in 14 pazienti (17 recidive prima dell'avvio di TCZ e 4 dopo). La dose cumulativa di GC dopo 1 e 5 anni era rispettivamente di 7.9 (6.3-9.8) gr e 16.5 (13.8-18.9) gr nel gruppo GC, 8.7 (5.9-10.0) gr e 16.5 (13.2-20.7) gr nel gruppo MTX, 7.1 (5.5-8.0) gr e 13.3 (12.8-13.7) gr nel gruppo early-TCZ, 7.7 (6.2-11.1) gr e 19.7 (12.2-23.8) gr nel gruppo late-TCZ. L'88% dei pazienti ha sviluppato almeno un EC da GC e gli EC più frequenti sono risultati essere ipertensione e infezioni. Il GTI-CWS (Cumulative Worsening Score) dopo 1 anno è risultato pari a 65 (20-137) in GC, 63 (10-95) in MTX, 51 (33-116) in TCZ-early, 44 (0-91) in TCZ-late. Il GTI-CWS dopo 5 anni è risultato pari a 219 (118-240) in GC, 137 (65-206) in MTX, 147 (146-147) in TCZ-early, 200 (121-231) in TCZ-late. È stata infine trovata una correlazione fra GTI-CWS e dose cumulativa di GC (dopo 5 anni: r: 0.295, p: 0.026).

Conclusioni. La terapia cronica con GC è associata ad un alto rischio di sviluppare comorbilità. Il GTI ha dimostrato di essere un indice efficace per valutare la tossicità indotta da GC e di correlare con la dose cumulativa di GC. TCZ ha confermato la sua efficacia nel ridurre il rischio di recidiva, sia nel gruppo early che late. TCZ ha inoltre dimostrato per la prima volta in una coorte real-life un effetto steroido-risparmiatore, con una riduzione del 19% della dose cumulativa di GC e una riduzione del 33% del GTI-CWS in 5 anni (confrontando i gruppi GC e early-TCZ).

BIBLIOGRAFIA

1. Glucocorticoid Toxicity Index (©2016, 2018. Massachusetts General Hospital. All rights reserved).
2 Miloslavsky EM, et al. Ann Rheum Dis. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210002.

COMUNICAZIONI ORALI:
FIBROMIALGIA

Moderatori: M. Bentivegna (Ragusa), *M. Colaci* (Catania)

FIBROMIALGIA SEVERA: SINERGIA DI MECCANISMI DI SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE DEL DOLORE?
A. Capacci, A. Ortolan, P. Rubortone, G. Calabrese, A. Zoli, M.A. D'Agostino
Roma

DIFFERENZE DI GENERE NEL REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (FIQR): STUDIO PILOTA
M. Favretti, G. Dolcini, C. Gioia, F. Conti, M. Di Franco
Roma

INSONNIA NELLA FIBROMIALGIA: RELAZIONE CON SEVERITÀ DI MALATTIA E DISTURBI MENTALI ASSOCIATI
G. Fontana, F. Franceschini, A. Scalvini, C. Tomasi, R. Gorla
Brescia

UN NUOVO QUESTIONARIO MULTIDIMENSIONALE PER MONITORARE LA FIBROMIALGIA GIOVANILE E IDENTIFICARE I FATTORI CHE INFLUENZANO IL DECORSO DELLA MALATTIA
C. Malattia[1], C. Lavarello[1], M. Gattorno[1], A. Alongi[2], E. Pescio[1], A. Ronchetti[1]
[1]Genova, [2]Palermo

FIBROMIALGIA SEVERA: SINERGIA DI MECCANISMI DI SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE DEL DOLORE?

CAPACCI A. [1], ORTOLAN A. [1], RUBORTONE P. [1], CALABRESE G. [1], ZOLI A. [1], D'AGOSTINO M.A. [2]

[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

Background. La Fibromialgia (FM) è una delle cause più comuni di dolore cronico diffuso e rientra tra le sindromi da sensibilizzazione centrale essendo caratterizzata da un variegato spettro di sintomi. Lo spettro delle manifestazioni varia da sintomi moderati a forme severe.

Scopo. Valutare la presenza di fattori predittivi di severità di malattia e valutare quali manifestazioni

Tabella - Caratteristiche basali della popolazione di pazienti con fibromialgia

	FIQR<=65	FIQR>65	p
	81	106	
Età, media (SD)	48.9(13.2)	47.78 (10.6)	0.23
Maschi	11 (13)	6 (6)	0.06
Durata malattia, media (SD)	7.6(8.5)	8.0(7.3)	0.20
BMI, media (SD)	26.2 (4.2)	25.7 (4.7)	0.46
WPI, media (SD)	**10.3 (4.8)**	**13.7 (4.1)**	**<0.001**
SSS, media (SD)	**7.4 (2.3)**	**10.1(1.6)**	**<0.001**
WPI-SSS, media (SD)	**17.8 (5.9)**	**23.5 (5.0)**	**<0.001**
Scolarità			
Licenza media	8 (14)	17 (22)	0.47
Diploma scuola superiore	38 (67)	45 (59)	
Laurea	11 (19)	14 (18)	
Fumatori attivi	12 (16)	26(28)	0.08
Stress	22 (31)	23 (34)	0.64
Coniugato/a	40 (63)	53 (65)	0.34
Gravidanze*	37 (61)	50 (67)	0.53
Aborti*	12 (21)	19 (22)	0.91
Alterazioni alvo	**34 (42)**	**61 (59)**	**0.024**
Colon irritabile	**27 (33)**	**51 (49)**	**0.032**
Alterazioni sonno	81 (91)	105 (96)	0.16
Astenia	72 (89)	54 (89)	0.89
Xerostomia o xeroftalmia	24 (30)	42 (42)	0.08
Alterazioni ciclo mestruale e/o endometriosi*	**7 (10)**	**18 (20)**	**0.006**
Cefalea>4 episodi mese	**37 (48)**	**70 (67)**	**0.009**
Depressione	**30 (42)**	**76 (77)**	**<0.001**
Antidepressivi	**24 (31)**	**49 (45)**	**0.022**
Anticonvulsivanti	11(17)	21(23)	0.33
Miorilassanti	21(31)	29(32)	0.85
Cannabis	1(1)	4(4)	0.29
Oppioidi	5 (6)	11(11)	0.21
Estroprogestinici*	3 (4)	7(7)	0.45
Analgesici	**16 (20)**	**39 (38)**	**0.012**
Attività física aerobica	3(4)	11 (11)	0.08
Yoga	0(0)	2(2)	0.21
Pilates	**1(1)**	**8 (8)**	**0.046**
Terapia cognitivo comportamentale	**1(1)**	**11 (11)**	**0.011**

Dati espressi come frequenza (percentuale) se non altrimenti specificato

*Variabili calcolate solo per soggetti di sesso femminile

cliniche sono più associate a un fenotipo più severo.

Metodi. Studio trasversale che ha arruolato in maniera consecutiva 187 pazienti affetti da FM secondo i criteri ACR (1), che hanno effettuato una visita presso l'ambulatorio dedicato del nostro centro nel 2020-2022. Per ogni paziente sono stati raccolti le manifestazioni cliniche, le caratteristiche demografiche, il livello d'istruzione, lo stile di vita, i parametri clinici, e i PROs quali: l'Italian-Fibromyalgia impact questionnaire (FIQR), il Widespread Pain Index (WPI) e la Symptom Severity Scale (SSS) rispettivamente (2).

Per ogni paziente è stato registrato il concomitante schema terapeutico in atto al momento dell'arruolamento.

Le variabili categoriali e continue sono state confrontate con statistica descrittiva (Chi quadro/test di Fisher e test di Mann-Whitney) tra pazienti con FIQR<=65 e FIQR>65. Successivamente è stata condotta un'analisi di regressione logistica avente come variabile esplicativa il FIQR>65. Dapprima è stata effettuata un'analisi univariata, dalla quale sono state selezionate le variabili indipendenti associate all'outcome con una $p<0.1$.

Inoltre, sono state prese in considerazioni anche variabili indipendenti considerate importanti per l'interpretazione del FIQR sulla base dei dati di letteratura, come in sesso e la durata di malattia. Queste variabili sono state inserite come predittori in un successivo modello di analisi multivariata. Valori di $p<0.05$ sono stati considerati come significativi.

Risultati. Nella popolazione di pazienti con FIQR>65 (malattia severa), rispetto a quelli con FIQR <=65, abbiamo notato una maggiore frequenza di: alterazioni dell'alvo/sintomi da colon irritabile, alterazioni del ciclo mestruale e/o endometriosi, cefalea e depressione (Tabella). All'analisi univariata, le variabili associate a FIQR>65 con una $p<0.1$ erano: sesso maschile (OR 0.38; 95%CI 0.13-1.08), fumo attivo (OR 1.97; 95%CI 0.92- 4.25), depressione (OR 4.95; 95%CI 2.32-8.76), alterazioni dell'alvo (OR 1.96; 95%CI 1.09-3.53), sindrome sicca (1.71; 95%CI 0.92-3.20), cefalea>4episodi/mese (OR 2.22; 95%CI 1.21-4.08). Nel modello multivariato, le variabili indipendentemente associate a FIQR>65 erano depressione (OR 4.95; 95%CI 2.36-10.39) e cefalea >4episodi/mese (OR 2.28; 95%CI 1.11-4.70).

Conclusione. I pazienti con FM severa, appaiono essere un subset caratterizzato da cefalea, depressione, sintomi da colon irritabile, dismenorrea che sono sintomi tipici delle sindromi da sensibilizzazione centrale, suggerendo che in questi pazienti si è probabilmente innescato un meccanismo di sensibilizzazione centrale del dolore che contribuisce a mantenere l'attività di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolf F, et al. Arthritis Rheum 1990.
2. Salaffi F, et al. Clin Exp Rheumatol. 2018.

DIFFERENZE DI GENERE NEL REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (FIQR): STUDIO PILOTA

FAVRETTI M., DOLCINI G., GIOIA C., CONTI F., DI FRANCO M.

Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. La fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso e sintomi sistemici quali astenia, alterazioni del sonno e disturbi cognitivi. La prevalenza è maggiore nel sesso femminile, ma la revisione dei criteri diagnostici (ACR 2016) con l'eliminazione dei tender points hanno ridotto le differenze di prevalenza e il rapporto attuale (femmine:maschi) è di circa 3:1. Nonostante negli ultimi anni siano stati condotti studi sulle differenze di genere nella FM, la valutazione della severità di malattia viene effettuata mediante questionari, quali il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), destinati soprattutto a pazienti di sesso femminile e validati su un campione che non rispecchia l'attuale rapporto di prevalenza. Scopo di questo studio è stato valutare eventuali bias di genere nelle 21 domande che compongono il FIQR analizzando una coorte omogenea per età e durata di malattia di pazienti affetti da FM.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi di sesso maschile e femminile affetti da FM (criteri ACR 2016) con età e durata di malattia sovrapponibili. Per ogni paziente sono stati registrati dati demografici (Body Mass Index, stato civile, grado di educazione) e scale sintomatologiche (Widespread Pain Index, Symptoms Severity Scale). A tutti i pazienti è stato somministrato il FIQR calcolando il punteggio totale e dei tre domini (funzione fisica, impatto generale e sintomi).

Risultati. La tabella I riporta dati demografici e indici clinimetrici dei 68 pazienti arruolati (34 M, 34 F). Dall'analisi univariata dei punteggi del FIQR è emerso che, sia il punteggio totale (p=0.036) che il punteggio del dominio di funzione fisica (p=0.002) erano significativamente più alti nel sesso femminile (Figura 1). Non sono emerse differenze nei punteggi dei domini di impatto generale e sintomi (Tabella II). Tra le 21 domande che compongono

Tabella I - Dati demografici e indici clinimetrici della popolazione studiata.

Caratteristiche della popolazione	Media±DS
Età	44.9 (11.7)
BMI	24.7 (5.2)
Grado d'istruzione	
Licenza media/Diploma superiore n (%)	45 (71.4)
Laurea n (%)	18 (28.6)
Stato civile	
Nubile/Celibe n (%)	37 (57.8)
Sposato/a n (%)	24 (37.5)
Separato/a n (%)	3 (4.7)
WPI	10.9 (4.8)
SSS	8.1 (2.3)
FIQR *totale*	65.9 (18.5)
FIQR *physical function*	17.9 (6.9)
FIQR *overall impact*	13.4 (5.0)
FIQR *symptoms*	34.7 (8.9)

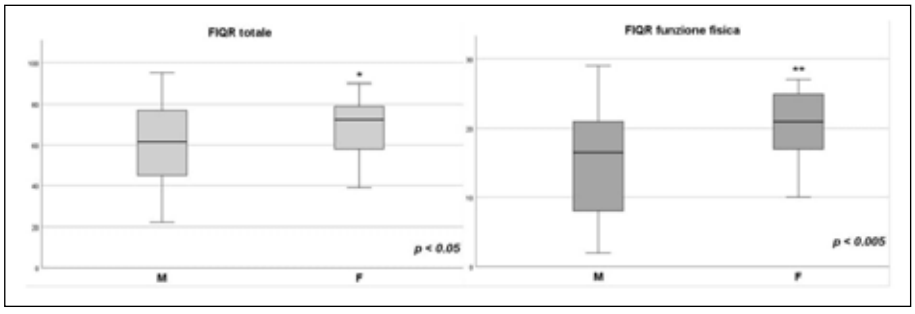


Figura 1 - Box Plot dei valori di FIQR (totale) e FIQR (funzione fisica) nel sesso maschile (M) e femminile (F).

Tabella II - Analisi univariata del punteggio totale, dei domini e delle domande del FIQR in base al genere.

FIQR	M (34)	F (34)	*p-value*
Totale	60.8 (20.9)	71.1 (14.4)	**.036**
Funzionalità fisica	15.5 (7.9)	20.4 (4.7)	**.002**
Impatto generale	12.6 (5.7)	14.2 (4.3)	*.266*
Sintomi	32.8 (10.3)	36.6 (7.0)	*.080*
Spazzolare i capelli	2.5 (3.3)	4.5 (2.8)	**.008**
Camminare 20 minuti	5.8 (3.4)	7.2 (2.6)	**.047**
Preparare i pasti	4.4 (3.4)	5.5 (2.4)	*.081*
Passare l'aspirapolvere	5.3 (3.6)	7.5 (2.3)	**.003**
Sollevare borse della spesa	6.7 (2.7)	8.3 (1.5)	**.003**
Salire un piano di scale	5.1 (3.8)	6.9 (2.4)	**.023**
Cambiare le lenzuola	4.7 (3.6)	7.2 (2.5)	**<.001**
Seduto su una sedia 45 minuti	6.5 (3.2)	7.0 (2.3)	*.646*
Andare a fare la spesa	5.1 (3.2)	6.9 (2.2)	**.006**
Impatto sulla vita quotidiana	6.3 (3.0)	7.1 (2.5)	*.223*
Influenza dei sintomi	6.2 (3.0)	7.0 (2.4)	*.347*
Livello di dolore	7.1 (2.5)	8.0 (1.0)	*.191*
Livello di stanchezza	7.7 (2.0)	8.5 (1.3)	*.100*
Livello di rigidità	7.4 (2.6)	8.1 (1.6)	*.477*
Qualità del sonno	7.0 (2.5)	7.4 (2.4)	*.482*
Grado di depressione	5.2 (3.0)	5.7 (2.6)	*.258*
Problemi di memoria	5.3 (3.4)	6.5 (2.7)	*.095*
Grado di ansia	6.4 (2.6)	6.2 (3.0)	*.939*
Livello di dolorabilità	6.7 (3.0)	7.8 (1.6)	*.249*
Disturbi dell'equilibrio	5.3 (3.4)	6.3 (2.9)	*.241*
Sensibilità a rumori, luci, odori e freddo	6.6 (2.2)	7.8 (1.5)	**.008**

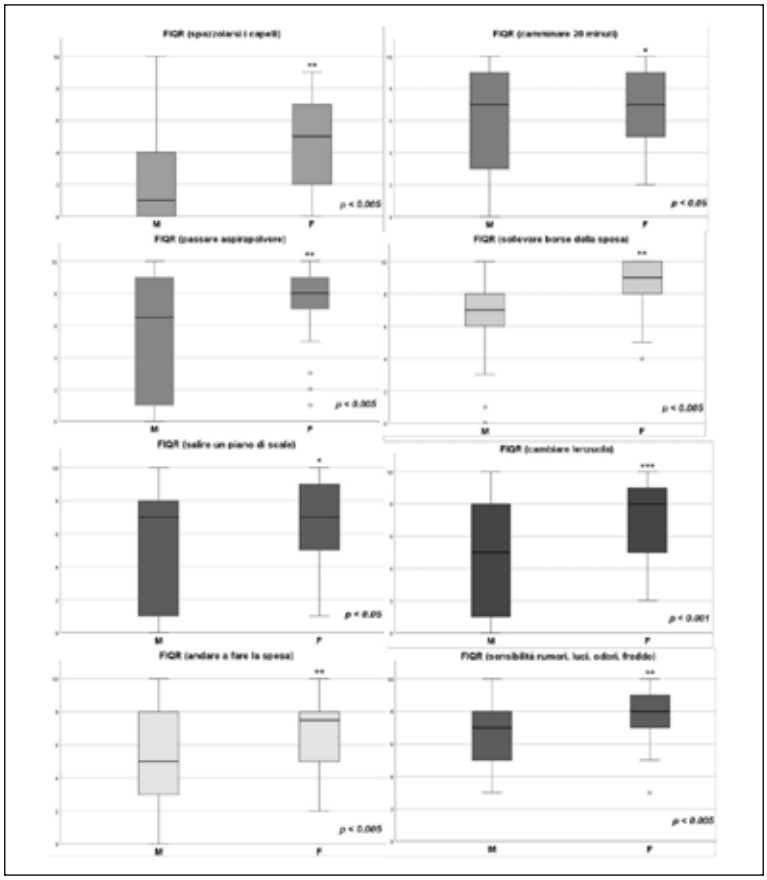


Figura 2 - Box Plot dei valori delle domande FIQRl, FIQR2, FIQR4, FIQRS, FIQR6, FIQR7, FIQR9, FIQR21 nel sesso maschile (M) e femminile (F).

il FIQR sono emersi punteggi statisticamente più alti nel sesso femminile nelle risposte FIQR1 (spazzolare i capelli) (p=0.008), FIQR2 (camminare 20 minuti) (p=0.047), FIQR4 (passare l'aspirapolvere) (p=0.003), FIQR5 (sollevare borse della spesa) (p=0.003), FIQR6 (salire un piano di scale) (p=0.023), FIQR7 (cambiare lenzuola) (p<0.001), FIQR 9 (fare la spesa) (p=0.006), e FIQR21 (sensibilità a rumori, luci, odori, freddo) (p=0.008) (Figura 2).

Conclusioni. In base ai risultati del nostro studio è possibile affermare che pazienti di sesso femminile ottengono punteggi statisticamente più alti nel punteggio totale del FIQR e, in particolare, nel dominio della funzione fisica. L'analisi delle singole domande ha confermato che i punteggi significativamente più alti vengono ottenuti nelle domande che compongono quest'ultimo dominio. Tali risultati preliminari suggeriscono che l'utilizzo del FIQR come strumento di valutazione della severità di malattia sottostimi l'impatto della FM sulle attività della vita quotidiana nel sesso maschile. Per poter confermare tali risultati è necessario ampliare la casistica, ma sembra ragionevole concludere che sia necessario diversificare la valutazione dell'impatto della malattia tenendo conto delle differenze di genere.

INSONNIA NELLA FIBROMIALGIA: RELAZIONE CON SEVERITÀ DI MALATTIA E DISTURBI MENTALI ASSOCIATI

FONTANA G. [1], SCALVINI A. [2], TOMASI C. [2], FRANCESCHINI F. [1], GORLA R. [2]

[1]U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; [2]U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo del Lavoro. La fibromialgia (FM) è una comune causa di dolore cronico diffuso e può associarsi ad astenia, sintomi somatici, disturbi depressivo-ansiosi e alterazioni del sonno. Nella pratica clinica spesso si riscontra insonnia nelle pazienti affette da FM: un sonno disturbato e non ristoratore è infatti centrale nella patogenesi di questa sindrome. Obiettivo dello studio è verificare l'influenza dell'insonnia sulla severità della FM, dei disturbi depressivi e d'ansia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 137 pazienti adulti, affetti da FM secondo i criteri ACR 2016, seguiti da un unico centro reumatologico, soci di un'associazione dei malati reumatici ed iscritti al registro SIR della FM. I dati clinico/anamnestici sono stati ricavati da questionari compilati dai pazienti tra novembre 2021 e marzo 2022: Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R), Fibromyalgia Assessment Status 2019 modified (FASm), Polysymptomatic Distress Scale (PDS), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y1/Y2), Self-rating Depression Scale (Zung) e Insomnia Severity Index (ISI). I pazienti hanno compilato un questionario di un'associazione di malati reumatici per rilevare la percezione soggettiva dell'impatto della sindrome sulla qualità di vita.

Al fine di valutare la relazione tra gravità dell'insonnia e severità della FM e dei disturbi ansioso-depressivi, i pazienti sono stati divisi in due gruppi (ISI≥15 e ISI <15) e confrontati per i punteggi PDS, FIQ-R, FASm, STAI-Y1 e Y2, Zung e il ritardo diagnostico.

È stata eseguita l'analisi descrittiva delle variabili e l'analisi inferenziale non-parametrica con test di Mann-Whitney, Chi-quadro di Pearson e test esatto di Fisher tramite il software IBM-SPSS®. I risultati sono stati testati al livello di significatività α del 5%.

Risultati. Sono stati valutati i questionari di 137 pazienti (136 donne e 1 uomo), le cui caratteristiche clinico/demografiche sono riportate in tabella I.

Dall'analisi emerge che il 96% (128/134) dichiara la presenza di disturbi del sonno, presenti da oltre 2 anni nel 93% dei casi, e che si manifestano come insonnia precoce nel 30% e come frammentazione del sonno nel 70%, con una media di 4,2 ore continuative di sonno per notte (range: 2 - 8 ore).

Nella tabella II è descritta la distribuzione dei pazienti secondo l'ISI: all'aumentare della gravità

Tabella I - Caratteristiche clinico/demografiche dei pazienti.

	Media	Mediana	Range
Età al momento della compilazione questionari (anni)	49,9	50	22-80
Età d'esordio FM (anni)	33,8	25	7-60
Età alla diagnosi FM (anni)	42,3	44	10-72
Durata di FM (anni)	15,1	12	0-42
Ritardo diagnostico FM (anni)	8,4	5	0-25
PDS	21,5	22	8-31
FIQ-R	61,4	62	9-98
FASm	27,2	28	8-39
STAI-Y1	54,5	55	23-80
STAI-Y2	52,4	54	24-79
Zung	50,1	52	24-72
ISI	16,4	17	2-28

Tabella II - Relazione tra gravità ISI e media di ore continuative di sonno per notte.

Gravità ISI	% pazienti	Media ore di sonno continuative per notte
Insonnia clinica grave (22-28)	22,6%	3,5
Insonnia clinica di media gravità (15-21)	41,6%	3,7
Insonnia al di sotto della soglia clinica (8-14)	27,8%	4,9
Assenza di insonnia clinicamente significativa (0-7)	8%	5,5

Tabella III - Relazione tra gravità insonnia e severità FM, depressioni e disturbi d'ansia.

ISI		PDS	FIQ-R	FASm	ZUNG	STAI-Y1	STAI-Y2	Ritardo diagnostico FM (anni)
ISI <15	N	49	49	49	49	49	49	48
	Media	19,53	51,82	23,20	45,12	48,35	47,43	8,15
	Mediana	20,00	50,00	24,00	46,00	50,00	48,00	4,50
	Minimo	8	9	8	25	23	24	0
	Massimo	30	89	38	61	76	71	35
ISI ≥ 15	N	88	88	88	88	88	87	87
	Media	22,61	66,68	29,43	52,83	58,00	55,21	8,60
	Mediana	23,00	68,50	30,50	54,00	59,00	56,00	6,00
	Minimo	11	21	15	24	28	24	0
	Massimo	31	98	39	72	80	79	32
Totale	N	137	137	137	137	137	136	135

Tabelle di contingenza.

Tabella IV	PDS			
ISI	≤20	>20	Totale	
ISI <15	25	24	49	p-value = 0.027
ISI ≥ 15	28	60	88	Rischio = 2.232
Totale	53	84	137	

Tabella V	FIQ-R			
ISI	≤63	>63	Totale	
ISI <15	37	12	49	p-value < 0.05
ISI ≥ 15	34	54	88	Rischio = 4.897
Totale	71	66	137	

Tabella VI	FASm			
ISI	≤28	>28	Totale	
ISI <15	39	10	49	p-value < 0.05
ISI ≥ 15	36	52	88	Rischio = 5.633
Totale	75	62	137	

Tabella VII	Zung			
ISI	<56	≥56	Totale	
ISI <15	44	5	49	p-value < 0.05
ISI ≥ 15	56	32	88	Rischio = 5.029
Totale	100	37	137	

Tabella VIII	STAI-Y1			
ISI	<60	≥60	Totale	
ISI <15	43	6	49	p-value < 0.05
ISI ≥ 15	48	40	88	Rischio = 5.972
Totale	91	46	137	

Tabella IX	STAI-Y2			
ISI	<60	≥60	Totale	
ISI <15	42	7	49	p-value = 0.022
ISI ≥ 15	59	28	87	Rischio = 2.847
Totale	101	35	136	

Tabella X	Ritardo diagnostico FM			
ISI	≤2 anni	>2 anni	Totale	
ISI <15	13	35	48	p-value = 0.537
ISI ≥ 15	28	59	87	Rischio = 0.783
Totale	41	94	135	

dell'insonnia si riduce la media di ore di sonno continuative per notte.

I pazienti con ISI≥15 presentano punteggi più elevati nei questionari PDS (p-value 0,001), FIQ-R (p<0,05), FASm (p<0,05), Zung (p<0,05) e STAI-Y1 e Y2 (p<0,05), mentre non emergono differenze statisticamente significative per il ritardo diagnostico maggiore di 2 anni (p 0,93) (vedasi tabelle 3-10).

Conclusioni. Lo studio dimostra che l'insonnia è frequente nei pazienti con FM e si manifesta in prevalenza come frammentazione del sonno. L'insonnia grave-moderata si associa ad una maggiore attività di FM (PDS), un più alto grado di disabilità (FIQ-R) ed una maggiore gravità di FM (FASm), nonché un maggiore grado di depressione (Zung) e di ansia di tratto e di stato (STAI-Y1 e Y2). L'insonnia si correla quindi ad una riduzione della qualità di vita dei pazienti con FM.

UN NUOVO QUESTIONARIO MULTIDIMENSIONALE PER MONITORARE LA FIBROMIALGIA GIOVANILE E IDENTIFICARE I FATTORI CHE INFLUENZANO IL DECORSO DELLA MALATTIA.

LAVARELLO C. [1], ALONGI A. [2], PESCIO E. [3], RONCHETTI A. [4], GATTORNO M. [1], MALATTIA C. [1]

[1]U.O.C. Clinica pediatrica e Reumatologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa; [2]Dipartimento di Pediatria, ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli, Palermo; [3]UO Psicologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [4]UO Fisiatria IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Scopo Del Lavoro. La Fibromialgia Giovanile (FMG) è una patologia potenzialmente invalidante caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso, astenia, disturbi di concentrazione/memoria, disturbi del sonno e dell'umore. Il trattamento si basa sull'esercizio fisico di tipo aerobico, sulla terapia cognitivo comportamentale e, quando indicato, sull'impiego di farmaci. Ad oggi esistono poche evidenze sull'efficacia del trattamento in quanto non sono ancora state validate misure di outcome per la FMG. Il "Juvenile Fibromyalgia Multidimensional Assessment Report" (J-FiMAR) è un questionario che valuta la severità dei sintomi correlati alla FMG, la qualità della vita e la capacità funzionale. Gli scopi del presente studio sono:

1) valutare la capacità del J-FiMAR di monitorare il decorso della malattia;
2) identificare i fattori che ne influenzano il decorso e i predittori di efficacia del trattamento.

Materiali E Metodi. Abbiamo incluso pazienti seguiti presso il nostro centro tra il 2018 e il 2021 a cui è stato somministrato ogni 3-6 mesi il J-FiMAR; ad ogni controllo venivano registrati il giudizio globale del paziente e del medico dello stato di malattia (PGA e PhGA) e le terapie in atto. La concordanza tra PGA e PhGA è stata valutata mediante il coefficiente di correlazione di concordanza (CCC). Le correlazioni tra PGA e PhGA, sintomi, qualità della vita e capacità funzionale sono state testate mediante correlazioni di Spearman e networks di correlazione parziale. I modelli di regressione logistica sono stati utilizzati per valutare l'effetto del trattamento sul decorso della malattia e per identificare i predittori della sua efficacia.

Risultati. Abbiamo incluso 51 pazienti (44 femmine; durata media della malattia 1,8 anni). I pazienti eseguivano regolarmente attività fisica di tipo aerobico in 83/194 (43%) visite di follow-up; in 70/194 visite i pazienti stavano assumendo terapia farmacologica. La concordanza tra PGA e PhGA è risultata modesta (CCC 0.60, 95%Cl 0.53-0.67). Il PGA correlava con il dolore muscoloscheletrico (r=0.68, 95%Cl 0.59 -0.76) e l'astenia (r=0,62, 95%Cl 0,52-0,71). In base ai networks di correlazione parziale l'astenia influenza la severità di altri sintomi tra cui i disturbi del sonno e la il dolore muscoloschletrico. 29/51 (56,8%) pazienti hanno risposto al trattamento secondo il giudizio del medico. L'esercizio fisico di tipo aerobico è risultato il miglior predittore di efficacia del trattamento (OR 5.69, 95% Cl 1.07- 30.33, p = 0.042). Un punteggio elevato dei disturbi cognitivi alla valutazione basale risultava associato a una scarsa risposta al trattamento (OR 0.64, 95% Cl 0.43-0,95, p=0,027).

Conclusioni. Il J-FiMAR è un valido strumento per il monitoraggio della FMG. Dolore e astenia sono i sintomi principali che influenzano la PGA. I nostri risultati dimostrano che l'esercizio fisico è uno dei principali capisaldi nel trattamento della FMG e l'importanza di affrontare i disturbi cognitivi nei pazienti con FMG.

COMUNICAZIONI ORALI:
SINDROME DI SJÖGREN, SCLERODERMIA

Moderatori: A. Manfredi (Milano), *R. Priori* (Roma)

ESPRESSIONE DELLA B2-MICROGLOBULINA NELL'EPITELIO GHIANDOLARE DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN

E. Simoncelli, S. Colafrancesco, C. Barbati, G. Buoncuore, R. Izzo, F. Conti, R. Priori
Roma

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN: PREVALENZA, INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

G. La Rocca, S. Fonzetti, C. Baldini, M. Mosca, I. Navarro, G. Fulvio, C. Romei, F. Ferro, E. Elefante
Pisa

ESPRESSIONE DI MICRORNA-155 NEL TESSUTO DI GHIANDOLE SALIVARI MINORI IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: CORRELAZIONE CON LE CARATTERISTICHE DI MALATTIA E L'EVOLUZIONE LINFOPROLIFERATIVA

D. Bruno[1], B. Tolusso[2], C. Di Mario[2], A. Paglionico[2], E. Gremese[2], S. Alivernini[2], V. Varriano[2], G. Ferraccioli[2]
[1]Verona, [2]Roma

THE TWO SIDES OF ANTI-SSA ANTIBODIES IN SJÖGREN'S SYNDROME: THE ACTIVE INFLAMMATION OF DOUBLE POSITIVITY VERSUS THE FIBROTIC RISK OF ISOLATED ANTI-RO52

S. Fonzetti, I. Conce Navarro García, M. Mosca, C. Baldini, G. Governato, G. La Rocca, F. Ferro, G. Fulvio, V. Donati
Pisa

DEVELOPING A SCREENING TOOL FOR THE DETECTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: THE ILD-RISC RISK SCORE

C. Bruni[1], M. Matucci-Cerinic[1], L. Tofani[1], A.M. Hoffmann-Vold[2], H. Fretheim[2], I. Barua[2], J. De Vries-Bouwstra[3], S. Liem[3], A. Velauthapillai[4], M. Vonk[4], H. Bjørkekjær[5], I. Galetti[6], M.O. Becker[8], O. Distler[7], A. Garaiman[7], J. Distler[8]
[1]Firenze, [2]Oslo - NO, [3]Leiden - NL, [4]Nijmegen - NL, [5]Kristiansand - NO, [6]Milano, [7]Zurich - CH, [8]Erlangen - DE

PULMONARY FUNCTION TESTS AND THEIR ASSOCIATION WITH SYSTEMIC SCLEROSIS-INTERSTITIAL LUNG DISEASE DEVELOPMENT. DATA FROM THE EUSTAR DATABASE

G. Lepri[1], M. Orlandi[1], S. Guiducci[1], L. Tofani[1], S. Bellando Randone[1], A. Moggi Pignone[1], M. Hughes[2], F. Del Galdo[3], R. Irace[4], O. Distler[5], V. Riccieri[6], Y. Allanore[7], A.M. Gheorghiu[8], E. Siegert[9], J. De Vries-Bouwstra[10], M. Tikly[11], N. Damjanov[12], F. Spertini[13], L. Mouthon[7], A.M. Hoffmann-Vold[14], A. Gabrielli[15], M. Matucci Cerinic[1], D. Furst[16], E. Hachulla[17], S. Tomassetti[1], C. Bruni[1]
[1]Firenze, [2]Manchester - UK, [3]Leeds - UK, [4]Napoli, [5]Zurigo - CH, [6]Roma, [7]Paris - FR, [8]Bucharest - RO, [9]Berlin - DE, [10]Leiden - NL, [11]Johannesburg - ZA, [12]Belgrade - RS, [13]Lausanne - CH, [14]Oslo - NO, [15]Ancona, [16]Los Angeles - USA, [17]Lille - FR

ESPRESSIONE DELLA ß2-MICROGLOBULINA NELL'EPITELIO GHIANDOLARE DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN

SIMONCELLI E. [1], COLAFRANCESCO S. [1], BARBATI C. [1], BUONCUORE G. [1], IZZO R. [1], CONTI F. [1], PRIORI R. [2]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Saint Camillus International University of Health and Medical Science, UniCamillus, Roma

Scopo dello Studio. Nella Sindrome di Sjögren (SS), le cellule epiteliali delle ghiandole salivari giocano un ruolo patogenetico attraverso due meccanismi: "attivazione" e perdita dell'omeostasi (1). Alla luce delle elevate concentrazioni nel siero e nella saliva di pazienti con SS, la β2-Microglobulina (β2-M) è stata proposta come possibile biomarcatore di malattia (2). I nostri dati preliminari di single cell analysis su ghiandole salivari di pazienti con SS mostrano una down regolazione della β2-M a livello epiteliale dopo trattamento in vitro con farmaci immunomodulanti. Scopo di questo studio è valutare l'espressione della β2-M nell'epitelio ghiandolare in risposta a stimoli pro-infiammatori che mimano il microambiente infiammatorio della SS.

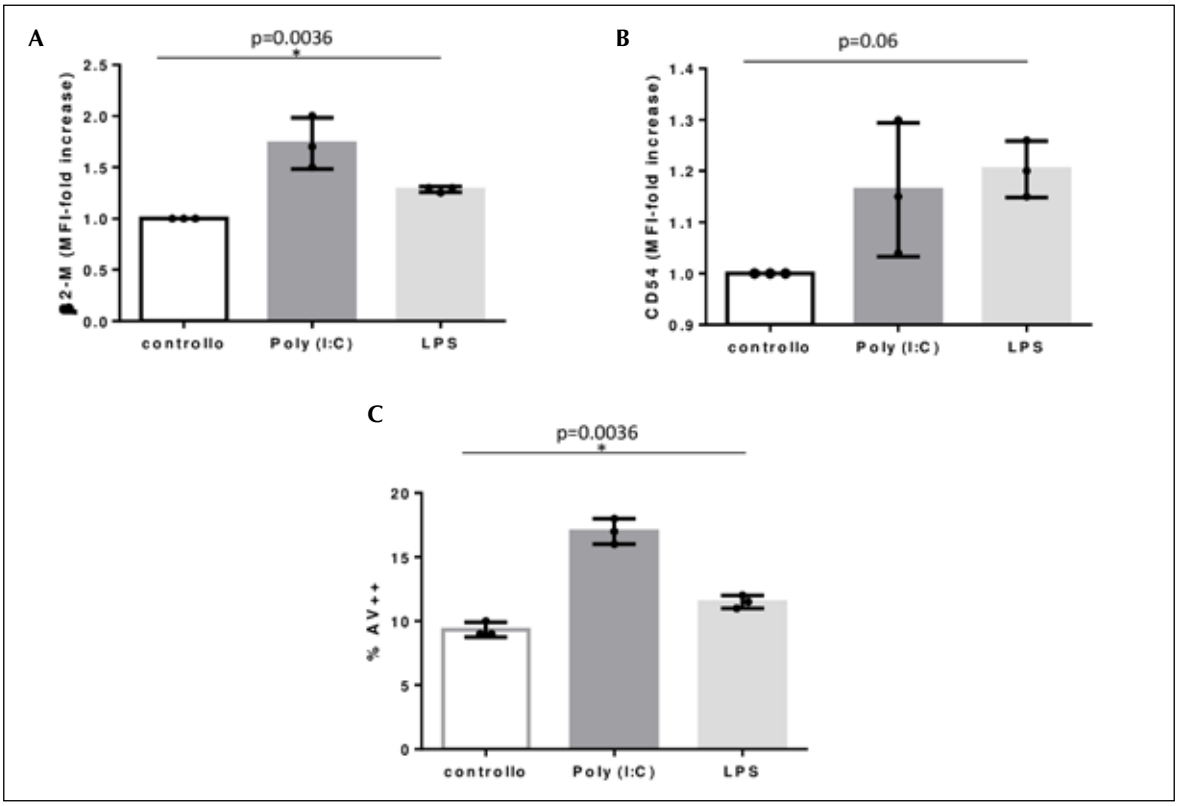


Figura - Espressione della ~2-M in HSG non trattate (controllo), trattate con Poly I :Ce trattate con LPS(a); espressione del CD-54 (ICAM-1) in HSG non trattate (controllo), trattate con Poly I:C e trattate con LPS(b); espressione della annessina V (AV++) in HSG non trattate (controllo), trattate con Poly I:C e trattate con LPS(c).

Materiali e Metodi. Al fine di riprodurre il microambiente della SS, una linea di epitelio di ghiandola salivare immortalizzata (HSG) è stata trattata in vitro per 48h nelle seguenti condizioni:

1. Poly I:C (10 microg/ml),
2. LPS (20 microg/ml),
3. medium di coltura senza trattamento con immunostimolanti (DMEM completo con siero al 20%). L'espressione superficiale della β2-M (Ab anti-β2-M) è stata valutata mediante citofluorimetria. Allo stesso modo, per confermare la presenza di una alterazione dell'omeostasi e di uno stato di attivazione epiteliale, è stata valutata l'espressione del marker di attivazione ICAM-1 (Ab anti-CD54) e del marker di apoptosi annessina V (MBL).

Risultati. Rispetto alla linea di HSG non trattata, nella linea cellulare trattata sia con Poly I:C che con LPS è stato documentato un aumento significativo dell'espressione della β2-M (Figura a). A tale modifica è corrisposto in entrambi i trattamenti un aumento dell'espressione dei marker ICAM-1 e annessina V (Figura b, c).

Conclusioni. Nella SS, il microambiente infiammatorio ghiandolare induce delle modifiche nel fenotipo delle cellule epiteliali che ne determinano il ruolo patogenetico. I dati preliminari di questo studio in vitro suggeriscono un legame tra l'aumentata espressione della β2-M da parte dell'epitelio ghiandolare ed il processo infiammatorio tissutale. Tale osservazione risulta particolarmente interessante considerato il coinvolgimento della β2-M in vari pathway infiammatori e in diverse funzioni cellulari, tra cui l'espressione di autoantigeni, la regolazione della sopravvivenza e della risposta immune (3). Al momento sono in corso studi di imaging su ghiandole salivari e studi funzionali per approfondire il potenziale ruolo della β2-M come biomarcatore tissutale, definire sede e sottotipo epiteliale responsabile della sua espressione e chiarire il ruolo di questa molecola nell'epitelite autoimmune.

BIBLIOGRAFIA

1. Colafrancesco S, et al. Maladaptive Autophagy in the Pathogenesis of Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2022.
2. Gottenberg JE, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. PLoS One. 2013.
3. Jin Xie et al. Beta2-microglobulin as a potential initiator of inflammatory responses. Trends Immunol. 2003.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJOGREN: PREVALENZA, INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO.

LA ROCCA G. [1], FERRO F. [2], FULVIO G. [1], FONZETTI S. [1], NAVARRO I. [1], ELEFANTE E. [2], ROMEI C. [2], MOSCA M. [1], BALDINI C. [1]

[1]Università di Pisa, Unità di Reumatologia, Pisa; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP), Unità di Reumatologia, Pisa

Scopo del Lavoro. In letteratura sono spesso riportati dati contrastanti riguardo la prevalenza di interstiziopatia polmonare nei pazienti affetti da Sindrome di Sjogren (SS-ILD) e i fattori di rischio associati allo sviluppo di ILD in corso di SS. Scopo del seguente studio era indagare prevalenza e incidenza di SS-ILD nella nostra coorte e caratterizzare i diversi fenotipi di SS-ILD, confrontando il subset di pazienti che sviluppano ILD nel corso della malattia (ILD-incidente) con quelli che presentano già un quadro di ILD alla diagnosi di SS (ILD-esordio). Infine, quello di identificare fattori di rischio predittivi dello sviluppo di ILD alla diagnosi di SS.

Materiali e Metodi. In questo studio di coorte retrospettivo abbiamo analizzato i dati demografici, clinici, bioumorali e imaging dei pazienti affetti da SS curati nel nostro centro da Gen 2016 a Gen 2022. La presenza di ILD è stata confermata alla HRCT del torace da una radiologa esperta. I pazienti con SS-ILD sono stati classificati in gruppo ILD-incidente e uno ILD-esordio. Per l'analisi statistica è stato impiegato il test chi-quadro per le variabili categoriche e il t-test ANOVA o il Mann-Whitney per le variabili continue. L'analisi multivariata è stata utilizzata per analizzare l'associazione tra lo sviluppo di ILD e i fattori di rischio clinici.

Risultati. Lo studio ha compreso 615 pazienti affetti da SS (578 F, 37 M) con età media 60 (±13) anni e follow-up medio 6 (±6,7) anni. La prevalenza di ILD è risultata del 8,3% (51/615). Di questi 31/51 (60,8%) sono stati inclusi nel gruppo ILD-esordio e 20/51 (39,2%) nel gruppo ILD-incidente. La prevalenza di ILD aumentava con la durata di malattia, con una latenza mediana rispetto alla diagnosi di SS di 7.6 anni (min 1-max 26). Il pattern HRCT era NSIP in 26 pazienti (51%), UIP in 11 (21,6%), LIP in 5 (7,8%), OP in 3 (5,9%), NSIP+OP in 2 (3,9%) e inclassificabile in 5 (7,8%), in assenza di differenze significative nella distribuzione di pattern tra i due gruppi. Tuttavia, UIP e NSIP erano tendenzialmente più frequenti nel gruppo ILD-esordio e LIP nel gruppo ILD-incidente. I pazienti ILD-esordio presentavano un quadro polmonare più severo dal punto di vista funzionale (p=0.03), e imaging, con uno score di Warrick di 16±7 vs 10±5.6 (p=0.01). Rispetto ai pazienti non-ILD, i pazienti ILD-incidente erano significativamente più anziani (70±11 vs 59±13 anni, p<0.001), con maggior durata di malattia (p<0.001) ed ESSDAI maggiore al baseline (10,5±3,8 vs 4,5±5,4, p<0.001) e presentavano più spesso anti-Ro (p<0.001) e FR (p=0.03) positivi, VES elevata (p<0.001), riduzione del C4 (p=0.03), linfopenia (p=0.03), Fenomeno di Raynaud (p<0.001), porpora (p=0.002), tumefazione delle salivari maggiori (p=0.02), impegno del SNP (0.03) e renale (p=0.03). L'analisi multivariata ha identificato l'ESSDAI al baseline come predittore indipendente dello sviluppo di ILD (HR 1,215, 95% CI 1,108-1,333).

Conclusioni. I diversi fenotipi di SS-ILD differiscono per presentazione clinica e severità. Lo sviluppo di ILD in corso di SS potrebbe essere influenzato da fattori di rischio potenzialmente modificabili dalla terapia immunomodulante.

ESPRESSIONE DI MICRORNA-155 NEL TESSUTO DI GHIANDOLE SALIVARI MINORI IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: CORRELAZIONE CON LE CARATTERISTICHE DI MALATTIA E L'EVOLUZIONE LINFOPROLIFERATIVA.

BRUNO D. [1], DI MARIO C. [2], PAGLIONICO A. [3], VARRIANO V. [4], FERRACCIOLI G. [4], TOLUSSO B. [2], ALIVERNINI S. [4], GREMESE E. [4]

[1]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [2]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Divisione di Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. La Sindrome di Sjögren primitiva (pSS), caratterizzata principalmente dall'attivazione di linfociti B, comporta un aumentato rischio di sviluppare Linfoma non-Hodgkin (LNH). Nonostante il MicroRNA-155 (miR-155) sia emerso negli ultimi decenni come un regolatore chiave dei disordini autoimmuni e linfoproliferativi relati alle cellule B, il suo ruolo nella pSS rimane ancora incerto.

Scopo del Lavoro. Studiare l'espressione di miR-155 nelle ghiandole salivari minori di pazienti con pSS, correlandola con i parametri clinici all'esordio di malattia, e identificare possibili biomarcatori tissutali e sierici associati al rischio di sviluppare NHL.

Metodi. 24 pazienti con diagnosi di pSS (Criteri di Classificazione ACR-EULAR 2016) sono stati inclusi. 20 pazienti, di pari età e genere, con sindrome sicca (SS) sono stati inclusi come gruppo controllo. Al baseline, sono stati raccolti i parametri clinici e i pazienti sono stati sottoposti a biopsia delle ghiandole salivari minori del labbro inferiore, al fine di valutare il Focus Score (FS), l'analisi immunoistochimica (IHC) per le cellule CD20+ e CD138+ e l'espressione locale di miR-155 e BAFFR. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo le più recenti raccomandazioni EULAR.

Risultati. Tra i pazienti con pSS, 4 (16.7%) hanno sviluppato LNH. Questi hanno mostrato un'età media maggiore (72.50±15.02 vs 53.65±11.63 anni, p=0.04) e livelli plasmatici di IgA più elevati sia dei pazienti che non hanno sperimentato evoluzione neoplastica che di quelli con SS (p=0,02). Al contrario, non sono emerse differenze significative tra le suddette coorti per quanto concerne il FS, lo status autoanticorpale (IgA/IgM-RF), i marcatori sierici di flogosi sistemica (VES, PCR) e lo score ESSDAI. Riguardo l'IHC, i pazienti con pSS hanno mostrato scores maggiori per cellule CD20+ e CD138+ rispetto ai pazienti con SS ($p<0.0001$ and $p=0.02$, rispettivamente), indipendentemente dall'evoluzione linfoproliferativa. È stata, inoltre, osservata una correlazione diretta tra gli scores IHC per cellule CD20+ e CD138+ nei pazienti con pSS($R=0.57$, $p=0.004$). L'analisi MicroRNA ha rivelato una maggiore espressione locale di miR-155 nei pazienti con pSS rispetto a quelli con SS($p=0.002$), indipendentemente dallo sviluppo di LNH, mostrando una correlazione positiva con il FS ($R=0.77$, $p<0.0001$), lo score IHC per cellule CD20+ ($R=0.44$, $p=0.003$) e l'ipergammaglobulinemia ($R=0.70$, $p=0.001$). In aggiunta, stratificando la coorte con pSS in base alla progressione neoplastica, è stata osservata una espressione maggiore di miR-155 nei pazienti che hanno sviluppato LNH ($p=0.02$).

Infine, è stata riscontrata una correlazione diretta tra l'espressione salivare di miR-155 e BAFFR ($R=0.66$, $p=0.01$), con quest'ultimo maggiormente espresso sia nei pazienti con pSS rispetto ai soggetti con SS ($p=0.04$), sia, all'interno della coorte pSS, nei pazienti con successiva evoluzione neoplastica ($p=0.04$).

Conclusioni. La modulazione epigenetica mediante induzione di miR-155 potrebbe essere cruciale nel processo di attivazione aberrante dei linfociti B in corso di pSS, aumentando il rischio di evoluzione linfoproliferativa durante il decorso della malattia.

THE TWO SIDES OF ANTI-SSA ANTIBODIES IN SJÖGREN'S SYNDROME: THE ACTIVE INFLAMMATION OF DOUBLE POSITIVITY VERSUS THE FIBROTIC RISK OF ISOLATED ANTI-Ro52

FONZETTI S. [1], FERRO F. [1], LA ROCCA G. [1], FULVIO G. [1], NAVARRO GARCÍA I.C. [1], GOVERNATO G. [1], DONATI V. [2], MOSCA M. [1], BALDINI C. [1]

[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP), Unità Operativa di Reumatologia, Pisa; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP), Unità Operativa di Anatomia Patologica 2, Pisa

Introduction. Anti-SSA antibodies play a central role in the diagnosis of Sjögren's Syndrome (pSS) and identify a more aggressive disease subset. However, few studies have explicitly looked for distinct phenotypes associated with anti-SSA single specificities.

Objectives.

1. To investigate the association between anti-SSA single specificities (seronegative, isolated anti-Ro52, isolated anti-Ro60 and double positive anti-Ro52/anti-Ro60) and distinct phenotypic features in pSS.
2. To compare clinical-serological features in patients with both antiRo52/Ro60 versus anti-Ro52 alone.

Methods. In this retrospective study we included pSS patients prospectively followed at our Unit from 2012 to 2022. According to SSA-specificities patients were stratified in four groups: seronegative, isolated anti-Ro52, double positive anti-Ro52/Ro60 and anti-Ro60 alone. Demographic, clinical, biological and histological data were compared among the groups. Data were presented as mean ± SD, or percent frequency as appro-

	Seronegatives	Ro52	Ro52/Ro60	Ro60	p-value
Constitutional	7	11	8	9	ns
Lymphadenopathy	14	15	34	21	< 0.001
Salivary Gland Enlargement	18	20	26	17	ns
Articular	38	35	47	38	ns
Cutaneous	5	8	13	3	0.01
Interstitial lung diseaie	3	23	9	0	< 0.001
Renal	1	3	6	7	0.006
Muscular	1	1	1	3	ns
PNS	4	6	3	0	ns
CNS	2	1	1	3	ns
Lymphopenia	3	13	15	7	< 0.001
Neutropenia	4	8	17	0	< 0.001
Low C3	9	21	28	21	< 0.001
Low C4	4	20	18	10	< 0.001
Hyper-IgG	17	17	60	31	< 0.001
anti-La/SSB	1	3	51	14	< 0.001
Rheumatoid factor	27	22	53	21	< 0.001
PBC	2	9	2	0	0.003
NHL	3	4	8	7	0.06

priate. Intergroup comparisons were made using the t-test/Mann-Whitney test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

Results. 610 pSS patients were enrolled (36 M: 574 F, mean age 54±13 yrs). Of them 278/610 (46%) were seronegative, 73/610 (12%) presented isolated anti-Ro52, 230/610 (38%) were double positive for anti-Ro52/anti-Ro60, and 29/610 (5%) presented isolated anti-Ro60. Seronegative and anti-Ro52 patients were significantly older than anti-Ro52/Ro60 and anti-Ro60 positive patients ($p<0.01$). No significant differences were detected among the groups in Focus Score, oral and ocular functional tests and patients' reported outcomes. Regarding salivary gland ultrasound, the anti-Ro52/Ro60 patients presented the highest grades of the OMERACT scoring system, followed by anti-Ro52 patients. The lowest grades were observed in seronegative and anti-Ro60 patients.

Anti-Ro52/60 patients had the highest mean ESSDAI scores (p value <0.001), but in pair-wise comparisons the difference was not statistically significant when anti-Ro52/Ro60 were tested against anti-Ro52 patients.

Regarding ESSDAI dominions significant differences were observed, as shown in the heatmap.

Specifically, anti-Ro52 patients presented a lower prevalence of lymphadenopathy, neutropenia, hyper-IgG, Rheumatoid Factor and anti-SSB than Ro52/Ro60 patients (p value <0.001). However, they were characterized by the highest frequency of interstitial lung disease (ILD) (p value <0.001) and Primary Biliary Cholangitis (p value 0.003).

Conclusions. Anti-SSA single specificities seem to be associated with distinct clinical features in pSS. Particularly, patients with isolated anti-Ro52 seem to represent a pSS subset characterized by a milder B-cell hyperactivity at higher risk for ILD, thus suggesting possible specific underlying molecular pathways. A better understanding of these pathways could help the identification of new therapeutic targets.

DEVELOPING A SCREENING TOOL FOR THE DETECTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: THE ILD-RISC RISK SCORE

BRUNI C. [1], TOFANI L. [2], FRETHEIM H. [3], LIEM S. [4], VELAUTHAPILLAI A. [5], BJØRKEKJÆR H. [6], BARUA I. [3], GALETTI I. [7], GARAIMAN A. [8], BECKER M.O. [8], HOFFMANN-VOLD A. [3], DE VRIES-BOUWSTRA J. [4], VONK M. [5], DISTLER J. [9], MATUCCI-CERINIC M. [1], DISTLER O. [8]

[1]Department of Experimental Medicine, Division of Rheumatology, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, University of Firenze; [2]Department of Statistics, Computer Science, Applications, University of Florence; [3]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norwa; [4]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, Netherlands; [5]Department of Rheumatic Diseases, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands; [6]Department of Rheumatology, Hospital of Southern Norway, Kristiansand; Norway; [7]GILS, Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia, Milano; [8]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [9]Department of Internal Medicine 3-Rheumatology and Immunology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU) and University Hospital Erlangen, Germany

Aim. High resolution computed tomography (HRCT) is the gold standard to diagnose systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). Although there is agreement in performing HRCT as a screening test at SSc diagnosis, some physicians do not regularly perform baseline HRCTs. In addition, it is unclear according to which criteria HRCTs should be repeated during the follow-up of baseline ILD negative patients (Bruni et al, Clin Exp Rheumatol, in press). We aimed to develop a risk score for the presence of SSc-ILD (the ILD-RISC score), to guide physicians in ordering both baseline and follow-up HRCTs.

Materials and Methods. The steering board included six SSc-ILD experts, two research fellows and a patient research partner. Items for regression analysis were selected according to face validity,

Table I - Variables included in the final model (A) and performance in the derivation, validation and longitudinal cohorts (B).

A) ILD-RISC MODEL VARIABLES	OR	95% CI	p value
Digital ulcers, ever	2.058	1.347-3.145	<0.001
Age	1.026	1.010-1.042	0.001
SSc_ATB			
Anti-centromere	0.334	0.198-0.563	<0.001
Anti-topoisomerase I	2.379	1.326-4.267	0.004
Anti-RNA-polymerase III	1.407	0.636-3.113	0.399
Anti-Pm/Scl	2.556	0.916-7.135	0.073
None of the above	Comparator		
FVC%	0.990	0.979-1.002	0.091
DLCO%	0.971	0.960-0.982	<0.001
B) ILD-RISC SCORE PERFORMANCE	**Derivation cohort**	**Validation cohort**	**Longitudinal cohort**
All Patients/ILD patients	533/229	247/119	819/170
AUC %, 95% CI	79.1 (75.3 – 83.0)	76.4 (71.0 – 82.7)	72.6 (68.9 – 76.2)
Sensitivity %, 95% CI	85.6 (80.4 – 89.9)	85.7 (78.1 – 91.5)	80.4 (73.9 – 86.0)
Specificity %, 95% CI	53.6 (47.8 – 59.3)	49.2 (40.3 – 58.2)	50.5 (48.2 – 52.9)
Negative Predictive Value %, 95% CI	83.2 (77.2 – 88.1)	78.8 (68.2 – 87.1)	96.3 (94.9 – 97.4)
Positive Predictive Value %, 95% CI	58.2 (52.7 – 63.5)	61.1 (53.2 – 68.5)	13.9 (11.8 – 16.1)

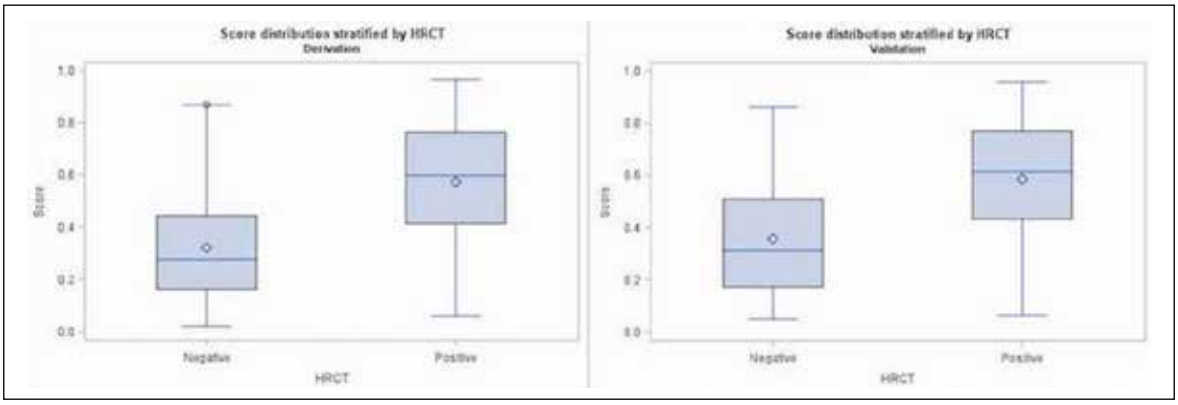


Figure 1 - Distribution of the ILD-RISC score between patients with and without ILD on HRCT, in the derivation and validation cohorts.

feasibility, scientific background and personal experience using the nominal group technique. The prediction model for the presence of ILD was developed from baseline visits of SSc patients from the six referral centers using multivariable logistic regression with backward selection. Patients were randomly divided into a derivation and validation cohort consisting of 66% and 34% of patients respectively. Patients with missing data in the selected covariates and in the ILD status were excluded. After identifying a cut-off favoring sensitivity >85% from the ROC curve analysis, the ILD-RISC score was applied first in the validation cohort and then longitudinally in a cohort of SSc patients with negative baseline HRCT.

Results. The steering board selected 13 variables deemed important in the identification of SSc-ILD: sex, age, disease duration from first non-Raynaud's phenomenon symptom, skin subset, presence of esophageal symptoms, digital ulcers (DU) ever, arthritis ever, smoking ever, increased inflammatory markers, NYHA functional class, SSc autoantibodies positivity, FVC% and DLCO%. Among 780/3240 patients fulfilling the inclusion criteria, 533 (43% ILD) and 247 (48% ILD) respectively constituted the derivation and the validation cohorts. In the derivation cohort, a model including FVC%, DLCO%, DU ever, age and SSc autoantibodies (Table IA) showed an OR of 133.9 (95% CI 53.4-335.9) and an AUC of 79.1% (95% CI 75.3-83.0%) for the presence of ILD on HRCT (Figure 1). An ILD-RISC score ≥0.3 showed sensitivity 85.6% and specificity 53.6%, which were replicated in the validation cohort (Table IB). Among 819 patients with negative baseline HRCT, 170 (20.8%) developed ILD during a 3.8±3.0 years follow up (1988 visits). Longitudinally, the ILD-RISC score showed comparable sensitivity and specificity (Table 1B): this results in almost 50% of visits (n=914/1809) in which the CT could be correctly skipped following an ILD-RISC score <0.3.

Conclusions. We developed and validated the ILD-RISC score to predict the presence of ILD at time of diagnosis and evaluated its performance during follow-up. The ILD-RISC may be useful in routine practice when resources for CTs might be limited. Most importantly, it may also help to decide when to order HRCTs at follow up, thus limiting unnecessary HRCTs and reducing the burden for patients and institutions.

PULMONARY FUNCTION TESTS AND THEIR ASSOCIATION WITH SYSTEMIC SCLEROSIS-INTERSTITIAL LUNG DISEASE DEVELOPMENT. DATA FROM THE EUSTAR DATABASE

LEPRI G. [1], BRUNI C. [22], TOFANI L. [1], MOGGI PIGNONE A. [2], ORLANDI M. [1], TOMASSETTI S. [21], HUGHES M. [3], DEL GALDO F. [4], IRACE R. [5], DISTLER O. [6], RICCIERI V. [7], ALLANORE Y. [8], GHEORGHIU A.M. [9], SIEGERT E. [10], DE VRIES-BOUWSTRA J. [11], HACHULLA E. [20], TIKLY M. [12], DAMJANOV N. [13], SPERTINI F. [14], MOUTHON L. [15], HOFFMANN-VOLD A. [16], GABRIELLI A. [17], GUIDUCCI S. [1], MATUCCI CERINIC M. [18], FURST D. [19], BELLANDO RANDONE S. [1]

[1]AOU Careggi, University of Florence, Division of Rheumatology, Florence; [2]A.O.U. Careggi, University of Florence, Division of Internal Medicine, Florence; [3]Tameside and Glossop Integrated Care NHS Foundation Trust, Ashton-under-Lyne, United Kingdom and Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom, Manchester; [4]NIHR Biomedical Research Centre and Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Raynaud's and Scleroderma Programme, Leeds, United Kingdom, Leeds, United Kingdom; [5]University of Campania "Luigi Vanvitelli", Rheumatology Unit, Department of Precision Medicine, Naples; [6]Univ Hospital Zurich, University of Zurich, Department of Rheumatology, Zurich, Switzerland, Zurigo, Switzerland; [7]Rheumatology Unit, "Sapienza" University, Rome; [8]Hopital Cochin, University of Paris, Rheumatology Department, Paris; [9]Cantacuzino Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Internal Medicine & Rheumatology Department, Bucharest, Romania; [10]Charite University Hospital, Rheumatology, Berlin, Germany; [11]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, Netherlands; [12]Chris Hani Baragwanath Academic Hospital University of the Witwatersrand, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Johannesburg, South Africa; [13]University Belgrade Medical School, Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia; [14]CHUV, Service Immunologie et Allergie, Lausanne, Switzerland; [15]National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases, Hôpital Cochin, University Paris Descartes, Paris; [16]Oslo University Hospital, Department of Rheumatology, Oslo, Norway; [17]Università Politecninca delle Marche, Ancona; [18]A.O.U. Careggi, University of Florence, Division of Rheumatology, Florence, and Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [19]University California Los Angeles, Division of Rheumatology, Los Angeles, United States of America, Los Angeles, United States of America; [20]Department of Internal Medicine and Clinical immunology, Referral Centre for Rare Systemic Auto-immune Diseases North and North-West of France, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 – INFINITE, University of Lille, France; [21]A.O.U. Careggi, University of Florence, Interventional Pulmonology Unit, Florence; [22]A.O.U. Careggi, University of Florence, Division of Rheumatology, Florence, Italy and Univ Hospital Zurich, University of Zurich, Department of Rheumatology, Zurich, Switzerland, Firenze

Aim. To investigate the association between DLCO (diffusing capacity of lung carbon monoxide) and FVC (forced vital capacity) with the development of interstitial lujng disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc).

Materials and Methods. Longitudinally collected data of DLCO, FVC and ILD on HRCT of SSc patients enrolled within the multinational EUSTAR database were evaluated at baseline (t0) and after 12(±4) months (t1). Patients with a negative HRCT for any sign of ILD at t0 were included. Patients who presented or developed pulmonary hypertension during the study period were excluded. At baseline, demographic data, disease features, autoantibodies and other laboratory and instrumental data were recorded.

Results. 474/17805 (403 female) patients were eligible for the present study: 26.0% dcSSc, 58.3% lcSSc, 220 (48.0%) patients with anticentromere antibodies (ACA) and 117 (25.4%) with antitopoisomerase I antibodies (ATA). Among all enrolled patients, 46 (9.7%) developed signs of ILD on HRCT at t1. The presence of ACA seemed to be protective for the development of ILD [OR 0.239 (0.106-0.508); p-value 0.0005], contrarily ATA positivity was associated with ILD development at t1 [OR 3.303 (1.664-6.558), p-value 0.0006]. Our data confirmed the association of dcSSc with the development of ILD compared to lcSSC [OR 2.530 (1.239-5.168); p-value 0.0109]. The presence at t0 of DLCO<80% was not associated with the development of ILD. On the contrary, an FVC<80% at baseline was associated to ILD after 12(±4) months [OR 2.207 (1.003- 4.854); p-value 0.0491]. Neither the difference in the mean DLCO delta from t0 to t1 (-0,397±12.144 vs -2.763±10.662) or in the mean FVC delta from t0 to t1 (-0.395±10.798 vs -0.368±-13.033) were associated with the appearance of ILD at t1.

Conclusions. Our data demonstrate that an impaired baseline FVC (<80%) may have a predictive value for the development of ILD on HRCT after 1 year of follow-up. Further rigorous prospective studies are warranted to understand the predictive role of routinely available FVC and DLCO evaluation in the course of SSc-ILD.

COMUNICAZIONI ORALI:
MISCELLANEA

Moderatore: G. Lopalco (Bari)

IL RUOLO DELL'IL-6 NELLA PATOGENESI DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE: ARTRITE REUMATOIDE E COVID-19 A CONFRONTO

A.I. Celia, F.M. Ucci, C. Alessandri, F. Conti, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, G. Buoncuore, G. Tripodi, E. Balbinot, M. Speziali, T. Colasanti, C. Barbati, C. Ciancarella
Roma

LO STATO DI SALUTE NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA DEI FIGLI NATI DA DONNE CON MALATTIE REUMATOLOGICHE: DATI DALLO STUDIO PROSPETTICO NAZIONALE P-RHEUM.IT

D. Lini[1], M.G. Lazzaroni[1], M. Fredi[1], M. Filippini[1], F. Crisafulli[1], L. Andreoli[1], M. Taglietti[1], F. Franceschini[1], A. Tincani[1], C. Nalli[1], S. Ercoli[1], M.C. Gerardi[2], A. Zanetti[2], G. Carrara[2], A. Lojacono[3], S. Zatti[1], C.A. Scirè[2]
[1]Brescia, [2]Milano, [3]Desenzano del Garda, BS

TREATMENT WITH COLCHICINE IN HOSPITALIZED PATIENTS AFFECTED BY COVID-19: THE COLVID-19 TRIAL

C. Perricone[1], E. Bartoloni Bocci[1], R. Gerli[1], G. Cafaro[1], M. Scarsi[2], A. Zanetti[3], D. Rozza[3], C.A. Scirè[3], A.L. Brucato[3], P. Pisano[4], G.M. Schiesaro[5], C. Beccattini[6], A. Cingolani[7], F. Tiso[8], R. Prota[9], L.R. Tomasoni[10], M. Cutolo[11], M. Tardella[12], M. Andreoni[7], V. Poletti[13], F. Serino[14], A. Passaro[15], R. Foti[16]
[1]Perugia, [2]Esine, BS, [3]Milano, [4]Cagliari, [5]Mestre, VE, [6]Perugia, [7]Roma, [8]Santorso, VI, [9]Torino, [10]Brescia, [11]Genova, [12]Ancona, [13]Forlì, [14]San Donà di Piave, VE, [15]Ferrara, [16]Catania

MYCOPHENOLATE MOFETIL AT DOSES HIGHER THAN 1 GRAM/DAY IMPAIRS THE IMMUNE RESPONSE TO SARS-COV-2 MRNA-1273 MODERNA VACCINE INDEPENDENT OF THE RHEUMATOLOGICAL DIAGNOSIS

M. De Santis[1], S. Rodolfi[1], E. Barone[1], L. Canziani[1], M. Clementi[2], C.F. Selmi[1], A. Ceribelli[1], F. Motta[1], N. Isailovic[1], N. Luciano[1], G.M. Guidelli[1], M. Caprioli[1], M. Vecellio[1], E. Criscuolo[2], N. Mancini[2], N. Clementi[2], A. Tonutti[1], C. Rezk[1], L. Germagnoli[1], F. Colapietro[1], A. Lleo[1], E. Azzolini[1]
[1]Rozzano, MI, [2]Milano

EXPLORING GENE EXPRESSION PROFILES IN PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM VASCULITIS

C. Salvarani[1], R.D. Brown[2], J. Paludo[2], C. Giannini[2], G.G. Hunder[2], S. Croci[1]
[1]Reggio Emilia, [2]Rochester - USA

SHORT-TERM (2-YEARS) FRACTURE RISK PREDICTION: A MACHINE LEARNING APPROACH

G. Adami[1], D. Gatti[1], A. Fassio[1], M. Rossini[1], M. D'Souza[2], S. Vijaykumar[2], E. Grisan[2], S. Giannini[3], S. Sella[3]
[1]Verona, [2]London - UK, [3]Padova

IL RUOLO DELL'IL-6 NELLA PATOGENESI DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE: ARTRITE REUMATOIDE E COVID-19 A CONFRONTO

CELIA A.I., BARBATI C., COLASANTI T., SPEZIALI M., UCCI F.M., BALBINOT E., CIANCARELLA C., TRIPODI G., BUONCUORE G., CECCARELLI F., SPINELLI F., CONTI F., ALESSANDRI C.

Università La Sapienza di Roma

Scopo. Le malattie cardiovascolari sono la più importante causa di morte improvvisa in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), i quali mostrano un rischio di sviluppare eventi cardiovascolari aumentato del 48% rispetto alla popolazione generale. Anche i pazienti affetti da Covid-19, malattia causata dall'infezione SARS-CoV-2, presentano un rischio di sviluppare eventi cardiovascolari aumentato rispetto alla popolazione generale.
Sebbene le cause siano molteplici e non completamente note, recenti evidenze supportano il ruolo chiave della disfunzione endoteliale nei meccani-

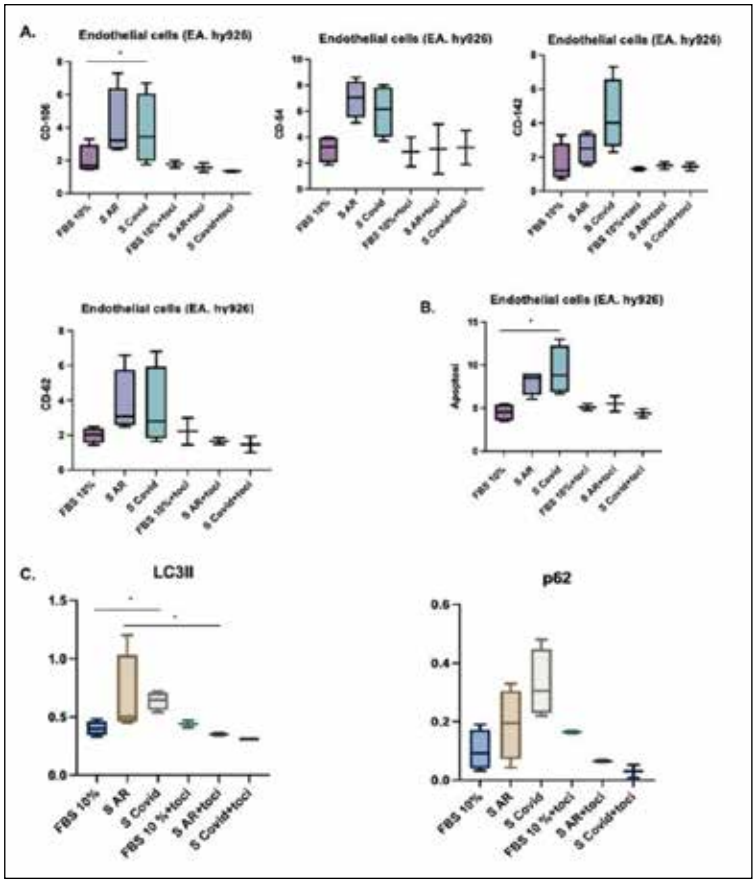


Figura 1 - I grafici mostrano il livello di molecole di adesione (pannello A), autofagia (pannello B) rilevato dall'analisi citofluorimetrica in tutte le condizioni sperimentali. Pannello C. I grafici mostrano il livello P62 e LC311 rilevato dall'analisi western-blot in tutte le condizioni sperimentali. FBS 10% (cellule trattate con siero bovino fetale al 10% di concentrazione). S AR (cellule trattate con un pool di sieri di pazienti di artrite reumatoide); S Covid (cellule trattate con un pool di sieri di pazienti COVID-19); FBS 10%+toci (cellule co-trattate con siero bovino fetale a concentrazione del 10% e tocilizumab); S AR+toci (cellule co-trattate con un pool di sieri di pazienti con artrite reumatoide e tocilizumab); S Covid+toci (cellule co-trattate con un pool di sieri di pazienti CoViD-19 e tocilizumab).

smi fisiopatologici che portano all'aumento del rischio pro-trombotico e cardiovascolare. Inoltre, le due patologie sono accomunate da un quadro infiammatorio sistemico principalmente sostenuto dal rilascio di IL-6, i cui recettori sono presenti anche a livello endoteliale.

L'ipotesi principale di questo studio è stata valutare il possibile ruolo di IL-6 nella patogenesi della disfunzione endoteliale in entrambe le malattie.

Materiali e Metodi. Gli esperimenti in vitro sono stati condotti sulla linea cellulare endoteliale EA. hy926. Le cellule sono state trattate per 24 h con siero bovino fetale (FBS), un pool di sieri di pazienti AR o un pool di sieri di pazienti CoViD-19. Sono stati analizzati i livelli di espressione delle molecole di adesione (V-CAM1/CD-106, I-CAM/CD-54, p-Selectina/CD-62, fattore tissutale/CD-142) e di apoptosi mediante tecnica di citofluorimetria. Inoltre, il livello di autofagia, utilizzando i marcatori P62 e LC3II, sono stati valutati attraverso un'analisi western-blot. Gli stessi esperimenti sono stati condotti co-trattando le cellule con lo stesso pool di sieri in aggiunta di tocilizumab (TCZ), un farmaco anti-IL-6, per verificare la reversibilità del processo e testare il ruolo della suddetta citochina. I dati sono riportati come valori mediani interquartili. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il test di Kruskal Wallis e il test di Mann-Whitney rispettivamente per campioni non accoppiati e per campioni accoppiati. I valori di $p<0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. EA. Le cellule hy926, quando trattate con sia con sieri di pazienti RA che CoViD-19, hanno mostrato un aumento dei livelli di molecole di attivazione e apoptosi rispetto alle cellule trattate con FBS. Inoltre, abbiamo osservato un aumento dei livelli di proteine P62 e LC3 dopo il trattamento con sieri di pazienti affetti da AR e sieri di pazienti con CoViD-19. Tutti questi risultati sono stati reversibili in presenza di TCZ. I risultati sono presentati nella Figura 1.

Conlusioni. I nostri dati mostrano che il trattamento di cellule endoteliali con i sieri dei pazienti AR e CoViD-19 aumenta l'attivazione e la morte delle cellule endoteliali in vitro. L'aumento del livello di morte delle cellule sembra essere dovuto a un blocco di autofagia. La reversibilità del processo dopo il blocco dell'IL-6 con il co-trattamento TCZ conferma l'ipotesi che l'IL-6 possa svolgere un ruolo chiave nella patogenesi del danno endoteliale nei pazienti con AR e CoViD-19.

LO STATO DI SALUTE NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA DEI FIGLI NATI DA DONNE CON MALATTIE REUMATOLOGICHE: DATI DALLO STUDIO PROSPETTICO NAZIONALE P-RHEUM.IT

LINI D. [1], NALLI C. [1], ERCOLI S. [2], GERARDI M.C. [3], ZANETTI A. [4], CARRARA G. [5], CRISAFULLI F. [1], FILIPPINI M. [1], FREDI M. [1], LAZZARONI M.G. [1], TAGLIETTI M. [1], LOJACONO A. [6], ZATTI S. [7], SCIRÈ C.A. [8], FRANCESCHINI F. [1], ANDREOLI L. [1], TINCANI A. [1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; [2]Università degli Studi di Brescia; [3]S.C. Reumatologia - Dipartimento Medico Polispecialistico ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [4]Unità di Ricerca di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, e Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Divisione di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano; [5]Unità di Ricerca di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [6]Unità di Ostetricia e Ginecologia ASST Garda, Ospedale di Desenzano - Desenzano del Garda; [7]Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili e Università di Brescia; [8]Unità di Reumatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

Scopo del Lavoro. Analizzare i dati relativi alla nascita e allo sviluppo nei primi due anni di vita di una coorte di bambini nati da donne con malattie reumatiche arruolate nello studio P-RHEUM.it e seguite presso il centro di Brescia, valutate mediante somministrazione materna di questionari sullo sviluppo del bambino a 6, 12 e 24 mesi dalla nascita.

Tabella I - Terapia farmacologica.

	Terapia in atto al preconcezionale o introdotta durante il primo trimestre di gravidanza
Glucocorticoidi	25 (35.7%)
≤ 5 mg/die	22 (31%)
6 – 9 mg/die	1 (1.4%)
≥ 10 mg/die	2 (2.8%)
Idrossiclorochina	36 (51.4%)
DMARDs convenzionali	8 (11.4%)
Azatioprina	2 (2.9%)
Sulfasalazina	3 (4.3%)
Ciclosporina	3 (4.3%)
DMARDs biologici	14 (20%)
Certolizumab pegol	11 (15.7%)
Etanercept	2 (2.9%)
Adalimumab	1 (1.4%)
Acido acetilsalicilico	58 (82.8%)
Eparina a Basso Peso Molecolare	18 (25.7%)

Materiali e Metodi. Il registro italiano P-RHEUM.it è stato disegnato come uno studio di coorte osservazionale longitudinale a livello nazionale, che raccoglie dati relativi alle gravidanze in pazienti affette da malattie reumatiche. Al basale vengono registrati i parametri socio-demografici, l'anamnesi ostetrica, le comorbidità e le caratteristiche clinico-laboratoristiche. Durante la gravidanza, per ogni trimestre, vengono raccolti i dati relativi al decorso della malattia materna, ai farmaci assunti, allo sviluppo del feto e alle eventuali complicanze. Dopo il parto vengono raccolti i dati sullo sviluppo del bambino durante i primi due anni di vita.

Risultati. Abbiamo valutato 71 bambini, nati da 70 donne, che avessero compiuto 2 anni di età entro dicembre 2021. Sono state registrate 8 (11.4%) gravidanze complicate da rottura prematura delle membrane, 4 (5.7%) da diabete gestazionale, 2 (2.9%) da ipertensione gestazionale, 2 (2.9%) da restrizione della crescita fetale intrauterina. Abbiamo rilevato 7 casi di parto pretermine tra la 34° e la 37° SG (9.9% VS 5-9% della popolazione ostetrica generale). I principali farmaci assunti dalle pazienti durante la gravidanza sono riassunti nella tabella I. I dati biometrici dei bambini alla nascita e a 6, 12 e 24 mesi sono risultati in range con la media della popolazione pediatrica generale. 6 (8.5%) bambini hanno riportato almeno una complicanza alla nascita. 5 bambini sono stati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale per più di 4 giorni. Inoltre, 11 (15.5%) bambini sono stati ricoverati almeno una volta durante i primi 24 mesi, di cui 6 per problematiche infettive, mentre in un caso è stato diagnosticato a 7 mesi di vita un'artrite idiopatica giovanile (AIG) poliarticolare in bambina nata da madre affetta da AIG. Tutti i 71 bambini hanno eseguito la vaccinazione esavalente. Solamente un bambino non ha eseguito la vaccinazione Morbillo-Parotite-Rosolia e antivaricella in quanto in trattamento con farmaco biologico (Etanercept) a seguito di diagnosi di AIG. In nessun caso si sono verificate complicanze o effetti collaterali che abbiano richiesto accesso al pronto soccorso o ricovero a seguito della somministrazione dei vaccini.

Conclusioni. Le 70 gravidanze analizzate non hanno riportato un maggior rischio di complicanze rispetto alla popolazione ostetrica generale.

I 71 bambini valutati non hanno manifestato limitazioni nella crescita e nello sviluppo e le patologie riscontrate durante i primi due anni di vita sono paragonabili ai dati riguardanti la popolazione pediatrica generale.

Un corretto counseling delle madri ha dato luogo ad una ottima aderenza al Calendario Vaccinale.

La prosecuzione dei farmaci biologici secondo linee guida non ha comportato effetti collaterali in risposta alla somministrazione dei vaccini a virus vivo.

TREATMENT WITH COLCHICINE IN HOSPITALIZED PATIENTS AFFECTED BY COVID-19: THE COLVID-19 TRIAL

PERRICONE C. [1], SCARSI M. [2], SCIRÈ C. [3], BRUCATO A.L. [4], PISANO P. [5], SCHIESARO G.M. [6], BECCATTINI C. [7], CINGOLANI A. [8], TISO F. [9], PROTA R. [10], TOMASONI L.R. [11], CUTOLO M. [12], TARDELLA M. [13], ANDREONI M. [14], POLETTI V. [15], SERINO F. [16], PASSARO A. [17], FOTI R. [18], ZANETTI A. [3], CAFARO G. [1], ROZZA D. [3], GERLI R. [1], BARTOLONI E. [1]

[1]Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia; [2]Ospedale di Esine, ASST Valcamonica, Esine (BS); [3]Centro Studi SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [4]Università degli Studi di Milano, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; [5]Presidio Ospedaliero SS Trinità, Cagliari; [6]Ospedale Classificato Villa Salus, Mestre (VE); [7]Medicina Interna, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; [8]Università Cattolica S. Cuore - Fondazione Policlinico "A. Gemelli", IRCCS, Rome; [9]Ospedale Alto Vicentino - AULSS 7 Pedemontana, Santorso (VI); [10]Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano, Torino; [11]ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia; [12]Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [13]Ospedale Carlo Urbani - Università Politecnica delle Marche, Ancona; [14]Malattie Infettive, Dipartimento Processi Assistenziali Integrati, Policlinico Tor Vergata, Roma; [15]Dipartimento Toracico, Azienda AUSL Romagna, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì; [16]Azienda ULSS n. 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave (VE); [17]Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara; [18]A.O.U. Policlinico V.E. Presidio Ospedaliero S. Marco, Catania

Objective. To evaluate whether the addition of colchicine to standard of care (SOC) results in better outcomes in hospitalized patients with COVID-19.

Design. This is an interventional, multicenter, randomized, open-label, phase 2 study, aimed to evaluate the effect of colchicine added to SOC in hospitalized patients with COVID-19 (COLVID-19 trial). Hospitalized patients were eligible if they had a clinical/instrumental diagnosis of pneumonia, an oxygen saturation at rest in ambient air ≤94% and a PaO2/FiO2 (P/F) ratio of 350-200 mmHg. 227 patients were recruited. Colchicine 0.5 mg was administered 3 times/day (weight <100 kg) or 1 mg twice/day (weight >100 kg) for up to 30 days or until hospital discharge. The primary outcome was the rate of critical disease in 30 days defined as the occurrence of respiratory failure requiring mechanical ventilation, other organ failure requiring Intensive Care Unit (ICU) admission and treatment, or death.

Results. 152 non-vaccinated against SARS-CoV-2 patients (77 colchicine group and 75 control group, mean age 69.1±13.1 vs 67.9±15 years, 39% vs 33.3% female, respectively) were analyzed.

There was no difference in co-primary end-points in terms of percentage of patients requiring mechanical ventilation (5.2% vs 4%), ICU (1.3% vs 5.3%) or death (9.1% vs 6.7%). Overall, 11 (14.3%) patients in the colchicine group and 10 (13.3%) in the control group entered the critical stage (P=ns). Mean time to discharge was 14.1±10.4 days in the colchicine group vs 14.7±8.1 in the control group. There were no differences in mean time to mechanical ventilation (5.5±4.5 vs 5±1.7 days), to ICU (5 vs 4.2±4.7 days) and to death (11.7±4. vs 14.2±8 days). A trend to a greater improvement of SOFA score was observed in the discharged colchicine group compared to discharged controls (1.2±1 vs 2.4±2.1, P=0.076). Among the baseline clinical features, older age (>60 years, P=0.025), P/F<275 mmHg (P=0.005), AST>40 U/L (P<0.001), preexistent heart (P=0.02), lung (P=0.003), upper gastrointestinal (P=0.014), lower gastrointestinal diseases (P=0.009) and cancer (P=0.008) were predictive of achieving the primary outcome. Diarrhoea (9.1% vs 0%, p=0.0031) and increased levels of AST at 6 days (76.9±91.8 U/l vs 33.5±20.7 U/l, P=0.016) were more frequent in the colchicine group.

Conclusion. In accordance with similar studies on hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia, in COLVID-19 trial colchicine did not reduce the rate and the time to respiratory failure requiring mechanical ventilation, ICU admission, or death. The drug may improve clinical conditions of discharged patients in terms of SOFA score. Colchicine was relatively safe although adverse hepatic effects require caution. We confirm that older (>60 years) patients with comorbidities, especially preexistent heart and lung diseases with lower respiratory function at baseline, are characterized by worse outcome. Further studies are required to test colchicine in earlier stages of COVID-19.

MYCOPHENOLATE MOFETIL AT DOSES HIGHER THAN 1 GRAM/DAY IMPAIRS THE IMMUNE RESPONSE TO SARS-COV-2 MRNA-1273 MODERNA VACCINE INDEPENDENT OF THE RHEUMATOLOGICAL DIAGNOSIS

DE SANTIS M. [4], MOTTA F. [4], ISAILOVIC N. [5], CLEMENTI M. [3], CRISCUOLO E. [6], CLEMENTI N. [7], TONUTTI A. [8], RODOLFI S. [1], BARONE E. [1], COLAPIETRO F. [11], CERIBELLI A. [4], VECELLIO M. [5], LUCIANO N. [5], GUIDELLI G.M. [5], CAPRIOLI M. [5], REZK C. [9], CANZIANI L. [2], AZZOLINI E. [12], GERMAGNOLI L. [10], MANCINI N. [7], LLEO A. [11], SELMI C.F. [4]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Pieve Emanuele, Rozzano (MI); [2]IRCCS Istituto Clinico Humanitas ~ Rozzano (MI); [3]IRCCS Ospedale San Raffaele; Laboratory of Medical Microbiology and Virology, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [4]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital; Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano (MI); [5]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); [6]IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [7]Laboratory of Medical Microbiology and Virology, University Vita-Salute San Raffaele; IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [8]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; IRCCS Humanitas Research Hospital, Pieve Emanuele, Rozzano (MI); [9]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele (MI); [10]Diagnostic Laboratory, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); [11]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; Division of Internal Medicine and Liver Disease, IRCCS Humanitas Research Hospital, Pieve Emanuele, Rozzano (MI); [12]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; Medical Direction, IRCCS Humanitas Research Hospital, Pieve Emanuele, Rozzano (MI)

Aims. Mycophenolate mofetil (MMF) is a selective inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase type II and is involved in the first step for the formation of guanine ribonucleotides. This enzyme is strongly expressed in activated B cells, thus explaining the impact of this drug on vaccine humoral response. Moreover, MMF impairs dendritic cell maturation and, consequently, the immune response to both external and self-antigens. The drug has also an anti-proliferative effect on T cells, reducing CD8+ T cell proliferation and memory phenotype development, but does not lead to a significant inhibition of CD8 cytotoxic activity. The aim of the present study is to elucidate the effect of MMF on the immune response to the SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in patients affected by rheumatologic diseases.

Methods. Seroconversion rate, anti-SARS-CoV-2 antibody titers, anti-SARS-CoV-2 neutralizing activity, and cytotoxic immune cell response (granzyme B and perforin expression after stimulation of PBMCs with SARS-CoV-2 mixed peptides) was studied in 28 patients (12 systemic sclerosis, 3 dermatomyositis, 3 systemic lupus erythematosus, 2 Sjogren's sd, 1 UCTD with ILD, 7 autoimmune hepatitis) on MMF (median daily dose 1.5g, range 500mg-3g) receiving 2 doses of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine on April-May 2021 (before ACR guidelines suggest stopping MFM for vaccination) and in 67 healthy caregivers (15 with previous COVID-19 history). Among these patients, 7 were also receiving systemic glucocorticoids at a median dose of 5 mg, range 2.5-25 mg and 3 had a history of previous proven COVID-19.

Results. Seroconversion rate was observed in 26% of patients after 4 weeks from the first vaccine dose and 63% after the second dose in patients on MMF vs 98% and 100% in controls, respectively ($p<0.05$). Anti-SARS-CoV-2 antibody titers were significantly lower in patients receiving MMF after 4 weeks from the second vaccine dose compared to controls (median 156 IQR 27-353BAU/mL vs 4960 IQR 3465-11350, respectively). Patients on MMF at a daily dosage >1g had significantly lower anti-SARS-CoV-2 antibody titer compared to controls (AUC 0.89; sensitivity 735, specificity 100%, $p<0.0001$, 95% CI 0.80-0.98); moreover, MMF at a daily dosage >1g was a significant risk factor for lack of seroconversion (median 43.2 IQR 16-443.5 vs 1280 IQR 212-6458 in

MMF <1g/day). The neutralizing activity of anti-SARS-CoV-2 antibody assessed in 4 patients on 3 g/day MMF was reduced compared to 4 controls (SARS-CoV-2 wild type G614 50% vs 70%; alpha variant 55% vs 80%; beta variant 35% vs 50%, respectively). Cytotoxic activity was not reduced in MMF treated patients who achieved seroconversion, while it was impaired in MMF patients who did not develop anti-SARS-CoV-2 antibodies. Underlying rheumatic diseases and concomitant glucocorticoid use did not influence the results.

Conclusions. MMF significantly impairs the immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in patients with rheumatic diseases, especially at a dosage >1g/day. Further studies should clarify if a dose reduction in case of vaccination can be an effective option to maximise the vaccine response with an acceptable risk of disease flare.

EXPLORING GENE EXPRESSION PROFILES IN PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM VASCULITIS

SALVARANI C. [1], PALUDO J. [2], GIANNINI C. [2], HUNDER G.G. [2], CROCI S. [3], BROWN R.D. [2]

[1]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e UNIMORE, Reggio Emilia; [2]Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America; [3]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Background and Objectives. Primary CNS vasculitis (PCNSV) is a heterogeneous condition with several histopathological patterns and clinical subsets differing in terms of outcomes and response to treatment. The molecular hallmarks of PCNSV are still unknown. We investigated the gene expression profile of granulomatous vasculitis (GV), lymphocytic vasculitis (LV) and amyloid β-related angiitis (ABRA).

Patients and Methods. Reviewed formalin fixed paraffin embedded (FFPE) brain biopsy samples from patients with PCNSV and brain specimens from control subjects were cut for histology and RNA extraction (n=4 GV, n=5 LV, n=4 ABRA, n=4 normal controls). RNA-sequencing was performed using Illumina® Hiseq-4000 platform and the Illumina® TruSeq® Total-RNA library. Student's t-test and false discovery rate (FDR) tests were performed for each of the differentially expressed transcripts. Ingenuity Pathway Analysis® was used for the pathway expression analysis. CIBERSORT was used to esteem the abundances of different immune cell subsets in the tissues based on gene expression data

Results. Unsupervised clustering of the samples based on gene expression profile indicated that PCNSV has specific transcriptomes compared to normal brain and GV has a distinct profile from the other types of PCNSV. Transcripts differentially expressed between PCNSV and normal brain indicated that endosomal, mitochondrial and ribosome dysfunction, alterations in protein synthesis and non-coding RNAs might be involved in PCNSV. Pathway analysis revealed the activation of dendritic cell maturation and antigen processing as well as neuroinflammation in PCNSV versus normal brain, while oxidative phosphorylation was inhibited. CIBERSORT estimation of immune cell subsets suggested that activated NK cells, M1 macrophages, memory B cells and follicular helper T cells were likely more prevalent in samples of PCNSV. Naïve CD4 T cells and monocytes were mainly estimated to be present in GV and ABRA. Plasma cell and gamma delta T cell signatures were mainly found in LV and normal brain. GV showed higher levels of genes associated with macrophage activities (e.g. MMP9) and T cells. ABRA showed higher levels of long non-coding RNAs and miR-616. LV showed higher levels of genes encoding immunoglobulins.

Conclusion. RNA sequencing revealed pathways deregulated in PCNSV and genes differentially expressed between the different types of PCNSV.

SHORT-TERM (2-YEARS) FRACTURE RISK PREDICTION: A MACHINE LEARNING APPROACH

ADAMI G. [1], D'SOUZA M. [2], VIJAYKUMAR S. [2], GRISAN E. [2], FASSIO A. [1], GIANNINI S. [3], SELLA S. [3], GATTI D. [1], ROSSINI M. [1]

[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]School of Engineering, London South Bank University, London, United Kingdom; [3]Internal Medicine Unit, University of Padua

Background and Objective. Osteoporotic fractures continue to be a major cause of global health concerns around the world. The most common risk scores (FRAX, DeFRA) are evaluating this risk within a 10-years time window, which might not be suitable for evaluating shorter term risk, or quickly progressing patients.
The objective of the present analysis is to develop 2-year fracture risk scoring models using Machine Learning (ML) techniques and compare their performance with the DeFRA tool.
Material and Methods. Data were obtained from web-based fracture risk assessment tool (DeFRA) used in Italy. This tool is a derived version of the FRAX and can be accessed through a website (https://defra-osteoporosi.it/). 33 clinical and densitometric variables were used to compute the DeFRA risk score, with variable degree of completeness for each patient. After eliminating the attributes with a large number of missing values, and eliminating the patient with large outlier values for any of the attributes, the dataset was reduced to 2516 patients (with follow-up visits) and 15 attributes (Age, Weight, Height, BMI, Smoking, Alcohol, Familial Fractures/Osteoporosis, Previous femur or vertebra fractures, Previous other fractures, Comorbidities, Prednisone mg equivalent per day, T-score femoral-neck, T-score spine, Serum CTX levels, Anti-osteoporotic therapy prescribed). For the development of the machine-learning prediction, the dataset has been randomly divided into a train-set and a test-set, and the train-set has been synthetically balanced using Synthetic Minority Oversampling Technique (SMOTE). A Logistic Regression (LR) model and a Random Forest (RF) model have been optimized on the train-set for predicting the patients who incurred either a hip fracture, or any major osteoporotic fracture, or both in the 2 years following the baseline visit. DeFRA risk score is used as a benchmark for the prediction of either hip fracture or of any major fracture within 2-years.
Results. The DeFRA score, when used to predict the patients incurring a hip fracture within 2 years, has an Area Under the Receiver-Operating Curve (AUROC) of 0.52, compared to 0.76 for Random Forest and 0.81 for Logistic Regression. When looking at other major osteoporotic fractures, the AUROC is 0.59 for DeFRA, 0.77 for LR and 0.80 for RF, and when looking at any fracture the values are 0.58, 0.78, 0.80 for DeFRA, LR and RF respectively.
Performance metrics including accuracy, sensitivity, and specificity are summarised in Tab. I.
Conclusion. Currently used risk scores for osteoporotic fractures are developed within a 10-years time window, which might be too long to stratify the most at risk-patients or those that are showing a fast-progressing disease. This is reflected by the poor predictive performance of DeFRA when looking at a 2-years time window. Machine-learning (either logistic regression or random forest) could greatly improve the predictive performance of a scoring system to identify the patients most likely to incur an osteoporotic fracture in the short term, thus requiring shorter follow-ups.

Table I - Performance of DeFRA and machine learning classifier in predicting patients incurring an osteoporotic fracture within 2 years.

	Hip fracture			Major osteoporotic fracture			Any fracture		
	DeFRA	LR	RF	DeFRA	LR	RF	DeFRA	LR	RF
AUROC	0.52	0.81	0.76	0.59	0.77	0.80	0.58	0.78	0.80
Accuracy	0.62	0.63	0.92	0.68	0.69	0.89	0.61	0.71	0.90
Sensitivity	0.40	0.76	0.29	0.49	0.76	0.34	0.54	0.79	0.34
Specificity	0.63	0.62	0.95	0.69	0.69	0.93	0.61	0.70	0.95

COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR (I)

Moderatori: A. Bortoluzzi (Ferrara), *F. Perosa* (Bari)

HARNESSING THE POWER OF RADIOMICS TO PREDICT SURVIVAL IN PATIENTS WITH RA-ILD

V. Venerito[1], G. Lopalco[1], F. Iannone[1], M. Sebastiani[2], C. Giulia[2], A. Manfredi[2], C. Vacchi[2], P. Intiglietta[1], A. Scardapane[1]
[1]Bari, [2]Modena

THE UNEXPLORED POTENTIAL OF CIRCULATING NEUROACTIVE STEROIDS IN YOUNG FEMALE WITH NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

M.M. Angioni, E. Chessa, A. Perra, E. Pintus, A. Floris, M. Congia, M.G. Carta, A. Cauli, M. Piga
Cagliari

DAILY PREDNISONE DOSE AND ANTI-RIBOSOMAL-P ANTIBODIES ARE ASSOCIATED WITH DEPRESSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: A FUNCTIONAL BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY

E. Chessa, M. Congia, L. Saba, M. Porcu, E. Pintus, A. Perra, M.G. Carta, M. Piga, C. Serafini, A. Cauli, M.M. Angioni, A. Floris, A. Mathieu
Cagliari

NEUROPSYCHOLOGICAL OUTCOME OF CHILDREN BORN TO WOMEN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: ASSESSEMENT THROUGH A SELF-ADMINISTERED MULTIDISCIPLINARY QUESTIONNAIRE IN A MONOCENTRIC COHORT

L. Moschetti, F. Cucchi, L. Andreoli, E. Pedretti, A. Bano, C. Nalli, M.G. Lazzaroni, P. Airò, F. Franceschini, E. Fazzi, A. Molinaro, J. Galli
Brescia

CLINICAL DELPHI ON APL NEGATIVIZATION: REPORT FROM THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY WORKING GROUP ON ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

S.G. Foddai[1], I. Cecchi[1], D. Roccatello[1], S. Sciascia[1], E. Rubini[1], A. Barinotti[1], M. Radin[1], S. Truglia[2], F. Conti[2], C. Alessandri[2], F. Carubbi[3], A. Alunno[3], M.G. Lazzaroni[4], C. Nalli[4], A. Tincani[4], L. Andreoli[4], F. Franceschini[4], A. Calligaro[5], V. Canti[6], C.B. Chighizola[6], M. Gerosa[6], G. Emmi[7], M.L. Urban[7], A. Fioravanti[8], F. Fischetti[9], A. Hoxha[5], M. Larosa[10], G. Pazzola[11], B. Raffeiner[12], V. Ramoni[13]
[1]Torino, [2]Roma, [3]L'Aquila, [4]Brescia, [5]Padova, [6]Milano, [7]Firenze, [8]Siena, [9]Trieste, [10]Genova, [11]Modena, [12]Bolzano, [13]Lodi

HARNESSING THE POWER OF RADIOMICS TO PREDICT SURVIVAL IN PATIENTS WITH RA-ILD

VENERITO V. [1], MANFREDI A. [2], CASSONE G. [2], INTIGLIETTA P. [3], VACCHI C. [2], LOPALCO G. [1], SCARDAPANE A. [4], SEBASTIANI M. [2], IANNONE F. [1]

[1]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari; [2]U.O. Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]U.O. Pneumologia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari; [4]U.O. Radiologia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

Background. In Oncology, radiomics allows for comprehensive quantification of tumor phenotype by examining imaging characteristics in medical images. In brief, using specific software, it is possible to segment organs on Computed Tomography (CT) images for extracting a massive number of features that have the potential to uncover disease characteristics that fail to be appreciated by the naked eye. The hypothesis of radiomics is that the distinctive imaging features between disease forms may be useful for predicting prognosis and therapeutic response for various conditions thus providing valuable information for personalized therapy. Interstitial lung disease (ILD) had been associated to decreased survival in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Our aim is investigate whether features from whole lung radiomic analysis of HRCT might alone predict survival in RA-ILD patients.

Methods. HRCT DICOM image of RA patients followed in two tertiary centre whose HRCT had been stored in hospital PACS from January 2012 to March 2022, were analyzed using 3DSlicer software, automatically segmenting the whole lungs and upper airways. The latter segmentation was then checked by an expert radiologist to confirm all lung parenchyma had been isolated. For each of them we recorded the time interval between

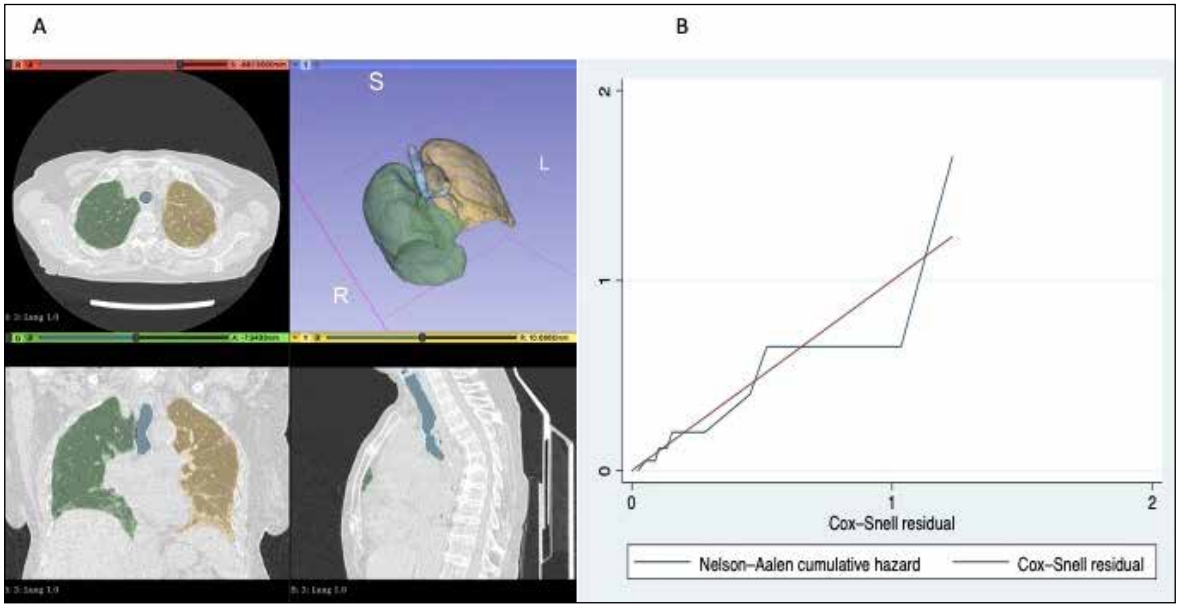


Figure 1 - Panel A: Accurate whole lung segmentation comprehensive of fibrotic and healthy paranchyma. Panel B: Cox-Snell residuals VS Nelson Aalen plot Showing that predicted deaths happened consistently with ground truth data in the first year of follow up from a given HRCT.

the first available 2-mm HRCT (all carried out in the Radiology departments of the tertiary care centers) and last follow up visit or eventual exitus. In a Python environment, the PyRadiomics API was implemented to extract 103 features for segmented the regions A Multivariable Proportional Cox regression model with forward inclusion ($p < 0.20$) was fitted for identifying predictors of survival. Cox-Snell residuals were plotted against Nelson-Aalen cumulative hazard rate function to test the reliability of the model.

Results. We retrieved HRCT image of 24 RA-ILD patients. The automatic segmentation allowed for the comprehensive isolation of RA-ILD lung parenchyma and upper airways coherent with radiologist judgement (Panel A). Mean Survival Time (MST +- SD) was 58.29 +- 58.14 months. The ten years survival rate was 75% (6 deaths out of 24 patients). The model included the features diagnostics_Imageoriginal_Minimum which was inversely associated with survival (HR 0.993, 95%CI 0.989-0.998). The latter was adjusted for original_firstorder_Maximum (HR 1.001, 95%CI 0.999-1.002), retained as a confounder. We see that the hazard function followed the 45 degree line very closely except for very large values of time (Panel B).

Conclusions. To our best knowledge this is the world's first proof-of-concept that radiomics analysis may predict RA-ILD patients' survival. This is of utmost importance for elevating HRCT to a source of digital biomarkers other than simply a diagnostic tool.

REFERENCES

1. Avery E, Sanelli PC, Aboian M, Payabvash S. Radiomics: A Primer on Processing Workflow and Analysis. Semin Ultrasound CT MR. 2022; 43 (2): 142-146.
2. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh K. 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. Intraoperative Imaging Image-Guided Therapy, Ferenc A. Jolesz, Editor. 2014; 3 (19): 277-289.

THE UNEXPLORED POTENTIAL OF CIRCULATING NEUROACTIVE STEROIDS IN YOUNG FEMALE WITH NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ANGIONI M.M. [1], CHESSA E. [1], PERRA A. [2], PINTUS E. [2], FLORIS A. [1], CONGIA M. [1], CARTA M.G. [2], CAULI A. [1], PIGA M. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences and Public Health, A.O.U. and University of Cagliari, Monserrato;
[2]Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari, Monserrato

Background and Objectives. Sex hormones have effects on the development, progression or severity of SLE, prevalently affecting women (F:M=9:1). The neuroprotective, neurotrophic and anti-inflammatory properties of a class of progesterone-derived NeuroActive Steroids (NASs), prompted numerous investigations about the potential of these GABAA receptor modulators. However, no data about NASs on neuropsychiatric SLE (NPSLE) are available. This preliminary work aims to delve into a new unexplored landscape of NPSLE research, assessing circulating NASs levels.

Methods. A cohort of 32 SLE female patients classified according to ACR/EULAR 2019 criteria were enrolled, composed by 16 without NP manifestations and 16 with new onset NP diffuse symptoms: mood disorders, according the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), or cognitive dysfunction, evaluated with neuropsychological tests interpreted by a neuropsychologist. A group of 8 healthy controls (HCs) matched for mean age and gender ratio was also recruited. Exclusion criteria: ongoing contraceptive or hormonal treatment; glucocorticoid pulse or treatment variations 6-month before blood collection; anxiolitic, anticonvulsivant, antiepilettic drug intake; gonadal-adrenal surgical intervention or pathologies. NASs serum levels and their precursor were measured by ELISA assay, as listed: Progesterone (P4), Pregnenolone (P), Diidroepiandrosterone (DHEA), Diidroepiandrosterone-Sulphate (DHEA-S), Allopregnanolone (AP). To appreciate differences between groups, women's fertile or menopausal subgroups were formed and p-value <0.05 has been set.

Results. Thirty-two SLE female patients' data were collected (table). P4 levels in fertile women were significantly higher in the NPSLE versus HCs group (p=0.011). The P4-direct metabolite, AP, was significantly increased in NPSLE compared to both groups of SLE (p=0.026) and HCs pre-menopausal females (p=0.027). Inversely, low levels of DHEA and DHEA-S in SLE patients versus HCs (p=0.025 and p=0.005) were found. Depression was found in 10 (62.5%) NPSLE patients using the CES-D score and correlates with P4 (r=0.550, p=0.041) and AP (r=0.712, p=0.004; Fig 1). At multivariate analysis after correction for age, disease duration, SLEDAI and SDI, AP

Table - Demographic and clinical characteristics of the participants.

	NPSLE (16)	*SLE (16)*	*HC (8)*
Age mean (DS)	48.2 (15.9)	42.1 (10.8)	49 (16)
Gender (F, %)	100	100	100
Fertile (%)	50	50	50
Menopausal (%)	50	50	50
Disease duration, yrs median (IQR)	6(2.3-9.3)	6.7(3.0-10.4)	-
SLEDAI median (IQR)	5 (1.8-11)	2 (0-4)	-
Dose PDN mg/daily median (IQR)	9.5 (5.1-14.6)	3.8 (3.2-7)	-
Cognitive disorder (%)	50	-	-
Major depression (%)	62.5	-	-

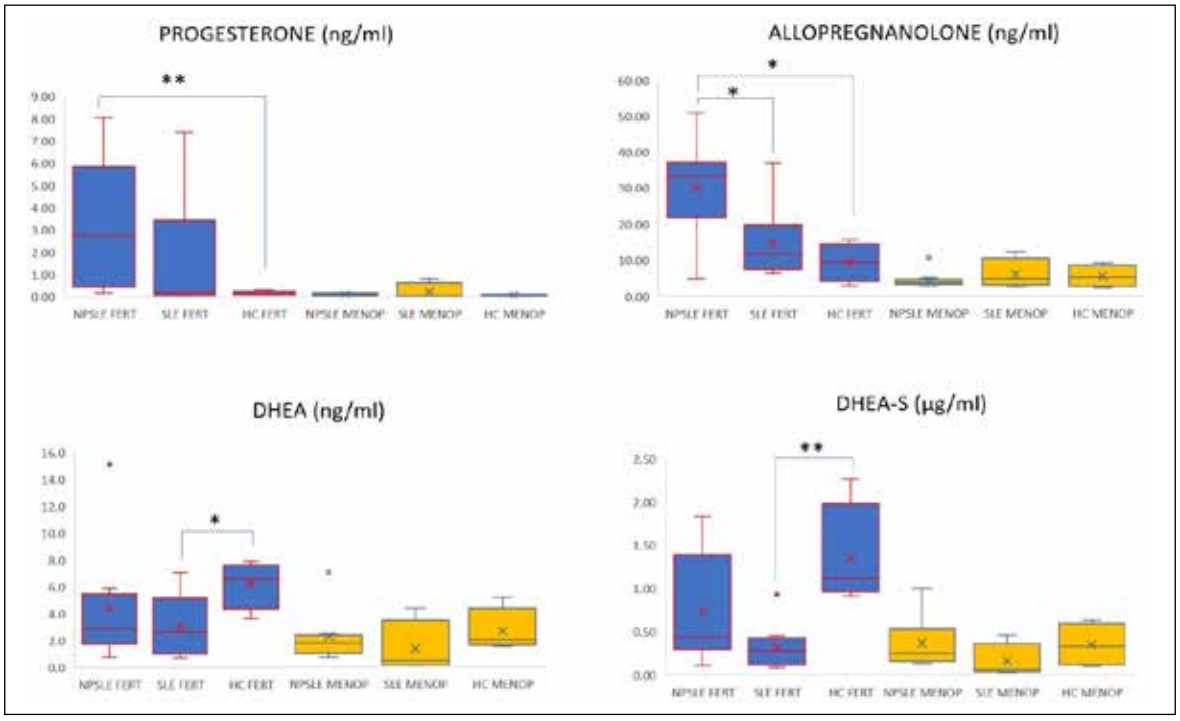


Figure 1 - Median value of NASs circulating levels on NPSLE/SLE/HCs pre- and post menopausal female. * *pvalue* ≥ 0,05; ** *pvalue* ≤ 0,01.

confirmed its independent correlation (β=0.712, p=0.004) with depression. A sub-analysis in the pre-menopausal group revealed a significant correlation between CES-D scores and P4 (r=0.520, p=0.039) and AP (r=0.607, p=0.016). The multivariate analysis after correction for age, disease duration, SLEDAI, SDI and prednisone daily dose confirmed the correlation for AP (β=0.607, p=0.016). No significant correlation was found between NASs and cognitive dysfunction or single cognitive test abnormalities.

Conclusion. In this pilot study, we describe for the first time the unbalanced levels of progesterone and its most potent neuroactive metabolite AP in SLE young patients with new onset neuropsychiatric diffuse manifestations. These preliminary observations open a new perspective in the field, where the circulating NASs assessment in NPSLE patient could be a new promising diagnostic and preclinical research strategy.

DAILY PREDNISONE DOSE AND ANTI-RIBOSOMAL-P ANTIBODIES ARE ASSOCIATED WITH DEPRESSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: A FUNCTIONAL BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY

CHESSA E. [1], SERAFINI C. [4], PORCU M. [2], PINTUS E. [3], PERRA A. [3], FLORIS A. [4], ANGIONI M.M. [4], CONGIA M. [1], MATHIEU A. [4], CAULI A. [4], SABA L. [2], CARTA M.G. [3], PIGA M. [4]

[1]A.O.U. Cagliari - U.O.C. Reumatologia, Cagliari; [2]A.O.U. Cagliari, Dipartimento di Radiologia, Cagliari; [3]Università di Cagliari, Dipartimento delle Scienze Mediche e Salute Pubblica, Cagliari; [4]Università e A.O.U. Cagliari - U.O.C. Reumatologia, Dipartimento delle Scienze Mediche e Salute Pubblica, Cagliari

Objective. Mood disorders are among the most frequent neuropsychiatric (NP) events in Systemic Lupus Erythematosus (SLE), but the factors that contribute to these psychological manifestations are still difficult to disentangle. The primary aim of this study was to explore the correlation between depressive symptoms and factors potentially involved in their pathogenesis through neuropsychological assessment and a functional brain magnetic resonance imaging (MRI) study in patients affected by SLE.

Materials and Methods. A cross-sectional study

Table I - Demographic and clinical characteristics of the participants (N=33).

Age, years mean (DS)	**43.5 (14.0)**
Gender (M, %)	3 (9%)
Disease duration, months mediane (IQR)	124.4 (34.7-305)
SLEDAI-2k mediane (IQR)	4 (0-14)
Dose PDN mg/daily (mediane, IQR)	6.4 (3.8-13.5)
LLDAS N, %	12 (36.4%)
SLICC-DI (mediane, IQR)	0 (0-1)
NPSLE N, %	13 (39.4%)
Mood abnormalities	3 (9.1%)
Psychosis	2 (6.1%)
Seizure	2 (6.1%)
Headache	2 (6.1%)
Movement disorder	1 (3%)
Cognitive dysfunction	1 (3%)
Anti-phospholipids N, %	11 (33.3%)
anti-dsDNA N, %	18 (54.5%)
Anti- P	6 (18.2%)
anti-DWEYS N, %	14 (42.4%)
Anti-Ro/SSA N, %	16 (48.5%)
Anti-La/SSB N, %	4 (12,1%)
Anti-RNP N, %	11 (33.3%)
anti-Sm N, %	10 (30.3%)

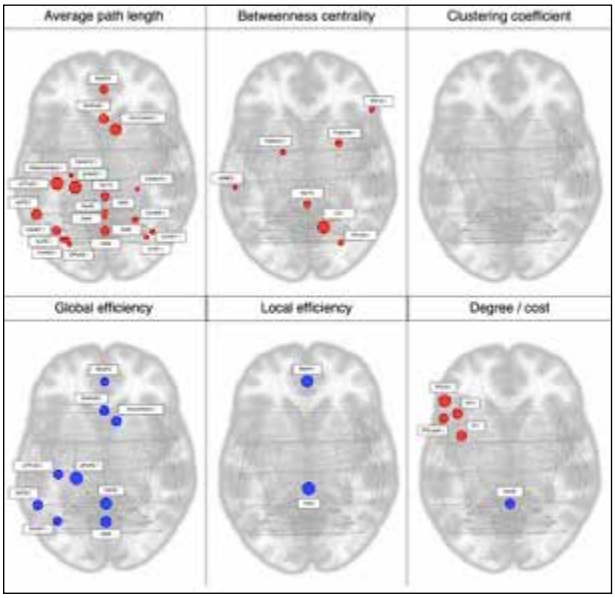


Figure 1 - Results of rs-fc MR Analysis 1 (effects of Anti-rib-P titre) on cerebral networks. The regions with decreased and increased property are shown in blue and red nodes,respectively ($p< 0.01$). The node size represents the significance of the between-group differences in the nodal degree.

between April 2019 and February 2020 was conducted, including adult patients who fulfilled the ACR/EULAR 2019 SLE criteria.

Demographics, ongoing medications, SLEDAI and SLICC/Damage Index data were recorded. Serological data included serum level quantification using an ELISA kit for anti-ribosomal-P (anti-P, normal values <18 U/ml) and anti-DWEYS (normal values <0.5 OD) antibodies. Depression was tested by a neuropsychologist using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as screening instrument. An MRI resting-state functional connectivity (rs-fc) analysis was performed within 2 weeks since the neuropsychological status assessments. Two region of interest to region of interest (ROI-to-ROI) analyses were performed to study cerebral networks according to the graph theory, including average path length, global and local efficiency, betweenness centrality, degree and cost [Bullmore 2009].

Results. Thirty-three SLE patients (91% female) were enrolled, mean age 43.5 (+-14) years, and median disease duration of 10.4 years (IQR 2.9-25.4) (Table 1). Anti-P were positive (range 0-255 U/ml) in 6 patients (18.2%) and anti-DWEYS (range 0-1.8 OD) in 14 (42.4%). Depression was found in 14 (42.4%) patients. In multiple regression backward models, after correction for age, disease duration, SLEDAI and SDI, anti-P titre (β= 0.32 per U/ml; p=0.049) and prednisone daily dose (β=0.38 per mg/day; p=0.023) were the only factors associated with the CES-D. The rs-fc MRI analysis revealed a statistically significant association ($p<0.01$) between the titer of anti-P and many altered properties of the brain ROIs (Figure 2), with average path length increased in 22 ROI (12 cerebellar and 10 supratentorial ROI) and global and local efficiency reduced in 9 and 2 ROI respectively (4 cerebellar and 7 supratentorial ROI) (Figure 1). No rs-fc MRI abnormalities related to daily prednisone dose were found.

Conclusions. Depressive symptoms are associated with the presence of anti-P antibodies and prednisone daily dose, suggesting the impact of disease-related modifiable factors in the development of mood disorders in SLE patients.

Patients with anti-P showed alterations of network properties with increased average path length but reduced global and local efficiency in supratentorial and cerebellar ROI. These results reflect the reduction in effective interaction and neural information transmission across both remote and neighboring cortical regions in patients with depression in SLE and add knowledge on anti-P pathogenetic effect.

NEUROPSYCHOLOGICAL OUTCOME OF CHILDREN BORN TO WOMEN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: ASSESSEMENT THROUGH A SELF-ADMINISTERED MULTIDISCIPLINARY QUESTIONNAIRE IN A MONOCENTRIC COHORT

MOSCHETTI L. [1], ANDREOLI L. [1], PEDRETTI E. [1], BANO A. [1], NALLI C. [1], CUCCHI F. [1], MOLINARO A. [2], GALLI J. [2], FAZZI E. [2], FRANCESCHINI F. [1], AIRÒ P. [1], LAZZARONI M.G. [1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; [2]Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, ASST Spedali Civili e Università di Brescia

Objectives. In the last years, the rate of successful pregnancies has significantly increased in Systemic Sclerosis (SSc) women [1]. However, the long-term outcome of their children remains an unexplored issue. Our aim is to evaluate the neuropsychiatric (NP) outcome of children born to SSc mothers.

Methods. An ad-hoc questionnaire, regarding different aspects of child's neurodevelopment (ND) (3 sections: childhood [0-5 years]; scholar age [6-11 years]; adolescence [12-18 years]), was created and administered to female SSc patients (ACR/EULAR 2013 criteria) attending our outpatient clinic during 2021 and who had at least 1 child. Children's NP characteristics were compared between 3 subgroups: A) born >10 years before SSc diagnosis; B) born <=10 years before SSc diagnosis; C) born after SSc diagnosis. Results below are expressed as number/total number of answers collected for each question.

Results. 100 SSc women reported 189 pregnancies: 152 resulted in 154 live births (2 twin pregnancies, M/F=85/69). Deliveries occurred at a median of 39 (36-40) weeks of gestation: 28% of preterm births and 6% of severe preterm births (<34 weeks of gestation).

At least one NP alteration was reported in 42/119 (35%) subjects, more frequently in group B (57%),

Figure 1a - Overall evaluation.

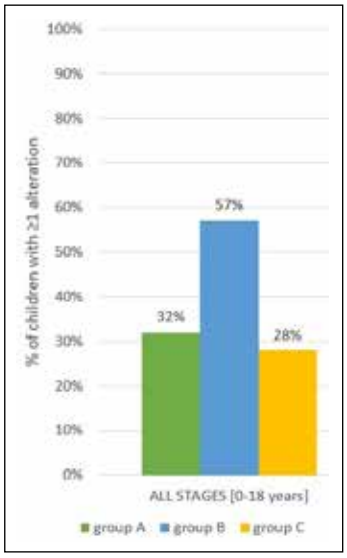


Figure 1b - Evaluation at different stages of development.

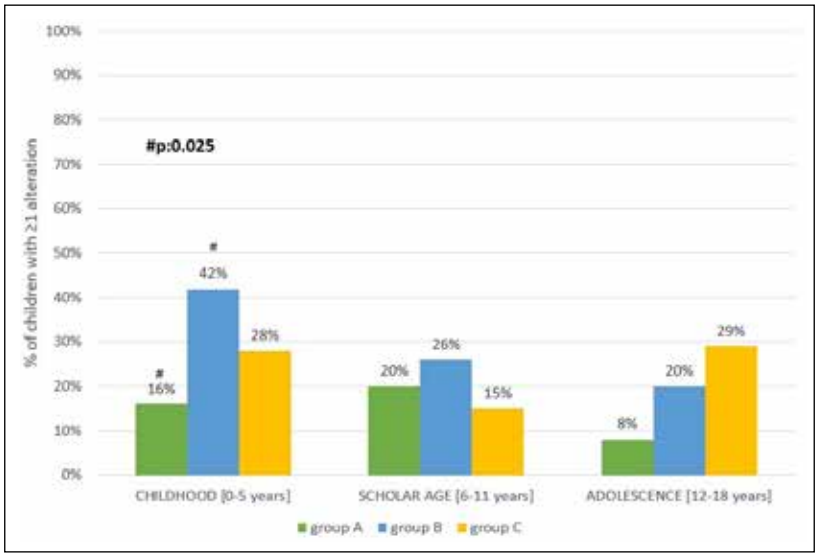


Table I - Comparison of NP characteristics of the 154 children according to age subgroups: univariate analysis.

	A n=98	B n=23	C n=33
N° of subjects with available information for DISORDERS IN CHILDHOOD (0-5 years)	96/98	23/23	32/33
Eating disorders	6/75 (8.0)	0/19 (0.0)	2/25 (8.0)
Sleep irregularities	5/75 (6.7)*	5/19 (26.3)*	5/25 (20)
Difficulty in sphincter control	1/74 (1.4)	0/19 (0.0)	0/25 (0.0)
Motor difficulties	0/73 (0.0)°	2/19 (10.5)°	2/24 (8.3)
Difficulty in relationships	0/74 (0.0)	1/17 (5.9)	2/24 (8.3)
Difficulty in non-verbal communication skills	0/74 (0.0)	1/17 (5.9)	0/24 (0.0)
Difficulty in verbal communication skills	1/73 (1.4)	1/18 (5.6)	2/24 (8.3)
Difficulty in social integration	6/73 (8.2)	3/18 (16.7)	1/23 (4.3)
Cognitive difficulties	0/73 (0.0)	1/18 (5.6)	0/24 (0.0)
N° of subjects with available information for DISORDERS IN SCHOLAR AGE (6-11 years)	96/98	23/23	15/33
Difficulty in school lessons/homework	6/73 (8.2)	3/18 (16.7)	1/13 (7.7)
Behavioral problems during school period	3/72 (4.2)	1/18 (5.6)	2/13 (15.4)
School year repetition	10/72 (13.9)	3/19 (15.8)	0/13 (0.0)
Need for a support teacher	2/72 (2.8)	1/19 (5.3)	0/13 (0.0)
N° of subjects with available information for DISORDERS IN ADOLESCENCE (12-18 years)	96/98	18/23	8/33
Difficulty in managing anger and aggression	3/73 (4.1)	0/15 (0.0)	1/7 (14.3)
Behavioral alterations	0/73 (0.0)	0/15 (0.0)	0/7 (0.0)
Difficulty in impulse control	2/72 (2.8)	0/15 (0.0)	0/7 (0.0)
Difficulty in conduct	1/71 (1.4)	1/15 (6.7)^	2/7 (28.6)^
Mood alterations	0/71 (0.0)	1/15 (6.7)	1/7 (14.3)
Eating behavior alterations	1/73 (1.4)	0/15 (0.0)	0/7 (0.0)
Anxiety problems	1/73 (1.4)	1/14 (7.1)	0/7 (0.0)

Results are presented as number/total number (%) of answers collected for each question. Variables were compared by Chi Squared/exact Fisher test. **p=0.03; °p=0.04; ^p=0.02*.

as compared to group A (32%, p:0.07) and group C (28%, p:0.09) (Figure 1). Sleep irregularities were the most frequently reported disorder (n=15). Comparisons between the 3 subgroups for each NP outcome are shown in Table 1: overall, a higher rate of NP alterations were reported in children of group B. A higher rate (12%) of severe preterm birth was observed in babies born in group C.

In addition, SSc mothers declared that 7/123 (6%) children underwent a NP evaluation leading to a diagnosis in 3 cases: 1 cognitive delay, 1 learning disability (LD) and 1 autism spectrum disorder (ASD). These children were born 1 and 5 years before and 3 years after SSc diagnosis, respectively.

Conclusions. Children born to SSc mothers had a frequency of major NP alterations (cognitive delay, LD, ASD) similar to general pediatric population [2]. A higher frequency of minor ND disorders, especially sleep irregularities, was observed in children within 10 years before maternal diagnosis, possibly suggesting an impact of maternal chronic disease on the relationship with child in the first years of life. To confirm these self-reported preliminary data, the extension of the study will consist in a NP specialistic evaluation proposed to the offspring of SSc mothers aged <=18 years.

REFERENCES

1. Blagojevic J et al. 2019. J Rheumatol.
2. Nalli C, et al. 2020. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) is kindly acknowledged for supporting the study with a grant.

CLINICAL DELPHI ON APL NEGATIVIZATION: REPORT FROM THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY WORKING GROUP ON ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

FODDAI S.G. [1], ALESSANDRI C. [2], ALUNNO A. [3], ANDREOLI L. [4], BARINOTTI A. [1], CALLIGARO A. [5], CANTI V. [6], CARUBBI F. [3], CECCHI I. [1], CHIGHIZOLA C.G. [7], CONTI F. [2], EMMI G. [8], FIORAVANTI A. [9], FISCHETTI F. [10], FRANCESCHINI F. [4], GEROSA M. [7], HOXHA A. [11], LAROSA M. [12], LAZZARONI M.G. [4], NALLI C. [4], PAZZOLA G. [13], RADIN M. [1], RAFFEINER B. [14], RAMONI V. [15], RUBINI E. [1], SEBASTIANI G.D. [16], TRUGLIA S. [2], URBAN M.L. [8], ROCCATELLO D. [1], TINCANI A. [4], SCIASCIA S. [1]

[1]S.C.D.U. Nephrology and Dialysis, S. Giovanni Bosco Hospital, Center of Research of Immunopathology and Rare Diseases - Coordinating Center of Piemonte and Valle d'Aosta Network for Rare Diseases, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Tu; [2]Reumatologia, Lupus Clinic, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; [3]Internal Medicine and Nephrology Unit, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, San Salvatore Hospital, L'Aquila; [4]Unit of Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia; [5]5Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; [6]Internal Medicine, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [7]Division of Rheumatology, Department of Clinical Sciences and Community Health, Ospedale Gaetano Pini, University of Milan; [8]Internal Interdisciplinary Medicine Unit, Lupus Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Firenze; [9]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [10]Rheumatology Unit, SUGI and Clinical University Department ofMedical, Surgery and Health Sciences, University of Trieste; [11]Internal Medicine, University of Padua; [12]Rheumatology, Department of Locomotor System, ASL3, Genova; [13]Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Università di Modenae Reggio Emilia, Modena; [14]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Azienda sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano; [15]Internal Medicine, Ospedale di Lodi; [16]4U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma

Background. The rate of antiphospholipid antibodies (aPL)negativization in antiphospholipid syndrome (APS) patients is uncertain, but it is estimated to be as high as 8%. aPL disappearance seems to be more frequent in patients positive for one single aPL test and appears to be related with the immunosuppressant/immunomodulatory treatment undertaken by the patient. Currently, a consensus definition of aPL negativization is lacking, as well as international recommendations on how to approach treatment in patients with a persistent aPL negative seroconversion.

Aim. The aim of our work was to evaluate the clinical approach and the level of consensus among experts from the APS Study Group of the Italian Society for Rheumatology (SIR-APS) in different

	YES	NO		
9. How often would you have aPL antibodies tested in a carrier without previous thrombosis or pregnancy morbidity neither other autoimmune disease?	6 months: 2(7)	12 months: 23(77)	24 months: 4(13)	36 months: 1(3)
10. Would you ponder testing aPL every six months, for the first year of follow up, in a new diagosed thrombotic APS patients?	20(67)	10(33)		
11. Do you consider appropriate annual aPL antibody testing in a patient with established diagnosis of thrombotic APS and clinical stability defined as absence of recurrence in the last two years of follow up?	24(81)	6(19)		
12. How often would you test aPL antibodies in a patient with established diangosis of APS?	6 months: 3(10)	12 months: 15(50)	24 months: 10(33)	36 months: 2(7)
13. Would you ponder testing for "extra-criteria" aPL antibodies as part of risk stratification before considering stopping anticoagulation therapy?	28(93)	2(7)		

clinical scenario addressing aPL negativization and its definition. Experts were contacted using a survey methodology.

Results. A structured survey was circulated among 30 experts.Up to 90% of the interviewed experts agreed on defining aPL negativization as the presence of two negative determinations, one year apart (90%).Almost fullconsensus exist among experts in some clinical settings, including:

a) the role of aPLnegativitation in the management of a thrombotic event determined by concomitant presence of cardiovascular risk factors, both modifiable and not modifiable (90%):
b) approach to young patients with triple aPL positivity who experienced pulmonary arterial thrombotic event and tested negative for aPL detection after five year of vitamin K antagonist (VKA) treatment (90%);
c) the use of "extra criteria" aPL antibodies testing before pondering VKA suspension (93%).

Conclusions. Consensus is needed to support the management of patients with APS in areas where controlled data are missing. A substantial agreement exists among expert in defying aPL negativization as the presence of two negative determinations, one year apart. On the contrary, VKA suspension should be embraced with extreme caution when it comes to APS patients, particularly if they experienced arterial thrombotic events and/or tested positive for triple aPL. Nevertheless, VKA cessation might be considered when risk factors are carefully monitored/treated and the presence for "extra criteria" aPL is ruled out.

SCLERODERMIA

Moderatori: M. Di Franco (Roma), *S. Guiducci* (Firenze)

- Trapianto autologo di cellule ematopoietiche: è sempre e solo una rescue therapy?
  Relatore: *N. Del Papa* (Milano)

- Cellule staminali nella sclerosi sistemica: dalla patogenesi alla terapia
  Relatore: *P. Cipriani* (L'Aquila)

- I molteplici volti dell'ipertensione polmonare nella SSc
  Relatori: *V. Codullo* (Pavia), *M. Orlandi* (Firenze)

- Anticorpi anti-TH/TO in patienti con sclerosi sistemica: analisi del coinvolgimento polmonare e del danno d'organo in una coorte monocentrica italiana
  L. Moschetti, M.G. Lazzaroni, I. Cavazzana, F. Franceschini, P. Airò (Brescia)

TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE EMATOPOIETICHE: È SEMPRE E SOLO UNA RESCUE THERAPY?

DEL PAPA N.

Milano

Non pervenuto.

CELLULE STAMINALI NELLA SCLEROSI SISETMICA: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA

CIPRIANI P.

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi di L'Aquila

La sclerosi sistemica (SSc) è una rara malattia autoimmune caratterizzata da vasculopatia, disregolazione della risposta immunitaria innata e adattativa, fibrosi progressiva della cute e degli organi interni con conseguente disfunzione multiorgano. La presentazione della malattia è eterogenea, con un'elevata morbilità e un rapporto di mortalità standardizzato di 3,5, rispetto alla popolazione generale (1). La SSc rimane una malattia orfana con un serie di "unmet needs" in ambito terapeutico; ad oggi le terapie raccomandate e disponibili sono per lo più volte al trattamento delle complicanze d'organo. Mancano terapie in grado di arrestare il processo vasculopatico e fibrotico della cute e degli organi interni che rappresenta la causa principale di morbilità e mortalità nei pazienti con SSc (2). Un sistema immunitario attivato può essere uno stimolo importante per le lesioni fibrotiche e vascolari nella SSc: le cellule attivate del sistema immunitario, le cellule endoteliali e i fibroblasti sono tutti in grado di rilasciare citochine e fattori di crescita che potrebbero esercitare un'influenza paracrina o autocrina su altre cellule, ciò potrebbe, a sua volta, modulare le proprietà cellulari e indurre la produzione dello stesso o di altri fattori. Nel corso degli anni sono stati impiegati farmaci immunosoppressivi, quali ciclofosfamide e micofenolato mofetile, che non hanno dimostrato la capacità di arrestare il processo fibrotico e cambiare la storia naturale della malattia; così come immunoterapie, ad esempio farmaci anti IL-6 ed anti-CD20, che tuttavia non sono stati approvati come farmaci in grado di modificare il decorso della patologia (1). Tale situazione ha determinato la necessità di nuovi approcci terapeutici e, proprio in tale contesto, si colloca la terapia con cellule staminali. Il primo trattamento ad aver dimostrato capacità "disease modifying" è stato rappresentato dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe con riduzione della fibrosi cutanea e polmonare, determinando un incremento della sopravvivenza dal trapianto libera da eventi avversi di 5-7 anni (3). Tuttavia, tale procedura risulta controindicata nei casi con avanzato coinvolgimento viscerale ed il suo uso è ristretto ai pazienti maggiormente colpiti dalla patologia, circa il 20-30% dei pazienti con SSc (4). In considerazione di questi risultati negli ultimi anni un maggiore interesse è stato rivolto nel possibile utilizzo delle cellule staminali mesenchimali (MSC). Infatti le MSC hanno dimostrato in vitro ed in vivo proprietà pro-angiogeniche, immunosoppressive e anti-fibrotiche, andando a colpire quindi le caratteristiche patologiche chiave della malattia SSc (1). Gli inizi della terapia cellulare con le MSC risale a diversi decenni. Tuttavia, siamo ancora lontani dall'essere completamente comprendere la natura complessa di queste cellule.

Cellule staminali mesenchimali: definizione

Le cellule staminali mesenchimali, identificate dapprima nella nicchia staminale a livello del midollo osseo, sono state successivamente isolate da tessuto adiposo, polpa dentaria, membrana sinoviale, placenta, cordone ombelicale, sono cellule staminali non ematopoietiche, multipotenti, con capacità di autorinnovamento. Le proprietà proangiogeniche, antinfibrotiche e immunomodulatorie delle MSC, le rendono ottimi candidati per la terapia cellulare. Queste cellule secernono fattori di crescita, citochine ed ormoni, che svolgono un ruolo centrale per le loro attività paracrine, contribuendo alla rigenerazione tissutale in varie patologie (5, 6). Le principali fonti di MSC per uso terapeutico sono rappresentate dal midollo osseo, dal tessuto adiposo e dai tessuti fetali, principalmente cordone ombelicale. Questi tre tipi di MSC secernono citochine angiogeniche, antiapoptotiche e

antifiammatorie con diversi profili citochinici dipendenti dal tessuto e dal tipo di donatore (7).

Cellule staminali mesenchimali: proprietà immunomodulanti, proangiogenetiche e antifibrotiche

Le MSC esplicano la loro attività immunomodulatoria agendo sia sull'immunità innata che adattativa, inibendo la differenziazione, la maturazione, l'espressione di citochine e la capacità delle cellule dendritiche di presentare antigeni ai linfociti T (8). Le MSC attraverso l'arresto del ciclo cellulare nella fase G0/G1 sono in grado di inibire la proliferazione e differenziazione dei linfociti T CD4+ e CD8+ sia naïve che di memoria (9). L'azione di queste cellule si esplica anche sui linfociti Treg, aumentando la loro attività e l'espressione dell'IL-10, e regolando negativamente le cellule antagoniste che hanno un ruolo nel processo infiammatorio tra cui cellule Th1, Th2, Th17. Pertanto, le MSC hanno un ruolo nel regolare il processo infiammatorio, con conseguente diminuzione del rilascio di TNF, IFN-γ, IL-6. I principali effetti delle MSC sono mediati dall'interazione cellulare. Nello specifico l'interazione CD106/VCAM-1 e CD54/ICAM-1, che sono entrambi sovraregolati sulle MSC, svolgono un ruolo critico nelle loro capacità immunosoppressive favorendo l'adesione ai linfociti T (10). La maggior parte degli effetti delle MSC sono paracrini ed esercitati attraverso la secrezione di fattori solubili. Tipicamente, il meccanismo d'azione delle MSC prevede innanzitutto il rilascio di chemochine che consentono l'attrazione dei linfociti T attivati, che a loro volta producono citochine proinfiammatorie responsabili della induzione di un fenotipo immunosoppressivo. Per quanto concerne il loro potenziale proangiogenico, esso si esplica sia attraverso la secrezione di fattori di crescita, (ad es. VEGF, PDGF, ANG-1, IL-11, PGE2, TSG-6, SDF-1, HGF, IGF-1) (17), che attraverso la differenziazione verso il fenotipo cellulare endoteliale (11), in grado di formare strutture tubulari similcapillari in vitro (12). Un largo numero di fattori angiogenetici è stato identificato nel secretoma delle CMS del midollo osseo e del tessuto adiposo; tra questi il vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF)-2, placental growth factor (PLGF), angiopoietin (Ang)-1, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IL-6 e leptina (13). Il contributo del secretoma delle MSC è coinvolto nell'inibizione della fibrosi in modelli animali. Uno studio in vitro ha dimostrato come CSM possano inibire la proliferazione dei fibroblasti polmonari e favorire la rigenerazione di tessuto epiteliale polmonare danneggiato (14).

Sebbene le capacità i munomodulante, proangiogenica e antifibrotica rende queste cellule un potenziale strumento terapeutico nella sclerosi sistemica, tuttavia dati della letteratura mostrano una alterazione delle MSC nei pazienti sclerodermici. Le MSC derivanti da midollo osseo di pazienti con SSc presentano aumentata espressione di TGFβ-R2 sulla loro superficie ed un'aumentata sensibilità per il TGFβ, che si traduce in una eccessiva produzione di collagene di tipo 1, potendo contribuire alla fibrosi tissutale (15). Inoltre esse hanno una ridotta capacità di formare cloni e aumentata senescenza, dovuta ad incremento dell'attività d β-Gal, con un tasso di proliferazione significativamente ridotto (ridotta espressione del gene ki67, aumentati livelli di p21 (16). MSC provenienti da pazienti sclerodermici presentano una ridotta capacità di differenziare in cellule progenitrici endoteliali, che ridotta capacità angiogenetica (17). Inoltre è ipotizzabile che segnali derivanti dal microambiente operante nella SSc inducano una sovraregolazione di a-SMA e SM22a sulle MSC di midollo osseo e una downregulation della loro attività proliferativa (18).

Cellule staminali mesenchimali: applicazione in vivo nella SSc

Il coinvolgimento vascolare periferico e la presenza di ulcere digitali ischemiche, costituiscono le problematiche principali nei pazienti con SSc, questo ha fatto sì che il miglioramento di tale quadro rappresentasse uno degli obiettivi principali nel trattamento con MSC. L'uso di MCS, di derivazione midollare, da tessuto adiposo o fetale, autologhe o allogeniche, somministrate per via infusionale, trapiantate o impiantate localmente, ha mostrato una tendenza al miglioramento del numero, delle dimensioni e del dolore nelle ulcere digitali ischemiche. Questo rappresenta, ad oggi, l'outcome più frequentemente valutato negli studi clinici con evidenza, in alcuni casi, di completa risoluzione delle ulcere ed incremento nel flusso sanguigno periferico con miglioramento del numero dei capillari e dell'ossigenazione tissutale. Questo risultato potrebbe essere connesso con la proprietà favorente la neovascolarizzante delle MSC sia attraverso la loro capacità di differenziarsi verso una linea vascolare, sia per la capacità di rilasciare fattori trofici che con effetto paracrino favoriscono la proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali e

muscolari lisce (19). Francesco et al., hanno dimostrato un miglioramento dell'elasticità del volto e delle labbra in sei pazienti dopo tre mesi di tali cellule combinate con plasma arricchito in piastrine iniettate a livello facciale e un miglioramento della densità capillare a livello del margine labiale in 4 pazienti (20). Inoltre, è stato visto come cellule mesenchimali derivate da tessuto adiposo applicate localmente in differenti siti di lesione in 6 pazienti con SSc migliorassero l'ipopigmentazione, l'elasticità e la sensibilità a 12 mesi dal trattamento (21). Del Papa et al., hanno trattato pazienti con ulcere digitali ischemiche attive con tessuto adiposo autologo dimostrando come tale terapia fosse significativamente più efficace della sola terapia tradizionale vasoattiva nell'indurre la guarigione delle ulcere digitali ischemiche, la riformazione del letto capillare nelle dita trattate ed una rapida risoluzione del dolore ischemico locale nei pazienti con SSc. (22). Dumas et al., hanno realizzato un trial controllato nel quale frazioni vascolari stromali (SVF) derivanti da tessuto adiposo, ottenute dopo separazione meccanica e digestione di tessuto adiposo autologo ottenuto tramite liposuzione, venivano iniettate nelle dita di 20 pazienti con SSc. Obiettivo di tale studio è stata la valutazione del miglioramento della funzione delle mani, della fibrosi cutanea, miglioramento delle ulcere digitali ischemiche, la severità del fenomeno di Raynaud rispetto al gruppo placebo, pazienti trattati con iniezioni di soluzione di Ringer lattato. Da tale studio è emerso come non vi fossero differenze sostanziali nell'outcome nei due gruppi a 3 e 6 mesi dalla procedura (23). Ad oggi pochi studi hanno analizzato il ruolo delle CSM nel miglioramento della compromissione polmonare. Due studi hanno suggerito un miglioramento nella pressione arteriosa polmonare e nella fibrosi interstiziale (24). Al contrario, un case report di un paziente con estesa fibrosi polmonare refrattaria, non ha evidenziato modificazioni tomografiche, con successiva morte del paziente (25). La disfagia ed altri disturbi gastrointestinali sono stati finora analizzati in pochi studi, è stato dimostrato in uno di essi un miglioramento da una terapia di combinazione tra CMS, ciclofosfamide e prednisone.

CONCLUSIONI

Le capacità immunosoppressive delle MSC sono considerate una delle caratteristiche più rilevanti per i loro usi nel trattamento delle malattie autoimmuni, tra cui SSc. Le MSC hanno dimostrato di contrastare i tre principali assi patogenetici della sclerodermia, cioè fibrosi, difetti angiogenici e autoimmunità. Le SMC possono rappresentare una efficace e promettente alternativa per il trattamento dei pazienti con SSc, in particolar modo coloro affetti da patologia severa, con rapida progressione della patologia o refrattari alle terapie convenzionali. Ad ogni modo, la comprensione dei meccanismi, della validità, della sicurezza nell'applicazione clinica delle MSC deve essere ulteriormente valutata, alla luce del possibile ruolo dell'ambiente ossidativo e del crosstalk con le cellule vicine (fibroblasti ed EC) sulle proprietà funzionali delle MSC. Attualmente sono in corso numerosi trials clinici registrati, che potranno dare maggiori evidenze cliniche circa la terapia con MSC, ma anche quali siano la migliore modalità di selezione di esse dai tessuti, il tipo di donatore. Sono in fase di valutazione MSC sia autologhe che allogeniche, da BM o da tessuto adiposo, ma il rischio che le proprietà funzionali delle MSC isolate dai pazienti con SSc sono alterati è ancora un tema in discussione.

BIBLIOGRAFIA

1. Farge D, Loisel S, Lansiaux P, Tarte K. Mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis treatment. Autoimmun Rev. 2021; 20 (3): 102755. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102755. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33476823.
2. Rubio-Rivas M, Royo C, Siméon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014; 44: 208-19.
3. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. Jama.
4. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 1495-503.

5. Naji A, Eitoku M, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Suganuma N. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. Cell Mol Life Sci. 2019; 76: 3323-48.
6. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. Scand J Immunol. 2003; 57: 11-20.
7. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. Cytometry A. 2018; 93: 19-31.
8. Cipriani P, Di Benedetto P, Liakouli V, Del Papa B, Di Padova M, Di Ianni M, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) from scleroderma patients (SSc) preserve their immunomodulatory properties although senescent and normally induce T regulatory cells (Tregs) with a functional phenotype: implications for cellular-based therapy. Clin Exp Immunol. 2013; 173: 195-206.
9. Ribeiro A, Laranjeira P, Mendes S, Velada I, Leite C, Andrade P, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells. Stem Cell Res Ther. 2013; 4: 125.
10. Espagnolle N, Balguerie A, Arnaud E, Sensebé L, Varin A. CD54-mediated interaction with pro-inflammatory macrophages increases the immunosuppressive function of human mesenchymal stromal cells. Stem Cell Rep. 2017; 8: 961-76.
11. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, Andre M, Nibbelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. Circulation. 2004; 109: 656-63.
12. Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal stem cells from human umbilical cord express preferentially secreted factors related to neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis. PLoS One. 2013; 8: e72604.
13. Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. Stem Cells. 2007; 25: 2648-59.
14. Hostettler KE, Gazdhar A, Khan P, Savic S, Tamo L, Lardinois D, et al. Multipotent mesenchymal stem cells in lung fibrosis. PLoS One. 2017; 12: e0181946.
15. Vanneaux V, Farge-Bancel D, Lecourt S, Baraut J, Cras A, Jean-Louis F, et al. Expression of transforming growth factor beta receptor II in mesenchymal stem cells from systemic sclerosis patients. BMJ Open. 2013; 3.
16. Cipriani P, Di Benedetto P, Liakouli V, Del Papa B, Di Padova M, Di Ianni M, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) from scleroderma patients (SSc) preserve their immunomodulatory properties although senescent and normally induce T regulatory cells (Tregs) with a functional phenotype: implications for cellular-based therapy. Clin Exp Immunol. 2013; 173: 195-206.
17. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, Cinelli M, Urbani S, Marrelli A, et al. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2007; 56: 1994-2004.
18. Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, et al. Impaired endothelium-mesenchymal stem cells cross-talk in systemic sclerosis: a link between vascular and fibrotic features. Arthritis Res Ther. 2014; 16: 442.
19. Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. Circ Res. 2008; 103: 1204-19.
20. Francesco V, Paola B, Alessandro G, Tiziana A, Simone DF, Rosa ML, et al. Combined platelet-rich plasma and lipoflling treatment provides great improvement in facial skin-induced lesion regeneration for scleroderma patients. Stem Cell Res Ther. 2017; 8 (1): 236.
21. Scuderi N, Ceccarelli S, Onesti MG, et al. Human adipose-derived stromal cells for cell-based therapies in the treatment of systemic sclerosis. Cell Transplant. 2013; 22 (5): 779-95.
22. Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F, et al. Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. Arthritis Res Ther. 2019; 21 (1): 7.
23. Daumas A, Magalon J, Jouve E, et al. Adipose tissuederived stromal vascular fraction for treating hands of patients with systemic sclerosis: a multicentre randomized trial. Rheumatology. 2022; 61: 1936-47.

24. Wehbe T, Saab MA, Chahine NA, Margossian T. Mesenchymal stem cell therapy for refractory scleroderma: A report of 2 cases. Stem Cell Investig. 2016; 2016: 1-4.
25. Zhang H, Liang J, Tang X, Wang D, Feng X, Wang F, et al. Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2017; 19: 1-8. https://doi.org/ 10.1186/s13075-017-1373-2.

I MOLTEPLICI VOLTI DELL'IPERTENSIONE POLMONARE NELLA SSc

PALERMO B.L. [1], ORLANDI M. [2], CODULLO V. [3]

[1]Università degli Studi di Pavia; [2]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze; [3]S.C. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La PH è un disturbo fisiopatologico che può derivare da svariate condizioni cliniche cardiovascolari e respiratorie. Sebbene le cause della PH siano molteplici, essa è quasi sempre associata a un progressivo peggioramento dei sintomi e a un aumento della mortalità, indipendentemente dalla patologia di base. La PH colpisce circa l'1% della popolazione mondiale, fino al 10% degli individui di età superiore ai 65 anni e almeno il 50% dei pazienti con insufficienza cardiaca (1).

Classificazione emodinamica

Le definizioni di PH si basano sulla valutazione emodinamica ottenuta mediante RHC. Introdotta per la prima volta dal primo Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare (WSPH) organizzato a Ginevra nel 1973, la definizione emodinamica di PH è stata recentemente aggiornata in occasione del sesto WSPH tenutosi nel 2018 (2), e successivamente inclusa nelle nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della *European Respiratory Society* (ERS), con una revisione del cut-off per la resistenza vascolare polmonare (PVR) e la reintroduzione della definizione di PH da sforzo (3). La PH è definita da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) >20 mmHg a riposo. La PH precapillare è meglio definita dalla presenza concomitante di mPAP >20 mmHg, pressione di incuneamento dei capillari polmonari (PAWP) ≤15 mmHg e PVR ≥2 Woods Unit (WU). La PH post-capillare è definita emodinamicamente come mPAP >20 mmHg e PAWP >15 mmHg. La PVR viene utilizzata per differenziare i pazienti con PH post-capillare che presentano una componente pre-capillare significativa (PVR >2 WU - PH post-capillare e pre-capillare combinata [CpcPH]) da quelli che non la presentano (PVR ≤2 WU - PH post-capillare isolata [IpcPH]). La PH da sforzo viene definita da una tendenza all'aumento del rapporto mPAP/gittata cardiaca (CO) >3 mmHg/L/min tra il riposo e l'esercizio, indice di una risposta emodinamica patologica all'esercizio fisico. Le definizioni emodinamiche di PH sono riassunte nella Tabella I.

Tabella I - Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare.

Definizione	Caratteristiche emodinamiche
PH	mPAP >20 mmHg
PH pre-capillare	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
IpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
PH da sforzo	Differenza del rapporto mPAP/CO >3 mmHg/L/min tra riposo ed esercizio fisico

PH: ipertensione polmonare; IpcPH: ipertensione polmonare combinata pre-capillare e post-capillare; CpcPH: ipertensione polmonare post-capillare isolata; mPAP: pressione arteriosa polmonare media; PAWP: pressione di incuneamento polmonare; PVR: resistenze vascolari polmonari; CO: output cardiaco; WU: Woods Unit.

Per molti anni, la diagnosi di PH si è basata su un valore arbitrario di mPAP ≥25 mmHg, probabilmente al fine di evitare il rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento. D'altro canto, ciò potrebbe determinare il sottotrattamento di alcuni pazienti che presentano un'elevazione anomala della mPAP e una ridotta tolleranza allo sforzo, ma che non soddisfano la definizione classica di PH. Oggi è sempre più evidente che in alcune forme di malattia vascolare polmonare (soprattutto SSc-PAH, CTEPH e malattie polmonari croniche) i pazienti con un'elevazione anche modesta della mPAP tra

21 e 24 mmHg sono sintomatici con limitazione all'esercizio, e possono avere una prognosi sfavorevole (4-6). La modifica della definizione emodinamica di PH non implica necessariamente l'inizio di un trattamento, ma sottolinea l'importanza di un attento monitoraggio in questa popolazione. Ulteriori studi prospettici sono necessari per determinare se questi pazienti possano beneficiare di una gestione specifica.

Classificazione clinica

Lo scopo della classificazione clinica della PH è quello di identificare le condizioni patologiche associate alla PH sulla base di meccanismi fisiopatologici simili, presentazione clinica, caratteristiche emodinamiche e gestione terapeutica (Tabella II). A livello globale, la cardiopatia del cuore sinistro e le malattie polmonari croniche rappresentano le principali cause di PH (1).

La PAH (Gruppo 1) è caratterizzata da rimodellamento ostruttivo del letto vascolare polmonare ed è suddivisa in 7 sottogruppi: IPAH (ulteriormente divisa in *acute responders* e *non-responders* ai test di vasoreattività con calcio-antagonisti); PAH ereditabile; PAH indotta da farmaci e tossine; PAH associata a varie condizioni tra cui malattie del tessuto connettivo, infezione da HIV, schistosomiasi, ipertensione portale e cardiopatie congenite; PAH con coinvolgimento venoso/capillare (PVOD/PCH); PH persistente del neonato.

Tabella II - Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare secondo le nuove linee guida ESC/ERS 2022.

GRUPPO 1 PAH
1.1 Idiopatica
1.1.1 Non-responders al test di vasoreattività
1.1.2 Acute responders al test di vasoreattività
1.2 Ereditabile
1.3 Associata a farmaci e tossine
1.4 Associata a:
1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
1.4.2 Infezione da HIV
1.4.3 Ipertensione portale
1.4.4 Cardiopatia congenita
1.4.5 Schistosomiasi
1.5 PAH con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (PVOD/PCH)
1.6 PH persistente del neonato
GRUPPO 2 PH associata a cardiopatia del cuore sinistro
2.1 Insufficienza cardiaca:
2.1.1 con frazione di eiezione conservata
2.1.2 con frazione di eiezione ridotta (≤40%)
2.2 Valvulopatia
2.3 Patologie cardiovascolari congenite/acquisite condizionanti PH post-capillare
GRUPPO 3 PH associata a malattie polmonari e/o ipossia
3.1 Pneumopatia ostruttiva o enfisema
3.2 Pneumopatia restrittiva
3.3 Pneumopatia con pattern misto restrittivo/ostruttivo
3.4 Sindromi da ipoventilazione
3.5 Ipossia in assenza di malattia polmonare (e.g. altitudine)
3.6 Anomalie dello sviluppo polmonare
GRUPPO 4 PH associate ad ostruzione delle arterie polmonari
4.1 PH tromboembolica cronica
4.2 Altre cause di ostruzione delle arterie polmonari
GRUPPO 5 PH ad eziologia non chiara e/o multifattoriale
5.1 Disordini ematologici (sindromi mieloproliferative, anemie emolitiche)
5.2 Disordini sistemici (sarcoidosi, neurofibromatosi di tipo 1, istiocitosi a cellule di Langerhans
5.3 Disordini metabolici (glicogenosi, malattia di Gaucher)
5.4 Insufficienza renale cronica con o senza emodialisi
5.5 Microangiopatia trombotica tumorale polmonare
5.6 Mediastinite fibrosante

HIV: virus da immunodeficienza umana; PAH: ipertensione arteriosa polmonare; PVOD: malattia veno-occlusiva polmonare; PCH: emangiomatosi capillare polmonare; PH: ipertensione polmonare.

La LHD-PH (Gruppo 2) si manifesta in risposta a un aumento della pressione atriale sinistra ed è solitamente la conseguenza di una patologia cardiaca sottostante, come l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata o ridotta o una cardiopatia valvolare (insufficienza mitralica, stenosi aortica). I pazienti con LHD-PH presentano solitamente una PH post-capillare isolata, ma è possibile anche avere PH combinata pre- e post-capillare.
La PH dovuta a una malattia polmonare cronica (CLD-PH) e/o all'ipossia (Gruppo 3) è di tipo pre-capillare e può verificarsi in molte patologie, tra cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'ILD e le apnee ostruttive del sonno.
La CTEPH (Gruppo 4) è una condizione spesso sottodiagnosticata, caratterizzata dall'ostruzione dei vasi polmonari da parte di materiale tromboembolico organizzato condizionante il rimodellamento vascolare.
Infine, il Gruppo 5 comprende pazienti con PH ad eziologia non chiarita e/o multifattoriale.

Algoritmo diagnostico
L'approccio diagnostico alla PH si pone due obiettivi principali:
1) sollevare il sospetto precoce e garantire un rapido invio ai centri specializzati nella gestione della PH nei pazienti con un'alta probabilità di PAH, CTEPH o altre forme di PH;
2) identificare le malattie di base, in particolare nei casi di LHD-PH e di CLD-PH, nonché le comorbidità, per garantire una classificazione, una valutazione del rischio e un trattamento adeguati (3).

Nei pazienti con dispnea ingiustificata o sintomi/segni che fanno sospettare la presenza di PH, si dovrebbe considerare un percorso diagnostico a più fasi. La valutazione iniziale deve comprendere un'anamnesi completa, un esame fisico accurato, un ECG a riposo e un prelievo del sangue per determinare i livelli di BNP/NT-proBNP. Questa prima fase può far sorgere il sospetto di un disturbo cardiaco o respiratorio all'origine dei sintomi. La seconda fase comprende test polmonari (radiografia del torace, emogasanalisi, PFR, HRCT e/o angio-tomografia computerizzata del torace, CPET) e cardiaci non invasivi. Tra questi ultimi, la TTE è fondamentale per assegnare un livello di probabilità di PH, oltre che per identificare una cardiopatia sottostante. Nella fase di conferma, i pazienti devono essere indirizzati a un centro specializzato per la diagnosi invasiva in caso di probabilità intermedia/alta di PH, in presenza di fattori di rischio per PAH o per CTEPH. È necessario eseguire un work-up completo con lo scopo di distinguere tra le varie cause di PH in base all'attuale classificazione clinica. La presenza di disfunzione ventricolare destra alla TTE, di livelli elevati di biomarcatori cardiaci e/o di instabilità emodinamica deve indurre a rivolgersi a un centro per la PH per una valutazione immediata.

L'ipertensione polmonare nella sclerosi sistemica
Nei pazienti con SSc, la PH può manifestarsi in associazione con l'ILD o come PAH isolata, talvolta con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (PVOD/PCH). Dopo la IPAH, la PAH associata alle malattie del connettivo è la seconda forma di PAH più diffusa nei paesi occidentali (7) e la SSc, in particolare nella sua variante limitata, ne rappresenta la principale causa in Europa e negli Stati Uniti con una prevalenza del 5-19% (8). La SSc-PAH è caratterizzata da una forte predominanza nel sesso femminile (rapporto femmine/maschi 4:1) ed una età media alla diagnosi comunemente oltre i 50 anni. Oltre alle classi di PH precedentemente citate, nei pazienti con SSc la LHD-PH è comune a causa dell'interessamento miocardico subclinico della malattia. Meno frequentemente i pazienti possono presentare anche una CTEPH di gruppo 4, poiché la SSc è associata a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso, soprattutto in presenza di anticorpi antifosfolipidi (9). È quindi essenziale determinare quale meccanismo sia alla base della PH in un determinato paziente, poiché questo detterà il trattamento nel contesto di una malattia multiforme.
Storicamente, la SSc-PAH è stata associata a una prognosi sfavorevole. La mortalità rimane elevata nonostante la disponibilità di una terapia specifica: Lefèvre et al. hanno osservato tassi di sopravvivenza a 1 e 3 anni rispettivamente dell'81% e del 52% in una meta-analisi (10). Diversi studi hanno dimostrato che, nonostante l'emodinamica polmonare meno grave, la sopravvivenza dei pazienti con SSc-PAH è peggiore di quella dei pazienti con IPAH (11-13). Esistono diverse motivazioni possibili, tra cui le differenze nelle caratteristiche dei pazienti (età più avanzata, peggiore DLCO e maggiore prevalenza di PVOD nei pazienti con SSc), la vasculopatia arteriosa polmonare sottostante (istologicamente caratterizzata da una maggiore quota di fibrosi intimale rispetto all'IPAH) e la mi-

nore capacità del RV di compensare l'aumento del post-carico per la scarsa contrattilità causata dalla SSc. Data la prognosi infausta della SSc-PAH e il beneficio in termini di sopravvivenza con il riconoscimento, la diagnosi e l'intervento terapeutico precoci, l'identificazione dei fattori di rischio può aiutare i clinici a stratificare i pazienti e a monitorare i gruppi a rischio. Ad oggi, diverse caratteristiche cliniche e marker sierologici sono stati proposti come fattori di rischio associati allo sviluppo di PAH nei pazienti con SSc. I fattori di rischio clinici includono l'età avanzata al momento della diagnosi di SSc, il sesso maschile, la presenza di calcinosi, GERD, ulcere digitali, RP severo, l'aumento del numero di teleangectasie e la diminuzione della densità capillare della piega ungueale (14-16). Tuttavia, i dati in letteratura sono discordanti nei diversi studi e ulteriori validazioni su coorti più ampie sono necessarie. Quattro anticorpi specifici di SSc sono stati correlati a un aumento del rischio di PAH: ACA, anti-Th/To, anti-U1RNP e anti-U3RNP (15). Pertanto, è ragionevole affermare che i pazienti con uno di questi anticorpi o con una positività degli ANA a pattern nucleolare dovrebbero essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi della PAH e sottoposti a uno screening clinico di routine.

Terapia

Il trattamento della SSc-PAH segue lo stesso algoritmo di trattamento della IPAH, sebbene l'entità della risposta terapeutica si sia dimostrata inferiore a quella dei pazienti affetti da IPAH (16). Sulla base delle evidenze, la terapia iniziale in doppia combinazione con un ERA e un PDE5i è raccomandata per i pazienti di nuova diagnosi che presentano un rischio basso o intermedio di PAH (17). La terapia iniziale orale a tripla combinazione non è raccomandata, data l'attuale mancanza di prove a sostegno di questa strategia. Nei pazienti con rischio elevato, si dovrebbe già prendere in considerazione una terapia iniziale a tripla combinazione che includa un analogo della prostaciclina per via endovenosa (i.v.) o sottocutanea (s.c.) (18). La terapia a tripla combinazione va considerata anche nei pazienti a rischio intermedio con grave compromissione emodinamica (e.g. elevata pressione atriale destra, elevate PVR o indice cardiaco ridotto) (19). I pazienti con PAH devono essere sottoposti ad un regolare follow-up con periodica rivalutazione del rischio di malattia. Nei pazienti che raggiungono uno stato di basso rischio con la terapia iniziale, si raccomanda la continuazione del trattamento. Nei pazienti che sono a rischio intermedio-basso nonostante la terapia con ERA/PDE5i, l'aggiunta di selexipag o il passaggio da PDE5i a riociguat possono essere valutati per ridurre il rischio di peggioramento clinico. Nei pazienti che sono a rischio intermedio-alto pur ricevendo terapie orali, si deve prendere in considerazione l'aggiunta di epoprostenolo o treprostinil. Se l'aggiunta di analoghi della prostaciclina i.v./s.c. non è fattibile, si può prendere in considerazione l'aggiunta di selexipag o il passaggio da PDE5i a riociguat (3). Nella SSc, il rapporto rischio/beneficio a lungo termine dell'anticoagulazione orale è sfavorevole a causa dell'aumento del rischio di emorragia (20). I pazienti con comorbidità cardiopolmonari rispondono con minore efficacia ai farmaci per la PAH, hanno maggiori probabilità di interrompere la terapia per intolleranza e minori probabilità di raggiungere uno stato di basso rischio, nonché una mortalità più elevata (21). Nella pratica clinica i PDE5i vengono frequentemente scelti come trattamento di prima linea per questi pazienti; occasionalmente vengono utilizzati ERA o combinazioni PDE5i/ERA.

Il trapianto di polmone rimane un'importante opzione di trattamento per i pazienti con PAH refrattaria alla terapia medica ottimizzata. L'invio a un centro per il trapianto di polmone dovrebbe inoltre essere preso in considerazione precocemente in pazienti che presentano un rischio di morte intermedio-alto o alto (mortalità a 1 anno >10%), superiore all'attuale tasso di mortalità dopo il trapianto di polmone, e in presenza di una variante di malattia scarsamente responsiva alla terapia medica, come PVOD o PCH (3). Attualmente, la maggior parte dei pazienti riceve un trapianto di polmone bilaterale, mentre il trapianto combinato cuore-polmoni è riservato ai pazienti che presentano condizioni cardiache aggiuntive non correggibili.

Non esiste una terapia medica consolidata per la PVOD/PCH. Questa condizione è gravata da una prognosi sfavorevole e una risposta limitata alla terapia della PAH, con il rischio di edema polmonare dovuto all'ostruzione venosa polmonare (22). Tuttavia, sono stati segnalati miglioramenti clinici seppur incompleti e transitori in singoli pazienti con PVOD/PCH trattati con la terapia della PAH, che dovrebbe essere utilizzata con grande cautela in questo contesto. I diuretici, l'ossigenoterapia e la lenta titolazione della terapia della PAH possono essere utilizzati su base individuale (22). L'u-

nica terapia curativa è il trapianto polmonare e i pazienti idonei dovrebbero essere indirizzati a un centro trapianti per la valutazione al momento della diagnosi (23).

BIBLIOGRAFIA

1. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016; 4 (4): 306-22.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53 (1): 1801913.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022; ehac237.
4. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197 (4): 509-16.
5. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. Eur Respir J. 2018; 51 (4): 1701197.
6. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2013; 65 (4): 1074-84.
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173 (9): 1023-30.
8. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010; 37 (11): 2290-8.
9. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. PloS One. 2018; 13 (5): e0197112.
10. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2013; 65 (9): 2412-23.
11. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Housten-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2006; 54 (9): 3043-50.
12. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, et al. Idiopathic and Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Comparison of Demographic, Hemodynamic, and MRI Characteristics and Outcomes. Chest. 2017; 152 (1): 92-102.
13. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Tapson VF, Channick RN, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (2): 249-52.
14. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma*. Chest. 2003; 124 (6): 2098-104.
15. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. Arthritis Rheum. 2003; 48 (2): 516-22.
16. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (2): 422-6.
17. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND, et al. Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 203 (4): 484-92.
18. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204 (7): 842-54.
19. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination

therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 2014; 43 (6): 1691-7.
20. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation. 2015; 132 (25): 2403-11.
21. McLaughlin VV, Vachiery JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galiè N, Barberà JA, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2019; 38 (12): 1286-95.
22. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2016; 47 (5): 1518-34.
23. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. Lancet Respir Med. 2017; 5 (2): 125-34.

ANTICORPI ANTI-TH/TO IN PATIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEL COINVOLGIMENTO POLMONARE E DEL DANNO D'ORGANO IN UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA

MOSCHETTI L., LAZZARONI M.G., CAVAZZANA I., FRANCESCHINI F., AIRÒ P.

UO di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia ~ Brescia ~ Italy

Scopo del Lavoro. Gli anticorpi anti-Th/To, riscontrabili nel 2-5% dei pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc), sono associati ad interstiziopatia polmonare (ILD) nella metà dei casi (1). Tuttavia, dati sul follow-up a lungo termine e sull'accumulo di danno d'organo in questi pazienti, sono ad oggi limitati. L'obiettivo del lavoro è la descrizione delle associazioni cliniche degli anticorpi anti-Th/To in pazienti con SSc con focus su ILD, danno d'organo e mortalità.

Materiali e Metodi. Studio retrospettivo monocentrico. Arruolamento di pazienti SSc anti-Th/To+ (criteri ACR/EULAR 2013). Confronto vs anti-topoisomerasi (topo)1+ e vs anti-centromero (ACA)+ appaiati (1:3) per sesso ed età all'esordio di malattia. Valutazione dell'andamento dell'ILD con le prove di funzionalità respiratoria (PFR). Stima del danno d'organo tramite SCTC-Damage Index (SCTC-DI) (2).

Risultati. Gli anticorpi anti-Th/To sono stati

Tabella I

	anti-Th/To + n=13	anti-Topo 1 + n=39	p-value	anti-centromero+ n=37	p-value
mRSS all'ultima valutazione	2 [0- 4]	9 [4-13]	**0.01**	4 [2-4]	**0.05**
Ulcere digitali	6/13 (46)	30/39 (77)	**0.08**	19/37 (51)	0.75
Teleangectasie	5/13 (39)	19/39 (49)	0.52	26/37 (70)	**0.04**
Miosite	2/13 (15)	0/39 (0)	0.06	0/37 (0)	0.06
Sinovite	0/13 (0)	11/39 (28)	**0.05**	1/37 (3)	1.00
Contratture articolari	0/13 (0)	15/39 (39)	**0.01**	3/37 (8)	0.56
Coinvolgimento esofageo	10/13 (77)	31/39 (79)	1.00	29/37 (78)	1.00
Coinvolgimento gastro-intestinale	2/13 (15)	5/39 (13)	1.00	6/37 (16)	1.00
Interessamento cardiaco	5/13 (30)	8/39 (21)	0.27	7/37 (19)	0.26
PAH (RHC)	0/13 (0)	0/39 (0)	1.00	6/37 (16)	0.32
Crisi renale sclerodermica	0/13 (0)	1/39 (3)	1.00	0/37 (0.0)	1.00
ILD (HRCT)	4/10 (40)	28/33 (85)	**0.01**	3/20 (15)	0.18
%pFVC T0	105 [85-114]	90 [81-114]	0.26	109 [103-125]	0.19
%pFVC T1	107 [97-112]	88 [80-108]	0.09	118 [107-127]	**0.01**
%pFVC T5	97 [84-114]	99 [83-111]	0.88	115 [108-123]	**0.01**
%pFVC T10	103 [91-114]	88 [80-112]	0.23	117 [108-126]	**0.02**
%pFVC T20	104 [83-111]	81 [74-103]	0.35	109 [106-118]	**0.01**
Fibrosi progressiva*	3/13 (23)	8/39 (21)	1.00	4/37 (11)	1.00
Tempo di progressione, anni	15 [10-15]	1 [1-6]	**0.05**	5 [4-6]	0.19
Immunosoppressori	1/13 (8)	16/39 (41)	**0.04**	0/37 (0)	0.26
Anti-fibrotici	0/13 (0)	2/39 (5)	1.00	0/37 (0)	1.00
O_2 terapia	0/13 (0)	7/39 (18)	0.17	6/37 (16)	0.32
PH secondaria a ILD	0/13 (0)	6/39 (15)	0.32	0/37 (0)	1.00
Decessi per SSc	0/13 (0)	10/39 (26)	**0.05**	6/37 (16)	0.14
Decessi per SSc-ILD	0/13 (0)	6/39 (15)	0.32	0/37 (0)	1.00
Decessi per SSc-PAH	0/13 (0)	0/39 (0)	1.00	5/37 (14)	0.31

Le variabili continue sono presentate come mediana [IQR] e confrontate con test Mann-Whitney; le variabili categoriche sono presentate come numero (%) e confrontate con test Chi quadrato o esatto di Fisher. mRRS= modified Rodnan Skin Score; PAH= ipertensione arteriosa polmonare; RHC= cateterismo cardiaco destro; ILD= interstiziopatia polmonare; HRCT= tomografia computerizzata ad alta risoluzione; PH= ipertensione polmonare; SSc= sclerosi sistemica. *Fibrosi progressiva= declino %pFVC ≥10% o declino %pFVC 5-10% e declino %pDLCO ≥15%.

identificati in 13 pazienti SSc (tutti caucasici, F/M=10/3, età mediana all'esordio 50 [37-67] anni) tramite immunoprecipitazione in 8/13 ed immunoblotting in 5/13 casi.

2/13 pazienti presentavano una sindrome overlap SSc/miosite: 1 caso associato a neoplasia sincrona (± 3 anni dall'esordio) e negativo per gli anticorpi miosite specifici; 1 caso associato ad anticorpi anti-SRP+. Le caratteristiche cliniche dei pazienti anti-Th/To+ sono riportate in Tab. I.

ILD. L'ILD è stata riscontrata nel 40% dei pazienti tramite HRCT, più frequentemente che nei pazienti ACA+ e con valori di %pFVC minori a T1, T5, T10 e T20; meno frequentemente che nei pazienti anti-topo 1+, rispetto a cui l'intervallo di progressione (declino %pFVC ≥10% o declino %pFVC 5-10% e declino %pDLCO ≥15%) è risultato maggiore (Tab. I). In 1 caso è stata necessaria l'immunosoppressione, nessun paziente ha richiesto l'utilizzo di anti-fibrotici o di O2 terapia; nessun paziente anti-Th/To+ è deceduto a causa di ILD.

SCTC-DI e mortalità. Durante 16 [6-20] anni di follow-up, il punteggio SCTC-DI è incrementato progressivamente, rimanendo lieve in tutti i pazienti anti-Th/To+ (SCTC-DI ≤5). L'indice di danno è risultato inferiore sia rispetto ai pazienti ACA+ che ai pazienti anti-topo 1+ (Fig. 1). In quest'ultimo caso la maggior differenza risulta dovuta a ILD, contratture articolari e ulcere digitali (40% vs 85%, p:0.01; 0% vs 39%, p:0.01; 46% vs 77%, p:0.08). 4/13 pazienti sono deceduti a 81 [75-86] anni a una durata di malattia di 10 [8-13] anni; nessuno a causa di SSc (curve di sopravvivenza in Fig. 2).

Conclusioni. Nei pazienti anti-Th/To+ appartenenti a questa coorte si è evidenziato un fenotipo SSc non grave caratterizzato da lieve danno d'organo, da un andamento favorevole dell'ILD (nonostante riscontrabile in quasi la metà dei casi) e da una migliore sopravvivenza rispetto ai controlli. Futuri studi multicentrici sono necessari per confermare questi dati su un più ampio numero di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Stochmal A, et al. Clinic Rev Allerg Immunol. 2019.
2. Ferdowsky N, et al. Ann Rheum Dis. 2018.

Figura 1 - SCTC-DI score, mediana [IQR].

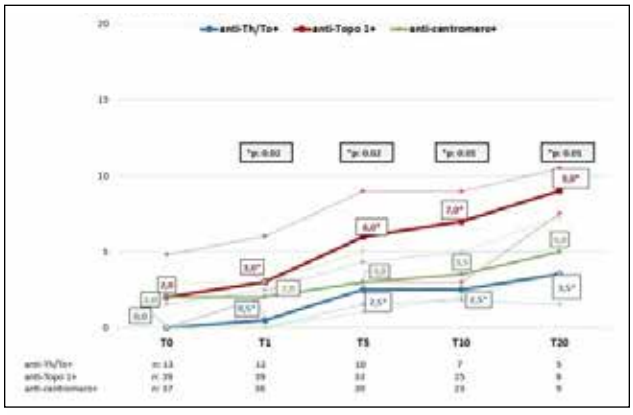
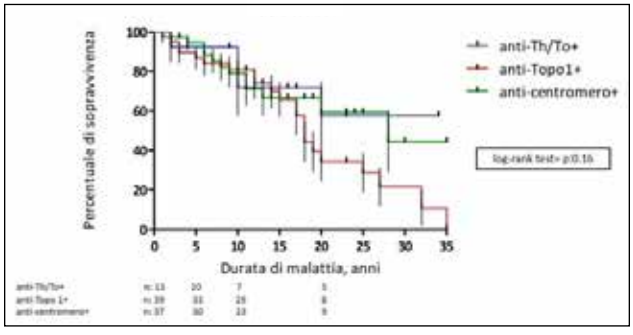


Figura 2



MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: R. Giacomelli (Roma), *M. Mosca* (Pisa)

- Rischio cardiovascolare e comorbidità nella sindrome di Sjögren
  Relatore: *E. Bartoloni Bocci* (Perugia)

- Sindrome di Sjögren e linfoproliferazione: cosa c'è di nuovo?
  Relatore: *L. Quartuccio* (Udine)

- Terapia con immunoglobuline nelle miopatie infiammatorie: quali basi razionali e quali risultati?
  Relatore: *L. Cavagna* (Pavia)

- Non tutto quello che sembra è: su un caso di incremento dei valori di CPK. Diagnosi differenziali delle miositi.
  Relatore: *C. Baldini* (Pisa)

- Recidive di miopatie infiammatorie idiopatiche dopo la vaccinazione contro COVID-19: uno studio italiano multicentrico di "real-life"
  E. Conticini[1], M. D'Alessandro[1], L. Cantarini[1], B. Frediani[1], E. Bargagli[1], S. Grazzini[1], F. Iannone[2],G. Lopalco[2], M. Fornaro[2], D. Sabella[2], R. Priori[3], A. Gattamelata[3], S. Colafrancesco[3], F. Giardina[3], F. Conti[3], G. Guggino[4], C. Rizzo[4]
  ([1]Siena, [2]Bari, [3]Roma, [4]Palermo)

RISCHIO CARDIOVASCOLARE E COMORBIDITÀ NELLA SINDROME DI SJÖGREN

BARTOLONI E., PERRICONE C., CAFARO G., VALENTINI V., RICCUCCI I., BURSI R., CALVACCHI S., BRUNO L., DAL POZZOLO R., COLANGELO A., TROMBY F., GERLI R.

S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

La sindrome di Sjögren (SS) rappresenta una patologia cronica il cui decorso, nella maggior parte dei casi indolente e non condizionato dalla necessità di terapie immunosoppressive, risulta prevalentemente caratterizzato nel tempo dalla comparsa di numerose comorbidità che, indipendentemente dal rischio linfoproliferativo, hanno significativo impatto sulla prognosi e la qualità di vita di tali pazienti (1-3). In tale contesto, la caratterizzazione immunologica e clinica del fenotipo sistemico e quindi prognostico della malattia è fortemente influenzata da diversi fattori, tra cui fattori genetici ed ambientali. Il sesso maschile, la giovane età all'esordio della malattia e l'etnia possono caratterizzare una malattia attiva con maggior rischio di interessamento extra-ghiandolare (polmonare, sistema nervoso periferico) e quindi a prognosi più sfavorevole nel tempo (4, 5). Numerosi dati in letteratura supportano l'evidenza che anche il profilo immunologico possa condizionare la prognosi della malattia a lungo termine. I pazienti con isolata positività degli anti-La/SSB sono caratterizzati infatti da una maggiore frequenza di attività di malattia nella maggior parte dei domini ESSDAI clinici rispetto ai pazienti sieronegativi o con isolata positività anti-Ro/SSA e nei pazienti con concomitante positività degli anti-Ro/SSA e della biopsia delle ghiandole salivari minori, la presenza di anticorpi anti-La/SSB identifica un sottogruppo di pazienti caratterizzato da maggior rischio di complicanze linfoproliferative (6, 7). Analogamente, in un recente studio, l'ipergammaglobulinemia, una caratteristica sierologica della malattia riscontrabile in circa la metà dei pazienti, è stata associata a maggior rischio di danno da malattia a 3 anni di follow-up (8). In merito alle manifestazioni extra-ghiandolari, sicuramente il coinvolgimento polmonare, renale e l'interessamento del sistema nervoso, soprattutto periferico, rappresentano i domini maggiormente legati a prognosi più sfavorevole condizionando la qualità di vita, la necessità di terapia immunosoppressiva, maggior rischio di insufficienza renale cronica, una conseguente maggiore prevalenza di comorbidità e la sopravvivenza a lungo termine di tali pazienti (9-12). In tale contesto, la prognosi nei pazienti con SS ed interstiziopatia polmonare è alquanto variabile poiché nessun trattamento ha dimostrato di influenzare significativamente la mortalità. Si stima che i tassi di sopravvivenza a cinque anni siano compresi tra l'83% e l'89% (13). L'interessamento renale può associarsi a rischio di insufficienza renale cronica nel 60% dei pazienti, condizionare maggiore frequenza di ospedalizzazione per complicanze relate e tale condizione e maggiore numero di comorbidità associate (14, 15).

Pertanto, nell'ottica di una migliore caratterizzazione prognostica del paziente, la recente applicazione della *latent class analysis* e della *latent transitional analysis* potrebbe rappresentare una metodica innovativa per la precoce identificazione, già al basale, di particolari *clusters* fenotipici di malattia classificati in base a specifiche caratteristiche cliniche e sierologiche potenzialmente associati a decorso prognostico più sfavorevole e più alto rischio di danno nel tempo (16, 17). Un recente studio può rappresentare una applicazione clinica di tale metodica. L'analisi di una coorte di 931 pazienti arruolati nel UK Primary Sjögren's Registry ha infatti evidenziato che i pazienti catalogati nei clusters Low Symptom Burden e Dryness Dominated Fatigue sono caratterizzati da minore prevalenza di comorbidità e minor necessità di prescrizioni farmacologiche mentre i pazienti identificati nei clusters High Symptom Burden e Pain Dominated Fatigue presentavano maggiore frequenza di comorbidità, quali ipertensione, arteriopatia periferica, broncopneumopatia cronica

ostruttiva e rischio infettivo (18). Inoltre, tra le comorbidità maggiormente identificate nell'intera coorte di pazienti indipendentemente dal cluster di appartenenza, venivano identificate l'ipertensione, l'osteoartrosi e la malattia da reflusso gastroesofageo (18). I risultati dello studio potrebbero avere importanti implicazioni nell'ottica di una medicina di precisione e per la programmazione di studi clinici in cui l'eterogeneità delle coorti di pazienti con SS rappresenta un ostacolo importante all'arruolamento ed alla valutazione della risposta ai trattamenti. Rimane sicuramente da chiarire se la malattia stessa sia il principale fattore che condiziona la comparsa di queste comorbidità per i meccanismi patogenetici o per fattori condivisi, quali suscettibilità genetica o esposizioni ambientali, o, in alternativa, i trattamenti utilizzati e lo stile di vita siano i principali fattori condizionanti lo sviluppo di tali comorbidità.

Per quanto però le comorbidità siano frequenti in una malattia a decorso cronico come la SS, gli studi che hanno valutato la prevalenza di tali condizioni associate alla malattia sono piuttosto scarsi (3, 19, 20). L'eterogeneità dei termini utilizzati per definire le diverse comorbidità, l'assenza, in molti casi, di una corretta distinzione tra manifestazioni extra-ghiandolari e comorbidità, l'ampia variabilità dell'attività di malattia che condiziona il danno, e quindi la prognosi, a lungo termine, e la concomitante presenza di fattori confondenti, quali età e condizione socio-economica, rendono in parte ragione della attuale mancanza di solida evidenza in letteratura. Una recente analisi retrospettiva di oltre 10.000 pazienti con SS inclusi in un database elettronico della Mayo Clinic ha dimostrato come il sesso possa essere un fattore condizionante il tipo di comorbidità associata alla patologia (21). Il sesso femminile risultava associato a maggior rischio di concomitante fibromialgia alla diagnosi. Di interesse risultava l'evidenza che il sesso maschile era associato a maggior rischio di sviluppo di comorbidità cardiovascolare (CV) nel tempo, incluso maggior rischio di infarto del miocardio e cardiomiopatia dilatativa, mentre il sesso femminile risultava a maggior rischio di sviluppo di altra malattia autoimmune sistemica associata, di depressione e di cefalea cronica (21). Inoltre, nell'intera coorte di pazienti, la depressione, la fibromialgia e la patologia aterosclerotica risultavano le comorbidità più frequenti.

Sicuramente, la presenza di comorbidità è una variabile aggiuntiva che deve essere considerata nella valutazione globale multi-disciplinare del paziente affetto da SS. Una recente analisi di un'ampia coorte tedesca di pazienti affetti da SS ha evidenziato che l'ipertensione, l'osteoartrite, l'osteoporosi e la depressione rappresentano le comorbidità con maggiore prevalenza in tali pazienti rispetto alla popolazione di controllo (22). Tali comorbidità condizionavano peraltro la prescrizione di una maggiore quantità di analgesici, anti-infiammatori e farmaci anti-depressivi in tali pazienti e la malattia stessa risultava associata a maggior tasso di ospedalizzazione per prevalenti problematiche infettive rispetto alla popolazione generale, evidenziando quindi l'importanza di una appropriata valutazione della esistenza di comorbidità in tali pazienti anche per un risvolto di ordine economico-sanitario (22). È sicuramente importante considerare che una malattia cronica condiziona anche la qualità di vita, le attività lavorative e la vita quotidiana. Una recente analisi di una coorte di 252 pazienti affetti da SS ha evidenziato un significativo impatto della malattia in termini di ore lavorative perse, produttività lavorativa e compromissione delle attività quotidiane (23). Tra tutti i fattori associati a maggior rischio di perdita dell'attività produttiva, la depressione risultava una delle comorbidità maggiormente determinanti tale condizione (23).

L'*outcome* di questi pazienti è inoltre condizionato dal rischio infettivo a lungo termine. Infatti, per quanto l'impatto delle complicanze infettive sia stato meglio caratterizzato per altre patologia autoimmuni sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico, le infezioni sono state stimate essere il 30% delle cause di ospedalizzazione nei pazienti con SS, rappresentando quindi una rilevante comorbidità che condiziona la sopravvivenza ed ha impatto sui costi socio-sanitari della malattia. Un recente studio condotto su più di 25.000 pazienti con SS ha dimostrato un significativo aumento del rischio di ospedalizzazione per eventi infettivi, in particolare processi infettivi broncopolmonari, pielonefrite ed infezioni gastrointestinali, in tali pazienti rispetto alla popolazione generale di controllo (24). Tra le infezioni opportunistiche, si evidenziava maggior rischio di infezione da Herpes virus e Mycobatteri (tubercolari e non tubercolari).

Infine, l'interessamento CV rimane sicuramente un'importante comorbilità nei pazienti con SS (25-28). I meccanismi patogenetici implicati nel danno aterosclerotico precoce nella SS sono mol-

teplici ed il contributo di ciascuno di questi è ancora in fase di studio. Sicuramente, al pari di quanto dimostrato nelle altre patologie autoimmuni sistemiche, in cui il danno aterosclerotico sembra intervenire già in fasi precoci di malattia, anche nella SS è possibile identificare una stretta compartecipazione di più meccanismi, tra cui i tradizionali fattori di rischio CV, quali l'ipertensione, la disregolazione del sistema immune, lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica (29-33). La malattia, inoltre, sembra essere di per sè stessa un fattore di rischio indipendente di aterosclerosi accelerata anche se rimane ancora da definire quanto ciascuno di questi fattori agisca più o meno precocemente nel corso della malattia e quale sia il peso di ognuno nel determinismo del danno aterosclerotico precoce. In tale contesto, l'utilizzo delle reti neurali artificiali potrebbe nuovamente trovare applicazione nella stratificazione del rischio CV nei pazienti con SS e dei fattori specifici della malattia che contribuiscono maggiormente a tale rischio (34). Invece, necessita sicuramente di ulteriori studi prospettici la valutazione del rischio CV a lungo termine in questi pazienti in quanto la performance degli algoritmi CV tradizionali impiegati comunemente nella popolazione generale non è mai stata testata nei soggetti affetti da SS. Uno studio recente ha analizzato la performance di due algoritmi di stima del rischio CV, il "Progetto Cuore" e il Reynold Risk Score (RRS), ed i fattori che contribuiscono al punteggio di rischio CV in una coorte italiana di 68 pazienti con SS privi di precedenti eventi CV (35). Il rischio medio stimato di eventi CV a 10 anni era 4,3 (4,9 DS) % e 4,1 (4,8 DS) % secondo RSS e "Progetto Cuore", rispettivamente. È interessante notare che sia i parametri infiammatori, come la proteina C reattiva e l'attività di malattia valutata mediante ESSDAI, sia i tradizionali fattori di rischio CV, vale a dire ipertensione e dislipidemia, sono stati identificati come predittori significativi del punteggio di rischio CV a 10 anni in tali pazienti (35). In conclusione, numerose manifestazioni extraghiandolari e numerose comorbidità possono condizionare la prognosi dei pazienti con SS a lungo termine, oltre alla patologia linfoproliferativa che rappresenta una delle condizioni patologiche che esercita maggiore impatto prognostico (36). Sicuramente, una maggiore conoscenza di tali manifestazioni è essenziale nella stratificazione prognostica della malattia, delle comorbidità associate e nella identificazione del fenotipo di paziente più a rischio di tali complicanze, anche allo scopo di individuare il migliore approccio terapeutico specifico per ciascuna manifestazione. Di recente sono stati compiuti progressi significativi nella ricerca clinica in termini di migliore caratterizzazione clinica e molecolare del paziente, ma nonostante ciò, la gestione di questa condizione rimane alquanto complessa a causa dell'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e dei limiti intrinseci all'utilizzo degli strumenti di misurazione dell'attività della malattia e di risposta al trattamento. Questi aspetti molto probabilmente contribuiscono alla mancanza di significativi progressi terapeutici nella SS, nonostante i segnali preliminari dell'efficacia di vari agenti biologici negli studi clinici (37). Si spera che una migliore ricerca sulla patogenesi della malattia e sui distinti fenotipi clinici e molecolari consenta una migliore selezione dei pazienti per le terapie disponibili (38).

BIBLIOGRAFIA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16047.
2. Cafaro G, Bursi R, Chatzis LG, et al. One year in review 2021: Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133: 3-13.
3. Pego-Reigosa JM, Restrepo Vélez J, Baldini C, et al. Comorbidities (Excluding Lymphoma) in Sjögren's Syndrome. Rheumatology (Oxford). 2021; 60: 2075-84.
4. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2020; 59: 2350-9.
5. Retamozo S, Acar-Denizli N, Horváth IF, et al. Sjögren Big Data Consortium. Influence of the age at diagnosis in the disease expression of primary Sjögren syndrome. Analysis of 12,753 patients from the Sjögren Big Data Consortium. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133: 166-74.
6. Acar-Denizli N, Horváth IF, Mandl T, et al. Systemic phenotype related to primary Sjögren's syndrome in 279 patients carrying isolated anti-La/SSB antibodies. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 85-94.
7. Cafaro G, Perricone C, Baldini C, et al. Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjögren's syndrome patients with combined

positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 53-6.
8. Koh JH, Park Y, Lee J, et al. Hypergammaglobulinaemia predicts glandular and extra-glandular damage in primary Sjögren's syndrome: results from the KISS cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133: 114-22.
9. Gao H, Sun Y, Zhang XY, et al. Characteristics and mortality in primary Sjögren syndrome-related interstitial lung disease. Medicine. 2021; 100: e26777.
10. Kim YJ, Choe J, Kim HJ, et al. Long-term clinical course and outcome in patients with primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. Sci Rep. 2021; 11: 12827.
11. Fan G, Dai F, Chen S, et al. Neurological involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. J Clin Rheumatol. 2021; 27: 50-55.
12. Cafaro G, Perricone C, Carubbi F, et al. Peripheral nervous system involvement in Sjögren's syndrome: Analysis of a cohort from the Italian Research Group on Sjögren's Syndrome. Front Immunol. 2021; 12: 615656.
13. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. Autoimmun Rev. 2020; 19: 102447.
14. Lin CY, Wu CH, Chen HA, et al. Long-term renal prognosis among patients with primary Sjögren's syndrome and renal involvement: A nationwide matched cohort study. J Autoimmun. 2020; 113: 102483.
15. Narvaez J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, et al. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome is associated with important morbidity: data from the Spanish Sjögrenser cohort. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 116-24.
16. Lee JJ, Park YJ, Park M, et al. Longitudinal analysis of symptom-based clustering in patients with primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study with a 5-year follow-up period. J Transl Med. 2021; 19: 394.
17. Gairy K, Knight C, Anthony P, et al. Burden of illness among subgroups of patients with primary Sjögren's syndrome and systemic involvement. Rheumatology. 2021; 60: 1871-81.
18. Tarn J, Lendrem D, Barnes M, et al. Comorbidities in the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. Front Immunol. 2022; 13: 64448.
19. Birt JA, Tan Y, Mozaffarian N. Sjögren's syndrome: managed care data from a large United States population highlight real-world health care burden and lack of treatment options. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 98-107.
20. Kang JH, Lin HC. Comorbidities in patients with primary Sjögren's syndrome: a registry-based case-control study. J Rheumatol. 2010; 37: 1188-94.
21. Bruno KA, Morales-Lara AC, Bittencourt EB, et al. Sex differences in comorbidities associated with Sjögren's disease. Front Med. 2022; 9: 958670.
22. Albrecht K, Dörner T, Redeker I, et al. Comorbidity and health care utilisation in persons with Sjögren's syndrome: a claims data analysis. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 78-84.
23. Bejarano MV, Romanini F, Catalán Pellet A, et al. Work productivity and activity impairment in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133: 93-9.
24. Goulabchand R, Makinson A, Morel J, et al. Hospitalizations for infections in primary Sjögren's syndrome patients: a nationwide incidence study. Ann Med. 2022; 54: 2672-80.
25. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Primary Sjögren's Syndrome and cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmacol. 2020; 18: 447-54.
26. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. J Intern Med. 2015; 278: 185-92.
27. Beltai A, Barnetche T, Daien C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72: 131-9.
28. Atzeni F, Gozza F, Cafaro G, et al. Cardiovascular Involvement in Sjögren's Syndrome. Front Immunol. 2022; 13: 79516.
29. Bartoloni E, Baldini C, De Vita S, et al. Interplay of anti-SSA/SSB status and hypertension in determining cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome. J Intern Med. 2020; 287: 214-215.
30. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syn-

drome. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl.) 112 (3): 113-20.
31. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 33-44.
32. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. Role of inflammatory diseases in hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017; 24: 353-61.
33. Bartoloni E, Alunno A, Cafaro G, et al. Subclinical atherosclerosis in primary Sjögren's Syndrome: Does inflammation matter? Front Immunol. 2019; 10: 817.
34. Bartoloni E, Baldini C, Ferro F, et al. Application of artificial neural network analysis in the evaluation of cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome: a novel pathogenetic scenario? Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (Suppl.) 118: 133-9.
35. Cafaro G, Perricone C, Riccucci I, et al. Traditional and disease-related non-computed variables affect algorithms for cardiovascular risk estimation in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133: 107-13.
36. De Vita S, Isola M, Baldini C, et al. Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. Rheumatology. 2022; doi: 10.1093/rheumatology/keac470 [Epub ahead of print].
37. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. Lancet. 2022; 399: 161-71.
38. Martin-Gutierrez L, Wilson R, Castelino M, Jury EC, Ciurtin C. Multi-Omic Biomarkers for Patient Stratification in Sjögren's Syndrome-A Review of the Literature. Biomedicines. 2022; 10: 1773.

SINDROME DI SJÖGREN E LINFOPROLIFERAZIONE: COSA C'È DI NUOVO?

QUARTUCCIO L., DE VITA S.

Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

Tra le malattie autoimmuni sistemiche, la sindrome di Sjögren primaria (pSS) comporta il più alto rischio di sviluppo di linfomi (1). Nella pSS, la stimolazione antigenica cronica (autoantigeni/antigeni esogeni?) guida l'evoluzione dall'espansione policlonale delle cellule B alla predominanza di cellule B oligoclonali/monoclonali fino alla trasformazione maligna dei linfociti B (2). La

Tabella I - Fattori di rischio per linfoma nella sindrome di Sjögren

Clinici/Imaging	Sierologici	Ematologici	Istopatologici	Genetici	Epigenetici
Tumefazione parotidea persistente	Crioglobulinemia	Anemia	Centri germinativi ectopici	BAFF polimorfismi	Bassi livelli di miR200b-5p levels nelle ghiandole salivari minori
Porpora palpabile (vasculite crioglobulinemica)	Anti-Ro/SSA Anti-La/SSB	Leucopenia	Focus score	BAFF-R mutazione His159Tyr	MTHFR SNPs
Linfoadenopatia	Consumo di C3 o di C4	Linfopenia	Ridotta espressione di A20 nelle ghiandole salivari minori	TNFAIP3 varianti	LINE1-retroelementi
Splenomegalia	Componenti monoclonali circolanti	Neutropenia	Alto rapporto IFNgamma /IFNalfa mRNA nelle ghiandole salivari minori	GPR34 traslocazioni/ mutazioni	
ESSDAI	Rapporto catene leggere kappa/lambda su siero/ urine	CD4+ T linfopenia		TREX varianti	
US*/PET-TC*	Beta 2 microglobulina sierica	Basso rapporto CD4+/CD8+ ≤0.8		LILRA3 varianti	
	Livelli sierici aumentati di BAFF			HCP5 rs3099844 varianti	
	Livelli sierici aumentati di FLT-3L		Alta espressione di ISG-15		
	Livelli sierici aumentati di CXCL13		P2X7R-inflammasome complex		
	Livelli sierici aumentati di TSLP		Aumento di Lp-PLA2		

*SGUS: OMERACT score, lesioni ipoecoiche; PET/TC: SUVmax ≥4.7 e/o lesioni focali polmonari.
Legenda: BAFF, B-cell Activating Factor; BAFF-R, BAFF Receptor; CXCL13, C-X-C motif chemokine ligand 13; ESSDAI, EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index; FLT-3L, Fms-like tyrosine kinase 3 Ligand; GPR34, G Protein-Coupled Receptor 34; HCP5, HLA complex P5; IFN, interferon; ISG-15, IFN-stimulated gene 15; LINE-1, long interspersed nuclear elements 1; Lp-PLA1, Lipoprotein-associated phospholipase A2; miR, micro-RNA; MTHFR, Methylene-Tetrahydrofolate reductase; P2X7R, P2X7 receptor; SGUS, Salivary Gland Ultrasonography; SUVmax, maximum Standardized Uptake Value; TNFAIP3, Tumor Necrosis Factor Alpha Induced Protein 3; TREX, Three Prime Repair Exonuclease 1; TSLP, Thymic Stromal Lymphopoietin.

maggior parte dei linfomi correlati alla pSS sono linfomi B non Hodgkin (NHL), con prevalenza di linfomi del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT, 48.5–76%), seguiti dai linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL, 9–17%) e dai linfomi della zona marginale nodale (NMZL, 7–15%) (3).
Poiché la linfomagenesi è una delle complicanze più gravi della pSS, che impatta sulla sopravvivenza dei pazienti, nel corso degli anni è stata studiata una pletora di possibili fattori predisponenti, che vanno dal classico fenotipo clinico, al profilo sierologico, ematologico e istologico, fino alla caratterizzazione genetica più recentemente proposta, e a quella molecolare, consentendo ai medici di identificare tempestivamente e seguire strettamente il sottogruppo di pazienti con aumentato rischio di sviluppo di linfomi (tabella I) (4, 5).
L'integrazione dei diversi fattori comporta un rischio progressivamente aumentato di sviluppo di linfoma, secondo diversi studi (3, 6).
In linea generale, i fattori predisponenti correlati alla linfomagenesi riflettono lo stato di iperattività dei linfociti B (7).
Diverse sono state le caratteristiche cliniche descritte in associazione a ciascuno dei distinti sottotipi di NHL correlati alla pSS (tabella II).
Se globalmente, nei pazienti con pSS, la diagnosi di NHL mostra una prognosi abbastanza buona, soprattutto dopo l'introduzione di rituximab nel trattamento dei linfomi, i risultati in termini di risposta al trattamento (tabella III) e i tassi di sopravvivenza sembrano fortemente differire a seconda del sottotipo di linfoma, con i linfomi MALT caratterizzati da un decorso piuttosto indolente (sopravvivenza a 10 anni del 80%) diversamente dai DLBCL che invece possono pregiudicare gravemente la sopravvivenza dei pazienti (sopravvivenza a 10 anni 41%) (8). Resta ancora da definire il miglior trattamento per i linfomi MALT in stadio IE (parotide), per i quali ancora oggi resta l'indicazione generale di "sola osservazione".

BIBLIOGRAFIA

1. Treppo E, Toffolutti F, Manfrè V, et al Risk of Cancer in Connective Tissue Diseases in Northeastern Italy over 15 Years. J Clin Med. 2022; 11 (15): 4272.
2. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, et al; GRISS Group. Cryoglobulinemia in Sjögren Syndrome: A Disease Subset that Links Higher Systemic Disease Activity, Autoimmunity, and Local B Cell Proliferation in Mucosa-associated Lymphoid Tissue. J Rheumatol. 2017; 44 (8): 1179-1183.
3. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al Bio-

Tabella II - Fattori predisponenti per linfoma nella sindrome di Sjögren in base all'istotipo

Linfoma MALT	Linfoma B diffuso a grandi cellule
Crioglobulinemia	Linfopenia
Focus score	Basso rapporto CD4+/CD8+ ≤0.8
ESSDAI alla diagnosi	Anemia
Neutropenia	Bassi livelli di sierici di C4
Bassi livelli di sierici di C4	
Bassi livelli di sierici di C3	
Linfoadenopatia/splenomegalia	

Tabella III - Sopravvivenza dei linfomi nella sindrome di Sjögren in base all'istotipo e al regime di trattamento

	Linfoma MALT	Linfomi non-MALT*
Sopravvivenza a 5 anni		
Pre-Rituximab	70%	48%
Post-Rituximab	94.%	75-87.5%
Sopravvivenza a 10 anni		
Post-Rituximab	79%	41-46%
Mediana		
Pre-Rituximab	6.33 anni	1.83 anni
Post-Rituximab	13 anni	6 anni

*B diffuso a grandi cellule e/o nodale della zona marginale

markers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. J Autoimmun. 2014; 51: 75-80.
4. Stergiou IE, Bakasis AD, Giannouli S, Voulgarelis M. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome: what's the latest? Expert Rev Clin Immunol. 2022; 18 (11): 1155-1171.
5. De Vita S, Isola M, Baldini C, et al Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. Rheumatology (Oxford). 2022; Sep 5: keac470. doi: 10.1093/rheumatology/keac470.
6. Baldini C, Pepe P, Luciano N, Ferro F, Talarico R, Grossi S, Tavoni A, Bombardieri S. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 2012; 39 (4): 804-808.
7. Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, et al BLyS upregulation in Sjogren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. Rheumatology (Oxford). 2013; 52 (2): 276-281.
8. Chatzis LG, Stergiou IE, Goules AV, et al Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome: results from a harmonized dataset (1981-2021). Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (9): 3576-3585.

TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE: QUALI BASI RAZIONALI E QUALI RISULTATI?

CAVAGNA L., ZANFRAMUNDO G., BOBBIO-PALLAVICINI F., CODULLO V.

Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia; Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIMs) sono un gruppo di malattie autoimmuni rare con un coinvolgimento multiorgano, caratterizzate dal punto di vista muscolare da un'ipostenia prevalentemente prossimale, con possibile disfagia e rischio di polmonite ab ingestis/soffocamento (1). La terapia corticosteroidea e immunosoppressiva è considerata la pietra miliare del trattamento delle IIM (2). A dispetto della mancanza di studi randomizzati controllati, è degno di nota il fatto che i corticosteroidi (CS) sono associati a una buona efficacia sulla forza muscolare nella maggior parte delle IIMs, mentre gli immunosoppressori possono facilitare il raggiungimento del controllo di malattie e ridurre la quantità complessiva di cortisone.

Tra i vari trattamenti correntemente utilizzati nelle IIMs vi sono le immunoglobuline umane ad alte dosi, somministrate in genere per via endovenosa (IVIg) al dosaggio di 0,4 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi a cicli di distanza di almeno un mese l'uno dall'altro. Esiste anche una formulazione sottocute, anche se la sua diffusione è più limitata. Le IVIg sono una terapia immune-modulante che ha un'ampia gamma di effetti sul sistema immunitario. Ciò consente di utilizzarla con successo in una varietà di disturbi immunomediati, sistemici e neurologici, comprese le miopatie infiammatorie. È probabile che l'azione specifica dell'IVIG vari a seconda della patogenesi di una determinata malattia. Nella dermatomiosite è stato dimostrato che l'IVIG riduce l'attività del complemento e la deposizione del complesso di attacco della membrana sui capillari e sulle fibre muscolari, l'espressione delle molecole di adesione e la produzione di citochine. L'IVIG sembra anche modificare l'espressione genica nel muscolo dei pazienti con dermatomiosite, come anche agire attraverso la soppressione dell'attivazione delle cellule T (comprese le cellule T citotossiche) e della migrazione nel tessuto muscolare, nonché attraverso alterazioni della produzione di citochine (3).

Nella pratica clinica, le IVIg sono solitamente utilizzate nei pazienti con miosite refrattaria ai glucocorticoidi e al trattamento immunosoppressivo standard o quando gli immunosoppressori sono controindicati. Inoltre, le IVIg possono avere un ruolo di supporto nel caso di infezioni concomitanti. A dispetto del loro frequente uso, l'evidenza dell'efficacia delle IVIg nelle IIMs refrattarie, recidivanti o steroido-dipendenti è stata sino a poco tempo fa limitata e basata principalmente su piccoli studi (4-6)placebo-controlled study of 15 patients (age, 18 to 55 years, per un totale di circa 130 pazienti con un tasso di risposta variabile dal 71 al 100%. Per quanti riguarda le forme refrattarie, in uno studio retrospettivo multicentrico italiano (7) sono stati raccolti i dati di 123 pazienti con IIMs trattati con IVIg per interessamento muscolare (84% circa dei casi) e/o esofageo (45% circa dei casi) ottenendo un miglioramento significativo, sia dal punto di vista muscolare (MMT8 e enzimi muscolari) ed esofageo, con una percentuale di risposta del 78%. La risposta alle IVIg si osservava maggiormente a una durata inferiore di malattia, a un maggior livello di iper-CKemia e alla presenza di mialgie, mentre vi era un'associazione negativa tra risposta alle IVIg e presenza di fenomeno di Raynaud e interessamento cutaneo. Recentemente è stato condotto uno studio clinico randomizzato, placebo-controllo, coinvolgente pazienti con dermatomiosite in fase attiva, diviso in 2 bracci di trattamento, il primo era sottoposto alla terapia di cura standard + le IVIg, il secondo solo

alla terapia di cura standard. Il trattamento con IVIg/placebo era eseguito ogni 4 settimane per 16 settimane. I pazienti in placebo e quelli senza peggioramento clinico entravano successivamente in fase di studio open-label di 24 settimane in cui la somministrazione delle IVIg era assicurata. L'arruolamento è stato completato con l'inclusione di 95 pazienti, di cui 47 nel gruppo IVIg. Alla sedicesima settimana, il 79% dei pazienti nel gruppo IVIg aveva ottenuto un miglioramento del Total Improvement Score (8) almeno dei 20%, ottenendo la significatività statistica per il raggiungimento dell'obiettivo primario e pertanto confermando l'efficacia del trattamento con IVIg sulla componente muscolare. Dal punto di vista della sicurezza sono stati riportati 9 eventi avversi gravi, in particolari sei casi di malattia tromboembolica.
Per quanto riguarda gli altri tipi di interessamento viscerale tipici delle IIMs, vi sono dati scarsi ma interessanti nei pazienti con interstiziopatia polmonare (ILD). In particolare, in uno studio asiatico è stata riportato come l'aggiunta delle IVIg alla terapia die pazienti con ILD rapidamente progressiva secondaria a positività degli anticorpi anti-MDA5 migliori la sopravvivenza complessiva e la remissione dei pazienti, riducendo l'iperferritinemia, il titolo degli anticorpi anti-MDA5 e l'estensione dell'alveolite alla TC torace ad alta risoluzione (9)frequently fatal. As there is a scarcity of data regarding the effect of intravenous immunoglobulin (IVIG.
In conclusione, nell'ambito delle IIMs le IVIg rappresentano una terapia sicuramente efficace e da considerare nell'armamentario terapeutico a disposizione per la gestione dei pazienti con IIMs.

BIBLIOGRAFIA

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med. 2015; 372: 1734-47.
2. Cavagna L, Monti S, Caporali R, Gatto M, Iaccarino L, Doria A. How I treat idiopathic patients with inflammatory myopathies in the clinical practice. Autoimmun Rev. 2017; 16: 999-1007.
3. Quick A, Tandan R. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in inflammatory muscle disease. Curr Rheumatol Rep. 2011; 13: 192-8.
4. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993; 329: 1993-2000.
5. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mod Rheumatol. 2012; 22: 382-93.
6. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. Semin Arthritis Rheum. 2017; 46: 488-508.
7. Barsotti S, Cavazzana I, Zanframundo G, Neri R, Taraborelli M, Cioffi E, et al. Real life picture of the use of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies: Results of a multicentric study. Autoimmun Rev. 2021; 20: 102757.
8. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 792-801.
9. Wang LM, Yang QH, Zhang L, Liu SY, Zhang PP, Zhang X, et al. Intravenous immunoglobulin for interstitial lung diseases of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. Rheumatol Oxf Engl. 2022; 61: 3704-10.

NON TUTTO QUELLO CHE SEMBRA È: SU UN CASO DI SINDROME DI SJÖGREN CON INCREMENTO DEI VALORI DI CPK. DIAGNOSI DIFFERENZIALI DELLE MIOSITI

BALDINI C. [1], TORRI F. [2], FULVIO G. [1], FONZETTI S. [1], LA ROCCA G. [1], NAVARRO-GARCIA I.C. [1], FERRO F. [1], SICILIANO G. [2], MOSCA M. [1], RICCI G. [2]

U.O. Reumatologia[1] e U.O. Neurologia[2]; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

INTRODUZIONE

La Sindrome di Sjögren (pSS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da flogosi cronica immunomediata delle ghiandole salivari e lacrimali. La malattia tuttavia può colpire qualunque organo e apparato inclusa la muscolatura scheletrica con quadri di miosite talvolta severa.
L'impegno muscolare infiammatorio in corso di pSS è relativamente raro. La prevalenza di miosite confermata istologicamente in pSS è stimata tra l'1-2% nelle principali coorti della letteratura. Sebbene rara, la presenza di miosite può condizionare in maniera rilevante il quadro clinico del paziente, la valutazione dell'attività di malattia, la scelta terapeutica e l'outcome nel lungo termine in termini di disabilità anche in considerazione della potenziale refrattarietà ai comuni DMARds. I quadri di miosite in corso di pSS sono relativamente eterogenei. Tuttavia, si riconoscono due quadri principali: le forme di miosite a corpi inclusi (IBM) generalmente più tardive e le forme più frequenti polimiosite-like con infiltrato infiammatorio endomisiale all'istologia. Queste ultime rappresentano un'importante sfida diagnostica per la complessità della diagnosi differenziale ed anche in considerazione del fatto che raramente si associano a manifestazioni extra-muscolari di malattia e altrettanto raramente si associano ad anticorpi miosite specifici. Il caso descritto sottolinea la complessità dell'iter diagnostico di un paziente con pSS e iper-CPKemia e l'importanza dell'approccio multidisciplinare in pazienti con connettivite complessa.

CASO CLINICO

Il caso clinico presentato è quello di un paziente di 36 anni affetto da pSS e iper-CPKemia cui dopo complessa valutazione multidisciplinare è stata posta diagnosi di pSS e malattia di Pompe. In anamnesi patologica remota: diagnosi di emocromatosi. L'esordio del quadro reumatologico risale al 2016 quando il paziente ha iniziato a presentare tumefazione parotidea bilaterale ricorrente, xeroftalmia, fatigue ed artromialgie diffuse. La diagnosi di pSS è stata confermata dalla positività degli anticorpi anti Ro-52, dalla biopsia elle ghiandole salivari minori e dalla positività del test di Schirmer. Alla diagnosi modesta elevazione delle CPK e delle transaminasi sempre con valori fluttuanti e comunque entro 2 vv il range di normalità (CPK max 368 U/L (<190 U/L) LDH 224 U/L (<225 U/L), SGOT 65 U/L (<40 U/L), SGPT 73 U/L (<40 U/L): alterazioni che il paziente riferiva presenti da anni. Non altri sintomi o segni suggestivi di rilievo: in particolare non fenomeno di Raynaud, artrite, dispnea o disfagia. Poiché l'EMG documentava un pattern miopatico veniva effettuata la ricerca di anticorpi miosite specifici che risultava negativa. Si eseguivano inoltre: capillaroscopia (ndn), Rx torace e PFR/DLCO (ndn), eco addome (ndn), ecocardiogramma (ndn). Veniva impostata terapia con idrossiclorochina 200 mg/die e metilprednisolone a dose media a scalare con buon controllo del quadro clinico e bioumorale ed il paziente veniva seguito ambulatorialmente nel tempo. Nelle visite ambulatoriali il quadro rimaneva stabile con paziente sostanzialmente asintomatico. Le CPK continuavano a presentare un modesto incremento (CPK max 305 U/L). Nel 2020, durante la pandemia il paziente non eseguiva controlli ambulatoriali. In occasione della visita ambulatoriale del Gennaio 2021 il paziente lamentava netto peggioramento delle mialgie agli arti inferiori, con precoce affaticabilità nella deambulazione e nel salire

le scale, con tendenza ad assumere una postura in iperlordosi. Negli esami ematochimici CPK sovrapponibili ai controlli precedenti (304 U/L). In considerazione del peggioramento del quadro clinico veniva però programmata valutazione neurologica per rivalutazione dell'impegno muscolare.
All'esame obiettivo neurologico si rilevano ipotrofia del comparto posteriore della coscia con ipostenia prevalentemente a carico dei glutei e dei muscoli adduttori della coscia, deambulazione anserina e iperlordotica. Veniva ripetuto un esame elettromiografico che mostrava un tracciato di tipo miopatico. Si programmava RMN muscolare e si effettuava una biopsia muscolare per diagnosi differenziale fra un coinvolgimento infiammatorio muscolare associato alla connettivite e una forma geneticamente determinata. Il paziente veniva inoltre sottoposto allo screening delle iperCKemie con Dried Blood Spot (DBS) per studio dell'attività dell'enzima alfa-1,4-glucosidasi acida o maltasi acida. La RMN mostrava sostituzione adiposa dei muscoli posteriori delle cosce, dei glutei e dei muscoli paravertebrali. La biopsia muscolare effettuata su muscolo quadricipite femorale mostrava numerosi vacuoli autofagici evidenti alla colorazione per ematossilina-eosina e PAS positivi, indicativi di un accumulo di glicogeno all'interno delle fibre muscolari, in assenza di segni di infiltrato infiammatorio. Nel frattempo, anche il risultato DBS rilevava un'attività enzimatica ridotta (2,46 mmol/ml/h, v.n. del laboratorio di riferimento >6). La diagnosi di glicogenosi II viene quindi confermata geneticamente attraverso l'analisi del gene GAA, codificante per l'enzima coinvolto, che mostra due mutazioni patogenetiche in eterozigosi composta, la mutazione intronica comune c—32-13T>G e una delezione puntiforme (c.2431del). I dati clinici, istologici e l'analisi genetica risultavano quindi compatibili con la diagnosi di Glicogenosi di tipo II o Malattia di Pompe ed il paziente veniva indirizzato a terapia specifica.

DISCUSSIONE

La malattia di Pompe è una malattia da accumulo lisosomiale caratterizzata dal coinvolgimento variabile dei muscoli scheletrici e della respirazione. Esistono una forma più severa, ad esordio infantile e interessamento multisistemico, inclusa la cardiomiopatia (Infantile-onset Pompe Disease, IOPD) e una forma ad esordio tardivo, a fenotipo più tipicamente miopatico della muscolatura dei cingoli e respiratoria (Late-onset Pompe Disease, LOPD). La malattia è dovuta al deficit di alfa-1,4-glucosidasi acida, codificato dal gene GAA localizzato sul cromosoma 17q23, che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio, comportando un accumulo intralisosomiale di glicogeno. Recenti studi descrivono inoltre la presenza di alterazioni della via autofagica alla base della patologia. La variabilità fenotipica dipende in parte dall'eterogeneità delle mutazioni, alcune delle quali sono più comuni, come la mutazione intronica comune c—32-13T>G. La trasmissione della patologia è autosomica recessiva. La diagnosi si basa sull'evidenza di un deficit enzimatico (sui linfociti, sui fibroblasti o sui villi coriali freschi). È disponibile una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con alglucosidasi alfa, somministrata per via endovenosa a cadenza bisettimanale a dosaggio standard nei pazienti adulti, con beneficio sulla funzione motoria e respiratoria, meno evidente su un eventuale coinvolgimento cardiologico.
Nel caso descritto sono presenti numerosi aspetti peculiari in merito alla diagnosi differenziale fra una forma miopatia infiammatoria e la malattia di Pompe. Sia una miopatia infiammatoria che la GSD II infatti possono ad esempio presentare valori similmente alterati di CPK e si caratterizzano per un coinvolgimento prossimale della muscolatura degli arti; inoltre in entrambe le forme l'esame EMG può mostrare segni miopatici variabilmente associati a segni di interessamento neurogeno attivo. Anche una eventuale RM muscolare potrebbe, in entrambi i casi, mostrare segni sia di edema muscolare che di infiltrazione adiposa. Nel caso specifico l'indagine fondamentale nell'indirizzare la diagnosi, anche nel confutare la possibilità di uno pseudo-deficit enzimatico o di un falso positivo al DBS per maltasi acida, è stata la biopsia muscolare, che ha evidenziato alterazioni tipiche di una malattia da accumulo di glicogeno, guidando la successiva conferma molecolare. Il caso sottolinea l'importanza di una stretta collaborazione nella gestione di patologie muscolari fra reumatologo e neurologo, anche considerata la possibilità di casi double-trouble in cui patologie infiammatorie si sovrappongono a condizioni geneticamente determinate.

BIBLIOGRAFIA

1. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phe-

notype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. Mol Genet Metab. 2017; 120 (3): 163-72.
2. Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, et al. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2018; 28 (7): 586-91.
3. Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, Picarelli G, Minniti A, Brancatisano F, et al. Myositis in primary Sjögren's syndrome: data from a multicentre cohort. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33 (4): 457-64.
4. Felten R, Giannini M, Nespola B, Lannes B, Levy D, Seror R, et al. Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: data from the prospective cohort ASSESS. Rheumatology (Oxford). 2021; 60 (2): 675-81.

RECIDIVE DI MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE DOPO LA VACCINAZIONE CONTRO COVID-19: UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO DI "REAL-LIFE"

CONTICINI E. [1], D'ALESSANDRO M. [1], CANTARINI L. [1], FREDIANI B. [1], BARGAGLI E. [1], GRAZZINI S. [1], IANNONE F. [2], LOPALCO G. [2], FORNARO M. [2], SABELLA D. [2], PRIORI R. [3], GATTAMELATA A. [3], COLAFRANCESCO S. [3], GIARDINA F. [3], CONTI F. [3], GUGGINO G. [4], RIZZO C. [4]

[1]Università degli Studi di Siena; [2]Università degli Studi di Bari; [3]Università La Sapienza, Roma; [4]Università degli Studi di Palermo

Scopo del Lavoro. La vaccinazione contro SARS-CoV-2 ha un ruolo cruciale nella lotta alla pandemia di COVID-19. Ad oggi, sono stati approvati 4 vaccini e tutti, sia pure con differenti gradi di efficacia, sembrano fornire un'elevata protezione contro COVID-19. Tuttavia, nonostante la vaccinazione su ampia scala, sono al momento disponibili pochissimi dati in merito all'incidenza di recidive di malattia in pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) e sottoposti a vaccinazione.
Scopo del presente studio è pertanto quello di valutare la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 in una coorte di pazienti italiani affetti da miosite.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso tutti i pazienti affetti da IIM e seguiti presso le Unità Operative di Reumatologia di quattro ospedali universitari italiani. Criteri di inclusione erano una recente (<3 mesi) valutazione clinica e sierologica ed una diagnosi di dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS), mentre criteri di esclusione erano una diagnosi di miosite a corpi inclusi e il non completamento del ciclo vaccinale primario.
Tutti i pazienti sono stati valutati presso i nostri ambulatori durante le visite di routine o, quando la visita non era possibile, telefonicamente.
Risultati. È stato incluso un totale di 115 pa-

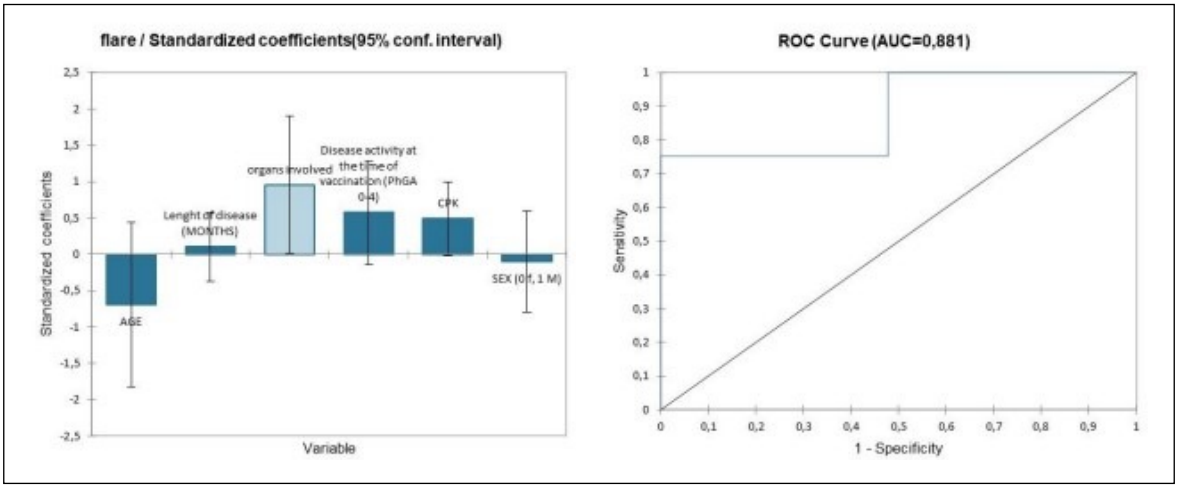


Figure 1a - The left). Logistic regression analysis to predict the effect of demographic (gender, age) and clinical (number of organs involved, length of diseases, CPK values and disease activity) features on the flare development after vaccination. The Chi^2 associated with the Log ratio was 0.045. 1b, the right) The ROC curve of the logistic regression model showed an AUC of 0.881.

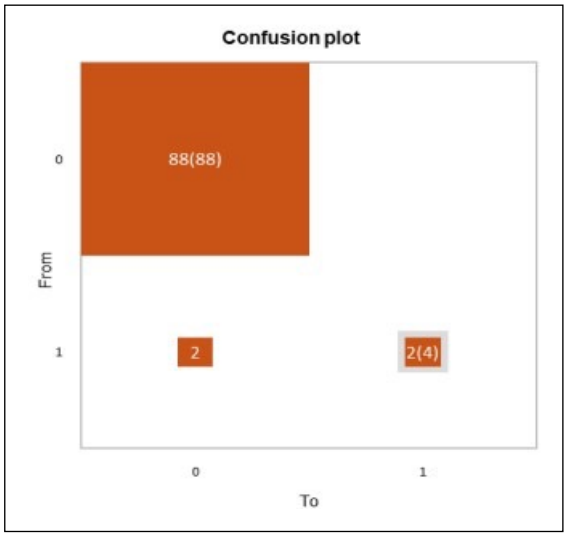


Figure 2 - Confusion plot analysis based on the classification table for the training sample (confusion matrix) according lo the flare after two doses of COVID-19 vaccination (0=no flare, 1=flare). The grey squares on the diagonal represent the observed numbers for each modality. The orange squares represent the predicted numbers for each modality.

zienti (media, IQR 58 (47-66) anni; 30 maschi), 48 dei quali erano affetti da DM, 39 da PM e 28 da ASS. Novantaquattro pazienti (78.9%) sono stati vaccinati con Comirnaty, 16 con Spikevax e 5 con Vaxzevria. Sette pazienti (6.1%) hanno sofferto di una recidiva di miosite dopo il primo ciclo vaccinale; cinque erano recidive minori, mentre in un caso si è trattato di una recidiva che ha coinvolto tre organi diversi e nell'ultimo caso si è avuto un impegno sistemico che ha messo a repentaglio la vita del paziente. L'analisi di tipo II con test del Chi quadro ha mostrato che la variabile maggiormente associata all'insorgenza di recidive era il numero di organi coinvolti dalla malattia (p=0.047). Sessantotto pazienti hanno ricevuto la dose booster di vaccino e solo un paziente, peraltro lo stesso che aveva sofferto di una recidiva sistemica, ha riportato un'ulteriore recidiva ed è infine deceduto per una sindrome da attivazione macrofagica.

Conclusioni. Il nostro studio rappresenta la più ampia coorte di pazienti affetti da miosite nei quali sia stata valutata la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 in termini di rischio di recidive della patologia di base. In linea con i dati di real-life relativi ad altre patologie, abbiamo riscontrato un rischio di recidive non statisticamente significativo: le recidive sono occorse di rado, di solito di lieve entità e si sono manifestate principalmente in pazienti con malattia severa, aggressiva e scarsamente controllata.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: B. Frediani (Siena), *M. Varenna* (Milano)

- Vertebro e cifoplastica: pro e contro
  Relatore: *M. Mazzantini* (Pisa)

- Pro Vitamina D o metaboliti della vitamina D
  Relatore: *M. Rossini* (Verona), *A. Giusti* (Arenzano)

- Metabolismo osseo nella sclerosi sistemica
  Relatore: *F.P. Cantatore* (Foggia)

- Efficacia della riabilitazione nei pazienti con fratture vertebrali
  Relatore: *G. Iolascon* (Napoli)

VERTEBROPLASTICA E CIFOPLASTICA: PRO E CONTRO

MAZZANTINI M.

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Universitario Ospedaliera di Pisa, U.O. Reumatologia, Fracture Liaison Service per le Fratture Vertebrali

La vertebroplastica (VP) e la cifoplastica (CP) sono procedure chirurgiche volte a stabilizzare, tramite l'iniezione di un cemento (solitamente il poli-metilmetacrilato), un corpo vertebrale fratturato in un paziente osteoporotico, con la finalità di ridurre la sintomatologia dolorosa; la CP si distingue dalla VP per la creazione preliminare di uno spazio all'interno del corpo vertebrale in cui iniettare il cemento, con lo scopo di ridurre la dispersione del cemento al di fuori del limite anatomico della vertebra e nel tentativo di incrementarne l'altezza. Molti studi controllati hanno confrontato VP e CP al trattamento conservativo (riposo, utilizzo di ortesi, terapia antalgica) riportando effetti positivi. È da rilevare, tuttavia, che i benefici in termini di riduzione del dolore, e conseguentemente di miglioramento della funzione motoria e della qualità di vita, dovrebbero essere valutati in studi randomizzati e controllati verso una procedura chirurgica simulata (*sham surgery*), unica metodologia che consente di ovviare agli effetti *placebo* conseguenti a anestesia, ferita chirurgica, trattamento pre- e post-operatorio e alla percezione del paziente di avere subito un vero e proprio trattamento chirurgico. Studi siffatti sono solamente 4, tutti riguardanti la vertebroplastica (1-4). Nello studio di Kallmes (1), sono stati arruolati 131 pazienti con fratture vertebrali da fragilità entro 1 anno dalla loro comparsa, 68 dei quali avviati alla VP e 63 alla procedura *sham*, eseguita ovviamente in modo da non poter essere percepita dal paziente come tale. Entrambi i gruppi hanno avuto un immediato miglioramento nelle misure di disabilità e di dolore dopo l'intervento; dopo 1 mese dall'intervento, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei due parametri scelti come *endpoint* primari, ovvero nel punteggio del Roland-Morris Disability Questionnaire e nella intensità del dolore su una scala 0-10. Ugualmente, nessuna differenza tra gruppi è stata rilevata nella prosecuzione a 1 anno dello studio (5). Gli Autori hanno quindi concluso che la VP non offre un miglioramento significativo del dolore e della disabilità. Il secondo studio, di Buchbdinder (2), ha incluso 78 pazienti con fratture vertebrali da fragilità entro 1 anno dal loro verificarsi, di cui 38 randomizzati alla VP e 40 alla *sham surgery*. Il parametro scelto come *endpoint* primario era la valutazione del dolore su scala 0-10 3 mesi dopo l'intervento. In entrambi i gruppi è stata rilevata una significativa riduzione del dolore durante il *follow up*, ma nessuna differenza significativa tra i due gruppi è emersa a 3 mesi, e nessuna differenza è stata rilevata nel prolungamento dello studio a 2 anni (6). Il terzo studio, di Clark (3), ha arruolato 120 pazienti con fratture vertebrali da fragilità di recente insorgenza, meno cioè di 6 settimane (in realtà, il 79% dei pazienti aveva una frattura vertebrale da meno di 3 settimane), dei quali 61 avviati alla VP e 59 ad una procedura chirurgica simulata, durante la quale – a differenza degli studi precedenti e del successivo (4) – l'anestesia era confinata alla cute e non ai tessuti profondi ed al periostio vertebrale, e nessun ago di grosso calibro è stato inserito fino al periostio vertebrale. Il parametro scelto come *endpoint* primario è stato la proporzione di pazienti con dolore inferiore a 4, su una scala numerica 0-10, 14 giorni dopo l'esecuzione della procedura; il gruppo trattato con VP ha mostrato un significativo miglioramento del dolore rispetto alla procedura simulata, col 44% dei pazienti con dolore inferiore a 4, contro il 21% dell'altro gruppo (p=0,01). Gli Autori concludono che la VP è superiore ad un intervento *placebo* nel ridurre il dolore da fratture da fragilità di durata inferiore e 6 settimane. Il limite principale di questo studio è rappresentato dal fatto che la grande maggioranza dei pazienti aveva fratture recentissime. Un'analisi dei sottogruppi ha mostrato che l'efficacia della VP era relativa a quelle con

meno di 3 settimane di durata. Nel quarto e ultimo studio, di Firanesku (4), sono stati valutati 180 pazienti con fratture vertebrali da fragilità acute (<6 settimane), 91 dei quali randomizzati a VP e 89 a procedura simulata, comprendente infiltrazione di anestetico in corrispondenza dei peduncoli vertebrali come negli studi di Kallmes e Buchbinder (1, 2). *Endpoint* primario era la misura del dolore (VAS) dopo 1 giorno, 1 settimana e 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento. I risultati indicarono che in entrambi i gruppi si rilevava una statisticamente significativa riduzione della VAS a tutti i tempi di osservazione rispetto al valore basale, ma senza alcuna differenza tra VP e intervento simulato.
Nessuno studio ad oggi ha comparato la CP ad una procedura *sham*.
Considerati i dati disponibili ad oggi, dare un giudizio definitivo sulla utilità clinica di VP e CP è difficile: la possibile efficacia nelle fratture acute con meno di 3-6 settimane (3) e l'assenza di effetti rispetto alla procedura simulata in quelle di più lunga durata (1, 2) potrebbero giustificarne l'impiego precoce, ma in tal caso potremmo incorrere in un sovratrattamento, essendo noto che gran parte delle fratture vertebrali tende spontaneamente ad una riduzione del dolore dopo 8-12 settimane. Per una ottimale decisione su chi trattare sarebbe necessario conoscere quali fattori individuali rendono una vertebra fratturata dolorosa a lungo, fattori che non sono ancora noti – con la notabile eccezione della sindrome di Kummel – e non sufficientemente esplorati dalla ricerca. Se tali fattori divenissero noti, sarebbe possibile restringere il campo di intervento di VP e CP ai soggetti più a rischio di dolore protratto. Infine, se, come i dati di letteratura indicano, le procedure di VP e CP sono equivalenti, quanto a riduzione del dolore, all'infiltrazione di anestetico nel periostio dei peduncoli vertebrali, sarebbe necessario investigare anche questa ultima modalità terapeutica tramite studi randomizzati e controllati verso infiltrazione simulata e parallelamente verso trattamento conservativo. Procedura infiltrativa che è certamente meno invasiva e con minori effetti avversi di VP e CP.

Sicurezza di VP e CP

La VP e la CP sono procedure chirurgiche che prevedono sedazione cosciente, anestesia di superficie e neuro-leptoanalgesia, solitamente con lidocaina e fentanyl. Questi ultimi possono provocare alterazioni del ritmo e dell'inotropismo cardiaco e depressione dell'attività respiratoria, specialmente in soggetti con preesistenti patologie di tali organi, come spesso nella popolazione anziana e osteoporotica. Oltre a ciò, il tipo più importante di eventi avversi a seguito di tali procedure è rappresentato dalla fuoriuscita del cemento liquido iniettato nel corpo vertebrale. Se la fuoriuscita avviene posteriormente, questa può facilmente produrre stenosi del canale spinale, compressione midollare o compressione radicolare, talora con la necessità della sua rimozione chirurgica; se avviene superiormente o inferiormente entro un disco intervertebrale, può rappresentare un forte elemento di rischio di frattura per le vertebre contigue (7); inoltre, il cemento può facilmente raggiungere la circolazione venosa sistemica tramite le vene epidurali o le vene del plesso ilio-lombare, e da qui migrare centralmente nelle sezioni destre del cuore e nelle arterie polmonari, oppure, più raramente, nella circolazione arteriosa aortica se esiste una anomala comunicazione atriale tra i due sistemi. Gli eventi legati alla embolizzazione del cemento non sono rari, dal momento che in letteratura ne è riportata una frequenza fino al 26% dei pazienti trattati (8, 9). Fortunatamente, nella grande maggioranza dei casi i pazienti restano asintomatici e molti emboli di cemento sono riscontrati incidentalmente in esami radiologici successivi. Tuttavia, se si verifica la fuoriuscita di rilevanti quantità di cemento, può verificarsi una embolia polmonare sintomatica, specialmente se complicata da trombosi secondaria; oppure, se il frammento di metilmetacrilato si ferma nelle sezioni destre ed è già solidificato (avendo sostato e assunto una forma a bastoncino appuntito nel plesso venoso perivertebrale), con la sua estremità acuminata può perforare il cuore, solitamente nella sua parte più debole, l'atrio. Si tratta di eventi potenzialmente mortali. I casi in letteratura sono numerosi, ed è verosimile ritenere che per vari motivi – alcuni facilmente intuibili – solo una parte degli eventi avversi di tal genere venga segnalata. Limitandoci alla embolizzazione intracardiaca e alla perforazione cardiaca, con o senza concomitante embolia polmonare, sono rilevabili in letteratura numerosi casi, in maggioranza dopo VP; non è possibile stimare la frequenza relativa. Una prima descrizione accurata di tali segnalazioni è fornita da una *review* di Hatzantonis (10); più recentemente da Huang (11), relativamente alla sola CP. Tale complicanza può determinare la morte del paziente (12). Di particolare preoccupazione è la segnalazione che

la embolizzazione intracardiaca di cemento può avvenire anche a distanza di 2, 5, 24 o 60 mesi dopo la procedura di VP (13-16), molto verosimilmente a seguito di distacco di materiale dal plesso perivertebrale. Ne consegue che tutti i pazienti nei quali si sia visualizzato *leakage* perivertebrale di cemento durante il monitoraggio intraoperatorio dovrebbero essere seguiti successivamente con molta attenzione e informati della possibilità di un'embolizzazione intracardiaca anche tardiva. Il più vasto studio attualmente pubblicato sulle complicanze di VP e CP è quello di Kim (17) su 1.932 pazienti sottoposti a procedura di VP e KP: complicanze maggiori (reintervento, trombosi venosa profonda, embolizzazione polmonare, sepsi, ricorso a dialisi, arresto cardiaco, infezione profonda e *stroke*) e morte si sono verificate rispettivamente nel 4,9% e nel 2,1% dei soggetti. L'analisi multivariata ha indicato che i pazienti in tale studio più a rischio di complicanze gravi e morte erano quelli con classificazione ASA 4, creatinina >1,3 mg/dl, ipoalbuminemia e elevata conta dei leucociti.

Indicazioni e linee guida

Esiste un consenso ampio (18, 19) nel limitare l'applicazione di VP e CP a due sole condizioni non neoplastiche: la prima è rappresentata da dolore da fratture osteoporotiche refrattario al trattamento medico, la seconda dalla malattia di Kummel. Il fallimento della terapia medica è definito dalla circostanza in cui non si ha, o si ha minimo miglioramento del dolore dopo somministrazione di analgesici per almeno 3 settimane, oppure si ottiene un adeguato controllo del dolore, ma con dosi di analgesici maggiori tali da causare sedazione eccessiva o insostenibili effetti collaterali. La seconda indicazione è rappresentata da dolore da fratture vertebrali associate a osteonecrosi (malattia di Kummel); l'osteonecrosi lascia un vuoto all'interno del corpo vertebrale, per cui un consolidamento della vertebra risulta impossibile ad ottenersi spontaneamente.

Pazienti con fratture vertebrali asintomatiche o scarsamente sintomatiche, così come pazienti il cui dolore si riduce significativamente sotto terapia medica conservativa, non debbono essere considerati candidati a VP e CP. Inoltre, le fratture vertebrali da fragilità da causa diversa dall'osteoporosi (ad esempio, grave carenza di vitamina D o osteomalacia di qualunque causa) non dovrebbero rappresentare un'indicazione a tali procedure, almeno finché non si sia corretta l'alterazione metabolica. Infine – e ripetiamo qui quanto già esposto in precedenza – fratture vertebrali recenti, insorte da meno di 4-6 settimane, non dovrebbero essere di regola considerate candidate a VP e CP, perché nella grande maggioranza dei casi il dolore recede col naturale consolidamento della vertebra. Tuttavia, il giudizio deve essere formulato su una base individuale: poniamo a titolo di esempio il caso di un paziente gravato da ipomobilità perché affetto da una malattia neurologica o muscolare, in cui la terapia conservativa con riposo a letto rappresenti pericolo concreto di residua permanente ulteriore ipomobilità; oppure il caso di un paziente in terapia anticoagulante orale e intollerante agli oppiacei; in entrambi i casi appare ragionevole che le procedure di VP e CP possano essere proposte anche in fase precoce.

Le incertezze su benefici e sicurezza di VP e CP sono tali che al momento nessuna Società Scientifica ne raccomanda l'impiego. Al contrario, ve ne sono alcune che non ne raccomandano affatto l'impiego o lo limitano a situazioni definite, sempre con debole forza di raccomandazione (20, 21), o che sottolineano che i vantaggi clinici sono probabilmente non significativi e che pertanto sono necessarie maggiori evidenze ottenute da studi di elevata qualità prima di esprimere un giudizio definitivo (22).

Infine, la VP e la CP sono volte a lenire il dolore, e non rappresentano una terapia della fragilità: la loro applicazione non deve mai prescindere dall'istituzione di una efficace terapia antifratturativa, che deve essere iniziata al più presto dopo l'evento fratturativo e possibilmente precedere l'esecuzione delle procedure chirurgiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 569-79.
2. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 557-68.
3. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2016; 388: 1408-16.
4. Firanescu CE, de Vries J, Lodder P, et al. Ver-

tebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV): randomized sham controlled clinical trial. BMJ. 2018; 361: K1551.
5. Comstock BA, Sitlani, CM, Jarvik JG, Heagerty PJ, Turner JA, Kallmes DF. Investigational vertebroplasty safety and efficacy trial (INVEST): Patient-reported outcomes through 1 year. Radiology. 2013; 269: 224-31.
6. Staples MP, Howe BM, Ringler MD, et al. New vertebral fractures after vertebroplasty: 2-year results from a randomised controlled trial. Arch Osteoporos. 2015; 10: 229.
7. Zhang Z, Fan J, Ding Q, Wu M, Yin G**.** Risk factors for new osteoporotic vertebral compression fractures after vertebroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Spinal Disord Tech. 2013; 26: 150-7.
8. Vennans A, Klazen CA, LOhle PN, et al. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VERTOS II. Am J Neuroradiol. 2010; 31: 1451-3.
9. Luetmer MT, Bartholomai BJ, Rad AE, Kallmes DF. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. Am J Neuroradiol. 2011; 32: 654-7.
10. Hatzantonis C, Czyz M, Pyzik R, Boszczyk MB. Intracardiac bone cement embolism as a complication of vertebroplasty: management strategy. Eur Spine J. 2016 aug 17 (epub ahead of print).
11. Huang C. Life-threatening intracardiac cement embolisms after percutaneous kyphoplasty: a case report and literature review. J Int Med Res. 2022; 50.
12. D'Errico S, Niballi S, Bonuccelli D. Fatal cardiac perforationand pulmonary embolism of leaked cement after percutaneous vertebroplasty. J Forensic Leg Med. 2019 A; 63: 48-51.
13. Kyoung JL, Seung ZY, Yun-Seok J, et al. An intraatrial thrombus and pulmonary thromboembolism as a late complication of percutaneous vertebroplasty. Anesth Analg. 2007; 104: 924-6.
14. Caynak B, Onan B, Sagbas E, Duran C, Akpinar B. cardiac tamponade and pulmonary embolism as a complication of percutaneous vertebroplasty. Ann Thorac Surgery. 2009; 87: 299-301.
15. Llanos RA, Viane-Tejedor A, Abella HR, Fernandez-Arilés F. Pulmonary and intracardiac cement embolism after a percutaneous vertebroplasty. Clin Res Cardiol. 2013; 102: 395-7.
16. Kyung Oh J,Jae-Hycong P, Song Soo K, et al. Thread-like bone cement in the right-side heart and pulmonary arteries causing diffuse pulmonary embolism as a late complication. Circulation. 2015; 24: e104-e107.
17. Kim H-J, Zuckerman SL, Cerpa M, Yeom JS, Lehman RA, Lenke LG. Incidence and risk factors for complications and mortality after vertebroplasty or kyphoplasty in the osteoporotic vertebral compression fracture - Analysis of 1,932 cases from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement. Global Spine J. 2022; 12 (6): 1125-34.
18. McGraw K, Cardella J, Barr JD, et al. Society of interventional radiology quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol. 2003; 14: 827-31.
19. Gangi A, Sabharval T, Irani FG, Buy X, Morales JP, Adam A. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006; 29: 173-8.
20. Barr JD, Jensen ME, Hirsch JA, et al. Position statement on percutaneous vertebral augmentation: a consensus statement developed by the Society of Interventional Radiology (SIR), American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS), American College of Radiology (ACR), American Society of Neuroradiology (ASNR), American Society of Spine Radiology (ASSR), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), and the Society of Neurointerventional Surgery (SNIS).J VascIntervRadiol. 2014; 25: 171-181. doi: 10.1016/j.jvir.2013.10.001. Epub 2013 Dec 8.
21. American Academy of Orthopedic Surgeon. The treatment of symptomatic osteoporotic spinal compression fractures. Guidelines evidence report. AAOS. September 24, 2010.
22. Rodriguez AJ, Fink HA, Mirigian L, et al. Pain, quality of life, and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2017 May 17. doi: 10.1002/jbmr.3170. (Epub ahead of print).

PRO VITAMINA D O METABOLITI DELLA VITAMINA D

ADAMI G., FASSIO A., GATTI D., ROSSINI M.

Rheumatology Unit, University of Verona

The Endocrine Society suggested the administration of a daily cholecalciferol dose of 1500-2000 IU per day, to reach the desired value of 30 ng/mL (75 nmol/L) of serum 25(OH)D. However, the correction of severe hypovitaminosis D or overt osteomalacia with the doses generally recommended for maintenance (800-2000 IU/day) requires several months. A quick repletion is needed in the presence of symptoms of vitamin D deficiency (i.e., osteomalacia) and/or values of 25(OH)D <10 ng/mL (25 nmol/L), as well as in patients eligible for treatment with potent antiresorptives with rapid and prolonged effect on bone resorption, such as intravenous bisphosphonates and denosumab (1). In this setting, the use of higher loading dosages allows the serum levels of 25(OH)D to be normalized within a few weeks. To reach a 25(OH)D level of at least 30 ng/mL (75 nmol/L) doses of 3000 to 10,000 daily IU cholecalciferol (in average 5000 IU/day) (or equivalent weekly) has been suggested over 1-2 months. In a recent comparative, randomized, open label study in adults with low vitamin D levels (<20 ng/mL), daily (10,000 IU/day for 8 weeks followed by 1000 UI/day for 4 weeks), weekly (50,000 IU/week for 12 weeks) or every other week (100,000 IU every other week for 12 weeks) cholecalciferol dosing schedules were all effective and enabled 25(OH)D levels above 30 ng/mL to be reached in most cases (93%), without adverse effects (2, 3). This study showed also that the daily doses were more efficient than boluses, at the same cumulative dose (2). In addition, it is interesting to note that several studies showed daily administration regiments to be more promising in term of both skeletal (especially when associated with calcium supplementation) and extra- skeletal outcomes (4, 5). Alternatively, a cholecalciferol load dosage of 100,000-150,000 IU, followed by a maintenance dose of 2000 IU/day can be given. The administration of mega-doses of vitamin D (>150,000 IU in a single bolus per year or every 6 months) is not recommended due to the possibility of increasing the risk of falls, and, eventually, of fractures, as reported in a single study of patients without vitamin D deficiency. Our studies indicate that the use of large doses of vitamin D may be associated with acute increases in bone resorption markers which may explain the negative clinical results obtained by using intermittent high doses of vitamin D to treat or prevent vitamin D deficiency (6, 7).

In obese subjects, 25(OH)D levels are on average lower than in non-obese subjects, and often inversely correlated with body weight. However, the relationship between serum 25(OH)D and body mass index (BMI) remains controversial, since negative, positive or absent correlations have been reported. In general, the average reduction of 25(OH)D in subjects with increased BMI largely reflects the wider volume of distribution due to the increased fat mass, although other factors could also play a role. After supplementation with vitamin D, the increase in 25(OH)D is reported to be inversely correlated with BMI. Thus, in obese individuals, the cholecalciferol dosage could be increased by about 30%, compared to the dose used in individuals with normal BMI, in order to reach the same therapeutic efficacy (1). A metanalysis of 18 RCTs performed in overweight/obese women (with cholecalciferol dosages ranging from 400 IU to 5714 IU per day) suggested that 1000 IU/daily vitamin D supplementation can suppress serum PTH levels, while 4000 IU/daily of vitamin D was associated with the largest increase in serum 25OHD levels. Based on the clinical setting, a determination of 25(OH)D levels at 3-6 months from the start of treatment (depending on the dosage and the pro-hormone used) may be considered, possibly in the winter season (when the cutaneous synthesis of vitamin D is maximally impaired), for verifying the achievement of target values. If a loading dose of vitamin D is used, a verification of

the levels of 25(OH)D can be performed after 1-2 months (1). In the absence of significant risk factors (i.e., weight changes, poor adherence to treatment, malabsorption syndromes or persistence of osteomalacia/myopathy symptoms) it is not recommended to repeat this determination once the desired levels have been obtained. In fact, there is very weak evidence that systematic, periodic 25(OH)D testing over time during supplementation may produce some benefit.

A possible alternative to the use of cholecalciferol is the use of its 25(OH)D metabolite, calcifediol. However, at present, the lack of evidence of anti-fracture efficacy and other potential extra-skeletal benefits, the limited half-life of 2-3 weeks, and the partial escape from physiological control of vitamin D metabolism should be considered (1).

The reduction in circulating levels of 25(OH)D limits substrate availability for the synthesis of calcitriol in the kidney, thus aggravating the effects of the already reduced capacity of hydroxylation to 1,25(OH)2D and contributing to the development of secondary hyperparathyroidism. Indeed, serum 25(OH)D inversely correlates with PTH levels at all stages of CKD. In addition to common risk factors (i.e., sun exposure, food intake), hypovitaminosis D can be influenced by factors directly related to renal disease, such as loss of 25(OH)D and vitamin D binding protein in patients with proteinuria or hepatic hydroxylation defects of the vitamin D. Supplementation with cholecalciferol, ergocalciferol or calcifediol at adequate doses is able to normalize the levels of 25(OH)D and reduce PTH levels in CKD (1). Normalization of 25(OH)D may improve bone mineralization. The effect of supplementation on hyperparathyroidism is variable, but in general, the correction of hypovitaminosis D can partially reduce PTH levels. However this is not observed in advanced stages of CKD and particularly in patients undergoing dialysis. Evidence on the use of calcifediol in this setting is limited. The use of active vitamin D (calcitriol or synthetic analogues) should be restricted to patients on dialysis whose PTH values progressively increase (1). As with the general population, the optimal levels of circulating 25(OH)D in the population with CKD are uncertain. The most recent KDIGO guidelines suggest correcting the vitamin D deficiency in the CKD in the same way as in the general population. A multidisciplinary group of experts recommends the weekly administration of cholecalciferol, at the initial dose of 2000 IU/day with the aim of reaching 25(OH)D values of at least 30 ng/mL (1).

Insufficient levels of 25OHD are common in patients with chronic liver diseases, due to various mechanisms, including malnutrition, reduced sun exposure, malabsorption, reduced synthesis of binding proteins (i.e., DBP) and albumin. Furthermore, the hepatic metabolism of vitamin D can be compromised, with a reduced efficiency of 25-hydroxylation or an increase in calcifediol catabolism. However, the importance of reduced hydroxylation is controversial and probably limited to the more advanced stages of liver failure. Supplementation with cholecalciferol at a mean dosage of 2000 IU/day is effective in increasing 25(OH)D levels in a variety of chronic liver diseases (i.e., HCV related hepatitis, non-alcoholic hepatic steatosis, cirrhosis) (1), although the available evidence is not sufficient to show effects on morbidity or mortality. The use of calcifediol can be considered as an alternative approach, even though evidence of efficacy remains limited (1). Many drugs interacting with Pregnane X receptor (PXR) stimulate the expression of 24-hydroxylases which increase the degradation of 25(OH)D, leading to vitamin D deficiency. The paradigmatic example is represented by the anticonvulsant inducers of cytochrome P450 (e.g., carbamazepine, phenobarbital, diphenylhydantoin), but other drugs can also bind to PXR and interfere with the metabolism of vitamin D (i.e., glucocorticoids, anti-neoplastic agents, antiretrovirals, anti-tuberculous antibiotics). Supplementation with native vitamin D can compensate for these alterations and improve bone turnover indices and PTH levels, if the dosage is appropriate (1).

"Classic" vitamin D intoxication manifestations include hypercalcemia and hypercalciuria. These events are to be considered exceptional with the administration of cholecalciferol or ergocalciferol and may occur only in case of particularly high dosages, with circulating calcifediol levels around 150-200 ng/mL (375-500 nmol/L) or above (1). Conversely, these manifestations may occur more frequently with the recommended dosages of calcitriol or alfa-calcidiol.

Recent studies, including those from our School (2), have shown pharmacokinetic characteristics that justify the preferential choice of a daily supplementation strategy with cholecalciferol over that of boluses. Indeed, we showed that a daily dose, often considered less functional, is more

effective than boluses (with the same cumulative dose) in restoring and increasing normal 25(OH)D levels. The explanation for this phenomenon must be sought in vitamin D's different anabolism-catabolism in relation to its supplementation schedule. Vitamin D boluses rapidly saturate 25-hydroxylase, which is responsible for the conversion of vitamin D3 and D2 to 25(OH)D, resulting in the induction of 24-25-hydroxylase, the enzyme responsible for the catabolism of vitamin D to 24-25(OH)D (the inactivated form). In other words, 25-hydroxylase saturation would limit the conversion of cholecalciferol boluses to the semi-active form, resulting in fewer biological effects. The 25(OH) hydroxylase reminds me of an oven where bread is baked daily, which needs a daily supply of flour to maximise production but would not benefit from an intermittent supply of flour, even if in surplus.

However, there is another possible though intriguing motivation for dosing with a daily strategy: it is interesting to note that several studies have shown daily administration schemes to be more promising in terms of extra-skeletal effects. A meta-analysis of randomised clinical trials of more than 11,000 patients published in 2017 (8) showed that vitamin D supplementation is in fact able to significantly reduce the risk of acute respiratory infections (aOR, 0.88; 95% CI 0.81-0.96). The effect was particularly evident in patients taking daily or weekly doses (aOR, 0.81; 95% CI 0.72-0.91), whilst it was not apparent in patients treated with vitamin D boluses (aOR, 0.97; 95% CI 0.86-1.10). This potential extra-skeletal immunomodulatory effect of vitamin D would in fact appear to be attributable to the direct activity of the 25(OH) D precursor, that is, cholecalciferol or vitamin D3 on immune cells (9). Actually, after exposure to a foreign pathogen, T lymphocytes express the vitamin D receptor, which, in the presence of adequate levels of vitamin D3, transduces a signal of lymphocyte proliferation and the activation of adaptive immunity. Therefore, this particular immunological effect seems to be mediated by the "inactive" vitamin D precursor and not by the forms that are biologically active on mineral and bone metabolism. Hence, this effect appears to be independent of 25(OH)D concentrations, but more closely linked to the availability of vitamin D3 in the bloodstream. Consequently, daily doses could have the distinct advantage of maintaining stably high levels of vitamin D in the circulation, whose very short serum half-life, on the order of a single day, is well known. Daily doses could therefore have the distinct advantage of maintaining stably high levels of vitamin D in the circulation by constantly stimulating immune T cells. On the other hand, bolus administrations are rapidly converted to 25(OH)D with circulating D2 and D3 levels dropping rather quickly. Figure 1 shows the hypothesized different effect on extra-skeletal effects of vitamin D bolus compared to daily administration (10). On the other hand, it is also known that many, if not all, cells have the hydroxylase activity required for intracellular activation of vitamin D. Do you want to bet that we are on the verge of discovering that the serum concentration of cholecalciferol is actually better than that of 25(OH)D in expressing an adequate vitamin D level?

REFERENCES

1. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Nutrients. 2022; 14 (19): 4148. doi: 10.3390/nu14194148.
2. Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. Nutrients. 2020; 12: 1553. https://doi. org/10.3390/nu12061553.
3. Fassio A, Gatti D, Rossini M, Benini C, Fracassi E, Bertoldo E, et al. Pharmacodynamics of Oral Cholecalciferol in Healthy Individuals with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. Nutrients. 2021; 13 (7): 2293. doi: 10.3390/nu13072293.
4. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2019; 2: e1917789.
5. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia, JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9: 276-92.
6. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E,

Idolazzi L, Povino MR, Gatti D. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. Calcif. Tissue Int. 2012; 91: 365-9.
7. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Zanoni S, Adami S. Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin Dε. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97: E622-E626.
8. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017; 356: i6583. https://doi.org/10.1136/bmj.i6583
9. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients 2020; 12: 2097. https://doi.org/10.3390/nu12072097
10. Adami G, Fassio A. Vitamin D supplementation: better daily or by bolus? Vitamin D UpDates. 2021; 4 (1): 8-10. https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-2ehttps://www.vitamind-journal.it/en/article/vitamin-d-supplementation-better-daily-or-by-bolus/

METABOLISMO OSSEO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

CANTATORE F.P., SCIACCA S.

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia, Policlinico di Foggia

La Sclerosi Sistemica (SSc) è un disordine sistemico del tessuto connettivo a carattere progressivo derivante da una complessa interazione tra fattori immunologici, micro-angiopatici e profibrotici. La disfunzione endoteliale e il danno vascolare rappresentano il meccanismo patogenetico primario in grado di favorire in fase precoce la risposta flogistica e il reclutamento di cellule del sistema immunitario. Clinicamente successiva è la comparsa della fibrosi, mediata da una cross-reazione tra meccanismi vascolari e disimmuni e la cui progressione appare sostenuta dall'ipossia e da un aumento dello stress ossidativo (1).
Le manifestazioni cliniche variano tra i pazienti affetti da SSc e contrastanti sono le evidenze circa le alterazioni osteometaboliche, il rischio fratturativo e la correlazione con le espressioni di patologia. La comprensione dei meccanismi patogenetici e della relazione con le alterazioni del metabolismo osseo è ancora incerta, tuttavia è ipotizzabile come alla base possa realizzarsi un complesso asse tra vasculopatia e osso (2) senza tralasciare il ruolo dei pattern citochinici implicati in parallelo nella genesi dei fenomeni di transdifferenziazione mesenchimale (3).

DENSITÀ MINERALE OSSEA, ALTERAZIONI DELLA MICROARCHITETTURA E RISCHIO FRATTURATIVO

L'osteoporosi (OP) è una condizione patologica caratterizzata da uno sbilanciamento tra i fenomeni neoappositivi e di riassorbimento, tali da determinare una ridotta densità minerale ossea (BMD) e maggiore rischio di andare incontro a frattura. La densitometria a raggi X a doppia energia (DXA), indagine diagnostica per OP, appare scarsamente prescritta nella popolazione con SSc (4). La prevalenza di OP in pazienti affetti da SSc varia dal 3 al 60% (5-11) e valori di BMD inferiori alla norma sono stati riscontrati tra il 27 e il 53,3% (5-8, 12). Nelle varie coorti il rischio fratturativo a 10 anni era aumentato nei soggetti con diagnosi di osteopenia e OP (9). La prevalenza di fratture vertebrali (FV) è altresì aumentata con valori compresi tra il 9,5 e il 24% (13, 14).
Risultati discordanti sono emersi dagli studi di associazione con parametri malattia-specifici. Le associazioni maggiori sono state osservate con la durata di malattia (6, 15-18), l'estensione e il grado di ispessimento cutaneo misurato in termini di Rodnan skin score modificato (mRSS) (15, 19), la calcinosi cutanea (20). Tra i fattori non specifici di patologia, la maggior parte dei pazienti con ridotta BMD presentava un ridotto indice di massa corporea (BMI) (12, 15, 17) e ipovitaminosi D (13, 15, 16).
Al fine di studiare le caratteristiche microarchitettoniche ossee, sono state analizzate la tomografia computerizzata quantitativa (QTC) e il Trabecular Bone Score (TBS). La QCT è una metodica che restituisce immagini tridimensionali dell'osso valutandone la densità totale, la componente corticale e trabecolare, e le cui alterazioni sono state correlate ad aumentato rischio di frattura nella popolazione generale (21). In SSc le alterazioni della QTC periferica, a livello radiale e/o tibiale, dimostravano un ridotto numero di trabecole, minore spessore trabecolare e corticale (22), positivamente correlate alla BMD, le ulcere digitali, le manifestazioni polmonari (23), l'acroosteolisi e il "late scleroderma" pattern, espressione di vasculopatia di stadio avanzato, analizzato in videocapillaroscopia (NVC) (22).
Il TBS è un parametro che, a partire dalle variazioni dell'intensità dei pixel a livello del rachide lombare studiate attraverso la DXA, è in grado di valutare la microarchitettura dell'osso trabecolare. In corso di SSc, valori ridotti di TBS si associavano alla presenza di fratture osteoporotiche (OR 6, 11) (24), malnutrizione (25), "late scleroderma" pattern (11). Studi precedenti avevano dimostrato come l'utilizzo di glucocorticoidi non si associava a una riduzione della BMD all'interno di coorti di pazienti fertili e post menopausali con e senza OP (26, 27);

tuttavia questi dimostravano di avere un ruolo nel modificare la microarchitettura in termini di TBS se assunti a dosaggi ≥5 mg/die (28).

ALTERAZIONI OSSEE PATOLOGIA SPECIFICHE: ACROOSTEOLISI E CALCINOSI

L'acroosteolisi (AO) è un processo di riassorbimento osseo periferico che può o meno essere associato a calcificazioni dei tessuti molli circostanti. Negli studi clinici una correlazione positiva è stata riscontrata con la presenza delle ulcere digitali, predittori indipendenti di progressione dell'AO (29). Tale associazione potrebbe essere giustificata dal ruolo chiave dell'ipossia nei meccanismi di rimodellamento osseo, in grado di favorire l'osteoclastogenesi. Negli studi in vitro, infatti, monociti circolanti provenienti da soggetti affetti da SSc e AO posti in coltura in presenza di RANKL differenziavano in osteoclasti (OCs) in misura maggiore rispetto ai controlli sani e ai soggetti SSc senza AO e in maniera proporzionale all'estensione radiografica (30).
La calcinosis cutis è una manifestazione tipica, ma non esclusiva, della SSc e storicamente associata alla sindrome CREST. In corso di SSc si osserva una calcinosi di tipo distrofico, caratterizzata dal deposito di cristalli di idrossiapatite nella cute e nei tessuti sottocutanei in assenza di alterazioni del metabolismo fosfo-calcico. Ha una prevalenza del 18-48% ed è stata correlata alle manifestazioni vasculopatiche acrali e più di recente alla stessa OP (20, 31). La patogenesi è incerta, tuttavia è stato ipotizzato come lo stress meccanico e l'infiammazione prolungata mediata dall'ipossia potessero determinare una disregolazione dei mediatori solubili locali con aumento dell'uptake di calcio cellulare e del rilascio da parte dei mitocondri e quindi maggiore rischio di deposizione in situ (32). In particolare, analisi di proteomica condotte su pazienti con SSc e calcinosi hanno dimostrato un aumento dell'espressione nelle cellule endoteliali e nei fibroblasti delle *calcium-binding proteins* osteonectina e proteina Gla di matrice (MGP), implicate nei processi di deposizione ectopica (33).

CROSS-TALK VASCULOPATIA-OSSO-CUTE: TRA HIF1α, WNT PATHWAY E TGFβ SIGNALING

Numerosi studi clinici hanno dimostrato come le alterazioni vasculopatiche in termini di ulcere digitali e "late scleroderma" pattern si associassero ad una alterazione del rimodellamento osseo sia a livello sistemico (alterazioni micro e macroarchitettoniche) (11, 23) che a livello locale (calcinosi e AO) (29). Allo stesso modo l'estensione della fibrosi cutanea (15, 19) si correlava ad una riduzione della BMD. Alla base di tali meccanismi risiederebbe il ruolo dei fenomeni di ipossia-rivascolarizzazione e quindi mediati dall'aumento dell'attività dell'Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 pathway, in grado direttamente, e indirettamente tramite l'induzione del VEGF (34) e della monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (35), di favorire l'osteoclastogenesi in presenza di RANK-L. L'MCP-1, iperespresso nei fibroblasti SSc di campioni di cute fibrotica (36), è inoltre in grado di ridurre l'espressione di osteoprotegerina (OPG) sugli osteoblasti. La ridotta attività di OPG favorirebbe l'attivazione del sistema RANK-RANKL e aumenterebbe la quota libera del tumor necrosis factor-related apoptosis ligand (TRAIL). TRAIL, oltre che favorire la differenziazione dei pre-OCs, sembrerebbe inoltre implicato nei fenomeni di vasculopatia, sclerosi cutanea (19) e, in presenza di uno stato infiammatorio, nell'apoptosi degli osteoblasti. In SSc, i valori sierici di RANK-L (7), TRAIL (19) e, incostantemente della Dickkopf-related protein 1 (DKK-1) (19, 37, 38) sono risultati aumentati. Inoltre, i livelli sierici di TRAIL e DKK-1 sono stati positivamente correlati al mRSS (19). DKK-1 è una proteina inibitoria il Wnt/β-catenin signaling, a sua volta coinvolto nei processi di neoapposizione ossea. Negli studi di associazione, tuttavia, l'aumento sierico degli inibitori del Wnt/β-catenin signaling non è stato correlato ad una riduzione della BMD (19). Al contrario invece, a livello locale i tessuti ipossici sono in grado di controbilanciare i fenomeni riassorbitivi, favorendone i riparativi, attraverso il rilascio di Gremlin e Noggin, antagonisti delle bone morphogenetic proteins (BMP). Tali proteine hanno dimostrato di essere in grado di ridurre la sintesi della sclerostina, inibitore del Wnt pathway, con aumento dell'espressione della β-catenina attivata (39). Analisi di immunoistochimica hanno dimostrato come gli stessi livelli di DKK-1 siano ridotti nei campioni di cute fibrotica di pazienti con SSc rispetto a soggetti senza fibrosi cutanea (40). Evidenze hanno dimostrato come nella cute l'attivazione del Wnt/β-catenin signaling favorirebbe la differenziazione dei miofibroblasti in fibroblasti e preadipociti e, insieme al Trasforming growth factor-β (TGF-β),

avrebbe un ruolo nello sviluppo della fibrosi e la lipoatrofia comunemente osservate in corso di SSc (41). Lo stesso TGF-β stimolerebbe la via canonica del Wnt signaling in un complesso meccanismo di cross-talk (42).

CONSIDERAZIONI E RISVOLTI CLINICI

Le alterazioni della microarchitettura ossea in SSc sono frequenti e insorgono precocemente. L'utilizzo di parametri diretti e indiretti volti alla sua valutazione, ha dimostrato di essere predittivo di frattura con una performance migliore rispetto alla DXA che, per quanto necessaria, ripetibile e a basso costo, è in grado di rilevare i danni macroscopici più tardivi.
L'alterata vasculogenesi, analizzabile tramite lo studio della NVC, e la sua correlazione con i dati di alterazione microarchitettonica stressa il suo ruolo nella patogenesi del danno osseo localizzato e sistemico.
La diagnosi precoce e l'intervento terapeutico volto al controllo delle manifestazioni vascolari e fibrotiche cutanee e viscerali hanno un impatto sulla prognosi e il controllo dei vari domini di malattia, e potrebbero avere un ruolo nel preservare l'architettura ossea e quindi minimizzare il rischio di AO, calcinosi e fratture con notevole influenza sulla qualità della vita.
L'utilizzo di glucocorticoidi dovrebbe essere limitato al controllo delle manifestazioni articolari o d'organo sempre e comunque nel contesto di terapie combinate e alla dose minima efficace alla luce del suo impatto negativo sul danno microarchitettonico (28).
L'ipovitaminosi D è stato un riscontro comune in pazienti affetti da SSc con OP, calcinosi e AO. La vitamina D è un regolatore chiave dell'omeostasi ossea, tuttavia è noto il suo ruolo pleiotropico e in particolare sul sistema cardiovascolare e immunitario, tanto che ne è stato ipotizzato un impatto nei fenomeni di disregolazione autoimmunitaria (43). Livelli ridotti di 25(OH)D in soggetti con osteopenia e OP sono stati correlati a bassi livelli di BMI. Il malassorbimento e l'immobilità secondari alla debolezza muscolare e la sarcopenia sono probabilmente i fattori maggiormente coinvolti nella genesi delle alterazioni della massa corporea, senza tralasciare il ruolo della disabilità legata alla stessa fibrosi, la calcinosi, l'OA e le ulcere digitali. Il malassorbimento e l'overgrowth batterico potrebbero a loro volta limitare l'uptake della vitamina D, tuttavia dati recenti hanno posto l'accento sul ruolo precoce della stessa nel mantenimento dell'integrità dei complessi giunzionali dell'epitelio intestinale e quindi dell'omeostasi della barriera mucosale (44) favorendo probabilmente i processi di disregolazione immunitaria. Livelli ridotti di 25(OH)D sono stati inoltre associati al grado di coinvolgimento fibrotico cutaneo, e se da un lato la sclerosi cutanea è responsabile della ridotta attivazione della 1-25(OH)D, dall'altro non è possibile tralasciare lo stesso ruolo antifibrotico della vitamina D dimostrato in modelli animali (45).
Attualmente non è possibile definire se l'ipovitaminosi D abbia un ruolo patogenetico o rappresenti un epifenomeno della malattia sclerodermica; tuttavia, in tali soggetti il mantenimento di livelli di sufficienza sarebbe auspicabile e studi volti ai corretti schemi di supplementazione anche in relazione alle diverse manifestazioni di malattia e al relativo impatto sull'outcome potrebbero essere utili nella comprensione e nella gestione di questa complessa patologia autoimmune.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. ImmunoTargets Ther. 2016; 5: 21-35.
2. Siao-Pin S, Damian LO, Muntean LM, Rednic S. Acroosteolysis in systemic sclerosis: An insight into hypoxia-related pathogenesis (Review). Exp Ther Med. 2016; 12 (5): 3459-63.
3. Nicolosi PA, Tombetti E, Maugeri N, Rovere-Querini P, Brunelli S, Manfredi AA. Vascular Remodelling and Mesenchymal Transition in Systemic Sclerosis. Stem Cells Int. 2016; 2016.
4. Fauny M, Bauer E, Albuisson E, et al. Vertebral fracture prevalence and measurement of the scanographic bone attenuation coefficient on CT-scan in patients with systemic sclerosis. Rheumatol Int. 2018; 38 (10): 1901-10.
5. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. a systematic review. J Rheumatol. 2013; 40 (11): 1881-90.
6. Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. Clin Rheumatol. 1995; 14 (4): 407-12.
7. Dovio A, Data V, Carignola R, et al. Circulat-

ing osteoprotegerin and soluble RANK ligand in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2008; 35 (11): 2206-13.
8. P.D. SB, L. CP, S. F, et al. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23 (2): 180-4.
9. Thietart S, Louati K, Gatfosse M, et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinicosonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32 (4): 591-604.
10. Bimal G, Sahhar J, Savanur M, Ngian GS. Screening rates and prevalence of osteoporosis in a real-world, Australian systemic sclerosis cohort. Int J Rheum Dis. 2022; 25 (2): 175-81.
11. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. Rheumatology. 2018; 57 (9): 1548-54.
12. Souza RBC, Borges CTL, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RMR. Systemic sclerosis and bone loss: The role of the disease and body composition. Scand J Rheumatol. 2006; 35 (5): 384-7.
13. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers and Fractures in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Control Study. PLoS One. 2013; 8 (6): e66991.
14. Lai CC, Wang SH, Chen WS, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: A nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (7): 1347-52.
15. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2016; 19 (4): 405-11.
16. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. Rheumatol Int. 2012; 32 (10): 3143-8.
17. Marighela TF, Genaro PDS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. In: Clinical Rheumatology. 2013; 32: 1037-44.
18. Shinjo SK, Bonfá E, De Falco Caparbo V, Pereira RMR. Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: The possible role for 25-hydroxyvitamin D insufficiency. Rheumatol Int. 2011; 31 (8): 1075-80.
19. Taylan A, Birlik M, Kenar G, et al. Osteoprotegrin interacts with biomarkers and cytokines that have roles in osteoporosis, skin fibrosis, and vasculopathy in systemic sclerosis: A potential multifaceted relationship between OPG/RANKL/TRAIL and Wnt inhibitors. Mod Rheumatol. 2019; 29 (4): 619-24.
20. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46 (3): 344-9.
21. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7 (1): 34-43.
22. Sampaio-Barros MM, Alvarenga JC, Takayama L, Assad APL, Sampaio-Barros PD, Pereira RMR. Distal radius and tibia bone microarchitecture impairment in female patients with diffuse systemic sclerosis. Osteoporos Int. 2019; 30 (8): 1679-91.
23. Horváth Á, Végh E, Pusztai A, et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. Arthritis Res Ther. 2019; 21 (1).
24. Lescoat A, Leroy M, Coiffier G, et al. Bone mineral density and trabecular bone score assessment in systemic sclerosis: A cross-sectional study. Jt bone spine. 2021; 88 (5).
25. Paolino S, Pacini G, Schenone C, et al. Nutritional Status and Bone Microarchitecture in a Cohort of Systemic Sclerosis Patients. Nutrients. 2020; 12 (6).
26. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22 (3): 313-8.
27. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32 (6).

28. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: Comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. J Rheumatol. 2015; 42 (2): 228-35.
29. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: A prospective study. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (4): 630-3.
30. Park JK, Fava A, Carrino J, Del Grande F, Rosen A, Boin F. Association of Acroosteolysis with Enhanced Osteoclastogenesis and Higher Blood Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (1): 201-9.
31. Baron M, Kahaleh B, Bernstein EJ, et al. An Interim Report of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Working Groups. J scleroderma Relat Disord. 2019; 4 (1): 17-27.
32. Davuluri S, Lood C, Chung L. Calcinosis in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2022; 34 (6): 319-27.
33. Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, Herrick AL. Expression of osteonectin and matrix Gla protein in scleroderma patients with and without calcinosis. Rheumatology (Oxford). 2006; 45 (11): 1349-55.
34. Utting JC, Flanagan AM, Brandao-Burch A, Orriss IR, Arnett TR. Hypoxia stimulates osteoclast formation from human peripheral blood. Cell Biochem Funct. 2010; 28 (5): 374-80.
35. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-Induced Angiogenesis: Good and Evil. Genes and Cancer. 2011; 2 (12): 1117-33.
36. Distler JHW, Akhmetshina A, Schett G, Distler O. Monocyte chemoattractant proteins in the pathogenesis of systemic sclerosis. Rheumatology. 2008; 48 (2): 98-103.
37. Daoussis D, Papachristou DJ, Dimitroulas T, et al. Dickkopf-1 is downregulated early and universally in the skin of patients with systemic sclerosis despite normal circulating levels. Clin Exp Rheumatol. 36 (Suppl.) 113 (4): 45-9.
38. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). Clin Rheumatol. 2018; 37 (11): 3057-62.
39. Stegen S, Stockmans I, Moermans K, et al. Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin. Nat Commun. 2018; 9 (1): 1-16.
40. Frost J, Estivill X, Ramsay M, Tikly M. Dysregulation of the Wnt signaling pathway in South African patients with diffuse systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2019; 38 (3): 933-8.
41. Wei J, Fang F, Lam AP, et al. Wnt/β-catenin signaling is hyperactivated in systemic sclerosis and induces Smad-dependent fibrotic responses in mesenchymal cells. Arthritis Rheum. 2012; 64 (8): 2734-45.
42. Gillespie J, Ross RL, Corinaldesi C, et al. Transforming Growth Factor β Activation Primes Canonical Wnt Signaling Through Down-Regulation of Axin-2. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (6): 932-42.
43. Berardi S, Giardullo L, Corrado A, Cantatore FP. Vitamin D and connective tissue diseases. Inflamm Res. 2020; 69 (5): 453-62.
44. Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294 (1).
45. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. J Endocrinol. 2009; 200 (2): 207-21.

EFFICACIA DELLA RIABILITAZIONE NEI PAZIENTI CON FRATTURE VERTEBRALI

IOLASCON G.

Napoli

Non pervenuto.

VENERDÌ 25 NOVEMBRE 2022

VASCULITI

Moderatori: R. Bortolotti (Trento), *C. Salvarani* (Reggio Emilia)

- Le linee guida SIR-ISS sulle vasculiti dei grossi vasi (LVV):
  dalla definizione al loro ruolo nella pratica clinica
  Relatore: *R. Padoan* (Padova)

- EGPA: dai recenti criteri classificativi alle novità terapeutiche
  Relatore: *F. Muratore* (Reggio Emilia)

- Panarterite nodosa, le varie espressioni cliniche:
  dalla diagnosi al trattamento
  Relatore: *M. Gattorno* (Genova)

LE LINEE GUIDA SIR-ISS SULLE VASCULITI DEI GROSSI VASI (LVV): DALLA DEFINIZIONE AL LORO RUOLO NELLA PRATICA CLINICA

PADOAN R.

Unità di Reumatologia, Dipartimento of Medicina DIMED, Università di Padova

Le vasculiti dei grossi vasi (LVV) sono patologie infiammatorie sistemiche che coinvolgono prevalentemente l'aorta e i suoi rami principali. Nell'ambito delle LVV, le due principali varianti sono rappresentate dall'arterite a cellule giganti o gigantocellulare (ACG) e dall'arterite di Takayasu. Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati nuovi dati riguardanti la diagnosi e il trattamento delle LVV, con particolare attenzione al ruolo dei farmaci immunosoppressori, sia convenzionali che biologici, nell'indurre e mantenere la remissione, consentendo la riduzione posologica dei glucocorticoidi (GC). Tenendo conto dei risultati degli ultimi studi e trial clinici pubblicati sull'argomento, tra il 2018 e il 2021 la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), l'American College of Rheumatology (ACR) e le Società scientifiche di Reumatologia britannica, svedese e francese hanno rivisto e aggiornato le loro raccomandazioni per la diagnosi e gestione delle LVV.

Le ultime raccomandazioni sulle LVV primitive approvate dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) sono state pubblicate nel 2012 e sono focalizzate principalmente sul trattamento (off-label) con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) biologici. In considerazione dell'assenza di linee guida nazionali aggiornate relative alla gestione complessiva delle LVV, SIR si è impegnata a sviluppare raccomandazioni per la pratica clinica per fornire una guida sia sulla diagnosi che sul trattamento di pazienti con sospetto o con diagnosi definita di LVV in Italia in conformità ai requisiti del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'Istituto Superiore di Sanità Italiano (ISS).

Su approvazione del Consiglio Direttivo della SIR, lo sviluppatore (N.U.) e l'*Evidence Review Team* (C.C., S.S., R.P., G.C., A.Z., D.R.) dell'Unità Epidemiologica della SIR hanno lavorato in collaborazione con un gruppo (*panel*) multidisciplinare di 12 clinici con esperienza specialistica in reumatologia, immunologia clinica e medicina nucleare (M.A.C., R.C., C.S., S.D.V., S.M, D.C., F.M., G.E., S.M., L.Q.), un'infermiera professionale (K.E.A.), e una rappresentante (S.T.) dell'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) mediante discussioni via e-mail, incontri web-meeting, e partecipazione a survey on-line (via REDcap®).

La metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)-ADOLOPMENT, è stata utilizzata per identificare le line guida esistenti e rilevanti sull'argomento e al fine di adottare, adattare o sviluppare de novo raccomandazioni in conformità con il manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Sono state considerate le linee guida sulle LVV emanate nei 3 anni precedenti da società scientifiche internazionali rilevanti quali l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) e l'American College of Rheumatology (ACR), mentre le raccomandazioni la cui data di pubblicazione era anteriore al 2017 sono state escluse. Per la ricerca della letteratura scientifica, sono stati inclusi senza restrizioni sulla lingua studi sperimentali, studi osservazionali, serie di casi basate su un numero uguale o superiore a 2 pazienti e meta-analisi incentrate su queste tipologie di studi. Gli editoriali, i commenti, gli abstract di conferenze, le revisioni narrative e i *case report* sono stati esclusi.

La ricerca della letteratura si è basata sulla struttura PICO (*population, intervention, comparator, outcome*) dei quesiti clinici che sono stati adottati o adattati da due raccomandazioni EULAR e in accordo con la votazione del panel sugli *outcome*.

Tabella - Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla diagnosi e sul trattamento delle vasculiti dei grossi vasi.

	Le 12 raccomandazioni finali	QdE	FdR	LdA, media (ds)
	Diagnosi			
1	A) Nei pazienti con sospetto clinico di LVV con interessamento cranico, è fortemente raccomandata l'esecuzione precoce di un esame di diagnostica per immagini e/o bioptico di conferma. B) L'uso dell'ecografia con color Doppler dell'arteria temporale o la risonanza magnetica ad alta risoluzione delle arterie temporali o di altre arterie craniche è fortemente raccomandato per confermare la diagnosi di ACG ad interessamento cranico.	Bassa	Forte	8,3 (0,8)
2	A) Nei pazienti con sospetto clinico di LVV con coinvolgimento aortico e/o delle arterie extracraniche è fortemente raccomandata l'esecuzione precoce di un esame di diagnostica per immagini di conferma. B) L'uso della PET, dell'angio-RM, dell'angio-TC o dell'ecografia con color Doppler è fortemente raccomandato per confermare il coinvolgimento dell'aorta e/o di altre arterie extracraniche.	Bassa	Forte	8,5 (0,8)
	Monitoraggio			
3	A) Nei pazienti con diagnosi di ACG e sospetto di recidiva di malattia, i reperti clinici e VES e/o PCR sono raccomandati in modo forte per la valutazione dell'attività di malattia. B) Non è raccomandato, con le riserve del caso, l'utilizzo della diagnostica per immagini (PET) nei casi in cui il sospetto di recidiva sia assente. C) La diagnostica per immagini può essere presa in considerazione a conferma o esclusione del sospetto basato sui riscontri clinici e VES e/o PCR.	Bassa	Forte (A, B) / Condizionata (C)	7.8 (1.0)
4	A) Nei pazienti con diagnosi di ACG, l'uso della diagnostica per immagini (angio-RM, angio-TC e/o ecografia con color Doppler) è fortemente raccomandata per la valutazione del danno strutturale, quale la stenosi, l'occlusione, la dilatazione vascolare o la formazione di aneurismi, come parte integrante del monitoraggio clinico. B) Si raccomanda con riserva che la scelta della metodica di diagnostica per immagini e la tempistica per la valutazione siano programmate sulla base delle caratteristiche individuali del paziente.	Molto Bassa	Forte (A) / Condizionata (B)	7,0 (2,1)
5	A) Nei pazienti con diagnosi di arterite di Takayasu e sospetto di recidiva di malattia, i reperti clinici e VES e/o PCR sono fortemente raccomandati per la valutazione dell'attività di malattia. B) É fortemente raccomandato l'uso della diagnostica per immagini (angio-RM, angio-TC, PET e/o ecografia con color Doppler) per la valutazione dell'attività di malattia e/o del danno strutturale, quale la stenosi, l'occlusione, la dilatazione vascolare. o la formazione di aneurismi, come parte integrante del monitoraggio clinico. C) Si raccomanda con riserva che la scelta della metodica di diagnostica per immagini e la tempistica per la valutazione siano programmate sulla base delle caratteristiche individuali del paziente.	Da Bassa (A) a Molto Bassa (B, C)	Forte (A, B)/ Condizionata (C)	7,9 (1,0)
	Trattamento			
6	Nelle forme attive di ACG§ o arterite di Takayasu†, l'inizio tempestivo di glucocorticoidi ad alto dosaggio per via orale (40-60 mg al dì di prednisone equivalente) è fortemente raccomandato per indurre la remissione clinica.	Da Moderata§ a Molto Bassa†	Forte	8,2 (1,2)
7	Nei pazienti con sospetta ACG con interessamento cranico, l'approccio fast-track, basato sulla rapida valutazione clinica ed ecografica, è raccomandato con le riserve del caso al fine di ridurre il rischio di perdita permanente della vista. L'applicazione dell'approccio fast-track non deve ritardare l'inizio del trattamento.	Moderata	Condizionata	7,7 (1,3)
8	Nei pazienti con diagnosi di ACG§ o arterite di Takayasu† che manifestano una recidiva di malattia, la reintroduzione o l'aumento della posologia della terapia con glucocorticoidi sono fortemente raccomandati.	Da Moderata§ a Molto Bassa†	Forte	8,4 (0,8)
9	Nei pazienti con diagnosi di ACG e malattia refrattaria o recidivante o a rischio di sviluppare reazioni avverse da glucocorticoidi, è fortemente raccomandato l'inizio di terapie DMARDs aggiuntive (tocilizumab o metotrexate).	Moderata	Forte	7,7 (0,8)

>>> Segue

>>> Continua

	Le 12 raccomandazioni finali	QdE	FdR	LdA, media (ds)
	Diagnosi			
10	In tutti i pazienti con diagnosi di arterite di Takayasu, si raccomanda con le riserve del caso l'utilizzo di terapie aggiuntive, come i DMARDs convenzionali sintetici o biologici, in combinazione con i glucocorticoidi.	Molto Bassa	Condizionata	7,5 (2,1)
11	Nei pazienti con diagnosi di ACG, non è raccomandato, con le riserve del caso, l'utilizzo sistematico di antiaggreganti o di agenti ipocolesterolemizzanti, come le statine, a meno che non sia richiesto dopo valutazione del rischio cardiovascolare.	Molto Bassa	Condizionata	7,0 (2,4)
12	Nei pazienti con diagnosi di arterite di Takayasu, si raccomanda con le riserve del caso che le procedure di rivascolarizzazione (tramite chirurgia tradizionale o approccio endovascolare) siano riservate ai pazienti in fase di remissione stabile o a situazioni di urgenza.	Molto Bassa	Condizionata	7,6 (1,8)

LVV, vasculiti dei grossi vasi; ACG, arterite gigantocellulare; PCR, proteina C reattiva; VES, velocità di eritrosedimentazione; DMARDs, farmaci antireumatici modificanti la malattia; TC, tomografia computerizzata; PET, tomografia a emissione di positroni; QdE, Qualità dell'evidenza; FdR, forza della raccomandazione; LdA, livello di accordo dei membri del Panel; ds, deviazione standard.

In particolare, per lo stato di attività di malattia nelle LVV, sono state adottate le definizioni EULAR basate sul consenso degli esperti. L'evidenza scientifica è stata evinta dalle due ricerche sistematiche della letteratura a supporto di queste due raccomandazioni ed è stato effettuato un aggiornamento conducendo due revisioni sistematiche su:

a) diagnosi, monitoraggio, prognosi;
b) trattamento a partire dalla data di fine ricerca meno recente (11 marzo 2017) al 25 febbraio 2020.

L'*Evidence Review Team* ha valutato la qualità delle raccomandazioni EULAR mediante lo strumento on-line dell'*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE) II e sono stati assegnati un punteggio e un giudizio globale per ciascuna linea guida. La qualità dell'evidenza rinvenuta tramite ricerca sistematica è stata valutata dall'*Evidence Review Team,* in conformità con il metodo GRADE, attraverso l'analisi dei seguenti domini: *limitations* (Quantificazione del Rischio di Bias), *inconsistency*, *indirectness*, *imprecision* e Bias di pubblicazione (tramite visualizzazione di *funnel plots* e test di *Egger*). Il rischio di bias è stato valutato attraverso i seguenti strumenti: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS)-2, Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS)-I, Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), e il Quality In Prognosis Studies (QUIPS) per la diagnosi, il trattamento e la prognosi. Infine, un giudizio complessivo sulla qualità è stato assegnato all'evidenza utilizzando i termini "elevata", "moderata", "bassa" e "molto bassa" in base all'impatto atteso sulla fiducia riposta nella stima dell'effetto.

I membri del panel hanno valutato la bozza delle raccomandazioni tramite *survey* on-line assegnando un punteggio da 1 (peggiore) a 9 (migliore). Una votazione media superiore a 7 era stata definita *a priori* ai fini di convalida e approvazione della linea guida per l'uso nella pratica clinica. Gli *stakeholder* (61) sono stati consultati per commentare e votare (con il medesimo punteggio da 1 a 9) la versione preliminare delle raccomandazioni attraverso una *survey* online. I commenti di coloro che hanno fornito una risposta (n=22, tasso di risposta 36%) sono stati presi in considerazione per lo sviluppo della versione definitiva delle raccomandazioni. In ultimo, le raccomandazioni sono state valutate da tre revisori esterni indipendenti, non coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida, e sono state sottoposte alla valutazione del CNEC dell'ISS, ottenendo l'approvazione. Queste raccomandazioni sono state pubblicate ufficialmente sul Sistema Nazionale delle Linee Guida il 5 agosto 2021.

Sono state formulate dodici raccomandazioni. Il sospetto di LVV deve essere confermato mediante tecniche di *imaging* o dato istologico. In caso di arterite gigantocellulare o arterite di Takayasu attive, l'avvio di una terapia con alte dosi di glucocorticoidi orali (40-60 mg di prednisone equivalente al giorno) è fortemente raccomandato per indurre la remissione clinica. In pazienti selezionati con arterite gigantocellulare (ad es. in caso di malattia

refrattaria o recidivante o in pazienti ad alto rischio di effetti avversi da glucocorticoidi) si raccomanda l'aggiunta di farmaci immunosoppressori come il tocilizumab o metotrexate. In tutti i pazienti con diagnosi di arterite di Takayasu, si raccomanda l'uso di terapia aggiuntiva con farmaci immunosoppressori, convenzionali sintetici o biologici.
Questo aggiornamento delle raccomandazioni SIR per il trattamento dei pazienti con LVV nella pratica clinica ha lo scopo di favorire l'identificazione precoce e l'ottimizzazione dell'approccio terapeutico al paziente affetto da LVV ed esplora aspetti specifici quali la scelta del trattamento di prima linea e la gestione del follow-up. Rispetto alle precedenti raccomandazioni SIR che si focalizzavano sull'uso di DMARDs biologici nei pazienti con LVV, queste raccomandazioni contengono anche indicazioni sull'uso di GC e i DMARDs sia biologici che convenzionali sintetici. In linea con le raccomandazioni EULAR 2018, è stato preso in considerazione un approccio terapeutico personalizzato in base al fenotipo di malattia e alla presenza di comorbidità. È stata sottolineata l'importanza della valutazione delle comorbidità ai fini del trattamento sin dalla diagnosi di LVV e durante il monitoraggio, in quanto le comorbidità rappresentano un importante determinante nella decisione terapeutica (in particolare sull'uso dei GC) così come per la prognosi e la qualità di vita in questi pazienti.

EGPA: DAI RECENTI CRITERI CLASSIFICATIVI ALLE NOVITÀ TERAPEUTICHE

MURATORE F.

Reggio Emilia

Non pervenuto.

PANARTERITE NODOSA, LE VARIE ESPRESSIONI CLINICHE: DALLA DIAGNOSI AL TRATTAMENTO

GATTORNO M.

Genova

Non pervenuto.

ARTRITE REUMATOIDE.
QUALE TERAPIA AL FALLIMENTO DEL MTX:
ANTI-TNF VS ALTRI BIOLOGICI VS JAKI

Moderatori: F. Conti (Roma), *C. Montecucco* (Pavia)

- Quando scegliere un anti-TNF (pros/cons)
  Relatore: *S. Alivernini* (Roma)

- Quando scegliere un bDMARD con altro meccanismo d'azione (pros/cons)
  Relatore: *E.G. Favalli* (Milano)

- Quando scegliere un JAKi (pros/cons)
  Relatore: *F.R. Spinelli* (Roma)

QUANDO SCEGLIERE UN ANTI-TNF (PROS/CONS)

ALIVERNINI S.

Roma

Non pervenuto.

QUANDO SCEGLIERE UN BDMARD CON ALTRO MECCANISMO D'AZIONE (PROS/CONS)

FAVALLI E.G.

Milano

Non pervenuto.

QUANDO SCEGLIERE UN JAKI (PROS/CONS)

SPINELLI F.R., GARUFI C., CONTI F.

Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Reumatologia

L'introduzione degli inibitori delle Janus Chinasi (JAK inibitori) tra le opzioni terapeutiche per il trattamento dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) ha comportato indubbi vantaggi. In Italia, i JAK inibitori sono disponibili per il trattamento dell'AR da dicembre 2017. Ad oggi, quattro inibitori degli enzimi JAK hanno ricevuto l'approvazione per l'AR: baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib; gli ultimi 2, rispetto ai JAK inibitori di prima generazione, hanno una maggiore preferenzialità per l'isoforma enzimatica JAK1 (1). Come riportato nella Tabella I, le indicazioni dei 4 farmaci si sono estese ad altre patologie infiammatorie, reumatologiche e non, e sono in continua crescita.
A 10 anni dall'approvazione del capostipite della nuova classe, il tofacitinib – approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2012 – emergono tuttavia alcuni dubbi su possibili eventi avversi associati all'uso dei JAK inibitori.

I PRO DELLA TERAPIA CON JAK INIBITORI

Tra i principi generali che guidano le raccomandazioni EULAR per il trattamento dei pazienti affetti da AR, anche nell'aggiornamento pubblicato nel 2022, trovano spazio la condivisione della scelta terapeutica con il paziente e la valutazione dei fattori su cui tale scelta si dovrebbe basare: attività di malattia, sicurezza e altri elementi legati al paziente quali le comorbidità e la progressione del danno strutturale; senza perdere di vista l'obiettivo principale della terapia: il raggiungimento di uno stato persistente di remissione o bassa attività di malattia (2).
In termini di efficacia, gli studi clinici randomizzati controllati verso placebo e comparatore attivo hanno evidenziato come i JAK inibitori siano non inferiori (tofacitinib e filgotinib) o superiori rispetto ad adalimumab (baricitinib e upadacitinib) e abatacept (upadacitinib) (3-7). Gli studi registrativi dei 4 farmaci, inoltre, hanno evidenziando tassi di remissione variabili a seconda delle caratteristiche dei pazienti arruolati nei diversi studi, con risultati più soddisfacenti nei pazienti naïve al metotrexate (MTX) rispetto ai pazienti non responsivi ai farmaci biologici (3-6, 8-14). Il profilo di efficacia dei JAK inibitori, dunque, è sembrato da subito soddisfacente.
Uno degli aspetti che ha destato attenzione è la rapidità dell'insorgenza dell'effetto terapeutico. In particolare, la rapidità dell'effetto sul dolore riferito dal paziente. Un'analisi post-hoc dello studio

Tabella I - Indicazioni reumatologiche e non reumatologiche dei JAK inibitori.

FARMACO	INDICAZIONI REUMATOLOGICHE	ALTRE INDICAZIONI
Tofacitinib	artrite reumatoide artrite psoriasica spondilite anchilosante* artrite idiopatica giovanile*	colite ulcerosa
Baricitinib	artrite reumatoide	dermatite atopica alopecia areata
Upadacitinib	artrite reumatoide artrite psoriasica spondilite anchilosante spondiloartrite non radiografica	dermatite atopica colite ulcerosa COVID-19*
Filgotinib	artrite reumatoide	colite ulcerosa

*approvato solo negli Stati Uniti.

RA-BEAM ha evidenziato come, a fronte di una simile riduzione del numero di articolazioni tumefatte, i pazienti trattati con baricitinib riportavano un miglioramento significativamente maggiore del dolore rispetto ai pazienti trattati con adalimumab, già dopo 2 settimane di trattamento (15). Inoltre, il tempo mediano per raggiungere un sollievo dal dolore ≥50% era di 4 settimane con baricitinib e 8 con adalimumab (15). L'effetto antinfiammatorio determinato dall'inibizione simultanea del *signaling* di più citochine pro-infiammatorie sembra essere accompagnato da un effetto anti-nocicettivo, comune a tutti i farmaci della classe (3,5,5,13). I dati degli studi clinici sono stati confermati anche nella pratica clinica quotidiana. Se da un lato la riduzione del dolore riportato dal paziente è parallela alla riduzione della sinovite valutata con l'ecografia articolare, uno studio recente ha evidenziato un ulteriore effetto della terapia con JAK inibitori sul dolore neuropatico, sul dolore da sensibilizzazione centrale e sulla catastrofizzazione del dolore (16-18). Salaffi e collaboratori hanno studiato le diverse componenti del dolore in 115 pazienti con AR di lunga durata (più di 10 anni di malattia) trattati con tofacitinib, baricitinib, upadacitinib o filgotinib. Dopo 4 settimane di trattamento gli autori non osservavano una riduzione significativa dello score ecografico; al contrario, i punteggi dei questionari mirati a valutare il dolore neuropatico, la sensibilizzazione centrale e la catastrofizzazione del dolore si riducevano significativamente già dopo sole 4 settimane, e la riduzione delle diverse componenti del dolore correlava con la riduzione dell'attività di malattia valutata con il *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) (18). I risultati dello studio, inoltre, non hanno evidenziato differenze tra i singoli JAK inibitori, confermando che quello sul dolore è un effetto di classe. È ormai noto, infatti, che molteplici citochine regolate direttamente o indirettamente dalla via JAK/*signal transducer and activator of transcription* (STAT) svolgono un ruolo nella nocicezione. L'elenco delle citochine che agiscono sui diversi meccanismi della nocicezione include citochine pro-infiammatorie (IL-6, IFN-γ, GM-CSF, IL-3) e anti-infiammatorie (IL-4) (19, 20).

Il dolore è il sintomo più invalidante nei pazienti affetti da AR ed è uno dei principali motivi di insoddisfazione per la terapia; lo scarso controllo del dolore contribuisce al mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico ed è uno dei domini associati alla percezione del paziente sull'assenza di malattia attiva (21). L'effetto della terapia con JAK inibitori sul dolore aggiunge valore a questa classe di farmaci e potrebbe giustificarne l'efficacia anche in pazienti con AR refrattaria non infiammatoria (22).

Strettamente correlata all'effetto sul dolore è la possibilità di risparmiare glucocorticoidi (GC). Le più recenti raccomandazioni EULAR suggeriscono di ridurre e interrompere più rapidamente possibile la terapia con GC associati alla terapia con farmaci modificanti la malattia (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* - DMARDs) convenzionali sintetici (csDMARDs); l'interruzione del GC dovrebbe essere pianificata entro 3 mesi, periodo entro il quale il csDMARD, come il MTX, dovrebbe aver già dimostrato la propria efficacia (2). In caso contrario, l'impossibilità di sospendere i GC a causa di una malattia persistentemente attiva suggerisce che la terapia in corso vada modificata in linea con l'approccio "*treat-to-target*" (2). L'impossibilità di ridurre o sospendere la terapia con GC rientra anche tra i segni di malattia attiva che definiscono i pazienti con AR "difficile da trattare" (23). I dati degli studi registrativi non hanno chiaramente definito le potenzialità dei JAK inibitori sul risparmio di glucocorticoidi. Un'analisi post-hoc condotta su 3200 pazienti con AR inclusi negli studi di fase III con tofacitinib ha dimostrato come l'uso concomitante di GC non abbia influenzato l'efficacia clinica o radiografica (24). l dati di pratica clinica quotidiana su pazienti trattati con baricitinib hanno evidenziato una riduzione significativa sia della dose quotidiana di prednisone che del numero di pazienti trattati con glucocorticoidi (16, 25). La possibilità di ridurre la durata della terapia e il dosaggio cumulativo dei GC e il dosaggio è un aspetto non trascurabile in termini di sicurezza a lungo termine, alla luce delle raccomandazioni EULAR per la gestione del rischio cardiovascolare (CV) nei pazienti affetti da artriti infiammatorie, che ricordano il contributo dell'uso cronico di GC al rischio di eventi cardiovascolari (26, 27). Ultimo, ma non ultimo, vantaggio della terapia con JAK inibitori è rappresentato dalla somministrazione orale. Infatti, nell'ottica della condivisione della scelta terapeutica con il paziente, va ricordato che tra le caratteristiche delle diverse opzioni terapeutiche la via e la frequenza di somministrazione possono determinare la praticità dell'assunzione del farmaco e influire sull'aderenza dei pazienti al trattamento prescritto.

Il punto di vista del paziente diventa quindi sem-

pre più importante nel valutare il valore di una terapia. Sebbene una recente revisione sistematica della letteratura abbia evidenziato che i pazienti attribuiscono un valore elevato ai benefici del trattamento rispetto ad altri attributi come gli effetti collaterali o la via di somministrazione, un'indagine condotta su più di 1500 pazienti tedeschi affetti da AR ha dimostrato che le caratteristiche di preferenza dei DMARDs dei pazienti sono la via di somministrazione, la possibilità d'impiego in monoterapia e la frequenza di somministrazione (28, 29).

I CONTRO DELLA TERAPIA CON JAK INIBITORI

I dati di sicurezza dei JAK inibitori derivano dagli studi di estensione a lungo termine dei 4 farmaci attualmente disponibili in Italia e da dati di registro o database amministrativi americani sul tofacitinib, in uso negli Stati Uniti da più di 10 anni. L'inibizione della via JAK/STAT è direttamente implicata in alcuni degli effetti collaterali dei JAK inibitori: la variazione nel numero di linfociti, neutrofili e cellule Natural Killer, le modifiche del profilo lipidico – comuni a tutti e 4 i farmaci della classe – l'anemia e il rialzo della creatinchinasi (30, 31). Una delle prime differenze emerse rispetto ai DMARDs biologici riguarda il rischio di riattivazione dell'herpes zoster.

Rischio infettivo: riattivazione del virus varicella zoster

Il tasso di incidenza di infezioni gravi, infezioni opportunistiche e riattivazione dell'infezione tubercolare non penalizzano i JAK inibitori rispetto ai DMARDs biologici con una sola eccezione: la riattivazione dell'infezione da virus varicella zoster (VZV). Negli studi di fase II/III, infatti, sono stati registrati tassi di incidenza di riattivazione del VZV superiori all'atteso nei pazienti trattati con JAK inibitori (32). L'inibizione di citochine coinvolte nell'immunità antivirale rende ragione dei dati di riattivazione dell'infezione da VZV. Infatti, IFN di tipo I, IFN-γ e IL-12 sono tra le citochine maggiormente coinvolte nella risposta precoce all'infezione da VZV inducendo la maturazione dei linfociti T specifici per il virus, essenziali per la risoluzione dell'infezione primaria ma anche per il controllo della riattivazione dell'infezione (33). Se la vaccinazione con vaccino vivo attenuato, efficace nei pazienti trattati con tofacitinib quanto nei pazienti trattati con placebo, richiedeva di posticipare l'inizio della terapia con il JAK inibitore, la recente disponibilità di un vaccino ricombinante ha mitigato il problema dello zoster (34).

Rischio cardiovascolare

Sebbene i dati di estensione a lungo termine degli studi di fase III di tofacitinib, baricitinib, upadacitinib e filgotinib e i dati di *real life* statunitensi sul tofacitinib non abbiano evidenziato un eccesso di eventi CV maggiori nei pazienti trattati con JAK inibitori (Tabella II), la pubblicazione dello studio ORAL Surveillance ha portato ad interrogarsi sulla sicurezza dell'intera classe (35-38).

L'ORAL Surveillance è uno studio di fase IIIb/IV richiesto dalla FDA per chiarire la relazione tra modifiche del profilo lipidico e rischio di eventi CV nei pazienti trattati con tofacitinib; si tratta di uno studio di non inferiorità che ha comparato tofacitinib e 2 anti-TNF – adalimumab ed etanercept – in una popolazione ad elevato rischio: soggetti di età ≥50 anni con almeno un fattore di rischio CV aggiuntivo (fumo di sigaretta, ipertensione, HDL <40 mg/dl, diabete mellito, storia familiare di CVD, AR extra-articolare, storia di malattia coronarica) (39). Lo studio ha fallito nel dimostrare la non inferiorità del tofacitinib (5 mg due volte al giorno e 10 mg 2 volte

Tabella II - Eventi avversi di speciale interesse negli studi di estensione a lungo termine di tofacitinib, baricitinib, upadacitinib e filgotinib.

	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Filgotinib
Follow-up massimo (anni)	9.5	9.3	4.5	1.6
Esposizione (anni/paziente)	8171.3	15114.1	7023.8	2032.9
Eventi CV maggiori [IR (95%CI)]	0.4 (0.3-0.5)	0.5 (0.4-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	0.4 (0.2-0.7)
Eventi tromboembolici [IR (95%CI)]	0.3 (0.2-0-3)	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.3-0.6)	0.2 (0.1-0.4)
Neoplasie, escluso NMSC [IR (95%CI)]	0.8 (0.6-1)	0.9 (0.77-1.09)	0.8 (0.6-1)	0.6 (0.4-0.9)
NMSC [IR (95%CI)]	0.4 (0.3-0.6)	0.3 (0.25-0.44)	0.3 (0.2-0.4)	0.2 (0.1-0.4)

CV=cardiovascolari, NMSC=non melanoma skin cancer.

al giorno) rispetto agli anti-TNF evidenziando un numero di eventi CV maggiori superiori nei pazienti trattati con il JAK inibitore (35). I risultati dello studio hanno determinato una modifica della raccomandazione EULAR relativa all'inizio della terapia con DMARDs biologici o sintetici mirati [*targeted synthetic* (ts)DMARDs] al fallimento del csDMARD. Infatti, se nelle raccomandazioni EULAR del 2019 i tsDMARDs trovavano spazio accanto ai bDMARDs, l'aggiornamento del 2022 suggerisce che i JAK inibitori possono essere presi in considerazione dopo aver valutato i fattori di rischio pertinenti: età >65 anni, abitudine tabagica, anche pregressa, altri fattori di rischio CV, altri fattori di rischio neoplastico, fattori di rischio tromboembolico (2, 40).

A fronte di un singolo studio testa a testa che ha fallito nel dimostrare la non-inferiorità di tofacitinib rispetto agli anti-TNF, i dati dei registri europei e i dati assicurativi americani non hanno confermato alcun eccesso di rischio di eventi CV maggiori nei pazienti trattati con tofacitinib e baricitinib, anche in soggetti di età superiore a 50 anni e con eccesso di rischio CV come quelli arruolati nello studio ORAL Surveillance (41-43).

Infine, un'analisi post-hoc dello studio ORAL Surveillance ha evidenziato che nei pazienti trattati con tofacitinib che presentavano una storia di malattia CV aterosclerotica è stata riportata un'incidenza di eventi CV maggiori nettamente superiore rispetto ai pazienti con fattori di rischio CV ma senza anamnesi di malattia CV; inoltre, l'eccesso di rischio di eventi CV maggiori riscontrati nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto agli anti-TNF è stato registrato principalmente nei pazienti con anamnesi di malattia CV già nota (44). Ciò sottolinea l'importanza di valutare il rischio CV complessivo (piuttosto che ogni singolo fattore di rischio) nella gestione dei pazienti affetti da AR, in accordo con le raccomandazioni EULAR per la gestione del rischio CV (27).

Rischio tromboembolico

Oltre al rischio cardiovascolare aterosclerotico, i pazienti affetti da AR sono gravati da un eccesso di rischio tromboembolico (45). Una metanalisi degli studi clinici di fase II e III con tofacitinib, baricitinib, upadacitinib e filgotinib (complessivamente 42 studi su artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, colite ulcerosa e morbo di Crohn) ha evidenziato un'incidenza di eventi tromboembolici di 0.23/100 anno paziente (IC95% 0.12-0.38) nei pazienti trattati con uno dei JAK inibitori rispetto a 0.25/100 anni paziente (IC95% 0.07-0.73) nei pazienti trattati con placebo (46). I dati di *real life*, tuttavia, sono meno univoci. Due studi americani - uno studio di coorte basato su una popolazione di più di 87.000 pazienti americani trattati con tofacitinib o anti-TNF e l'osservazione a 5 anni di pazienti inclusi nel registro CorEvitas - non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di trombosi venosa profonda o embolia polmonare nei pazienti trattati con tofacitinib (47, 48). Analogamente, uno studio di coorte francese non ha evidenziato differenze tra i pazienti trattati con JAK inibitori o adalimumab (42). Al contrario, lo studio BI023, che ha avuto l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza di baricitinib rispetto ai farmaci anti-TNF, ha evidenziato un rischio significativamente maggiore di eventi tromboembolici con il JAK inibitore, con un rapporto del tasso di incidenza pari a 1.51 (IC95% 1.1-2.08) (43). Inoltre, i dati del registro svedese hanno evidenziato che i pazienti trattati con JAKi hanno un rischio aumentato di eventi tromboembolici rispetto a quelli trattati con DMARDs biologico (anti-TNF, anti-IL-6R, abatacept e rituximab), ma limitatamente all'embolia polmonare *in situ* (49). L'embolia polmonare in assenza di trombosi venosa profonda è un'entità a sé stante indotta dall'infiammazione locale e dal conseguente squilibrio della coagulazione (50).

Rischio neoplastico

I dati di estensione a lungo termine degli studi di fase III dei 4 JAK inibitori non hanno evidenziato alcun segnale di rischio di sviluppo di neoplasie (Tabella II). Tuttavia, i risultati dello studio ORAL Surveillance hanno generato allarme sul rischio neoplastico dei pazienti trattati con tofacitinib rispetto ai farmaci anti-TNF (39). L'analisi post-hoc dello studio relativa ai fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie ha evidenziato un'incidenza maggiore nei pazienti con storia di malattia cardiovascolare, probabilmente a causa di fattori comuni – come età e fumo di sigaretta – associati sia al rischio cardiovascolare che a quello neoplastico (51). I dati di *real life* sullo sviluppo di neoplasie, se pur meno consistenti rispetto ai dati sul rischio cardiovascolare e tromboembolico, ancora una volta non sembrano confermare l'eccesso di rischio neoplastico emerso dallo studio ORAL Surveillance (52, 53).

CONCLUSIONI

Sebbene l'efficacia dei JAK inibitori sia stata ampiamente dimostrata dagli studi clinici registrativi, il *warning* sui possibili problemi di sicurezza ha rappresentato una svolta nell'uso di tutta la classe. Il 23 gennaio 2023 la European Medical Agency (EMA) ha approvato le misure raccomandate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza per ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali gravi con i JAK inibitori. L'agenzia regolatoria europea suggerisce che tutti i farmaci appartenenti alla classe debbano essere usati solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate nelle seguenti categorie di soggetti: soggetti di età pari o superiore a 65 anni, pazienti a maggior rischio di problemi cardiovascolari maggiori (come infarto o ictus), fumatori o ex fumatori, soggetti a maggior rischio neoplastico (54). Inoltre, i JAK inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio tromboembolico (54).

La posizione dell'EULAR e le misure raccomandate da EMA (e riprese dall'Agenzia Italiana per il Farmaco) andrebbero interpretate alla luce della personalizzazione della terapia per l'AR: in ogni singolo paziente devono essere soppesati pro e contro della terapia con JAK inibitori, devono essere indagati il profilo di rischio e i possibili benefici dell'uso dei JAK inibitori.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Spinelli FR, Colbert RA, Gadina M. JAK1: Number one in the family; number one in inflammation? Rheumatology (Oxford). 2021; 60 (Suppl 2): ii3-ii10.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 3-18.
3. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012; 367 (6): 508-19.
4. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 848-58.
5. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2017; 376 (7): 652-62.
6. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 1788-800.
7. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2020; 383: 1511-21.
8. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2014 Jun 19;370(25):2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476. PMID: 24941177.
9. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet. 2013; 381: 451-60.
10. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 506-17.
11. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2016; 374: 1243-52.
12. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 1607-20.
13. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 727-38.
14. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clin-

ical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 322: 315-25.
15. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial. J Clin Med. 2019; 8 (6): 831.
16. Spinelli FR, Ceccarelli F, Garufi C, et al. Effectiveness and safety of baricitinib in rheumatoid arthritis: a monocentric, longitudinal, real-life experience. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39: 525-31.
17. Ceccarelli F, Spinelli FR, Garufi C, et al. The role of musculoskeletal ultrasound in predicting the response to JAK inhibitors: results from a monocentric cohort. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40: 921-7.
18. Salaffi F, Carotti M, Farah S, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Di Carlo M. Early response to JAK inhibitors on central sensitization and pain catastrophizing in patients with active rheumatoid arthritis. Inflammopharmacology. 2022;30:1119-1128.
19. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2021; 51 (1): 278-84.
20. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. Trends Immunol. 2018; 39: 240-55.
21. van Tuyl LH, Sadlonova M, Hewlett S, et al. The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient-perceived remission. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 855-61.
22. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 17-33.
23. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 31-5.
24. Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR, et al. Effect of Glucocorticoids on the Clinical and Radiographic Efficacy of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies. J Rheumatol. 2018; 45: 177-87.
25. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, et al. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39: 868-73.
26. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1905-13.
27. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 17-28.
28. Durand C, Eldoma M, Marshall DA, Bansback N, Hazlewood GS. Patient Preferences for Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. J Rheumatol. 2020; 47: 176-87.
29. Alten R, Krüger K, Rellecke J, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Patient Prefer Adherence. 2016; 10: 2217-28.
30. Garufi C, Maclean M, Gadina M, Spinelli FR. Affecting the effectors: JAK inhibitors modulation of immune cell numbers and functions in patients with rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2022; 18: 309-19.
31. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 234-43.
32. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2019; 58: 1755-66.
33. Sunzini F, McInnes I, Siebert S. JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020; 12: 1759720X20936059.
34. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 1969-77.
35. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development pro-

gramme. RMD Open. 2020; 6 (3): e001395.
36. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 335-43.
37. Burmester G, Cohen S, Winthrop K, et al. Long-Term Safety Profile of Upadacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9).
38. Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. Ann Rheum Dis. 2022; 81 (2): 184-92.
39. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022; 386: 316-26.
40. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 685-99.
41. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 798-804.
42. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2023; 82 (2): 182-8. doi:
43. Salinas CA, Louder A, Polinski J, et al. B023 Study Consortium. Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. Rheumatol Ther. 2022: 1-23.
44. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023; 82 (1): 119-29.
45. Omair MA, Alkhelb SA, Ezzat SE, Boudal AM, Bedaiwi MK, Almaghlouth I. Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors. Open Access Rheumatol. 2022; 14: 231-42.
46. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73: 779-88.
47. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford). 2021; 61: 121-30.
48. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease- modifying antirheumatic drugs: 5- year results from a United States- based rheumatoid arthritis registry. ACR Open Rheumatol. 2021; 3: 173-84.
49. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J. ARTIS study group. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 189-97.
50. Cao Y, Geng C, Li Y, et al. In situ pulmonary artery thrombosis: a previously overlooked disease. Front Pharmacol 2021; 12: 671589.
51. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. Ann Rheum Dis. 2022: annrheumdis-2022-222543.
52. Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, Lee SB, Kim SC. Tofacitinib and Risk of Malignancy: Results From the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients With Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (10): 1648-59.
53. Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. Semin Arthritis Rheum. 2020; 50 (5): 930-7.
54. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE REUMATOIDE (II)

Moderatori: M.A. D'Agostino (Roma), *F. Fischetti* (Trieste)

EARLY METHOTREXATE TREATMENT IMPROVES ENDOTHELIAL FUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

G. Cafaro, F. Topini, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli, C. Perricone, A. Alunno, A. Bonifacio, O. Bistoni, S. Cipriani, E. Petito, P. Gresele, E. Falcinelli
Perugia

JAK/STAT PATHWAY IN VITRO ASSAY OF PBMC FROM RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TO EXPLORE SELECTIVITY OF JANUS KINASE INHIBITORS

S. Stano[1], R. Bizzoca[1], F. Iannone[1], M. Fornaro[1], S. del Vescovo[1], D. Natuzzi[1], F. Cacciapaglia[1], S. Perniola[2]
[1]Bari, [2]Roma

EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT ACCORDING TO TREAT-TO-TARGET REGIMEN DO NOT ABROGATE THE RISK OF BEING DIFFICULT-TO-TREAT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

B. D'Onofrio, E. Bozzalla Cassione, C. Montecucco, S. Bugatti, A. Manzo, F. Maggiore, F. Bottazzi, V. Morandi, L. De Stefano
Pavia

CSDMARDS RE-TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE DURING DRUG-FREE FOLLOW-UP: RATE, DYNAMICS AND QUALITY OF CLINICAL RESPONSE

E. Bozzalla Cassione, M. Mansoubi, A. Manzo, C. Montecucco, S. Bugatti, B. Xoxi, L. De Stefano, I. Mazzucchelli, T. Luvaro, S. Grignaschi
Pavia

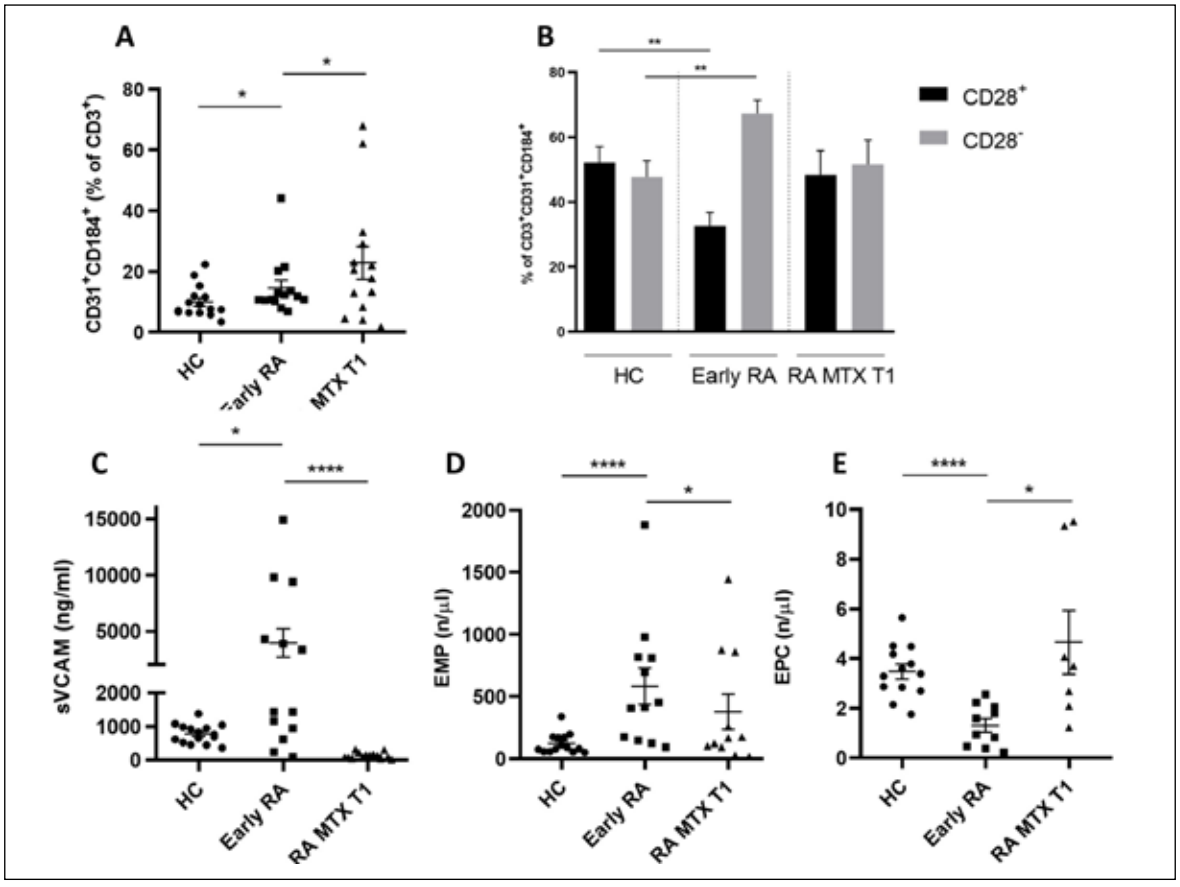
EARLY METHOTREXATE TREATMENT IMPROVES ENDOTHELIAL FUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

CAFARO G. [1], CIPRIANI S. [1], BISTONI O. [1], PETITO E. [2], FALCINELLI E. [2], TOPINI F. [1], BONIFACIO A.F. [1], ALUNNO A. [1], PERRICONE C. [1], GRESELE P. [2], GERLI R. [1], BARTOLONI E. [1]

[1]S.C. Reumatologia, Università di Perugia; [2]Divisione di Medicina Interna e Cardiovascolare, Università di Perugia

Objective. Endothelial dysfunction and altered balance of soluble markers of endothelial damage and repair contribute to defective vascular layer restoration and increased cardiovascular (CV) disease risk in rheumatoid arthritis (RA). Recently, a T-cell subpopulation, termed angiogenic T cells (Tang), emerged as key regulator of vascular function and neo-angiogenesis due to their interaction with endothelial progenitor cells (EPC)s. Methotrexate (MTX) has been associated to reduced major CV disease risk in RA patients but its effects on endothelial homeostasis biomarkers has been poorly explored. Thus, we investigated MTX effect on endothelial homeostasis biomarkers in early treatment-naïve RA patients.

Materials and Methods. Fifteen untreated, early RA patients with active disease (DAS28-CRP≥3.2) and age- and sex-matched healthy controls (HC)



were enrolled. A cohort of RA patients with long-standing disease in remission or low disease activity (DAS28-CRP<3.2) treated with MTX for at least 6 months was selected as controls. All RA patients fulfilled 2010 ACR/EULAR classification criteria. Patients with history of major CV disease were excluded.

PBMCs were isolated from peripheral blood by gradient. CD28+ and CD28null Tang, endothelial microparticle (EMP) and EPC concentration was measured by flow cytometry. Serum concentration of sVCAM-1 was measured by ELISA.

Results. At baseline, Tang prevalence was higher in RA compared to HCs (14.6±4.9% vs 10.0±2.6%, respectively, p=0.037). Tang significantly increased after 3 months of MTX compared to baseline in RA (22.9%±10.6% vs 14.6%±4.9%, p=0.03) (Fig. 1A). At baseline, Tang in RA were characterized by higher proportion of CD28-negative (69.4±8.6% and 47.8±9.5%, respectively, p=0.003) and lower CD28+ (32.7±8.0% and 52.2±9.5%, respectively, p=0.006) cells compared with HCs. Three-month MTX restored a Tang phenotype similar to HCs (Fig. 1B).

Early RA naïve patients displayed higher levels of sVCAM-1 (3973±2410 ng/ml) and EMPs (583±287/µl) as compared to HC (785±283 ng/ml, p=0.0188; 122±42/µl, p<0.0001, respectively). Both were markedly reduced after MTX (140±49 ng/ml, p<0.0001; 377±277/µl, p=0.015, respectively) (Fig. 1C and 1D). EPC levels were significantly lower in early RA compared to HCs at baseline (1.3±0.5/µl and 3.5±0.7/µl, respectively, p<0.0001) and significantly increased to levels similar to HCs after MTX (4.7±2.4/µl, p=0.0156) (Fig.1E).

No significant correlation was found between DAS28-CRP D variation between baseline and 3 months and biomarker D variation. Finally, biomarker levels after 3-months of MTX were not significantly different to those of patients with longstanding disease.

Conclusions. This is the first demonstration of MTX favourable effect on Tang cells, EPCs and EMPs in RA. Restoration of imbalance between Tang CD28+ and Tang CD28null cells, a population associated to higher prevalence of CV events, by MTX may be one of the main mechanisms underlying its favourable effects on endothelial dysfunction. Interestingly, these effects seem to be long-lasting and independent from systemic inflammation reduction, suggesting a direct effect of MTX on endothelium.

JAK/STAT PATHWAY IN VITRO ASSAY OF PBMC FROM RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TO EXPLORE SELECTIVITY OF JANUS KINASE INHIBITORS

STANO S. [1], CACCIAPAGLIA F. [1], PERNIOLA S. [2], BIZZOCA R. [1], NATUZZI D. [1], DEL VESCOVO S. [1], FORNARO M. [1], IANNONE F. [1]

[1]Rheumatology Unit - DETO University of Bari; [2]U.O.S.D. Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Aims and Objectives. The Janus kinase (Jak) - signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling pathway has been strongly implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). The clinical availability of selective inhibitors of different Jak subunits gives new therapeutic perspectives to treat RA, but the clinical relevance of this selectivity still remains unclear, especially concerning implications in efficacy as well as safety issues. To explore the effect of selective inhibition of Jak-STAT pathway, an in vitro assay was carried out, in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from RA patients, compared to healthy donors (HD).

Methods and Materials. Blood samples from RA patients fulfilling the ACR/EULAR 2010 classification criteria, with high disease activity defined as DAS28>5.1 and naïve to any treatment, were collected. The latter were matched with age- and gender-paired HD as control group. After blood separation, PBMC were overnight incubated with IC50 concentrations of selective Jak1-, Jak2-, Jak3- and Tyk2-inhibitors (Biovision Inc. - CA, USA), with or without 0.1 ng/ml IL-6 (Peprotech - NJ, USA) stimulation. Subsequently, Jak-STAT pathway activity was assessed through FACS analysis quantification of phosphorylated (p) subunit 3 of STAT in CD4pos and CD14pos cells.

Results: We observed a pSTAT3 activity significantly higher in RA patients compared to HD (37%; 95CI 8.2-56.7 vs 17.9%; 95CI 4.6-21 - p=0.01). Unstimulated PBMC from HD, cultured with selective Jak-inhibitors, didn't show significant changes in pSTAT3 activity. In CD-14pos cells from RA patients, pSTAT3 activity was equally reduced by all four selective Jak-inhibitors; on the contrary in CD4pos cells, only Jak1-inhibition was able to reduce by almost 40% pSTAT3 activity. After IL6 stimulation, a 2-fold and a 1.4-fold increase in pSTAT3 levels were observed in PBMC from RA patients and HD, respectively. In CD4pos cells from RA patients co-cultured with IL6 and Jak1- or Jak3- selective inhibitors, a significant pSTAT3 levels reduction by an average of 20% was detected. In RA CD-14pos cells co-cultured with IL6 and Jak1-, Jak2- or Jak3- inhibitors, pSTAT3 activity was equally decremented by a mean of 30%. Tyk-2 selective inhibitor did not interfere with pSTAT3 activity of PBMC stimulated with IL6 from RA patients and HD.

Conclusions. Jak/STAT3 activity of PBMC from RA patients with active disease may be differently modulated by selective inhibitors. Selectivity of Jak-inhibitors seems more relevant in lymphocytes after IL-6 stimulation. These preliminary findings highlight differences among selective Jak-inhibitors and may explain discrepancies especially concerning safety, as observed in randomized clinical trials.

EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT ACCORDING TO TREAT-TO-TARGET REGIMEN DO NOT ABROGATE THE RISK OF BEING DIFFICULT-TO-TREAT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

D'ONOFRIO B., MORANDI V., BOTTAZZI F., MAGGIORE F., DE STEFANO L., BOZZALLA CASSIONE E., MANZO A., MONTECUCCO C., BUGATTI S.

Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Background. The management of rheumatoid arthritis (RA) has substantially improved during the last few decades; despite that, a significant proportion of patients remains difficult-to-treat (D2T) and continues to suffer from symptoms after several lines of biological and/or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs) with different mechanisms of action. At present, only little information is available about the frequency of D2T in RA and, most importantly, no data describe the risk of being D2T when diagnosed early and treated according to the modern treat-to-target (T2T) strategies.

Methods. Data were retrieved from a prospective monocentric cohort of 810 patients with early RA (symptoms duration <12 months at inclusion) diagnosed in the years 2005-2019 and treated with conventional synthetic (cs) DMARDs (methotrexate in 90.4% of the cases) according to a T2T strategy in the setting of an Early Arthritis Clinic. The population of interest included all patients escalated to b/tsDMARDs because of inefficacy/intolerance to csDMARDs. D2T was defined as failure of ≥2 b/tsDMARS with different mechanism of action. The frequency and factors associated with D2T were analysed by logistic regression.

Results. A total of 126/810 (15.6%) early RA patients required treatment escalation to a b/ts-

Table I - Demographic and clinical variables associated with D2T RA. Univariable analysis.

	OR	95% CI	p
age	0.99	0.95 to 1.04	0.86
female gender	3.05	0.68 to 26.04	0.35
Charlson comorbidity index	0.90	0.49 to 1.68	0.75
fibromyalgia	7.39	1.86 to 29.34	**0.004**
time to diagnosis	1.03	0.78 to 2.54	0.25
time from diagnosis to b/tsDMARD start	0.99	0.96 to 1.01	0.38
DAS28	1.47	0.79 to 2.74	0.23
erosive disease	1.39	0.42 to 4.62	0.59
negative RF and ACPA	2.88	1.01 to 9.48	**0.03**
concomitant methotrexate	1.18	0.24 to 5.88	0.84
methotrexate ≤10 mg/wk	1.97	1.00 to 6.92	**0.04**
glucocorticoids mg/d	1.07	0.86 to 1.34	0.53

DMARDs after a median (IQR) of 18.5 (11-39) months from diagnosis; of them, 117 had follow-up visits available for a median (IQR) of 96 (37-122.5) months after treatment initiation. Fifty-nine patients (50.4%) failed the first b/tsDMARD after a median (IQR) of 14 (7.3-44.3) months due to inefficacy/side effects. The rates of failure of the second and third b/tsDMARD were 20.5% and 19.7%. Thirteen patients (11.1%) could be defined D2T, having failed a median (IQR) number of 2 (2-3) b/tsDMARDs with different mechanisms of action, and 3 (2.8-4) different b/tsDMARDs in general. At univariable analysis, significant predictors of D2T were concomitant diagnosis of fibromyalgia, autoantibody-negative status and lower doses of methotrexate (Table I). At bivariate logistic regression, fibromyalgia and autoantibody-negative RA maintained independent association with adjusted ORs (95% CI) of 3.6 (1.02-16.4) and 4.3 (1.01-24.1), respectively.

Conclusions. In patients with early RA treated intensively to the target with methotrexate, the need of escalation to b/tsDMARDs is infrequent. However, after failure of csDMARDs, response to second-line therapies appears unsatisfactory, and up to 10% of the patients remain refractory to multiple drugs with different mechanisms of action. The risk of D2T is increased in autoantibody-negative RA. Collectively, our findings suggest the need for a more tailored approach to D2T RA patients, especially to autoantibody-negative ones.

CSDMARDS RE-TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE DURING DRUG-FREE FOLLOW-UP: RATE, DYNAMICS AND QUALITY OF CLINICAL RESPONSE

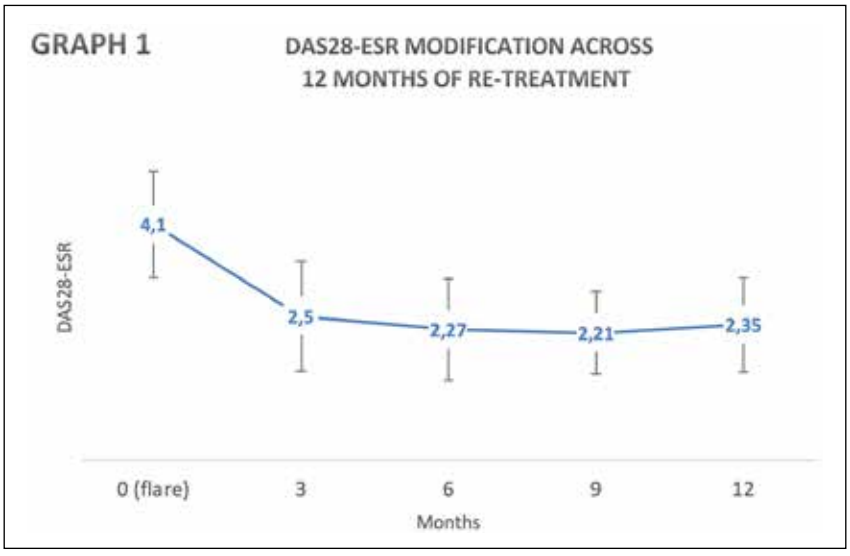
BOZZALLA CASSIONE E., MAZZUCCHELLI I., LUVARO T., DE STEFANO L., XOXI B., GRIGNASCHI S., MANSOUBI M., BUGATTI S., MONTECUCCO C., MANZO A.

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Università di Pavia

Aim. Drug-free remission, as a putative proxy of cure, has recently gained the attention of the scientific community as an auspicable target of therapy in rheumatoid arthritis (RA). Despite previous studies have suggested the feasibility of the drug-free approach in selected patients, the potential risks linked to the event of drug-free flare remain unclear. In this context, three critical issues remain the actual rate, quality and dynamics of clinical response after re-treatment.

Material and Methods. 118 RA patients in drug-free follow-up after the achievement of stable cs-DMARD-induced DAS28 remission were evaluated every 3 month through complete clinical and US evaluations. Patients presenting a disease flare were re-treated with the same csDMARD introduced at the onset and followed-up through a DAS-driven approach for 12 months. Flare was defined based on DAS28 criteria and medical judgement of treatment requirement. Cumulative incidence of achievement of DAS8-ESR remission and low disease activity (LDA)(<3.2) after re-treatment was calculated. Time (months) to first DAS28-ESR remission (<2.6) was compared between initial treatment at diagnosis and after re-treatment for drug-free flare in individual patients.

Results. 55 patients displaying a drug-free flare across 60 months of follow-up were included in the current analysis. One patient was lost at follow-up after 6 months of re-treatment. The average (SD) DAS28-ESR at flare was 4.1 (0.925). The cumulative achievement of point DAS28 remission after re-treatment was 55% (28 patients) at 3 months, 74,5% (41 patients) at 6 months, 89% (48 patients) at 9 months and 94,5% (51 patients) at 12 months. Differently, the cumulative achieve-



ment of LDA (treatment target) was 78% (40 patients) at 3 months, 93% (51 patients) at 6 months and 100% (54 patients) at 9 months. Among the 55 patients, 2 (3.6%) needed to introduce bDMARD (Abatacept and Certolizumab Pegol): one patient because of radiographic progression and the other on the bases of medical judgment despite achievement of LDA (both at 12 months of re-treatment). The median (IQR) time to first DAS28-ESR remission was 4 (2-9) after initial treatment at diagnosis and 3 (3-6) months after re-treatment for drug-free flare (p-value (0.196). No significant differences were observed between ACPA positive and negative patients in either times to first (Graph 1). At individual level, the time to first remission after initial treatment and after re-treatment for flare showed a positive correlation (Spearman's rho 0.371, p-value 0.003), in particular in ACPA negative patients (spearman rho 0.536, p-value 0.007). None of the clinical and serological characteristics of flare appeared linked to significant difference in the degree of response.

Conclusion. DAS-driven re-treatment with csDMARDs after drug-free flare allows to re-achieve remission or LDA in the majority of patients within 12 months. However a small unpredictable proportion of patients may fail to achieve response. The correlation between the time to remission at onset and flare suggests the existence of an individual response predisposition maintained across progressive disease stages.

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI

Moderatori: G. Cuomo (Napoli), *A.A. Padula* (Potenza)

METABOLIC FINGERPRINT OF ACTIVE DISEASE COMPARED WITH REMISSION AND HEALTHY CONTROLS IN PSORIATIC ARTHRITIS

M.M. ANGIONI, C. PIRAS, A. FLORIS, V.P. LEONI, M. CONGIA, E. CHESSA, M. PIGA, L. ATZORI, A. CAULI
Cagliari

RUOLO DELLA VALUTAZIONE ISTOLOGICA DELLA MEMBRANA SINOVIALE NEI PAZIENTI CON INTERESSAMENTO ARTICOLARE PERIFERICO IN CORSO DI MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

S. Perniola[1], B. Tolusso[1], C. Di Mario[1], D. Pugliese[1], L. Parisio[1], A. Armuzzi[1], D. Bruno[2], M. Gessi[1], S. Alivernini[1], E. Gremese[1]
[1]Roma, [2]Verona

UVEITI NON INFETTIVE DAL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO: ANALISI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

P. Triggianese, E. Greco, A. Bergamini, B. Kroegler, B. Monosi, G. Raffone, C. Minerba, E. Çela, A. D'Antonio, M. Fatica, M.S. Chimenti
Roma

CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC PREDICTORS OF MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM THE UPSTREAM (ULTRASOUND IN PSORIATIC ARTHRITIS TREATMENT) STUDY

M. Piga[1], A. Cauli[1], I. Giovannini[2], A. Zabotti[2], M. Canzoni[3], N. Boffini[4], G. Carrara[4], A. Zanetti[4], C.A. Scirè[4], V. Picerno[5], G. Zanframundo[6], A. Bortoluzzi[7], E. Silvagni[7], B. Raffeiner[8], S. Parisi[9], G. Sakellariou[6], O. De Lucia[4], F. Figus[9], A. Iagnocco[9], L. Idolazzi[10], M. Lorenzin[11], S. Zandonella Callegher[2]
[1]Cagliari, [2]Udine, [3]Roma, [4]Milano, [5]Potenza, [6]Pavia, [7]Ferrara, [8]Bolzano, [9]Torino, [10]Verona [11]Padova

METABOLIC FINGERPRINT OF ACTIVE DISEASE COMPARED WITH REMISSION AND HEALTHY CONTROLS IN PSORIATIC ARTHRITIS

ANGIONI M.M.[1*], PIRAS C. [2*], FLORIS A. [1], LEONI V.P. [2], CONGIA M. [1], CHESSA E. [1], PIGA M. [1], ATZORI L. [2§], CAULI A. [1§]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences and Public Health, A.O.U. and University of Cagliari, Monserrato;
[2]Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Monserrato;
[*]Contributed equally to this work;
[§]Contributed equally to this work

Background and Objectives. To date, no data on molecular players and biomarkers of disease activity or clinical remission achievement in psoriatic arthritis (PsA) have been translated into clinical practice. Metabolomics studies the "metabolome", a set of small molecules produced by the catabolism or anabolism of an organism that change in response to physiological or pathological states of the individual, allowing to better understand disease-related variations downstream of the genome and proteome.

In this pilot study, we have analyzed the serum metabolomics profile of patients with psoriatic arthritis with active or clinically inactive disease state using Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-NMR).

Methods. From a cohort of 300 PsA patients according to CASPAR criteria, we selected 30 PsA

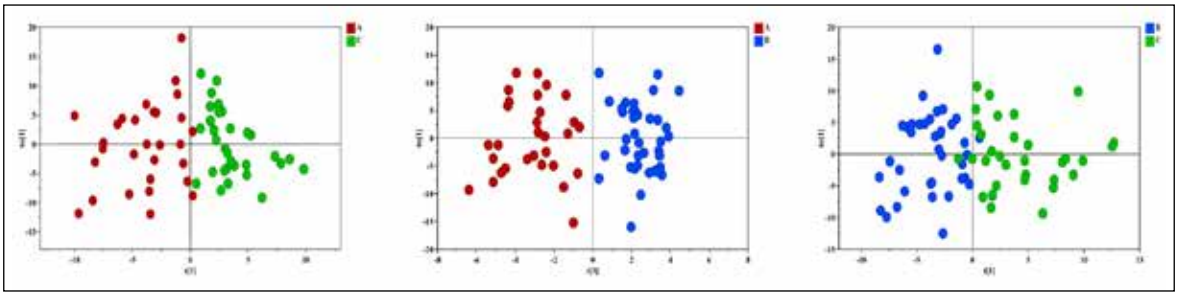


Figure 1 - OPLS-DA scores plots of ^{1}H NMR spectra of plasma samples. Red dots: (A) active PsA patients; blue dots: (B) remission PsA patients; green dots: (C) healthy controls.

Table I - Parameters for OPLS-DA models.

	OPLS-DA models				Permutation (500 times)*	
	Components[a]	R2Xcum[b]	R2Ycum[c]	Q2cum[d]	R2 intercept	Q2 intercept
active PsA patients *vs* healthy controls	1P+1O	0.406	0.665	0.517	0.330	-0.336
active PsA patients *vs* remission PsA patients	1P+2O	0.481	0.824	0.504	0.461	-0.424
remission PsA patients *vs* healthy controls	1P+1O	0.389	0.611	0.429	0.318	-0.331

[a]The number of Predictive and Orthogonal components used to create the statistical models.
[b,c] R2X and R2Y indicated the cumulative explained fraction of the variation of the X block and Y block for the extracted components.
[d] Q^2cum values indicated cumulative predicted fraction of the variation of the Y block for the extracted components.
*An Q2 intercept value less than 0.05 are indicative of a valid model.

with active disease state by DAPSA >14 score (no bDMARDs ongoing) (A), 38 patients (peripheral arthritis subset) with >1-year remission by antiTNFα assessed by DAPSA ≤4 (B) and 32 healthy controls (C) matching for mean age and gender ratio. The plasma metabolomics profile of 100 subjects was analyzed with a Varian UNITY INOVA 500 MHz NMR spectrometer, combined with Multivariate statistical Analysis (MVA). Principal Component Analysis (PCA) and Orthogonal Partial Least-Squares Discriminant Analysis (OPLS-DA) were applied. The model's goodness was evaluated using a permutation test.

Results. The represented OPLS-DA models (Fig. 1) exhibited a clear separation between subjects with active disease (red dots) and healthy controls (green dots), and patients with active disease or clinical remission state (blue dots), indicating significant differences in the serum metabolomics profile. Then, the OPLS-DA model shows how the samples of PsA in remission have a profile which does not completely overlap with healthy subjects. The validity of the OPLS-DA models was evaluated through a permutation test using 500 times (Table I) and indicate the great statistical validity of the OPLS-DA reported models.

Conclusion. The metabolomic profile of PsA patients with different disease state and healthy subjects reveal a high grade of dissimilarity between all compared conditions: interestingly, the metabolomic profile of patients with the drug-induced remission appears still different from a healthy condition, perhaps reflecting molecular modifications induced by the great response to TNFalpha inhibition sustaining the clinical remission of PsA disease. Metabolomics is a technology useful in identifying biomarkers and to support the practice of precision medicine. Further exploration is needed to validate metabolomics biomarkers that can accurately and reliably measure PsA disease activity or remission achievement and identify the metabolic pathways affected by the antiTNFα-treatment.

RUOLO DELLA VALUTAZIONE ISTOLOGICA DELLA MEMBRANA SINOVIALE NEI PAZIENTI CON INTERESSAMENTO ARTICOLARE PERIFERICO IN CORSO DI MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI.

PERNIOLA S. [1], TOLUSSO B. [2], DI MARIO C. [2], PARISIO L. [3], BRUNO D. [4], GESSI M. [5], PUGLIESE D. [3], ARMUZZI A. [3], ALIVERNINI S. [6], GREMESE E. [7]

*[1]U.O.S.D. Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, [3]**a, Roma**; [4]Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; [5]Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [6]U.O.C. Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [7]U.O.S.D. Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Scopo dello Studio. Più del 50% dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sviluppano almeno una manifestazione extra-intestinale nel corso della loro vita, tra cui le più comuni sono le manifestazioni muscoloscheletriche (artralgia/artrite). Lo scopo del presente studio è di indagare il possibile ruolo dell'analisi semiquantitativa dell'infiammazione tissutale a livello della membrana sinoviale nella gestione terapeutica dei pazienti con MICI e contestuali segni clinici di coinvolgimento articolare periferico.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati nello studio pazienti con MICI sottoposti a terapia con inibitori del TNFα, con successivo coinvolgimento articolare, sottoposti a biopsia ecoguidata della membrana sinoviale tra Aprile 2015 e Ottobre 2020. Al basale, le caratteristiche cliniche e immunologiche sono state registrate per ciascun paziente e il grado di infiammazione sinoviale è stato stimato secondo lo score di Krenn (KSS) da un anatomopatologo esperto in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti. Sulla base delle caratteristiche istologiche sinoviali, è stata effettuata una modifica terapeutica: aggiunta di un cDMARDs, switch ad un altro anti-TNFα, swap ad un'altra classe di biologico o aggiunta di un secondo farmaco biologico. I pazienti sono stati seguiti ambulatorialmente per almeno 12 mesi per valutare la risposta al trattamento.

Risultati. Sono stati arruolati 46 pazienti con MICI (31 con MC, 15 con RCU) con età mediana di 46 anni (35-53) e durata mediana di malattia di 8 anni (4-16). All'arruolamento, tutti i pazienti presentavano artrite/artralgie periferiche e, in particolare, 31 pazienti (67%) presentavano una sinovite di basso grado (KSS≥2) (Jh+). I pazienti con MICI sono stati quindi stratificati in base al grado di sinovite e attività di malattia gastrointestinale al basale (B+/B-) come segue: B-Jh+ (22 pazienti), B+Jh+ (9 pazienti) e B-Jh- (15 pazienti), rispettivamente. L'82% dei pazienti del gruppo B-Jh+ in terapia con anti-TNFα avevano sviluppato un quadro di artrite paradossa. Considerando l'intera coorte di pazienti, 12(54%) hanno aggiunto un DMARD e tra questi il 33% hanno raggiunto la remissione articolare a 12 mesi mentre un paziente ha effettuato uno swap ad un'altra classe di farmaco biologico, ottenendo la remissione clinica e ultrasonografica. Nel gruppo B+Jh+, 4(44%) pazienti mantenevano la terapia di base per incompatibilità con altre terapie, non raggiungendo la remissione clinica e ultrasonografica mentre un solo paziente ha aggiunto un secondo biologico, ottenendo la remissione. Nel gruppo B-Jh-, 7(46%) pazienti hanno aggiunto un cDMARD, e il 39% raggiungeva la remissione clinica e ultrasonografica; al contrario, 4 (27%) pazienti non hanno modificato la terapia di base e di questi il 75% ha raggiunto la remissione clinica e ultrasonografica. Infine, la persistenza in terapia era del 60% ad un follow-up mediano di 42.5 (IQR 23.5-57.2) mesi.

Conclusioni. La valutazione istologica dell'infiammazione sinoviale può risultare uno strumento utile nel management terapeutico dei pazienti affetti da MICI che sviluppano manifestazioni articolari.

UVEITI NON INFETTIVE DAL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO: ANALISI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

TRIGGIANESE P., FATICA M., D'ANTONIO A., ÇELA E., MINERBA C., RAFFONE G., MONOSI B., KROEGLER B., GRECO E., BERGAMINI A., CHIMENTI M.S.

Università di Roma Tor Vegata, Roma

Scopo del Lavoro. Il coinvolgimento oculare è di frequente riscontro in varie malattie reumatologiche. Lo scopo del nostro studio monocentrico è quello di valutare i pattern e le strategie di trattamento dell'uveite non infettiva (UNI) nei pazienti di un singolo centro reumatologico terziario.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio trasversale descrittivo. Sono state escluse le uveiti infettive, post-chirurgiche e post-traumatiche. I criteri di selezione consistevano nell'avere una diagnosi di UNI insorta dopo i 15 anni tra i pazienti che afferivano presso il nostro centro tra febbraio 2018 e dicembre 2021. Le UNI sono state classificate in base alla loro sede anatomica (anteriore, intermedia, posteriore, panuveite), lateralità (unilaterale, bilaterale) e decorso (acuto, ricorrente, cronico). Inoltre, sono stati valutati il motivo del referral reumatologico, il sesso, l'età di insorgenza dell'UNI, il test HLA-B27, la diagnosi reumatologica associata e la terapia impostata.

Risultati. Sono stati valutati 109 pazienti, il 61% dei quali erano donne. L'età mediana all'esordio dell'UNI era di 39,75±15 anni, mentre al primo referral reumatologico i pazienti avevano 45±14 anni senza differenze di genere. Il dolore articolare era il motivo principale del referral (72%) mentre l'uveite stessa rappresentava il 23% dei casi. L'uveite anteriore (AU) si è verificata nel 72% dei pazienti mentre la posteriore (PU) nel 26%; l'uveite intermedia (IU) e la panuveite (PanU) erano casi singoli. Il decorso prevalente è stato acuto (55%) seguito da ricorrente (35%) e cronico (10%); entrambi gli occhi sono stati coinvolti in 43 pazienti. Quasi la metà delle UNI era associata a spondiloartriti, inclusa IBD-SpA (20%), spondilite anchilosante (AS, 17%) e artrite psoriasica (11%). La malattia di Behçet (BD) e l'artrite reumatoide (RA) sono state diagnosticate nel 14% e nel 10% dei casi. Una maggiore prevalenza di UNI associate a IBD e AS si è verificata nei maschi ($p<0,01$ e $p<0,05$, rispettivamente). Un terzo dei pazienti è risultato positivo al test HLA-B27 (34,67%): tali pazienti presentavano una maggiore prevalenza di coinvolgimento unilaterale ($p=0,09$) e decorso acuto ($p=0,02$). AS era principalmente diagnosticata nei pazienti B27+ ($p<0,00001$), mentre IBD-SpA e BD nei B27- ($p=0,09$ e $p=0,04$, rispettivamente). I singoli casi di IU e PanU erano entrambi UNI idiopatiche B27-. All'insorgenza dell'UNI, il 68% dei pazienti non era in terapia sistemica, i restanti casi erano in trattamento con csDMARDs (23%) e con bDMARDs (9%). Durante il follow-up reumatologico, l'82% dei pazienti ha cambiato terapia: i csDMARDs sono stati aggiunti nel 42,3% dei pazienti mentre i bDMARDs nel 35,5% (inclusi 8 casi di switch). All'ultimo follow-up (tempo medio 33±28 mesi), l'86% dei pazienti aveva raggiunto la remissione dell'UNI mentre il 14% manifestava una recidiva di uveite attiva.

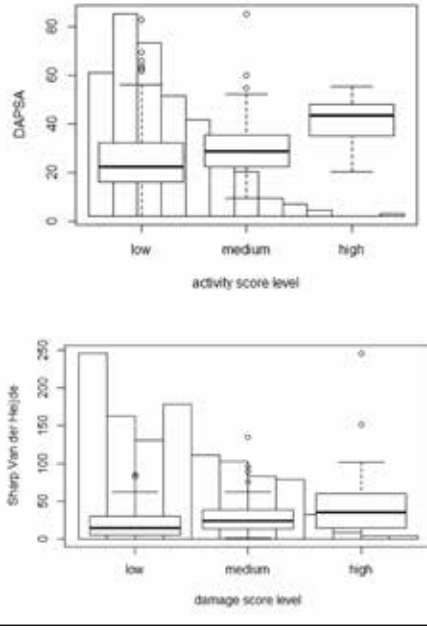
Conclusioni. I risultati del nostro studio descrivono le caratteristiche cliniche di UNI in un singolo centro reumatologico e testimoniano che il referral reumatologico potrebbe avere un impatto significativo sulle strategie di trattamento e sull'evoluzione clinica delle UNI.

CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC PREDICTORS OF MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM THE UPSTREAM (ULTRASOUND IN PSORIATIC ARTHRITIS TREATMENT) STUDY

PIGA M. [1], ZABOTTI A. [2], CANZONI M. [3], ZANETTI A. [5], BOFFINI N. [4], PICERNO V. [6], ZANFRAMUNDO G. [7], SILVAGNI E. [8], GIOVANNINI I. [2], RAFFEINER B. [9], PARISI S. [10], BORTOLUZZI A. [8], SAKELLARIOU G. [11], DE LUCIA O. [12], FIGUS F. [13], IDOLAZZI L. [14], LORENZIN M. [15], ZANDONELLA CALLEGHER S. [16], CAULI A. [1], CARRARA G. [5], SCIRÈ C.A. [5], IAGNOCCO A. [13]

*[1]Università di Cagliari; [2]University of Udine, Rheumatology Clinic, Santa Maria della Misericordia Hospital ~ Udine; [3]4Local Health Unit (ASL) Rome-1, Rome-4 and Viterbo, Rheumatologist Outpatient Specialist, Roma; [4]IRCCS Ospedale S. Raffaele, UNIRAR department, Milano; [5]Italian Society for Rheumatology, Epidemiology Research Unit, Milano; [6]Azienda Ospedaliera San Carlo, Dipartimento internistico, Potenza; [7]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Pavia, [8]University of Ferrara, Department of Medical Sciences, **Cona**; [9]Central Hospital of Bolzano, Rheumatology Unit, Bolzano; [10]O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Rheumatology Unit, Torino; [11]Scientific Clinical Institutes Maugeri IRCCS, Department of General Medicine, Pavia; [12]ASST Centro Ortopedico Traumatologico G. Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, Milano; [13]Academic Rheumatology Centre, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Torin; [14]University of Verona, Department of Medicine - Verona; [15]Department of Medicine DIMED, Padova; [16]University of Udine*

Background. The UPSTREAM (NCT03330769) is a 24-month multi-center prospective cohort study that aims to evaluate the additional value of ultrasound (US) over the clinical examination as a predictive tool in patients with Psoriatic Arthritis (PsA) (1). Using the UPSTREAM database, an US activity score and an US damage score were developed and preliminarily validated (2).



Features	Values
Age, mean(SD)	52.3 (12.9)
Gender (F), n(%)	108 (49.8%)
BMI, mean(SD)	26.4 (4.2)
Disease duration, median(IQR)	3.7 (1.2 - 9.8)
HAQ, median(IQR)	0.8 (0.4 - 1.2)
TJC, median(IQR)	6 (3.5 - 12.5)
SJC, median(IQR)	3 (2 - 5)
PtGA, median(IQR)	65 (50 - 80)
VAS pain, median(IQR)	67 (43 - 80)
PSAID-12, median(IQR)	44 (27 - 62)
LEI > 0, n(%)	82 (37.4%)
Dactylitis, n(%)	45 (20.5%)
BSA>3%, n(%)	28 (12.8%)
PCR, median(IQR)	0.1 (0 - 0.5)
csDMARD monotherapy, (%)	105 (47.9%)
bDMARD, n(%)	86 (39.3%)
Drug changes during follow-up, n(%)	26 (11.9%)
US activity score, median(IQR)	1.3 (0.7 - 2.2)
US damage score, median(IQR)	1.6 (0.6 - 2.6)
6-month outcomes	
MDA 6-month, n(%)	69 (31.5%)
DAPSA baseline, median (IQR)	24 (16.5 - 32.9)
DAPSA 6-month, median (IQR)	10.1 (5.1 - 20.4)

Objectives. To test the sensitivity to change of the newly developed US activity and US damage scores and evaluate their added value in predicting MDA at six months in patients with PsA and clinically active joint disease starting a new course of therapy.

Methods. Adult patients classified with PsA according to CASPAR criteria and starting a new course of therapy for the clinically active peripheral joint disease were eligible. Being in MDA at baseline was an exclusion criterion. Baseline, 3-month and 6-month follow-up visits will entail a physical and US examination and a full clinical and patient-reported outcomes assessment (1). Moreover, ongoing medications, safety, and efficacy blood tests (e.g., ESR, CRP) were obtained. Finally, the US activity and US damage scores were calculated according to the previous description (2).

Univariate and multivariate analysis (with stepwise variable selection) was performed to identify independent predicting factors for MDA attainment at a 6-month follow-up. Odd-ratio (OR) with 95% confidence interval was calculated. P values <0.05 were considered significant.

Results. Between February 2017 and May 2020, 219 PsA patients (108 female), with a mean (SD) age of 52.3 (12.9), were enrolled in 19 centers (Table I), and 69 of them (31.5%) were on MDA after 6-month. The distribution of baseline US scores according to DAPSA and modified Sharp Van der Heijde scores are reported in figure 1. Patients who reached MDA at follow-up showed a significantly higher (OR 0.66; 95%CI 0.48-0.90; p=0.009) median decrease in the US activity score compared to patients who did not achieve MDA (-0.72 (IQR -1.40; -0.31) vs. -0.44 (IQR -1.11; -0.01)]. No significant changes in the US damage score were observed. At univariate analysis older age (OR 0.97; p=0.007), female gender (OR 0.46; p=0.010), HAQ score (OR=0.33; p<0.001), TJC (OR 0.92; p=0.002), SJC (OR 0.91; p=0.039), PtGA (OR 0.98; p=0.006), PSAID-12 (OR 0.96; p<0.001), US activity score (OR 0.46; p=0.011) and US damage score (OR 0.72; p=0.011) were negatively associated with the attainment of MDA at 6-month. However, only the PSAID-12 (OR 0.97; p<0.001) showed an independent association with MDA attainment at multivariate analysis, and no significant predictive effect of baseline US activity and US damage scores were found, even when analyzed in the subset of PsA patients with asymmetric oligoarthritis (n=114) and symmetric polyarthritis (n=92).

Conclusions. The newly developed US activity score was proved sensitive to change in 6 months follow-up, as well as the US damage score, was not predictive of MDA attainment. PSAID-12 was the only independent predicting factor for MDA attainment at six months in the UPSTREAM cohort.

REFERENCES

1. Canzoni M, et al. BMJ Open. 2018.
2. Zabotti A, et al. Ann Rheum Dis 2021.

COMUNICAZIONI ORALI
VERSO EULAR (II)

Moderatori: M. Gerosa (Milano), *C. Perricone* (Perugia)

ARE GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS AND NUTRITIONAL STATUS CORRELATED IN SYSTEMIC SCLEROSIS? A SINGLE-CENTER EXPERIENCE DRIVEN BY BIOELECTRICAL IMPEDANCE VECTOR ANALYSIS

G. De Mattia, M. Mosca, A. Della Rossa, M. Di Battista, A. Rossi, M. Da Rio
Pisa

AUTOREACTIVE PROTEINASE 3-SPECIFIC PLASMABLASTS AFTER B CELL DEPLETION WITH RITUXIMAB AND RELAPSE PREDICTION IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

A. Berti[1], S. Hillion[2], D. Cornec[2], J.O. Pers[2], U. Specks[3], F. Fervenza[3], T. Peikert[3], E. Carmona[3], M. Casal Moura[3], A. Hummel[3], C.G.M. Kallenberg[4], C. Langford[5], P. Merkel[6], P. Monach[7], P. Seo[8], R. Spiera[9], P. Brunetta[10], E.W. St Clair[11], K. Harris[10], J. Stone[7], G. Grandi[1]
[1]Trento, [2]Brest - FR, [3]Rochester - USA, [4]Groningen - NL, [5]Cleveland - USA, [6]Philadelphia - USA, [7]Boston - USA, [8]Baltimora - USA, [9]New York - USA, [10]San Francisco - USA, [11]Durham - USA

SINGLE-CELL RNA SEQUENCING OF SYNOVIAL TISSUE-DERIVED MYELOID CELLS IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS ACROSS DISEASE PHASES

D. Bruno[1], A. Elmesmari[2], M. Kurowska-Stolarska[2], D. Somma[2], B. Tolusso[3], C. Di Mario[3], L. Petricca[3], L.A. Coletto[3], G. Peluso[3], M.R. Gigante[3], S. Perniola[3], A. Paglionico[3], S. Alivernini[3], V. Varriano[3], M.A. D'Agostino[3], E. Gremese[3]
[1]Verona, [2]Glasgow - UK, [3]Roma

PAIN CATASTROPHIZING SUBDOMAINS AFFECT DISEASE SEVERITY AND PRESENTEEISM IN FIBROMYALGIA PATIENTS

F. Salaffi, S. Farah, C. Mariani, M. Di Carlo
Jesi, AN

ARE GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS AND NUTRITIONAL STATUS CORRELATED IN SYSTEMIC SCLEROSIS? A SINGLE-CENTER EXPERIENCE DRIVEN BY BIOELECTRICAL IMPEDANCE VECTOR ANALYSIS

DE MATTIA G., DI BATTISTA M., DA RIO M., ROSSI A., DELLA ROSSA A., MOSCA M.

Università di Pisa - U.O. Reumatologia - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Background and Objectives. Malnutrition is reported in 10% to 50% of patients with systemic sclerosis (SSc) and represents a cause of mortality; however, it remains one of the least understood aspects of this disease. The aims of this study were to analyze the dietary habits and nutritional status of a cohort of SSc patients; to assess the prevalence of malnutrition in the selected population through Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA); and to investigate a possible correlation among nutritional phenotypes, SSc-related gastrointestinal (GI) manifestations, and BIVA-related parameters.

Materials and Methods. We collected data on the clinical features of consecutive SSc patients who completed a 24-hour dietary recall (24HR) questionnaire. Each subject then underwent BIVA, which provided the following parameters: phase angle (PhA), total body water, body cell mass (BCM), basal metabolic rate, fat mass, and fat-free mass. BCM was used to provide an estimate of the Creatinine-Height Index, regarded as one of the most sensitive tools to detect malnutrition. Nutritional adequacy was defined as a protein intake of >0.9 grams per kg of body mass and/or a caloric intake greater than the estimated total daily energy expenditure. Statistical significance was reached with p-values equal to or less than 0.05.

Results. A total of 32 female SSc patients, with a mean age of 63.3+/-13 years, participated in our study. BIVA revealed that 14 patients (43.8%) were malnourished; in 10 of such cases, malnutrition was moderate or severe. According to the Body Mass Index (BMI) scoring system, 15 patients (46.9%) were either overweight (n=7, 21.9%) or obese (n=8, 25%); none of our patients

Table I - Clinical and nutritional characteristics of a 32 female SSc patients.

	Mean ± SD or *n* (%)
Age (years)	63.3 ± 13
BMI (kg/m^2)	25.84 ± 4.63
Weight (kg)	63.2 ± 10.46
Height (m)	1.57 ± 0.057
Nutritional phenotype	
Underweight[1]	0 (0)
Normal[2]	17 (53.1)
Overweight[3]	7 (21.9)
Obese[4]	8 (25)
Malnutrition	
No	18 (56.2)
Yes	14 (43.8)
Degree of malnutrition	
Mild	4 (28.6)
Moderate	5 (35.7)
Severe	5 (35.7)
Gastrointestinal manifestations	
Microstomia	7 (21.9)
Xerostomia	22 (68.8)
Dysphagia	15 (46.9)
Gastroesophageal Reflux	20 (62.5)
Early satiety/Abdominal distention	11 (34.4)
Diarrhea	11 (34.4)
Fecal Incontinence	8 (25)
Constipation	16 (50)
Dietary daily intake (kcal)	1493.9 ± 250.17
Estimated TDEE (kcal)	1827.5 ± 137.07
Protein intake (grams/kg body mass)	0.93 ± 0.23
PhA (degrees)	4.03 ± 1
BCM (kg/m)	10.96 ± 2.44
BMR (Joule per hour per kg body mass)	1218.38 ± 89.86
FFM (kg/m)	26.7 ± 2.01
FM (kg/m)	14 ± 6.07
TBW (L/m)	20.63 ± 1.86

Note 1: BMI <18.5 kg/m^2
Note 2: BMI 18.5–24.9 kg/m^2
Note 3: BMI 25–29.9 kg/m^2
Note 4: BMI ≥30 kg/m^2

Legend

SSc: Systemic sclerosis
BMI: Body mass index
TDEE: Total dietary energy expenditure
PhA: Phase angle
BCM: Body cell mass
SD: Standard deviation
FFM: Fat–free mass
FM: Fat mass
TBW: Total body water

were underweight. The presence of malnutrition was not related to BMI, whereas it was significantly associated with lower values of BCM ($p<0.001$) and PhA ($p<0.001$); the latter proved efficient at distinguishing the various degrees of malnutrition ($p<0.001$). Protein intake estimated from the 24HR questionnaires was insufficient in 12 cases (37.5%), and an inadequate dietary caloric intake was detected in 50% of the patients. These findings were significantly associated with the presence of microstomia ($p=0.036$) and xerostomia ($p=0.027$), respectively. None of the SSc-related GI symptoms that were evaluated (i.e., xerostomia, microstomia, dysphagia, gastroesophageal reflux, early satiety, diarrhea, fecal incontinence, and constipation) were significantly related to malnutrition, BMI, or BIVA-related parameters.

Conclusions. Malnutrition is a frequent yet underinvestigated complication in SSc. BMI alone is not reliable for the detection of malnutrition, which can also affect overweight and obese SSc patients. BIVA is a cost-effective, non-invasive, and sensitive technique for the assessment of the nutritional status of SSc patients and, when present, of the severity of malnutrition; thus, it would be worthwhile to implement in routine clinical practice. It should be noted that in this study, the nutritional adequacy in SSc patients was negatively affected by oral manifestations, specifically microstomia and xerostomia, which may hinder mastication and alter dietary habits.

AUTOREACTIVE PROTEINASE 3-SPECIFIC PLASMABLASTS AFTER B CELL DEPLETION WITH RITUXIMAB AND RELAPSE PREDICTION IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

BERTI A. [1], HILLION S. [2], CASAL MOURA M. [3], HUMMEL A. [3], CARMONA E. [3], PEIKERT T. [3], FERVENZA F. [3], KALLENBERG C.G. [4], LANGFORD C. [5], MERKEL P. [6], MONACH P. [7], SEO P. [8], SPIERA R. [9], BRUNETTA P. [10], ST CLAIR E.W. [11], HARRIS K. [12], JOHN S. [13], GRANDI G. [14], PERS J. [2], SPECKS U. [3], CORNEC D. [2]

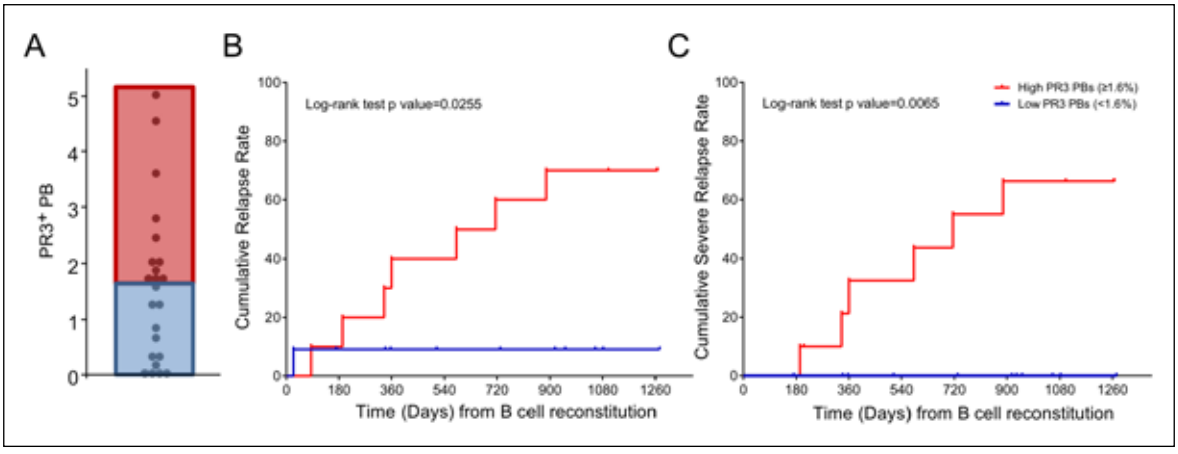
[1]Reumatologia APSS Trento; [2]CHU Brest, France; [3]Mayo Clinic, Rochester MN; [4]University of Groningen, Groningen, Netherlands; [5]Cleveland Clinic, Cleveland, United States of America; [6]Penn University, Philadelphia, United States of America; [7]Boston University, Boston, United States of America; [8]Johns Hopkins University, Baltimora, United States of America; [9]Weill Cornell Medical College, Hospital for Special Surgery, New York, United States of America; [10]Genentech, Inc., South San Francisco, United States of America; [11]Duke University, Durham, United States of America: [12]Immuno-tolerance Network, San Francisco, United States of America; [13]Harvard University, Boston, Massachusetts, United States of America; [14]Department of CIBIO, Trento

Objectives. Autoreactive B cells are responsible for ANCA production in ANCA-associated vasculitis (AAV). Rituximab depletes circulating B cells including the autoreactive ones. We aimed to evaluate changes and associations with relapse of the circulating autoreactive PR3+ B cell pool following therapeutic B cell depletion in AAV.

Material and Methods: Sequential flow-cytometry was performed on 148 samples of peripheral blood mononuclear cells from 23 patients with severe proteinase-3 (PR3)-ANCA+ AAV treated with rituximab for remission-induction and monitored off-therapy during long-term follow-up in a prospective clinical trial. PR3 was used as ligand to target autoreactive B cells (PR3+ B cells). B cell recurrence was considered to occur at the time of the first blood sample with ≥10 B cells/μL after rituximab.

Results. All the patients enrolled achieved complete remission with rituximab and were off immunosuppressive therapy (glucocorticoid) before month 6. All the patients depleted B cells after rituximab, but in 2 patients (one that relapsed during follow-up, one in long term remission) already have detectable B cells at month 6. The range in which B cell returned for this cohort (the biological timepoint defined "B cell recurrence") was between month 6 and month 24.

At B cell recurrence, autoreactive PR3+ B cell frequency among B cells was higher than at baseline



(p<0.01). Frequencies of transitional and naïve subsets were higher, while memory subsets were lower at B cell recurrence than at baseline within both autoreactive and total B cells (p<0.001 all comparisons).

At B cell recurrence, frequencies of B cells and subsets did not differ between relapsers and non-relapsers. In contrast, within the autoreactive PR3+ B cell pool, only the frequency of PR3+ plasmablasts (CD19+CD27+CD38+PR3+) was higher in relapsers (median [25-75%IQR]; 1.95% [1.315-3.845] vs 0.84% [0.05-1.66], p=0.022) and severe relapsers vs non-severe relapsers (2.165% [1.66-4.315] vs 0.84% [0.1-1.74], p=0.015).

Time-to-relapse and time-to severe-relapse were significantly shorter in patients with circulating PR3+ plasmablasts higher than the median value of the cohort at B cell reconstitution (1.6%, PR3+PB in Figure A; cumulative rate for relapse and severe-relapse represented in Figure B-C). In addition, levels of PR3+ plasmablasts higher than baseline were more likely to be found in patients who relapsed within the following 12 months compared to non-relapsers (p<0.05).

Conclusions. The composition of autoreactive PR3+ B cell pool varies significantly following treatment of AAV with rituximab, and an early enrichment of plasmablasts within the autoreactive PR3+ pool is associated with future relapses.

SINGLE-CELL RNA SEQUENCING OF SYNOVIAL TISSUE-DERIVED MYELOID CELLS IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS ACROSS DISEASE PHASES.

BRUNO D. [1], SOMMA D. [2], TOLUSSO B. [3], DI MARIO C. [3], COLETTO L.A. [4], ELMESMARI A. [2], GIGANTE M.R. [4], PETRICCA L. [4], PERNIOLA S. [5], PAGLIONICO A. [5], VARRIANO V. [6], PELUSO G. [4], D'AGOSTINO M.A. [6], GREMESE E. [6], KUROWSKA-STOLARSKA M. [2], ALIVERNINI S. [6]

[1]Department of Medicine - Università degli Studi di Verona; [2]Research into Inflammatory Arthritis Centre Versus Arthritis (RACE) - University of Glasgow, United Kingdom; [3]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [4]Division of Rheumatology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [5]Division of Clinical Immunology - Fondazione Policlinico Universitario, Rome; [6]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. Single cell technologies (scRNAseq) are increasingly applied in rheumatology to identify key cellular phenotypes that drive disease pathogenesis, enabling to deconvolute cellular heterogeneity within tissues. We recently mapped synovial tissue (ST) resident macrophages across Rheumatoid Arthritis (RA) trajectory identifying distinct myeloid clusters with unique pro-inflammatory or homeostatic properties (1).

Objective. To investigate synovitis heterogeneity at single-cell resolution in terms of myeloid cells enrichment and distribution across different disease phases on ST samples obtained from US-guided biopsies in a bio-samples dataset of patients with Psoriatic Arthritis (PsA).

Methods. 17 patients fulfilling the CASPAR criteria for PsA underwent US-guided ST biopsy and were included. At baseline, patients were categorized based on their disease phase: n=4 naïve to DMARDs; n=3 resistant to c-DMARDs; n=5 resistant to b-DMARDs; n=2 Difficult to treat and n=3 in sustained clinical and US remission or in low disease activity (LDA) state (DAPSA ≤4 or among 4-14, respectively). All ST specimens were processed for phenotyping and sorting. FACS antibodies CD45 and PDPN were used to confirm the presence of immune cells and fibroblasts in each sample. Alive cells were sorted and loaded onto a Chromium Controller (10x Genomics) for single-cell partitioning, followed by library preparation according to the Chromium Next GEM Single Cell 3′ Reagent Kits v3.1 (Dual Index) protocol. Single-cell libraries were sequenced on the Illumina HiSeq 4000 system to a minimum depth of 20,000 reads per cell.

Results. After standard data processing and quality control procedures, we obtained transcriptomic profiles for 16701 synovial tissue-derived cells. For analysis of ST myeloid compartment only, 10194 cells were computationally isolated with the subset function from other cell types based on expression of CD14, MARCO, LYZ, CD11b and CD64. We identified 10 different myeloid subclusters from the scRNA-seq profiles using SCTransform integration, 2 clusters belonging to lining layer, and 8 sublining clusters, named after main differentially expressed (DE) genes (adjusted P <0.05 by Bonferroni correction and multiple test correction, multiplied by number of tests). Each cell type group is present across all disease conditions but differences in relative proportions were detected. In particular, ST of patients with active PsA resistant to pharmacological treatment was significantly enriched of lining layer TREM-2posSLAMF7posSPP1pos and sublining CXCL-2posCXCL3posSPP1pos myeloid clusters compared to patients who achieved Remission/LDA status. (p<0.001 for both).

Conclusion. Relative proportion levels may indicate recruitment and differentiation of distinct myeloid clusters to different ST layers in PsA, important for local pathogenesis, and informing about disease trajectory within novel individual personalized algorithms.

REFERENCE

1. Alivernini S, et al. Nat Med. 2020.

PAIN CATASTROPHIZING SUBDOMAINS AFFECT DISEASE SEVERITY AND PRESENTEEISM IN FIBROMYALGIA PATIENTS

SALAFFI F., FARAH S., MARIANI C., DI CARLO M.

Clinica Reumatologica, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Ospedale "Carlo Urbani" Jesi, Ancona

Objectives. Patients with fibromyalgia (FM) experience a decline in health-related quality of life, which is associated with increased illness severity and impairment of work abilities. Catastrophizing emerges as a highly accurate predictor and correlate of poor pain experience. The purpose of this cross-sectional study is to investigate the mediating role of pain catastrophizing subdomains in unfavorable relationships with disease severity levels and work productivity loss due to presenteeism in women with FM, with the goal of identifying potential new targets for preventive interventions.

Method. The study used a cross-sectional design and had 232 female patients with FM. American College of Rheumatology (ACR) criteria for diagnosing FM from 2016 were used to confirm the diagnosis. All patients filled out the revised version of the Fibromyalgia-Impact Questionnaire (FIQR), an assessment and evaluation tool that measures FM patient status, progress, and outcomes. The Pain catastrophizing scale (PCS) was used to measure chronic pain catastrophizing tendencies, and the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire-FM (WPAI-FM) was employed to evaluate patients' employment status. FM patients were grouped into categories, based on their FIQR total score. Logistic regression and receiver operating characteristics (ROC) curve analysis were used to find out which factors were most likely to be linked to presenteeism. The ROC curve analysis used presenteeism as a categorical predictor external variable.

Results. In all, the patients' ages ranged from 1 to 20 years, with a disease duration of 5.11 (SD 6.0) years. The PCS score was ≥30 in 14/232 patients (26%). 148 of 232 FM patients (63.8%) were em-

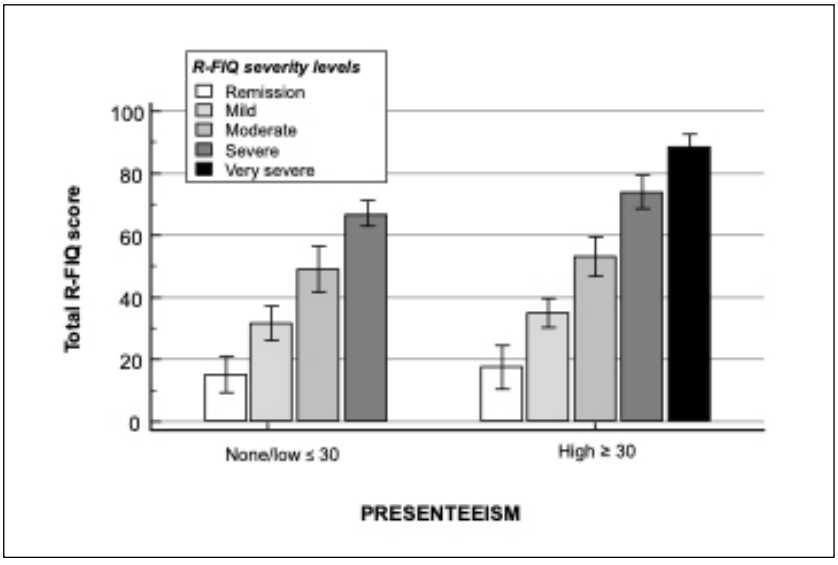


Figure 1 - Presentism rates different levels of disease severity assessed by R-FIQ.

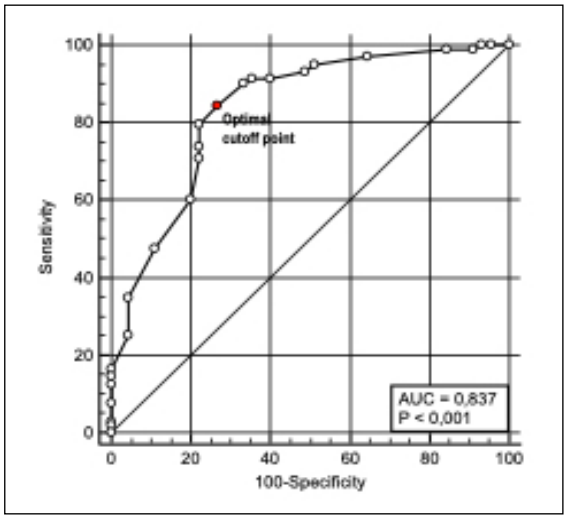


Figure 2 - Receiver operating characteristic curve of the pain catastrophizing helplessness scale for estimating the presence of presenteeism. The area under the curve value is 0.837 (95% confidence interval 0.767 to 0892).

ployed at the time of the evaluation. 88 patients (59.5%) worked full-time, while 60 (40.5%) worked part-time. The sample's overall productivity loss was 48.8%. The majority of respondents (74.5%) reported a high degree of presenteeism with an average level of 69.8%. On the other hand, absenteeism was uncommon, with just 3.1% of respondents reporting it. The overall sample's average level of absenteeism during the previous seven days was 11.6%. On average, among 148 workers, 14% had remission FM, 26% mild FM, 33% moderate FM, 28% severe FM, and 7% extremely severe FM. Presenteeism was associated with increased disease severity and decreased job productivity in FM (Fig. 1). The pain catastrophizing scale helplessness domain score (odds ratio: 1.18, 95% CI:1.06-1.31) with an estimated value of 10 points was the factor most substantially associated with presenteeism (Fig. 2).

Conclusions. Pain catastrophizing helplessness domain score was the factor most significantly associated with the presence of presenteeism-related productivity loss in FM patients. Overall, our findings have implications for health policy and emphasize the significance of identifying high-risk FM patients by monitoring pain catastrophism as an indicator of presenteeism and severe disease.

COMUNICAZIONI ORALI

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: C. Alessandri (Roma), A. Alunno (L'Aquila)

STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA LA VARIANTE FUNZIONALE DEL GENE TNFSF13B E IL DECORSO CLINICO DI MALATTIA IN UNA COORT E MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

M.P. Pireddu, C. Murru, A. Cauli, M. Piga, A. Floris, E. Chessa, F. Cucca, A. Loi Zedda, M. Pitzalis
Cagliari

APPLICAZIONE DEL LUPUS COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON MALATTIA DI RECENTE INSORGENZA AFFERENTI AL EARLY LUPUS PROJECT

F. Ceccarelli[1], F.R. Spinelli[1], F. Conti[1], A. Cauli[2], M. Piga[2], I. Prevete[1], G.D. Sebastiani[1], F. Iannone[3], L. Coladonato[3], M. Mosca[4], C. Tani[4], A. Doria[6], L. Iaccarino[5], F. Franceschini[6], M. Fredi[6], A. Bortoluzzi[7], G. Marcello[7], M. Galeazzi[8], F. Bellisai[8], D. Rozza[9], C.A. Scirè[9], A. Zanetti[9], G. Carrara[9]
[1]Roma, [2]Cagliari, [3]Bari, [4]Pisa, [5]Padova, [6]Brescia, [7]Ferrara, [8]Siena, [9]Milano

PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND UP TO 40 YEARS OF FOLLOW-UP

N. Farina, A. Rahman, D. Isenberg, S.M. Pinto, D. Garelick, J. Webster, W. Luo
London - UK

DIFFERENTIAL EXPRESSION OF TYPE I INTERFERON STIMULATED GENES AMONG ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME PATIENTS

I. Cecchi[1], S. Baldovino[1], M. Radin[1], D. Roccatello[1], S. Sciascia[1], E. Menegatti[1], E. Rubini[1], S.G. Foddai[1], A. Barinotti[1], J. Rodríguez-Carrio[2], A. Suárez[2]
[1]Torino, [2]Oviedo - ES

RELATIONSHIP BETWEEN GENDER DIFFERENCES AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

S. Mancuso, F. Conti, S. Truglia, L. Rapino, G. Riitano, S. Colafrancesco, F. Ceccarelli, C. Alessandri, A. Longo, R. Misasi, S. Recalchi, V. Manganelli, A. Capozzi, T. Garofalo, M. Sorice
Roma

IL RUOLO PROGNOSTICO DELLA RE-BIOPSIA RENALE NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI PROGRESSIONE A INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE IN PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA ATTIVA. DATI REAL-LIFE DA UNO STUDIO MULTICENTRICO.

M. Gasparotto[1], L. Iaccarino[1], A. Doria[1], M. Gatto[1], R.A. Sinico[2], G. Moroni[2]
[1]Padova, [2]Milano

STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA LA VARIANTE FUNZIONALE DEL GENE TNFSF13B E IL DECORSO CLINICO DI MALATTIA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PIREDDU M.P. [1], MURRU C. [1], LOI ZEDDA A. [2], PITZALIS M. [2], FLORIS A. [1], CHESSA E. [1], CUCCA F. [2], PIGA M. [1], CAULI A. [1]

[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia A.O.U. Policlinico di Monserrato, Cagliari; [2]Istituto Ricerca Genetica Biomedica CNR Monserrato, Cagliari

Scopo dello Studio. La remissione o la bassa attività di malattia e la prevenzione dei flare sono i principali obiettivi del trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Recentemente è stata identificata una variante funzionale del gene TNFSF13B (BAFFvar) che associa con aumento del BAFF solubile, della produzione di autoanticorpi, e del rischio di sviluppare il LES (1). Lo scopo del presente studio è valutare l'associazione della BAFFvar con il rischio di flare ed il raggiungimento della Clinical Remission-50 (CR-50) o del Lupus Low Disease Activity State-50 (LLDAS-50) in pazienti affetti da LES.

Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES, reclutati sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

a) diagnosi in accordo con i criteri ACR/EULAR 2019 e/o SLICC 2012 e/o ACR 1997;
b) valutazione in almeno 3 visite consecutive (almeno 2 visite in 12 mesi);
c) genotipizzazione per la BAFFvar;
d) valutazione del danno d'organo mediante lo SLICC/ACR damage index (SDI).

I criteri per la definizione della CR-50 e del LLDAS-50 sono riportati in tabella I. Modelli di regressione multipla corretti per numero di visite, genere, età, sono stati costruiti per analizzare la correlazione tra BAFFvar (etero o omozigosi) e occorrenza di flare definito come modifica di terapia per riacutizzazione di malattia, CR-50 e LLDAS-50.

Tabella I - Definizione di LLDAS e CR.
c-SLEDAI-2K esclude la sierologia (antidsDNA, C3 e C4). PGA (Physician Global Assessment) scale 0-3.

LLDAS-50 (= nel 50% delle visite)	CR-50 (= nel 50% delle visite)
➢ SLEDAI-2K ≤4 • Assenza di coinvolgimento organi maggiori • Assenza di manifestazioni di attività di malattia	➢ cSLEDAI-2k = 0
➢ PGA ≤ 1	➢ PGA ≤ 0,5
➢ PDN ≤ 7.5 mg/die	➢ PDN ≤ 5 mg/die
➢ Dose stabile della terapia di fondo (AML, ISS, Biologici)	➢ Dose stabile della terapia di fondo (AML, ISS, Biologici)

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 190 pazienti, dei quali 181 (95%) erano di sesso femminile, con età alla diagnosi e durata di malattia media (±DS) di, rispettivamente, 41.3 (±15.0) e 5.4 (±6.9) anni. Il numero medio di visite per paziente era di 18 (±8) con un intervallo temporale medio di 6.1 (±1.5) mesi. La frequenza fenotipica della BAFFvar è stata di 58,4% (111) di cui il 10% in omozigosi. Il numero di pazienti con flare durante il follow-up è risultato pari a 134 (70.5%), di cui 62 (32.6%) hanno avuto almeno 2 flare. La prevalenza di CR-50 è risultata del 52.1%, mentre la prevalenza di LLDAS-50 pari al 76.8%. La presenza di BAFFvar si associava indipendentemente al rischio di flare (OR 2.2; 95%CI 1.2-4.4; p=0.018), ma non mostrava alcuna associazione con il raggiungimento della CR-50 o della LLDAS-50.
La media dello SDI score a fine follow-up era 1.3 (1.6). Una maggiore percentuale di visite sia in CR (B -0.577, p 0.015) che in LLDAS (B -0.571, p<0.034) si è dimostrata significativamente associata ad un minor accumulo di danno d'organo. Correggendo i modelli di regressione multipla per il numero di flares registrati in ciascun paziente, questi ultimi hanno dimostrato un'associazione significativa all'accumulo di danno (p <0.0001), celando l'effetto protettivo di CR e LLDAS.
Conclusioni. La BAFFvar si associa ad un aumentato rischio di flare nei pazienti con LES, ma non si associa negativamente al raggiungimento di CR-50 o LLDAS-50. Il numero di flare è risultato il principale determinante dello sviluppo di danno d'organo in questa coorte. Ulteriori studi sono in atto per determinare la personalizzazione del trattamento con farmaco belimumab in pazienti con BAFFvar.

BIBLIOGRAFIA

1. Steri M, et al. NEJM 2017.

APPLICAZIONE DEL LUPUS COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON MALATTIA DI RECENTE INSORGENZA AFFERENTI AL EARLY LUPUS PROJECT

CECCARELLI F. [1], PIGA M. [2], SEBASTIANI G.D. [3], CAULI A. [2], PREVETE I. [3], IANNONE F. [4], COLADONATO L. [4], MOSCA M. [5], TANI C. [5], DORIA A. [6], IACCARINO L. [6], FRANCESCHINI F. [7], FREDI M. [7], MARCELLO G. [8], BORTOLUZZI A. [8], SPINELLI F.R. [1], GALEAZZI M. [9], BELLISAI F. [9], ROZZA D. [10], ZANETTI A. [10], CARRARA G. [10], SCIRÈ C.A. [10], CONTI F. [1]

[1]Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]Rheumatology Unit, University of Cagliari and A.O.U. University Clinic, Cagliari; [3]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; [4]Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianto di Organi - Sezione di Reumatologia, Università di Bari; [5]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [6]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padova; [7]U.O.C. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; [8]U.O.C. e Sezione di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara; [9]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [10]Società Italiana di Reumatologia, Unità Epidemiologica, Milano

Scopo dello Studio. L'attività di malattia rappresenta certamente il driver principale nello sviluppo del danno cronico nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Tuttavia è ormai noto che altri fattori possano concorrere al determinismo del danno stesso, suggerendone quindi la possibile progressione anche in pazienti in remissione.

Il concetto di Comprehensive Disease Control (CDC) è stato introdotto in Artrite Reumatoide, sottolineando come il controllo della sintomatologia clinica debba essere associato all'inibizione del danno strutturale. Recentemente il concetto di CDC, che include il raggiungimento della remissione in assenza di progressione del danno, è stato applicato in una coorte di pazienti con LES (LupusCDC) con malattia di lunga durata. Nella presente analisi abbiamo valutato la prevalenza del LupusCDC in una coorte di pazienti affetti da LES con malattia di recente insorgenza.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati relativi ai pazienti inclusi nella coorte multicentrica dell'Early Lupus Project promosso dalla Società Italiana di Reumatologia. Trattasi di pazienti arruolati entro 12 mesi dalla classificazione di LES (criteri ACR 1997), valutati ogni 6 mesi. L'attività di malattia è stata valutata mediante indice ECLAM, la presenza del danno mediante SDI.

Ad ogni time point disponibile è stata valutata la presenza di una condizione di remissione definita come:

- Remissione Completa in GC (GCon): ECLAM=0, terapia con antimalarici e/o immunosoppressori, PDN ≤5mg/die;
- Remissione Completa senza GC (GCoff): ECLAM=0, terapia con antimalarici e/o immunosoppressori. Infine, è stata analizzata la presenza di uno stato di LupusCDC, definito come remissione in assenza di progressione del danno cronico. In dettaglio, sono state considerate due tipologie di LupusCDC: LupusCDC-GCon e LupusCDC-GCoff.

Risultati. La presente analisi include 239 pazienti [205F (86.5%); età media ±DS 45.8±14.6 anni] con un follow-up di 36 mesi. Durante tale periodo, il 33.08% della coorte raggiunge uno stato di LupusCDC-GCon in almeno una valutazione, mentre per il 12.03% si registra il LupusCDC-GCoff. L'analisi univariata evidenzia l'associazione fra il mancato raggiungimento del Lupus CDC-GCon e la presenza di manifestazioni muscolo-scheletriche secondo i criteri ACR 1997 ($p<0.001$), manifestazioni renali e neuropsichiatriche in fase di attività come definito dall'indice BILAG ($p=0.01$, $p<0.001$, rispettivamente). L'analisi multivariata conferma tali risultati, evidenziando anche l'asso-

ciazione con la positività per anti-dsDNA all'arruolamento (p=0.032, HR 0.6).

Conclusioni. La presente analisi suggerisce il possibile raggiungimento di uno stato di CDC in pazienti con LES di recente insorgenza. In particolare, un terzo dei pazienti raggiunge uno stato di LupusCDC in trattamento con GC durante il follow-up di 36 mesi. Manifestazioni più severe di malattia, in particolare renali e neuropsichiatriche in fase di attività, rappresentano fattori di rischio per il mancato raggiungimento del nostro outcome. La prevalenza più bassa dello stato di Lupus CDC-GCoff è secondaria ad un basso tasso di sospensione del GC in una fase precoce di malattia.

PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND UP TO 40 YEARS OF FOLLOW-UP.

FARINA N., WEBSTER J., LUO W., GARELICK D., PINTO S.M., ISENBERG D., RAHMAN A.

Centre for Rheumatology Research, Division of Medicine, University College London, United Kingdom

Purpose. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is associated with an increased cardiovascular risk. Several traditional and disease-specific risk factors have been shown to correlate with the occurrence of cardiovascular events (CVE) in patients with SLE. However, results of previous studies are heterogeneous. The objective of this study was to evaluate the potential predictors of CVE in a large, ethnically diverse, monocentric cohort of patients with SLE and a long follow-up duration.

Table I - Descriptive comparative analysis of demographic and disease features between patients who had and patients who did not have a cardiovascular event. Continuous and categorial variables are reported as median (interquartile range) and absolute frequency (percentage), respectively. Age is expressed in years. adsDNA, anti-double-stranded DNA antibodies; aPL, antiphospholipid antibodies; CVE, cardiovascular event; SDI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index score; SLE, systemic lupus erythematosus.

Variables	All patients (n=419)	Patients who did not have CVE (n=348)	Patients who had CVE (n=71)	*p-value*
Age	31 (23-40)	30 (22-39)	33 (25-41)	0.076
Female sex	381 (91)	319 (92)	62 (87)	0.246
Caucasian ethnicity	239 (57)	192 (55)	47 (66)	0.087
Raised BMI	196 (47)	160 (46)	36 (51)	0.462
Ever smoker	123 (29)	98 (28)	25 (35)	0.240
Hypertension	145 (35)	117 (34)	28 (39)	0.306
Hypercholesterolemia	128 (31)	99 (28)	29 (41)	**0.035**
Diabetes	20 (5)	13 (4)	7 (10)	**0.027**
Lupus nephritis	142 (34)	115 (33)	27 (38)	0.428
adsDNA positivity	267 (64)	220 (53)	47 (66)	0.653
Decreased C3	191 (47)	157 (45)	34 (48)	0.714
aPL positivity	134 (32)	93 (27)	41 (58)	**<0.001**
Use of hydroxychloroquine	366 (87)	309 (89)	57 (80)	**0.049**
SDI	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	**0.001**

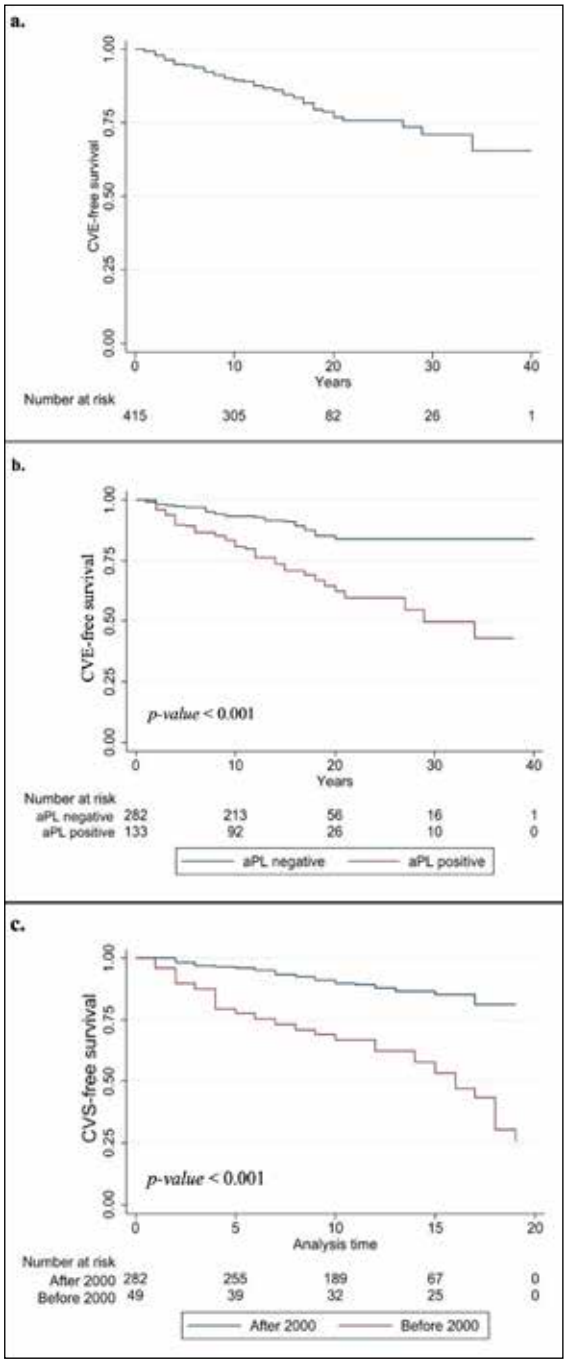


Figure 1 - Survival curves for cardiovascular events not grouped (a) and grouped according to the antiphospohlipid antibody status (b) and year of diagnosis (e) aPL, antiphospholipid andibodies; CVE, cardiovascular events.

Methods. Medical records of patients treated at the Lupus Clinic of our Hospital between 1979 and 2020 were reviewed. Data about CVE, traditional cardiovascular risk factors, demographic and disease features, and treatment history were collected. Univariable and multivariable inferential statistical analyses with ad-hoc proportional hazards models were performed to identify predictors of CVE.

Results. Four hundred nineteen patients were included in the study. Median follow-up duration was 13 (IQR 9-18) years, with a maximum of 40 years. Demographic and disease features, as well as prevalence of traditional cardiovascular risk factors are shown in Table I. Seventy-one (17%) patients had at least one CVE (the survival curve estimated with the Kaplan Meier method is shown in Figure 1a), whereas two different CVE were observed in nine (2%) cases. Forty (12%) patients had venous thrombosis, 26 (6%) had stroke, and 14 (3%) had coronary disease. Mean time to CVE was 14 (SD 8) years, and there was no significant difference among the three subgroups to this regard (p-value =0.141). Sequential univariable and multivariable analyses highlighted both antiphospholipid antibodies positivity (HR 3.022, 95% CI 1.826-5.001, p-value <0.001; Figure 1b shows the relevant survival curves) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index score (HR 1.911, 95% CI 1.145-2.190, p-value =0.013) as predictors of CVE. Further analyses showed that antiphospholipid antibodies were specifically associated with venous thromboembolic events (p-value <0.001) and cerebrovascular events (p-value =0.007), while coronary artery disease was only predicted by male sex (p-value =0.002). Dedicated subgroup regression models revealed that also the cumulative dose of glucocorticoids (HR per 1 gram 1.025, 95% CI 1.006-1.044, p-value =0.010) and a diagnosis of SLE before year 2,000 were associated with the occurrence of CVE (HR 4.389, 95% CI 2.644-7.283, p-value <0.001; Figure 1c shows the relevant survival curves).

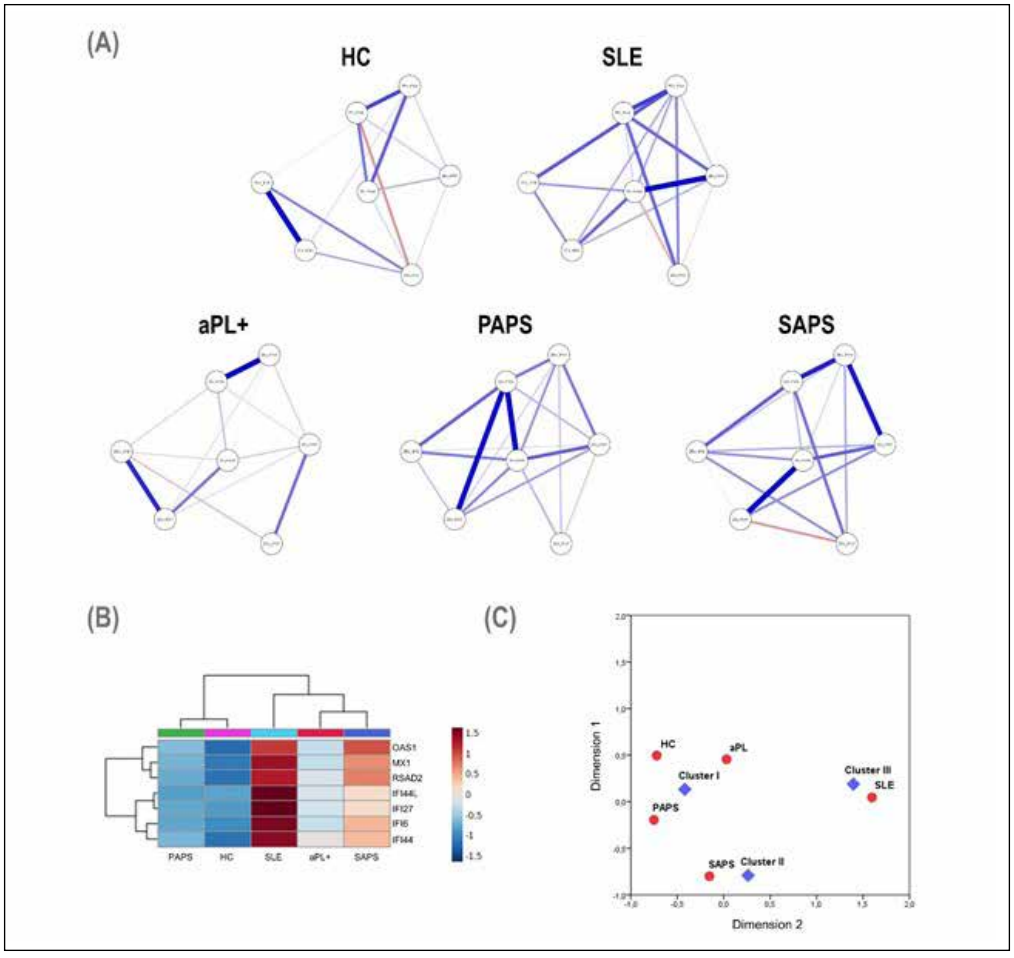
Conclusions. Cardiovascular disease is highly prevalent in patients with SLE and is strongly associated with anti-phospholipid antibodies positivity, glucocorticoid therapy, damage, and the year of diagnosis.

DIFFERENTIAL EXPRESSION OF TYPE I INTERFERON STIMULATED GENES AMONG ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME PATIENTS

CECCHI I. [1], RADIN M. [1], BARINOTTI A. [1], FODDAI S.G. [1], RUBINI E. [1], SUÁREZ A. [2], BALDOVINO S. [1], MENEGATTI E. [1], RODRÍGUEZ-CARRIO J. [2], SCIASCIA S. [1], ROCCATELLO D. [1]

[1]University of Turin; [2]University of Oviedo, Spain

Aim. At present, a limited number of evidences is available on the specific role of Type I Interferons (IFN) activation in antiphospholipid antibodies (aPL) positive patients, including aPL carriers, primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and APS subjects who presented with an associated autoimmune disease (secondary APS, SAPS), such as systemic lupus erythematosus (SLE).



The aim of this study was to evaluate the differential expression of IFN stimulated genes (ISG) among different subsets of aPL positive subjects.

Materials and Methods. A total of 112 patients attending the San Giovanni Bosco Hospital (Turin, Italy) were enrolled, including 31 PAPS, 25 SAPS, 27 SLE patients without aPL, 29 aPL carriers (mean age 48.3±13.3 years, 76% female). Nineteen subjects were also recruited as healthy controls (HCs). Gene expression was evaluated by RT-PCR for the following genes: IFI6, IFI44, IFI44L, MX1, IFI27, OAS1 and RSAD2. Normalized gene expression levels (Z-scores) were averaged into a global IFN signature (IFN score). Differences were measured by Kruskal-Wallis tests and associations among genes were studied by cluster and correspondence analyses. Correlations among genes were plotted by network analyses.

Results. An overall activation of ISG was noted across APS subsets, but differences were noted among genes. Whereas some ISG were already upregulated in the aPL positive group compared to HCs (IFI44, IFI44L, MX1, IFI27, OAS1 and RSAD2, all $p<0.050$), other ISG were only increased SLE (IFI6), MX1 differed between SLE and SAPS, and IFI27 and OAS1 showed differences between PAPS and SAPS. The composite IFN score revealed quantitative differences in the IFN pathway activation across APS subsets, being elevated in aPL carriers/PAPS groups compared to HCs (both $p<0.050$) and increasing in SAPS ($p<0.010$) and SLE ($p<0.001$) groups. Network analyses (Figure 1A) revealed qualitative differences in the gene-gene correlation networks:

i) weaker structures were found in HCs and aPL carriers, compared to stronger and higher-degree networks in SAPS and SLE groups; and
ii) the influence of each node was different across groups.

Unsupervised cluster analysis identified 3 clusters (I to III) based on ISG patterns (Figure 1B). Clusters usage differed among APS subsets, thus correlating clinical status (Figure 1C). Distinct groups of ISG positively correlate to aPS/PT IgG titre in aPL carriers and PAPS groups (all rho>0.500), whereas no associations were retrieved in SAPS or SLE. No associations with thrombotic events were observed, although IFN composite score and several ISG correlate with the number of thrombotic recurrences under anticoagulation (all rho>0.400).

Conclusions. An overall IFN pathway activation has been observed in aPL positive patients and across all APS subsets. Qualitative and quantitative differences across the APS spectrum can be identified, leading to the identification of distinct IFN signatures with different clinical value.

RELATIONSHIP BETWEEN GENDER DIFFERENCES AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

MANCUSO S. [1], TRUGLIA S. [1], CAPOZZI A. [2], MANGANELLI V. [2], RAPINO L. [1], RIITANO G. [1], RECALCHI S. [2], COLAFRANCESCO S. [1], CECCARELLI F. [1], GAROFALO T. [2], ALESSANDRI C. [1], LONGO A. [2], MISASI R. [2], SORICE M. [2], CONTI F. [1]

[1]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche Cardiovascolari, Sapienza University, Roma; [2]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza University, Roma

Objective. Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by arterial and/or venous thrombosis, pregnancy morbidity and the presence of antiphospholipid antibodies (aPLs). To date epidemiological data on APS remain limited, and the gender ratio varies widely across studies, ranging from 10:1 to 1:1. In addition, only few studies have investigated the clini-

Table I - Difference between female and male patients with APS.

	Female APS (n=142, 74.3%)	Male APS (n=49, 25.7%)	p-value
Median age in years (IQR)	37.5 (16)	38 (19.5)	0.874
PAPS	83 (58.5)	42 (85.7)	**<0.001**
SAPS	59 (41.5)	7 (14.3)	**<0.001**
SLE	48 (81.4)	2 (28.6)	**<0.001**
Others autoimmune diseases	11 (18.6)	5 (71.4)	**<0.001**
Cardiovascular risk factors, n (%)			
Cardiovascular risk factors	79 (55.6)	34 (68.4)	0.128
Hypercholesterolemia	45 (57)	20 (58.8)	0.245
Smoking	10 (12.7)	13 (38.2)	**<0.001**
Hypertension	49 (62)	26 (76.5)	**0.022**
OC/HRT	6 (7.6)	-	-
Diabetes	7 (8.8)	3 (8.8)	0.747
Antiphospholipid antibodies, n (%)			
Anti-cardiolipin antibodies IgM	62 (43.7)	29 (59.2)	0.061
Low titer	19 (30.6)	6 (20.7)	0.529
Medium titer	30 (48.4)	10 (34.5)	0.546
High titer	13 (21)	13 (44.8)	**0.001**
Anti-cardiolipin antibodies IgG	109 (76.8)	33 (67.3)	0.193
Low titer	13 (11.9)	4 (12.1)	0.330
Medium titer	51 (46.8)	6 (18.2)	**0.001**
High titer	45 (41.3)	23 (69.7)	**0.047**
Anti-β2-glycoprotein I antibodies IgM	51 (35.9)	21 (42.8)	0.387
Low titer	19 (37.2)	4 (19.1)	0.243
Medium titer	16 (31.4)	8 (38.1)	0.246
High titer	16 (31.4)	9 (42.8)	0.122
Anti-β2-glycoprotein I antibodies IgG	82 (57.7)	30 (61.2)	0.670
Low titer	13 (15.9)	1 (3.3)	0.084
Medium titer	21 (25.6)	9 (20)	0.349
High titer	48 (58.5)	20 (66.7)	0.218
Lupus Anticoagulant*	62/133 (46.6)	27/47 (57.4)	0.278
Triple positivity*	37/133 (27.8)	17/47 (36.2)	0.285
Treatment after the diagnosis of APS, n (%)			
Antiaggregant	63 (44.4)	16 (32.7)	0.151
Vitamin K-antagonist	75 (52.8)	37 (75.5)	**0.005**
New oral anticoagulant	7 (4.9)	4 (8.2)	0.402
Hydroxychloroquine	54 (38)	10 (20.4)	**0.024**
Immunosuppressant	19 (13.3)	2 (4.1)	0.073
Antiaggregant + Vitamin K-antagonist	12 (8.4)	8 (16.3)	0.121

PAPS (primary antiphospholipid syndrome); SAPS (secondary antiphospholipid syndrome); SLE (systemic lupus erythematosus); HRT (hormone replacement therapy); OC (oral contraceptive)
*Lupus Anticoagulant was evaluated in a subset of patients not under anticoagulant therapy

Table II - Difference between female and male patients with thrombotic APS.

Thrombotic APS	Female (n=109)	Male (n=49)	p-value
Median age in years (IQR)	41 (18)	38 (19.5)	0.561
PAPS	61 (56)	42 (85.7)	0.085
SAPS	48 (44)	7 (14.3)	0.143
Criteria manifestations, n (%)			
Thrombotic manifestations			
Arterial thrombosis	45 (41.3)	26 (53.1)	0.169
Peripheral thrombosis	10 (9.2)	10 (20.4)	**0.049**
Ischemic stroke	31 (28.4)	13 (26.5)	0.804
Transient ischemic attack	4 (3.7)	3 (6.1)	0.375
Myocardial infarction	6 (5.5)	8 (16.3)	**0.031**
Venous thrombosis	73 (67)	31 (63.3)	0.650
Peripheral thrombosis	68 (62.4)	27 (55.1)	0.387
Pulmonary embolism	17 (15.6)	13 (26.5)	0.105
Cerebral venous thrombosis	2 (1.8)	2 (0)	0.674
Recurrent thrombosis	32 (29.4)	10 (20.4)	0.239
Extra-criteria manifestations, n (%)			
Extra-criteria manifestations	43 (51.8)	19 (45.2)	0.488
Livedo reticularis	12 (11)	4 (8.2)	0.583
Thrombocytopenia	21 (19.3)	11 (22.4)	0.645
Migraine	14 (12.8)	3 (6.1)	0.207
Seizures	12 (11)	7 (14.3)	0.558
Raynaud's phenomenon	14 (12.8)	3 (6.1)	0.207
Multiple Sclerosis-like syndrome	5 (4.6)	0	0.152
Glomerular thrombosis	2 (1.8)	0	0.475
Cardiovascular risk factors, n (%)			
Cardiovascular risk factors	68 (62.4)	34 (69.4)	0.395
Hypercholesterolemia	41 (37.6)	20 (40.8)	0.702
Smoking	10 (9.2)	13 (26.5)	**0.004**
Hypertension	41 (37.6)	26 (53.1)	0.069
Diabetes	6 (5.5)	3 (6.1)	0.568
Antiphospholipid antibodies, n (%)			
Anti-cardiolipin antibodies IgM	45 (41.3)	29 (59.2)	**0.037**
Low titer	14 (12.8)	6 (12.2)	0.917
Medium titer	21 (19.3)	10 (20.4)	0.867
High titer	10 (9.2)	13 (26.5)	**0.004**
Anti-cardiolipin antibodies IgG	88 (80.7)	33 (67.3)	0.066
Low titer	12 (11)	4 (8.2)	0.583
Medium titer	36 (33)	6 (12.2)	**0.006**
High titer	40 (36.7)	23 (46.9)	0.224
Anti-β2-glycoprotein I antibodies IgM	40 (36.7)	21 (42.9)	0.462
Low titer	17 (15.6)	4 (8.2)	0.203
Medium titer	11 (10.1)	8 (16.3)	0.265
High titer	12 (11)	9 (18.4)	0.208
Anti-β2-glycoprotein I antibodies IgG	49 (59)	26 (61.9)	0.757
Low titer	9 (10.8)	1 (2.4)	0.162
Medium titer	10 (12)	7 (16.7)	0.477
High titer	30 (36.1)	18 (42.9)	0.466
Lupus Anticoagulant*	43/100 (43)	27/47 (57.4)	0.102
Triple positivity*	26/100 (26)	17/47 (36.2)	0.206

PAPS (primary antiphospholipid syndrome); SAPS (secondary antiphospholipid syndrome); SLE (systemic lupus erythematosus); HRT (hormone replacement therapy); OC (oral contraceptive)
*Lupus Anticoagulant was evaluated in a subset of patients not under anticoagulant therapy

cal differences between male and female patients with APS. Therefore, this study was aimed to analyze the differences of clinical manifestations and laboratory tests between female and male APS patients.

Method. This is a single center observational retrospective cohort study on adult patients with a diagnosis of APS according to the Sydney classification criteria. We included all consecutive APS patients referred to our outpatient clinic between the years 2008 and 2021. Data on demographic, clinical and laboratory features were registered in an electronic database.

Antiphospholipid antibodies titer was defined as follow, low titer anti-cardiolipin/anti-β2-glycoprotein I (aCL/aβ2-GPI) ≥20 <40 Units (GPL, MPL, UA/ml), medium titer aCL/aβ2-GPI (GPL, MPL, UA/ml) ≥40 <80 Units, high titer aCL/aβ2-GPI (GPL, MPL, UA/ml) ≥80 Units.

Results. We enrolled 191 consecutive APS patients (125 PAPS and 66 SAPS) with a female predominant ratio of approximately 3:1 (142 vs 49). The demographic, clinical and laboratory features of female and male APS patients were compared as shown in Table I. From the comparison, it was found that the prevalence of primary APS (PAPS) was higher in males than females ($p<0.001$) and the analysis of aPL profile revealed that high IgM aCL and high-medium IgG aCL titers were more frequent in males.

Considering that in the literature low aPL levels were frequently observed in patients with obstetric APS (OAPS) compared to female patients with thrombotic manifestations, we performed a subgroup analysis. First, we found no difference in aPL titer between females with thrombotic APS and OAPS. Second, we repeated the analysis in the thrombotic APS cohort, excluding OAPS pa-

tients. In the remaining group (109 females plus 49 males) we still noted that male patients presented more often high titers of IgM aCL (26.5% vs 9.2%, p=0.004) and medium titers of IgG aCL (12.2% vs 33%, p=0.006) (Table II). In addition, in thrombotic APS peripheral arterial thrombosis was more common in male than female patients (p=0.049), as well as myocardial infarction (p=0.031). Therefore, we performed a multivariate analysis to correct for cardiovascular risk factors, high titer of aPLs and triple positivity for aPLs, revealing that the OR for myocardial infarction in male was 3.77 (IC 95% 1.09-13.08, p=0.036).

Conclusion. APS may be considered as a disease in which serological (IgM titer) and clinical profiles are influenced by gender.

IL RUOLO PROGNOSTICO DELLA RE-BIOPSIA RENALE NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI PROGRESSIONE A INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE IN PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA ATTIVA. DATI REAL-LIFE DA UNO STUDIO MULTICENTRICO

GASPAROTTO M. [1], GATTO M. [1], SINICO R.A. [2], MORONI G. [3], IACCARINO L. [1], DORIA A. [1]

[1]Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano, e Unità di Nefrologia, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo, Monza; [3]Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Humanitas, Milano, e Divisione di Nefrologia e Dialisi IRCCS, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano

Scopo del Lavoro. Valutazione del ruolo della seconda biopsia renale (BR) nel predire l'evoluzione ad insufficienza renale terminale (ESRD) in pazienti con nefrite lupica (NL) attiva.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso i pazienti con NL attiva (secondo ISN/RPS 2003) sottoposti a ripetizione di BR nel periodo Gennaio 1990 - Dicembre 2018. Sulla base dei dati clinici e istologici alla prima e seconda BR è stato predetto il rischio di ESRD mediante un modello Cox a rischi proporzionali. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con il metodo Kaplan-Meier. La condizione di ESRD è stata definita come la necessità di intraprendere dialisi.

Risultati. Sono stati inclusi 92 pazienti (87% donne) con follow-up medio di 17.9±10.1 anni. I motivi che hanno determinato la ripetizione della BR sono stati: flare nefritico (n=28, 30.4%), flare proteinurico (n=46, 50.0%) o assenza di risposta renale (n=18, 19.5%). Nel 50.5% dei casi è stato osservato uno switch di classe, soprattutto da forme non proliferative a forme proliferative. I pazienti che hanno sviluppato ESRD sono stati 25 (27.2%), la maggior parte appartenenti al gruppo dei pazienti con flare nefritico (17/28, 60.7%). I predittori indipendenti di ESRD sono risultati essere: l'indice di attività (IA; (HR 95%) CI 1.20 [1.03-1.41], p=0.022), l'indice di cronicità (IC; 1.41 [1.09-1.82], p=0.008) e la proteinuria 24h al momento della seconda BR (1.22 [1.04-1.42], p=0.013), con valori soglia definenti il più alto livello di rischio rispettivamente di: IA≥2 (log-rank p=0.03), IC>4 (log-rank p=0.001) o proteinuria ≥3.5 g/die (log-rank =0.009). In un'analisi di sottogruppo (29 pazienti), effettuata attribuendo a ciascun item istologico della seconda BR uno score, l'IA glomerulare e l'IC tubulare sono risultati maggiormente associati al rischio di ESRD (1.38 (1.03-1.86), p=0.032 and 1.62 (0.92-2.82), p=0.09, rispettivamente). Tra le lesioni attive, la presenza di depositi subendoteliali è risultata è quella associata al maggior rischio (4.8 (1.13-16.3) p=0.033). Nessun predittore istologico o laboratoristico attribuibile alla prima BR è risultato invece significativo: (95%CI): IA: 0.88-1.19; IC:0.66-1.20; proteinuria 24h 0.85-1.08.

Un secondo gruppo di 16 pazienti, sottoposti a ripetizione di BR 'per-protocol' dopo aver raggiunto almeno una risposta parziale a 6 mesi o completa a 12 mesi secondo i criteri EULAR, sono stati valutati separatamente. Il 18.7% ha sviluppato ESRD. In questi pazienti è stata osservata la persistenza di segni istologici di attività alla seconda biopsia renale (IA>2). A causa della scarsa numerosità campionaria non sono stati individuati predittori indipendenti di ESRD.

Conclusioni. Gli IA, IC e il livello di proteinuria 24h alla seconda BR predicono il rischio di ESRD nei pazienti con NL. Una persistente di attività di malattia, anche di grado moderato, può contribuire al danno renale terminale anche nel paziente in remissione clinica. Questi dati rafforzano il valore della ripetizione della BR nei pazienti con NL attiva e attestano l'importanza di questo strumento per la stratificazione prognostica a lungo termine del paziente.

COMUNICAZIONI ORALI
SCLEROSI SISTEMICA

Moderatori: S. Bellando Randone (Firenze), *R. Bucci* (Foggia)

SEX INFLUENCE ON OUTCOMES OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: AN EUSTAR DATABASE ANALYSIS

C. Campochiaro[1], A.M. Hoffmann-Vold[2], A. Yannick[3], J. Avouac[3], J. Henes[4], J. de Vries-Bouwstra[5], V. Smith[6], E. Siegert[7], P. Airò[8], F. Oksel[9], R. Pellerito[10], M. Vanthuyne[11], M.R. Pozzi[12], M. Inanc[13], J. Sibilia[14], A. Gabrielli[15], O. Distler[16]
[1]Milano, [2]Oslo - NO, [3]Paris - FR, [4]Tuebingen - DE, [5]Leiden - NL, [6]Ghent - BE, [7]Berlin - DE, [8]Brescia, [9]Izmir - TR, [10]Torino, [11]Brussels - BE, [12]Monza, [13]Istanbul - TR, [14]Dijon - FR, [15]Ancona, [16]Zürich - CH

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON RITUXIMAB IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA: STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO

G. Alonzi, E. De Lorenzis, A. Zoli, M.A. D'Agostino, P.G. Cerasuolo, G. Natalello, S. Fiore, S.L. Bosello, L. Verardi
Roma

LA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA È STATA ASSOCIATA ALLO SVILUPPO DI FIBROSI EPATICA SIGNIFICATIVA

C. Iandoli, F. Ciccia, G. Cuomo, C. Di Vico, M. Raimondi, D. Perretta, R. Ferrara, R. Galiero, F.N. Sasso
Napoli

PREDITTORI DELLA TOLLERABILITÀ ALL'ILOPROST NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

R. Bixio, G. Orsolini, M. Rossini, G. Adami, L. Idolazzi, O. Viapiana, E. Bertoldo, A. Morciano, D. Bertelle
Verona

POTENZIALI BIOMARCATORI CIRCOLANTI NELLA VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

G. Pellegrino, K. Stefanantoni, V. Riccieri, F. Conti, E. Rosato, A. Gigante, D. Mohammad, R. Beigi, F.R. Di Ciommo, M. Cadar, I. Bisconti, T. Colasanti
Roma

TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE EMATOPOIETICHE: LONG TERM OUTCOMES IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

A. Rindone, R. Caporali, S. Cavalli, G. Armentaro, W. Maglione, A. Minniti, N. Del Papa, F. Onida, G. Saporiti, M. Goldaniga
Milano

SEX INFLUENCE ON OUTCOMES OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: AN EUSTAR DATABASE ANALYSIS.

CAMPOCHIARO C. [1], HOFFMANN-VOLD A. [2], AVOUAC J. [3], HENES J. [4], DE VRIES-BOUWSTRA J. [5], SMITH V. [6], SIEGERT E. [7], AIRÒ P. [8], OKSEL F. [9], PELLERITO R. [10], VANTHUYNE M. [11], POZZI M.R. [12], INANC M. [13], SIBILIA J. [14], GABRIELLI A. [15], DISTLER O. [16], YANNICK A. [3]

[1]IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; [3]Rheumatology, Université Paris Cité Hôpital Cochin, AP-HP.CUP, Paris, France; [4]Centre for Interdisciplinary Clinical Immunology, Rheumatology and Autoinflammatory Diseases and Department of Internal Medicine II (Hematology, Oncology, Immunology and Rheumatology), University Hospital Tuebingen, Germany; [5]Leiden University Medical Center, Rheumatology department, Leiden, Netherlands; [6]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [7]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-Universitatsmedizin Berlin, Germany; [8]Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili, Brescia; [9]Section of Rheumatology, Department of Medicine, Ege University School of Medicine, Bornova, Izmir, Turkey; [10]Rheumatology Unit, Mauriziano Umberto I Hospital, Torino; [11]Department of Rheumatology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Pôle de Pathologies Rhumatismales Inflammatoires et Systémiques, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; [12]Rheumatology Unit, S. Gerardo Hospital, Via Pergolesi, Monza; [13]Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey; [14]Department of Rheumatology, Dijon University Hospital, Dijon, France; [15]Università Politecnica Delle Marche, Ancona; [16]Department of Rheumatology, University Hospital Zürich, University of Zürich, Switzerland

Scopo del Lavoro. Interstitial lung disease (ILD) is the leading cause of morbidity/mortality in systemic sclerosis (SSc). The impact of sex on SSc-ILD has not been fully clarified.

Materiali e Metodi. EUSTAR SSc patients with radiologically confirmed ILD and available predicted forced vital capacity %(pFVC%) were included. Demographics, disease and physiological features were recorded. Change in pFVC% over **12±6** months (cohort 1) was classified into stable (£4%), mild (5-9%) and rapid progression (≥10%). In those with 2-year longitudinal pFVC% (cohort 2), %pFVC change at each 12±6 months interval was calculated. Logistic regression analyses (OR and 95%CI) and Cox proportional hazards models adjusted for age and pFVC% were applied.

Risultati. 1136 male and 5253 female SSc-ILD patients were identified. Males were significantly younger, had a shorter disease duration, were more frequently smokers, with a diffuse cutaneous involvement and had a higher prevalence of CRP elevation. They had a significant higher dyspnea class and more impaired %pFVC (see Table I). In cohort 1 (1655 females and 390 males), a higher percentage of males had stable ILD (74.4% ver-

Table I - Baselne demographic, clinical and physiological features of SSc-ILD patients compared between male and patients.

Characteristics	Male (n = 1136)	Female (n = 5253)	p-value
Age (years)	55.9 ± 13.1	57.2 ± 13.6	0.002
Disease duration (months)	79.9 ± 81.4	121.2 ± 104.4	<0.001
DLCO% predicted	57.4 ± 20.0	61.0 ± 19.8	<0.001
FVC% predicted	80.7 ± 20.1	82.3 ± 22.3	<0.001
Oxygen supply	46 (4%)	174 (3.3%)	0.99
Immunosuppression	701 male 518 (73.9%)	3130 female 2322 (74.2%)	0.886
Race	942 male 907 (96.3%)	4394 female 4105 (93.4%)	
White			
Black	21 (2.2%)	216 (4.9%)	0.001
Asian	14 (1.5%)	72 (1.6%)	
Cigarette smoking (current or past)	649 male 342 (52.7%)	2724 female 650 (23.9%)	<0.001
GI involvement	1110 male	5165 female	
Esophageal	662 (59.6%)	3295 (63.8%)	0.010
Stomach	193 (17.5%)	1248 (24.2%)	<0.001
Intestinal	194 (17.4%)	1285 (24.9%)	<0.001
Dyspnea (NYHA)	852 male	3936 female	
I	323 (37.9%)	1733 (44.0%)	0.001
II	358(42.0%)	1579 (40.1%)	0.317
III	152 (17.8%)	548 (13.9%)	0.004
IV	19 (2.2%)	76 (1.9%)	0.587
Skin involvement	897 male	4131 female	
Sine	29 (3.2%)	174 (4.2%)	0.191
Limited cutaneous	355 (39.6%)	2353 (57.0%)	<0.001
Diffuse cutaneous	513 (57.2%)	1604 (38.8%)	<0.001
Digital ulcer (current or past)	635 male 314 (49.4%)	2779 female 1369 (49.3%)	0.965
Synovitis	1107 male 134 (12.1%)	5073 female 722 (14.2%)	0.068
Myositis	1100 male 220 (20.0%)	5050 female 996 (19.7%)	0.835
Autoantibodies			
Anti-centromere	111 (11.4%)	1062 (23.3%)	<0.001
Anti-Scl70	546 (53.8%)	2336 (49.9%)	0.027
Anti-U1RNP	39 (5.0%)	231 (6.4%)	0.162
Anti-RNA-Pol III	64 (10.3%)	169 (6.0%)	<0.001
Anti-PM/Scl	35 (6.4%)	123 (5.2%)	0.249
PH	717 male 161 (22.4%)	3300 female 695 (21.1%)	0.421
CRP-Elevation	840 male 308 (36.7%)	3911 female 1082 (27.7%)	<0.001

Table II - Predictors of rapid progression at 12=6 months in male and female SSc-ILD patients at univariate logistic regression analysis. Data are presented as OR (95% CI).

Predictor variable	Univariate	P-value	Multivariate	P value	Univariate	P value	Multivariate	P value
	Male				Female			
Age	1.008 (0.981 – 1.036)	0.549			1.019 (1.007–1.030)	0.001	1.020 (1.002 – 1.037)	0.026
Oxygen supply	0.238 (0.019 – 2.947)	0.264			0.678 (0.268 – 1.713)	0.411		
Cigarette smoking	1.348 (0.497 – 3.660)	0.558			0.784 (0.365 – 1.683)	0.533		
FVC% predicted	0.960 (0.943 – 0.977)	<0.001	0.971 (0.948 – 0.994)	0.013	0.981 (0.974 – 0.987)	<0.001	0.972 (0.961 – 0.984)	<0.001
DLCO% predicted	0.972 (0.951 – 0.993)	0.010			0.991 (0.983 – 0.999)	0.028		
Disease duration	0.991 (0.983 – 0.999)	0.023	0.986 (0.976 – 0.997)	0.013	0.999 (0.997 – 1.001)	0.088		
Oesophageal symptoms	0.936 (0.475 – 1.843)	0.848			0.831 (0.621 – 1.113)	0.214		
Stomach symptoms	0.716 (0.268 – 1.910)	0.504			0.856 (0.604 – 1.213)	0.382		
Intestinal symptoms	0.768 (0.287 – 2.053)	0.599			0.948 (0.677 – 1.328)	0.756		
NYHA Class	1.663 (1.075 – 2.574)	0.022			1.388 (1.142 – 1.686)	0.001		
lcSSc	0.400 (0.167 – 0.957)	0.039			0.827 (0.602 – 1-135)	0.240		
Digital Ulcers	0.729 (0.295 – 1.802)	0.494			1.070 (0.705 – 1.623)	0.751		
Joint synovitis	0.709 (0.208 – 2.419)	0.583			1.082 (0.701 – 1.672)	0.722		
Myositis	1.351 (0.587 – 3.112)	0.480			1.270 (0.886 – 1.820)	0.194		
Anti-centromere	2.151 (0.583 – 7.939)	0.251			0.627 (0.431 – 0.913)	0.015	0.392 (0.245 – 0.628)	<0.001
Anti-topoisomerase I	2.110 (0.941 – 4.735)	0.070			0.865 (0.631 – 1.185)	0.367		
Anti-U3RNP	0.694 (0.087 – 5.506)	0.729			0.758 (0.320 – 1.797)	0.530		
Anti-RNA-polymerase III	0.824 (0.101 – 6.702)	0.856			1.327 (0.576 – 3.056)	0.507		
Anti-PM/Scl	1.558 (0.181 – 13.430)	0.687			0.836 (0.322 – 2.174)	0.714		
PH	0.937 (0.360 – 2.439)	0.893			1.718 (1.185 – 2.491)	0.004		
CRP-Elevation	2.051 (0.923 – 4.558)	0.078			1.584 (1.125 – 2.229)	0.008		
Immunesuppression	0.0553 (0.207 – 1.480)	0.238			0.716 (0.478 – 1.072)	0.105		

Table III - Stable, mild and rapid lung progression in male and female SSc-ILLD patients with repeated lung function tests yearly for 24=6 months.

	Male (209) – 418 periods	Female (849) – 1698 periods	p-value
Stability periods	300 (71.8)	1224 (72.1)	0.903
Mild progression periods	86 (20.6)	276 (16.3)	0.042
Rapid periods	32 (7.7)	198 (11.7)	0.023
No period of worsening	101 (48.3)	419 (49.4)	0.817
1 period of worsening	98 (46.9)	386 (45.5)	0.757
2 periods of worsening	10 (4.8)	44 (5.2)	0.999
Death	15 (7.2)	25 (2.9)	0.007

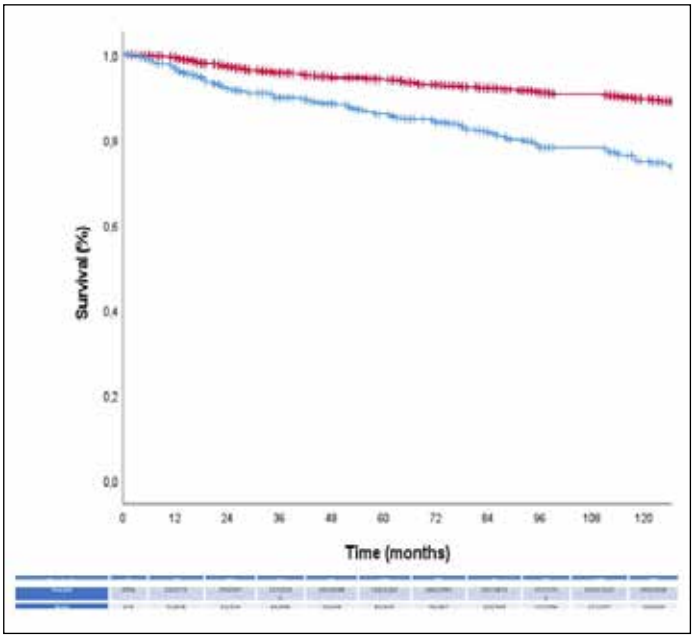


Figure 1 - Keplan-Meier graph of SSc-ILD patients. Red = female. Blu = male.

sus 69.4%, p=0.056). In multivariable analysis, disease duration and %pFVC (OR 0.99,0.98-0.99; 0.97,0.95-0.99) in males and age, %pFVC and anti-centromere (OR 1.02,1.00-1.04; 0.97,0.96-0.98; 0.39,0.245-0.63) in females were associated with rapid progression (see Table II). The 1-year mortality rate was higher in males (5.1% versus 2.5%, p=0.013). Male sex was associated with death (OR 2.08, 1.21-3.59). In cohort 2 (849 females and 209 males), a higher percentage of females showed periods of rapid progression (11.7% versus 7.7%, p=0.023), the percentage of patients with 0, 1 or 2 periods of worsening was not different (see Table 3). The overall death rate was 30.9% for males and 20.4% in females (p<0.001). At survival analysis, male sex was a predictor of mortality (OR 1.95, 1.66-2.28), see Figure 1. Causes of death for SSc-ILD patients were retrieved for EUSTAR centres and they were identified as ILD-related or not ILD-related for 35% of patients. ILD was judged to be the cause of death in the vast majority of SSc-ILD patients independently of their sex: 69.2% in male patients and 67.3% in female patients (p=0.99).

Conclusioni. Male SSc-ILD patients have a poorer prognosis and sex-specific predictors exist in SSc-ILD.

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON RITUXIMAB IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA: STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO

ALONZI G., FIORE S., NATALELLO G., VERARDI L., DE LORENZIS E., CERASUOLO P.G., ZOLI A., D'AGOSTINO M.A., BOSELLO S.L.

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del Lavoro. Il trattamento della sclerosi sistemica progressiva (SSc) è ad oggi complesso per il reumatologo, alcuni studi clinici riportano l'efficacia del Rituximab (RTX) nell'impegno cutaneo e nella stabilizzazione del quadro funzionale polmonare. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare retrospettivamente l'efficacia, la sicurezza e il mantenimento in terapia del RTX a lungo termine.

Materiali e Metodi. Sono stati inseriti nello studio tutti pazienti trattati con RTX dal 2005 e seguiti durante il follow-up. Sono stati registrati gli schemi di trattamento, le terapie immunosoppressive di associazione, la persistenza in terapia, l'efficacia e gli eventuali effetti collaterali dei pazienti trattati con RTX.

Risultati. Sono stati arruolati nel nostro studio 52 pazienti (età media 55.3±24.3 anni, 21.5% maschi) con SSc e sono stati seguiti per un follow-up medio di 6.6±2.2 (range 2-17aa). La durata di malattia al momento del trattamento con RTX era di 4.4±2.8 anni, il 77% aveva una malattia cutanea diffusa, il 65.2% erano antiscl70 positivi, l'88.2% aveva un'interstiziopatia polmonare, il 59.2 % presentava una storia di artrite o tenosinovite, il 73.1% presentava una storia di ulcere. Il 65.4% era stato trattato con RTX per un progressivo peggioramento del quadro cutaneo, il 34.6% per il peggioramento del quadro polmonare e il 30.8% per la presenza di artrite bilaterale e simmetrica. Ventidue pazienti (42.3%) sono stati trattati con un solo ciclo di terapia, mentre i restanti 30 pazienti sono stati trattati con cicli ripetuti di RTX, con un numero medio di cicli pari a 4.3±2.0. In particolare, il 50% dei pazienti è stato trattato a cadenza annuale, mentre il 50% al momento del nuovo peggioramento. Il 25% dei pazienti ha effettuato la terapia con RTX in monoterapia, mentre il 75% era in trattamento con immunosoppressore (53.8% con micofenolato mofetile). Il trattamento ha mostrato un miglioramento dello skin score, dell'artrite e/o una stabilizzazione del quadro funzionale polmonare in 44 pazienti (84.6%), mentre nei restanti 8 pazienti è stato necessario modificare la terapia per un peggioramento del quadro nei successivi 6 mesi. Tutti i pazienti ritrattati nel momento di un nuovo peggioramento hanno risposto clinicamente al richiamo di terapia. Durante il follow-up sono deceduti 10 pazienti (19%), di cui 8 per morti legate alla sclerosi sistemica e 2 per tumore. Nei pazienti responders, lo skin score medio è migliorato da 17.3±8.9 a 10.3±8.6, mentre l'FVC è stata stabilizzata da 87.4±3.5% a 86.2±20.5%, la DLCO è rimasta stabile nei pazienti che hanno continuato il trattamento (pre RTX: 61.7±24.0%, post RTX: 63.3±22.1%), ($p<0.05$). Quattro pazienti hanno presentato reazioni avverse durante le infusioni e sono state registrate una sepsi e due polmoniti che hanno richiesto l'ospedalizzazione.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono l'efficacia e la sicurezza del rituximab a lungo termine nei pazienti con sclerosi sistemica progressiva. Ulteriori studi saranno necessari per valutare il miglior approccio terapeutico con Rituximab (cicli a cadenza regolare) e/o associazione con immunosoppressore.

LA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA È STATA ASSOCIATA ALLO SVILUPPO DI FIBROSI EPATICA SIGNIFICATIVA

IANDOLI C. [1], PERRETTA D. [1], RAIMONDI M. [1], DI VICO C. [1], FERRARA R. [2], GALIERO R. [2], CICCIA F. [1], SASSO F.N. [2], CUOMO G. [1]

[1]U.O. Reumatologia Dipartimento di Medicina di Precisione Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;
[2]U.O.C. Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Obiettivi. In uno studio cross-sectional abbiamo valutato la prevalenza e i fattori predittivi di fibrosi epatica in pazienti con sclerosi sistemica (SSc) che non avevano evidenze di malattie del fegato dovute a abuso di alcol, infezioni virali, farmaci.
Metodi. Sono stati reclutati un totale di 34 pazienti con SSc che soddisfacevano i criteri classificativi del 2013 (ACR)/(EULAR). Oltre ai dati clinici e di laboratorio, sono stati analizzati: skin score di Rodnan modificato (mRSS), activity index, videocapillaroscopia, ecocardiografia e test di funzionalità polmonare. La stiffness epatica (LS) è stata misurata utilizzando l'elastografia transitoria per valutare il grado di fibrosi epatica ed è stato adottato 7,4 kPa come cut-off per la fibrosi epatica significativa. I valori CAP ≥ 248 dB/m sono stati considerati consistenti con steatosi di grado lieve (S1), ≥268 dB/m con steatosi di grado moderato (S2) e ≥280 dB/m con steatosi di grado severo (s3). Abbiamo considerato statisticamente significativo un valore $p<0.05$.
Risultati. L'età mediana dei pazienti (29 donne) è stata di 50,5 anni (range 20-80) e la durata mediana della malattia di 5,5 anni (range 1-17). Il valore LS mediano è stato 4,65 kPa (intervallo 3,1-8,3); il valore mediano della CAP 220,5 (164-327). I risultati del test di correlazione valutati con il Coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman sono stati i seguenti: il valore LS vs età aveva un livello di significatività (p value) pari a 0,02 (CI 95% 0,29-0,64), LS vs corticosteroidi p 0,0032 (CI95% 0,179-0,731). Al contrario, Cap vs età p 0,026 (CI 95% 0,04-0,64). Ventiquattro (70,6%) pazienti non avevano fibrosi (F=0); nove (26%) avevano un valore LS da 5,2 e 7,4; un paziente (3%) LS>7,4 (F3) aveva fibrosi epatica significativa. Quattro pazienti (11,8%) avevano una steatosi epatica lieve (il valore CAP era ≥248 dB/m) e 3 pazienti (8,8%) steatosi moderata (S2) (valore CAP ≥268 dB/m)
Conclusioni. Nel nostro studio la prevalenza di fibrosi epatica significativa è stata relativamente bassa (3%). La terapia con corticosteroidi è stata associata ad un aumento della stiffness epatica al fibroscan. Il basso numero di pazienti è un limite dello studio. Ulteriori studi su più ampia casistica sono necessari per confermare i nostri dati.

PREDITTORI DELLA TOLLERABILITÀ ALL'ILOPROST NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

BIXIO R., ADAMI G., BERTOLDO E., MORCIANO A., BERTELLE D., ORSOLINI G., IDOLAZZI L., ROSSINI M., VIAPIANA O.

Rheumatology Unit, University of Verona

Scopo del Lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia autoimmune caratterizzata da vasospasmo e interessamento microvascolare. Iloprost (ILO) è un analogo delle prostacicline utilizzato per il trattamento del fenomeno di Raynaud correlato a SSc e per le ulcere digitali. La dose raccomandata è di 0-5-2 ng/kg/min per 6-8 ore e la dose massima viene scelta in base alla massima dose tollerata dal paziente. Lo scopo del nostro lavoro è di analizzare la tollerabilità all'iloprost e possibili fattori predittivi della sua tollerabilità in una coorte di pazienti con SSc.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato 113 pazienti con SSc che hanno iniziato la terapia con ILO tra il 2004 e il 2021 presso il nostro centro. Abbiamo valutato la massima dose infusiva di ILO tollerata, l'incidenza di eventi avversi (AEs) e la necessità di terapia sintomatica durante le sessioni di titolazione. Abbiamo raccolto i dati demografici e medici rilevanti e utilizzato modelli generalizzati lineari per valutare possibili predittori della dose massima tollerata di ILO e la regressione logistica per valutare i predittori degli AEs.

Risultati. La mediana della dose infusiva dell'ILO al termine delle sessioni di titolazione è risultata di 0.88 ng/kg/min (IQR 0.37). Abbiamo trovato una correlazione inversa significativa tra la dose di ILO e l'indice di massa corporea (BMI) all'inizio del trattamento. Il BMI rimaneva negativamente associato alla dose infusiva di ILO (β-0.21, p=0.02) dopo correzione per i fattori confondenti rilevanti. I pazienti sovrappeso (BMI>26) presentavano un rischio aumentato di 13 volte di sviluppare eventi avversi durante le sessioni di titolazione (adjOR 13.979 95% CI 2.359-82.845). L'incidenza di AE durante la titolazione è stata del 47.8% dei pazienti, dei quali il 22.2% ha presentato ipotensione. Gli altri AEs sono stati cefalea, nausea, vomito, diarrea e edema e la terapia sintomatica è stata necessaria almeno una volta in metà dei pazienti.

Conclusioni. Il nostro studio mostra come un aumento del BMI sia associato con una minore dose tollerata di iloprost e un'aumentata incidenza di AEs, evidenziando una possibile disfunzione endoteliale dipendente dal BMI. Il regime infusivo di iloprost necessita ancora di essere personalizzato sul singolo paziente.

POTENZIALI BIOMARCATORI CIRCOLANTI NELLA VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PELLEGRINO G., COLASANTI T., BISCONTI I., CADAR M., DI CIOMMO F.R., REZA BEIGI D.M., STEFANANTONI K., GIGANTE A., ROSATO E., CONTI F., RICCIERI V.

Università di Roma Sapienza, Roma

Scopo del Lavoro. Le alterazioni elettrocardiografiche (ECG), manifestazioni di coinvolgimento cardiaco primario in corso di sclerosi sistemica (ScS), sono caratterizzate da un valore predittivo di danno cardiaco elevato.
Attualmente è difficile riconoscere caratteristiche cliniche o demografiche, compresi biomarcatori circolanti, che possano individuare soggetti a rischio di manifestazioni cardiache.
Il recettore solubile dell'IL-33 (sST2) è stato recentemente proposto come biomarcatore di danno cardiaco in altre patologie mentre la leptina sembra implicata in meccanismi di rimodellamento cardiaco e produzione di tessuto fibrotico miocardico. Alcuni lavori, inoltre, hanno evidenziato il possibile ruolo della leptina nell'attivazione dell'asse IL-33/ST2.
L'obiettivo dello studio è stato di analizzare le possibili associazioni cliniche e strumentali in pazienti con anomalie ECG ScS-relate e di valutare negli stessi il ruolo di alcune molecole circolanti come possibili biomarcatori di coinvolgimento cardiaco.
Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 277 pazienti con ScS, secondo la classificazione ACR/EULAR del 2013. Sono stati selezionati tutti i soggetti che disponessero di un ECG registrato dopo la diagnosi di ScS, mentre sono stati esclusi tutti i pazienti che

Tabella I - Elenco delle alterazioni ECG riscontrate nel gruppo dei 46 pazienti definiti "casi".

ALTERAZIONE ECG (N=46)	N° (%)
Disturbi del ritmo	
• FA	16 (35)
• Flutter atriale	1 (2)
• TPSV	4 (9)
• Aritmia ventricolare	1 (2)
Disturbi di conduzione	
• EAS	12 (26)
• BBsn	8 (17)
- completo	6
- incompleto	2
• BBdx	16 (35)
- completo	13
- incompleto	3
• BAV I	4 (9)
• BAV II Tipo Mobitz I	1 (2)
N 1 alterazioni ECG totali	24 (52)
N 2 alterazioni ECG totali	22 (48)
- alterazione ritmo+ conduzione	14
- 2 alterazioni della conduzione	8

* FA: fibrillazione atriale; TPSV: tachicardia parossistica sopraventricolare; EAS: emiblocco anteriore sinistro; BAV II: blocco atrioventricolare di secondo grado; BBdx blocco di branca destra c; BBsn: blocco di branca sinistra; BAV-I: blocco atrioventricolare di primo grado; BAV-II: blocco atrioventricolare di secondo grado.

Tabella II - Caratteristiche cliniche e strumentali della popolazione considerata.

	Casi (N=46)	Controlli (N=31)	p-value
Femmine/maschi	39-85/7-15	29-97/2-6	ns
Durata di malattia (anni) *media±DS*	7.9±6.2	6.6±10	ns
lcScS/dcScS *n°-%*	23-50/23-50	24-77/7-23	**0.01**
mRSS *media±DS*	11±9	6±6	**0.01**
UD *n°-%*	22-48	10-34	ns
Teleangiectasie *n°-%*	20-43	11-35	ns
Calcinosi *n°-%*	3-7	4-13	ns
Interstiziopatia polmonare *n°-%*	20-43	11-35	ns
Pattern sclerodermico di tipo "late" *n°-%*	23-50	6-19	**0.027**
EUSTAR-AI ≥ 2.5 *n°-%*	20-43	9-29	ns

avessero presentato patologie cardiache prima della diagnosi di ScS o manifestazioni di coinvolgimento cardiaco secondario. Su campioni sierici dei pazienti selezionati sono state dosate tramite tecnica ELISA le concentrazioni sieriche di sST2, IL-33, leptina e NT-pro-BNP.

Risultati. Abbiamo considerato 77 soggetti di cui 46 presentavano alterazioni ECG significative (casi) (Tab. I) mentre 31 pazienti sono stati valutati come controlli. Dall'analisi delle caratteristiche cliniche al momento del prelievo del campione di siero è emerso che i casi presentavano più frequentemente forma diffusa di malattia (p0.01) con un valore medio di mRSS più alto rispetto ai controlli (p0.01). In questo gruppo è stato rilevato un più frequente pattern sclerodermico di tipo "late" alla capillaroscopia (p0.027) (Tab. II).

Abbiamo riscontrato valori sierici di sST2 e leptina significativamente più elevati nei casi rispetto ai controlli (media ±DS: sST2: 4185±1535 pg/mL vs 2863±1492 pg/mL, p0.0002; leptina: 18597±21521 pg/mL vs 6348±5194 pg/mL, p0.0003). Risultati opposti sono invece emersi per i livelli medi di IL-33 (casi vs controlli: 88±154 pg/mL vs 117±171 pg/mL; p0.0317). È stata inoltre rilevata una correlazione positiva tra i livelli di NT-pro-BNP e le concentrazioni di leptina (rho 0.24, p0.0317) e di sST2 (rho 0.37, p0.0006), con una tendenza a correlare negativamente con la concentrazione di IL-33 (rho -0.22, p 0.052).

Conclusioni. Le associazioni cliniche e strumentali in pazienti con anomalie ECG potrebbero aiutare a stratificare i soggetti a maggior rischio di coinvolgimento cardiaco primario in corso di ScS. Inoltre, i dati biologici sperimentali analizzati ci consentono di speculare sul possibile ruolo della leptina e di alcuni componenti dell'asse IL-33/sST2 nei complessi meccanismi eziopatogenetici e sul loro possibile utilizzo come biomarcatori di danno miocardico.

TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE EMATOPOIETICHE: LONG TERM OUTCOMES IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA.

RINDONE A. [1], MINNITI A. [2], ARMENTARO G. [1], CAVALLI S. [1], MAGLIONE W. [2], ONIDA F. [3], SAPORITI G. [3], GOLDANIGA M. [3], CAPORALI R. [1], DEL PAPA N. [2]

[1]ASST Pini-CTO, Università degli Studi di Milano; [2]ASST Pini-CTO, Milano; [3]Centro Trapianti di Midollo, Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano

Background. Due studi randomizzati controllati (ASTIS e SCOT) hanno dimostrato la superiorità del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (AHSCT) rispetto alla terapia convenzionale con ciclofosfamide nel trattamento della sclerosi sistemica (SSc) rapidamente progressiva. Scopo del nostro studio è stato quello di riconsiderare retrospettivamente l'efficacia a lungo termine del trapianto valutando sia gli outcome d'impegno d'organo che l'attività di malattia in una popolazione monocentrica di 35 pazienti studiati fino a 48 mesi dal trapianto.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente dati ottenuti da 35 pazienti sottoposti a AHSCT tra il 2003 ed il 2019, regolarmente seguiti fino a 4 anni. Tutti i pazienti candidati all'AHSCT avevano una forma rapidamente progressiva non responsiva alle terapie tradizionali (metotrexate azotioprina, CYC). La sopravvivenza, il coinvolgimento cutaneo valutato mediante il Rodnan skin score (mRSS), il coinvolgimento polmonare valutato mediante l'FVC e la DLCO, l'Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) e l'attività di malattia mediante l'EUSTAR disease activity score (EDAS) rappresentavano le variabili considerate per valutare l'outcome, misurate al baseline e ogni 12 mesi per i restanti 48 mesi. Inoltre, tra gli obiettivi dello studio è stata anche considerata la mortalità correlata al trapianto, definita come la morte sopravvenuta entro i 100 giorni dal trapianto, in assenza di progressione o relapse di malattia.

Risultati. Dopo AHSCT, 2 pazienti sono morti uno per polmonite interstiziale ed uno per miocardite, rispettivamente a 65 e 2 giorni, portando la mortalità correlata al trapianto al 5,7%. 2 pazienti sono morti per progressione della malattia, rispettivamente a 3 e 5 anni dal trapianto. Per quanto riguarda gli effetti terapeutici del trapianto, i nostri dati confermano l'efficacia della procedura nel ridurre significativamente il mRSS, l'HAQ-DI e l'attività di malattia, e nello stabilizzare l'impegno polmonare. Relativamente all'attività di malattia, quando i pazienti trapiantati sono stati suddivisi in base alla loro attività di malattia basale, in pazienti molto attivi (EDAS> 2.5) e moderatamente attivi (EDAS =2-2.5), nessuna differenza significativa è stata osservata nelle singole misure di outcome.

Conclusioni. Il nostro studio conferma che l'AHSCT è una buona opzione terapeutica a lungo termine per i pazienti con SSc rapidamente progressiva. Sebbene tale procedura conservi un certo rischio di mortalità, essa induce nella grande maggioranza dei pazienti un drastico miglioramento in termini di sopravvivenza, una drammatica riduzione dell'attività di malattia e del coinvolgimento cutaneo, nonché una stabilizzazione della funzione polmonare. In particolare, questo studio è il primo che include uno score validato per valutare l'attività di malattia tra le misure di outcome adottate per valutare l'efficacia del trattamento. Questo aspetto è assolutamente rilevante, dal momento che pazienti con malattia rapidamente evolutiva e attiva potrebbero essere i migliori candidati per un trattamento così aggressivo e per avere la migliore risposta ad esso.

COMUNICAZIONI ORALI
VERSO EULAR (III)

Moderatori: G. Adami (Verona), *R. Scrivo* (Roma)

INTEGRATION OF SYNOVIAL TISSUE SEMI-QUANTITATIVE INFLAMMATORY FEATURES WITHIN A MULTIPARAMETRIC NOMOGRAM IMPROVES THE PREDICTION OF REMISSION ACHIEVEMENT IN NAÏVE TO TREATMENT RHEUMATOID ARTHRITIS

S. Perniola[1], A. Paglionico[1], V. Varriano[1], B. Laura[1], M. Gessi[1], B. Tolusso[1], C. Di Mario[1], D. Bruno[2], P. Luca[1], M.R. Gigante[1], M.A. D'Agostino[1], S. Alivernini[1], E. Gremese[1]
[1]Rome, [2]Verona

ANTIGEN-SPECIFIC T CELL RESPONSES AND MULTIDIRECTIONAL IMMUNE DYSREGULATION IN SLE

G.A. Ramirez, E. Baldissera, G. Colombo, A. Sorce, M.R. Yacoub, A. Manfredi, E. Tombetti, L. Moroni, L. Dagna, M. Noviello, E. Tassi, B.A. Mazzi, L. Zagato, L. Citterio, E.P. Bozzolo, C. Bonini
Milano

CLINICAL, HISTOLOGIC AND PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF CLINICALLY AMYOPATHIC DERMATOMYOSITIS

A. Capuano, M. Fornaro, F. Iannone, L. Coladonato, F. Girolamo, L. Serlenga, M. Mastropasqua, M. Ruggieri, A. Amati, D. D'Abbicco
Bari

PREDICTORS AND PROTECTIVE FACTORS FOR INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN A MULTICENTER CAUCASIAN COHORT OF PATIENTS AFFECTED BY IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

E. Zanatta[1], C. Giraudo[1], A. Doria[1], L. Iaccarino[1], L. Ienna[1], L. Quartuccio[2], G. Emmi[3], Y. Allanore[4], E. Balestro[1]
[1]Padova, [2]Udine, [3]Firenze, [4]Paris - FR

ULTRA-HIGH RESOLUTION DOPPLER ULTRASOUND IN SYSTEMIC SCLEROSIS: BLOOD FLOW ASSESSMENT IN THE DIGITAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES USING 18-5 MHZ AND 33-9 MHZ PROBES

P.F. Bica, C. Pizzorni, M. Cutolo, E. Gotelli, A. Sulli, S. Paolino, S. Sanguinetti, F. Zaottini, F. Pistoia, C. Martinoli, R. Picasso, F. Bovis, M. Ponzano
Genova

EFFICACY OF IMMUNOGLOBULIN TREATMENT ON GASTROINTESTINAL, CUTANEOUS AND VASCULAR INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS

F. Bonomi, S. Guiducci, M. Matucci Cerinic, S. Bellando Randone, G. Lepri, F. Bartoli, A. Damiani, C. Cannistrà
Firenze

INTEGRATION OF SYNOVIAL TISSUE SEMI-QUANTITATIVE INFLAMMATORY FEATURES WITHIN A MULTIPARAMETRIC NOMOGRAM IMPROVES THE PREDICTION OF REMISSION ACHIEVEMENT IN NAIVE TO TREATMENT RHEUMATOID ARTHRITIS.

PERNIOLA S. [1], GESSI M. [2], TOLUSSO B. [3], DI MARIO C. [3], BRUNO D. [4], GIGANTE M.R. [5], PETRICCA L. [5], LAURA B. [2], PAGLIONICO A. [1], VARRIANO V. [1], D'AGOSTINO M.A. [6], GREMESE E. [7], ALIVERNINI S. [6]

[1]Division of Clinical Immunology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Institute of Pathology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [3]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [4]Medicine Department - University of Verona; [5]Division of Rheumatology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [6]Division of Rheumatology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; [7]Division of Clinical Immunology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

Aims of the Study. The semiquantitative assessment of synovial tissue (ST) inflammation through Krenn synovitis score (KSS), is an informative tool within a nomogram predictive of remission achievement in naive Rheumatoid Arthritis (RA). However, its informative power is not accurate enough to cover the whole disease heterogeneity. The aims of the study were:

i) to test KSS distribution across RA phases; to implement;
ii) KSS with the assessment of lymphocytes and plasmacells ST location and organization, and
iii) the nomogram power in predicting remission in naive RA.

Methods. 100 RA across pre-clinical and clinical phases (n=7 ACPApos individuals with arthralgia, n=34 naive RA, n=38 c-DMARDs resistant(-R) RA and n=21 RA in sustained remission) were included. Each ST sample was processed for H&E for the standard-KSS (S-KSS) assessment (1), that was implemented (I-KSS) with the quantification of perivascular lymphocyte aggregates presence (absent, 1-3 or >3 aggregates respectively), ST plasmacells localization (peri- and/or intervascular), inflammatory infiltrate extension (radial cell count) and inflammation depth. For naive RA, two nomograms (including S-KSS or I-KSS) estimating the probability to achieve remission were developed.

Results. Considering the whole RA cohort, S-KSS was differentially distributed across disease phases (ANOVA test $p<0.0001$). Moreover, individual RA phases showed, at ST level, a differential enrichment of lymphocyte aggregates (79.4% treatment naive, 63.2% cDMARDs-R, 28.6% remission RA had ≥3 lymphocyte aggregates compared to 0% ACPApos individuals ($p<0.001$ for each comparison), plasmacells distribution (47.1% treatment naive, 28.9% cDMARDs-R had inter- and peri-vascular distribution compared to 0% ACPApos individuals or remission, $p<0.001$ for each), radial cell count (76.5% in treatment naive and 73.3% in cDMARDs-R, compared to at-risk category (0%), $p<0.001$ for both) and inflammation extension (76.6% in treatment naive and 68.4% in cDMARDs-R had deep distribution of inflammation compared to 4.8% remission RA and 0% ACPApos individuals, $p<0.001$ for all comparisons) which were directly associated with S-KSS. Considering the naive RA cohort, ROC analysis identified a S-KSS<5 enabling to significantly identify, at baseline, RA who will achieve DAS-remission at 6 months of T2T strategy. Moreover, naive RA who will achieve DAS-remission at 6 months, had, at baseline, low rate of lymphocyte aggregates ($p=0.0025$) and resident plasmacells ($p=0.0003$), low sublining radial cell count ($p<0.0001$) and superficial inflammation

distribution (p=0.0003), compared to naive RA not achieving this outcome. Finally, the I-KSS-based nomogram enabled to estimate up to 96.0% of probability to achieve DAS-remission at 6 months compared to 68.7% probability predicted using the S-KSS-based nomogram.

Conclusions. KSS is a valuable tool for the semi-quantitative assessment of synovitis degree in RA across the whole disease trajectory. The integration of KSS with additional synovial inflammation features improves its predictive power for remission achievement in naive RA.

REFERENCE

1. Alivernini S, et al. A&R 2021.

ANTIGEN-SPECIFIC T CELL RESPONSES AND MULTIDIRECTIONAL IMMUNE DYSREGULATION IN SLE

RAMIREZ G.A. [1], TASSI E. [2], NOVIELLO M. [2], MAZZI B.A. [3], MORONI L. [1], SORCE A. [1], CITTERIO L. [4], ZAGATO L. [4], TOMBETTI E. [1], BALDISSERA E. [1], COLOMBO G. [1], YACOUB M. [1], BOZZOLO E.P. [5], BONINI C. [6], DAGNA L. [1], MANFREDI A. [1]

[1]Università Vita-Salute San Raffaele e IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano; [2]IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Ematologia Sperimentale, Milano; [3]IRCCS Ospedale San Raffaele, Laboratorio di Immunogenetica, HLA e Chimerismi, Milano; [4]IRCCS Ospedale San Raffaele, Laboratorio di Genomica delle Malattie Renali e dell'Ipertensione, Milano; [5]IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano; [6]Università Vita-Salute San Raffaele e IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O. Ematologia Sperimentale, Milano

Aim of the Work. To identify potential clinical/pathophysiological correlations among autoimmune, allergic and defective antimicrobial manifestations of SLE and major histocompatibility complex (MHC)-restricted antigen-specific T cell responses.

Materials and Methods. A total of 32 patients with SLE, 11 patients with Takayasu's arteritis and 10 healthy controls (HC) carrying human leukocyte antigen DRB1*03:01 or 11:01 were enrolled. Reference protein antigens to autoantigens (histone H3 and H4), allergens (penicilloylated albumin) and pathogens Epstein-Barr virus, EBV, nuclear antigens) were selected based on the clinical profile of the study cohort. In silico analysis through the Immune Epitope Database (www.iedb.org) identified suitable HLA-peptide epitope pairs based on the abovementioned antigen selection. Fluorochrome-conjugated epitope-bound MHC tetramers were used to identify antigen-specific CD4+ T cells ex vivo through flow-cytometry along with immunophenotyping for T cell differentiation (using CD45RA, CD62L and CD95 staining) and polarisation (using CD25, CD127, CD183, CD196 and CD194 staining). T cell activation following incubation with the study peptides was also measured by quantitating CD40L, CD137, OX40 and CD69 expression and release of 12 cytokines. SLE activity was assessed through the SLE disease activity index 2000 (SLEDAI2K) and remission surrogated by the lupus low disease activity state (LLDAS) index.

Results. Total stem-cell memory T cells (TSCM) were expanded in patients with SLE compared to controls. Histone-specific CD4+ T cells selectively associated with SLE and with positive anti-DNA antibodies. Penicilloylated albumin-specific T cells were selectively found in patients with beta-lactam allergy. Anti-EBV-specific T cells were found in patients and controls. Variations in size of the three types of antigen-specific T cells were reciprocally correlated. Histone-specific and EBV-specific effector memory T cells (TEM) were lower in patients with active SLE. Histone-specific T regulatory cells (Treg) decreased during active SLE and showed a hyperbolic inverse correlation with SLEDAI2K. EBV-specific Treg and TSCM also decreased during active SLE. T cell activation assays were consistent with ex vivo assays and showed higher IL17F and IL5 responses to histones and higher IL5 and IL22 responses to penicilloylated albumin in SLE along with defective anti-EBV IFNγ, TNF and IL22 responses in active SLE compared to HC.

Conclusion. Antigen-specific T cells selectively associate with SLE-related clinical phenotypes and their dynamics correlate with SLE activity. Defective regulatory responses to autoantigens might occur together with peripheralisation of autoreactive effectors during active disease, possibly in association with misdirected anti-EBV responses. Mixed pro-inflammatory and pro-allergic cytokine responses to autoantigens and correlations among distinct antigen-specific T cell dynamics supports the hypothesis of generalised immune dysfunction as a pathogenic hallmark of SLE. Antigen-specific T cell tracking might constitute a novel diagnostic tool and provide clues for novel therapeutic targets for SLE.

CLINICAL, HISTOLOGIC AND PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF CLINICALLY AMYOPATHIC DERMATOMYOSITIS

CAPUANO A. [1], FORNARO M. [1], GIROLAMO F. [2], RUGGIERI M. [3], AMATI A. [3], MASTROPASQUA M. [3], SERLENGA L. [3], COLADONATO L. [1], D'ABBICCO D. [4], IANNONE F. [1]

[1]Unit of Rheumatology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [2]Unit of Human Anatomy and Histology, Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, Bari; [3]Unit of Neurophysiopathology, Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, University of Bari; [4]Institute of General Surgery 'G Marinaccio', Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari

Objective. Clinical Amyopathic Dermatomyositis (CADM) is a subset of dermatomyositis (DM) characterized by the presence of typical skin features without muscle weakness. CADM includes also Hypomyopathic Dermatomyositis (HDM), characterized by skin manifestations and normal strength but laboratory or instrumental marks of muscle involvement. The aim of this study was to compare patients with classic DM, HDM and CADM from a clinical, histological, and prognostic point of view.

Materials and Methods. We retrospectively an-

Table I - Comparisons between dermatomyositis, Clinical amyopathic dermatomyosits and hypomyopathic dermatomyositis.

Variables	DM (61 pts.)	CADM (16 pts.)	HDM (14 pts.)
Female	52 (85.2)	12 (75%)	9 (64.3%)
Age at diagnosis	58 (18)	46 (17)*	49 (15)
Age at onset	57 (18)	45.5 (17)*	48 (14)
diagnostic delay	9 (19)	9 (18)	16 (30)
Autoantibodies			
- MI2	15 (24.6%)	0 (0)	2 (14.3%)
- MDA5	3 (4.9%)	6 (37.5%)*	2 (14.3%)
- TIF1g	4 (6.6%)	5 (31.3%)*	0 (0%)
- NXP2	5 (8.2%)	0 (0)	0 (0)
- SAE1/2	7 (11.5%)	1 (6.3%)	1 (7.1%)
- Negative	25 (41%)	4 (25%)	9 (64.3%)
Ro52	9 (14%)	4 (25%)	2 (14.3%)
Arthritis	9 (14.8%)	6 (37.5%)	3 (21.4%)
ILD	10 (16.4%)	7 (43.8%)	3 (21.3%)
CPK maximum	1785 (2693)	132 (76)*	628 (772)
Cancer	9 (14.8%)	3 (18.8%)	4 (28.6%)

*P<0.05 vs DM

Table II - Histologic characteristics of dermatomyositis, Clinical amyopathic dermatomyositis and hypomypathic dermatomyosits.

Variables	DM (42 pts.)	CADM (7 pts.)	HDM (13 pts.)
Myofiber in degeneration/necrosis	23 (54.8%)	2 (28.6%)	6 (46.2%)
Regenerating fibers	24 (57.1%)	2 (28.6%)	6 (46.2%)
MAC on fibers	20 (47.6%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)
MAC on capillaries	21 (50%)	4 (57.1%)	5 (38.5%)
MHC-I expression	26 (61.9%)	5 (71.4%)	9 (69.2%)
CD4 infiltrates	5 (11.9%)	1 (14.3%)	0 (0%)
CD8 infiltrates	6 (14.3%)	0 (0%)	2 (15.4%)
CD20 infiltrates	6 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (7.7%)
CD68 infiltrates	24 (57.1%)	3 (42.9%)	6 (46.2%)
Perifascicular atrophy	24 (57.1%)	2 (28.6%)	9 (69.2%)

Table III - Univariate and multivariate cox regression model assessing survival in DM cohort.

	Univariate			Multivariate		
Variables	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Female	0.60	0.23-1.55	0.293			
Age at diagnosis	**1.05**	**1.02-1.08**	**0.002**	1.02	0.92-1.11	0.669
Age at onset	**1.05**	**1.02-1.08**	**0.001**	0.99	0.89-1.13	0.947
diagnostic delay	0.89	0.78-1.01	0.062			
MI2 vs other	0.67	0.20-2.28	0.523			
TIF1g vs other	**4.1**	**1.49-11.3**	**0.006**	2.48	0.60-10.1	0.211
SAE1/2 vs other	1.74	0.51-5.94	0.372			
MDA5 vs other	2.09	0.70-6.24	0.185			
Seronegative for MSA vs other	0.43	0.17-1.12	0.084			
Ro52	**3.73**	**1.48-9.34**	**0.005**	2.12	0.62-7.22	0.228
Arthritis	0.16	0.02-1.21	0.076			
ILD	**3.72**	**1.56-8.88**	**0.003**	**3.57**	**1.11-11.5**	**0.033**
CPK maximum	1	1-1	0.432			
Cancer	**3.65**	**1.5-8.9**	**0.004**	**3.67**	**1.17-11.5**	**0.026**
CADM vs DM+HDM	1.46	0.33-6.58	0.617			

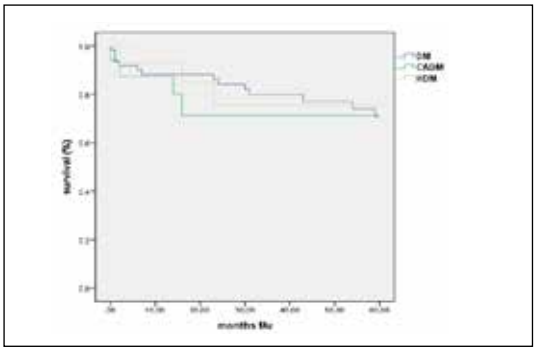


Figure 1 - Kaplan-Meier analysis of S-years survival since DM presentation, comparison between DM, CAMD and HDM.

alyzed medical charts of DM patients included in our Inflammatory myopathies registry (INMYRE). Patients included in this study had a diagnosis of DM according to 2017 ACR/EULAR classification criteria. Patients were divided into three subsets of DM: patients with classic DM characterized by muscle weakness, patients with HDM characterized by normal strength with muscle involvement assessed by laboratory tests and/or muscle MRI; and patients with CAMD characterized by normal strength, no muscle impairment at MRI and no alterations in laboratory tests. Available muscle biopsies were compared between the three groups. Survival at 5 years from disease onset was estimated using Kaplan-Meier (K-M) life-table method and compared using the log-rank test.

Results. Ninety-one patients affected by DM were included in this study from INMYRE. According to inclusion criteria, 61 (67%) patients had a diagnosis of DM, 14 (15.4%) of HDM and 16 (17.6%) of CADM. Clinical data of our cohort are reported in table I. CAMD patients were younger at diagnosis (46±17 vs 58±18 years, $p<0.05$) and at disease onset (45.5±17 vs 57±18 years, $p<0.05$) compared to DM patients. No difference in clinical characteristics was found between HDM and CAMD. Analyzing autoantibodies profile, a higher percentage of patients with CADM presented anti-MDA5 (37.5% vs 4.9%) and anti-TIF1g (31.3% vs 6.6%) autoantibodies compared with DM patients ($p<0.05$). Sixty-two muscle biopsies were analyzed from 42 DM, 7 CADM and 13 HDM patients (Table II). Patients with CAMD showed a lower percentage of myofiber in degeneration/necrosis and perifascicular atrophy compared with DM and HDM, but statistical difference was not reached. Of note, a similar increase of sarcolemma MHC-I expression was observed in DM, CADM and HDM patients, being highlighted in 61.9%, 71.4% and 69.2% of patients, respectively. Only 2/7 patients with CADM had no histological signs of myopathy at muscle biopsy, both patients had cancer associated DM. Survival analysis at 5-years from disease onset highlighted no differences between the three groups (DM: 77%, CADM: 75%, HDM: 78.6%) (Figure 1). Cox regression model showed that the main predictors for mortality were interstitial lung disease (HR: 3.57, CI95%: 1.11-11.5) and cancer (HR: 3.67, CI95% 1.17-11.5), while CADM did not impact the prognosis (HR: 1.46, CI95%: 0.33-6.68) (Table III).

Conclusions. In our study, we found that CADM shows specific characteristics concerning disease onset and autoimmune profile. Although muscle involvement is often not found on instrumental and laboratory assessments, muscle biopsy showed myopathic alterations in many cases.

PREDICTORS AND PROTECTIVE FACTORS FOR INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN A MULTICENTER CAUCASIAN COHORT OF PATIENTS AFFECTED BY IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

ZANATTA E. [2], GIRAUDO C. [1], IENNA L. [2], QUARTUCCIO L. [3], EMMI G. [4], ALLANORE Y. [5], BALESTRO E. [6], DORIA A. [2], IACCARINO L. [2]

[1]Department of Medicine, Institute of Radiology, Padova University Hospital, Padova; [2]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, Padova University Hospital, Padova; [3]Division of Rheumatology, Academic Hospital "Santa Maria della Misericordia", ASUFC, Udine; [4]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Firenze, and SOD Interdisciplinary Internal Medicine, Behçet Centre and Lupus Clinic, A.O.U. Careggi Hospital of Florence; [5]Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, APHP, Université Paris Descartes, Paris, France; [6]Respiratory Disease Unit, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, Padova University Hospital, Padova

Objectives. Patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) present a highly heterogeneous spectrum of serological features and clinical manifestations. They may develop interstitial lung disease (ILD) during the disease course, but it remains unclear which patients are at risk for lung involvement. We aimed to identify predictors of ILD in a large multicenter cohort of Caucasian patients with IIMs.

Methods. Two hundred fifty-three patients affected by IIMs (2017 EULAR/ACR criteria) were retrospectively evaluated. Demographic, serological and clinical features were recorded at time of IIMs diagnosis and during follow-up. When suspected, ILD was detected by chest high-resolution computed tomography (HRCT) abnormalities. Univariate and multivariate analyses were performed to identify predictors of ILD.

Results. ILD was detected in 125 out of 253 (49.4%) patients. IIM-ILD patients compared with IIM-nonILD had significantly lower creatine phosphokinase (CPK) levels at diagnosis (p=0.001), higher prevalence of anti-Jo-1 (56 vs. 7, p<0.0001), anti SSA/Ro (57 vs. 23, p<0.0001), anti-Ro52 (33 vs. 11, p<0.0002) and anti-MDA5 (9 vs. 1, p=0.01) positivity, mechanic's hands (26 vs. 4; p<0.0001), arthritis (38 vs. 15; p=0.003) and dyspnea (60 vs. 8; p<0.0001). Multivariate analysis identified dyspnea [OR 21.8 95% CI (6.02-79.2); p<0.0001], mechanic's hands [14.2 (2.46-82.5); p=0.003], anti-Jo-1 [5.80 (1.08-30.9); p=0.03], anti-MDA5 [14.3 (5.86-34.7); p=0.01], and anti-Ro52 [7.61 (1.84-31.4); p=0.005] as independent predictors of ILD.

Conclusion. Besides the specific autoantibodies positivity (anti-Jo1, anti-MDA5 and anti-Ro52), mechanic's hands were the strongest independent clinical predictors of ILD in Caucasian IIMs patients. Our findings may help clinicians identify patients who should be closely monitored for ILD.

ULTRA-HIGH RESOLUTION DOPPLER ULTRASOUND IN SYSTEMIC SCLEROSIS: BLOOD FLOW ASSESSMENT IN THE DIGITAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES USING 18-5 MHZ AND 33-9 MHZ PROBES

BICA P.F. [1], PICASSO R. [2], PISTOIA F. [2], ZAOTTINI F. [2], SANGUINETTI S. [2], BOVIS F. [3], PONZANO M. [3], PIZZORNI C. [1], PAOLINO S. [1], SULLI A. [1], GOTELLI E. [1], MARTINOLI C. [2], CUTOLO M. [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova; [2]Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova; [3]Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genova

Scopo del Lavoro. Newly-developed Doppler techniques enable the sampling of slow vascular flows and the extrapolation of spectral parameters in both arterioles and capillaries, thanks to specific motion-suppression algorithms that isolate and eliminate clutters (1). Systemic sclerosis (SSc) is a disabling chronic connective tissue disease, characterized by the early occurrence of vasculopathy (2), easily detected by nailfold videocapillaroscopy (NVC) (3). Aim of the study was to investigate the peripheral vascular bed of SSc patients at the level of their fingers, using ultra-high frequency ultrasounds (US 33-9 MHz), also looking for any correlations with NVC scleroderma patterns (4).

Materiali e Metodi. Fingers of both hands of 33 SSc patients and 34 healthy controls (CNT) were evaluated with an ultra-high frequency US machine, equipped with 33-9 MHz (frequency band for Doppler imaging, 10-18 MHz) and 18-5 MHz (frequency band for Doppler imaging, 5-11 MHz) transducers. Proximal Resistive Index (PRI) and Peak Systolic Velocity (PSV) were calculated at the level of the second interdigital artery. Afterwards, the Distal Resistive Index (DRI) was calculated performing Doppler spectral analysis at the level of the nailfold arteriole of the third finger. The nailfold blood flow was initially investigated in a longitudinal plane, placing the 33-9 MHz probe on the dorsal side of the middle and distal phalanxes of the third fingers. NVC examination was performed no more than a month earlier US evaluation and all SSc patients were consequently divided into four subgroups, according to their NVC pattern ("early" - 4 patients, "active" - 14 patients, "late" - 8 patients, "like" - 7 patients).

Risultati. SSc patients showed a significantly slower PSV (8.38±3 cm/s vs 11.14±4.5 cm/s, p=0.005) and a higher DRI (0.65±0.14 vs 0.57±0.11, p=0.01) than CNT. No differences were found between PRI values of SSc patients and CNT (0.76±0.11 vs 0.73±0.12, p=0.35). The NVC subgroup analysis did not show any significant difference, when different patterns ("early", "active", "late" and "like") were correlated to PRI, DRI and PSV.

Conclusioni. The results obtained with the spectral Doppler analysis of the blood flow of digital small distal arterioles, using ultra-high frequency US transducers, open new perspectives to investigate subtle abnormalities in the peripheral vasculature of SSc patients, that could be missed when Doppler examination is performed at a more proximal level and/or using lower Doppler frequencies. Increasing the size of SSc patients is mandatory to understand if NVC provides complementary information to the vascular damage revealed by high-frequency US.

REFERENCES

1. Schioppo T, et al. Microvasc Res. 2019; 122: 125-130.
2. Cutolo M, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15: 753-764.
3. Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 665-677.
4. Smith V, et al. Autoimmun Rev. 2019; 18: 102394.

EFFICACY OF IMMUNOGLOBULIN TREATMENT ON GASTROINTESTINAL, CUTANEOUS AND VASCULAR INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS

BONOMI F., DAMIANI A., CANNISTRÀ C., BARTOLI F., LEPRI G., BELLANDO RANDONE S., MATUCCI CERINIC M., GUIDUCCI S.

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Background. Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease characterized by autoimmune features, vasculopathy, and fibrosis that can involve many different organs. Gastrointestinal (GI) involvement is its manifestation with less therapeutic options present. Cutaneous and vascular manifestations, instead, could be refractory to standard treatments. Immunoglobulins (Ig) therapy exhibits immunomodulatory and antifibrotic properties but their efficacy on GI, skin, and muscle involvement have been described only in case series with limited numbers of patients. No

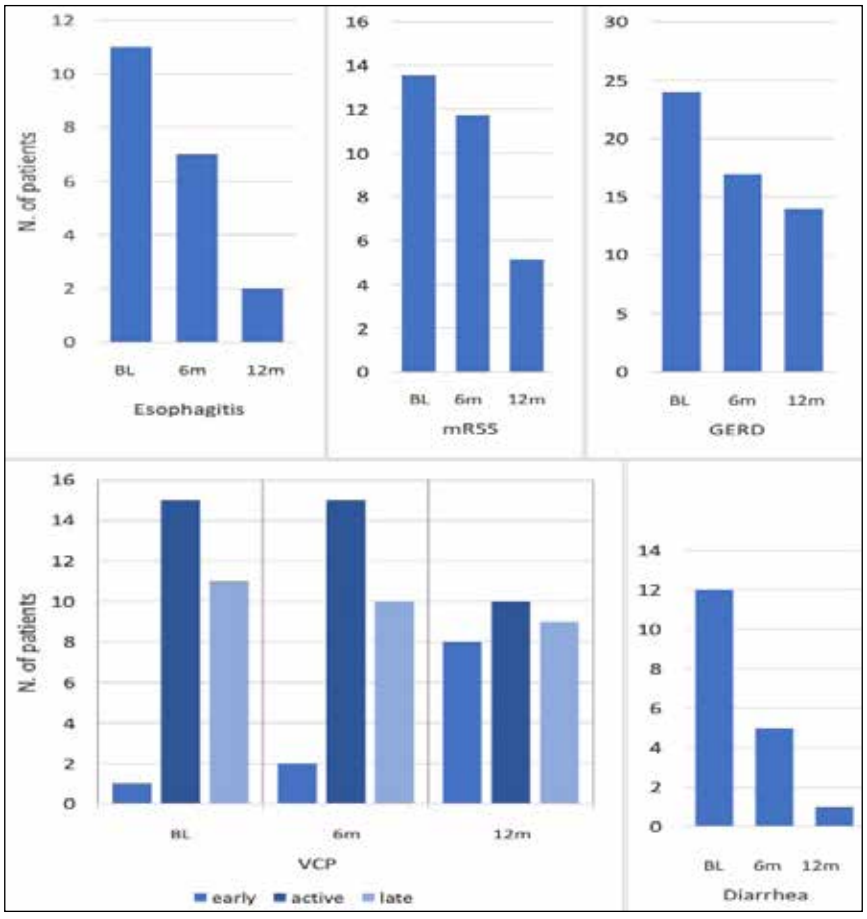


Figure 1 - Variation of different outcomes from baseline to 6 and 12 months.

definite guidelines are yet available regarding Ig therapy and studies on their use in SSc reported different Ig doses and timing schemes options.

Aim. To evaluate the efficacy of Ig therapy in the management of GI, cutaneous and vascular involvement of SSc.

Methods. A retrospective observational study was conducted. Data from clinical records of SSc patients were extracted. Patients received Ig at a 2 gr/kg/month dosage. Demographical data, antibodies positivity, and disease duration were collected. Moreover, the presence of diarrhea, gastroesophageal reflux disease (GERD), clinically evaluated esophagitis as well as modified Rodnan Skin Score (mRSS) and videocapillaroscopic pattern (VCP; early, active, late) were assessed at baseline and after 6 and 12 months of Ig therapy. Variation of these items from baseline to 6 and 12 months was tested by Fisher Exact test or Paired T Test, as appropriate.

Results. Clinical records of 27 patients were analyzed. Mean age was 53.59 (+/- 14.12) and mean disease duration was 11.34 years (+/- 5.71). All patients were ANA positive, with ACA positivity in 13 (48.1%) and SLC-70 positivity in 14 (51.9%) patients.

At baseline, 12 (44.4%) complained diarrhea, 24 (88.9%) had GERD, 11 (40.7%) had esophagitis. Baseline VCP was early in 1 patient (3.7%), active in 15 (55.6%), late in 11 patients (40.7%). Ig were then administered, intravenously (IV) in 21 (77.8%) and subcutaneously (SC) in 6 patients (22.2%).

After 6 months, mean mRSS significatively improved (13.56 +/-7.02 vs 11.74 +/- 6.21 p 0.0000126) while variations of the prevalence of GERD, diarrhea, esophagitis were not significative as well as VCPs' changes.

After 12 months mean mRSS improved even more (5.15 +/-4.78, $p<0.000001$). Moreover, the prevalence of diarrhea, GERD and esophagitis significatively decreased (p 0.000883, p 0.00628, p 0.00914, respectively). VCP also improved with 8 patients presenting pattern early, 10 patients with pattern active and 9 with pattern late (p 0.0368). (Figure 1). No difference was found through different outcomes according to the way of administration (IV or SC).

Conclusions. In line with what reported in literature, this work confirms that Ig are an effective therapeutic option towards GI and skin manifestations. Also, it showed the possible positive effect Ig could have on the vascular component; data that should be confirmed on a bigger sample. Ig stand out as a safe treatment that could help in many aspects of SSc, refractory to standard treatment or that do not have yet a standard treatment available.

CASI DIFFICILI

Moderatori: F. Atzeni (Messina), *G. Provenzano* (Palermo)

- Gestione integrata del paziente con spondiloartrite e malattia infiammatoria cronica intestinale multi-resistente ai farmaci biologici
  Relatore: *A. Orlando* (Palermo), *G. Provenzano* (Palermo)

- Farmaci biologici e rischio di aritmia
  Relatore: *P.E. Lazzerini* (Siena)

- Caso clinico sul Behçet
  Relatore: *P. Leccese* (Potenza)

- Rapida efficacia di anifrolumab sul lupus discoide: esperienza monocentrica nella real-life
  F. Trentin, S. Fonzetti, M. Mosca, V. Signorini, C. Stagnaro, D. Schilirò, E. Laurino, N. Italiano, E. Elefante, F. Di Cianni, C. Cigolini, D. Zucchi, L. Carli, C. Tani, F. Ferro (Pisa)

GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON SPONDILOARTRITE E MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE MULTI-RESISTENTE AI FARMACI BIOLOGICI

PROVENZANO G. [1], ORLANDO A. [2]

[1]U.O.S.D. di Reumatologia, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo; [2]U.O.S.D. di Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo

INTRODUZIONE

Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), comprendenti malattia di Crohn (MC) e colite ulcerosa (CU) e spondiloartriti (SpA), sono malattie croniche che possono coesistere nello stesso paziente e renderne molto complessa la gestione terapeutica. In realtà, le SpA sono la più comune manifestazione extra-intestinale nei pazienti con MICI e forme assiali o periferiche sono state riportate fino al 20-25% dei casi (1). Tuttavia, la diagnosi è ancora spesso sottostimata, come dimostrato da uno studio olandese in cui 129/350 (39,6%) pazienti affetti da MICI riportavano sintomi articolari suggestivi di SpA, ma soltanto il 50% di essi erano stati inviati al reumatologo con notevole ritardo diagnostico che avrebbe potuto influenzare la gestione terapeutica ottimale di questi pazienti (2). Alcuni anni fa un gruppo italiano ha sviluppato uno strumento di screening, definito DETAIL (DETection of Arthritis in Inflam-

Tabella I - Golimumab efficacy in patients with Crhon's disease and concomitant severe arthritis. (Miceli, Arcuri, Renna, Orlando, Provenzano. Alimentary Pharmacology and Terapeutics 2020).

	Sesso	Età	Durata MC (anni)	Sede MC	Caratteristiche MC	MICA	Durata MICA (anni)	Linea trattamento GOL o CTZ	DMARDs	precedenti trattamenti
PAZIENTE 1	M	58	23	ileocecale	pattern infiammatorio e coinvolgimento perianale	AR aCCP-positiva	17	IV. GOL (1,1 ANNO)	MTX	I. IFX (5AA) II. ADA (1AA) III. ETA (9AA)
PAZIENTE 2	M	59	15	Ileocolica	pattern stenosante	artrite psoriasica	2	V. GOL (1,3 ANNI)	//	I. ADA (4AA) II. IFX (2AA) III. VEDO (2 MESI) IV. UST (1 AA)
PAZIENTE 3	M	53	26	ileocolica	pattern stenosante	spondilite anchilosante	7	III. GOL (7 AA)	//	I. IFX (1 MESE) II. ADA (6AA)
PAZIENTE 4	F	48	7	ileale	pattern infiammatorio	spondilite anchilosante	18	III. GOL (6 AA)	//	I. ETA (11 AA) II. ADA (4 MESI)
PAZIENTE 5	F	33	12	ileale	pattern infiammatorio	spondioartrite assiale	7	III. GOL (6 AA)	MTX	I. IFX (1 AA) II. ADA (6 MESI)
PAZIENTE 6	M	67	13	ileocecale	pattern stenosante	spondiloartrite assiale	2	IV. CTZ (3 AA)	//	I. ADA (6 AA) II. IFX (4AA)
PAZIENTE 7	M	69	19	Ileocolica	pattern stenosante	spondilite anchilosante	19	III. GOL (9 MESI)	SALAZOP.	I. IFX (1 MESE) II. ADA (2 MESI))
PAZIENTE 8	F	57	35	Ileocolica	pattern stenosante coinvolgimento perianale	AR FR ed aCCP-positiva	7	III. CTZ (1,1 ANNO)	//	I. ADA (4 AA) II. IFX (1 MESE)

AR= artrite reumatoide; GOL= golimumab; MTX= methotrexate; IFX= infliximab; ADA= adalimumab; ETA= etanercept; VEDO= vedolizumab; UST= ustekinumab; CTZ=certolizumab; FR=fattore reumatoide

matory boweL diseases), consistente in un questionario auto-compilato dal paziente e comprendente sei domande che considerano sintomi assiali e periferici che dovrebbero indurre a sospettare la presenza di SpA (3). Tale strumento è stato validato da un successivo studio (4) ed utilizzato anche nel nostro ambulatorio integrato in cui è stato somministrato a 630 pazienti affetti da MICI senza malattia reumatologica nota, inducendo una valutazione reumatologica in 95 pazienti (15%) con 3/6 risposte positive, con diagnosi conclusiva di SpA in 23 pazienti e di altra patologia reumatologica in 45 pazienti (5). In questi pazienti il quadro clinico è spesso di difficile interpretazione anche per la frequente sovrapposizione di fibromialgia (6). D'altra parte il loro corretto inquadramento diagnostico complessivo, sia alla valutazione iniziale che durante il follow up, è indispensabile per la ottimizzazione della strategia terapeutica, che si avvale oggi di numerosi farmaci biotecnologici. I farmaci anti-TNF rappresentano la terapia ideale per molti di questi pazienti, tuttavia almeno il 30% dei pazienti con SpA non rispondono a tali farmaci (7) e un numero anche maggiore di pazienti affetti da MICI (8). In questi casi solo la gestione integrata reumatologo/gastroenterologo può consentire un migliore controllo delle manifestazioni di malattia, grazie all'utilizzo di soluzioni terapeutiche personalizzate.

Due anni fa abbiamo riportato una serie di otto pazienti affetti da MC e SpA multi-resistenti alla terapia con armaci biotecnologici, trattati con successo con golimumab (9), risultato efficace anche sulla MC per la quale non è formalmente indicato ma alcuni dati ne incoraggiavano l'uso (10). Le caratteristiche di questi nostri pazienti sono riportati in Tabella I.

Oggi, la disponibilità di nuovi farmaci come i JAK-inibitori (JAKi), approvati per alcune malattie reumatologiche e per la CU (11, 12), e il potenziale utilizzo della terapia di combinazione con farmaci biotecnologici con meccanismo d'azione diverso, già riportata in molti pazienti con MICI (13), rappresentano altri approcci terapeutici attraenti nel paziente multi-resistente alle terapie. Riportiamo due casi clinici di difficile gestione terapeutica che confermano la necessità di un approccio multidisciplinare per la personalizzazione della terapia.

CASO CLINICO 1

Uomo di 53 anni, in follow up gastroenterologico, con familiarità per colangite sclerosante e artrite psoriasica, diagnosi istologica di procto-sigmoidite ulcerosa nel 2011 (Full MAYO Scor e=8), con associate manifestazioni articolari periferiche, trattato inizialmente con Beclometasone dipropionato (5 mg/die e successivo *tapering*) e poi con Prednisone (1 mg/kg/die e successivo *tapering*), ciclicamente e con beneficio (anche sulla sintomatologia articolare), con successivo sviluppo nel 2017 di steroido-dipendenza. A febbraio 2017 veniva saggiata terapia con Azatioprina sospesa dopo alcuni mesi per intolleranza (nausea e vomito). A novembre 2017 una retto-sigmoidoscopia evidenziava la persistenza di attività endoscopica di malattia (MAYO 2). Inoltre, il paziente presentava una poliartrite coinvolgente ginocchia, polsi e articolazioni multiple bilaterali delle mani (con negatività di fattore reumatoide e anti-CCP). Pertanto a gennaio 2018 veniva iniziata terapia con Adalimumab a dosaggio gastroenterologico (160/80/40 mg), sospesa dopo due mesi per la comparsa di psoriasi grave palmo-plantare. A maggio 2018 veniva iniziata terapia con Infliximab 5 mg/kg, con discreta risposta sia intestinale che articolare. Tuttavia, il farmaco veniva sospeso a novembre 2019 per progressiva perdita di risposta, con ripresa di severa sintomatologia prevalentemente intestinale. Non fu ritenuto opportuno aumentare il dosaggio di Infliximab anche per la comparsa di *lichen* del glande e a gennaio 2020 fu iniziata terapia con Vedolizumab al dosaggio di 300 mg e.v. (0, 2, 6 settimane, poi ogni 8 settimane). Dopo 10 settimane di terapia con Vedolizumab il paziente stava bene dal punto di vista intestinale (alvo: 1-2 evacuazioni al giorno con feci formate senza sangue e quadro colonscopico di remissione - MAYO 0), ma presentava riacutizzazione severa della sintomatologia articolare periferica. Pertanto, a luglio 2020 e dopo consulto reumatologico, il paziente veniva avviato a terapia con Golimumab a dosaggio gastroenterologico (200/100 mg) con sensibile miglioramento sulla sintomatologia articolare periferica e discreto controllo di quella intestinale. Un anno dopo, a luglio 2021, vi era la netta accentuazione dei sintomi intestinali (alvo: 3-4 evacuazioni di feci semi-formate o semiliquide con sangue e muco, con dolore addominale pre-evacuativo), associata ad incremento di PCR (2,4 mg/dl) e calprotectina fecale (600 mg/kg). Ad agosto 2021, dopo rivalutazione collegiale, veniva iniziata *dual therapy*, riprendendo Vedolizumab e associandolo alla terapia con Golimumab, con progressivo miglioramento della sintomatologia

intestinale fino a normalizzazione dell'alvo (1-2 evacuazioni di feci formate senza sangue né muco e scomparsa del dolore addominale) e normalizzazione degli indici di flogosi (PCR 0,3 mg/dl, calprotectina fecale 60 mg/kg). Persisteva remissione della artrite periferica. All'ultimo controllo ambulatoriale il paziente è in remissione clinica stabile sia intestinale che articolare, in terapia con Golimumab 100 mg/mese e Vedolizumab
300 mg e.v. ogni otto settimane. Gli indici di flogosi sono anch'essi nella norma e stiamo valutando l'opportunità di riduzione della *dual therapy*.

CASO CLINICO 2

Donna nata nel 1989 e venuta alla nostra osservazione nel 2009 per la presenza di poliartrite, coinvolgente mani, anche e ginocchia, associata a positività di fattore reumatoide e anti-CCP. Da segnalare familiarità per psoriasi, in assenza di familiarità per MICI o altre malattie autoimmuni. Abbiamo formulato diagnosi di artrite reumatoide (AR) e iniziato terapia di fondo con Metotrexate, sospeso precocemente per intolleranza e sostituito con Leflunomide. Nel 2011, per la persistenza di alta attività di malattia, la paziente è stata avviata a terapia con Adalimumab, con buona risposta. Nel 2013 per progressiva perdita di efficacia della terapia e comparsa di psoriasi (diagnosi istologica) la paziente è passata a terapia con Etanercept + Ciclosporina, con rapida regressione della psoriasi ma persistenza di artrite. È stato pertanto sostituito Etanercept con Golimumab, anch'esso inefficace. Nel 2014 è stata iniziata terapia con Abatacept per via endovenosa, con controllo parziale di malattia. Nel 2015 la terapia è stata sospesa per sopraggiunta gravidanza, durante la quale la malattia è stata controllata dalla sola terapia cortisonica a basso dosaggio (prednisone ≤5 mg/die). La gravidanza è andata a buon fine e la paziente ha poi ripreso la terapia con Abatacept con necessità costante di terapia cortisonica (prednisone 5 mg/die). Ad aprile 2016 la paziente fu ricoverata in ambiente internistico per l'improvvisa insorgenza di diarrea muco-ematica, fu posta diagnosi istologica di proctite ulcerosa, potenziata la terapia cortisonica (sistemica e locale) ed avviata terapia con sulfasalazina, con buona risposta. Fu temporaneamente sospeso Abatacept. A settembre 2016 nuova gravidanza esitata a giugno 2017 in parto gemellare. A gennaio 2017 fu ripresa terapia con Abatacept sottocute e mantenuta la terapia con salazopirina e steroide a basso dosaggio. La sintomatologia intestinale era in remissione stabile, la psoriasi non si era più presentata, la artrite continuava ad essere controllata in modo incompleto (bassa attività di malattia e necessità costante di steroide). A luglio 2018 la paziente è stata sottoposta a protesizzazione di anca destra e a maggio 2019 di anca sinistra per gravi esiti di malattia. Il quadro clinico successivo si è mantenuto stabile fino a luglio 2022, quando abbiamo osservato un significativo aumento dell'attività di malattia articolare (SDAI stabilmente >20), nonostante l'aumento di prednisone a 15 mg/die. Ad inizio settembre la paziente ha iniziato terapia con Tofacitinib con iniziale ottima risposta: a meno di due mesi dall'inizio della terapia ha ridotto il prednisone a 5 mg/die e SDAI =10.

CONCLUSIONI

I casi clinici presentati riguardano due pazienti con CU ed associata artrite periferica con un decorso peculiare, caratterizzato dalla resistenza a numerosi farmaci biotecnologici e dalla difficoltà di controllare adeguatamente sia le manifestazioni articolari che quelle intestinali di malattia. In primo luogo tali casi dimostrano che è spesso difficile un preciso inquadramento diagnostico, anche per l'assenza di specifici criteri classificativi relativi alle SpA associate a MICI, rilevante *unmet need* in questo ambito. Inoltre, in entrambi i casi solo la gestione integrata del paziente con la stretta collaborazione tra reumatologo e gastroenterologo ha consentito il controllo di malattia, ricorrendo ad una terapia *personalizzata* come la terapia con due farmaci biotecnologici in associazione nel primo caso e quella con un JAK-i in monoterapia nel secondo. Riteniamo che la diffusione di ambulatori multidisciplinari sia indispensabile per la gestione ottimale di questi pazienti, che presentano assai frequentemente quadri clinici complessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Malaty HM, Lo GH, Kou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol. 2017; 10: 259-63.
2. Stolwijk C, Pierik M, Landewe R, Masclee A, van Tubergen A. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of pa-

tients with inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol. 2013; 27: 199-205.
3. Di Carlo M, Luchetti MM, Benfaremo D, et al. The DEtection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel diseases for the presence of spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2018; 37 (4): 1037-44.
4. Benfaremo D, Luchetti MM, Di Carlo M, et al. Multicenter validation of the DETAIL questionnaire for the screening of spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel diseases. J Rheumatol. 2021; 48: 179-87.
5. Miceli MC, La Mantia M, Arcuri C, Renna S, Orlando A, Provenzano G. Sintomi articolari e diagnosi precoce di spondiloartrite in pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale: dati preliminari di uno studio prospettico. Reumatismo. 2019; 71: (Speciale 2) 381.
6. Buskila D, Odes LR, Neumann L, Odes HS. Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. J Rheumatol. 1999; 26: 1167-71.
7. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 661-7.
8. Sandborn WJ. The present and future of inflammatory bowel disease treatment. Gastroenterol Hepatol. 2016: 12: 438-41.
9. Miceli MC, Arcuri C, Renna S, Orlando A, Provenzano G. Golimumab efficacy in patients with Crohn's disease and concomitant severe arthritis. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51: 1449-51.
10. Martineau C, Flourié, Wils P, et al. Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study. Alim Pharmacol Therapy. 2017; 46: 1077-84.
11. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37: 485-95.
12. Lòpez-Sanroman A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol. 2021; 44: 39-48.
13. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease. A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20: e361-e379.

FARMACI BIOLOGI E RISCHIO DI ARITMIA

LAZZERINI P.E., CAPECCHI P.L.

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

CASO CLINICO

*Una donna di 42 anni, affetta da spondilite anchilosante presenta un episodio di tachicardia ventricolare (TV) monomorfa sostenuta emodinamicamente instabile (*Figura 1*) subito dopo la terza somministrazione di infliximab (IFX). L'Holter ECG conferma la presenza di un elevato burden aritmico ventricolare (numerosi episodi di TV non sostenta), mentre ecocardiogramma, coronarografia ed esami ematochimici risultano nei limiti, tranne un significativo incremento degli indici aspecifici di flogosi.*
Data l'assenza di patologie cardiache strutturali e la persistenza di segni di infiammazione sistemica, dopo qualche settimana il trattamento con infliximab viene ripreso. A distanza di 2 mesi, alla vista di follow-up, la paziente è asintomatica, gli indici di flogosi si sono normalizzati e un nuovo Holter ECG documenta una marcata riduzione del burden aritmico ventricolare, in assenza di episodi di TV (Figura 2).

RISCHIO ARITMICO NEI PAZIENTI CON ARTRITI CRONICHE

Una mole crescente di evidenze dimostra come i pazienti affetti da artriti croniche (AC), *in primis* artrite reumatoide (AR), siano gravati da un marcato incremento del rischio aritmico, a sua volta in grado di contribuire in maniera significativa alla elevata morbilità e mortalità cardiovascolare che caratterizza questi pazienti (1). Sebbene i meccanismi responsabili di tale substrato aritmogeno non siano completamente definiti, un ruolo chiave sembra essere giocato dall'infiammazione sistemica cronica, in grado di accelerare sia lo sviluppo di patologia cardiovascolare strutturale (soprattutto cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco) (2, 3). che di agire sulla elettrofisiologia cardiaca (4, 5). In particolare, numerosi studi sperimentali e clinici hanno chiaramente dimostrato come le citochine pro-infiammatorie (TNFα, IL-1, IL-6) siano in grado di promuovere sia tachiaritmie, ventricolari e sopraventricolari, che disturbi di conduzione, come conseguenza di molteplici

Figura 1 - Sei settimane dall'inizio del trattamento con IFX: episodio di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta insorto subito dopo la terza infusione del farmaco, trattato in emergenza mediante cardioversione elettrica.

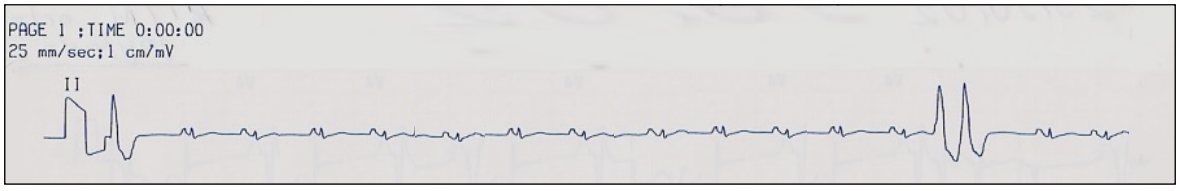


Figura 2 - Due mesi dopo la ripresa del trattamento con IFX: marcata riduzione del carico aritmico ventricolare (pochi battiti ectopici ventricolari, rare coppie e nessun episodio di TV).

effetti cardiaci diretti ed azioni indirette di natura sistemica (6) (Figura 1).

EFFETTI ANTI-ARITMICI DEI FARMACI BIOLOGICI

Negli ultimi decenni, le terapie biologiche hanno rivoluzionato il trattamento delle AC, incrementando notevolmente la probabilità di ottenere un effettivo controllo dell'attività di malattia e le sue conseguenze sistemiche, incluso l'interessamento cardiovascolare ed il rischio aritmico (7). Infatti, sebbene al momento non siano disponibili trials clinici che abbiano valutato in maniera specifica l'impatto dei farmaci biologici sull'incidenza di aritmie e morte improvvisa, un importante potenziale anti-aritmico viene indirettamente suggerito dal numero sempre crescente di dati che documentano come il trattamento con queste molecole, soprattutto anti-TNFα (8), ma anche tocilizumab (TCZ), (9), si associ ad un rallentata progressione della patologia cardiovascolare strutturale in pazienti con AC. Inoltre, alcuni recenti studi di intervento, seppure condotti su casistiche relativamente piccole, hanno dimostrato come il trattamento anti-infiammatorio con farmaci biologici, in particolare anti-TNFα, TCZ e rituximab (RTX), si associ ad un significativo e rapido miglioramento delle alterazioni elettrofisiologiche pro-aritmiche che frequentemente si osservano in questi soggetti (disfunzione autonomica cardiovascolare con depressione della variabilità della frequenza cardiaca [heart rate variability, HRV], prolungamento dell'intervallo QTc), a sua volta strettamente cor-

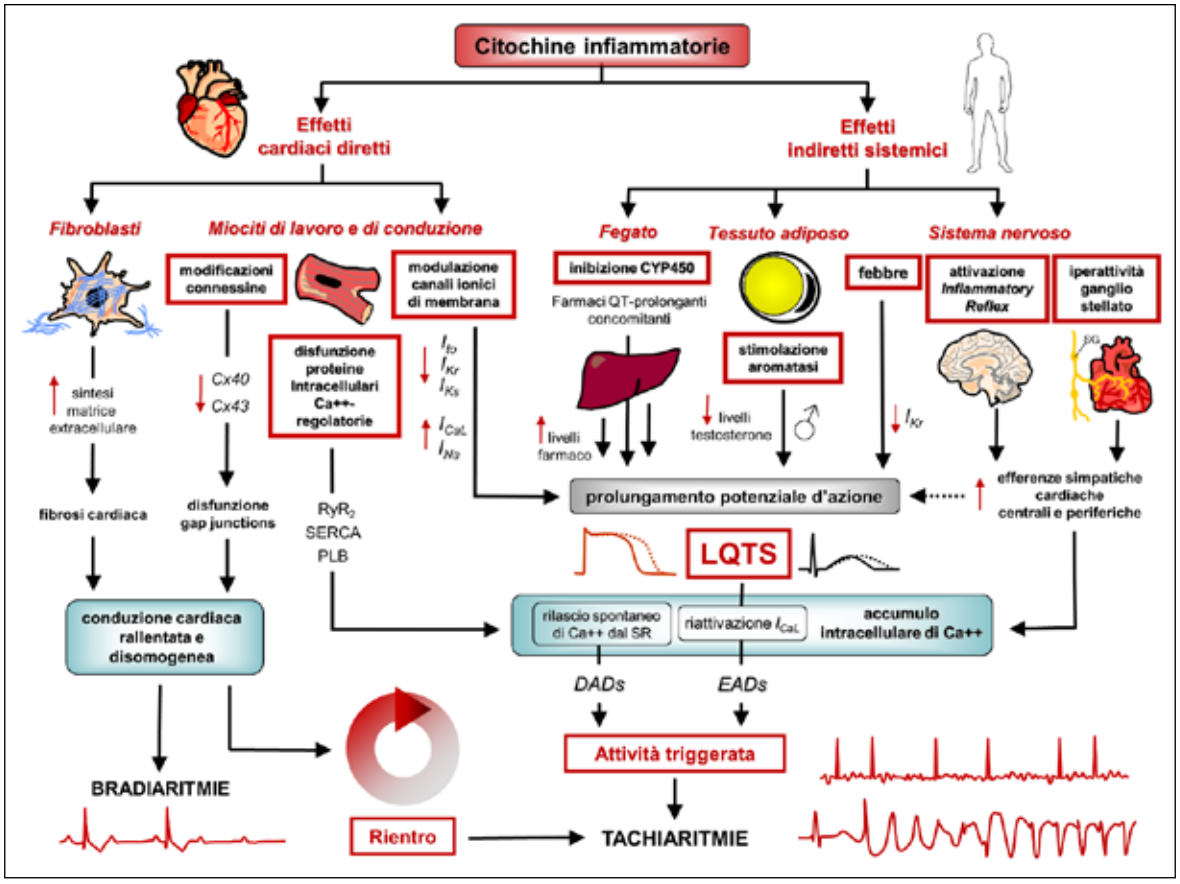


Figura 3 - Effetti pro-aritmici delle citochine infiammatorie.
LQTS: long QT-syndrome; TdP: Torsades de Pointes; I_{to}: transient outward potassium current; I_{Ks}: slow component of the delayed-rectifier potassium current; I_{Kr}: rapid component of the delayed-rectifier potassium current; I_{CaL}: L-type calcium current; I_{Na}: sodium current; Ca^{++}: calcium; RyR: ryanodine receptor; SERCA: sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase; PLB: phospholamban; SR: sarcoplasmic reticulum; SG: stellate ganglia; Cx40: connexin40; Cx43: connexin43; CYP450: cytochrome p450; DADs: delayed afterdepolarizations; EADs: early afterdepolarizations.

Tabella I - Studi di intervento in pazienti con artriti corniche documentanti miglioramento dei parametri di rischio aritmico dopo trattamento con farmaci biologici.

Autore, anno	Disegno dello studio	Patienti (n)	Patologia	Terapia	Risultati
Lazzerini et al., 2008 (10)	Prospettico, singolo cieco, placebo-controllato, cross-over	75	Spondiloartriti (n=55) Artrite reumatoide (n=20)	IFX (3-5 mg/kg e.v.; singola infusione)	Modificazioni acute dei parametri HRV suggestivi di una riduzione del tono simpatico con uno spostamento verso una relativa prevalenza vagale
Senel et al., 2011 (11)	Prospettico, aperto. Follow-up: 6 mesi	21	Spondilite anchilosante	IFX (5 mg/kg e.v.; infusioni ai tempi 0,2 and 6 settimane e poi ogni 6 settimane	Riduzione dell'intervallo QTc, dei marcatori infiammatori (VES, PCR) e dei parametri di attività di malattia (BADAI, BASFI) dopo 6 mesi di trattamento
Syngle et al., 2015 (12)	Prospettico, aperto. Follow-up: 12 settimane	20	Artrite reumatoide (n=12) Spondilite anchilosante (n=8)	Differenti farmaci biologici: IFX (3 mg/kg e.v., 3 infusioni), etanercept (50 mg/settimana s.c.), TCZ (8 mg/kg e.v., 3 infusioni), RTX (1 g e.v., 2 infusioni)	Miglioramento dei parametri di disfunzione autonomica cardiovascolare con aumento dei valori di HRV sia nei pazienti con artrite reumatoide che spondilite anchilosante, dopo 12 settimane di trattamento. Tali modificazioni correlavano con i marcatori infiammatori (VES, PCR) ed i parametri di attività di malattia (DAS28, BASDAI) prima e dopo trattamento
Lazzerini et al., 2015 (13)	Prospettico, aperto. Follow-up: 6 mesi	17	Artrite reumatoide	TCZ (8 mg/kg e.v., ogni 4 settimane)	Normalizzazione dell'intervallo QTc dopo 3 mesi di trattamento, che si manteneva sino al 6 mese. La riduzione dell'intervallo QTc correlava con il decremento dei livelli circolanti di PCR e TNFα.
Kobayashi et al., 2018 (14)	Prospettico, aperto. Follow-up: 6 mesi	94	Artrite reumatoide	TCZ (8 mg/kg e.v., ogni 4 settimane) o 162 mg s.c. 2 volte/settimana	Significativa riduzione dell'intervallo QTc dopo 6 mesi di trattamento. La riduzione dell'intervallo QTc correlava con il decremento dei livelli circolanti di PCR (in media 2.9 secondi di QTc ogni unità logaritmica di PCR).

relato al controllo della infiammazione sistemica (10-14) (Tabella I).

POTENZIALE PRO-ARITMICO DEI FARMACI BIOLOGICI

Se la somministrazione di farmaci biologici sembra associarsi nel medio-lungo termine ad una possibile riduzione del rischio aritmico nei pazienti con AC, alcuni farmaci biologici potrebbero al contrario incrementare in acuto l'incidenza di eventi aritmici (7).

Per quanto riguarda gli anti-TNFα, dati derivanti dai trial clinici e dalla sorveglianza post-marketing hanno documentato come le aritmie rappresentino eventi avversi non infrequenti, con una incidenza oscillante tra lo 0,1 ed oltre l'1% dei pazienti trattati (7). Sono stati inoltre descritti in letteratura alcuni case reports di aritmie, incluse aritmie ventricolari maligne e morte improvvisa, quasi tutte insorte durante trattamento con anticorpi monoclonali, in particolare IFX, e soprattutto nei primissimi periodi di infusione del farmaco (7, 15). Inoltre, in uno studio condotto nel nostro Dipartimento, abbiamo rilevato durante infusione acuta di IFX un rischio di aritmie ventricolari complesse

di nuova insorgenza che, pur non essendo statisticamente significativo, risultava comunque circa 3 volte superiore rispetto a placebo (10). È importante sottolineare come i pazienti che sviluppavano aritmie presentassero, prima del trattamento, un maggiore prevalenza di QT lungo ed una marcata depressione della HRV (nonché valori di PCR tendenzialmente incrementati) rispetto ai pazienti che non le sviluppavano (10). Nello stesso studio, inoltre, l'infusione di IFX si associava ad una riduzione acuta del tono simpatico con relativa prevalenza vagale (10) che, se da una parte appariva ben spiegata dalla brusca interruzione dell'*inflammatory reflex*, dall'altra potrebbe costituire la base fisiopatologica dei diversi casi di transitoria disfunzione SA ed AV riportati in letteratura, anche in questo caso tutti con IFX (7).

Per quanto riguarda gli altri farmaci biologici, non sono stati per ora mai stati riportati in letteratura casi di aritmie in corso di trattamento con TCZ, abatacept, anakinra, ustekinumab o sekukinumab. Al contrario, dati derivanti dai trial clinici e dalla sorveglianza post-marketing hanno evidenziato come l'infusione di RTX possa associarsi, in genere entro le prime 24 h, allo sviluppo di disturbi del ritmo, sia tachiaritmie che disturbi di conduzione, anche gravi (7). Sulla base di questi dati, nonché in considerazione di diversi case reports descritti in letteratura, le agenzie regolatorie (EMA, FDA) raccomandano cautela nella somministrazione del farmaco, soprattutto in pazienti affetti da patologia cardiovascolare nota.

Per quanta riguarda i meccanismi dei potenziali effetti pro-aritmogeni di anti-TNF (soprattutto gli anticorpi monoclonali) e RTX, questi non sono al momento noti. I dati disponibili tuttavia suggeriscono che questi farmaci possano con meccanismi diversi slatentizzare in maniera acuta l'instabilità elettrica legata alla infiammazione cronica che caratterizza questi soggetti. Ciò come conseguenza di effetti pro-aritmogeni indiretti, diversi a seconda del tipo di farmaco, ma che comunque includono alterazioni acute dell'inotropismo cardiaco e/o del flusso coronarico o modificazioni di tipo immuno-infiammatorio della elettrofisiologia miocardica (7).

Un meccanismo pro-aritmico potenzialmente importante, specifico degli anticorpi monoclonali anti-TNFα, potrebbe essere rappresentato dalla capacità che questi farmaci avrebbero di indurre un insulto citototossico/infiammatorio complemento-mediato responsabile di un danno miocardico minore, subclinico e transitorio, ma tuttavia sufficiente in alcuni casi a smascherare in maniera acuta il substrato aritmico flogosi-indotto di questi pazienti (7). Infatti, da una parte è stato dimostrato che gli anticorpi monoclonali anti-TNFα, in particolare IFX e adalimumab, ma non l'etanercept, sono in grado di fissare il complemento ed indurre citotossicità in cellule esprimenti in superficie il TNFα (16-18) e dall'altra che in corso di AC in fase attiva i cardiomiociti iperesprimono tale citochina (19, 20), come probabile conseguenza dello stato infiammatorio sistemico. È pertanto possibile che gli anticorpi monoclonali anti-TNFα possano legarsi alle fibre miocardiche mediante il TNFα e, fissando il complemento, indurre fenomeni di miocitolisi/miocardite focali, a loro volta in grado di slatentizzare acutamente il substrato pro-aritmico latente di questi pazienti.

Pertanto, tornando al nostro ***caso clinico****, si può ipotizzare che l'IFX abbia inizialmente innescato la TV slatentizzando in maniera acuta il substrato pro-aritmico flogosi-indotto della paziente. Successivamente, la ripresa del trattamento con progressiva normalizzazione dell'infiammazione sistemica abbia invece promosso la riduzione della instabilità elettrica miocardica.*

CONCLUSIONI ED IMPLICAZIONI NELLA PRATICA CLINICA

In pazienti con AC, il trattamento con farmaci biologici può indurre sia effetti anti- che pro-aritmici, a loro volta dipendenti dalla specifica molecola utilizzata e della fase della malattia in cui questa viene somministrata. In particolare, i dati a disposizione suggeriscono che alcuni farmaci biologici, in particolare IFX e RTX, possano innescare acutamente l'insorgenza di aritmie, soprattutto nelle prime fasi di trattamento quando l'attività di malattia è ancora elevata come possibile conseguenza di intrinseci effetti pro-aritmici in grado di slatentizzare l'instabilità elettrica infiammazione-mediata che caratterizza la malattia. Al contrario, evidenze sempre più solide indicano che la terapia con farmaci biologici, indipendentemente dalla specifica molecola utilizzata, possa nel medio-lungo termine ridurre il rischio aritmico in questi pazienti, parallelamente al controllo dell'attività di malattia. Pertanto, soprattutto i pazienti con AC a potenziale rischio aritmico, la scelta del farmaco biologico da somministrare dovrebbe essere particolarmente accurata.

In termini pratici, tutti i pazienti con AC che devono iniziare trattamento con un farmaco biologico dovrebbero essere sottoposti prima ad una accurata valutazione clinica ed elettrocardiografica (preferibilmente con una analisi della variabilità della frequenza cardiaca). Nei soggetti con significativi fattori di rischio cardiovascolare o storia di malattia cardiaca (ma comunque con indicazione al trattamento, ovvero scompenso cardiaco in classe I-II, cardiopatia ischemica o altre patologie strutturali) e/o specifiche alterazioni elettrocardiografiche (prolungamento dell'intervallo QTc, depressione della variabilità della frequenza cardiaca, disturbi di conduzione), gli anticorpi monoclonali anti-TNFα ed il RTX non dovrebbero probabilmente rappresentare la prima scelta, preferendo invece altri farmaci biologici (etanercept, TCZ, abatacept, sekukinumab o ustekinumab a seconda dei casi), almeno sino a quando l'attività di malattia non risulterà adeguatamente controllata.

BIBLIOGRAFIA

1. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. Eur Heart J. 2017; 38: 1717-27.
2. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Eur Heart J. 2015; 36: 482-9c.
3. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 8-14.
4. Lazzerini PE, Capecchi PL, El-Sherif N, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Emerging Arrhythmic Risk of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies. J Am Heart Assoc. 2018; 7: e010595.
5. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. Nat Rev Immunol. 2019; 19: 63-4.
6. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias: the lesson from COVID-19. Nat Rev Immunol. 2022; 22: 270-2.
7. Lazzerini PE, Capecchi PL, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Biologic drugs and arrhythmic risk in chronic inflammatory arthritis: the good and the bad. Immunol Res. 2017; 65: 262-75.
8. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 480-9.
9. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 372-80.
10. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. J Rheumatol 2008; 35: 1958-65.
11. Senel S, Cobankara V, Taskoylu O, Guclu A, Evrengul H, Kaya MG. Effect of infliximab treatment on QT intervals in patients with ankylosing spondylitis. J Investig Med. 2011; 59: 1273-5.
12. Syngle A, Verma I, Krishan P, Garg N, Syngle V. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. Clin Rheumatol. 2015; 34: 1233-41.
13. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, et al. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; 67: 332-9.
14. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, et al. Heart Rate-corrected QT Interval Duration in Rheumatoid Arthritis and Its Reduction with Treatment with the Interleukin 6 Inhibitor Tocilizumab. J Rheumatol. 2018; 45: 1620-7.
15. Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A, Ventura D, Sarzi-Puttini P. Possible relationship between certolizumab pegol and arrhythmias: report of two cases. Reumatismo. 2016; 68: 104-8.
16. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1248-57.
17. Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Bose S, et al. Comparisons of affinities, avidities, and com-

plement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. Clin Immunol. 2009; 131: 308-16.
18. Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H ,et al. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor α. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 1224-31.
19. Lin TT, Sung YL, Syu JY, et al. Anti-Inflammatory and Antiarrhythmic Effects of Beta Blocker in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. J Am Heart Assoc. 2020; 9: e016084.
20. Zhou Z, Miao Z, Luo A, et al. Identifying a marked inflammation mediated cardiac dysfunction during the development of arthritis in collagen-induced arthritis mice. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38: 203-11.

CASO CLINICO SUL BEHÇET

LECCESE P.

Potenza

Non pervenuto.

RAPIDA EFFICACIA DI ANIFROLUMAB SUL LUPUS DISCOIDE: ESPERIENZA MONOCENTRICA NELLA REAL-LIFE

TRENTIN F., TANI C., CARLI L., CIGOLINI C., DI CIANNI F., ELEFANTE E., FERRO F., FONZETTI S., ITALIANO N., LAURINO E., SCHILIRÒ D., SIGNORINI V., STAGNARO C., ZUCCHI D., MOSCA M.

U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del Lavoro. Anifrolumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'interferone di tipo 1 (IFNAR1). Sulla base dei risultati dello studio randomizzato controllato di fase III TULIP-2, il farmaco è stato recentemente approvato dall'European Medicines Agency (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo e refrattario alla terapia tradizionale; in Italia, al momento, il suo impiego è però consentito solo per uso compassionevole. Scopo del presente studio è quello di descrivere la risposta clinica ad Anifrolumab in due pazienti trattate presso il nostro centro.
Materiali e Metodi. Abbiamo somministrato Anifrolumab 300 mg endovena (ev) ogni 4 settimane (T0, T4, T8, T12, T16) a due pazienti con impegno cutaneo cronico multirefrattario. Per ciascuna paziente, prima di ogni infusione, sono stati registrati numero di articolazioni dolenti (Tj) e tumefatte (Sj), attività globale di malattia (misurata con Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) e Physician Global assessment (PhGA)), e attività di malattia a livello cutaneo (utilizzando il Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI-A)).
Risultati. Paziente 1 (Figure 1, 2 e 3, Tabella I): donna di 31 anni affetta da LES ad impegno ar-

Figura 1 - Viso della paziente 1 al baseline (T0) e dopo 4 infusioni (T16).

Figura 2 - Dorso della Paziente 1 al baseline (T0) e dopo 4 infusioni (T16).

Figura 3 - Lesione discoide attiva della Paziente 2 al baseline (T0) e dopo 4 settimane (T4).

Tabella I - Andamento clinico della Paziente 1.

	CLASI-A	Tj	Sj	SLEDAI-2K	PhGA	Terapia
Baseline (I infusione)	26	10	2	13	2	Prednisone 5 mg
Dopo 4 settimane (II infusione)	12	10	0	9	1.5	Prednisone 5 mg MTX 7.5 mg
Dopo 8 settimane (III infusione)	9	0	0	6	1	Prednisone 5 mg MTX 7.5 mg
Dopo 12 settimane (IV infusione)	9	0	0	6	1	Prednisone 5 mg MTX 7.5 mg
Dopo 16 settimane (V infusione)	9	0	0	4	0.5	Prednisone 5 mg MTX 7.5 mg

Tabella II - Andamento clinico della Paziente 2.

	CLASI-A	Tj	Sj	SLEDAI-2K	PhGA	Terapia
Baseline (I infusione)	7	8	0	3	1	6Metilprednisolone 4 mg MTX 10 mg HCQ 200 mg
Dopo 4 settimane (II infusione)	2	8	0	3	0.5	6Metilprednisolone 4 mg MTX 10 mg HCQ 200 mg

ticolare e cutaneo (lesioni vasculitiche alle mani ed esteso lupus eritematoso discoide (LED)). Sierologia: ANA+, antidsDNA+, anti-Sm+, anti-P ribosomiale+, anti-nucleosomi+, anti-istoni+, anti-U1RNP+, LAC+. Negli anni sono state tentate numerose terapie (boli di cortisone, idrossiclorochina (HCQ), metotrexate (MTX), micofenolato (MMF), MMF+Belimumab (BEL), ciclosporina (CyA)+ BEL, ciclofosfamide (CFX)), sospese per inefficacia o intolleranza. A gennaio 2022 la paziente ha ricevuto la prima infusione di Anifrolumab in associazione a metotrexate 7.5 mg a settimana e prednisone 5 mg, con rapido miglioramento di dimensioni e aspetto delle lesioni discoidi (CLASI-A da 26 a 9 in 8 settimane), delle manifestazioni articolari (Tj da 2 a 0 in 4 settimane e Sj da 10 a 0 in 8 settimane) e dell'alopecia. Migliorati nel tempo anche SLEDAI-2K (da 13 a 4 in 16 settimane) e PhGA (da 2 a 0.5 in 16 settimane). Segnalata infezione paucisintomatica da COVID (tampone positivo e tosse) dopo la seconda infusione.

Paziente 2 (Figura 3, Tabella 2): donna di 46 anni con LES a impegno cutaneo (LED, panniculite, alopecia, vasculite cutanea, aftosi), ematologico e articolare. Sierologia: ANA+, ENA+, anti-SSA+, anti-C1q+, anti-piastrine+. Per l'impegno cutaneo (cronicamente attivo) ha assunto HCQ, MMF, BEL, BEL+MTX senza beneficio, poi CFX per os per un totale di 5 g. A novembre 2021 ha avuto una recidiva di LED a livello di una guancia per cui ha iniziato Anifrolumab 300 mg ev con rapido beneficio sull'aspetto e l'estensione della lesione (CLASI-A da 7 e 2 in 4 settimane) e riduzione del PhGA (da 1 a 0.5). Stabili il numero di Tj (8) e lo SLEDAI-2K (3).

Conclusioni. Nella nostra esperienza Anifrolumab si è dimostrato capace di migliorare le lesioni discoidi e l'artrite già dalla prima infusione con un buon profilo di tollerabilità.

SIMPOSIO SIRYOUNG - LA MULTIDISCIPLINARIETÀ NELLA GESTIONE DELLE MALATTIE EUMATOLOGICHE: I GIOVANI REUMATOLOGI INCONTRANO I GIOVANI GASTROENTEROLOGI

Moderatori: L. Andreoli (Brescia), *M. Fornaro* (Bari)

- Attività di SIRyoung: aggiornamento
  Relatore: *S. Alivernini* (Roma)

- Il progetto "Giovani reumatologi e giovani pazienti a confronto sul tema dell'artrite reumatoide"
  Relatore: *S. Alivernini* (Roma)

- Question time: Tre giovani gastroenterologi rispondono alle domande dei giovani reumatologi
  A. Cassinotti (Varese), *M.V. Lenti* (Pavia), *D. Pugliese* (Roma)

- Studio cross-sectional multicentrico per la valutazione di un nuovo questionario composito per la determinazione dell'impatto della spondiloartrite nella vita del paziente
  S. Perniola[1], D. Pugliese[1], G. Privitera[1], D. Bruno[2], B. Tolusso[1], C. Di Mario[1], E. Gremese[1]
  ([1]Roma, [2]Verona)

- Le MICI nelle spondiloartriti sieronegative: verso un tool per la diagnosi precoce di malattia subclinica in ambito reumatologico
  M. Sette, R.F. Caporali, E.G. Favalli, M. Manara, M. Biggioggero
  (Milano)

- Coinvolgimento articolare subclinico ecografico come fattore di rischio di sviluppo di spondiloartrite in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali: disegno di uno studio osservazionale prospettico multicentrico
  E. Marazzi, M. Lenti, G. Sakellariou, L. De Stefano, E. Bozzalla Cassione, C. Montecucco, S. Bugatti, F. Bobbio Pallavicini, A. Biglia, C. Mengoli
  (Pavia)

- Discussione collegiale delle proposte di studi collaborativi (pazienti, gastroenterologi)
  I. Bini (Roma), *A. Cassinotti* (Varese), *V.M. Lenti* (Pavia), *G. Mascarino* (Roma), *O. Pugliese* (Roma)

ATTIVITÀ DI SIRYOUNG: AGGIORNAMENTO

ALIVERNINI S.

Roma

Non pervenuto.

IL PROGETTO “GIOVANI REUMATOLOGI E GIOVANI PAZIENTI A CONFRONTO SUL TEMA DELL’ARTRITE REUMATOIDE”

ALIVERNINI S.

Roma

Non pervenuto.

QUESTION TIME
TRE GIOVANI GASTROENTEROLOGI RISPONDONO ALLE DOMANDE DEI GIOVANI REUMATOLOGI

CASSINOTTI A. [1], LENTI M.V. [2], PUGLIESE D. [3]

[1]Varese, [2]Pavia, [3]Roma

Non pervenuto.

STUDIO CROSS-SECTIONAL MULTICENTRICO PER LA VALUTAZIONE DI UN NUOVO QUESTIONARIO COMPOSITO PER LA DETERMINAZIONE DELL'IMPATTO DELLA SPONDILOARTRITE NELLA VITA DEL PAZIENTE.

PERNIOLA S. [1], PRIVITERA G. [2], BRUNO D. [3], DI MARIO C. [4], TOLUSSO B. [4], PUGLIESE D. [2], GREMESE E. [5]

[1]U.O.S.D. Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]UOC Gastroenterologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [4]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [5]U.O.S.D. Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. Diversi sono i questionari utilizzati per la valutazione clinica e funzionale dei pazienti affetti dalla Spondilite anchilosante e tra questi si descrivono il questionario BASDAI, BASFI, BASMI e l'indice composito ASDAS. Questi questionari, tuttavia, permettono lo studio solo di alcuni domini (come dolore, fatica e limitazioni fisiche) in un'unica patologia, la Spondilite anchilosante, lasciando le restanti patologie appartenenti al gruppo delle Spondiloartriti prive di strumenti per un'accurata e più completa valutazione clinica. Scopo del presente studio è quello di valutare un nuovo questionario composito (SAID questionnaire, SpondiloArthritis Impact of Disease) per la valutazione dell'impatto della Spondiloartrite nella vita del paziente con e senza coinvolgimento gastroenterologico.

Pazienti e Metodi. Saranno arruolati 200 pazienti affetti da Spondiloartrite secondo i criteri classificativi ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) in follow-up ambulatoriale presso i centri di Reumatologia e Immunologia italiani con e senza interessamento gastrointestinale. Per ciascun paziente saranno raccolti i dati demografici (genere, età, BMI, abitudine tabagica), clinici (durata di malattia, comorbidità, impegno articolare assiale e/o periferico, impegno cutaneo, impegno intestinale, presenza di psoriasi, presenza di dattilite, aplotipo HLA se disponibile, PASI, VAS dolore, GH, DAS28-PCR, terapia) e laboratoristici (VES, PCR). In caso di impegno intestinale, l'attività di malattia sarà valutata attraverso l'Harvey Bradshaw Index (HBI) per il Morbo di Crohn (MC) e il Partial Mayo Score (PMS) per la Rettocolite ulcerosa (RCU). Inoltre, i pazienti saranno sottoposti ai seguenti questionari/indici: BASDAI, BASFI, BASMI, CSI (Central Sensitization Inventory), ASDAS-PCR e al nuovo questionario SAID. Il questionario SAID esplorerà, attraverso NRS (Numerical Rating Scales), 7 domini quali dolore, invalidità funzionale, stanchezza, sonno, benessere fisico, benessere psicologico e gestione della patologia. Le opportune metodiche statistiche saranno utilizzate per valutare la correlazione tra il punteggio del questionario SAID e gli aspetti clinici e funzionali della patologia, confrontando anche il gruppo di pazienti affetti da Spondiloartrite con vs senza interessamento gastrointestinale

Risultati attesi. Riscontro di correlazioni significative tra questionario SAID e gli aspetti clinici e funzionali dei pazienti affetti da Spondiloartrite e relativi domini (intestinale, cutaneo, oculare) e valutazione dell'impatto dell'impegno intestinale sull'attività di malattia percepita dal paziente affetto da Spondiloartrite.

Conclusioni. Il questionario SAID potrebbe colmare l'assenza di strumenti utili a valutare in maniera globale l'impatto della Spondiloartrite nella vita del paziente, permettendo un miglioramento nel management della stessa e una maggiore attenzione ai bisogni del paziente.

LE MICI NELLE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE: VERSO UN TOOL PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI MALATTIA SUBCLINICA IN AMBITO REUMATOLOGICO

SETTE M. [1], MANARA M. [2], BIGGIOGGERO M. [2], FAVALLI E.G. [1], CAPORALI R.F. [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST G. Pini-CTO, Milano; [2]U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST G. Pini-CTO, Milano

Scopo del Lavoro. La malattia di Crohn (MdC) e la rettocolite ulcerosa (RCU), annoverate tra le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), sono tra le manifestazioni extra-articolari più comuni delle spondiloartriti sieronegative. La diagnosi tardiva è un problema comune nella gestione delle MICI, con ripercussioni significative sulle possibilità di trattamento e sulla prognosi. Individuare precocemente una MICI permetterebbe di trattarla all'interno di una finestra di opportunità, con risultati migliori in termini di efficacia di trattamento. Inoltre, l'individuazione precoce di una MICI in un paziente con spondiloartrite potrebbe orientare più correttamente la scelta della terapia biologica per le manifestazioni muscoloscheletriche, dal momento che alcuni meccanismi di azione dei farmaci biologici più comunemente utilizzati possono avere un impatto sfavorevole sullo sviluppo e la progressione della malattia intestinale.

Questo studio si prefigge quindi di descrivere i sintomi d'esordio della malattia intestinale in una coorte di pazienti affetti da spondiloartriti sieronegative e MICI e verificare quali sono predittivi di una diagnosi precoce.

Materiali e Metodi. Verrà effettuata un'analisi retrospettiva su una coorte di pazienti afferenti presso centri reumatologici di terzo livello che hanno una diagnosi qualsiasi tra spondiloartrite assiale (radiografica e non radiografica), spondiloartrite periferica e artrite psoriasica e una diagnosi MdC, RCU o MICI indifferenziata. I pazienti verranno reclutati consecutivamente tra quelli afferenti agli ambulatori dedicati e indagati per la presenza e la tempistica di comparsa di sintomi gastrointestinali prima della diagnosi di MICI. Verranno inoltre raccolte le caratteristiche dei pazienti all'esordio, il pattern di malattia, i trattamenti effettuati e le comorbidità associate. Si testeranno la sensibilità e la specificità dei sintomi gastrointestinali e verrà effettuata un'analisi di sopravvivenza per valutare il tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di MICI e identificare le variabili associate a una maggiore probabilità di diagnosi precoce di MICI.

Conclusioni. Questo studio è inteso come propedeutico alla creazione di un questionario di screening da somministrare ai pazienti affetti da spondiloartriti sieronegative seguiti in ambito reumatologico, per favorire il referral precoce presso i centri gastroenterologici di riferimento di quei pazienti che dovessero sviluppare una MICI. Lo strumento di screening verrà poi validato tramite una collaborazione congiunta tra reumatologi e gastroenterologi. In questo modo, si potrebbe aumentare il tasso di diagnosi di MICI all'esordio di malattia e ridurre la quota di complicanze dovute a danno prolungato di malattia e il numero di interventi chirurgici, migliorando potenzialmente la prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti da MICI.

COINVOLGIMENTO ARTICOLARE SUBCLINICO ECOGRAFICO COME FATTORE DI RISCHIO DI SVILUPPO DI SPONDILOARTRITE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: DISEGNO DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO.

MARAZZI E. [3], BOZZALLA CASSIONE E. [3], LENTI M.V. [1], SAKELLARIOU G. [2], BIGLIA A. [4], DE STEFANO L. [3], MENGOLI C. [5], BUGATTI S. [3], MONTECUCCO C. [3], BOBBIO PALLAVICINI F. [4]

[1]Università degli studi di Pavia, UOC Clinica Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia; [3]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, U.O.C. Reumatologia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]U.O.C. Reumatologia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [5]U.O.C. Clinica Medica I Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) si caratterizzano, oltre che per l'interessamento enterico, anche per frequenti manifestazioni extra-intestinali. Tra queste, lo sviluppo di una spondiloartrite (SpA) è il più frequente, con una prevalenza stimata fra il 13-40% a seconda delle coorti ed un'insorgenza nella maggior parte dei casi tardiva rispetto alla diagnosi di MICI (1). Al momento non sono stati identificati fattori prognostici per lo sviluppo di SpA nelle MICI. L'ecografia muscoloscheletrica, come evidenziato da una recente revisione sistematica (2), si è dimostrata capace di identificare un ventaglio di lesioni articolari ed entesitiche subcliniche in corso di MICI ma gli unici studi disponibili sono trasversali e pertanto non in grado di supportare un valore prognostico dell'ecografia nello sviluppo di SpA enteropatica. Scopo primario dello studio è identificare lesioni ecografiche entesitiche e/o articolari subcliniche come fattori di rischio per lo sviluppo di una SpA in corso di MICI.

Materiali e Metodi. Si propone uno studio osservazionale prospettico multicentrico in cui includere pazienti con diagnosi di MICI e artralgie infiammatorie da valutarsi a 0 mesi e poi semestralmente per un totale di 60 mesi con visita reumatologica (EO, clinimetria, valutazione indici di flogosi) ed ecografia articolare e periarticolare. L'evidenza di una precedente o concomitante artrite esclude i pazienti dallo studio. Le valutazioni ecografiche vengono effettuate in cieco rispetto alla valutazione clinica e valutano:

1) l'interessamento entesitico sulla base del Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS);
2) l'interessamento sinoviale con scala semiquantitativa di Grey Scale e Power Doppler (0-3);
3) l'interessamento teno-sinovitico con scala semiquantitativa di Grey Scale e Power Doppler (0-3).

Le entesi valutate sono: fascia plantare, tendine d'Achille, tendine patellare prossimale e distale, tendini quadricipitale, tendine del tricipite. Le articolazioni valutate sono: polsi, MCF, IFP, IFD, tibio-tarsica, MTF. Una valutazione di semi-quantitativa della tenosinovite viene effettuata a livello dei flessori ed estensori delle mani e dei piedi.

Risultati. L'obbiettivo primario dello studio è valutare l'incidenza di nuove diagnosi di enteso-artrite durante cinque anni di follow-up in pazienti con MICI ed artralgie infiammatorie (espressa in percentuale di pazienti/anno). Gli obbiettivi secondari sono:

1) prevalenza delle lesioni ecografiche ai diversi time points;
2) valore prognostico delle lesioni ecografiche per sviluppo di artrite nei due anni di follow-up;
3) valore prognostico delle artralgie infiammatorie per sviluppo di artrite nei due anni di follow-up.

Conclusioni. Lo studio proposto si pone la finalità di fornire ulteriori strumenti quali l'identificazione di lesioni ecografiche articolari subcliniche, nell'ambito di un approccio multidisciplinare gastro-reumatologico, per individuare i soggetti affetti da MICI a rischio di sviluppo di SpA e ottimizzarne la gestione clinica e terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bobbio Pallavicini F, et al. Reumatismo. 2020.
2. G. Sakellariou, et al. Frontiers in Medicine. 2022.

DISCUSSIONE COLLEGIALE DELLE PROPOSTE DI STUDI COLLABORATIVI (PAZIENTI, GASTROENTEROLOGI)

BINI I. [1], CASSINOTTI A. [2], LENTI V.M. [3], MASCARINO G. [1], PUGLIESE O. [1]

[1]Roma, [2]Varese, [3]Pavia

Non pervenuto.

ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Moderatori: M.A. D'Agostino (Roma), *F. Salaffi* (Jesi, AN)

- Insight sul ruolo della sinovite nella patogenesi dell'osteoartrosi
  Relatore: *M.M. Lizzio* (Roma)

- Terapia delle artriti da microcristalli: cosa è cambiato negli ultimi 5 anni
  Relatore: *Ramonda* (Padova)

- Quale imaging nelle artriti microcristalline?
  Relatore: *G. Filippou* (Milano)

- Gotta o artrite psoriasica? Quando l'imaging può aiutarci nella pratica clinica
  E. Filippucci
  (Jesi)

- Reliability of the omeract ultrasound scoring system for cppd extent: results from a web-reliability exercise by the omeract us working group
  S. Sirotti[1], P. Sarzi-Puttini[1], A. Adinolfi[1], A. Damiani[2], E. Cipolletta[3], E. Filippucci[3], A. Delle Sedie[4], F. Figus[5], F. Porta[6], G. Sakellariou[7], C.A. Scirè[1], T. Serban[8], A. Iagnocco[6], C. Pineda[9], H. Keen[10], M.A. D'Agostino[11], L. Terslev[12], G. Filippou[1]
  ([1]Milano, [2]Firenze, [3]Jesi, AN, [4]Pisa, [5]Torino, [6]Occhiobello, RO, [7]Pavia, [8]Genova, [9]Ciudad de México - MX, [10]Murdoch - AU, [11]Roma, [12]Copenhagen - DK)

INSIGHT SUL RUOLO DELLA SINOVITE NELLA PATOGENESI DELL'OSTEOARTROSI

LIZZIO M.M.

Roma

Non pervenuto.

TERAPIA DELLE ARTRITI DA MICROCRISTALLI: COSA È CAMBIATO NEGLI ULTIMI 5 ANNI

RAMONDA R. MD, PHD

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Il deposito di microcristalli (MCC) nei tessuti articolari e peri-articolari è causa di manifestazioni acute e croniche nell'ambito delle malattie reumatiche. Solitamente, tali forme di artrite si manifestano acutamente, con tumefazione, dolore intenso, danno tessutale, degenerazione articolare e disabilità. I MCC sono responsabili di alcune fra le artropatie più gravi e complesse, caratterizzate da reazioni infiammatorie iperacute (1-3).

La diagnosi, a volte, può rivelarsi complessa poiché, esclusi pochi quadri clinici specifici, le patologie da MCC si presentano spesso in maniera aspecifica e possono mimare altre patologie articolari; frequentemente possano coesistere con altre forme reumatiche (4). I principali MCC patogeni sono di urato monosodico (UMS), di pirofosfato di calcio diidrato (CPP) e di fosfato basico di calcio (BCP) (5, 6). I cristalli di UMS sono responsabili della gotta, tale artrite è caratterizzata da varie entità cliniche, ridefinite dalla "Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network" (G-CAN) in acuta, cronica e tofacea oltre alla fase di iperuricemia asintomatica (7). I cristalli di CPP sono responsabili di artropatie a loro volta definite acute e croniche e al riscontro radiografico di condrocalcinosi. Le linee guida European League Against Rheumatism (EULAR) consigliano di evitare il prefisso *pseudo* per le numerose varietà di espressione clinica dell'artropatie da CPP, accettando al limite solo quello di "pseudogotta", perché particolarmente evocativa. Il termine "condrocalcinosi", invece, viene riservato solo all'espressione radiografica, non sintomatica, della deposizione di calcio a livello cartilagineo (8). Infine, i cristalli di BCP che possono ritrovarsi nelle forme più gravi di artrosi (OA), sono responsabili di periartriti calcifica o artropatie degenerative/distruttive (9-11).

I meccanismi che portano alla precipitazione dei cristalli nelle articolazioni non sono ancora ben chiari, ma è stato dimostrato che numerose sostanze endogene e condizioni fisico-chimiche particolari influenzano la loro precipitazione, la loro crescita e la dissoluzione, inoltre, sono responsabili del loro metabolismo e della loro attività infiammatoria. L'iperuricemia, definita come una concentrazione di acido urico (metabolita finale delle purine) nel siero superiore alla soglia di saturazione di 7.0 mg/dl, è il prerequisito fondamentale per la formazione dei cristalli di UMS. Una variazione del pH e della temperatura, e/o la presenza di particolari molecole nel liquido sinoviale (LS) favoriscono la formazione e la precipitazione dei cristalli nell'ambiente articolare (12). A differenza dei cristalli di UMS, che si formano in soluzioni supersature, i cristalli di calcio si formano quasi certamente all'interno della cartilagine e di altri tessuti connettivi, e vengono presumibilmente rilasciati nello spazio sinoviale da un processo di "shedding" (13). Variazioni nella concentrazione di pirofosfato inorganico (PPi) sembrano svolgere un ruolo cruciale nella loro produzione. Si ritiene che un aumento della degradazione dell'adenosina trifosfato (ATP), che provoca un aumento dei livelli di PPi nelle articolazioni, sia uno dei motivi per cui i cristalli di CPP possono formarsi. D'altra parte, l'eccessiva generazione di PPi fornisce la fonte per una maggiore generazione extracellulare di fosfato (Pi) tramite idrolisi di PPi e può favorire il deposito di cristalli di BCP (14). Sembra che il rapporto iniziale Pi/PPi sia la condizione discriminante per la formazione di un tipo di cristallo o dell'altro (15).

Le artriti acute da MCC sono caratterizzate da un'intensa reazione infiammatoria scatenata dall'attivazione delle cellule residenti nell'articolazione. Questo processo induce il rilascio locale di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno ed enzimi proteolitici e il reclutamento imponente di leucociti nell'articolazione (2, 12). Infatti, un afflusso massivo di leucociti, soprattut-

to neutrofili, e alti livelli di citochine come IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF-α sono stati rilevati nei LS di pazienti con gotta (16). In particolare il rilascio di IL-1β, a seguito dell'attivazione dell'inflammasoma NACHT-LRRPYD-containing protein-3 (NLRP3) (17-20), sembra essere uno dei meccanismi chiave nell'infiammazione indotta da tutti i tipi di cristalli. L'attivazione dell'inflammasoma è considerata oggi uno dei target più interessanti per lo sviluppo di nuovi farmaci. Sono stati identificati numerosi fattori che sembrano essere coinvolti nella fase di spegnimento delle artriti acute da MMC, come il TGF-β1, le HDL e antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra) (21).

Terapia della gotta

Nel 2019 sono state pubblicate le raccomandazioni per il trattamento della gotta della SIR (22) e nel 2020 quelle dell'ACR (23). Le linee guide raccomandano di prevenire gli attacchi acuti introducendo una terapia ipouricemizzante partendo da un basso dosaggio a dose incrementale (prima scelta allopurinolo, seconda scelta febuxostat) soprattutto nei pazienti con episodi artritici recidivanti, calcolosi renale, livelli di acido urico >8 mg/dL, danni radiografici, gotta tofacea e/o comorbidità (insufficienza renale, ipertensione, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca). La terapia con farmaci ipouricemizzanti dovrebbe essere iniziata in associazione a un trattamento profilattico con colchicina. I FANS e gli steroidi a basso dosaggio rappresentano una terapia profilattica di seconda e di terza scelta, rispettivamente. Tuttavia, un recente studio ha dimostrato che l'aumento progressivo della terapia con febuxostat può essere una valida alternativa alla terapia profilattica con colchicina (24).

Nei pazienti intolleranti o resistenti agli inibitori della xantino-ossidasi l'utilizzo di uricosurici dovrebbe essere considerato, anche se lesinurad, l'unico uricosurico disponibile in Italia fino al 2020, è stato revocato dalla casa farmaceutica produttrice dal commercio (25). Secondo le linee guida americane, plegoticase, una uricasi ricombinante che metabolizza l'acido urico, non disponibile in Italia, non dovrebbe essere utilizzato in prima linea per ridurre i livelli di acido urico.

La gestione dell'attacco acuto di gotta si deve avvalere dell'utilizzo colchicina, FANS e steroidi per os, intramuscolo o intrarticolari. In una recente review nella quale sono stati inclusi ventiquattro studi randomizzati controllati, la maggior parte (21/24) dalla Cina, gli inibitori della COX-2 sono risultati comparabili ai FANS tradizionali nel trattamento dell'attacco acuto di gotta per quanto riguarda l'effetto sul punteggio Likert del dolore e sui punteggi VAS del dolore, mentre hanno dimostrato una maggiore efficacia per quanto riguarda alcuni outcomes secondari come il tasso di risposta e la valutazione globale dello sperimentatore (26). Nei pazienti non responder o con controindicazioni alla terapia standard, possono essere presi in considerazione gli inibitori dell'IL-1 per trattare gli attacchi acuti. Tre inibitori dell'IL-1 sono stati utilizzati negli attacchi acuti di gotta: rilonacept, canakinumab e anakinra. Due recenti studi randomizzati controllati hanno dimostrato la non inferiorità di anakinra rispetto la terapia standard (colchicina, FANS, triamcinolone 40 mg i.m.) nel trattare gli attacchi acuti di gotta (27, 28). Inoltre, anakinra ha dimostrato una maggior efficacia rispetto il triamcinolone negli outcome secondari (29). Dapansutrile, un inibitore selettivo dell'inflammasoma NLRP3 ha dimostrato, in un recente piccolo studio in aperto, una significativa riduzione del dolore 3 giorni (30).

Terapia dell'artropatia da CCP

Nonostante sia una delle forme di artrite infiammatoria più comuni, l'artropatia da CPP rimane poco studiata e mancano delle linee guida aggiornate basate sull'evidenza per il trattamento di questa patologia. Infatti, le ultime raccomandazioni EULAR per il trattamento della malattia da deposito di CPP risalgono al 2011 (31) e le terapie comunemente utilizzate in questa forma, come i FANS, la colchicina e i corticosteroidi si basano su dati estrapolati dalla gotta (32). Un gruppo di esperti internazionale ha intrapreso il processo di validazione dei criteri classificativi per l'artropatia da CPP, che permetteranno la selezione dei pazienti al fine di condurre dei trial clinici randomizzati controllati (33). Anakinra (antagonista dell'IL-1R) and tocilizumab (anti-IL6) possono essere utilizzati nei casi refrattari di artropatia da CPP. Infatti, una recente revisione sistematica di 74 pazienti con episodi ricorrenti di artropatia da CPP intolleranti o non rispondenti alla terapia standard, ha dimostro l'efficacia clinica di anakinra nell'80,6% dei pazienti con artropatia acuta da CPP acuta e nel 42,9% di quelli con malattia cronica (34, 35). Il trattamento a breve termine è stato ben tollerato e eventi avversi sono stati segnalati nel 4,1% dei casi (34). Anche il tocilizumab (anti-IL6) ha di-

mostrato efficacia nel trattamento dei casi refrattari alla terapia standard di artropatia da CPP in case report o series (36). Promettenti risultati hanno dimostrato analoghi nucleosidici che inibiscono l'attività di enzimi che producono PPi, come l'ectonucleotide pirofosfatasi/fosfodiesterasi (eNPP1) e la polidatina nell'animale.
Gli inibitori dell'ectonucleotide pirofosfatasi/fosfodiesterasi (eNPP1), un enzima implicato nella produzione del pirofosfato, potrebbero rappresentare dei potenziali nuovi farmaci nell'artropatia da CPP e meriterebbero ulteriori studi in questa malattia (37, 38). Inoltre, la polidatina ha recentemente dimostrato di prevenire efficacemente la risposta infiammatoria acuta in modello murino di artrite indotta da cristalli CPP (39).

Terapia dell'artropatia da BCP
Il trattamento dell'artropatia da BCP si avvale dell'utilizzo di FANS, analgesici, terapia fisica e iniezioni intrarticolari di glucocorticoidi (4). Tuttavia, mancano studi randomizzati controllati e linee guida che convalidino questo approccio.

BIBLIOGRAFIA

1. So A. New knowledge on the pathophysiology and therapy of gout. Z Rheumatol. 2007; 66: 562-7.
2. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. Arthritis Res Ther. 2010; 12: 206.
3. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: New mechanisms for more appropriated treatment targets. Autoimmun Rev. 2012; 12: 66-71.
4. Gerster JC, Varisco PA, Kern J, Dudler J, So AK. CPPD crystal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2006; 25: 468-9.
5. Pascual E, Jovaní V. Synovial fluid analysis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19: 371-86.
6. Schumacher HR, Reginato AJ. Atlas of Synovial Fluid Analysis and Crystal Identification. Philadelphia: Lea and Febiger. 1991.
7. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019; 71 (3): 427-34.
8. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (4): 571-5.
9. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, Scanu A, Galozzi P, Tauro L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crysta in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. Clin Rheumatol. 2018; 37 (10): 2847-53.
10. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23 (6): 819-28.
11. Yoo Y, Seo YJ, Huh M, Yoo JH, Yun KH, Kim SJ. Gout and coexisting pseudogout in the knee joint. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011; 19 (4): 553-5.
12. Oliviero F, Scanu A, Punzi L. Metabolism of crystals within the joint. Reumatismo. 2012; 63 (4): 221-9.
13. Caswell A, Guilland-Cumming DF, Hearn PR, McGuire MK, Russell RG. Pathogenesis of chondrocalcinosis and pseudogout. Metabolism of inorganic pyrophosphate and production of calcium pyrophosphate dihydrate crystals. Ann Rheum Dis. 1983; 42 (Suppl. 1): 27-37.
14. Terkeltaub RA. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. Am J Physiol Cell Physiol. 2001; 281 (1): C1-C11.
15. Thouverey C, Bechkoff G, Pikula S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17 (1): 64-72.
16. Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, Frallonardo P, Dayer JM, Punzi L. Cytokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout: role of transforming growth factor β1 in the resolution phase. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (4): 621-4.
17. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440 (7081): 237-41.
18. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RK, Oosting M, et al. Engage-

ment of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62 (11): 3237-48.
19. Scanu A, Oliviero F, Gruaz L, Galozzi P, Luisetto R, Ramonda R, et al. Synovial fluid proteins are required for the induction of interleukin-1β production by monosodium urate crystals. Scand J Rheumatol. 2016; 45 (5): 384-93.
20. Ramonda R, Oliviero F, Galozzi P, Frallonardo P, Lorenzin M, Ortolan A, et al. Molecular mechanisms of pain in crystal-induced arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015; 29 (1): 98-110. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.025.
21. Oliviero F, Scanu A. How Factors Involved in the Resolution of Crystal-Induced.
22. Ughi N, Prevete I, Ramonda R, Cavagna L, Filippou G, Manara M, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout. Reumatismo. 2019.
23. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72 (6): 744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11. Erratum in: Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72 (8): 1187.
24. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. Ann Rheum Dis. 2018.
25. Jenkins C, Hwang JH, Kopp JB, Winkler CA, Cho SK. Review of Urate-Lowering Therapeutics: From the Past to the Future. Front Pharmacol. 2022; 13: 925219.
26. Li M, Yu C, Zeng X. Comparative efficacy of traditional non-selective NSAIDs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with acute gout: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020; 10 (9): e036748. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036748. Erratum in: BMJ Open. 2020; 10 (10): e036748corr1.
27. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. Rheumatology (Oxford). 2019.
28. Zeng L, Qasim A, Neogi T, Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls TR, et al. Efficacy and Safety of Pharmacologic Interventions in Patients Experiencing a Gout Flare: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021; 73 (5): 755-764. doi: 10.1002/acr.24402.
29. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L, et al. A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (8): 1533-42.
30. Klück V, Jansen TLTA, Janssen M, Comarniceanu A, Efdé M, Tengesdal IW, et al. Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. Lancet Rheumatol. 2020; 2 (5): e270-e280.
31. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (4): 571-5.
32. Stack J, McCarthy G. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease - Treatment options. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021; 35 (4): 101720.
33. Tedeschi SK, Pascart T, Latourte A, Godsave C, Kundakci B, Naden RP, et al. Identifying Potential Classification Criteria for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: Item Generation and Item Reduction. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022; 74: 1649-58.
34. Cipolletta E, Di Matteo A, Scanu A, Isidori M, Di Battista J, Punzi L, et al. Biologics in the treatment of calcium pyrophosphate deposition disease: systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (5): 1001e7.
35. Altomare A, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Cantatore FP. The role of Interleukin-1 receptor antagonist as a treatment option in calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Mol Biol Rep. 2021; 48 (5): 4789-96.
36. Latourte A, Ea H-K, Frazier A, et al. Tocilizumab in symptomatic calcium pyrophosphate deposition disease: a pilot study. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (8): 1126 LPe1128.

37. Danino O, Svetitsky S, Kenigsberg S, Levin A, Journo S, Gold A, et al. Inhibition of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1: implications for developing a calcium pyrophosphate deposition disease modifying drug. Rheumatology (Oxford). 2018; 57 (8): 1472-80.
38. Nassir M, Mirza S, Arad U, Lee S, Rafehi M, Yaw Attah I, et al. Adenine-(methoxy)-ethoxy-P_{α, α}-dithio-triphosphate inhibits pathologica alcium pyrophosphate deposition in osteoarthritic human chondrocytes. Org Biomol Chem. 2019; 17 (46): 9913-23.
39. Oliviero F, Galozzi P, Scanu A, Galuppini F, Lazzarin V, Brocco S, et al. Polydatin Prevents Calcium Pyrophosphate Crystal-Induced Arthritis in Mice. Nutrients. 2021; 13 (3): 929.
40. Rosenthal AK, Ryan LM. Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. Rheum Dis Clin North Am. 2014; 40 (2): 343-56.

QUALE IMAGING NELLE ARTRITI MICROCRISTALLINE?

FILIPPOU G.

Milano

Non pervenuto.

GOTTA O ARTRITE PSORIASICA? QUANDO L'IMAGING PUÒ AIUTARCI NELLA PRATICA CLINICA

FILIPPUCCI E.

Jesi

Non pervenuto.

RELIABILITY OF THE OMERACT ULTRASOUND SCORING SYSTEM FOR CPPD EXTENT: RESULTS FROM A WEB-RELIABILITY EXERCISE BY THE OMERACT US WORKING GROUP

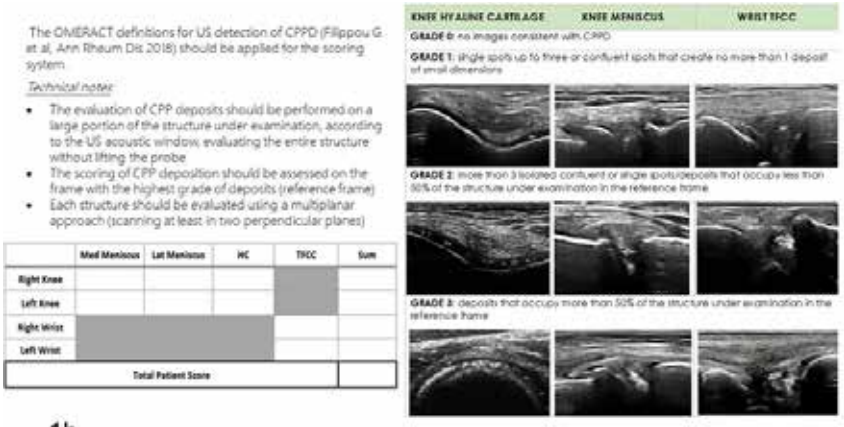
SIROTTI S. [1], ADINOLFI A. [2], DAMIANI A. [3], CIPOLLETTA E. [4], DELLE SEDIE A. [5], FIGUS F. [6], FILIPPUCCI E.[4], PORTA F. [7], SAKELLARIOU G. [8], SCIRÈ C. [9], SERBAN T. [10], SARZI-PUTTINI P. [1], IAGNOCCO A. [11], PINEDA C. [12], KEEN H. [13], D'AGOSTINO M.A. [14], TERSLEV L. [15], FILIPPOU G. [16]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [2]Rheumatology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine and Division of Rheumatology, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; [4]Rheumatology Unit - Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Jesi; [5]Pisan University Hospital, Rheumatology Unit, Pisa; [6]University of Turin, Academic Rheumatology Centre, Departement of Clinical and Biological Science, Torino; [7]Santa Maria Maddalena Hospital, Interdisciplinary Pain Medicine Unit, Occhiobello; [8]University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Division of Rheumatology, Pavia; [9]University of Milan - Bicocca, School of Medicine, Milano; [10]Rheumatology Department, Ospedale La Colletta, ASL3 Genovese, Genova; [11]University of Turin, Academic Rheumatology Centre, Department of Clinical and Biological Sciences, Torino; [12]Instituto Nacional de Rehabilitación, Division of Musculoskeletal and Rheumatic Diseases, Ciudad de Méxic, Mexico; [13]The University of Western Australia, School of Medicine, Murdoch, Australia; [14]Università Cattolica del Sacro Cuore, Agostino Gemelli University Policlinic, Rheumatology Department, Roma; [15]Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Center for Rheumatology and Spine Diseases, Copenhagen, Denmark; [16]Rheumatology Department, Luigi Sacco University Hospital, Milano

Objective. Ultrasound (US) has proven to be an excellent imaging technique for detecting CPPD; it is widely available and inexpensive and can be performed during the visit making it the preferred imaging modality for many rheumatologists. Recently, the OMERACT US in CPPD group created a grading system for the quantification of the extent of crystal deposition in CPPD (Fig. 1a). The aim of this study was to test the reliability of the scoring system for the quantification of CPP deposition according to the OMERACT framework.

Materials and Methods. As part of the OMERACT methodology, 120 images equally distributed of knee menisci (M), tibio-femoral hyaline cartilage (HC) and triangular fibrocartilage of the wrist (TFC) were collected among the group members, representing equally all degrees of crystal deposition according to the previously created scoring system (Fig. 1a). Subsequently, all images were inserted in a survey in the RedCap Platform, and two rounds of a web-based exercise were conducted to assess the intra- and inter-reader reliability of the new scoring system. Representative images of the scoring system were visible throughout the entire exercise in order to facilitate the scoring of the lesions. A sub-analysis evaluating the agreement in grades 0 and 1 (most challenging cases for the diagnosis) was also performed. The evaluation of the chair of the group was considered as standard reference for grades 0 or 1. Weighted Cohen's kappa and weighted Light kappa were used for the assessment of agreement between raters.

Results. 33 out of the 41 members of the OMERACT US in CPPD group participated in the reliability exercise. The inter-reader reliability of the scoring was substantial (kappa of 0.72), and the intra-reader reliability was almost perfect (kappa of 0.82). All the structures (M, HC, TFC) demonstrated substantial to almost perfect agreement both in inter- and intra-reader reliability (Fig 1b). When only grades 0 and 1 were assessed (doubtful cases for diagnosis) the overall inter-rater agreement was 0.67 (substantial agreement); the site where the highest agreement was observed was the HC (0.86 - almost perfect), followed by the M (0.62 - substantial) and then the TFC (0.55 - moderate). Global intra-rater agreement for cases 0-1 was 0.78 (substantial); again, M and HC were the sites with the higher kappa (0.82 e 0.87 respec-



1b

Reliability	kappa	Agreement
Inter-observer total scoring	0.72	Substantial
Intra-observer total scoring	0.82	Almost perfect

Reliability		kappa	Agreement
Inter-observer	menisci	0.71	Substantial
	HC	0.86	Almost perfect
	TFCC	0.61	Substantial
Intra-observer	menisci	0.82	Almost perfect
	HC	0.89	Almost perfect
	TFCC	0.73	Substantial

Figure 1 - The OMERACT scoring system for CPPD extent.

tively - almost perfect) followed by the TFC (0.70 - substantial).

Conclusions. This is the first step of the validation of the scoring system for the extent of CPP crystal deposition in patients with CPPD. The scoring system demonstrated to be reliable in static images globally and in all the structures examined, and interestingly also in the difficult cases with very few depositions (grade 0-1), the ones that become critical when it comes to diagnosis. The next step of the validation process is to assess the reliability of the scoring system in a patient-based exercise. This study represents a fundamental step in the OMERACT process of validating US as an outcome measure instrument, and the above proposed scoring system will hopefully provide a useful tool for clinical practice and research.

SABATO 26 NOVEMBRE 2022

REVIEW COURSE

Moderatori: R. Gerli (Perugia), *E. Tirri* (Napoli)

- Artrite reumatoide sieronegativa: mito o realtà?
  Relatori: *S. Bugatti* (Pavia)

- La fatigue nella sindrome di Sjögren
  Relatori: *S. Gandolfo* (Udine)

- Artrite psoriasica e diabete mellito
  Relatori: *L. Idolazzi* (Verona)

ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA: MITO O REALTÀ?

BUGATTI S., MONTECUCCO C.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia; Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Da tempo i reumatologi sono soliti riferirsi all'artrite reumatoide (AR) come a una sindrome piuttosto che a una singola entità patologica. È infatti esperienza comune che, nonostante la stessa diagnosi formale, i pazienti con AR presentino un'enorme eterogeneità in termini di presentazione clinica e di *outcomes*. È verosimile pensare che tale diversità fenotipica sia, almeno in parte, legata a differenze fisiopatologiche; decenni di ricerca non sono però ad oggi riusciti a dimostrare una tassonomia patogenetica convincente alla base dell'eterogeneità dell'AR.

In teoria, la sottoclassificazione in AR autoanticorpo - positiva e - negativa, basata sulla valutazione di routine del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA), potrebbe già distinguere due diversi sottotipi di malattia all'interno della sindrome. Gli ultimi vent'anni di ricerca hanno chiarito molti dei meccanismi patogenetiche della AR autoanticorpo-positiva, con il riconoscimento del ruolo di fattori genetici e ambientali e dei meccanismi di danno direttamente esercitati dagli autoanticorpi (1-4). Parallelamente, la ricerca epidemiologica ha progressivamente chiarito la relazione tra la positività agli autoanticorpi e alcuni *outcomes* della AR, come il danno osseo, le manifestazioni extra-articolari e la mortalità (5-8). Tuttavia, anche le più recenti linee guida per la gestione dell'AR riviste nel 2022 (9) non fanno distinzioni nette tra pazienti autoanticorpo-positivi e negativi, e il FR e/o gli ACPA sono solo inclusi tra i molteplici fattori prognostici sfavorevoli che dovrebbero accelerare il passaggio a qualsiasi terapia mirata disponibile in caso di fallimento del metotrexato, senza una chiara predilezione per alcun meccanismo d'azione. Di per sé, la positività autoanticorpale non è infatti considerata né sensibile né specifica a sufficienza per guidare approcci terapeutici personalizzati. Anche all'interno del gruppo di AR autoanticorpo-positiva, i pazienti possono presentare infatti modalità di esordio clinico, risposta alle terapie e evoluzione completamente diverse. Altrettanto importante, la AR autoanticorpo-negativa può essere gravata da esiti infausti, come la multi-refrattarietà, il dolore cronico, lo sviluppo di disabilità significativa, la perdita di produttività e la riduzione della qualità di vita (10).

Qual è il problema alla base della nostra attuale incapacità di separare chiaramente la AR autoanticorpo-positiva da quella autoanticorpo-negativa? Stiamo vivendo un periodo in rapida evoluzione in cui vengono proposte diverse ipotesi non mutuamente esclusive. Stiamo semplicemente sbagliando a diagnosticare la AR autoanticorpo-negativa a causa dei suoi numerosi simulatori, tra cui le spondiloartriti, le artriti infettive, le artriti microcristalline (11-13). L'identificazione di ulteriori autoanticorpi specifici oltre a FR, ACPA, anticorpi anti-proteine carbamilate e altri AMPA (14-16) restringerà il campo della cosiddetta AR autoanticorpo-negativa, riconducendo così l'intera sindrome a una classica malattia autoimmune. Anche in caso di assenza di coinvolgimento iniziale dell'immunità adattativa e negatività autoanticorpale, la vera AR autoanticorpo-negativa si avvale di percorsi patogenetici finali simili che rendono questo sottotipo di malattia indistinguibile dalla sua controparte autoanticorpo-positiva (17). La AR autoanticorpo-negativa fa invece parte dello spettro delle malattie autoinfiammatorie, che potrebbero beneficiare di farmaci con meccanismi d'azione diversi (18, 19). I criteri classificativi del 2010 sono responsabili di un significativo ritardo diagnostico e terapeutico di un sottogruppo di pazienti autoanticorpo-negativi (20, 21), che potrebbero invece vedere la loro prognosi radicalmente migliorata semplicemente adottando una corretta strategia di diagnosi precoce, trattamento mirato al target e monitoraggio clinico stretto.

Dovremmo personalizzare il trattamento sulla base della negatività autoanticorpale e dell'assenza di altri parametri immuno-patologici indicativi di coinvolgimento dell'asse B linfocitario (22, 23)? Dovremmo misurare in modo diverso l'impatto della AR autoanticorpo - positiva e -negativa, e puntare in quest'ultima a risultati diversi, come il controllo del dolore, della fatica e della depressione (24-26).

La ricerca biologica, traslazionale e clinica degli ultimi venti anni ha portato a progressi inimmaginabili nella gestione dell'AR autoanticorpo-positiva. È ora necessario approfondire la nostra comprensione dell'AR autoanticorpo-negativa, in termini di patogenesi, corretto inquadramento diagnostico e terapeutico e misurazione dei risultati. Sono necessari a tal fine studi multi-centrici che integrino analisi immunopatologiche e cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. Nat Rev Immunol. 2017; 17: 60-75.
2. Scherer HU, van der Woude D, Toes REM. From risk to chronicity: evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2022; 18: 371-83.
3. Steffen U, Schett G, Bozec A. How Autoantibodies Regulate Osteoclast Induced Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2019; 10: 1483.
4. Bugatti S, Bogliolo L, Montecucco C, Manzo A. B cell autoimmunity and bone damage in rheumatoid arthritis. Reumatismo. 2016; 68: 117-25.
5. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Front Med. 2018; 5: 339.
6. Bugatti S, Bogliolo L, Manzo A, De Stefano L, Delvino P, Motta F, et al. Impact of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Progressive Systemic Bone Mineral Density Loss in Patients With Early Rheumatoid Arthritis After Two Years of Treat-to-Target. Front Immunol. 2021; 12: 701922.
7. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Autoimmun Rev. 2022; 21: 103056.
8. Westerlind H, Rönnelid J, Hansson M, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, Serre G, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibody Specificities, Rheumatoid Factor Isotypes, and Incident Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 1658-67.
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2022 Nov 10: ard-2022-223356.
10. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Enhanced treatment strategies and distinct disease outcomes among autoantibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients over 25 years: A longitudinal cohort study in the Netherlands. PLoS Med. 2020; 17: e1003296.
11. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. Rheumatology. 2021; 60: 2391-5.
12. Krekeler M, Baraliakos X, Tsiami S, Braun J. High prevalence of chondrocalcinosis and frequent comorbidity with calcium pyrophosphate deposition disease in patients with seronegative rheumatoid arthritis. RMD Open. 2022; 8: e002383.
13. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, Nagy G, van Laar JM, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. RMD Open. 2021; 7: e001511.
14. Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, Gastaldi M, Bugatti S, Rotondi M, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. Autoimmun Rev. 2022; 21: 103143.
15. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020; 110: 102392.
16. Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). Clin Exp Immunol. 2021; 203: 160-73.

17. De Stefano L, D'Onofrio B, Manzo A, Montecucco C, Bugatti S. The Genetic, Environmental, and Immunopathological Complexity of Autoantibody-Negative Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2021; 22: 12386.
18. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2018; 17: 1115-23.
19. Savic S, Mistry A, Wilson AG, Barcenas-Morales G, Doffinger R, Emery P, et al. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: a rare but potentially important subgroup of diseases. RMD Open. 2017; 3: e000550.
20. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. Semin Arthritis Rheum. 2017; 47: 170-4.
21. De Stefano L, D'Onofrio B, Sakellariou G, Manzo A, Montecucco C, Bugatti S. Progressive increase in time to referral and persistently severe clinical presentation over the years in autoantibody-negative patients with rheumatoid arthritis in the setting of an early arthritis clinic. Ann Rheum Dis. 2022 Apr 29: annrheumdis-2022-222264.
22. Greenwood M, Shipa M, Yeoh S, Roussou E, Mukerjee D, Ehrenstein MR. Methotrexate reduces withdrawal rates of TNF inhibitors due to ineffectiveness in rheumatoid arthritis but only in patients who are seropositive. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1516-7.
23. Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, Sciacca E, Çubuk C, Giorli G, et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. Nat Med. 2022; 28: 1256-68.
24. Boer AC, Boonen A, van der Helm van Mil AHM. Is Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis Still a More Severe Disease Than Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis? A Longitudinal Cohort Study in Rheumatoid Arthritis Patients Diagnosed From 2000 Onward. Arthritis Care Res. 2018; 70: 987-96.
25. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 17-33.
26. Bugatti S, De Stefano L, D'Onofrio B, Nicrosini A, Mauric E, di Lernia M, et al. Inflammatory correlates of the Patient Global Assessment of Disease Activity vary in relation to disease duration and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2022 May 27: annrheumdis-2022-222436.

LA FATIGUE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

GANDOLFO S.

Unità di Reumatologia, Presidio Ospedaliero San Giovanni Bosco, Napoli

INTRODUZIONE

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia sistemica autoimmune le cui principali caratteristiche sono rappresentate da: sicca mucosale, in particolar modo oro-oculare, dovuta alla compromissione della funzionalità delle ghiandole esocrine secondaria all'infiltrazione del parenchima ghiandolare da parte di cellule mononucleate, perlopiù linfociti, con sviluppo di infiammazione locale, acquisizione di tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) e conseguente danno (1-3); un'ampia eterogeneità di manifestazioni cliniche extraghiandolari, in circa la metà dei pazienti, con il potenziale coinvolgimento di qualsiasi organo e apparato (1); un incrementato rischio di outcome severi nel 5-10% dei pazienti, come il linfoma e la vasculite crioglobulinemica (1, 4-6); non da ultimo, la presenza di sintomi altamente impattanti sulla qualità della vita dei pazienti, quali sono il dolore muscolo-scheletrico e la fatigue (7).

La fatigue è un sintomo sistemico trasversalmente osservato in corso di svariate patologie, quali infezioni, neoplasie, malattie neurodegenerative e malattie infiammatorie croniche. Nella SS è uno dei sintomi sistemici più frequentemente riportato, seppur con una certa variabilità nelle varie casistiche analizzate, interessando il 65-88% dei pazienti con SS (8-10). Un dato che emerge chiaramente dalla letteratura è che la fatigue rappresenta uno dei fattori che maggiormente contribuiscono alla compromissione della qualità della vita dei pazienti con SS e, nello stesso tempo, anche uno dei sintomi di più difficile gestione clinica (11-14). La fatigue in corso di SS può riconoscere, infatti, cause ben definite, in parte o del tutto correggibili, come ad esempio l'anemia, i disturbi elettrolitici o una concomitante disfunzione tiroidea, ma in una elevata percentuale di pazienti può presentarsi e, soprattutto, persistere anche in assenza di cause obiettivabili.

La fatigue che colpisce i pazienti con SS non è paragonabile alla stanchezza percepita dai soggetti sani in seguito, ad esempio, a intensa attività o lavoro fisico o per deprivazione di sonno, piuttosto si traduce in una persistente e cronica sensazione di mancanza di energie associata a fluttuazioni imprevedibili e incontrollabili dei livelli percepiti di vitalità, variabili anche di ora in ora e/o di giorno in giorno, che esitano nell'impossibilità da parte del paziente di affrontare adeguatamente le attività della vita quotidiana e la pianificazione delle stesse, compromettendone spesso anche la produttività e la continuità lavorativa, e che esitano, talvolta inevitabilmente, in uno stato di ansia e depressione (15, 16). I pazienti con SS e fatigue riferiscono, infatti, di "non sentirsi mai sollevati", di sentire che "la fatigue mette radici nel loro corpo dando una sensazione di pesantezza fisica e, nello stesso tempo, di mente offuscata come da un velo" e tutto ciò genera in loro impotenza e frustrazione (15). In uno studio prospettico che ha valutato i livelli di fatigue in 122 pazienti affetti da SS per un periodo di follow-up della durata media di 5,2 anni, si è evidenziata l'assenza di variazione dei livelli di fatigue riportata dai pazienti attraverso i patient reported outcome (PROs) utilizzati, e nel 35% dei pazienti si è osservato un peggioramento della stessa con l'aumentare della durata di malattia (10).

SCALE DI VALUTAZIONE DELLA FATIGUE

Sono numerose le "fatigue scales" sviluppate per la quantificazione e il monitoraggio del sintomo fatigue, sia generiche che SS specifiche, mono o multi-dimensionali, utilizzate perlopiù nei trials clinici ma alcune facilmente adattabili anche alla pratica clinica. Tra i PROs impiegati nella SS vi è l'ESSPRI (European Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) (17), che contempla una scala visuo-analogica (espressa in centimetri, 0-10) at-

traverso cui il paziente esprime l'intensità della secchezza, del dolore muscolo-scheletrico e della fatigue nelle due settimane antecedenti alla valutazione, e il PROFAD-SSI (Profile of Fatigue and Discomfort Sicca Symptoms Inventory - short form) (18), che ha il vantaggio di distinguere la fatigue in somatica e mentale, comprendendo inoltre, oltre ai suddetti, anche i domini relativi alla presenza di artralgie, disfunzione vascolare, sicca orale, sicca oculare, sicca vaginale e sicca cutanea. Altri PRO in uso sono il FACIT-fatigue (19), impiegato in diverse condizioni reumatologiche, che si articola attraverso 13 item riguardanti la fatigue fisica, funzionale, emozionale e le conseguenze sociali della fatigue, impiegando un linguaggio semplice; l'SF-36 (Short Form health survey) (20), che oltre a comprendere una valutazione della vitalità, del funzionamento fisico, del dolore, e della percezione di salute generale, comprende una valutazione del funzionamento emozionale, sociale e psichico del paziente; il Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (21), costituito da 20 item raggruppati in 5 dimensioni: fatigue generale, fatigue fisica, ridotta attività, ridotta motivazione e fatigue mentale; il Fatigue Severity Scale (FSS) (22), più spesso impiegato nel Lupus Eritematoso Sistemico che non nella SS, comprendente anch'esso una valutazione della fatigue e dei suoi effetti fisici, sociali e cognitivi, attraverso 9 items.

PATOGENESI E BIOMARCATORI

La patogenesi della fatigue relata alla SS resta ad oggi ampiamente non chiarita. Fattori psicologici e biologici intervengono, embricandosi verosimilmente con un particolare background individuale genetico ed epigenetico, nel determinare, da ultimo, questo sintomo disabilitante (23).

Come evidenziato in uno studio *ad hoc*, un'ampia eterogeneità di distribuzione di quattro profili psicologici (funzionale, self-reliant, alessitimico e disfunzionale) è stata riscontrata nei pazienti affetti da SS, prevalendo in particolar modo quello alessitimico e disfunzionale nei pazienti con SS e fatigue (24). L'influenza esercitata da fattori psico-sociale sull'andamento e outcome di patologie organiche è un dato oramai ampiamente consolidato nell'ambito degli studi psico-neuro-endocrino-immunologici (25). Stabilire quanto disturbi quali ansia e depressione siano una conseguenza e quanto, invece, una causa della fatigue o di un'incrementata percezione della stessa da parte del paziente affetto da SS, resta ancora un quesito aperto. Seppur le condizioni suddette possano concorrere, infatti, è importante sottolineare come la concomitanza delle stesse non equivalga ad una causalità. Vari Autori hanno affrontato, con metodologie diverse, l'argomento, giungendo talora anche a risultati opposti (7, 8, 26, 27). Se, infatti, da una parte alcuni Autori riportano che, pur essendo la depressione e l'ansia associate a più alti livelli di fatigue nella SS, la maggior parte dei pazienti SS con fatigue non risultavano depressi né ansiosi (8), un'analisi multivariata ha, di contro, riscontrato un contributo indipendente da parte della depressione e della fibromialgia alla fatigue correlata alla SS (26).

La fibromialgia, condividendo con la SS due sintomi cardine, ossia la fatigue e il dolore muscolo-scheletrico, oltre che un reperto patologico di comune di una neuropatia delle piccole fibre in elevate percentuali di pazienti con SS e di pazienti con fibromialgia (28, 29), rappresenta una condizione spesso over-diagnosticata in corso di SS. In uno studio italiano condotto su una coorte di 86 pazienti affetti da SS, la fatigue è stata riportata dall'87,2% dei pazienti e, dopo stratificazione dell'intensità della stessa, un'entità moderata-severa si osservava nel 75% dei pazienti (30). Una diagnosi concomitante di fibromialgia si ritrovava soltanto nel 4,7% dei pazienti, dato che sottolinea come la fatigue sembri maggiormente una manifestazione clinica della stessa SS piuttosto che un sintomo aspecifico attribuibile a condizioni concomitanti (30).

Uno studio inglese ha proposto un sistema di stratificazione di 636 pazienti affetti da SS basato su sintomi chiave quali fatigue, secchezza, dolore, ansia e depressione e, attraverso una *hierarchical cluster analysis,* ha individuato quattro fenotipi (a basso carico sintomatologico, ad alto carico sintomatologico, con dominante secchezza e a bassa ansia e depressione) differenti tra loro per parametri biologici e clinici, sottolineando ancora una volta come nella SS il sintomo possa riflettere la varietà del background biologico e immunologico intrinseco alla sindrome stessa (31).

Biologicamente, la fatigue si verifica come parte del cosiddetto "sickness behaviour", un complesso di sintomi e segni innescati dall'attivazione dell'immunità innata e della neuroinfiammazione da parte di infezioni o danno tissutale, che, oltre alla fatigue, comprende ridotta attività, inappetenza, ritiro sociale, letargia, anedonia e depressione

(32). Quando profili molecolari associati a patogeni (PAMPs) o danno (DAMPs) determinano l'attivazione di cellule dell'immunità innata e il rilascio di citochine proinfiammatorie, in particolar modo di IL-1β, si assiste da una parte all'amplificazione della risposta infiammatoria e immunitaria sistemica e dall'altra, mediante l'attraversamento della barriera emato-encefalica, all'attivazione neuronale e neuroinfiammazione, con la comparsa dei sintomi del "sickness behaviour", che sono cronici tanto quanto lo sono o diventano i trigger iniziali (32, 33). Tale processo è ulteriormente potenziato dalla produzione intratecale di citochine pro-infiammatorie, da parte delle cellule della glia, essendo IL-1β ancora una volta la citochina chiave del processo (33). Un'aumentata attivazione del sistema dell'IL-1, come dimostrato dal riscontro di elevati livelli nel liquor cefalo-rachidiano dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra), è stata associata con più elevati livelli di fatigue nella SS, oltre che implicata nella patogenesi della depressione (34, 35).

Nella SS, la fatigue non mostrerebbe associazione con l'attività di malattia valutata secondo l'ESSDAI (European SS Disease Activity Index) e sarebbe paradossalmente inversamente correlata con i livelli sierici di alcune citochine pro-infiammatorie (14, 36-38), tra cui Interferon-gamma (IFN-γ) e tumor necrosis factor alfa (TNF-α) (38-40). Un altro studio (26) ha dimostrato che i pazienti affetti da SS e fatigue mostravano livelli più bassi di IFN signature di tipo I nel sangue periferico rispetto ai pazienti SS senza fatigue, mentre nessuna differenza si osservava nei livelli di espressione della signature IFN di tipo II tra i due gruppi di pazienti. Tale studio, infine, non trovava alcuna associazione tra la fatigue e i marcatori di iperattività B cellulare tra cui gli autoanticorpi anti-SSA, anti-SSB e il fattore reumatoide (26). In un ulteriore studio di confronto tra pazienti SS con e senza fatigue si è individuata una sorta di "fatigue-signature" sierica (41), comprendente l'up-regolazione significativa nel gruppo di pazienti con SS e fatigue di proteine quali la proteina neuroattiva sinaptosomal-associata 25 (SNAP-25), l'alfa enolasi (ENO1), l'ubiquitin carbossi-terminale idrolasi isozyme L1 (UCHL1) e il mediatore pro-infiammatorio IL-36α, coinvolto anche in disordini neurologici, cognitivi e psicologici (39, 42). L'analisi proteomica del liquor cefalorachidiano di 20 pazienti con SS ha rivelato 15 proteine differenzialmente espresse nei pazienti con fatigue rispetto a quelli senza fatigue, tra cui l'apolipoproteina-A4, l'emopessina, il fattore pigmento epitelio-derivato, secretogranina-1, secretogranina-3, selenium-binding protein-1 e il fattore B del complemento (43). Anche il regolatore del sonno l'ipocretina-1 (o oressina) potrebbe giocare un ruolo nel determinare fatigue nei pazienti con SS, ove è upregolato, secondo un meccanismo IL-1β indipendente (44). Infine anche i livelli sierici di alcune heat shock protein, come HSP90α sono stati dimostrati più elevati nei pazienti con SS e fatigue (45).

Nel complesso, la fatigue cronica sembra dunque essere il risultato della disregolazione combinata di complessi meccanismi associati con processi di difesa dell'ospite, la regolazione dell'immunità innata, lo stress cellulare e specifici pathways d'organo coinvolti nella neuroinfiammazione.

TERAPIA

Ad oggi nessuna terapia è stata approvata per il trattamento specifico della SS. Prima del recente successo ottenuto con il trial con ianalumab, anticorpo monoclonale inibitore del recettore del fattore di stimolazione B linfocitaria BAFF (BAFF-R) anche se non sulla componente fatigue (46), tutti i trial clinici condotti in SS hanno fallito nel raggiungere gli endpoint prefissati. Tale fallimento riconosce varie cause: la SS è una malattia sistemica estremamente eterogenea da paziente a paziente e, per tale ragione, agenti terapeutici che si sono dimostrati inefficaci su una popolazione variegata di pazienti potrebbero invece essere efficaci se testati in sottogruppi specifici di pazienti; altra problematica è il disegno degli studi clinici e la scelta delle misure di outcome, spesso inadeguate (47).

In merito al miglioramento della fatigue, tuttavia, i dati che derivano dai trial clinici con farmaci biotecnologici in SS hanno talvolta fornito risultati positivi o incoraggianti. Nel trial randomizzato controllato doppio cieco volto a stabilire efficacia di anakinra sulla fatigue in SS, seppur non sia stato raggiunto l'endpoint primario, una analisi post-hoc ha riportato che la metà dei pazienti trattati dimezzava l'intensità della fatigue (40). I trial con anti-TNFα non hanno dimostrato alcuna efficacia nella fatigue in corso di SS, oltre ad essere inefficaci e non impiegati in SS (48, 49). In un trial open-label con abatacept (50) veniva registrato un significativo miglioramento della fatigue e della qualità della vita, dato però poi non confermato

dal recente trial randomizzato controllato doppio-cieco contro placebo su un ampio numero di pazienti (51).
La terapia con Rituximab si è dimostrata efficace nel migliorare la fatigue relata alla SS in trial prospettici in aperto (52, 53) e randomizzati controllati contro placebo condotti su piccoli numeri di pazienti (54, 55). In un trial randomizzato controllato doppio cieco contro placebo condotto su 120 pazienti, pur non essendo raggiunto l'endpoint primario (miglioramento di almeno 30 mm in 2 su 4 VAS - valutazione globale di malattia, dolore, fatigue e sicca), un significativo miglioramento della fatigue si poteva osservare nel gruppo di pazienti trattato con Rituximab alla settimana 6 e 16 (56). Complessivamente fallimentare è stato anche l'esito di un ulteriore trial con disegno analogo condotto su 110 pazienti (57).
L'efficacia di Belimumab, terapia anti-BAFF, sulla fatigue in SS è stata valutata nell'ambito di un trial prospettico in aperto (58) in un endpoint primario composito comprendente 5 item (secchezza, fatigue, dolore, attività sistemica valutata dal medico, biomarcatori di attività B linfocitaria), raggiunto nel 60% dei pazienti, di cui il 23% mostrava una riduzione della VAS fatigue. La VAS fatigue media tuttavia non mostrava un miglioramento significativo. Nei pazienti che hanno proseguito il trattamento per 12 mesi, si assisteva ad un miglioramento della componente fisica dell'SF36 dalla settimana 28 alla settimana 52 (59).
In un recente trial clinico di fase 2 doppio-cieco placebo controllato, i pazienti con SS sono stati randomizzati al trattamento con RSLV-132, un farmaco biologico contenente RNasi umana attiva con aumentata emivita rispetto alla RNAsi umana wild type potenzialmente coinvolto nella regolazione della fatigue. Lo studio ha mostrato un miglioramento della fatigue in 4 differenti scale di misurazione della stessa (60).
Dato che anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e, nello specifico, bassi livelli di deidroepiandrostenedione (DEHA), sono stata correlate a compromissione del benessere mentale (61-63), si è valutato impiego del DEHA nella SS, senza tuttavia mostrare differenze rispetto al placebo nel migliorare la fatigue (63, 64).
Relativamente all'antimalarico idrossiclorochina (HCQ), in letteratura sono riportati dati contrastanti di efficacia in SS. Uno studio retrospettivo multicentrico su 221 pazienti con SS ha mostrato che la fatigue risultava significativamente meno frequente nel gruppo di pazienti trattato con HCQ rispetto al gruppo dei pazienti non trattati (16,7% *vs* 83,3%) (65). Dal trial JOQUER è emersa, tuttavia, un'efficacia limitata sulla fatigue in SS e, in una recente metanalisi il profilo di efficacia di HCQ si è rivelato inferiore al placebo (66, 67).
Più di recente sono in corso studi clinici volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di agenti JAK inibitori in SS (68). Data l'efficacia di tale strategia terapeutica sulla regolazione dei meccanismi fisiopatologici relati alla genesi/amplificazione e percezione del dolore da parte del paziente in corso di malattie infiammatorie croniche articolari (69), interessanti implicazioni potrebbero osservarsi anche in merito ad un possibile controllo della fatigue in SS.
Studi che contemplano strategie terapeutiche non farmacologiche presentano, infine, un grande potenziale nel trattamento della fatigue (70).

CONCLUSIONI

La fatigue in corso di SS è un sintomo altamente invalidante che interessa quasi la totalità dei pazienti. Nonostante gli sforzi profusi per chiarirne la patogenesi, questa rimane ad oggi ancora elusiva. I farmaci biotecnologici sono promettenti e potenzialmente efficaci strumenti terapeutici, ma una stratificazione del paziente affetto da SS è ancora un cruciale unmet need, la cui definizione si pone in una fase preliminare allo sviluppo di una medicina di precisione per la gestione ottimale della SS.

BIBLIOGRAFIA

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. N Engl J Med. 2018; 378 (10): 931-9.
2. Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V, Baldini C, Gandolfo S, Skopouli FN, et al. A biomarker for lymphoma development in Sjogren's syndrome: Salivary gland focus score. J Autoimmun. 2021; 121: 102648.
3. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol. 1994; 72 (2): 162-5.
4. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum. 1999; 42 (8): 1765-72.

5. De Vita S, Gandolfo S. Predicting lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15 (9): 929-38.
6. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, Alunno A, et al. Cryoglobulinemia in Sjögren Syndrome: A Disease Subset that Links Higher Systemic Disease Activity, Autoimmunity, and Local B Cell Proliferation in Mucosa-associated Lymphoid Tissue. J Rheumatol. 2017; 44 (8): 1179-83.
7. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome: too dry and too tired. Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (5): 844-53.
8. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2008; 59 (12): 1780-7.
9. Theander L, Strömbeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjögren's syndrome? Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (6): 1177-83.
10. Haldorsen K, Bjelland I, Bolstad AI, Jonsson R, Brun JG. A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Res Ther. 2011; 13 (5): R167.
11. Champey J, Corruble E, Gottenberg JE, Buhl C, Meyer T, Caudmont C, et al. Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. Arthritis Rheum. 2006; 55 (3): 451-7.
12. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, et al. Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjögren's Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 017; 69 (4): 528-35.
13. Liu Z, Dong Z, Liang X, Liu J, Xuan L, Wang J, et al. Health-related quality of life and psychological status of women with primary Sjögren's syndrome: A cross-sectional study of 304 Chinese patients. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (50): e9208.
14. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, Gompels L, Hackett K, Bowman S, et al. Do the EULAR Sjögren's syndrome outcome measures correlate with health status in primary Sjögren's syndrome? Rheumatology (Oxford). 2015; 54 (4): 655-9.
15. Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome: fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66 (8): 1227-32.
16. Westhoff G, Dörner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study. Rheumatology (Oxford). 2012; 51 (2): 262-9.
17. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann Rheum Dis. 2015; 74 (5): 859-66.
18. Bowman SJ, Hamburger J, Richards A, Barry RJ, Rauz S. Patient-reported outcomes in primary Sjogren's syndrome: comparison of the long and short versions of the Profile of Fatigue and Discomfort--Sicca Symptoms Inventory. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (2): 140-3.
19. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1: 79.
20. Ware JE. SF-36 health survey update. Spine (Phila Pa 1976). 2000; 25 (24): 3130-9.
21. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995; 39 (3): 315-25.
22. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989; 46 (10): 1121-3.
23. Mæland E, Miyamoto ST, Hammenfors D, Valim V, Jonsson MV. Understanding Fatigue in Sjögren's Syndrome: Outcome Measures, Biomarkers and Possible Interventions. Front Immunol. 2021; 12: 703079.
24. van Leeuwen N, Bossema ER, Knoop H, Kruize AA, Bootsma H, Bijlsma JWJ, et al. Psychological profiles in patients with Sjögren's syndrome related to fatigue: a cluster analysis. Rheumatology (Oxford). 2015; 54 (5): 776-83.

25. Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Alvarez-Mon MA, Gómez-Lahoz AM, Lahera G, et al. Immune-Mediated Diseases from the Point of View of Psychoneuroimmunoendocrinology. Biology (Basel). 2022; 11 (7): 973.
26. Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, Karaiskos D, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68 (1): 123-31.
27. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, UK Sjögren's Interest Group. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren s syndrome using a new questionnaire tool. Rheumatology (Oxford). 2004; 43 (6): 758-64.
28. Descamps E, Henry J, Labeyrie C, Adams D, Ghaidaa AN, Vandendries C, et al. Small fiber neuropathy in Sjögren syndrome: Comparison with other small fiber neuropathies. Muscle Nerve. 2020; 61 (4): 515-20.
29. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens! Clin Rheumatol. 2018; 37 (12): 3167-71.
30. Gandolfo S, Doriguzzi Breatta E, Fabro C, De Vita S. Primary Sjögren's Syndrome Stratification Based on the Severity of Patient-Reported Fatigue [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (Suppl. 9).
31. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, Mariette X, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. The Lancet Rheumatology. 2019; 1 (2): e85-94.
32. Omdal R. The biological basis of chronic fatigue: neuroinflammation and innate immunity. Curr Opin Neurol. 2020; 33 (3): 391-6.
33. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. BMC Med. 2015; 13: 28.
34. Kim JM, Kang HJ, Kim JW, Bae KY, Kim SW, Kim JT, et al. Associations of Tumor Necrosis Factor- and Interleukin-1 Levels and Polymorphisms with Post-Stroke Depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2017; 25 (12): 1300-8.
35. Harboe E, Tjensvoll AB, Vefring HK, Gøransson LG, Kvaløy JT, Omdal R. Fatigue in primary Sjögren's syndrome-a link to sickness behaviour in animals? Brain Behav Immun. 2009; 23 (8): 1104-8.
36. Dias LH, Miyamoto ST, Giovelli RA, de Magalhães CIM, Valim V. Pain and fatigue are predictors of quality of life in primary Sjögren's syndrome. Adv Rheumatol. 2021; 61 (1): 28.
37. Howard Tripp N, Tarn J, Natasari A, Gillespie C, Mitchell S, Hackett KL, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. RMD Open. 2016; 2 (2): e000282.
38. Davies K, Mirza K, Tarn J, Howard-Tripp N, Bowman SJ, Lendrem D, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome (pSS) is associated with lower levels of proinflammatory cytokines: a validation study. Rheumatol Int. 2019; 39 (11): 1867-73.
39. Omdal R, Mellgren SI, Norheim KB. Pain and fatigue in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2019; kez027.
40. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome-a double blind, randomised clinical trial. PLoS One. 2012; 7 (1): e30123.
41. Bodewes ILA, van der Spek PJ, Leon LG, Wijkhuijs AJM, van Helden-Meeuwsen CG, Tas L, et al. Fatigue in Sjögren's Syndrome: A Search for Biomarkers and Treatment Targets. Front Immunol. 2019; 10: 312.
42. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008; 9 (1): 46-56.
43. Larssen E, Brede C, Hjelle A, Tjensvoll AB, Norheim KB, Bårdsen K, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: A proteomic pilot study of cerebrospinal fluid. SAGE Open Med. 2019; 7: 2050312119850390.
44. Bårdsen K, Brede C, Kvivik I, Kvaløy JT, Jonsdottir K, Tjensvoll AB, et al. Interleukin-1-related activity and hypocretin-1 in cerebrospinal fluid contribute to fatigue in primary Sjögren's syndrome. J Neuroinflammation. 2019; 16 (1): 102.
45. Bårdsen K, Nilsen MM, Kvaløy JT, Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Heat shock proteins and chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome. Innate Immun. 2016; 22 (3): 162-7.

46. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. Lancet. 2022; 399 (10320): 161-71.
47. Gandolfo S, De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. Expert Opin Emerg Drugs. 2019; 24 (2): 121-32.
48. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). Arthritis Rheum. 2004; 50 (4): 1270-6.
49. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. Arthritis Rheum. 2004; 50 (7): 2240-5.
50. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). Ann Rheum Dis. 2014; 73 (7): 1393-6.
51. Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, Sumida T, Takeuchi T, Seror R, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2021; 80 (3): 339-48.
52. St Clair EW, Levesque MC, Prak ETL, Vivino FB, Alappatt CJ, Spychala ME, et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. Arthritis Rheum. 2013; 65 (4): 1097-106.
53. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. Arthritis Res Ther. 2013; 15 (5): R172.
54. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. Ann Rheum Dis. 2008; 67 (11): 1541-4.
55. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2010; 62 (4): 960-8.
56. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014; 160 (4): 233-42.
57. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's Syndrome. BMC Musculoskelet Disord. 2014; 15: 21.
58. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (3): 526-31.
59. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. Rheumatology (Oxford). 2015; 54 (12): 2249-56.
60. Posada J, Valadkhan S, Burge D, Davies K, Tarn J, Casement J, et al. Improvement of Severe Fatigue Following Nuclease Therapy in Patients With Primary Sjögren's Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (1): 143-50.
61. Valtysdóttir ST, Wide L, Hällgren R. Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function. J Rheumatol. 2001; 28 (6): 1259-65.
62. Valtysdottir ST, Wide L, Hallgren R. Mental wellbeing and quality of sexual life in women with primary Sjögren's syndrome are related to circulating dehydroepiandrosterone sulphate. Ann Rheum Dis. 2003; 62 (9): 875-9.
63. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GLR, Bootsma H, Kruize AA, Bijlsma JWJ, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren syndrome: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2008; 67 (1): 91-7.
64. Virkki LM, Porola P, Forsblad-d'Elia H, Val-

tysdottir S, Solovieva SA, Konttinen YT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) substitution treatment for severe fatigue in DHEA-deficient patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (1): 118-24.
65. Demarchi J, Papasidero S, Medina MA, Klajn D, Chaparro Del Moral R, Rillo O, et al. Primary Sjögren's syndrome: Extraglandular manifestations and hydroxychloroquine therapy. Clin Rheumatol. 2017; 36 (11): 2455-60.
66. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312 (3): 249-58.
67. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2017; 18 (1): 186.
68. Gandolfo S, Ciccia F. JAK/STAT pathway targeting in primary Sjögren syndrome. Rheum Immunol Research 2022. In press.
69. Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (3): 668-75.
70. Miyamoto ST, Lendrem DW, Ng WF, Hackett KL, Valim V. Managing fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2019; 11: 77-88.

ARTRITE PSORIASICA E DIABETE MELLITO

IDOLAZZI L.

Verona

Non pervenuto.

L'EULAR ED I SUOI 75 ANNI: STORIA, ATTIVITÀ E INNOVAZIONE DI UNA ORGANIZZAZIONE EUROPEA DI REUMATOLOGIA DINAMICA E PROIETTATA NEL FUTURO

Moderatore: M. Cutolo (Genova)
Relatore: A. Iagnocco (Torino)

L'EULAR ED I SUOI 75 ANNI: STORIA, ATTIVITÀ E INNOVAZIONE DI UNA ORGANIZZAZIONE EUROPEA DI REUMATOLOGIA DINAMICA E PROIETTATA NEL FUTURO

IAGNOCCO A.

Centro Accademico di Reumatologia, A.O. Mauriziano Torino, Cattedra di Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

L'EULAR (1), l'Alleanza Europea delle Associazioni di Reumatologia - European Alliance of Associations for Rheumatology, è l'organizzazione che rappresenta le persone con malattie reumatiche e muscoloscheletriche (RMDs), i professionisti della salute in reumatologia (HPR) e le società scientifiche di reumatologia di tutte le nazioni europee. L'EULAR ha lo scopo di ridurre le problematiche causate dalle RMDs sugli individui affetti da tali patologie e sulla società e di migliorare il loro trattamento e la loro prevenzione.

Come Presidente EULAR, credo fermamente nell'importanza vitale di sostenere e promuovere progetti volti a migliorare la qualità della vita dei pazienti con RMDs in Europa, compreso il loro accesso e la loro permanenza al lavoro. A questo scopo, favorire l'eccellenza nella formazione e nella ricerca in reumatologia, promuovere la traduzione dei progressi della ricerca nella cura dei pazienti, e lottare per il riconoscimento dei bisogni delle persone con RMDs da parte delle istituzioni rappresentano attività fondamentali dell'EULAR.

Ogni 5 anni EULAR pianifica la sua Strategia, con lo scopo di indicare le proprie principali aree di lavoro ed i propri obiettivi nel periodo di riferimento. L'attuale strategia è attiva dal 2018 al 2023 e si basa su 6 scopi strategici, che dirigono e delineano il lavoro dell'EULAR. Essi affermano che entro il 2023 l'EULAR sarà il riferimento globale della didattica e della formazione in Reumatologia, sarà l'organizzatore del più importante congresso annuale di Reumatologia, e fornirà le linee guida per un'ottimale qualità di cura (QoC) delle RMDs. Inoltre, l'EULAR stabilirà un centro europeo per la ricerca sulle RMDs, sosterrà l'ottimizzazione della partecipazione al lavoro delle persone con RMDs e, infine, ottimizzerà la propria struttura governativa al fine di raggiungere i propri obiettivi strategici.

Attualmente, oltre alla finalizzazione e al completamento degli obiettivi per il periodo in corso, l'EULAR sta preparando la nuova strategia per il periodo 2024-2028. Sulla base di tale nuova guida strategica, l'EULAR lavorerà in futuro per sviluppare nuovi progetti ed attività che seguiranno tali obiettivi e piani.

Il successo e l'ottima reputazione dell'EULAR sono legati alle sue attività di altissimo profilo e di eccellente qualità in tutte le aree di sua competenza. Nel settore educazionale, l'EULAR produce un'offerta formativa eccezionale attraverso la Scuola EULAR di Reumatologia. Essa fornisce corsi e incontri in presenza, corsi online e webinar, pubblicazioni, borse di studio e certificazioni. Queste offerte sono rivolte ai più diversi fruitori (ad esempio laureandi, specializzandi, reumatologi clinici e ricercatori, pazienti, HPR) e sono adattate ai loro interessi specifici. La Scuola EULAR è stata fondata nel 2017 come un'entità operativa completamente integrata nell'EULAR, con l'obbiettivo di continuare a produrre e consolidare un'offerta formativa di alta qualità nell'ambito delle RMDs. Nel recente periodo pandemico l'EULAR si è rapidamente adattato alle continue innovazioni e ai progressi tecnologici dell'era moderna ed ha fornito un'offerta educazionale all'avanguardia, offrendo tutti i suoi prodotti in una nuova struttura virtuale interattiva, che ha seguito i modelli educativi più avanzati.

Sin dalla sua introduzione, il Congresso EULAR di Reumatologia è diventato la piattaforma principale per lo scambio di informazioni scientifiche e cliniche in Europa. È anche un rinomato forum per

l'interazione tra medici, scienziati, persone con RMDs, HPR e rappresentanti dell'industria farmaceutica in tutto il mondo. Il congresso EULAR si tiene a giugno, ogni anno, in una delle principali città d'Europa. Durante la pandemia, per due edizioni l'EULAR ha trasformato il Congresso in un evento virtuale che ha suscitato grande interesse, con la registrazione di oltre 18.000 delegati nel 2020 ed oltre 17.000 nel 2021. Nel 2022 il Congresso è stato offerto in modalità ibrida, al fine di consentire un accesso facilitato anche a distanza, in caso di restrizioni legate alla pandemia. Anche nel 2022 il Congresso ha ottenuto un grande successo ed ha visto la partecipazione di quasi 15.000 delegati, la maggior parte dei quali in presenza. Il Congresso del 2022 ha inoltre rappresentato la sede per le celebrazioni del 75° anniversario dell'EULAR. Ogni anno il Congresso offre un programma eccezionale e copre una vasta gamma di argomenti sulle innovazioni cliniche, traslazionali e di scienza di base. Le attività di networking durante la conferenza sono particolarmente intense, con incontri, scambi di opinioni ed interazioni di diversi gruppi e associazioni. Le sessioni poster, che includono un'ampia interattività tra autori e partecipanti, sono considerate da molti come il cuore del congresso. Nel corso degli anni, il Congresso EULAR ha rappresentato la piattaforma più innovativa per la comunità reumatologica, attirando delegati da più di 140 paesi. Nel 2023, il Congresso EULAR avrà luogo a Milano, nel periodo 1-4 giugno.

Le attività di Quality of Care dell'EULAR mirano a migliorare la vita delle persone affette da RMDs sviluppando raccomandazioni sulla prevenzione, la diagnosi, la classificazione ed il trattamento delle malattie reumatiche. I gruppi di lavoro che operano in tale ambito sono costituite dai più prestigiosi esperti internazionali nei diversi settori della Reumatologia e da un pool di metodologi che assicura la correttezza delle metodologie di raccolta, interpretazione e comunicazione dei dati. Queste iniziative hanno luogo regolarmente, ed i loro risultati sono pubblicati sulle due riviste scientifiche EULAR, che rappresentano una guida per la comunità reumatologica mondiale. Annals of the Rheumatic Diseases e RMD Open sono riviste internazionali peer-review che coprono tutti gli aspetti della reumatologia, compresa la ricerca scientifica di base, clinica e traslazionale, e pubblicano le più importanti raccomandazioni per la gestione delle malattie reumatiche.

L'EULAR ha fondato il suo Centro di Ricerca nel 2020, con lo scopo di facilitare la ricerca collaborativa di base, clinica e traslazionale in Reumatologia. Il Centro rappresenta una guida per la ricerca, indicando risorse, infrastrutture, servizi e formazione che consentano una ricerca interdisciplinare di alta qualità sulle RMDs. L'EULAR rappresenta dunque una organizzazione di riferimento per il sostegno e lo sviluppo della ricerca reumatologica in Europa ed è il tramite per le collaborazioni internazionali e le interazioni della comunità scientifica reumatologica.

Le azioni di EULAR Advocacy sono dedicate a portare le RMDs all'attenzione delle autorità politiche europee e nazionali. Fornendo informazioni dettagliate sui bisogni della comunità reumatologica, EULAR Advocacy lavora per assicurare che le politiche, i regolamenti e la legislazione in Europa siano focalizzati sulle problematiche causate dalle RMDs sugli individui affetti da tali patologie e sulla società. Numerose iniziative vengono regolarmente prodotte a livello di Unione Europea a Bruxelles e nei singoli paesi membri dell'EULAR.

Al fine di ottimizzare la realizzazione dei suoi obiettivi strategici, la struttura dell'EULAR è stata recentemente del tutto rinnovata. L'Assemblea Generale è la massima autorità ed è composta dai membri EULAR, cioè le Società scientifiche reumatologiche e quelle dei pazienti e degli HPR in Europa. Il Board è l'entità che governa l'EULAR ed è costituito da 4 esperti in reumatologia (lo Steering Group) e da un rappresentante dei pazienti, degli HPR e delle Società scientifiche. Attraverso 5 Comitati di Area e 4 Comitati di Rappresentanza, le attività dell'EULAR sono condotte da diverse centinaia di esperti. Il Council è l'organo di gestione dell'EULAR e si occupa delle attività scientifiche, educazionali, amministrative, finanziarie ed organizzative. Esso è composto sia dai membri del Board che dai membri della presidenza di ogni Comitato. L'Ufficio EULAR, che ha sede a Kilchberg - Zurigo ed è coordinato da un direttore esecutivo, effettua un'attività di supporto nello sviluppo, nella produzione e nella gestione delle numerose iniziative.

Questa complessa organizzazione ed articolata struttura mette in evidenza la grande flessibilità della Comunità reumatologica dell'EULAR e la sua elevata capacità di adattarsi rapidamente alle innovazioni e alle nuove sfide. L'EULAR è sempre pronto a sviluppare nuove iniziative e strategie, a guardare al futuro nel modo più innovativo e a la-

vorare in nuovi contesti con l'obiettivo persistente e fondamentale di combattere le malattie reumatiche e di prendersi cura incondizionatamente di chi ne è affetto.
Il cuore delle nostre attività è infatti la Famiglia EULAR.
La Famiglia EULAR è una fantastica squadra di persone che lavorano insieme su un numero incredibile di progetti ed attività. Con la sua Famiglia, l'EULAR ha adottato una politica di "inclusione" e, con un rinnovamento completo della sua governance, coloro nella Comunità Reumatologica che siano interessati a far parte della nostra Famiglia possono essere coinvolti nelle numerose iniziative dell'EULAR. L'EULAR è focalizzata ad inserire le persone più appropriate e competenti nei ruoli più adatti, con un criterio puramente meritocratico e basato sulle competenze individuali di ognuno. In questo contesto, l'EULAR ha anche affrontato l'importante concetto di uguaglianza di genere, e la rilevanza di avere le persone più esperte in quei ruoli ed in quelle posizioni che corrispondono alle loro abilitò, competenze ed attitudini.
L'EULAR ha sempre investito molte energie per rafforzare e consolidare la Reumatologia e, in futuro, procederà ugualmente a sostenere orizzonti innovativi volti ad ottimizzare la cura delle persone con RMDs.

BIBLIOGRAFIA

1. www.eular.org

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIP - TRANSITIONAL MEDICINE

Moderatori: R. Caporali (Milano), *F. Iannone* (Bari)

- Transizione dei pazienti con artrite idiopatica giovanile: stato dell'arte
  Relatore: *A. Ravelli* (Genova)

- Attività di malattia dei pazienti con artrite idiopatica giovanile al momento della transizione: come misurarla?
  Relatore: *F. La Torre* (Bari)

- Transizione nella "real-life": i bisogni da soddisfare
  Relatore: *S. Costi* (Milano)

TRANSIZIONE DEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: STATO DELL'ARTE

RAVELLI A.

Genova

Non pervenuto.

ATTIVITÀ DI MALATTIA DEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE AL MOMENTO DELLA TRANSIZIONE: COME MISURARLA?

LA TORRE F. [1], COPPOLA C. [2], ANELLI M.G. [3], CACCIAPAGLIA F. [3], LOPALCO G. [3], CARDINALE F. [1], IANNONE F. [3]

[1]Centro Regionale di Reumatologia Pediatrica, U.O.C. Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari; [2]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Ionica, Università di Bari; [3]Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organo (DETO), U.O.C. di Reumatologia, Università di Bari

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia infiammatoria cronica con infiammazione sinoviale persistente e un decorso clinico ampiamente variabile (1). Obiettivi della cura dell'AIG sono migliorare i sintomi, migliorare la qualità della vita (HRQL) e prevenire danni irreversibili (1). La fase della transizione ovvero il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella adulta è attualmente considerato uno dei fattori chiave per la corretta gestione delle malattie croniche ad esordio infantile come l'AIG (2). La transizione è una fase cruciale ed è stato dimostrato un aumento di morbilità e mortalità a seguito di un passaggio inadeguato in tale fase (2). Sebbene l'artrite idiopatica giovanile e l'artrite reumatoide (AR) abbiano score di attività di malattia ben definiti, non esiste uno score validato durante la transizione. Lo score di attività attualmente più utilizzato per AIG è stato sviluppato nel 2009, denominato Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) (3). Il JADAS include i seguenti elementi: valutazione globale dell'attività della malattia da parte del medico, misurata su una scala analogica visiva (VAS) da 0 a 10 dove 0 è nessuna attività e 10 è l'attività massima; valutazione globale genitore/paziente del benessere del bambino, misurata su un VAS 0-10, dove 0 è molto buono e 10 è molto scarso; la velocità di eritrosedimentazione (VES), normalizzata su una scala da 0 a 10; e conteggio delle articolazioni con malattia attiva sviluppato in tre versioni a seconda della conta totale delle articolazioni valutate: JADAS10, JADAS27 o JADAS71 (3). È stato inoltre sviluppato il Clinical JADAS (cJADAS) che si basa sulle tre versioni del punteggio senza VES (4). Inoltre, l'efficacia di questi strumenti è rafforzata dalla presenza dei cutoffs per l'identificazione dei diversi livelli di attività di malattia (5, 6). I cutoffs sono stati sviluppati separatamente per AIG oligoarticolare (1-4 articolazioni) e poliarticolare (≥5 articolazioni) e sono stati sviluppati per tutte le versioni JADAS suddividendo l'attività di malattia in bassa, moderata e alta o in remissione (5, 6). In AR gli indici di attività di malattia più utilizzati sono calcolati su 28 articolazioni e comprendono il DAS28 (Disease Activity Score 28), lo SDAI (Simplified Disease Activity Index) e il CDAI (Clinical Disease Activity Index) (7, 8). Nella pratica clinica un paziente con AIG che effettua la transizione in reumatologia viene valutato con indici di attività di malattia validati per AR (DAS28, SDAI e CDAI) e non per AIG.

Date le differenze tra gli "score" utilizzati nell'età adulta e nell'età pediatrica, sarebbe importante identificare quale di questi indici correli meglio nella valutazione dell'attività della malattia per AIG durante la fase di transizione.

In un recente studio eseguito nel nostro centro, in corso di pubblicazione, abbiamo cercato di identificare tale correlazione con valutazione da registro di 26 pazienti con almeno 16 anni di età al momento della valutazione e almeno un anno di follow-up. In ciascuna visita (al basale e dopo 12 mesi) sono stati calcolati tutti gli indici di attività di malattia. Poiché JADAS10 e JADAS27 possono avere una conta articolare inferiore a quella delle articolazioni attive in un soggetto con AIG poliarticolare, e per la necessità di identificare un singolo indice da correlare a quelli dell'adulto, è stato scelto il JADAS71 come riferimento. Il modello di regressione lineare è stato applicato alle variabili

continue. Per le variabili discrete, invece, è stato utilizzato il test tau di Kendall.
Il nostro studio conferma che lo SDAI è lo score che correla meglio con JADAS71. Questo risultato è espresso da un'eccellente correlazione valutata mediante regressione lineare con valore R-quadrato per variabili continue (0,865) e con valore di k (Kendall) per variabili discrete (0,831). Nuovi studi prospettici sulla valutazione degli score di attività di malattia nella fase della transizione saranno necessari con un numero più ampio di pazienti per confermare questi risultati preliminari.

BIBLIOGRAFIA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007; 369: 767-78.
2. Stringer E, Scott R, Mosher D, et al. Evaluation of a Rheumatology Transition Clinic. PediatrRheumatol Online J. 2015; 13: 22. doi: 10.1186/s12969-015-0016-x.
3. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 61: 658-66.
4. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1983-8.
5. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, minimal disease activity and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2366-74.
6. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1380-3.
7. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/ International League Against Rheumatism Criteria. Arthritis Rheum. 1996; 39: 34-40.
8. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. Arthritis Rheum. 2005; 53: 56-60.

TRANSIZIONE NELLA REAL LIFE: I BISOGNI DA SODDISFARE

COSTI S.

Milano

Classicamente, si considera che in circa la metà dei pazienti con artrite idiopatica giovanile (AIG) la malattia persista oltre l'età pediatrica. Questi dati sono stati recentemente confermati in una coorte canadese di 247 pazienti affetti da AIG: il 51% dei pazienti assumeva una terapia al momento del passaggio all'età adulta, il 27% con una malattia ancora attiva nonostante la terapia (1). Certo sussistono delle differenze sostanziali in base al subset di malattia: la quota di pazienti che richiede una terapia al momento del passaggio all'età adulta è inferiore per i pazienti con AIG sistemica e maggiore per i pazienti con forma poliarticolare con positività per il fattore reumatoide. Ne consegue che una quota importante dei pazienti diagnosticati in età pediatrica dovranno essere seguiti anche durante l'età adulta, dagli ambulatori di reumatologia della transizione. In particolare, si definisce transizione il processo di passaggio di pazienti pediatrici affetti da patologie croniche da un sistema di cura centrato sul bambino ad un sistema centrato sull'adulto.

Il primo è un sistema basato sull'accoglienza ed accompagnamento del piccolo paziente e della sua famiglia, il secondo prevede un rapporto diretto medico-paziente e responsabilizzazione del paziente stesso, con una zona di mezzo, l'adolescenza, le cui problematiche specifiche sono ancora scarsamente accolte dal sistema sanitario. Esistono precise indicazioni circa le tempistiche con cui intraprendere il processo di transizione: è necessario introdurre il concetto di transizione spiegandone le modalità verso i 12-14 anni, tra i 14 ed i 18 anni andrebbe valutato quanto il suo paziente sia pronto ad intraprendere il processo della transizione, monitorando le abilità acquisite e implementando altre abilità ancora da acquisire (2).

Il processo di trasferimento delle cure di per sé è piuttosto rapido, ma la sua efficacia va monitorata nel tempo: la transizione si considera completata verso i 21 anni.

Il processo di transizione va personalizzato nelle tempistiche e nelle modalità considerando diversi aspetti, come l'attività di malattia (si consiglia di impostare la transizione in un momento di buon controllo dell'attività di malattia), la funzione cognitiva del paziente e la sua funzione esecutiva, l'autonomia, il supporto famigliare e fattori socio-economici.

Esistono delle raccomandazioni per una transizione efficace: un follow-up stretto, con visita di controllo a 3 mesi, la contemporanea presenza fisica di pediatra e reumatologo, trasferimento fisico della precedente documentazione, onde evitare la perdita di informazioni preziose come le terapie precedenti e l'efficacia delle diverse opzioni terapeutiche, e la disponibilità di un personale medico e non medico dedicato alla clinica della transizione con un expertise dedicato.

L'importanza della transizione è ulteriormente suggerito da un dato importante: in caso di transizione non efficace, la frequenza di ospedalizzazione negli anni dopo la transizione è significativamente maggiore. Purtroppo, è stato stimato che circa il 50% dei processi di transizione in reumatologia termina con la perdita del paziente al follow-up, l'indicatore ritenuto più valido per giudicare efficace un processo di transizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Chhabra A, Robinson C, Houghton K, Cabral DA, Morishita K, Tucker LB, et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-Out cohort: a two-centre experience. Rheumatology (Oxford). 2020; 59 (12): 3727-30.
2. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (4): 639-46.

QUESTION TIME

Moderatori: M. Gabini (Pescara), *L. Sinigaglia* (Milano)

- Switch a biosimilare e tra biosimilari: quale strategia nella real life?
  Relatore: *S. Gentileschi* (Siena)

- Ruolo del MTX nell' artropatia psoriasica
  Relatore: *M. Manara* (Milano)

- Gotta e nefropatia cronica: sicurezza dell'allopurinolo
  Relatore: *C.A. Scirè* (Monza)

- Terapia delle vasculiti ANCA associate: quale ruolo per gli inibitori del complemento?
  Relatore: *G. Bajocchi* (Reggio Emilia)

SWITCH A BIOSIMILARE E TRA BIOSIMILARI: QUALE STRATEGIA NELLA REAL LIFE?

GENTILESCHI S.

Siena

Non pervenuto.

RUOLO DEL METHOTREXATE NELL'ARTRITE PSORIASICA

MANARA M., FERRITO M., CAPORALI R.F.

ASST Gaetano Pini CTO, Milano, Università degli Studi di Milano

Il Methotrexate (MTX) ad oggi è ampiamente utilizzato come terapia di prima linea nel trattamento dell'artrite psoriasica, nonostante la scarsità di evidenze a supporto della sua efficacia in questa patologia. L'impiego nelle forme di artrite periferica è verosimilmente motivato dai dati di efficacia nell'artrite reumatoide, dall'ampia disponibilità del farmaco e dal costo contenuto. Tuttavia, la possibilità di traslare i dati di efficacia nell'artrite reumatoide alla popolazione affetta da artrite psoriasica è oggetto di dibattito, poiché quest'ultima patologia, per l'estrema varietà delle manifestazioni cliniche che l'accompagnano e per i meccanismi patogenetici sottostanti, presenta differenze sostanziali dall'artrite reumatoide.

L'incertezza riguardo all'efficacia del MTX nel trattamento dei diversi subset di artrite psoriasica si evince anche dalle raccomandazioni internazionali, che pur sostanzialmente concordi nell'indicare il MTX come prima linea di trattamento nei pazienti con artrite periferica, forniscono indicazioni differenti (e con un'evoluzione nel tempo) riguardo alle altre manifestazioni di malattia. Ad esempio, le più recenti raccomandazioni del Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) del 2021, analogamente alle precedenti, suggeriscono l'utilizzo in prima linea di MTX nei pazienti con artrite periferica o coinvolgimento cutaneo, ma inseriscono la possibilità del suo utilizzo anche per l'entesite e la dattilite, in discontinuità con le precedenti raccomandazioni (1, 2). In queste raccomandazioni il MTX non trova invece indicazione nei pazienti con interessamento assiale od onicopatia psoriasica (1).

I dati di efficacia del MTX sull'interessamento articolare periferico nei pazienti con artrite psoriasica derivano da pochi studi clinici randomizzati e controllati contro placebo o di confronto con altri csDMARDs, spesso caratterizzati da scarsa numerosità e bassa qualità. Una revisione sistematica della Cochrane pubblicata nel 2019 ha concluso che evidenze di bassa qualità suggeriscono che il MTX a bassa dose e per via orale sia più efficace del placebo nel controllo dell'artrite e ben tollerato, ma non vi sono chiare evidenze di efficacia per quanto riguarda il coinvolgimento cutaneo né dati su progressione radiografica, entesite e dattilite (3). Dal confronto con gli altri csDMARDs emergono evidenze di bassa qualità di un'efficacia del MTX simile a quella della Leflunomide (3).

Più recentemente è stato pubblicato un trial randomizzato controllato in cui MTX è stato confrontato direttamente con Etanercept: in questo studio il farmaco biologico si è dimostrato superiore al MTX nel controllo dell'artrite e della psoriasi, ma l'efficacia dei due trattamenti è risultata non differente riguardo al controllo di entesite e dattilite (4). È proprio sulla scorta di questi risultati che le più recenti raccomandazioni GRAPPA hanno inserito il MTX tra i trattamenti da utilizzare nei pazienti con entesite e dattilite (1).

Ad oggi non vi sono invece evidenze di un'efficacia del MTX nella componente assiale di malattia o nell'onicopatia psoriasica, per le quali quindi il trattamento con questa molecola non è indicato.

Un altro aspetto dibattuto è l'utilità della terapia di combinazione con MTX nei pazienti in terapia con biologico: se infatti in artrite reumatoide la maggior efficacia della terapia di combinazione con alcuni biologici (ad esempio gli inibitori del TNF-α) è ampiamente provata, non esistono analoghe evidenze in artrite psoriasica. Una revisione sistematica con meta-analisi di trial randomizzati controllati non ha dimostrato una superiorità in termini di efficacia della terapia di combinazione con MTX rispetto alla monoterapia con biologico nei pazienti con artrite psoriasica (5). Per quanto riguarda invece l'impatto della terapia di combinazione con MTX sulla sopravvivenza, i dati derivati dagli studi osservazionali sono contrastanti: alcuni studi evidenziano una maggiore *retention on tre-*

atment nei pazienti trattati con inibitori del TNF-α (in particolare infliximab) e MTX rispetto alla monoterapia, mentre altri studi non evidenziano una persistenza superiore per la combo-terapia rispetto alla monoterapia con biologico (6-8).
In conclusione l'utilizzo del MTX in artrite psoriasica ad oggi è basato su evidenze di bassa qualità, ma in alcuni subset di malattia il MTX è indicato in prima linea da diverse raccomandazioni internazionali, considerando il profilo di sicurezza accettabile e i costi contenuti. Nei pazienti con artrite psoriasica attiva andrà valutato caso per caso il suo utilizzo, tenendo conto delle manifestazioni prevalenti di malattia e in un contesto di decisione condivisa con il paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022; 18: 465-79.
2. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1060-71.
3. Wilsdon TD, Whittle SL, Thynne TR, Mangoni AA. Methotrexate for psoriatic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1: CD012722.
4. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 1112-24.
5. Xie Y, Liu Y, Liu Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Dermatol Ther. 2021; 34: e14926.
6. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 132-7.
7. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15,332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 1410-8.
8. Eviatar T, Zisman D, Gendelman O, et al. Secukinumab real world drug retention compared to TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40: 15-23.

GOTTA E NEFROPATIA CRONICA: SICUREZZA DELL'ALLOPURINOLO

SCIRÈ C.A.

Monza

Non pervenuto.

TERAPIA DELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE: QUALE RUOLO PER GLI INIBITORI DEL COMPLEMENTO?

BAJOCCHI G., SALVARANI C.

Unità Operativa di Reumatologia, S. Maria Nuova - AUSL-IRCCS, Reggio Emilia

PREMESSE

Nonostante i benefici delle attuali terapie con corticosteroidi (CS) ad alte dosi, associati a Ciclofosfamide (CTX) o Rituximab (RTX), i pazienti con vasculiti ANCA associate hanno una mortalità 9 volte più alta nel primo anno di malattia se confrontata a quella dei soggetti sani. Ciò per infezioni, attività di malattia non controllata e coinvolgimento renale (1).

La terapia disponibile tutt'ora non garantisce l'attesa remissione in una larga parte dei pazienti con vasculiti. Nel trial clinico di confronto tra RTX e CTX, "l'outcome" primario di remissione della malattia a 6 mesi non era raggiunto nel 42% dei pazienti (2).

Questo era dovuto a riacutizzazioni di malattia (36%), incompleta remissione, interruzione della terapia per eventi avversi o impossibilità a sospendere completamente gli steroidi (3).

Date le premesse, è evidente la necessità di nuove alternative terapeutiche in particolare nel paziente con comorbidità e con esordio più grave, per questo esposto al rischio rispettivamente di maggiori eventi avversi e d'incompleta remissione con le terapie disponibili.

Tra le alternative la modulazione del complemento (inibitore selettivo del C5a-recettore) ha dimostrato promettenti risultati. Il limite maggiore della sua applicazione ad oggi, a prescindere dalla breve esperienza, e dalle indicazioni per le sole forme di GPA (poliangite con granulomatosi) e di MPA (poliangite microscopica) è l'elevato costo. Ciò anche in considerazione delle raccomandazioni EULAR che prevedono un prolungamento della terapia per almeno 1-2 anni dal raggiungimento della remissione.

LO STUDIO REGISTRATIVO

Lo studio registrativo è l'ADVOCATE (4), condotto in 331 pazienti in terapia per 20 settimane.

In questo studio Avacopan 30 mg per 2 volte in die ha dimostrato pari efficacia al Prednisone 60 mg in die (72,3% *vs* 70,1%), progressivamente ridotto e poi sospeso alla settimana 21, nell'indurre la remissione alla settimana 26 (BVAS 0 con sospensione di CS nelle 4 settimane precedenti la valutazione, primo end point) ma ha anche ottenuto superiorità nel mantenere la remissione dopo la settimana 26 e fino ad un anno: 65,7% *vs* 54,9% (secondo end point).

Eventi avversi seri con l'esclusione del peggioramento della vasculite si sono contati nel 37,3% dei pazienti che assumevano Avacopan e in 39,0% di quelli che assumevano Prednisone.

La terapia di background era costituita dall'impiego di CTX (per os o e.v.), seguita da Azatioprina orale, oppure da RTX e.v. a cadenza mensile.

Tra i limiti più rilevanti dei risultati è che il gruppo di pazienti con Avacopan assumeva comunque CS anche se ridotto ad 1/3 della quota giornaliera presente nei pazienti di controllo in quanto incluso con la premedicazione del RTX.

Lo studio registrativo è nato sull'osservazione di due precedenti studi di fase II del 2017 (5) e 2020 (6) entrambi di breve durata di 12 settimane su pazienti con GPA/MPA di nuova diagnosi o in persistente attività di malattia.

Il primo studio è di 67 pazienti che ricevevano placebo e Prednisone iniziale a 60 mg in die confrontato a due altri bracci che assumevano Avacopan 30 mg 2 volte in die con 20 mg di Prednisone oppure Avacopan 30 mg 2 volte in die senza steroide. Lo steroide era scalato secondo simile schema nelle 12 settimane della durata dello studio. Il background di terapia con CTX or RTX era mantenuto.

L'end point primario era la sicurezza data le incomplete conoscenze di tossicologia della molecola e solo secondari erano l'efficacia e l'HRQoL, quindi si condotto lo studio per breve tempo. La risposta clinica alla settimana 12 (% di pazienti che

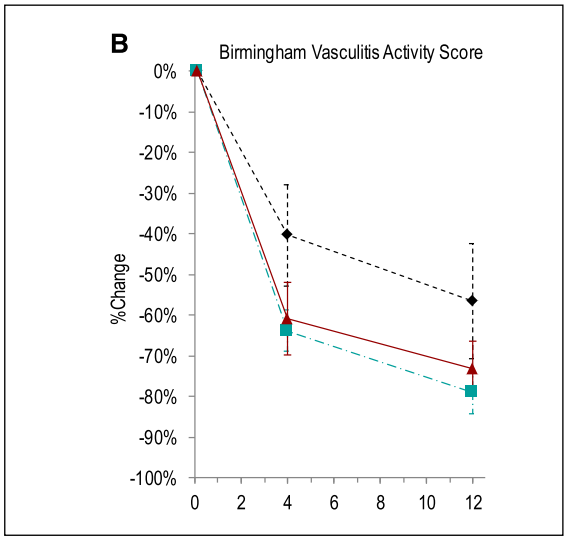


Figura 1 - Da: Jayne DRW, J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 2756-67. BVAS mean ± SEM percent change from baseline for:
◆ Placebo + Prednisone 60 mg in die.
▲ Avacopan 30 mg 2 volte in die + Prednisolone 20 mg in die.
■ Avacopan 30 mg 2 volte in die/No-Prednisone.

ottenevano almeno il 50% di riduzione del BVAS Birmingham Vasculitis Activity Score) (Figura 1), senza peggioramenti di altre funzioni d'organo, era in 14 di 20 pazienti (70,0%) nel gruppo di controllo *vs* 19 di 22 (86,4%) nel gruppo Avacopan e steroide 20 mg e 17 di 21 pazienti (81.0%) nel gruppo con Avacopan senza steroide.
Eventi avversi sono segnalati in 21 dei 23 (91%) pazienti di controllo e 19 dei 22 (86%) pazienti in Avacopan e steroide a 20 mg in die e 21 dei 22 (96%) pazienti in Avacopan senza steroide.
I limiti dello studio sono oltre al piccolo numero di soggetti studiati anche la brevità dell'osservazione (12 settimane) che ha indotto gli autori ad assumere come end point la riduzione di almeno il 50% del BVAS piuttosto che il tradizionale BVAS 0 (remissione completa). Solo una minoranza dei pazienti assumeva RTX come background.
Il secondo studio di 42 pazienti è stato disegnato per valutare come "end point" primario la sicurezza dell'Avacopan con la definizione di una "dose finding" e quindi mantenendo per tutti i pazienti la terapia tradizionale di background.
Il gruppo di controllo in terapia tradizionale di RTX o CTX era confrontato con due gruppi di che assumevano rispettivamente Avacopan 10 mg x 2 volte in die o 30 mg x 2 volte in die. Tutti e 3 i gruppi assumevano 60 mg di Prednisone ridotto gradualmente a 10 mg in die alla settimana 11 e quindi sospeso alla settimana 20. "L'end point" primario era l'incidenza degli eventi avversi. Eventi avversi gravi si sono determinati rispettivamente nel 15% and 17% dei pazienti che ricevevano solo la terapia tradizionale e nell'insieme dei pazienti dei 2

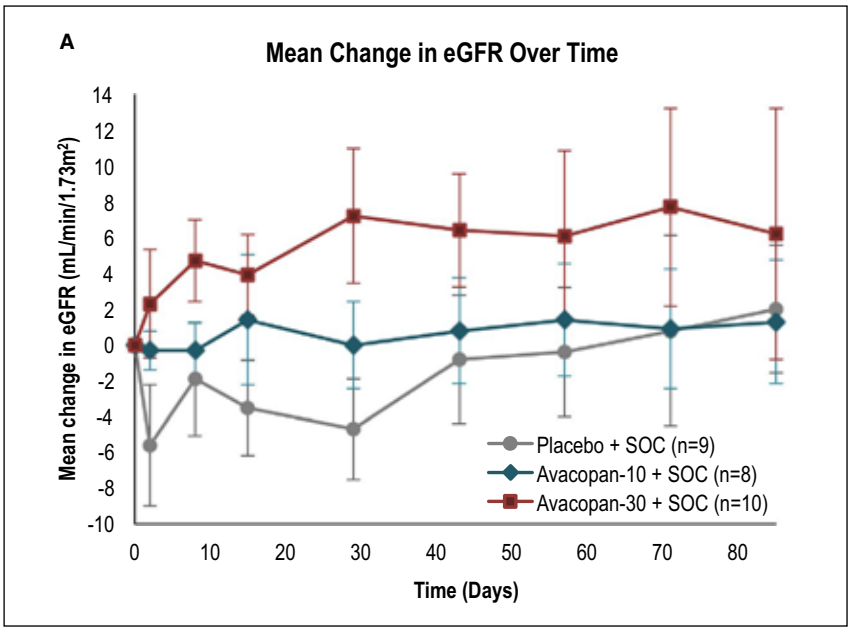


Figura 2 - da: Merkel PA, ACR Open Rheumatol. 2020; 2 (11): 662-671.
SOC = standard of care
Renal endpoints. A Mean change ± SEM in eGFR over time in patients with renal vasculitis according to treatment group.

gruppi trattati con Avacopan. I pazienti di questo gruppo con trattamento attivo hanno riferito edema periferico (14%), ecchimosi (10%), nausea (10%), reazioni da infusione (10%), and insonnia (10%); nel 47% di grado lieve-moderato. Infezioni sono occorse in 2 (15%) dei pazienti che erano nel braccio di controllo e in 7 (24%) pazienti nei due bracci di terapia attiva in combinazione.

La risposta clinica non essendo obiettivo primario dello studio era limitata ad end point secondari: valutazione, al giorno 85, della percentuale di pazienti che ottenevano almeno il 50% di riduzione del BVAS Birmingham Vasculitis Activity Score senza peggioramenti di altre funzioni d'organo; e a seguire, il numero di pazienti al giorno 29 che otteneva una rapida remissione a BVAS 0 e mantenuta fino al giorno 85. Erano anche considerati vari indici: Vasculitis Damage Index (VDI), funzione renale (estimated glomerular filtration rate [eGFR], ematuria, ed albuminuria) (Figura 2), qualità di vita (health-related quality of life [HRQoL].

Nello studio si nota un effetto dose dipendente su diversi "outcome", con i 30 mg 2 volte in die più efficaci. Sia la remissione precoce che il miglioramento della funzionalità renale (ematuria e albuminuria) erano tutti valori maggiori nei pazienti trattati con 30 mg 2 volte in die piuttosto che con 10 mg 2 volte in die.

Al termine di questa breve disamina proponiamo alcune conclusioni anche in linea con le nuove raccomandazione EULAR non ancora pubblicate del 2022 che qui anticipiamo sull'argomento dell'attuale trattazione e che pongono l'utilizzo dell'Avacopan per le condizioni già dette con livello di evidenza: 1b, Forza della raccomandazione: B, entrambe ottenute con LoA = 9±0,9 (Level of Agreement).

In breve: Avacopan è al momento indicata solo per MPA e GPA, in associazione a terapia tradizionale per l'induzione e poi mantenimento della remissione e non dispone di dati sufficienti per rappresentare un'alternativa ad essa.

Gli scopi per cui Avacopan stato valutato sono la riduzione del fabbisogno di steroidi e l'aumento della possibilità d'induzione e dei tempi di mantenimento della remissione.

L'associazione di Avacopan alla terapia tradizionale non ha rilevato un aumento preoccupante degli EA, rimanendo comunque alta l'attenzione per alcune segnalazioni di cui non tutte sono tradizionale background delle vasculiti in terapia convenzionale: alcune infezioni non attese, neutropenia, linfocitopenia, reazioni allergiche, nonché anche riacutizzazioni della vasculite.

Infine da considerare che l'elevato costo della terapia che al momento rende necessario un uso mirato sul singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Luqmani R, Suppiah R, Edwards C, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: A bimodal pattern. Rheumatology (Oxford). 2011; 50: 697-702.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363 (3): 221-32.
3. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group: Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2013; 65: 2441-9.
4. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P for the ADVOCATE Study Group. N Engl J Med. 2021; 384: 599-609.
5. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 2756-67.
6. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. ACR Open Rheumatol. 2020; 2 (11): 662-71.

PO:01:01 - PO:01:20 SESSIONE POSTER 1

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (1)

IMPACT OF HYPERURICEMIA ON CLINICAL PHENOTYPE, COMORBIDITIES, AND RESPONSE TO SECUKINUMAB IN PSORIATIC ARTHRITIS: POST HOC ANALYSIS OF FUTURE AND MAXIMISE STUDIES

PO:01:01

Turina E.A.[1], Felten R.[6], Widawsky L.[2], Spielman L.[2], Gaillez C.[4], Bao W.[3], Gottenberg J.E.[7], Duret P.M.[2], Messer L.[5]
[1]Novartis Farma S.p.a., Origgio (Va); [2]Rheumatology Department, Colmar Civilian Hospitals, Colmar, France; [3]Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, United States of America; [4]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; [5]heumatology Department, Colmar Civilian Hospitals, Colmar; 6UMR 7367 Dynamiques Européennes, Strasbourg, Colmar, France, [6]Department of Rheumatology, National Reference Center for Rare East-South-West Autoimmune Systemic Diseases, Strasbourg University Hospitals, Strasbourg; 2 Laboratory of Immunopathology and Therapeutic Chemistry, Institute of Molecular and Cellular Biolo; [7]1 Department of Rheumatology, National Reference Center for Rare East-South-West Autoimmune Systemic Diseases (RESO), Strasbourg University Hospitals, Strasbourg 2 Laboratory of Immunopathology and Therapeutic Che

Background. Hyperuricemia (HU) is a metabolic abnormality associated with psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA). The prevalence of HU is 2-13% in general population, 19–20% in PsO patients (pts), and 27–32% in PsA pts. Pts with PsO/PsA are at significantly increased risk of HU and development of gout. The pathogenic role of chronic HU in the development and maintenance of PsA is based on epidemiological, clinical, and fundamental arguments and hence does not appear fortuitous. These processes can influence each other. Moreover, PsA with HU has been shown to be more peripheral, destructive, and challenging to treat.

Objective and Methods. To evaluate the impact of HU on PsA in terms of clinical presentation, severity, comorbidities, and response to secukinumab (SEC) over 1-year.

This post hoc analysis included pooled data from PsA pts enrolled in the FUTURE 2–5 and MAXIMISE phase 3 trials. Pts were stratified into 2 groups based on baseline (BL) serum uric acid (SUA) level (HU: ≥360 µmol/L; without HU: <360 µmol/L and no history of gout and/or uric acid lowering therapies [ULT). Demographic and disease characteristics, PsA and therapeutic history, and comorbidities data, were collected at BL. Evaluations included ACR20/50/70 responses, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response, resolution of enthesitis and dactylitis, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), and mean change in SUA level, up to Week 52. All analyses were performed at a descriptive level and data presented as observed.

Results. Overall, 2504 PsA pts were included in the analysis, of which 822 (32.8%) had HU (62 [2.5% with gout; 49 [2.0% treated with ULT). At BL, pts with HU were mostly male (76.0% vs 34.2%) and had a higher body mass index (30.9 vs 28.3 kg/m^2) with more comorbidities, such as hypertension (43.8% vs 31.3%), compared to pts without HU. A higher proportion of pts with HU had dactylitis (34.5% vs 25.9%), and PsO (48.3% vs 36.3%) with a greater mean PASI score (13.6 vs 10.2), compared to pts without HU (Table). The proportion of pts achieving ACR50, resolution of enthesitis/dactylitis, and mean change in HAQ-DI score were comparable up to Week 52 irrespective of BL HU status. The PASI90 response rate was higher in pts without HU with SEC 150 mg (with and without load) and similar in SEC 300 mg group irrespective of BL HU status (Figure).

Conclusions. In this pooled analysis of SEC PsA studies, pts with HU reported a higher prevalence of hypertension, with more clinical dactylitis, and more PsO, with higher PASI score compared to pts without HU. Efficacy across all musculoskeletal manifestations was similar with SEC 150 and 300 mg; while PASI90 response rate was slightly better in patients without HU with SEC 150 mg, and similar with SEC 300 mg irrespective of HU status, at 1-year.

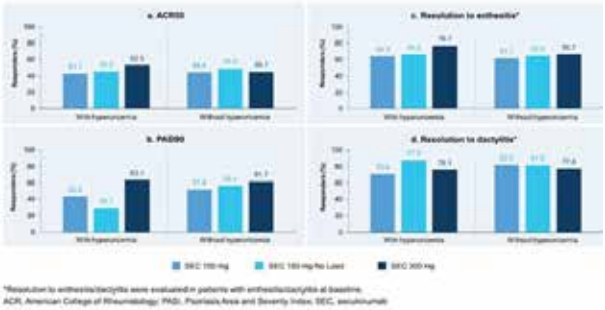
Table: Demographics and baseline characteristics

Parameters, mean ± SD unless specified	With hyperuricemia (N=822)	Without hyperuricemia (N=1682)
Age (Years)	48.5 ± 12.41	48.3 ± 12.19
Gender (Male), n (%)	625 (76.0)	576 (34.2)
Weight (kg)	92.71 ± 18.62	79.59 ± 17.55
BMI (kg/m²)	30.90 ± 5.86	28.33 ± 5.91
History of hypertension, n (%)	360 (43.8)	526 (31.3)
History of diabetes mellitus, n (%)	85 (10.3)	144 (8.6)
TJC	20.6 ± 15.52	21.3 ± 16.25
SJC	10.9 ± 9.31	10.8 ± 9.13
Enthesitis, n (%)	412 (50.1)	852 (50.7)
Dactylitis, n (%)	284 (34.5)	436 (25.9)
Evidence of current psoriasis; n (%)	397 (48.3)	611 (36.3)
Mean PASI score*	13.61 ± 11.03	10.16 ± 9.13
TNFi naïve, n (%)	477 (58.0)	938 (55.8)
MTX use at randomization, n (%)	321 (39.1)	685 (40.7)
Serum uric acid (µmol/L)	420.7 ± 57.11	274.9 ± 51.98
CRP (mg/L)	11.6 ± 18.66	10.7 ± 23.36

*last collected in MAXIMISE

BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; MTX, methotrexate; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor

Figure : Efficacy endpoints at Week 52



*Resolution to enthesitis/dactylitis were evaluated in patients with enthesitis/dactylitis at baseline.
ACR, American College of Rheumatology; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SEC, secukinumab

DISEASE COURSE AND PREDICTORS FOR ACHIEVING 6-MONTH MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS FROM THE ITALIAN PROSPECTIVE SIRENA STUDY

PO:01:02

Zabotti A. [1], Luchetti M.M. [2], Selmi C.F. [3], Ramonda R. [4], Grembiale R.D. [5], D'Angelo S. [6], Marelli S. [7], Favalli E.G. [8]

[1]Rheumatology Clinic, Department of Medical Area, Academic Hospital S. Maria della Misericordia, University of Udine; [2]Clinica Medica, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Research Hospital and Humanitas University, Rozzano, Milano; [4]Rheumatology Unit, Department of Medicine - DIMED, University of Padova; [5]Rheumatology Research Unit, Dipartimento di Scienze della Salute, Università "Magna Graecia", Catanzaro; [6]Rheumatology Institute of Lucania and Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital, Potenza; [7]Medical Affairs Department - Immunology, Janssen, Cologno Monzese, Milano; [8]Dipartimento di Reumatologia, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini - CTO, Università degli Studi di Milano

Objective. To describe the clinical course and predictors for achieving Minimal Disease Activity (MDA) in patients with early Psoriatic Arthritis (PsA) starting any Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) in a real-world setting.

Materials and Methods. PsA patients were enrolled in SIRENA (Clinicaltrials.gov identifier NCT03131661), an Italian Registry of Spondyloarthritis (SpA) patients diagnosed according to ASAS criteria and naive to any DMARD for SpA (1). Clinical data were collected at baseline and every 6 months up to the 24-month observation period and predictors of 6-month MDA were identified through univariate and multivariate analyses.

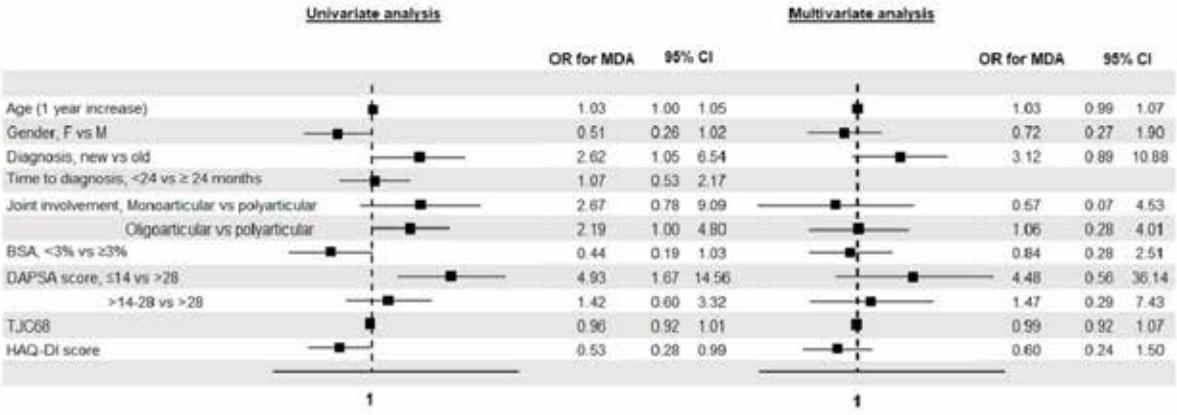
Results. Out of 350 SpA cases, 203 patients received a diagnosis of PsA (at baseline, mean age: 51.2 years; men: 51.7%; newly diagnosis: 77.3%; time to diagnosis <24 months: 68%; mainly axial: 4.4%; monoarticular: 9.9%; oligoarticular: 31.5%; polyarticular involvement: 48.8%; active skin psoriasis: 84.3%; enthesitis: 38.5%; dactylitis: 24%; nail psoriasis: 39.7%). At baseline, 100/203 patients (49.3%) were prescribed conventional DMARDs, 50 (24.6%) biological DMARDs and 27 (13.3%) other systemic treatments, mostly non-steroidal anti-inflammatory drugs. During the 2-year observation period, 79 patients (38.9%) started the first biologic from a conventional DMARD after a median time of 6.8 months and a second biologic after 10.0 months. Clinical and Patient Reported Outcomes markedly improved over the observation period (Table I). MDA was achieved by 102/158 patients (64.6%) at least once over the study (median time to first MDA according to Kaplan-Meier: 10 months), 65/150 patients (43.3%) at 6 months. In univariate analysis, female gender, psoriasis Body Surface Area (BSA) <3% and higher scores in Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) were associated with a decreased odds ratio of MDA at 6 months; monoarticular and oligoarticular involvement, newly PsA diagnosis and lower Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA) score were associated with increased odds (Figure). Smoking, alcohol, enthesitis,

Table. Clinical and Patient Reported Outcomes (PROs) in PsA patients over the SIRENA observational study period.

	Baseline [n=203]	6 months [n=171]	12 months [n=130]	18 months [n=109][#]	24 months [n=120]
Clinical outcomes					
SJC66	3.0 (4.0) - 2	1.1 (3.0) - 0	0.7 (1.4) - 0	0.6 (1.9) - 0	0.6 (2) - 0
TJC68	7.2 (8.8) - 4	2.8 (5.3) - 1	1.8 (2.4) - 1	1.8 (4.9) - 0	1.8 (5.0) - 0
Investigator VAS – Global	46.6 (25.5) - 50	25.1 (22.1) - 20	23.4 (21.6) – 18.5	18.7 (19.3) - 15	18.2 (19.4) - 11
Investigator VAS – Joints	44.0 (26.4) - 46	21.7 (22.0) - 16	19.8 (18.7) - 14	15.4 (17.6) - 10	15.3 (19.2) - 7
Investigator VAS – Skin	20.6 (24.1) - 10	10.0 (16.4) - 3	8.4 (13.0) - 4.5	5.9 (10.5) - 1	6.3 (11.9) - 1
MASES[&]	3.2 (2.6) - 2	2.6 (2.6) - 2	2.4 82.5) - 1	2.9 (3.0) - 2	1.8 (0.9) - 2.0
BSA <3%[§], n (%)	124 (72.5)	127 (92.0)	100 (91.7)	87 (95.6)	96 (98.0)
No. nails with lesion°	7.5 (6.6) - 5.0	5.3 (6.3) – 2.5	4.2 (5.9) - 1	3.6 (5.3) - 1.5	4.2 (5.6) - 1
No. digits with dactylitis^	1.6 (1.3) - 1	0.7 (0.8) - 0	0.4 (0.7) - 0	0.4 (1.1) - 0	0 (0) – 0
Fibromyalgia, n (%)	5 (2.5)	7 (4.1)	2 (1.6)	2 (1.8)	3 (2.5)
Joint involvement					
Monoarticular, n (%)	20 (9.9)				
Oligoarticular, n (%)	64 (31.5)				
Polyarticular, n (%)	99 (48.8)				
DAS28*	3.6 (1.2) – 3.6	2.3 (1.1) - 2	2.2 (0.9) – 2.1	2.1 (0.8) – 1.9	2.0 (0.9) – 1.8
DAS28 =3.2, n (%)	62 (37.8)	95 (79.8)	80 (87.0)	72 (88.9)	64 (87.7)
DAPSA*	21.8 (13.6) – 19.9	10.6 (12.8) – 6.2	8.9 (7.0) – 7.4	7.6 (6.7) – 6.3	6.6 (7.2) – 4.1
DAPSA =14, n (%)	51 (30.0)	90 (72.6)	76 (78.4)	70 (82.4)	72 (87.8)
PROs					
BASDAI	5.1 (2.5) – 5.3	3.0 (2.4) – 2.7	2.8 (2.3) – 2.2	2.9 (2.4) – 2.1	2.2 (2.1) – 1.7
HAQ-DI	0.71 (0.63) – 0.50	0.43 (0.48) – 0.25	0.39 (0.49) – 0.13	0.42 (0.46) – 0.25	0.37 (0.48) – 0.13
Patient VAS – Global	51.2 (26.0) – 52.0	30.3 (26.1) – 25.0	30.0 (25.7) – 23.3	29.2 (24.5) – 23.1	21.5 (23.0) – 13.3
Patient VAS – Pain	53.3 (27.1) – 55.0	31.8 (27.1) – 27.4	29.8 (25.5) – 23.5	29.7 (26.5) – 24.0	22.3 (22.9) – 14.9
Patient VAS - Sleep	45.9 (30.7) – 45.5	32.2 (28.8) – 26.0	27.3 (28.8) – 17.0	28.0 (28.3) – 19.4	26.5 (28.8) – 13.0

Data are reported as mean (SD) – median, unless otherwise specified. [#] Some missing visits at 18 months due to COVID-19. [&] Among patients with enthesitis (n=65 at baseline). [§] Among patients with psoriasis (n=171 at baseline). * Among patients with mainly peripheral manifestations (n=194 at baseline). ° Among patients with nail lesions (n=62 at baseline). ^ Among patients with at least one digit affected by dactylitis (n=35). Abbreviations: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DAPSA: Disease Activity in PSoriatic Arthritis; DAS28: Disease Activity Score-28; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SJC66: Swollen Joint Count in 66 joints; TJC68: Tender Joint Count in 68 joints; VAS: Visual Analogue Scale.

Figure. Results from univariate and multivariate analyses on predictors of achieving MDA at 6 months.



Abbreviations BSA: Body Surface Area; CI: confidence interval; DAPSA: Disease Activity in PSoriatic Arthritis; F: female; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; M: maschio; MDA: Minimal Disease Activity; OR: odds ratio; TJC68: Tender Joint Count in 68 joints.

dactylitis, nail psoriasis, Disease Activity Score-28 (DAS-28), number of comorbidities, body mass index and patient VAS global assessment (PtGA) were not significantly associated with MDA achievement. In multivariate analyses no factor was identified as significant predictor of MDA at 6 months.

Conclusion. In an early PsA population, standard treatments with predominantly conventional DMARDs and biologics markedly improved disease clinimetrics, with 43% of patients achieving MDA at 6 months. Female gender, psoriasis BSA <3% and higher HAQ-DI scores were associated with a decreased odds ratio while a new PsA diagnosis, mono-oligoarticular involvement and lower DAPSA score were associated with an increased odds ratio for MDA at 6 months.

REFERENCE

1. Zabotti A, et al. Front Med. 2021; 8: 711875.

EFFICACY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND A LOW OR HIGH SWOLLEN JOINT COUNT: A SUBGROUP ANALYSIS OF 2 PHASE 3 STUDIES (SELECT-PSA 1 AND SELECT-PSA 2)

PO:01:04

Gossec L.[1], Gladman D.[2], Mcdearmon-Blondell E.[3], Sewerin P.[4], Ritchlin C.[5], Feng D.[3], Lertratanakul A.[3], Ranza R.[6], Tam L.[7], Marchesoni A.[8], Coates L.[9], Nash P.[10]

[1]1Sorbonne Université, Paris, France; 2APHP, Rheumatology Department, Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France; [2]Toronto Western, University of Toronto, Toronto, Canada; [3]4AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA, Chicago, United States of America; [4]Heinrich Heine University Düsseldorf, Department and Hiller Research Unit of Rheumatology, Düsseldorf, Germany; [5]University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA, New York, United States of America; [6]Hospital de Clinicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Uberlandia, Brazil; [7]Department of Medicine & Therapeutics, The Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China, Hong-Kong, China, [18]ASST, Gaetano Pini-CTO, Milano; [9]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, United Kingdom; [10]School of Medicine, Griffith University, Brisbane, Australia

Background. Although most patients with psoriatic arthritis (PsA) enrolled in clinical trials have polyarticular arthritis, patients in clinical practice may present with oligoarthritis. Data on the efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with PsA with low joint counts are limited.

Objectives. To evaluate the efficacy of upadacitinib (UPA) in subgroups of patients with PsA with a low (baseline swollen joint count [SJC <5) or high (SJC ≥5) SJC (LSJ or HSJ).

Methods. Data were pooled across the SELECT-PsA 11 (non-biologic disease-modifying antirheumatic drug [non-bDMARD inadequate response [IR or intolerance) and SELECT-PsA 22 (bDMARD IR or intolerance) trials, which both enrolled patients with ≥3 involved joints (SJC ≥3 and tender joint count [TJC ≥3). Subgroup analysis was performed for patients with LSJ or HSJ treated with UPA 15 mg once daily (QD) or placebo (PBO). Efficacy endpoints included minimal disease activity (MDA), very low disease activity (VLDA), Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) low disease activity (LDA; ≤3.2), PASDAS remission (≤1.9), and 20/50/70% improvement in American College of Rheumatology (ACR) criteria (ACR20/50/70), all at Week 24, and Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 and static Investigator Global Assessment of Psoriasis (sIGA) 0/1 at Week 16.

Results. At baseline, patients with HSJ (n=1060) had similar demographic characteristics but tended to have higher overall disease activity than patients with LSJ across multiple disease domains (n=215; Table). UPA efficacy appeared comparable in patients with LSJ and HSJ, with similar proportions of patients achieving composite (MDA, VLDA, PASDAS LDA, and PASDAS remission) measures at Week 24, and skin endpoints (PASI 75 and sIGA 0/1) at Week 16 (Figure). At Week 24, 60.0/36.8/22.1% of patients with LSJ receiving UPA 15 mg achieved ACR20/50/70 vs 40.0/17.5/5.8% in the PBO group; rates were 70.3/49.7/26.2% (UPA 15 mg) and 36.1/15.3/3.3% (PBO) in those with HSJ.

Conclusions: UPA efficacy was generally similar in patients with PsA with LSJ or HSJ, with both patient groups showing improvements in composite clinical endpoints and skin responses vs PBO

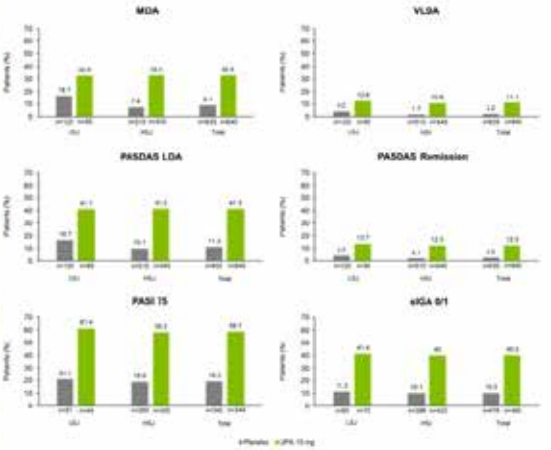
REFERENCES

1. McInnes I, et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (Suppl. 1): 16-17.
2. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2020; Epub ahead of print.

Table. Baseline characteristics

	PBO		UPA 15 mg QD		Total	
	LSJ	HSJ	LSJ	HSJ	LSJ	HSJ
	n=120	n=515	n=95	n=540	n=215	n=1060
Female, n (%)	65 (54.2)	266 (51.7)	49 (51.6)	302 (55.9)	114 (53.0)	568 (53.6)
Age (years), mean (SD)	52.2 (12.7)	51.3 (12.0)	52.0 (10.6)	52.0 (12.4)	52.1 (11.8)	51.9 (12.2)
Duration since PsA symptoms (years), mean (SD)	10.5 (9.2)	11.1 (10.2)	9.8 (8.2)	10.3 (8.9)	10.2 (8.7)	10.7 (9.6)
BMI, mean (SD)	29.7 (6.3)	31.1 (7.2)	29.8 (6.2)	30.7 (6.9)	29.7 (6.2)	30.9 (7.0)
Prior failed bDMARDs, n (%)						
0	3 (2.5)	15 (2.9)	1 (1.1)	15 (2.8)	4 (1.9)	30 (2.8)
1	22 (18.3)	113 (21.9)	22 (23.2)	104 (19.3)	44 (20.5)	217 (20.5)
2	4 (3.3)	31 (6.0)	7 (7.4)	28 (5.2)	11 (5.1)	59 (5.6)
≥3	4 (3.3)	20 (3.9)	7 (7.4)	27 (5.0)	11 (5.1)	47 (4.4)
Use of ≥1 non-bDMARD at baseline, n (%)	87 (72.5)	360 (69.9)	63 (66.3)	388 (71.9)	150 (69.8)	748 (70.6)
Dactylitis (≥1 digit), n (%)	21 (17.5)	169 (32.8)	15 (15.8)	176 (32.6)	36 (16.7)	345 (32.5)
Enthesitis (≥1 site), n (%)	60 (50.0)	325 (63.1)	60 (63.2)	343 (62.9)	120 (55.8)	668 (63.0)
TJC68, mean (SD)	12.5 (11.3)	23.9 (15.6)	14.6 (13.5)	23.1 (15.8)	13.4 (12.3)	23.5 (15.8)
SJC66, mean (SD)	3.5 (3.5)	13.2 (8.3)	3.6 (3.5)	12.5 (8.0)	3.6 (3.5)	13.3 (8.7)
HAQ-DI, mean (SD)	1.0 (0.6)	1.2 (0.7)	0.9 (0.6)	1.2 (0.6)	0.9 (0.6)	1.2 (0.7)
hs-CRP ≥ ULN (mg/L), n (%)	82 (68.3)	363 (70.5)	62 (65.3)	388 (71.2)	144 (67.0)	751 (70.8)
BSA (%), median (range)	3.0 (0.1–70.0)	4.0 (0.1–95.0)	2.0 (0.1–60.0)	3.0 (0.1–97.0)	3.0 (0.1–60.0)	3.0 (0.1–97.0)
BSA (%) ≥ 3%, n (%)	57 (47.5)	285 (55.3)	44 (46.3)	300 (55.6)	101 (47.0)	585 (55.2)
PASI (baseline BSA (%) ≥ 3%), mean (SD)	7.7 (7.5)	12.1 (11.8)	8.2 (7.0)	10.2 (10.0)	7.9 (7.2)	11.1 (11.0)
PASI (baseline BSA (%) ≥ 3%), median (range)	5.3 (0.1–59.4)	7.9 (0.3–64.0)	6.5 (0.2–35.4)	6.8 (0.1–70.0)	6.0 (0.1–59.4)	7.3 (0.1–70.0)

Figure. Proportion of patients (%) achieving MDA, VLDA, PASDAS LDA, and PASDAS remission at Week 24, and PASI 75 and sIGA 0/1 at Week 16 for UPA vs PBO, by arthriti subtype



IMPACT OF EARLY PAIN IMPROVEMENT ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM A PHASE 3 TRIAL

PO:01:05

Bessette L.[1], Joven B.[2], Selmi C.F.[3], Chen N.[4], Kato K.[4], Lippe R.[4], Zueger P.[4], Patel J.[4], Merola J.[5]

[1]Laval University, Quebec, Canada; [2]Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; [3]Humanitas Research Hospital and Humanitas University, Milano; [4]AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA, Chicago, United States of America; [5]Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Boston, United States of America

Background. Pain is a feature of PsA and has been identified by the GRAPPA-OMERACT working group as a core disease domain. Its control is an unmet need, especially in patients failing non-biologic DMARDs. The purpose of this study was to evaluate if clinically meaningful improvement in pain, at earlier timepoints after treatment initiation, is associated with greater improvements in other patient reported outcomes (PROs).

Methods. The SELECT-PsA1 trial randomized patients with inadequate responses to ≥1 non-biologic DMARDs to receive upadacitinib (UPA) 15 mg once daily (QD), UPA 30 mg QD, adalimumab (ADA) 40 mg every other week, or placebo (PBO) for 24 weeks. Patients with baseline patient global assessment (PGA) of pain numeric rating scale (NRS) score >2 were evaluated. Outcomes assessed included the proportion of patients achieving meaningful pain improvement (defined as achievement of a score of <4 and ≥2-point decrease from baseline in PGA of pain NRS) through Week 24 and, for those achieving meaningful pain improvement at Weeks 4 (UPA/ADA arms) or 24, the percentage of patients achieving minimum clinically important differences (MCID) at Week 24 on Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), EuroQoL-5 Dimension, 5 level (EQ-5D-5L), and Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). Analyses were performed using the Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for DMARD use, with non-responder imputation for comparison between treatments, and Chi Square test, with as observed analysis for comparison between responders/nonresponders. P-values <0.05 were nominal.

Results. A significantly greater proportion of patients with PsA had meaningful pain improvement with UPA 15 mg (N=418), UPA 30 mg (N=413), and ADA (N=420) compared with PBO (N=409) at Week 2 (P<0.0001, Fig. 1A). Compared with ADA, a significantly greater proportion of patients achieved meaningful pain improvement with UPA 15 mg at Week 20 (P<0.05), and UPA 30 mg starting at Week 4 (P≤0.01). Meaningful pain improvement was maintained at Week 24 by over 80% of patients on UPA and ADA who had achieved improvement at Week 4 (Fig. 1B). For patients who attained meaningful pain improvement at Week 24 vs those who did not, a significantly greater proportion reported values ≥ MCID in all PROs (P<0.0001, Fig. 2A). Similarly, for all UPA/ADA patients who did vs did not attain meaningful pain improvement at Week 4, a significantly greater proportion achieved MCID in EQ-5D-5L, HAQ-DI, SF-36 physical component summary, and WPAI activity impairment at Week 24 (P<0.01, Fig. 2B).

Conclusions. A greater proportion of patients achieved meaningful pain improvement with UPA and ADA vs PBO through the 24-week period, and with UPA 15 mg vs ADA by Week 20. Meaningful pain improvement by Week 4 was associated with more patients reporting improvements ≥ MCID in several PROs at Week 24.

Figure 1. Proportion of patients achieving meaningful pain improvements* with treatment

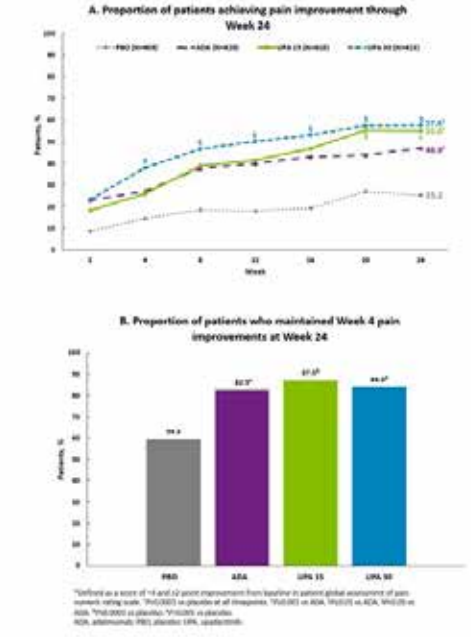
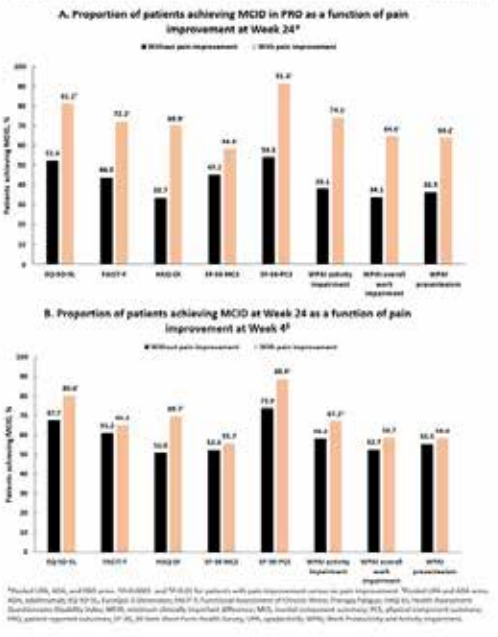


Figure 2. Proportion of patients achieving MCID in PRO as a function of pain improvement



GENDER AND IMAGING PROGRESSION IN EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM A 48-MONTH FOLLOW-UP (ITALIAN ARM OF SPACE STUDY)

PO:01:06

Lorenzin M. [1], Cozzi G. [1], Ortolan A. [1], Vio S. [2], Striani G. [1], Vanna S. [2], Giorgio D.C. [2], Doria A. [1], Ramonda R. [1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, Padova University Hospital, Padova; [2]Radiology Unit, Padova University Hospital, Padova

Objectives. To assess the influence of gender on spinal/pelvic radiographic progression and magnetic-resonance-imaging (MRI) features in early-stage axSpA.
Methods. Baseline data from the Italian arm of SPondyloArthritis-Caught-Early-cohort, including patients with chronic-back-pain (CBP; duration≥3 months and ≤2 years, onset<45 years) were analyzed. Patients underwent a diagnostic work-up, including MRI and X-rays of the sacroiliac joints (SIJ), to establish a diagnosis of axSpA (according ASAS criteria). Clinical features,disease-activity and functional indices, imaging were collected at baseline (T0) and yearly during 48-months. Spinal and SIJ X-rays and MRIs were performed every 2-years and scored independently by 2 readers following Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score System modified by Creemers (mSASSS) (score 0-72), modified New York criteria grading system (mNY-criteria) (score 0-4 per each joint) and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) (score of 0-40 for SIJ and of 0-92 for the spine). Characteristics of axSpA patients according the gender (male/female) were compared over-time with descriptive-statistics; multivariate-logistic-regression model was constructed to assess predictors of spinal and SIJ radiographic progression at 48-months.
Results. Out of 98 CBP patients, 91 had axSpA (83.5% non-radiographic;16.5% radiographic); 47.3% were male. At T0 males were younger with less axial symptoms duration (p=0.04); had more frequently human-leukocyte-antigen (HLA)-B27+ (p=0.02), radiographic sacroiliitis with bilateral/symmetric pattern (p<0.02) and more signs of spondylitis (p=0.03). Females presented more frequently an associated peripheral/entheseal involvement (p=0.04) and a non-radiographic form (p=0.03). Overall, we observed a decrease - albeit slightly less so in females - in functional and disease activity indices. Males showed a slight increased for both pelvic and spinal radiographic progression than females (Fig. 1 A-E). At T0, 62(68.1%) axSpA patients presented inflammatory lesions on MRI-SIJ, with more signs of active sacroiliitis in males (83.7% vs. 54.2%; p<0.05). Fifty-seven (62.6%) patients showed inflammatory-corner-lesions on MRI-spine: the frequency of these lesions no differed between males and females, while the localization varied:more cervical/thoracic MRI-spine lesions in females, more lumbar lesions in males (p<0.05). We also found a higher prevalence of signs of active anterior spondylitis without active sacroiliitis on MRI in females (29.2% vs. 14.0%; p=0.03). Signs of enthesitis were found in 68.1% patients, with slightly higher prevalence of these lesions in thoracic area in females (p=0.04). Significant downtrend of SPARCC SIJ/spine scores was found, regardless the gender.More fat lesions were observed on MRI-spine in females, while more fat lesions were observed on MRI-SIJ in males (Fig. 1 F-G). Skin psoriasis was a predictor of spinal progression in all patients (OR=0.18; 95%CI:0.04-0.78).
Conclusions. Gender was associated with distinct axSpA features; females showed low-grade radiographic sacroiliitis and spinal progression and a higher prevalence of cervical and thoracic spine-MRI signs.

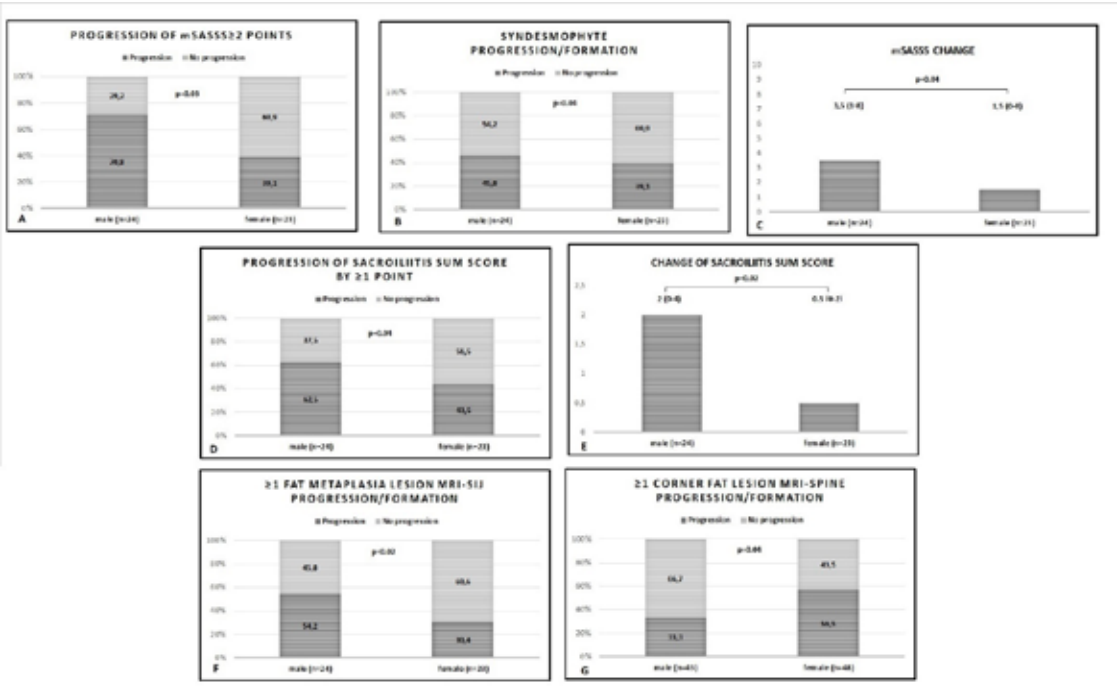


Figure 1 A-G: Association of gender with spinal and SIJ radiographic progression and fat lesions on MRI in axSpA after 48-months of follow-up.

RISCHIO DI NEOPLASIE NELLE SPONDILOARTRITI TRATTATE CON ANTI-TNF E ANTI-INTERLEUCHINE: DATI DAL REGISTRO ITALIANO GISEA

PO:01:07

Scagnellato L. [1], Collesei A. [2], Cozzi G. [1], Lapadula in rappresentanza del Registro Gisea G. [4], Ramonda in Rappresentanza del Registro Gisea R. [3]

[1]Reumatologia - Università di Padova; [2]Istituto Oncologico Veneto - IRCCS; [3]Reumatologia - Università di Padova, Registro Italiano GISEA; [4]Reumatologia - Università di Bari, Registro Italiano GISEA

Scopo del Lavoro. Lo scopo dello studio è quello di analizzare l'associazione tra insorgenza di neoplasie maligne ed esposizione a differenti farmaci biologici (anti-TNF e anti-interleuchine), in una coorte multicentrica di pazienti affetti da Spondiloartrite (SpA).

Materiali e Metodi. Le informazioni demografiche e cliniche di pazienti adulti affetti da SpA sono state derivate dal Registro italiano GISEA. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con meno di 18 anni e quelli con diagnosi di neoplasia solida ed ematologica precedenti alla diagnosi di SpA. I pazienti

Tabella 1 – analisi descrittiva (ANOVA)

	antiTNF (n=3655)		antiIL (n=1045)		Non esposti (n=816)		P value
Sesso femminile	Proporzione 50,36%		Proporzione 55,4%		Proporzione 62,5%		<0,001
Età	Media 54,2	SD 13,0	Media 54,6	SD 11,8	Media 58,2	SD 13,1	<0,001
BMI	Media 26,1	SD 4,8	Media 26,4	SD 4,9	Media 26,3	SD 5,2	0,1
HLA-B27	Proporzione 5,5%		Proporzione 4,6%		Proporzione 2,9%		0,1
PsA	Proporzione 52,7%		Proporzione 72,2%		Proporzione 55,2%		<0,001
SA	Proporzione 22,3%		Proporzione 12,6%		Proporzione 5,5%		<0,001
Follow-up (settimane)	486768 settimane	9361,69 anni	86359 settimane	1663,35 anni	68836 settimane	anni	
	Media 133,0 (sett)	SD 111,0	Media 77,2 (sett)	SD 79,0	Media 83,9 (sett)	SD 78,4	<0,001
Neoplasia	Numerosità 46 casi		Numerosità 12 casi		Numerosità 14 casi		0,5893
***Incidence rate* di neoplasie 2001-2022**	4,9/1000 pazienti-anno		7,2/1000 pazienti-anno		10,5/1000 pazienti-anno		NA

Didascalia: BMI: body mass index; PsA: diagnosi di artrite psoriasica; SA: diagnosi di spondilite anchilosante; anti-TNF: pazienti trattati con *Tumour necrosis factor alpha inhibitors*; anti-IL: pazienti trattati con anti-interleuchina17A o anti-interleuchina12/23; non esposti: pazienti non trattati con bDMARD; SD: deviazione standard; sett: settimane

Tabella 2 – Rischio relativo e Odds Ratio (Fisher's exact test)

	RR (IC 95%)	OR (IC 95%)	P value
AntiTNF vs anti-IL	1,035 (0,8771 - 1,147)	1,171 (0,6241 - 2,295)	0,7551
antiTNF vs non esposti	0,9373 (0,7889 - 1,047)	0,7312 (0,4099 - 1,346)	0,3127
Anti-IL vs non esposti	1,277 (0,8387 - 1,701)	1,601 (0,7494 - 3,453)	0,2377

Didascalia: anti-TNF: pazienti trattati con *Tumour necrosis factor alpha inhibitors*; anti-IL: pazienti trattati con anti-interleuchina17A o anti-interleuchina12/23; non esposti: pazienti non trattati con bDMARD; RR: rischio relativo; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; OR: Odds Ratio.

Tabella 3 – Hazard Ratio (regressione di Cox)

Parametro	HR stimato	IC 95%	Parametro	HR stimato	IC 95%
Anti-TNF	0,5331	0,2605 to 1,238	**GC**	0,6327	0,9654 - 2,639
Anti-IL12\23	1,377	0,3666 to 4,386	**Methotrexato**	1,167	0,7197 - 1,942
Anti-IL17A	0,3343	0,08870 to 1,070	**Sulfasalazina**	0,6024	0,5864 - 2,329
Apremilast	1,805	0,4807 to 5,749	**Antimalarici**	1,921	0,2577 - 2,906
Sesso femminile	0,9113	0,5479 to 1,514	**Ciclosporina**	0,7483	0,04223 - 3,425
Età	1,013	0,9921 to 1,034	**Leflunomide**	1,855	0,6356 - 4,309
BMI	1,013	0,9601 to 1,065			

Didascalia: anti-TNF: pazienti trattati con *Tumour necrosis factor alpha inhibitors*; anti-IL: pazienti trattati con anti-interleuchina17A o anti-interleuchina12/23; non esposti: pazienti non trattati con bDMARD; HR: hazard ratio; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%;

sono stati divisi in tre gruppi di trattamento: pazienti non trattati con farmaci biologici, ma esposti ad apremilast e/o csDMARDs (Gruppo 0), pazienti trattati con anti-TNF (Gruppo 1) e pazienti trattati con anti-interleuchine (anti-IL12/23 e anti-IL17A) (Gruppo 2). In ogni gruppo è stata calcolata l'incidenza di neoplasie solide ed ematologiche in relazione all'esposizione al farmaco biologico (pazienti-anno). È stata condotta una survival analysis ed è stato costruito un modello di regressione di Cox aggiustato per sesso, età, BMI e trattamenti con csDMARD.

Risultati. Sono stati arruolati 4888 pazienti di cui 3655 trattati con anti-TNF (Gruppo 1), 1045 esposti ad anti-IL (Gruppo 2) e 816 non esposti a bDMARD (Gruppo 1), seguiti tra il 2001 e il 2022 nei centri afferenti al registro GISEA. I tre gruppi sono risultati statisticamente disomogenei per caratteristiche demografiche. Il follow-up dei pazienti trattati con farmaci biologici è risultato significativamente più lungo di quelli in csDMARD (vedi tabella). L'incidence rate nei tre gruppi di trattamento è risultata 9,4/1000 pazienti-anno nel Gruppo 1; 7,2/1000 pazienti-anno nel Gruppo 2 e 10,5/1000 pazienti-anno nel Gruppo 0, tuttavia all'analisi di sopravvivenza tra le tre curve non è stata riscontrata differenza statistica (Log-rank test p=0,0682, Wilcoxon test p=0,1301). Al modello di regressione di Cox, non sono state evidenziate variabili cliniche e/o di trattamento (csDMARD, anti-TNF, anti-IL, apremilast) significativamente associate all'insorgenza di neoplasia.

Conclusioni. I dati del Registro italiano GISEA non suggeriscono un aumento dell'incidenza e del rischio di neoplasie solide o ematologiche nei pazienti con SpA trattati con anti-TNF e anti-interleuchine, rispetto ai pazienti non trattati con farmaci biologici.

THE ROLE OF SUBCLINICAL SACROILIITIS DETECTED BY MAGNETIC RESONANCE ENTEROGRAPHY AS PREDICTOR OF SPONDYLOARTHRITIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

PO:01:08

Giovannini I. [1], Tinazzi I. [2], Marino M. [3], Tullio A. [4], Variola A. [5], Cicciò C. [6], Bramuzzo M. [7], Murru F.M. [8], Cereser L. [9], Girometti R. [9], De Vita S. [1], Zabotti A. [1]

[1]Clinica di Reumatologia, Università di Udine c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [2]Dipartimento di Reumatologia, IRCSS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella; [3]Dipartimento di Gastroenterologia, Università di Udine c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [4]Instituto di Igiene ed Epidemiologia clinica, Università di Udine c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [5]Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella; [6]Dipartimento di Diagnostica per immagini e Radiologia interventistica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella; [7]Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; [8]Radiologia pediatrica, IRCSS "Burlo Garofolo", Trieste; [9]Instituto di Radiologia, Università di Udine c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Background. Magnetic resonance enterography (MRE) is usually performed in patients with Crohn's disease (CD) to assess bowel disease activity and damage related to CD. Sub-clinical sacroiliitis detected by imaging occurred in about 6-46% of CD patients that underwent MRE (1). The role of MRE as possible predictor of Spondyloarthritis (SpA) development in CD patients has not yet been studied.

The aim of this study was to evaluate the predictive value of sacroiliitis detected by MRE for SpA development in a retrospective cohort of CD patients.

Methods. Adult and pediatric patients diagnosed with CD in 3 Italian centers that underwent MRE (between December 2012-May 2020) were retrospectively included. Patients with incomplete data were excluded for the analysis. Demographic and clinical data were collected, including age at the time of MRE, gender, body mass index (BMI), smoking habits, alcohol intake, extra-gastrointestinal manifestations (e.g., psoriasis), musculoskeletal symptoms (presence of non-specific musculoskeletal pain, i.e., arthralgia (2)), Table I. The presence of sacroiliitis at MRE was assessed blinded by two radiologists. The protocol and the reliability among radiologists for MRE sacroiliitis detection were recently published (3). All patients with arthralgia were evaluated in the combined gastro-rheuma clinics in order to confirm or exclude the diagnosis of SpA and the possible association with other diagnoses (OA and FM) (4). The final SpA diagnosis was made according to ASAS criteria (5).

Results. 100 adult and 30 pediatric patients were screened for the inclusion, 5 adult patients were excluded for missing data. The final population included 95 adult and 30 pediatric patients. The prevalence of sacroiliitis at MRE was 19/95 (20%) in CD adults and 2/30 (6.7%) in pediatric patients.

The mean time of follow-up was 36.0 (±24.4) months for adult CD, while for pediatric CD was 68.1 (±24.9). During the follow-up, 6 adult patients and 1 pediatric patient developed SpA. The incidence rate of SpA development in the adult CD cohort was 2.1 cases per 100 patients/years and 0.5 cases per 100 patients/years in pediatric CD. In the adult population, the predictive value of sacroiliitis at MRE for SpA was 11% (95% IC4,7%-17,3%), while the musculoskeletal symptoms prior to

Table 1a. Baseline features of the adult study cohort (n=95)	
Female, n (%)	50 (52.6%)
Age, mean (SD), years	44.9 (16.4)
Body Mass Index (BMI), mean (SD)	22.9 (3.8)
Smoke habit, n (%)	26 (27.4%)
Daily alcohol intake, n (%)	28 (29.5%)
Cutaneous psoriasis, n (%)	9 (9.5%)
Family history of psoriasis, n (%)	2 (2.1%)
Sacroiliitis at MRE, n (%)	19 (20%)
Table 1b. Baseline features of the pediatric study cohort (n=30)	
Female, n (%)	12 (40%)
Age, mean (SD), years	14.1 (3.7)
Body Mass Index (BMI), mean (SD)	20.4 (3.5)
Smoke habit, n (%)	0
Daily alcohol intake, n (%)	0
Cutaneous psoriasis, n (%)	0
Family history of psoriasis, n (%)	0
Sacroiliitis at MRE, n (%)	2 (6.7%)

MRE: Magnetic Resonance Enterography

the diagnosis of SpA showed the highest value (i.e. 50%; 95% IC40%-60%) for later SpA development in CD patients. In the pediatric population, statistical analysis was not performed due to the low incidence of SpA development.

Conclusions. Subclinical sacroiliitis detected by MRE was common in adult CD patients, nevertheless its role as predictor of later SpA development was not confirmed. As in the case of Psoriatic Arthritis (2), arthralgia not explained by other diagnoses showed the highest predictive value for SpA development.

REFERENCES

1. Salvarani C, et al. World J Gastroenterol. 2009; 15(20): 2449-55.
2. Zabotti A, et al. RMD Open. 2019; 5(2): e001067.
3. Cereser L, et al. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39(6):1331-1337.
4. Perez-Chada LM, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17(4): 238-43.
5. Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68(6):770-6.

VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE RADIOGRAFICA SPINALE NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE RADIOGRAFICA TRATTATI CON IXEKIZUMAB PER 2 ANNI

PO:01:09

Van Der Heijde D.[1], Østergaard M.[2], Reveille J.D.[3], Baraliakos X.[4], Kronbergs A.[5], Sandoval D.M.[5], Li X.[5], Carlier H.[5], Adams D.H.[5], Maksymowych W.P.[6], Misuraca F.[7]

[1]Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; [2]Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; [3]Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas-McGovern Medical School, Houston, Texas, United States of America; [4]Ruhr-University Bochum, Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [6]Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada; [7]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Gli effetti a lungo termine della terapia biologica sulle modifiche strutturali della colonna vertebrale nei pazienti con spondiloartrite assiale radiografica (r-axSpA) attiva sono rilevanti. Abbiamo valutato la progressione radiografica nella colonna vertebrale nei pazienti con r-axSpA attiva trattati con ixekizumab (IXE), un antagonista dell'IL-17A, per 2 anni, e i potenziali fattori predittivi della progressione radiografica spinale.

Metodi. Pazienti con r-axSpA attiva, naive ai farmaci biologici (COAST-V, NCT02696785) o con precedente esposizione a un massimo di 2 inibitori del TNF (COAST-W, NCT02696798) sono stati trattati con 80 mg IXE ogni 2 o 4 settimane per 2 anni (108 settimane, 56 delle quali erano lo studio di estensione COAST-Y, NCT03129100). Sono presentati i risultati della variazione media rispetto al basale del modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) (score medio da 2 lettori selezionati, in cieco per ordine temporale), nei pazienti trattati con IXE per 2 anni e con dati sia al basale che a 2 anni (N=230; 54% del totale dei pazienti randomizzati). L'assenza di progressione viene presentata per tutti i pazienti e per i sottogruppi in base al trattamento precedente con TNFi. I fattori predittivi sono stati identificati con modelli di regressione logistica multivariata, con criteri di selezione stepwise per valori di $p<0.1$. I risultati si riferiscono ai dati osservati.

Risultati. Al basale, i pazienti (N=230; 82% maschi) avevano un'età media di 43 anni, una durata media dei sintomi di 16 anni, il 52% aveva ricevuto un precedente trattamento con TNFi, lo score medio (DS) ASDAS era 4.0 (0.7), la maggior parte era HLA-B27 positiva (87%) e il 40% aveva sindesmofiti (identificati da entrambi i lettori selezionati nella stessa sede). Il mSASSS al basale era (SD) 11.0 (16.3) e la variazione dal basale a 2 anni di trattamento è stata 0.3 (1.8) (Tabella). La percentuale dei pazienti senza progressione (variazione del mSASSS dal basale <2) a 2 anni è stata 89.6% (IXE totale [tutti i pazienti), 90.9% (naive ai biologici) e 88.3% (precedente trattamento con TNFi), e, se definito da una variazione del mSASSS dal basale ≤0, 75.7% (IXE totale [tutti i pazienti), 78.2% (naive ai biologici) e 73.3% (precedente trattamento con TNFi) (Tabella). I predittori di progressione strutturale a 2 anni (variazione dello score mSASSS >0) sono stati l'età, la presenza di sindesmofiti al basale, lo stato HLA-B27 e il sesso (Tabella).

Conclusioni. La maggior parte dei pazienti trattati con IXE per 2 anni non ha mostrato progressione radiografica; la progressione media globale è stata bassa. Tassi analoghi di assenza di progressione sono stati osservati nei pazienti naive ai biologici e in quelli precedentemente trattati con TNFi. I predittori sono risultati in linea con i precedenti studi.

Riprodotto con permesso di EULAR 2022.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella. Variazioni radiografiche della colonna nei pazienti con r-axSpA attiva trattati con ixekizumab per 2 anni

Variazione a 2 anni del mSASSS	Tutti i pazienti[a] N=230	Naive ai biologici N=110	Trattati in precedenza con TNFi N=120
mSASSS al basale, media (DS)	11.0 (16.3)	10.1 (15.5)	11.7 (17.0)
Variazione a 2 anni, media (DS)	0.3 (1.8)	0.3 (2.0)	0.4 (1.6)
Variazione del mSASSS totale <2, n (%)	206 (89.6)	100 (90.9)	106 (88.3)
Variazione del mSASSS totale ≤0, n (%)	174 (75.7)	86 (78.2)	88 (73.3)

Modello di regressione logistica multivariata Predittori della variazione del mSASSS totale >0, OR (IC al 95%), p-value		
Tutti i pazienti[a,b]	N=228	
Età (≥40 anni vs. <40 anni)	2.97 (1.41, 6.28)	p=0.004[c]
Sindesmofiti al basale[b] (si vs. no)	2.31 (1.18, 4.54)	p=0.015[c]
HLA-B27 al basale (positivo vs. negativo)	3.78 (1.04, 13.75)	p=0.044[c]
Sesso (maschi vs. femmine)	3.16 (1.01, 9.86)	p=0.047[c]
Stato ASDAS al basale (>3.5 vs. [2.1, 3.5])	2.26 (0.96, 5.34)	p=0.063

[a]Gruppi dei pazienti ixekizumab Q2W e Q4W combinati con dati di mSASSS al basale e a 2 anni
[b]Identificati da entrambi i lettori selezionati nella stessa sede (2 pazienti non erano valutabili da entrambi i lettori)
[c]$p<0.05$
Abbreviazioni: ASDAS=Assessment of Disease Activity, IC=intervallo di confidenza, IXE=ixekizumab, mSASSS=modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, OR=odds ratio, Q2W=ogni 2 settimane, Q4W=ogni 4 settimane, DS=deviazione standard, TNFi=inibitore del fattore di necrosi tumorale

ANALISI POST-HOC DEGLI SCORE SPARCC DELL'INFIAMMAZIONE ALLA RM NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE RADIOGRAFICA TRATTATI CON IXEKIZUMAB: RISULTATI ALLA SETTIMANA 16 DELLO STUDIO COAST-V

PO:01:10

Marzo-Ortega H.[1], Tsai W.[2], Kameda H.[3], Konomi A.[4], Bradley A.J.[4], Ng K.J.[4], Schymura Y.[4], Leage S.L.[4], Maksymowych W.P.[5], Østergaard M.[6], Misuraca F.[7]

[1]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust & LIRMM, University of Leeds, United Kingdom; [2]Kaoshiung Medical Hospital Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung City, Taiwan; [3]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University, Tokyo, Japan; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [5]Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada, [6]University of Copenhagen, Department of Clinical Medicine, Copenhagen, Denmark; [7]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino, (Firenze)

Introduzione. Ixekizumab, un inibitore dell'interleuchina 17A, si è dimostrato efficace nella spondiloartrite assiale radiografica (r-axSpA) indipendentemente dall'infiammazione locale al basale, valutata mediante gli score dell'infiammazione Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) alla risonanza magnetica (RM) spinale. Questa analisi post-hoc ha valutato l'efficacia di ixekizumab nei pazienti con r-axSpA in base alle categorie degli score RM SPARCC al basale e alla variazione dal basale alla settimana (sett) 16.

Metodi. Lo studio COAST-V (NCT02696785) è uno studio d fase 3, randomizzato, controllato, che ha arruolato pazienti con r-axSpA attiva naïve ai farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia, randomizzati in rapporto 1:1:1:1 a ixekizumab 80 mg ogni 2 sett, ixekizumab 80 mg ogni 4 sett (Q4W), adalimumab, o placebo per il periodo di trattamento in cieco di 16 sett. Sono state definite tre categorie in base allo score dell'infiammazione RM SPARCC al basale e alla variazione rispetto al basale (in base alla minima variazione importante descritta in letteratura):

1) score basso al basale (score SPARCC basale <5.0 punti);
2) bassa risposta (score SPARCC basale ≥5.0 punti e variazione rispetto al basale <5.0 punti);
3) alta risposta (score SPARCC basale ≥5.0 punti e variazione rispetto al basale ≥5.0 punti).

Tabella

		Placebo (N=81)			Adalimumab (N=82)			Ixekizumab Q4W (N=78)		
		Basso basale (N=40)	Bassa risposta (N=29)	Alta risposta (N=12)	Basso basale (N=36)	Bassa risposta (N=7)	Alta risposta (N=39)	Basso basale (N=35)	Bassa risposta (N=11)	Alta risposta (N=32)
Score SPARCC alla RM spinale										
Basale, media (DS)		0.7 (1.4)	26.7 (20.1)	34.5 (20.1)	0.7 (1.2)	15.9 (14.9)	38.5 (31.8)	0.4 (1.1)	11.2 (4.8)	31.8 (23.0)
Variazione basale-sett. 16, LSM (ES)		0.8 (0.3)	1.5 (0.9)	-13.2 (3.7)	-0.05 (0.4)	1.5 (1.6)	-27.0 (2.1)	-0.15 (0.4)	0.8 (1.3)	-27.5 (2.4)
Percentuale che ha raggiunto una risposta di efficacia, n (%)										
ASAS40	Sett. 16	8 (20.0)	4 (13.8)	2 (16.7)	10 (27.8)	2 (28.6)	17 (43.6)	16 (45.7)	5 (45.5)	18 (56.3)
ASDAS<2.1	Sett. 16	7 (17.5)	2 (6.9)	0	12 (33.3)	0	19 (48.7)	15 (42.9)	5 (45.5)	15 (46.9)
BASDAI50	Sett. 16	8 (20.0)	3 (10.3)	3 (25.0)	9 (25.0)	1 (14.3)	16 (41.0)	15 (42.9)	5 (45.5)	14 (43.8)
Score degli endpoint di efficacia al basale e variazione rispetto al basale										
ASDAS	Basale, media (DS)	3.7 (0.7)	4.0 (0.7)	4.3 (0.8)	3.3 (0.8)	3.8 (0.4)	3.9 (0.9)	3.7 (0.8)	3.4 (0.4)	3.9 (0.7)
	Variazione basale-sett. 16, LSM (ES)	-0.6 (0.1)	-0.3 (0.2)	-0.4 (0.3)	-1.0 (0.1)	-0.7 (0.3)	-1.6 (0.2)	-1.3 (0.1)	-1.2 (0.3)	-1.7 (0.2)
BASDAI	Basale, media (DS)	6.8 (1.3)	6.7 (1.3)	7.1 (1.1)	6.3 (1.4)	7.1 (0.9)	6.8 (1.6)	6.7 (1.4)	7.2 (1.0)	6.8 (1.3)
	Variazione basale-sett. 16, LSM (ES)	-1.6 (0.3)	-1.1 (0.4)	-1.4 (0.6)	-2.0 (0.3)	-1.7 (0.7)	-2.7 (0.3)	-2.8 (0.3)	-3.0 (0.6)	-3.0 (0.4)
Dolore spinale	Basale, media (DS)	7.3 (1.5)	7.3 (1.5)	8.1 (1.4)	6.8 (1.6)	7.4 (1.1	7.3 (1.6)	7.3 (1.5)	8.0 (0.9)	7.5 (1.3)
	Variazione basale-sett. 16, LSM (ES)	-1.9 (0.4)	-1.2 (0.4)	-1.8 (0.7)	-2.3 (0.4)	-2.0 (0.8)	-2.9 (0.4)	-2.8 (0.4)	-3.4 (0.6)	-3.5 (0.4)
BASFI	Basale, media (DS)	6.3 (1.8)	6.4 (2.0)	6.6 (2.3)	5.3 (2.3)	7.1 (0.6)	6.5 (1.9)	6.2 (1.9)	6.0 (1.5)	6.1 (1.7)
	Variazione basale-sett. 16, LSM (ES)	-1.3 (0.3)	-0.7 (0.3)	-1.4 (0.6)	-1.6 (0.3)	-1.4 (0.6)	-2.6 (0.3)	-2.2 (0.3)	-2.8 (0.5)	-2.7 (0.4)
SF-36 PCS	Basale, media (DS)	31.4 (8.6)	32.2 (7.5)	31.9 (8.5)	35.2 (8.3)	31.1 (7.4)	32.4 (7.6)	32.7 (8.7)	36.0 (7.4)	34.1 (5.8)
	Variazione basale-sett. 16, LSM (ES)	4.8 (1.1)	1.3 (1.3)	4.9 (2.1)	5.2 (1.1)	4.6 (2.5)	8.1 (1.2)	7.6 (1.1)	9.0 (2.0)	8.1 (1.4)

Score più bassi di ASDAS, BASDAI, dolore spinale e BASFI indicano un miglioramento; score più alti di SF-36 PCS indicano un miglioramento. Le variazioni rispetto al basale sono state valutate mediante statistica descrittiva.

ASAS40=Assessment in SpondyloArthritis international Society 40%; ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ES=errore standard; LSM=media dei minimi quadrati; n=numero di pazienti nella specifica categoria; N=numero di pazienti nella popolazione di analisi; DS=deviazione standard; SF-36 PCS=36-item Short Form Health Survey Physical Component Summary.

Sono state valutate le percentuali di pazienti che hanno raggiunto l'Assessment in SpondyloArthritis international Society 40% (ASAS40), l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) <2.1, e il BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 50. Sono state calcolate le medie al basale e le medie dei minimi quadrati delle variazioni dal basale alla sett 16 per ASDAS, BASDAI, Spinal Pain, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), e 36-item Short Form Health Survey Physical Component Summary (SF-36 PCS). Per l'analisi dei dati mancanti alla sett 16, sono stati utilizzati i metodi non-responder imputation e modified baseline observation carried forward, rispettivamente per le variabili discrete e continue.

Risultati. Dei 78 pazienti trattati con ixekizumab Q4W, 35 (44.9%), 11 (14.1%) e 32 (41.0%), erano, rispettivamente, con score basso al basale, con bassa risposta e con alta risposta in base a RM SPARCC. Percentuali analoghe di pazienti trattati con ixekizumab in tutte le categorie hanno raggiunto risposte ASAS40, ASDAS<2.1 e BASDAI50 alla settimana 16; i miglioramenti alla sett 16 negli altri endpoint di efficacia sono risultati molto simili, con i pazienti con alta risposta che hanno mostrato i maggiori miglioramenti nelle variazioni rispetto al basale di ASAS40 e ASDAS CFB (Tabella). Nei pazienti trattati con adalimumab, i miglioramenti alla sett 16 sono risultati meno evidenti nelle categorie di score basso al basale e bassa risposta.

Conclusioni. Pazienti con r-axSpA trattati con ixekizumab Q4W hanno mostrato riduzioni ampie e molto simili nei segni e sintomi della r-axSpA, indipendentemente dalla categoria dello score dell'infiammazione RM SPARCC alla sett 16.

Riprodotto con permesso di BSR 2022.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

IMPACT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ON DAPSA REMISSION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: A PROPENSITY SCORE-MATCHED RETROSPECTIVE ANALYSIS OF "CROSS" MULTIDISCIPLINARY PROJECT PATIENTS'.

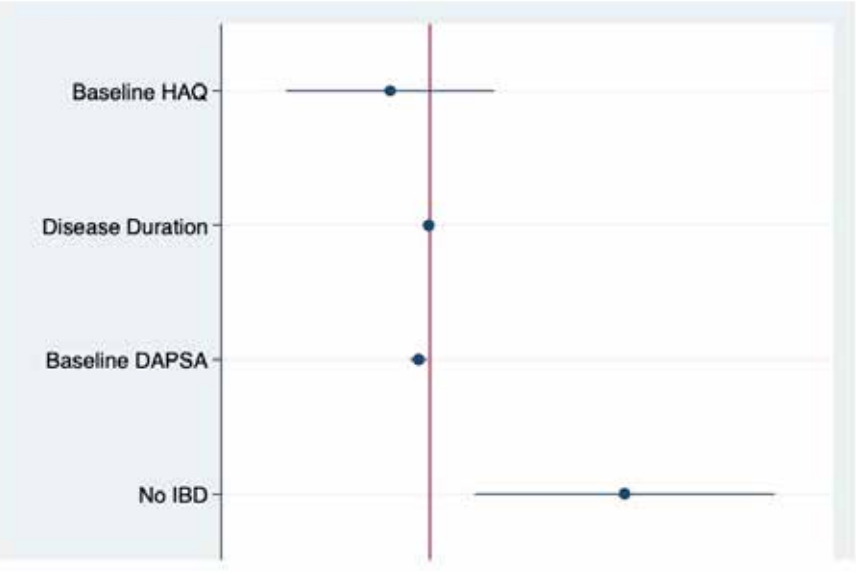
PO:01:11

Giannotta M., Venerito V., Pacello L., Principi M., Foti C., Di Leo A., Iannone F.
A.O.U.C Policlinico di Bari

Background. Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease and patients with PsA have an increased risk of developing inflammatory bowel disease (IBD) (1). It's not clear whether the coexistence of IBDs in PsA patients on bDMARDs is associated with the achievement of clinical outcome. The aim of this study was to identify whether IBDs may impact on 12-month remission of articular disease assessed by Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) in PsA patients on monoclonal anti-TNFα or anti-IL12/23 therapy.
Methods. Patients with classified PsA according to CASPAR criteria with active skin psoriasis who underwent monoclonal anti-TNFα or anti IL12/23 treatment were retrospectively analyzed from January 2019 to May 2021 in our CROSS multidisciplinary outpatient's clinic. Clinical and demographic characteristics as disease severity indices (Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), Psoriasis Area and severity index (PASI), and Leeds Enthesitis Index LEI) were recorded. We identified those with IBDs (either Chron's disease or Ulcerative Colitis) and assess the intestinal disease activity by specific symptoms (abdominal pain, diarrhoea, intestinal bleeding) or instrumental findings. Propensity score-nearest-neighbour (1:1; caliper =0,2) algorithm was used to provide two comparable groups. Paired t-Test was used to identify differences between outcome of interest at different follow-up periods and univariate and multivariable logistic regression models were run to identify predictors of DAPSA remission at 12-month follow-up.
Results. Of 123 patients with PsA on monoclonal bDMARDs therapy, the algorithm retrieved a sample of 74 patients (IBD group 37 patients, control group 37 patients) matched by gender, BMI, age and DAPSA at bDMARDs start. In the PsA+IBD group mean age (±SD) was 55,21±12,73, mean BMI was 27,70±7,75, mean DAPSA was 17,28±13,86, mean HAQ was 0,90±0,74 and mean PASI was 1,13±2,99. In PsA-only group mean age was 47,19±10,23, mean BMI was 27,24±5,10, mean DAPSA was 20,21±12,58, mean HAQ was 0,92±0,77 and mean PASI was 0,94±2,25. The final multivariate model included DAPSA at baseline (OR 0,89 95% CI 0,82-0,97), duration of joint involvement (months, OR 0,99 95% CI, 0,98-0,99), HAQ (OR 0,66 95% CI 0,22-1,93) and presence/absence of IBD. HAQ was retained in the model as a potential confounder. PsA-only patients were more likely to achieve DAPSA remission at 12 month-follow up (OR=7,37; 95% CI 1,58-34,37).
Conclusions. In the management of PsA patients with IBD undergoing monoclonal anti-TNFα or anti-IL12/23 therapy, intestinal involvement has a negative influence on the clinical response of articular disease. For these patients clinicians should consider a low DAPSA at baseline and a shorter PsA disease duration as a predictor of 12-month DAPSA remission.

REFERENCE

1. Li WQ, Han JL, Chan AT, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis 2013.



RISK OF MOOD DISORDERS IN SPA PATIENTS AND CORRELATIONS WITH DISEASE ACTIVITY, QUALITY OF LIFE AND WORKING ABILITY: ANALYSIS OF A MONOCENTRIC COHORT

PO:01:12

Cigolini C. [3], Fattorini F. [3], Marchetti G. [1], Delle Sedie A. [2], Carli L. [2], Mosca M. [3]
[1]Università di Pisa; [2]A.OUP, Reumatologia, Pisa; [3]Università di Pisa, AOUP, Reumatologia, Pisa

Aim of the Study. Spondyloarthropathies (SpA) are chronic inflammatory arthritides, characterised by both peripheral and axial skeletal involvement and some typical extra-articular marks; they may associate with several comorbidities and can increase the risk of an impaired working ability (WA) with a consequent compromised quality of life (QoL). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a reliable instrument to detect the risk of anxiety (A) and depression (D). This study aims at evaluating the risk of A and D in a monocentric cohort of SpA patients, analysing possible correlations with disease activity, comorbidities, QoL and WA.

Methods. Consecutive adult patients with a diagnosis of Psoriatic Arthritis (PsA) and Ankylosing Spondylitis (AS) according to the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) criteria, regularly followed at the SpA clinic of our unit, were enrolled from September 2021 to May 2022. Epidemiologic, clinic and clinimetric data were collected. Symptoms of A and D were evaluated by HADS administration. Each patient filled in the following Patient Reported Outcomes: FACIT-Fatigue (FACIT-F), SHORT-FORM 36 (SF-36) and Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire. Intergroups comparisons were assessed by using Chi-square, t-test and ANOVA. P values <0.05 were considered significant.

Results. A total of 200 patients were enrolled, 115 men (57.5%), with a mean age of 56.4±17 years and a mean disease duration of 15.2±33.9 years; 135 (67.5%) had a diagnosis of PsA (M/F 79/56), while 59 (29.5%) had a diagnosis of AS (M/F 36/23). One-hundred and thirty-three patients (66.5%) were at risk for mood disorders according to the HADS score: 63 (30.6%) for A and 70 (35.2%) for D. Female sex and higher values of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-PCR ($p<0.009$) were risk factors for the development of A, while patients more at risk for D onset had higher values of ASDAS-PCR, Disease Activity of PSoriatic Arthritis and SPondyloArthritisResearch Consortium of Canada index ($p<0.01$) and had a diagnosis of fibromyalgia (FM) or osteoporosis (OP) ($p\leq0.04$). Higher risks of developing A or D were also registered in patients with lower values of FACIT-F ($p<0.001$) and of all the domains of SF36 ($p<0.01$). WPAI results showed that higher values of HADS were associated with higher values of presenteeism, work productivity loss and limitations in extra-work activities ($p<0.001$).

Conclusions. These data highlight that two-thirds of patients in our cohort are at risk of developing mood disorders. A higher disease activity may associate with the onset of both A and D, female sex is associated with A while FM or OP increase the risk of D. Impaired physical and emotional domains of QoL and higher levels of work disability, tend to worsen the psychological burden of SpA patients. Therefore, a strategy of regular psychiatric screening should be planned to improve SpA patients quality of care. Moreover, aiming at reducing the risk of A or D development, rheumatologists should optimize control of disease activity and comorbidities assessment, trying to improve WA and QoL of patients.

RETENTION RATE OF SECUKINUMAB IS GREATER IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS PRESENTING WITH AXIAL INVOLVEMENT, A REAL-LIFE, SINGLE-CENTER, LONGITUDINAL STUDY

PO:01:13

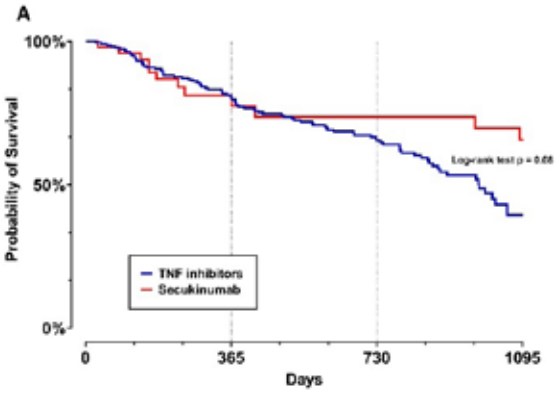
Adami G., Fassio A., Benini C., Bertelle D., Idolazzi L., Carletto A., Viapiana O., Gatti D., Rossini M.
Rheumatology Unit, University of Verona

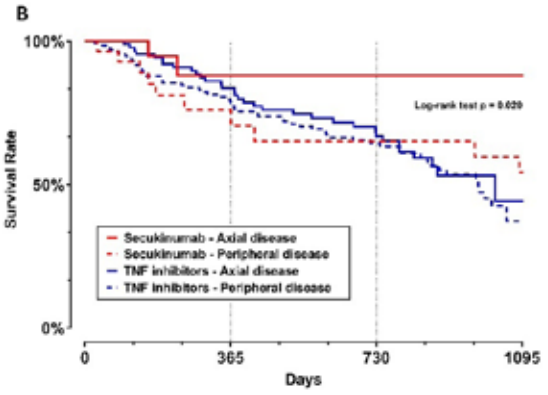
Background. Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory disease characterized by peripheral and axial involvement. Biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) are the mainstream of the treatment of PsA and bDMARDs retention rate is a proxy for drug's overall effectiveness. However, it is unclear whether IL-17 inhibitors can have a higher retention rate than TNF inhibitors, in particular in axial or peripheral PsA.

Methods. We conducted a real-life observational study on bDMARD naïve PsA patients initiating TNF inhibitors or secukinumab. We conducted time-to-switch analysis with Kaplan-Meyer curves (log-rank test) truncated at 3 years (1095 days). We also conducted sub-analyses of Kaplan-Meyer curves between patients presenting with prevalent peripheral PsA or prevalent axial PsA. Cox regression models were employed to describe predictors of treatment switch/swap. The variable included in the model were: age, gender, BMI, disease duration, concomitant treatment with cDMARDs, prevalent pattern (prevalent peripheral disease vs prevalent axial disease), erosive disease, DAPSA score at baseline.

Results. Data on 269 patients with PsA naïve to bDMARD starting either TNF inhibitors (n=220) or secukinumab 300 mg (n=48) were retrieved. We did not find any significant difference between secukinumab users and TNF inhibitors users as regards baseline characteristics. The overall treatment retention at 1 and 2 years was similar for secukinumab 300 mg and TNF inhibitors (log-rank test p NS). We found a trend towards significance in the Kaplan-Meyer at 3 years (log-rank test p 0.081). In figure 1A are depicted the Kaplan-Meyer curves for secukinumab and TNF inhibitors at 3 years of follow-up. Figure 1B shows the Kaplan-Meyer curves stratified by prevalent pattern at baseline (axial disease vs peripheral disease). Predominant axial disease was significantly associated with higher chance of drug survival in secukinumab users (aHR 0.15 95% CI 0.04-0.54) but not in TNF inhibitors users. In the Cox regression model, the baseline DAPSA score was a significant predictor of discontinuation at 3 years (β 0.020 SE 0.001, p 0.02).

Conclusion. In conclusion, in this real-life, single-center, study on bDMARD naïve PsA patients, we found similar overall drug retention for secukinumab and TNF inhibitors in PsA. However, secukinumab retention rate was higher in patients with prevalent axial PsA. Drug retention of secukinumab and TNF inhibitors was similar in predominantly peripheral PsA. From our results, we might suggest that PsA patients with axial involvement might benefit more from starting secukinumab as compared to TNF inhibitors.





SICUREZZA ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON IXEKIZUMAB NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: RISULTATI A 3 ANNI DEL PROGRAMMA COAST

PO:01:14

Deodhar A.[1], Poddubnyy D.[2], Rahman P.[3], Bolce R.[4], Leage S.L.[4], Kronbergs A.[4], Johnson C.[4], Leung A.[5], Van Der Heijde D.[6], Cazzanti F.[7]

[1]Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States of America; [2]Charite Universitätsmedizin Berlin, Germany and German Rheumatism Research Centre, Berlin, Germany; [3]Memorial University of Newfoundland, St. John's, NL, Canada; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [5]Syneos Health, Morrisville, NC, United States of America; [6]Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; [7]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze

Introduzione. Ixekizumab (IXE) si è dimostrato efficace alla settimana (sett.) 16, e l'efficacia è stata mantenuta a 2 anni, con un coerente profilo di sicurezza, nei pazienti (pts) con r- e nr-axSpA naïve ai bDMARD e precedentemente trattati con inibitori del TNF. Sono descritte la sicurezza e l'efficacia a 3 anni dal programma COAST; 1 anno dal COAST-V/W/X e 2 anni dal COAST-Y.

Metodi. COAST-Y (NCT03129100) è uno studio di fase 3, di estensione a lungo termine, di 3 studi originari: COAST-V/W/X. I pts hanno continuato con la dose ricevuta al termine dello studio originario: 80 mg IXE ogni 4 sett. (Q4W) o ogni 2 sett. (Q2W). I pts assegnati a adalimumab (ADA) o placebo (PBO) sono stati ri-randomizzati a IXE Q4W o Q2W alla sett. 16 nel COAST-V/W. I pts trattati con PBO per 52 sett. nel COAST-X sono passati a IXE Q4W per proseguire nel COAST-Y. A partire dalla sett. 116 (sett. 64 del COAST-Y), i pts trattati con IXE Q4W potevano ricevere una dose intensificata a Q2W. Questa analisi è stata basata sui pts trattati con ≥1 dose di IXE Q4W; sono stati esclusi i dati relativi al passaggio alla dose di IXE Q2W. I dati di sicurezza per IXE sono stati analizzati nei pazienti trattati con ≥1 dose di IXE; sono stati esclusi i dati relativi al trattamento con PBO o ADA.

Risultati. 932 pts hanno ricevuto ≥1 dose di IXE: 414 hanno ricevuto ≥1 dose di IXE Q4W e 562/932 (60%) pts hanno completato i 3 anni di follow-up (PBO→IXE Q4W, 63/119 [53%; ADA→IXE Q4W, 29/44 (66%); e IXE Q4W→IXE Q4W, 114/251 [45%). Gli eventi avversi più frequenti insorti durante il trattamento sono stati le infezioni [tasso di incidenza (IR) 25.7/100 pazienti/anno (PY) e le reazioni nel sito di iniezione [IR 7.4/100 PY; la maggior parte erano di severità lieve/moderata. Eventi avversi seri sono stati riportati con un IR di 4.8/100 PY. Si sono verificati 3 decessi [IR 0.1/100 PY. L'attività di malattia al basale (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS) era elevata e la variazione media (DS) a 3 anni rispetto al basale (dati osservati) di ASDAS ha mostrato un miglioramento (tabella). Un consistente controllo della malattia durante i 3 anni è stato confermato negli ulteriori endpoint di efficacia (tabella).

Conclusione. In questa analisi su un sottogruppo di pts nel COAST-Y, il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello definito, senza nuovi segnali di sicurezza osservati. IXE Q4W è risultato efficace (dati osservati) in tutti i pazienti studiati che sono rimasti in trattamento per 3 anni.

Riprodotto con permesso di EULAR 2022.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella. Caratteristiche demografiche al basale e attività di malattia a 3 anni. I dati sono espressi come media (DS), se non diversamente indicato

	COAST-V			COAST-W		COAST-X	
	PBO (N=87)	ADA (N=90)	IXE Q4W (N=81)	PBO (N=104)	IXE Q4W (N=114)	PBO (N=105)	IXE Q4W (N=96)
Età	43 (12)	42 (11)	41 (12)	47 (13)	47 (13)	40 (12)	41 (15)
Maschi, n (%)	71 (83)	73 (81)	68 (84)	87 (84)	91 (80)	44 (42)	50 (52)
Durata dei sintomi (anni)	16.6 (10.1)	15.6 (9.3)	15.8 (11.2)	19.9 (11.6)	18.8 (11.6)	10.1 (8.3)	11.3 (10.7)
HLA-B27, n (%)	76 (89)	82 (91)	75 (93)	86 (83)	91 (80)	77 (74)	71 (75)
ASDAS	3.9 (0.7)	3.7 (0.8)	3.7 (0.7)	4.1 (0.8)	4.2 (0.9)	3.8 (0.9)	3.8 (0.8)
BASDAI	6.8 (1.2)	6.7 (1.5)	6.8 (1.3)	7.3 (1.3)	7.5 (1.3)	7.2 (1.5)	7.0 (1.5)
3 anni (dati osservati)	**PBO→IXE Q4W N=42**	**ADA→IXE Q4W N=44**	**IXE Q4W→IXE Q4W N=81**	**PBO→IXE Q4W N=46**	**IXE Q4W→IXE Q4W N=114**	**PBO→IXE Q4W N=31**	**IXE Q4W→IXE Q4W N=56**
ASDAS CFB	-1.9 (0.9)	-1.5 (0.9)	-1.9 (0.9)	-1.6 (1.0)	-1.7 (1.0)	1.8 (1.0)	-1.7 (1.4)
ASDAS LDA, n (%)	13/24 (54)	21/29 (72)	33/44 (75)	7/20 (35)	16/41 (39)	13/19 (68)	19/29 (66)
BASDAI CFB	-3.9 (1.9)	-3.5 (2.3)	-4.0 (2.2)	-3.7 (1.7)	-3.4 (2.2)	-4.4 (2.1)	-3.4 (2.7)
BASDAI50, n (%)	15/24 (63)	18/29 (62)	31/44 (71)	9/20 (45)	20/41 (49)	12/19 (63)	16/29 (55)
ASAS40, n (%)	13/24 (54)	18/29 (62)	30/44 (68)	10/20 (50)	23/41 (56)	15/19 (79)	17/29 (59)

PROFILO DI SICUREZZA DI IXEKIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA E DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE FINO A 3 ANNI: UN'ANALISI INTEGRATA AGGIORNATA DI SICUREZZA

PO:01:15

Schwartzman S.[1], Deodhar A.[2], Combe B.[3], Accioly A.[4], Kronbergs A.[4], Janos B.[4], Zhu D.[4], Sandoval D.M.[4], Rahman P.[5], Poddubnyy D.[6], Bottini P.[7]

[1]The Hospital for Special Surgery, New York, NY, United States of America; [2]Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States of America; [3]Montpellier University, CHU Montpellier, Montpellier, France; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [5]Memorial University of Newfoundland, St. John's, NL, Canada; [6]Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Rheumatism Research Centre, Berlin, Germany; [7]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Ixekizumab (IXE), un anticorpo monoclonale ad elevata affinità che si lega selettivamente all'IL-17, è approvato per il trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica (PsA), della spondilite anchilosante (AS) attiva, e della spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA) attiva con segni obiettivi di infiammazione. Sono riassunti i risultati di sicurezza con >2000 pazienti-anno (PY) di esposizione fino a 3 anni nei pazienti con PsA e axSpA.

Metodi. La sicurezza a lungo termine di IXE è stata valutata da 8 studi randomizzati. Sono stati calcolati i tassi di incidenza (IRs) aggiustati degli eventi avversi insorti durante il trattamento (TEAE) per 100 PY in periodi di 1 anno fino al 19 Marzo 2021, per tutti i pazienti trattati con ≥1 dose di IXE. I parametri di sicurezza comprendevano i TEAE, gli eventi avversi seri (SAE), le interruzioni a causa di AE, i decessi e parametri di sicurezza di interesse selezionati. Sono stati aggiudicati i casi riportati di eventi avversi maggiori cerebro-cardiovascolari (MACE) e di malattia infiammatoria intestinale (IBD).

Risultati. Sono stati inclusi (Tabella) 1401 pazienti con PsA e 932 pazienti con axSpA (esposizione cumulativa a IXE di 2247.7 PY per PsA e 2096.2 PY per axSpA). Gli IRs per 100 PY per qualsiasi TEAE sono stati 50.3 per la PsA e 38.1 per la axSpA. SAE sono stati riportati da 134 pazienti con PsA (IR=6.0) e da 101 pazienti con axSpA (IR=4.8). Si sono verificati 9 decessi (Tabella). Gli IRs per 100 PY di interruzione del farmaco in studio a causa di AE sono stati 5.1 (PsA) e 3.1 (axSpA). Gli IRs per le infezioni serie sono stati bassi (PsA: IR= 1.2, axSpA: IR=1.1). Gli IRs per le infezioni opportunistiche (PsA: IR= 1.8, axSpA: IR=0.8) e per le infezioni da Candida (PsA: IR= 2.0, axSpA: IR=1.2) sono stati bassi. Non vi sono stati casi confermati di tubercolosi. Le reazioni nel sito di iniezione si sono verificate con IRs di 11.6 (PsA) e 7.4 (axSpA). Gli IRs per le reazioni allergiche/ipersensibilità sono stati 4.5 (PsA) e 4.2 (axSpA). Non sono stati riportati eventi confermati di anafilassi. Nelle diverse indicazioni gli IRs sono stati bassi per citopenia (≤2.5), tumori maligni (≤0.7), MACE (≤0.5), depressione (≤1.6) e iridociclite (≤2.8). In base all'aggiudicazione esterna, 20 pazienti hanno avuto IBD confermata (3 con PsA e 17 con axSpA). Tra le variabili di sicurezza, gli IRs sono diminuiti o sono rimasti costanti nel tempo.

Conclusioni. Questa analisi aggiornata con 2247.7 PY per la PsA e 2096.2 PY per la axSpA ha confermato un profilo di sicurezza di IXE in linea con quello descritto in precedenza, senza eventi nuovi o inattesi durante l'esposizione fino a 3 anni.

Riprodotto con permesso di ACR 2021.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella. Parametri di sicurezza

	PsA IXE raggruppati (N=1401)	axSpA IXE raggruppati (N=932)
Totale pazienti-anno	2247.7	2096.2
	n (IR) IC al 95%	n (IR) IC al 95%
TEAEs	1151 (50.3) 47.5 – 53.3	799 (38.1) 35.5 – 40.8
Nasofaringiti	202 (9.0) 7.8 – 10.3	170 (8.4) 7.2 – 9.7
Infezioni delle vie aeree superiori	104 (8.3) 7.2 – 9.6	122 (5.8) 4.9 – 6.9
SAEs	134 (6.0) 5.0 – 7.1	101 (4.8) 4.0 – 5.9
Decessi[a]	6 (0.3) 0.1 – 0.6	3 (0.1) 0.0 – 0.4
Discontinuazioni a causa di eventi avversi	115 (5.1) 4.3 – 6.1	66 (3.1) 2.5 – 4.0
Eventi avversi di interesse speciale		
Infezioni	735 (33.0) 31.4 – 36.3	540 (25.8) 23.7 – 28.0
Infezioni serie	26 (1.2) 0.8 – 1.8	25 (1.1) 0.7 – 1.7
Infezioni opportunistiche[b]	40 (1.8) 1.3 – 2.4	17 (0.8) 0.5 – 1.3
Infezioni da Candida[c]	48 (2.0) 1.5 – 2.7	26 (1.2) 0.8 – 1.8
Reazioni nel sito di iniezione	268 (11.6) 10.2 – 13.1	162 (7.4) 6.4 – 8.7
Reazioni allergiche/ipersensibilità[d]	102 (4.5) 3.7 – 5.5	83 (4.2) 3.4 – 5.2
Citopenie[e]	56 (2.5) 1.9 – 3.2	28 (1.3) 0.9 – 1.9
Neutropenia di grado ≥3[f]	219 (9.7) 8.5 – 11.1	170 (8.1) 7.0 – 9.4
Tumori maligni	15 (0.7) 0.4 – 1.1	9 (0.4) 0.2 – 0.8
MACE[g]	12 (0.5) 0.3 – 0.9	6 (0.3) 0.1 – 0.6
Depressione[h]	37 (1.6) 1.2 – 2.3	13 (0.3) 0.6 – 1.4
Iridociclite (uveite anteriore)	0 (0.0) 0.0 – 0.0	55 (2.8) 2.1 – 3.6
Malattia infiammatoria intestinale[i]	3 (0.1) 0.0 – 0.4	17 (0.8) 0.5 – 1.3
Colite ulcerosa	1 (0.0) 0.0 – 0.3	10 (0.5) 0.3 – 0.9
Malattia di Crohn	2 (0.1) 0.0 – 0.4	7 (0.3) 0.2 – 0.7

axSpA, spondiloartrite assiale; IR, tasso di incidenza; IXE, ixekizumab; MACE, eventi avversi maggiori cerebro-cardiovascolari; n, numero di pazienti in ciascuna categoria; PsA, artrite psoriasica; SAEs, eventi avversi seri; SMQ, Standardised MedDRA Queries; TEAEs, Eventi avversi insorti durante il trattamento.
I termini degli eventi avversi (AE) sono stati derivati dal MedDRA v23.1.
[a] I 6 decessi avvenuti nella popolazione PsA sono stati determinati da eventi cardiovascolari (1n2), carcinoma renale metastatico (1n1), evento cerebrovascolare (1n1), polmonite (1n1) e annegamento (1n1). Nella popolazione axSpA, le cause di morte sono state il suicidio (2n1), la sepsi (1n1) e l'omicidio (1n1).
[b] Le infezioni opportunistiche comprendevano la candidosi dell'esofago, la candidosi orale, la riattivazione dell'epatite B e l'herpes zoster.
[c] Anche alcuni casi di infezioni da *Candida* sono stati considerati come infezioni opportunistiche. Tutti i casi di infezione da *Candida* erano localizzati. Nel programma PsA, la maggior parte dei casi erano di severità da lieve (34/48, IR=1.5 per 100 pazienti-anno) a moderata (10/48, IR=0.4 per 100 pazienti-anno), tranne 1 caso di candidosi dell'esofago considerato severo. Il paziente con candidosi dell'esofago severa non ha interrotto il farmaco in studio a causa di questo AE. Nel programma axSpA, tutti i casi erano di entità lieve (16/26, IR=0.8 per 100 pazienti-anno) o moderata (10/26, IR=0.5 per 100 pazienti-anno). Tra le indicazioni, non sono stati riportati casi di candidosi sistemica.
[d] Non vi sono stati casi di anafilassi confermati dopo revisione medica.
[e] Ampio, in base alla classificazione SMQ.
[f] In base ai risultati di laboratorio della conta dei neutrofili. Neutropenia di grado ≥3, n (IR) [IC al 95%] PsA= 8 (0.4) [0.3, 0.7], axSpA= 4 (0.2) [0.1, 0.5].
[g] I dati rappresentano gli eventi confermati con l'aggiudicazione.
[h] Ampio, in base alla classificazione SMQ o sub-SMQ.
[i] I dati rappresentano i casi confermati in base all'aggiudicazione esterna. Nella popolazione PsA, nessuno dei pazienti con IBD confermata aveva una storia clinica di IBD. Tre pazienti hanno avuto eventi di IBD confermati dall'aggiudicazione. Un paziente ha avuto più di 1 evento. Nella popolazione axSpA, 5 dei 17 pazienti con IBD aggiudicata avevano una storia di IBD.

BIMEKIZUMAB IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA E RADIOGRAFICA ATTIVA: EFFICACIA E SICUREZZA FINO ALLA SETTIMANA 24 DAGLI STUDI DI FASE 3 BE MOBILE

PO:01:16

Ciccia F. [1], Baraliakos X. [2], Deodhar A. [3], Poddubnyy D. [4], Brown M. [5], Dougados M. [6], Elewaut D. [7], Gensler L. [8], Rudwaleit M. [9], Van Den Bosch F. [10], Ellis A. [11], Fleurinck C. [12], Oortgiesen M. [11], Vaux T. [13], Van Der Heijde D. [14]

[1]Department of Precision Medicine, Section of Rheumatology, University of Campania L Vanvitelli, Napoli; [2]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Germany; [3]Oregon Health & Science University, Portland, United States of America; [4]Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany; [5]Genomics England, London, United Kingdom; [6]Department of Rheumatology, Hôpital Cochin, Paris, France; [7]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital and Ghent University, Ghent, Belgium; [8]University of California San Francisco, San Francisco, United States of America; [9]University of Bielefeld, Klinikum Bielefeld, Germany; [10]Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University and VIB Center for Inflammation Research,, Ghent, Belgium; [11]UCB Pharma, Raleigh, United States of America; [12]UCB Pharma, Brussels, Belgium; [13]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [14]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Scopo del Lavoro. Bimekizumab (BKZ) è un anticorpo monoclonale IgG1 che inibisce selettivamente IL-17A e IL-17F. È stata valutata l'efficacia e la sicurezza di BKZ vs placebo (PBO) in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA) e axSpA (r-axSpA) alla Settimana (Sett.) 24 negli studi di fase 3 BE MOBILE-1 (NCT03928704; nr-axSpA) e -2 (NCT03928743; r-axSpA) in corso.

Materiali e Metodi. I pazienti (≥18 anni) presentavano malattia attiva (BASDAI≥4, dolore spinale≥4) al basale. In BE MOBILE-1, i pazienti hanno soddisfatto i criteri di classificazione ASAS e presentavano livelli elevati di PCR e/o sacroileite alla RM; i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a BKZ 160 mg Q4W:PBO. Nei pazienti BE MOBILE-2 è stata riscontrata evidenza radiografica di axSpA, che soddisfaceva i criteri di

Tabella. Esiti di efficacia per pazienti con nr-axSpA e r-axspA

		Basale		Settimana 16			Settimana 24	
		PBO	BKZ 160 mg Q4W	PBO	BKZ 160 mg Q4W	Valore P	PBO→BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
nr-axSpA (BE MOBILE-1)		n=126	n=128	n=126	n=128		n=126	n=128
r-axSpA (BE MOBILE-2)		n=111	n=221	n=111	n=221		n=111	n=221
ASAS40* [NRI] n (%)	nr-axSpA	–	–	27 (21,4)	61 (47,7)	<0,001	59 (46,8)	67 (52,3)
	r-axSpA	–	–	25 (22,5)	99 (44,8)	<0,001	63 (56,8)	119 (53,8)
ASAS40 in pazienti naïve a TNFi‡ n (%)	nr-axSpA	–	–	25 (22,9)[a]	55 (46,6)[b]	<0,001§	–	–
	r-axSpA	–	–	22 (23,4)[c]	84 (45,7)[d]	<0,001	56 (59,6)[c]	100 (54,3)[d]
ASAS40 in pazienti già trattati con TNFi [NRI] n (%)	nr-axSpA	–	–	2 (11,8)[e]	6 (60,0)[f]	N/A	–	–
	r-axSpA	–	–	3 (17,6)[e]	15 (40,5)[g]	N/A	–	–
ASAS PR† [NRI] n (%)	nr-axSpA	–	–	9 (7,1)	33 (25,8)	<0,001	35 (27,8)	37 (28,9)
	r-axSpA	–	–	8 (7,2)	53 (24,0)	<0,001	28 (25,2)	56 (25,3)
Risoluzione completa di entesite[h] [NRI] n (%)	nr-axSpA	–	–	22 (23,9)[i]	48 (51,1)[c]	<0,001§	40 (43,5)[i]	45 (47,9)[c]
	r-axSpA	–	–	22 (32,8)[j]	68 (51,5)[k]	0,006§	33 (49,3)[j]	70 (53,0)[k]
MRI spine Berlin CfB[l] [OC] (SE) media	nr-axSpA	1,9 (3,2)[m]	1,6 (2,9)[n]	–0,1 (1,7)[o]	–0,7 (2,2)[p]	N/A	–	–
	r-axSpA	3,3 (4,9)[q]	3,8 (5,3)[r]	0,0 (1,4)[s]	–2,3 (3,9)[t]	N/A	–	–
Punteggio SPARCC RM SIJ CfB[l] [OC] (SE) media	nr-axSpA	10,5 (13,8)[u]	8,5 (10,3)[t]	–1,5 (9,2)[v]	–6,3 (10,0)[w]	N/A	–	–
	r-axSpA	5,8 (7,7)[x]	7,4 (10,7)[x]	1,1 (6,9)[s]	–5,6 (9,9)[t]	N/A	–	–

Set randomizzato. Dati riportati per i pazienti con nr-axSpA (BE MOBILE-1) e i pazienti con r-axSpA (BE MOBILE-2). *Endpoint primario; †endpoint secondario; ‡ endpoint secondario di BE MOBILE-2; §i valori p senza aggiustamento della molteplicità sono indicati come valori p nominali. Non sono riportati tutti gli endpoint secondari classificati. Endpoint classificati valutati alla Settimana 16 di BE MOBILE-1 in ordine di gerarchia statistica: ASAS40, BASDAI CfB, ASAS20, ASAS PR, ASDAS-MI, ASAS5/6, BASFI CfB, dolore spinale notturno CfB, ASQoL CfB, SF-36 PCS CfB. Endpoint classificati valutati alla Settimana 16 di BE MOBILE-2 in ordine di gerarchia statistica: ASAS40, ASAS40 in pazienti TNFi-naïve, ASAS20, BASDAI CfB, ASAS PR, ASDAS-MI, ASAS5/6, BASFI CfB, dolore spinale notturno CfB, ASQoL CfB, SF-36 PCS CfB, BASMI CfB. [a]n=109; [b]n=118; [c]n=94; [d]n=184; [e]n=17; [f]n=10; [g]n=37; [h]MASES=0 nei pazienti con MASES >0 al basale; [i]n=92; [j]n=67; [k]n=132; [l]Nei pazienti del sottostudio di risonanza magnetica, i valori assoluti sono indicati al basale; [m]n=65; [n]n=75; [o]n=58; [p]n=73; [q]n=45; [r]n=82; [s]n=43; [t]n=79; [u]n=68; [v]n=60; [w]n=77; [x]n=83.

Abbreviazioni: ASAS PR: remissione parziale ASAS; ASAS20/40: Valutazione della risposta 20/40 della Società internazionale per la spondiloartrite; ASDAS: Punteggio dell'attività della malattia, spondilite anchilosante; ASDAS-MI: miglioramento maggiore; ASQoL: questionario per misurare la qualità della vita nella spondilite anchilosante; BASDAI: Indice di Bath dell'attività della malattia per la spondilite anchilosante; BASFI: Indice funzionale di Bath per la spondilite anchilosante; BASMI: Indice metrologico di Bath per la spondilite anchilosante; BKZ: bimekizumab; CfB: variazione rispetto al basale; HD: malattia elevata; IBD: malattia infiammatoria intestinale; ID: malattia inattiva; IL: interleuchina; LD: malattia bassa; M/D: dati mancanti; MACE: Evento avverso cardiovascolare maggiore; n: numero; nr-axSpA: spondiloartrite assiale non radiografica; NRI: imputazione di non responder; OC: caso osservato; PBO: placebo; PCR: proteina C-reattiva; Q4W: ogni quattro settimane; r-axSpA: spondiloartrite assiale radiografica; RMI: risonanza magnetica per immagini; SD: deviazione standard; Sett.: settimana; SF-36: sintesi della componente fisica del questionario a modulo breve a 36-voci; SIJ: articolazione sacroiliaca; SPARCC: Consorzio canadese per la ricerca sulla spondiloartrite (Spondiloartrite Research Consortium of Canada); TEAE: evento avverso emergente dal trattamento; TNFi: inibitore del fattore di necrosi tumorale; VHD: malattia molto elevata.

New York modificati, e sono stati randomizzati 2:1 con BKZ 160 mg Q4W:PBO. Gli studi comprendevano un periodo di mantenimento in doppio cieco di 16 Sett. e di 36 Sett. in cui tutti i pazienti hanno ricevuto BKZ 160 mg Q4W. Gli endpoint di efficacia sono stati valutati fino alla Sett. 24. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE; MedDRA v19.0) sono segnalati tra i pazienti che hanno ricevuto ≥1 dose di BKZ.
Risultati. Sono stati randomizzati 254 pazienti con nr-axSpA (BKZ:128; PBO:126) e 332 pazienti con r-axSpA (BKZ:221; PBO:111). L'endpoint primario (ASAS40 a Sett. 16) è stato raggiunto; un numero maggiore di pazienti naïve/già trattati con TNFi, è risultato essere responder a BKZ vs PBO in entrambi gli studi. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con BKZ ha raggiunto la remissione parziale ASAS e la risoluzione completa dell'entesite vs PBO alla Sett. 16; le risposte sono state mantenute alla Sett. 24 (Tabella). Sono stati osservati miglioramenti rispetto all'infiammazione al basale (punteggio spine Berlin RMI e punteggio SIJ SPARCC RMI) (Tabella). La maggior parte dei pazienti trattati con BKZ vs PBO ha raggiunto ≤2,1 alla settimana 16 (nr-axSpA: BKZ:46,1%, PBO:19,8%; r-axSpA: BKZ:42,1%, PBO:17,1%); risultati simili sono stati osservati alla Sett. 24 sui pazienti trattati con PBO e che hanno assunto BKZ alla settimana 16 (nr-axSpA: BKZ:53,1%, PBO/BKZ:42,1%; r-axSpA: BKZ:49,8, PBO/BKZ:55,5%). Al cut-off alla settimana 24, il 50,8% (124/244) dei pazienti con nr-axSpA e il 55,5% (183/330) con r-axSpA presentava ≥1 TEAE; lo 0,4% (1/244) e il 3,6% (12/330) manifestava TEAE seri. TEAE in pazienti con nr-axSpA ≥5%: infezione del tratto respiratorio superiore (7,0%; 17/244) e nasofaringite (6,6%; 16/244); r-axSpA: nasofaringite (6,4%; 21/330). Malattie infiammatorie intestinali (IBD) convalidata: nr-axSpA: 0% (0/244), r-axSpA: 0,3% (1/330); uveite: nr-axSpA: 0,8% (2/244), r-axSpA: 0,3% (1/330); candidiasi orale: nr-axSpA: 2,9% (7/244), r-axSpA: 3,0% (10/330). Nessun caso di candidiasi sistemica, eventi cardiovascolari maggiori o decessi.
Conclusioni. Il trattamento con BKZ ha evidenziato miglioramenti clinicamente rilevanti rispetto al placebo nelle due forme di axSpA. Non sono emersi rischi sulla sicurezza.

Riconoscimenti
Questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. I servizi editoriali sono statiforniti da Costello Medical.

"DOUBLE TARGET" NEL MONITORAGGIO ECOGRAFICO DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA BIOLOGICA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA.

PO:01:17

Smerilli G., Cipolletta E., Di Matteo A., Di Carlo M., Moscioni E., Francioso F., Zompa D., Grassi W., Filippucci E.
Clinica Reumatologica, Ospedale "Carlo Urbani", Università Politecnica delle Marche, Jesi

Scopo del Lavoro. L'obiettivo principale è stato quello di monitorare ecograficamente la risposta di sinovite ed entesite target in pazienti con artrite psoriasica (AP) che iniziavano un DMARD biologico (bDMARD). Obiettivo secondario è stato quello di comparare le variazioni dei rilievi infiammatori indicativi di entesite secondo OMERACT [ipoecogenicità, ispessimento, power Doppler (PD).

Materiali e Metodi. Pazienti consecutivi con AP (criteri CASPAR) che iniziavano un bDMARD sono stati sottoposti ad un esame ecografico condotto con una sonda da 6-18 MHz a livello di 32 articolazioni (metacarpofalangee, interfalangee prossimali e distali delle mani, polsi, gomiti, ginocchia, caviglie, metatarsofalangee ed interfalangee prossimali e distali dei piedi) e 6 entesi (epicondilo laterale, quadricipite, tendine patellare prossimale e distale, tendine di Achille e fascia plantare) bilateralmente.

In accordo con le definizioni OMERACT sono stati valutati i seguenti parametri:

- articolazioni: sinovite in grey-scale (GS, grado 0-3) e PD (grado 0-3);
- entesi: ipoecogenicità, ispessimento, segnale PD (grado 0-3).

Sono stati arruolati i pazienti con almeno una sinovite "attiva" (OMERACT-EULAR-US composite grade >0) e una entesite "attiva" (definita come PD >1 o PD =1 + ispessimento e/o ipoecogenicità; Di Matteo A, et al. Clin Exp Rheumatol 2020; 38: 472-8) in una delle sedi studiate. L'articolazione e l'entesi target sono state identificate (articolazione ed entesi con il maggiore grado PD, a parità di segnale PD è stata selezionata quella più infiammata clinicamente).

A tre e sei mesi dall'inizio del trattamento l'esame ecografico delle sedi target è stato ripetuto dallo stesso operatore. È stata definita come risposta ecografica PD, sia a livello articolare sia entesico, un grado PD=0 o una riduzione ≥2 gradi PD.

Risultati. Sono stati arruolati 30 pazienti con AP; 16/30 iniziavano un anti-TNF, 13/30 un anti-IL17, 1/30 un anti-IL12/23.

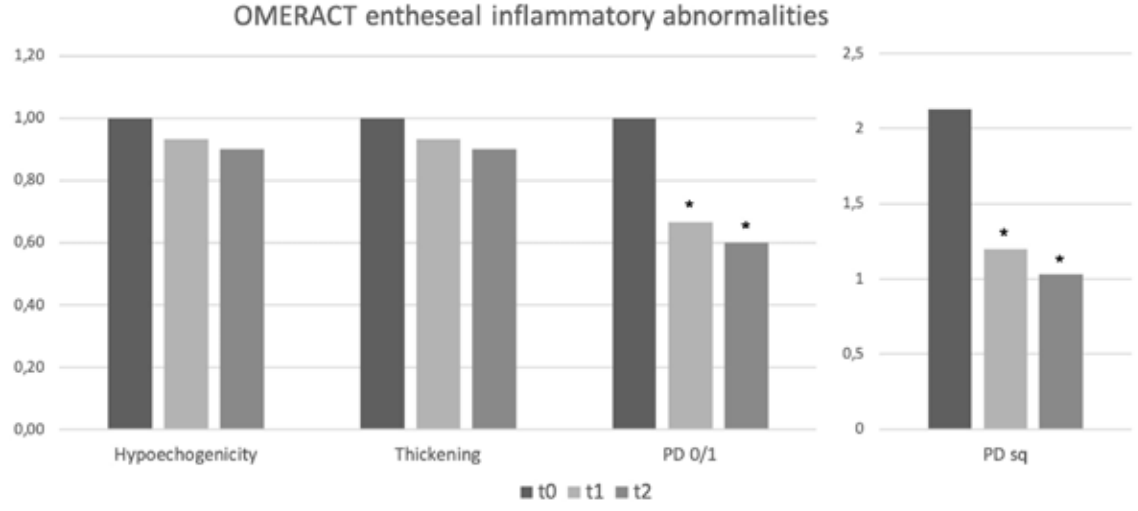
A livello della sinovite target è stata documentata una riduzione significativa sia del grado PD sia dell'OMERACT-EULAR-US composite grade (GS+PD) a tre e a sei mesi rispetto al basale ($p<0.01$).

A livello dell'entesite target è stata documentata una riduzione significativa del grado PD ($p<0.01$), ma non dell'ipoecogenicità e dell'ispessimento a tre e a sei mesi rispetto al basale. (Figura 1: il grafico mostra la media dello score di ipoecogenicità, ispessimento e segnale PD, sia considerato come presenza/assenza sia con valutazione semiquantitativa 0-3, a livello dell'entesi target al basale, t0, dopo tre mesi, t1, e dopo sei mesi, t2).

Il tasso di risposta ecografica PD è stato maggiore per la sinovite che per l'entesite: 71.4% vs 40.0% ($p=0.01$) a tre mesi e 77.8% vs 46.7% ($p=0.02$) a sei mesi.

Conclusione. A livello della sinovite e dell'entesite target l'ecografia con PD è in grado di rilevare delle modifiche significative a seguito dell'inizio di un bDMARD in pazienti affetti da AP già dopo 3 mesi. La riduzione del segnale PD è significativamente maggiore per la sinovite rispetto all'entesite.

Fra i rilievi infiammatori di entesite solo il PD ha mostrato una riduzione significativa nel corso del follow-up.



CORRELAZIONE TRA APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE E PRESCRIZIONE DI GLUCOCORTICOIDI E FARMACI BIOLOGICI O PICCOLE MOLECOLE, INDIPENDENTE DAL MECCANISMO DI AZIONE, IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA; UNO STUDIO DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE

PO:01:18

Motta F.[2], Vecellio M.[2], Morandini P.[3], Maffia F.[1], Puggioni F.[4], De Santis M.[6], Ceribelli A.[6], Costanzo A.[5], Savevski V.[1], Selmi C.F.[6]

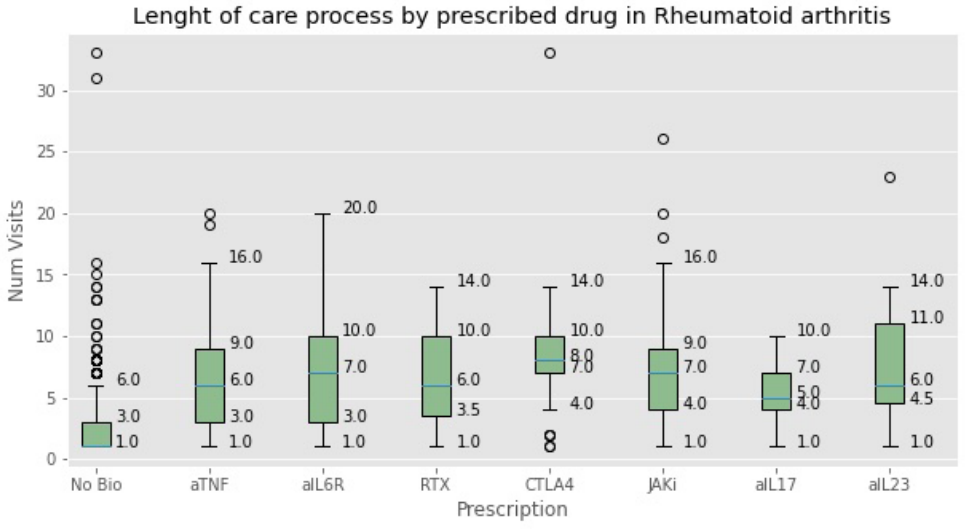
[1]Humanitas Research Hospital - IRCCS, Artificial Intelligence, Rozzano (MI); [2]Department of biomedical sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele (MI); [3]IRCCS Humanitas Research Hospital, Intelligenza Artificiale, Rozzano (MI); [4]IRCCS Humanitas Research Hospital, Division of Asthma, Allergy and Personalized Medicine, Rozzano (MI); [5]IRCCS Humanitas Research Hospital, Division of Dermatology, Humanitas University, Rozzano (MI), Pieve Emanuele (MI); [6]IRCCS Humanitas Research Hospital, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas University Department of Biomedical Sciences, Rozzano (MI), Pieve Emanuele (MI)

Scopo del Lavoro: La gestione terapeutica dell'artrite reumatoide (RA) e dell'artrite psoriasica (PsA) necessita spesso di un approccio multidisciplinare. I sistemi di intelligenza artificiale, in particolare il natural language processing e l'apprendimento automatico consentono di gestire grandi insiemi di dati e studiare le associazioni tra variabili. Lo scopo di questo lavoro è di utilizzare l'intelligenza artificiale mediante natural language processing per valutare se l'approccio multidisciplinare o altri fattori legati al paziente cambino le scelte terapeutiche in RA e PsA.

Metodi. Abbiamo analizzato le cartelle cliniche di pazienti seguiti negli ambulatori di reumatologia ed immunologia clinica, malattie infiammatorie croniche intestinali, dermatologia e allergologia dal 2017 al 2020. Per estrarre informazioni strutturate dai dati di testo delle cartelle cliniche dei pazienti abbiamo utilizzato espressioni regolari (RegEx), una tecnica che permette di definire pattern di ricerca elastici, incluse conferme di malattie o terapia prescritta. I processi di cura sono stati descritti da flag binari che esprimono la presenza di RA o PsA e la prescrizione di glucocorticoidi e biologici per ciascuno paziente. Lavorando solo con dati categoriali, ci siamo basati sul test del chi quadrato per rilevare possibili correlazioni tra i trattamenti prescritti e le caratteristiche del percorso assistenziale, inclusa una valutazione multidisciplinare.

Risultati. La nostra analisi ha incluso 1839 pazienti con RA (77% donne, età media + deviazione standard 58±16 anni) e 1652 pazienti con PsA (46% donne, età 57±15 anni) per un totale rispettivamente di 5517 e 3992 visite ambulatoriali effettuate con diversi specialisti dell'Immuno-Center tra il 2017 e il 2020. Tra i pazienti con RA e PsA sono stati prescritti farmaci biologici o piccole molecole a 378 (22%) e 371 (25%), mentre 830 (47%) pazienti con RA e 431 (29%) con PsA hanno ricevuto una prescrizione di glucocorticoidi sistemici durante almeno una visita. In particolare, i pazienti visitati tre o più volte dai reumatologi hanno ricevuto significativamente più biologici/piccole molecole. È importante sottolineare che il 4.5% dei pazienti con RA e il 9.4% dei pazienti con PsA sono stati valutati anche da specialisti in dermatologia, gastroenterologia, allergologia: questi pazienti sono stati trattati più frequentemente con glucocorticoidi (70% vs. 47% per RA, P<0.001; 60% vs. 29% per PsA, P<0.001) rispetto a farmaci biologici (42% vs 22% per RA, P<0.001; 58% vs 25% in PsA, P<0.001). Nessuna differenza significativa è stata evidenziata a seconda del biologico scelto, considerando anti-TNFα**,** anti-recettore di IL6 (aIL6R), rituximab (RTX), abatacept (CTLA4), inibitori JAK (JAKi), anti-IL17 (aIL17), e anti-IL23 (aIL23) (Figura 1).

Conclusioni. Natural language processing e machine learning permettono di studiare un grande numero di cartelle cliniche in formato di testo. Questo approccio ha dimostrato che i pazienti sottoposti a valutazioni multiple da parte di diversi specialisti hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci biologici, indipendentemente dal meccanismo di azione e dalla diagnosi di RA o PsA.



EFFICACY OF UPADACITINIB ON PSORIATIC ARTHRITIS WITH AXIAL INVOLVEMENT DEFINED BY INVESTIGATOR ASSESSMENT AND PRO-BASED CRITERIA: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES

PO:01:19

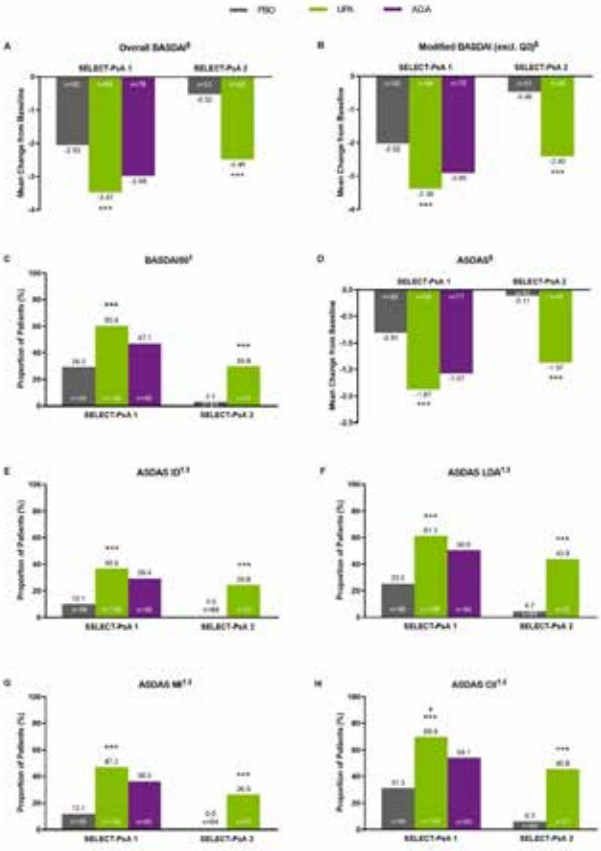
Baraliakos X. [1], Ranza R. [2], Östör A. [3], Ciccia F. [5], Coates L. [4], Rednic S. [6], Walsh J. [7], Gao T. [8], Lertratanakul A. [8], Song I. [8], Ganz F. [9], Douglas K. [8], Deodhar A. [10]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum,, Herne, Germany; [2]Serviço de Reumatología, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brazil; [3]Monash University, Cabrini Hospital & Emeritus Research, Melbourne, Australia; [4]University of Oxford, Oxford, United Kingdom; [5]University of Campania L. Vanvitelli, Caserta; [6]Department of Rheumatology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy and County Hospital, Cluj, Romania; [7]George E. Wahlen Department of Veterans Affairs Medical Center University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, United States of America; [8]AbbVie Inc., North Chicago, Chicago, United States of America; [9]AbbVie Inc., Baar, Switzerland; [10]Oregon Health & Science University, Portland, Portland, United States of America

Background. Patients with PsA and axial involvement have higher disease activity and greater reductions in quality of life; however, there are no accepted criteria for identifying axial involvement in PsA. The objective of this post-hoc analysis is to assess the efficacy of upadacitinib (UPA), a Janus kinase inhibitor, on axial symptoms in patients with active PsA and axial involvement defined by investigator assessment and PRO-based criteria from two phase 3 SELECT trials.

Methods. Patients with active PsA (≥3 swollen joints and ≥3 tender joints) and prior inadequate response or intolerance to ≥1 non-biologic (SELECT-PsA 1) or ≥1 biologic (SELECT-PsA 2) DMARD were randomly assigned to once daily oral UPA 15

Figure: Clinical Responses in Patients with Axial Involvement Defined by Investigator Assessment and PRO-Based Criteria at Week 24 from SELECT-PsA 1 and SELECT-PsA 2



ADA, adalimumab; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CI, clinically important improvement; EOW, every other week; ID, inactive disease; LDA, low disease activity; MI, major improvement; MMRM, mixed-effect model repeated measures; NRI, non-responder imputation; PBO, placebo; QD, once daily; UPA, upadacitinib

***P≤0.001, UPA 15 mg vs. PBO; #P<0.05, UPA 15mg vs. ADA; nominal P-values are presented and were not adjusted for multiple comparisons
[1]NRI analysis constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the main stratification factor of current DMARD use (yes/no) was used for binary endpoints
[2]ASDAS thresholds: ID <1.3; LDA <2.1; MI change from baseline ≥2; CI change from baseline ≥1.1
[3]MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor current DMARD use (yes/no) as fixed factors and the continuous fixed covariate of baseline measurement was used for continuous endpoints

mg or 30 mg, placebo (PBO), or every other week subcutaneous adalimumab (ADA) 40 mg (SELECT-PsA 1 only). At baseline, axial involvement in PsA was determined by investigator assessment based on the totality of clinical information, such as duration and character of back pain, age of onset, and previous imaging. In addition to investigator assessment, PRO-based criteria for axial involvement (BASDAI ≥4 and BASDAI Question 2 ≥4 at baseline) were applied for this analysis to identify patients with active disease. Efficacy in the sub-group of patients defined using both investigator assessment and PRO-based criteria was evaluated at week 24 for UPA 15 mg vs PBO and ADA (SELECT-PsA 1 only). Data were analyzed using mixed-effect model repeated measures (MMRM) or non-responder imputation (NRI), with nominal P-values shown.

Results. Based on investigator assessment alone, 31.3% (n=534/1704) of patients in SELECT-PsA 1 and 34.2% (n=219/641) in SELECT-PsA 2 were defined as having axial involvement. When both investigator assessment and PRO-based criteria were applied, 23.1% (n=393/1704) of patients in SELECT-PsA 1, or 73.6% (n=393/534) of those defined using investigator assessment alone, and 27.5% (n=176/641) in SELECT-PsA 2, or 80.4% (n=176/219) using investigator assessment alone, met the combined criteria for axial involvement. In both studies, UPA 15 mg showed significantly greater clinical responses vs PBO at week 24 across all endpoints assessed (Figure). In SELECT-PsA 1, UPA showed numerically greater responses than ADA at week 24 across all BASDAI and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) endpoints. The proportion of patients achieving ASDAS clinically important improvement (CII) at week 24 was significantly greater with UPA vs ADA based on nominal P-value.

Conclusions. Patients with active PsA and axial involvement defined by both investigator assessment and PRO-based criteria demonstrated statistically greater clinical responses related to their axial involvement with UPA 15 mg compared to PBO, and consistently numerically higher responses compared to ADA, at week 24 in the SELECT-PsA trials. Findings from this post-hoc analysis are consistent with previous data based on investigator assessment alone.

RUOLO DELLA ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA NELLA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA DELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI IN UNA COORTE TRATTATA CON APREMILAST

PO:01:20

Farina A.[2], Ariani A.[3], Parisi S.[4], Del Medico P.[5], Visalli E.[1], Molica-Colella A.B.[6], Lumetti F.[7], Caccavale R.[8], Scolieri P.[9], Andracco R.[10], Girelli F.[11], Bravi E.[12], Collina M.[13], Volpe A.[14], Ianniello A.[15], Franchina V.[16], Platè I.[17], Di Donato E.[18], Amato G.[19], Salvarani C.[20], Lucchini G.[21], De Lucia F.[19], Colella F.M.[22], Santilli D.[21], Ferrero G.[23], Marchetta A.[24], Arrigoni E.[25], Mozzani F.[21], Foti R.[19], Sandri G.[26], Bruzzese V.[27], Paroli M.[8], Fusaro E.[28], Becciolini A.[3]

[1]Rheumatology Unit, Policlinico San Marco University Hospital of Catania; [2]Internal Medicine Unit Organization Rheumatology Outpatient Clinic, Ospedale "A. Murri" FermoItaly, Fermo; [3]Internal Medicine and Rheumatology Unit Organization University Hospital of Parma, Parma, Italy, [14]Rheumatology Department Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [5]Rheumatology Outpatient Clinic, Internal Medicine Unit Organization Civitanova Marche; [6]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [7]Rheumatology Unit, Azienda USL of Modena and University Hospital, "Policlinico Di Modena", Modena; [8]Department of Biotechnology and Medical-Surgical Sciences Organization Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Latina; [9]Department of Internal Medicine, Rheumatology and Gastroenterology Organization "Nuovo Regina Margherita" Hospital, Roma; [10]Internal Medicine Unit Organization Imperia Hospital, Imperia; [11]Rheumatology Unit, Ospedale GB Morgagni – L. Pierantoni, Forlì; [12]Internal Medicine and Rheumatology Unit Address Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [13]Internal Medicine and Oncology Unit Address Ospedale Santa Maria della Scaletta, Imola; [14]Unit of Rheumatology Organization IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital Address Negrar, Verona; [15]Rheumatology Outpatient Unit Organization ASL Novara; [16]UOC Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [17]Internal Medicine and Rheumatology Unit, Piacenza; [18]Internal Medicine and Rheumatology Unit, Parma; [19]Rheumatology Unit, Policlinico San Marco University Hospital of Catania; [20]Rheumatology Unit Organization University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Modena; [21]Internal Medicine and Rheumatology Unit Organization University Hospital of Parma, Parma, Italy, [122]Internal Medicine Unit Organization University of Milano-Bicocca, Milano; [23]Unit of Diagnostic and Interventional Radiology Organization Santa Corona Hospital, Pietra Ligure; [24]Unit of Rheumatology Organization IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar Verona; [25]Internal Medicine and Rheumatology Unit Address Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [26]Rheumatology Unit Organization University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [27]Department of Internal Medicine, Rheumatology and Gastroenterology Organization "Nuovo Regina Margherita", Roma; [28]Rheumatology Department Organization Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Introduzione. L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da interessamento articolare. L'apremilast, un inibitore della PD4 è molto efficace nei pazienti con attività di malattia moderata. L'ecografia muscolo-scheletrica è uno strumento essenziale per la diagnosi, la terapia e il monitoraggio di tale patologia. Scegliere un trattamento efficace e sicuro nel tempo è un obiettivo sempre più impellente data la maggiore disponibilità di farmaci in indicazione. L'ecografia muscolo-scheletrica potrebbe essere uno strumento adatto per contribuire ad una scelta terapeutica basata sulle caratteristiche del singolo paziente con artrite psoriasica. Lo scopo di questo studio è valutare se la valutazione ecografica al basale in una coorte di pazienti con PsA trattata con apremilast abbia qualche influenza sul tasso di mantenimento del farmaco stesso.

Metodi. Sono stati selezionati tutti i pazienti affetti da PsA (secondo i criteri CASPAR) afferenti a 15 centri Reumatologici. Per ognuno sono stati raccolti dati anagrafici (età, sesso), data di esordio di malattia, abitudine tabagica, attività di malattia al basale (DAPSA), data di inizio della terapia, data di ultima assunzione di apremilast ed eventuale motivo di sospensione, presenza di rilevanti comorbidità (infezione tubercolare, HCV, HBV o neoplasia), terapia concomitante e tipo di interessamento articolare (oligo/poliarticolare). I pazienti sono stati divisi in due gruppi a seconda che avessero ricevuto o meno una valutazione ecografia al basale (rispettivamente GVE e GVC). Le differenze tra i due gruppi sono state valutate tramite test di Mann-Whitney (per variabili continue) o Chi-quadro (per variabili categoriche). Tramite analisi multivariata di Cox è stato valutato l'impatto sul tasso di mantenimento delle seguenti variabili: età, sesso, durata di malattia, presenza di rilevanti comorbidità (infezione TB, HCV, HBV o neoplasia), terapia concomitante, abitudine tabagica, valutazione ecografia basale. Una $p<0,05$ è considerata statisticamente significativa.

Risultati. Dei 350 pazienti che hanno ricevuto apremilast (M:F 198:152, età mediana 60 IQR 52-67 anni), il 40% è stato sottoposto ad ecografia. Nel GVE c'erano più soggetti con variante oligoarticolare che nel GVC (73% vs 44%, $p<0,0001$) e con attività di malattia moderata (mediana 22,9 IQR 18,2-29 vs 26,9 IQR 20,3-33,9; $p=0,0006$). Tale differenza è osservabile anche se vengono considerati solo i pazienti che non presentano rilevante comorbidità (22,1 IQR 18,1-32,6 vs 32,6 IQR 18,0-28,9; $p=0,02$). Nell'intera coorte, l'unico fattore di rischio tra quelli considerati che influenza il tasso di mantenimento è la valutazione ecografia (Rapporto di rischio 0,57 IC95% 0,35-0,95; $p=0,03$).

Conclusione. I dati suggeriscono che i soggetti, sottoposti ad una ecografia muscolo-scheletrica prima di iniziare la terapia con apremilast, abbiano avuto un vantaggio in termini di tasso di mantenimento del farmaco. Appare quindi prospettabile l'ipotesi che l'ecografia basale permetta di caratterizzare e quindi selezionare meglio i pazienti con attività moderata della PsA che possono trarre maggior beneficio da determinate terapie.

PO:02:21 - PO:02:39 SESSIONE POSTER 2:

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (2)

EFFICACY OF SECUKINUMAB IN ENTHESITIS-RELATED ARTHRITIS: RESULTS FROM A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, TREATMENT WITHDRAWAL, PHASE 3 STUDY (JUNIPERA)

PO:02:21

Salis M.[1], Ruperto N.[2], Chertok E.[3], Dehoorne J.[4], Horneff G.[5], Kallinich T.[6], Louw I.[7], Lacassagne S.[8], Lauweris B.[9], Martin N.[10], Marzan K.[11], Knibbe W.[12], Martin R.[13], Zhu X.[13], Whelan S.[14], Pricop L.[13], Martini A.[2], Lovell D.[15], Brunner H.[15]

[1]Novartis Farma S.p.A., Origgio (Va); [2]IRCCS G. Gaslini, Pediatria II, Genova; [3]Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation; [4]University Hospital, Gent, Belgium; [5]Asklepios Kinderklinic Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany; [6]BCSE-Berliner Centrum fur Seltene Erkrankungen, Berlin, Germany; [7]Panorama Medical Center, Western Cape, South Africa; [8]Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; [9]Universitè Catholique de Louvain, Louvain La Neuve, Belgium; [10]Yorkhill Hospital, Glasgow, United Kingdom; [11]Children's Hospital, Los Angeles, United States of America; [12]St Lukes Intermountain Research Center, Boise, United States of America; [13]Novartis Pharma Corp., East Hanover, United States of America; [14]Novartis Ireland, Dublin, Ireland; [15]Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, United States of America

Background. Enthesitis-related Arthritis (ERA) is a category of juvenile idiopathic arthritis (JIA) characterised by heterogeneous and insidious manifestations comprising axial and/or peripheral arthritis, and enthesitis. Secukinumab (SEC) demonstrated efficacy and safety in both ERA and juvenile psoriatic arthritis (JPsA) in the JUNIPERA trial.

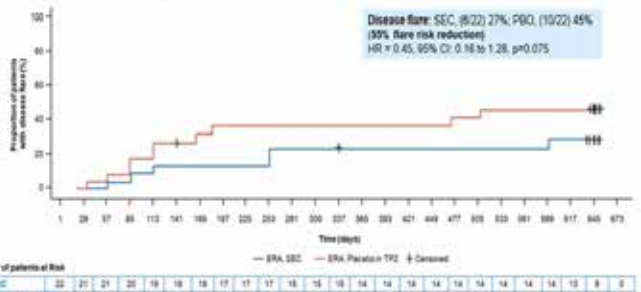
Objectives and Methods. To evaluate the rate of flare risk reduction and efficacy of SEC on axial and peripheral manifestations in patients (pts) with active ERA.

ERA pts (2 to <18 years of age) with active disease (both ≥3 active joints and ≥1 active enthesitis site) were included. In the open-label (OL) treatment-period (TP)1, s.c. SEC (75/150 mg in pts <50/ ≥50 kg) was administered at baseline (BL), and at Week (Wk) 1–4, 8 and 12. Pts who achieved at least JIA-ACR30 response at Wk 12 were randomised into the double-blinded TP2 to continue SEC or placebo (PBO) every 4 wk until a disease flare, or up to Wk 100. The primary endpoint was time to flare in ERA and JPsA pts. The juvenile spondyloarthritis disease activity Index (JSpADA) is a disease activity assessment tool that contains 8 items to measure axial and peripheral disease activity. Evaluation of axial and peripheral manifestations at the end of TP1 and TP2 in pts who experienced these symptoms at BL included modified Schober test (lumbar flexion), inflammatory back pain, FABER (Flexion, ABduction, External Rotation) test, JIA-ACR responses, Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27, and resolution of enthesitis and dactylitis for peripheral disease. These outcomes were also used to assess JIA disease course at the end of TP2.

Results. A total of 52/86 (60.5%) pts with ERA were enrolled in the OL period TP1 (mean age, 13.7 years; male, 78.8%). In total, 51/52 (98.1%) pts completed TP1 and 41/44 (93.2%) completed TP2. At BL, mean JADAS-27 was 14.8, mean JSpADA index was 3.9, mean enthesitis and dactylitis counts were 2.7 and 0.4, respectively, mean number of active joints was 6.2 and of mean joints with limited range of motion 4.9. The relative risk reduction of experiencing a disease flare in TP2 was 55% (HR 0.45, 95% CI: 0.16–1.28, p=0.075) in ERA pts (Figure). The overall axial and peripheral disease symptoms improved over time and are presented in the table. At the end of TP1, 84.6% (44/52) of pts achieved JIA-ACR 30 and 65.4% (34/52) achieved JIA-ACR 70. Clinically relevant reduction of functional ability as assessed by Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) also occurred (see table).

Conclusion. In pts with ERA, SEC demonstrated longer time to disease flare vs PBO and exhibited rapid and sustained improvement of axial and peripheral manifestations up to Wk 104.

Figure. Time to disease flare in patients with ERA in TP2



SEC, all patients who did not take any placebo. Placebo in TP2, all patients who took placebo in TP2 and SEC in other periods. Day 1, Date of randomization. Disease flare was derived relative to the end of TP1 (Week 12 visit). Patients who did not experience a disease flare in TP2, were censored at the date of their last non-missing flare evaluation in TP2.
Patients across patients in TP2 who did not have flare and were not censored before or at the start of the specified day.
ERA, enthesitis-related arthritis; HR, hazard ratio; SEC, secukinumab; TP, treatment period.

Table. Resolution of axial and peripheral disease symptoms and JIA ACR responses at the end of TP1 and 2

Clinical response, mean (SD) change from BL (unless otherwise stated)	TP1.Wk 12	End of TP2*	
	SEC (N=52)	SEC (N=22)	PBO (N=22)
JSpADA index	-2.4 (1.7)	-2.7 (1.7)	-2.3 (2.1)
JSpADA Schober, %	58.3	100.0	100.0
Inflammatory back pain, %	77.8	100.0	50.0
FABER test, %	52.6	100.0	83.3
Clinical sacroiliitis, %	53.3	100.0	50.0
Enthesitis	-2.2 (1.9)	-2.5 (2.1)	-1.3 (1.8)
Dactylitis	-0.2 (0.8)	-0.2 (1)	-0.1 (0.4)
JIA ACR30, %	84.6	90.9	68.2
JIA ACR50, %	78.8	81.8	68.2
JIA ACR70, %	65.4	68.2	54.5
JIA ACR90, %	32.7	45.5	50.0
JIA ACR100, %	26.9	36.4	45.5
Inactive disease, %	38.5	50.0	50.0
CHAQ	-0.5 (0.5)	-0.6 (0.7)	-0.4 (0.5)
CRP, median (SD) change from BL	-1.8 (38.7)	-5.8 (38.3)	0 (35.9)
JADAS 27	-9.6 (7.5)	-11.0 (8.9)	-7.6 (8.9)
Resolution of enthesitis*, %	72.3	78.6	83.3
Resolution of dactylitis*, %	50	66.7	0

*End of TP2 is based on individual pts' last visit at TP2. *At BL, in TP1, enthesitis (n= 46); dactylitis (n=5). In TP2, no. of pts who had presence at BL and showed complete resolution at the end of TP2: enthesitis, SEC 14, PBO 10; dactylitis, SEC 3, PBO, 0. CRP, C-reactive protein

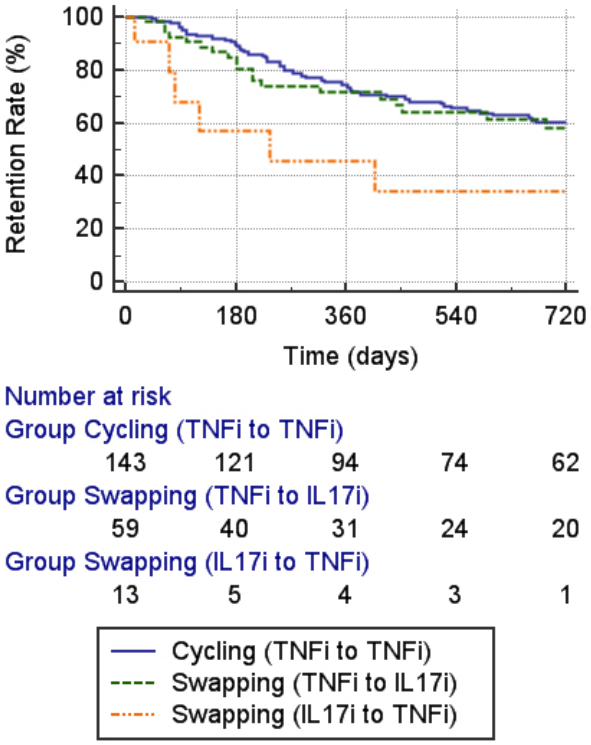
CYCLING VS SWAPPING TRA TNFI E IL17I NELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

PO:02:22

Lumetti F. [4], Coccolini C. [1], Ariani A. [2], Gavioli L. [3], Salvarani C. [5], Sandri G. [3]
[1]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Rheumatology Unit Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; [3]Rheumatology Unit AOU Policlinico di Modena; [4]Rheumatology Unit, Azienda USL di Modena e AOU Policlinico di Modena; [5]Rheumatology Unit AOU Policlinico di Modena

Scopo del Lavoro. Negli ultimi anni la terapia dell'artrite psoriasica (PsA) è stata notevolmente implementata attraverso l'introduzione di un numero considerevole di farmaci biologici con diversi meccanismi d'azione (MoA). Nella pratica clinica le terapie maggiormente prescritte sono gli inibitori del TNFα (TNFi) e dell'IL-17 (IL17i). Attualmente l'interesse della comunità scientifica èconcentrata sulla definizione delle strategie terapeutiche da attuare dopo il fallimento di un primo farmaco biologico. In particolare, ci si chiede se sia preferibile attuare una terapia sequenziale (cycling) da TNFi ad altro TNFi, oppure un cambio del meccanismo di azione (swapping) come ad esempio da TNFi a IL17i o viceversa.
Obiettivo principale dello studio è stato quello di identificare quale tra queste due strategie (cycling vs swapping), determini i migliori risultati in termini di tasso di mantenimento.
Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo monocentrico, sono stati reclutati pazienti con PsA in terapia con TNFi o IL17i. Le prescrizioni sono state suddivise in gruppo cycling (CG), gruppo swap da TNFi a IL17i (SG1), gruppo swap da IL17i a TNFi (SG2) e gruppo in prima linea terapeutica (1LG). Per descrivere e confrontare i tassi di mantenimento delle terapie, sono stati applicati il metodo di Kaplan-Meier e il modello di regressione di Cox; valori con P<0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. Nello studio sono stati inclusi complessivamente 176 pazienti, 55.7% femmine e 44.3% maschi. La maggior parte è stato trattato in prima linea con TNFi (80.7%) e solo il 16.5% con IL17i. Il tasso di mantenimento a 2 anni dei tre gruppi CG, SG1 e SG2 è stato rispettivamente del 60%, 58% e 34% (p=0.09) (Fig. 1). L'analisi di Cox ha evidenziato un miglior tasso di mantenimento attuando la strategia SG (da TNFi a IL17i) (Hazard Ratio 0.56; 95% Intervallo di Confidenza 0.35-0.89; p=0.02). Inoltre, sono stati individuati altri fattori che influenzano il tasso di mantenimento: l'età dei pazienti (HR 0.987; CI 0.977-0.997; p=0.01), il DAPSA (HR 1.11; CI 1.09-1.12; p<0.0001), la concomitante terapia con steroidi (HR 1.67; CI 1.21-2.30; p=0.002) o con DMARDs tradizionali (HR 0.73; CI 0.55-0.97; p=0.03) e l'anno di prescrizione (HR 1.13; CI 1.09-1.19; p<0.001).
Conclusioni. I risultati dello studio evidenziano che non esistono sostanziali differenze tra le due strategie terapeutiche (cycling o swapping) in termini di tasso di mantenimento a due anni.
Tuttavia, considerando gli altri fattori (attività di malattia, trattamento con DMARDs o con steroidi, età dei pazienti, anno di prescrizione), andrebbe preferita la strategia di swapping, da TNFi a IL17i, perché associata a miglior tasso di mantenimento.



ULTRASOUND GUIDED CORTICOSTEROIDS SACROILIAC JOINT INJECTIONS (SIJIS) IN MANAGEMENT OF ACTIVE SACROILIITIS.

PO:02:23

Al Khayyat S.G., Fogliame G., Barbagli S., Conticini E., Fabbroni M., D'Alessandro R., Vitale A., Gentileschi S., Bardelli M., Baldi C., Berlengiero V., Falsetti P., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia AOUS, Siena

Aim. Inflammatory involvement of the sacroiliac joints (SIJs) represents the radiological hallmark of Axial Spondyloarthritis (AxSpa) and clinically manifests as inflammatory low back pain associated with morning stiffness (MS). Active sacroiliitis impairs patients' quality of life and often the combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and biological Disease Modifying Drugs (bDMARDs) proves inadequate in achieving disease remission. Moreover, some patients may be ineligible to immunosuppressive therapy due to active infections or neoplastic disorders. In this context, we conducted a study aimed at pointing out the efficacy of corticosteroids sacroiliac joint injection (SIJI) in the treatment of active sacroiliitis.

Materials and Methods. We consecutively enrolled patients affected with active sacroiliitis confirmed via magnetic resonance imaging (MRI) and treated with a SIJI of 40 mg of triamcinolone acetonide with ultrasound (US) guidance (convex array 1-8Mhz). After SIJI we evaluated visuo-analogic pain scale (VAS) and MS modifications at twenty-four and forty-eight hours, at the first, second and fourth week, then every month until a follow-up of 6 months. As control group we selected consecutive AxSpA patients starting a bDMARD. Statistical analysis was carried out with Saphiro's, Kruskal-Wallis, Wilcoxon's and Dunn's tests to check normality and highlight differences among tested variables. Each patient signed informed consent before enrollment.

Results. We enrolled 26 patients (mean age 55±14 years, 25 Females/1 Male, >95% treated with NSAIDs, 46% in bDMARD; disease duration 43±98 months), for a total of 47 treated joints. We detected a reduction of 48 % in VAS pain 24 hours after the procedure, moreover, we observed a statistically significant reduction ($p<0,0001$) of VAS pain between baseline and every subsequent follow-up visit (Fig. 1). Conversely, a significant difference in VAS pain in the control group was observed starting from week-12 when compared to baseline (Fig. 2). MS displayed a significant reduction after two weeks from SIJI, while in the control group the first significant change of MS was detected after 12 weeks from treatment start (Fig. 3 and 4). Efficacy of infiltrative therapy lasted up to six months displaying a persistent VAS pain as well as MS reduction (-33% and -54%, respectively) compared to baseline. No adverse events related to SIJI or bDMARDs treatment were reported.

Conclusions. US-guided SIJI represents a safe and effective technique for patients with active sacroiliitis ineligible to biologic treatment or unsatisfactory disease control despite therapy. Furthermore, SIJIs may accelerate clinical improvement in those already treated with bDMARDs in order to achieve a more rapid and lasting relief from inflammatory symptoms.

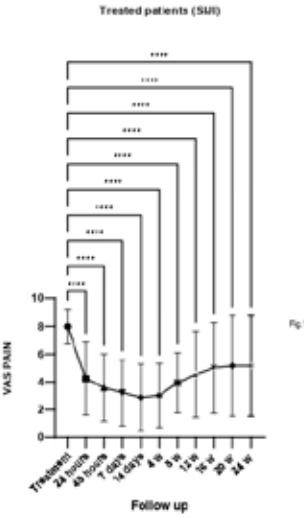


Fig.1

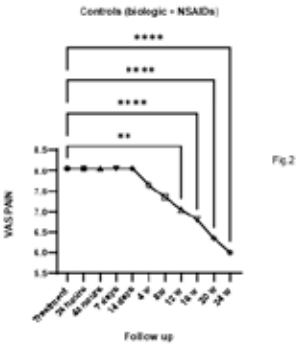


Fig.2

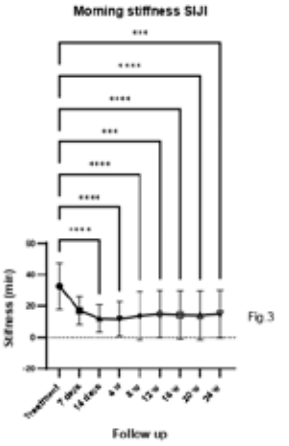


Fig.3

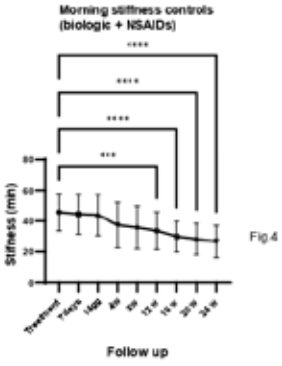


Fig.4

THE ROLE OF CIRCULATING CXCL13 AS A POTENTIAL DIAGNOSTIC MARKER IN SERONEGATIVE ARTHRITIS.

PO:02:24

Piantoni S., Angeli F., Regola F., Valtellini L., Franceschini F., Airò P.
Rheumatology and Clinical immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia, Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia

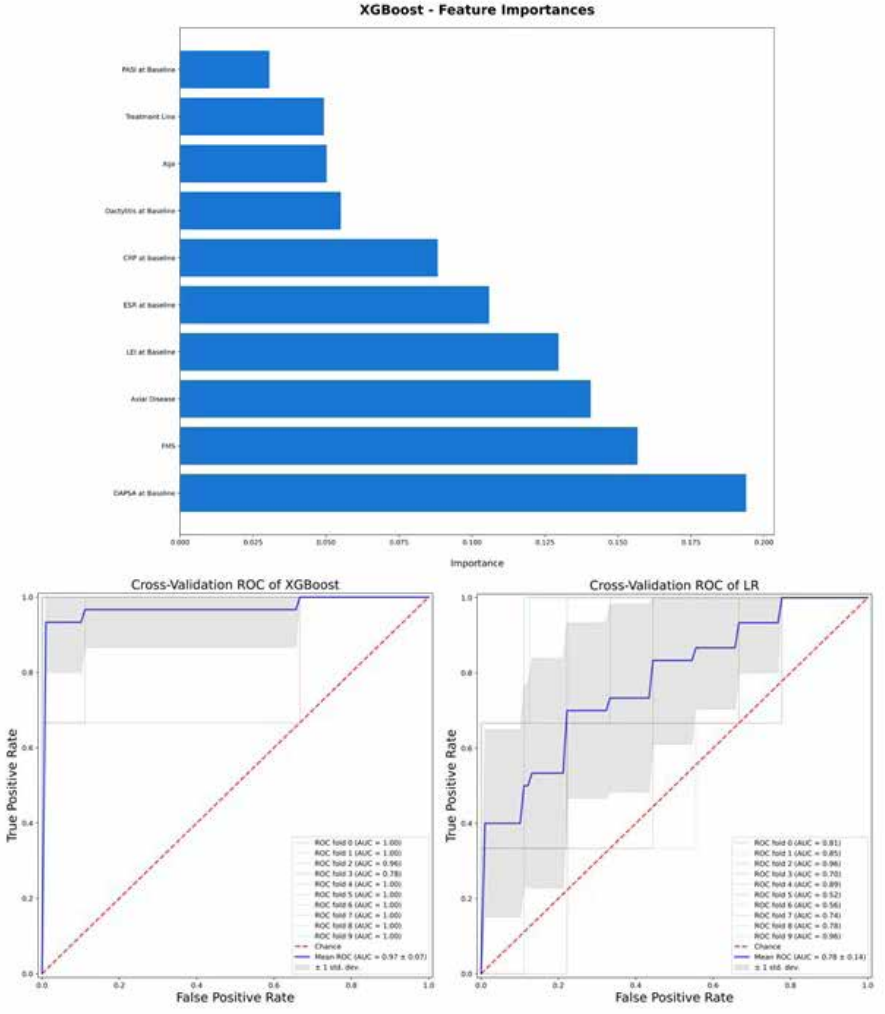
Background and Objectives. The finding of circulating biomarkers in the field of chronic arthritis is still an unmet need, especially for the subgroup of seronegative arthritis [e.g., negative for anti-citrullinated peptides autoantibodies (ACPA) and/or rheumatoid factors (RF). In fact, in this clinical subset, there is a lack of soluble molecules which could help for a diagnostic or prognostic purpose, and the differential diagnosis between psoriatic arthritis (PsA) and seronegative rheumatoid arthritis (RA) may still be a challenge. C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) is one of the most promising biomarkers identified, because of its association with active synovitis (Bechman et al. BMC Rheumatology 2020) and with a poor prognosis in RA (Bugatti et al. Rheumatology 2014), although there are still inadequate results to justify its routine use. No data are available of the determination of CXCL13 serum levels in PsA. The aim of this study was to analyse CXCL13 serum levels in a cohort of PsA patients with a history of peripheral involvement in comparison with RA.
Methods. Cross sectional analysis of consecutive patients with peripheral PsA [n:81; male/female=44/37; median age (25°-75° percentile) =54 (46-62) years; 28-joint Disease Activity Score-C Reactive Protein (CRP-DAS28) =1.9 (1.6-2.5); active psoriasis =43%; DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) score =8 (3-14) and RA [n:143; male/female =30/113; age =62 (50-70) years; seropositive =67%; CRP-DAS28 =2.1 (1.5-2.8) was performed. 100 sex and age-matched healthy controls (HC) were enrolled. CXCL13 serum levels were assessed through commercial ELISA test (R&D).
Results. CXCL13 serum levels were higher in all the subgroups of patients [PsA: 50.9 (34.5-80.2) pg/mL, $p<0.01$; RA: 77.2 (52.9-107.7) pg/mL, $p<0.01$; RA ACPA+: 77.7 (55.9-110.7) pg/mL, $p<0.01$; RA ACPA-: 69.5 (49.3-104) pg/mL, $p<0.01$ than in HC (22.3 (17.7-33.8) pg/mL). No significant differences were found among RA patients according with their seropositivity ($p=0.378$). CXCL13 serum levels were lower in PsA patients than in RA patients, independently from their seropositivity [vs RA ACPA+, $p<0.01$; vs RA ACPA-, $p=0.012$. CXCL13 serum levels were positively correlated with CRP in PsA patients ($r=0.30$; $p=0.008$), but not with DAPSA score.
Conclusion. These results confirm the value of CXCL13 as a biomarker in the field of chronic arthritis. Its higher levels in seronegative RA than in PsA suggests its possible value in the differential diagnosis of these two subsets of arthritis.

A MACHINE LEARNING APPROACH TO PREDICT REMISSION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS ON TREATMENT WITH SECUKINUMAB

PO:02:25

Morrone M., Venerito V., Abbruzzese A., Colella S., Lopalco G., Iannone F.
Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

Background. Psoriatic Arthritis (PsA) is a multifactorial disease, and predicting remission is challenging. Machine learning (ML) is a promising tool for building multi-parametric models to predict clinical outcomes. We aimed at developing a ML algorithm to predict the probability of remission in PsA patients on treatment with Secukinumab (SEC).
Methods. PsA patients undergoing SEC treatment between September 2017 and September 2020 were retrospectively analyzed. At baseline and 12-month follow-up, we retrieved demographic and clinical characteristics, including Body Mass Index (BMI), disease phenotypes, Disease Activity in PsA (DAPSA), Leeds Enthesitis Index (LEI) and presence/absence of comorbidities, including fibromyalgia and metabolic syndrome. Two random feature elimination wrappers, based on an eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) and Logistic Regression (LR), were trained and validated with 10-fold cross-validation for predicting 12-month DAPSA remission with an attribute core set with the least number of predictors. The performance of each algorithm was assessed in terms of accuracy, precision, recall and area under receiver operating characteristic curve (AUROC).
Results. One-hundred-nineteen patients were selected. At 12 months, 20 out of 119 patients (25.21%) achieved DAPSA remission. Accuracy and AUROC of XGBoost was of 0.97±0.06 and 0.97±0.07, overtaking LR (accuracy 0.73±0.09, AUROC 0.78±0.14). Baseline DAPSA, fibromyalgia and axial disease were the most important attributes for the algorithm and were negatively associated with 12-month DAPSA remission.
Conclusions. A ML approach may identify SEC good responders. Patients with a high disease burden and axial disease with comorbid fibromyalgia seem challenging to treat.



PROPOSTA DI UNO SCORE MORFOLOGICO ECOGRAFICO DEL RIMODELLAMENTO CORTICO-ENTESALE NELLA FASE SUBCLINICA DELL'ARTRITE PSORIASICA: IL CERTUS (CORTICO-ENTHESEAL REMODELING TUSCANY ULTRASONOGRAPHIC SCORE).

PO:02:26

Falsetti P.[1], Baldi C.[1], Conticini E.[1], Al Khayyat S.G.[1], D'Alessandro R.[1], Bardelli M.[1], Gentileschi S.[1], D'Alessandro M.[2], Trovato E.[3], Cantarini L.[1], Rubegni P.[3], Frediani B.[1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università di Siena; [2]U.O.C. Malattie Respiratorie, Università di Siena; [3]U.O.C. Dermatologia, Università di Siena

Scopo del Lavoro. La transizione da psoriasi cutanea (PsO) ad artrite Psoriasica (PsA) attraversa una fase subclinica in cui pazienti psoriasici asintomatici sviluppano una entesopatia rilevabile da esami di imaging come l'ecografia Power Doppler (PDUS). Gli scores entesitici PDUS presentano tuttavia una limitata specificità, per la dipendenza da fattori quali età, sovrappeso, dismetabolismo. Abbiamo quindi proposto uno score morfologico del rimodellamento cortico-entesale valutandone la performance nella diagnosi di entesopatia PsA-correlata subclinica in PsO.

Materiali e Metodi. 72 pazienti consecutivi affetti da PsO, valutati in Ambulatorio Dermatologico Psoriasi, senza evidenza clinica di sinovite o entesite (criteri CASPAR negativi), sono stati sottoposti a PDUS (sonde lineari 4-15/8-24 MHz, MyLab X8 eXP Esaote) di mani, gomiti, ginocchia e talloni, ricercando entesopatia, tenosinovite, e sinovite subcliniche. Dai dati ecografici sono stati calcolati vari scores (BUSES, DACTOS, conta entesiti, conta sinoviti), correlandoli con le caratteristiche cliniche ed antropometriche. Il rimodellamento entesale è stato stadiato con un nuovo score US morfologico denominato CERTUS (Cortico-Entheseal Remodeling Tuscany Ultrasonographic Score) (punteggio 0-3 per singola entesi, con 0=profilo regolare, 1=entesofita singolo distale (entro terzo distale entesale), liscio, non erosività, 2=entesofitosi multipla, anche grossolana, estesa al terzo medio del footprint entesale, non erosività, 3=entesofitosi multipla, fine o grossolana, estesa al terzo medio entesale, ed erosività entesale [non bursitica, sommando tutti i valori ottenuti dalle 16 entesi studiate dal BUSES: epicondili, entesi quadricipitale e rotuleo, entesi calcaneari, con range 0-36). È stata calcolata la AUROC di CERTUS confrontandola con quella di BUSES, considerando gold standard diagnostico la successiva diagnosi reumatologica di PsA (anche subclinica) sec. criteri CASPAR.

Risultati. Al follow-up Reumatologico-Dermatologico 30/72 ottenevano diagnosi di PsA (anche subclinica). I pazienti PsA avevano maggiore BMI (27.8 vs 25.2, p=0.03), età più avanzata (58.9 vs 47.7, p=0.002), e medie significativamente maggiori di LEI (0.76 vs 0.14, p=0.001), BUSES (24.9 vs 3.6, p<0.001), entesiti (5.6 vs 0.6, P<0.001), somma entesofiti (6.8 vs 2.9, p<0.001), DACTOS (2.7 vs 0.9, p=0.016) oltreché di CERTUS (10.9 vs 3.2, p<0.001) al Welch's T-test, rispetto ai PsO. Lo score CERTUS correlava in Spearman con il BMI (p=0.005), sindrome metabolica (p=0.041), età (p<0.001) ed osteofitosi alle IFD (p<0.001). L'analisi ROC (ricercando >90% di specificità diagnostica) evidenziava AUROC-CERTUS di 0.814 con cut-off 9 (sens.0.517, spec.0.902, acc.0.746), e AUROC-BUSES 0.902 con cut-off 7 (sens.0.867, spec.0.805, acc.0.831).

Conclusioni. Lo score morfologico US del rimodellamento cortico-entesale aumenta la specificità dell'item entesofitosi, pesando in maniera diversa gli aspetti biomeccanico/dismetabolici e potrebbe essere utilizzato in assenza di rilevante attività entesitica (ipervascolarità), scarsamente prevalente nelle fasi subcliniche, oltrechè per monitorare l'evoluzione del danno cronico entesale.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ATTRAVERSO L'APPLICAZIONE DELLO PSAID-12 IN UN SETTING DI REAL-LIFE

PO:02:27

Orefice V., Ceccarelli F., Natalucci F., Pirone C., Garufi C., Truglia S., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
Arthritis Center, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. Nell'arco degli ultimi decenni la valutazione degli outcome terapeutici nelle malattie reumatiche si è profondamente modificata, muovendosi sempre di più verso l'inclusione della prospettiva del paziente. A tal proposito l'EULAR ha recentemente suggerito l'impiego dello PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), questionario specifico per i pazienti affetti da artrite psoriasica (AP), patologia che presenta una grande complessità fenotipica che influisce profondamente sulla qualità della vita (QoL). Ad oggi, sono presenti pochi dati volti ad analizzare l'applicazione di questo indice in un contesto di real life. Scopo del presente studio, pertanto, è stato quello di valutare la QoL in una coorte di pazienti affetti da AP attraverso l'utilizzo dello PsAID-12.

Materiali e Metodi. Nel presente studio sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da AP (criteri CASPAR 2006). Al momento della visita, sono stati registrati dati demografici, manifestazioni di malattia, dati di laboratorio, comorbidità e terapie farmacologiche e sono stati misurati i seguenti indici clinimetrici: Patient Global Assessment (PtGA), Physician Global Assessment (PhGA), DAPSA, LEI, PASI, e ASDAS. La QoL è stata valutata attraverso la somministrazione del questionario PsAID-12.

Risultati. La presente analisi ha incluso 101 pazienti [F/M 57/44; età mediana 57 anni (IQR 16); durata mediana di malattia 108 mesi (IQR 126). La maggior parte dei pazienti della nostra coorte presentava un subset poliarticolare (78.2%) e il

Figura 1. Correlazione tra il questionario PsAID e DAPSA (**A**), numero di articolazione dolenti (**B**), patient global assessment (PtGA) (**C**), physician global assessment (PhGA) (**D**)

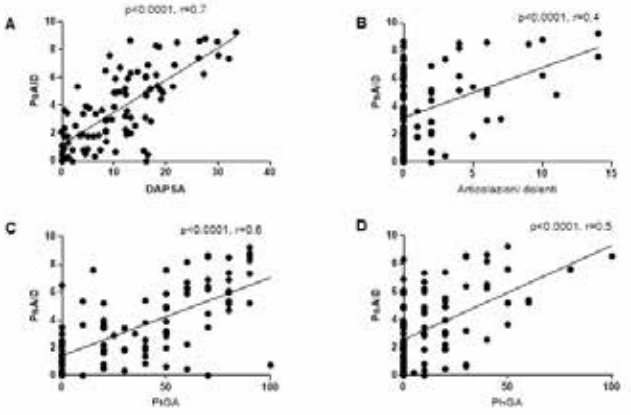


Figura 2. Rappresentazione grafica dei domini del questionario PsAID nei pazienti con AP con e senza FM (**A**) e nel sesso femminile e maschile (F vs M) (**B**)

	FM (N=33)	No-FM (N=68)	P
Dolore	6	4	<0.0001
Astenia	7	3	<0.0001
Problemi cutanei	4	2	<0.0001
Lavoro e/o tempo libero	7	2	<0.0001
Capacità funzionale	7	2	<0.0001
Sensazione di disagio	6	2	<0.0001
Sonno	8	4	<0.0001
Fatiaa da soio	6	1	<0.0001
Ansia	7	2	<0.0001
Imbarazzo/vergogna	0	0	Ns
Partecipazione sociale	0	0	<0.0001
Depressione	7	0	<0.0001

	F (N=57)	M (N=44)	P
Dolore	6	4	0,007
Astenia	5	3	0,04
Problemi cutanei	1	2	Ns
Lavoro e/o tempo libero	3	2	Ns
Capacità funzionale	4	2,5	Ns
Sensazione di disagio	6	3	Ns
Sonno	6	3	0,01
Fatiaa da soio	5	1	0,04
Ansia	3	3	Ns
Imbarazzo/vergogna	0	0	Ns
Partecipazione sociale	0	1	Ns
Depressione	1	0	ns

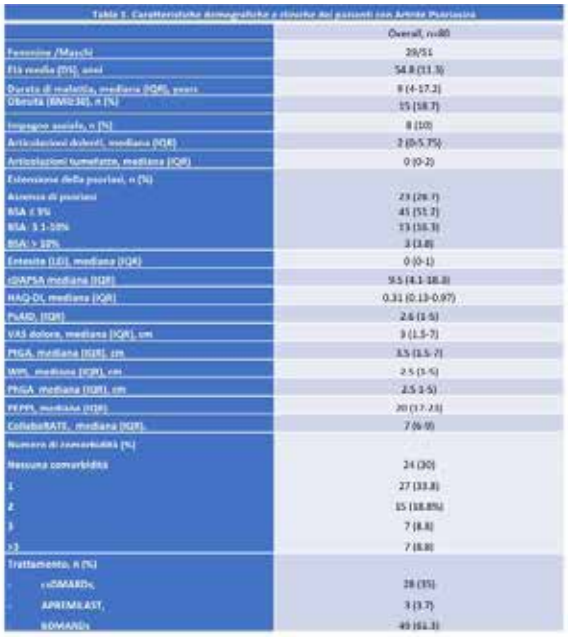
32.7% aveva una coesistente diagnosi di fibromialgia (criteri ACR 1990). Al momento della visita, 19 pazienti presentavano interessamento cutaneo (PASI mediano 0.7, IQR 1.9).
Lo PsAID totale mediano nella nostra coorte risultava pari a 3.45 (IQR 4.1); i domini relativi al dolore e ai disturbi del sonno risultavano essere quelli maggiormente compromessi. Dal confronto con gli indici clinimetrici abbiamo osservato una correlazione positiva con: DAPSA ($p<0.0001$ $r=0.7$); PtGA ($p<0.0001$ $r=0.6$); PhGA ($p<0.0001$ $r=0.5$) e numero di articolazioni dolenti (AD) ($p<0.0001$, $r=0.4$) (Figura 1). Inoltre, il sesso femminile e una diagnosi di fibromialgia si associavano a valori mediani di PsAID più elevati (F vs M $p=0.04$; FM vs no-FM $p<0.0001$. Figura 2).
Infine, considerando l'impegno cutaneo, abbiamo osservato una correlazione positiva tra il numero di unghie affette da onicopatia e lo PsAID totale ($p=0.04$ $r=0.2$), e tra i valori di PASI e il dominio cutaneo dello PsAID ($p<0.0001$, $r=0.7$).
Conclusioni. I risultati del nostro studio evidenziano come, in un setting di real life, lo PsAID sia uno strumento valido ed affidabile per la valutazione della QoL nei pazienti affetti da AP. Dai nostri dati emerge come, non solo l'attività della malattia articolare, ma anche l'impegno cutaneo, soprattutto se associato ad onicopatia, sia in grado di influenzare negativamente la QoL. In considerazione della complessità fenotipica della AP, pertanto, l'utilizzo dello PsAID andrebbe implementato nella valutazione globale del paziente, considerando fattori confondenti quali la fibromialgia.

VALUTAZIONE DEL RAPPORTO MEDICO PAZIENTE NELL'ARTRITE PSORIASICA. ANALISI DEI QUESTIONARI PEPPI E COLLABORATE ED ASSOCIAZIONI CON LE CARATTERISTICHE CLINICHE E L'ATTIVITÀ DI MALATTIA

PO:02:28

Perrotta F.M. [1], Scriffignano S. [2], Delle Sedie A. [3], D'Angelo S. [4], Scrivo R. [5], Lubrano di Scorpaniello E. [1]
[1]Università degli Studi del Molise, Campobasso; [2]Università degli studi della Campania, Caserta; [3]Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; [4]Rheumatology Department of Lucania, Potenza; [5]Sapienza-Università di Roma

Scopo del Lavoro. Uno dei principi generali nella gestione dell'artrite psoriasica (AP) è il processo decisionale condiviso tra medici e pazienti.
Lo scopo di questo studio è quello di valutare, in generale, la percezione del rapporto medico-paziente in un gruppo di pazienti con AP, utilizzando due questionari: gli strumenti PEPPI e CollaboRATE. Inoltre, abbiamo valutato i possibili fattori clinici associati a una riduzione della qualità del rapporto medico-paziente.
Materiali e Metodi. Si tratta di uno studio multicentrico trasversale. Sono stati arruolati pazienti con AP che soddisfacevano i criteri CASPAR e che si rivolgevano ai nostri ambulatori per la valutazione di routine.
Per ogni paziente sono stati raccolti i principali dati demografici, le comorbidità associate e i dati clinici, che comprendevano la valutazione dell'attività di malattia attraverso il cDAPSA, della funzione articolare (HAQ), della qualità della vita (EQ-5), dell'impatto della malattia (PsAID), oltre alla valutazione del dolore articolare e della attività di malattia percepita su VAS (PtGA) e del dolore extra-articolare (WPI). I questionari PEPPI e CollaboRATE sono stati utilizzati, rispettivamente, per valutare la percezione del paziente della relazione medico-paziente e il processo decisionale condiviso. Questi due questionari sono stati somministrati, in forma anonima, dopo l'esame clinico di routine in una stanza separata.
Risultati. Un totale di 80 pazienti con AP sono stati arruolati per lo studio. La tabella I mostra le principali caratteristiche cliniche del gruppo di pazienti con AP. Nel complesso, i nostri pazienti hanno mostrato un buon senso personale di efficacia nell'ottenere l'assistenza sanitaria necessaria, con valori mediani (IQR) relativamente elevati di PEPPI (20; 16-23) con range di valori compresi tra 0-25, ove valori più elevati indicano una maggiore percezione dell'efficacia) e un buon processo decisionale condiviso dal punto di vista del paziente, con valori mediani elevati (IQR) del questionario CollaboRATE (7; 6-9) (range di valori 0-9, ove valori più alti indicano un buon processo decisionale). Tuttavia, alcuni pazienti hanno mostrato punteggi più bassi. I punteggi CollaboRATE e PEPPI hanno mostrato una correlazione inversa statisticamente significativa con diverse variabili cliniche come la durata della malattia, LEI, PsAID, HAQ, dolore su VAS, PtGA e cDAPSA (Tabella II). Inoltre, i pazienti senza psoriasi o con un body surface area <3% hanno mostrato punteggi significativamente più alti di PEPPI e CollaboRATE. Risultati simili sono stati osservati per i pazienti con un basso impatto della malattia e una migliore funzione o qualità della vita.
La presenza di comorbidità non sembra essere correlata a valori più bassi di PEPPI e CollaboRATE, e non sono state riscontrate correlazioni significative tra il WPI ed entrambi i questionari.
Conclusioni. In questo studio, alcuni dei pazienti con PsA sembravano essere a rischio di comunicazione non ottimale con il proprio medico, che ha dimostrato di essere correlata principalmente con una maggiore attività ed impatto della malattia.



Overall, n=80	
Femmine /Maschi	39/51
Età media (DS), anni	54.8 (11.3)
Durata di malattia, mediana (IQR), years	8 (4-17.2)
Obesità (BMI≥30), n (%)	15 (18.7)
Impegno sociale, n (%)	8 (10)
Articolazioni dolenti, mediana (IQR)	2 (0-5.75)
Articolazioni tumefatte, mediana (IQR)	0 (0-2)
Estensione della psoriasi, n (%)	
Assenza di psoriasi	23 (28.7)
BSA ≤ 3%	45 (51.2)
BSA: 3 1-10%	13 (16.3)
BSA: > 10%	3 (3.8)
Entesite (LEI), mediana (IQR)	0 (0-1)
cDAPSA mediana (IQR)	9.5 (4.1-18.3)
HAQ-DI, mediana (IQR)	0.31 (0.13-0.97)
PsAID, (IQR)	2.6 (1-5)
VAS dolore, mediana (IQR), cm	3 (1.5-7)
PtGA, mediana (IQR), cm	3.5 (1.5-7)
WPI, mediana (IQR), cm	2.5 (1-5)
PhGA mediana (IQR), cm	2.5 (1-5)
PEPPI, mediana (IQR)	20 (17-23)
CollaboRATE, mediana (IQR)	7 (6-9)
Numero di comorbidità (%)	
Nessuna comorbidità	24 (30)
1	27 (33.8)
2	15 (18.8%)
3	7 (8.8)
>3	7 (8.8)
Trattamento, n (%)	
- csDMARDs,	28 (35)
- APREMILAST,	3 (3.7)
- bDMARDs	49 (61.3)

Tabella I: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con Artrite Psoriasica.

Correlazioni							
		PtGA	VAS dolore	PtGA	cDAPSA	LEI	n. di comorbidità
PEPPI	Correlation Coefficient (Spearman rho)	-0.027	-0.339*	-0.332*	-0.4*	-0.472*	0.091
	P value (2-tailed)	0.810	0.002	0.003	0.001	<0.001	0.423
CollaboRATE	Correlation Coefficient (Spearman rho)	0.001	-0.249*	-0.32*	-0.32	0.38*	-0.137
	P value (2-tailed)	0.993	0.028	0.004	0.002	<0.001	0.227
Correlazioni							
		HAQ-DI	PsAID	WPI	EQ-5	ESR	Durata di malattia
PEPPI	Correlation Coefficient (Spearman rho)	-0.423*	-0.338*	-0.302*	-0.203	0.015	0.230*
	P value (2-tailed)	<0.001	0.002	0.007	0.071	0.896	0.043
CollaboRATE	Correlation Coefficient (Spearman rho)	-0.378*	-0.280*	-0.252*	-0.104	-0.094	-0.061
	P value (2-tailed)	<0.001	0.012	0.025	0.360	0.412	0.596

Tabella II: Correlazione (Spearman rho) tra i punteggi PEPPI e CollaboRATE con i diversi indici demografici e clinici di attività di malattia, funzione articolare, qualità della vita e impatto della malattia.

*P<0.05
DS: deviazione standard; IQR: range interquartile; BSA: body surface area; PhGA: attività di malattia percepita dal medico; PtGA: attività di malattia percepita dal paziente; cDAPSA: clinical Disease Activity index for PSoriatic Arthritis; LEI: Leeds Enthesitis Index; HAQ-DI; PsAID: Psoriatic Arthritis Impact of Disease; WPI: widespread pain index; DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs.

EFFICACIA DI IXEKIZUMAB NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNA INDAGINE REAL-WORLD EUROPEA

PO:02:29

Tillett W. [1], Navarro-Compán V. [2], Booth N. [3], Holzkämper T. [4], Hill J. [4], Lubrano di Scorpaniello E. [5], Treuer T. [4], Galetta R. [6]
[1]Department of Rheumatology, Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, United Kingdom; [2]University Hospital La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain; [3]Adelphi Real World, Bollington, United Kingdom; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [5]Academic Rheumatology Unit, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso; [6]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Sono disponibili pochi dati real-world (RW) per l'antagonista dell'IL-17A ixekizumab (Ixe), un farmaco per l'artrite psoriasica approvato nell'UE nel Febbraio 2018. L'obiettivo era descrivere i risultati RW nei pazienti (pts) PsA trattati con Ixe.

Metodi. Studio trasversale, osservazionale, , nei pts PsA trattati con Ixe nell'Adelphi PsA Plus Program (FR, DE, ES & UK) nel 2020. I reumatologi hanno reclutato i primi 6 pts consecutivi trattati con Ixe e hanno raccolto i dati demografici, le manifestazioni della PsA, le valutazioni cliniche (conta delle 66 articolazioni tumefatte [SJC, conta delle 68 articolazioni dolenti [TJC, psoriasis area and severity index [PASI, superficie corporea [BSA affetta da psoriasi, valutazioni del reumatologo (dolore cutaneo/articolare e affaticamento [scala di valutazione numerica - NRS - 0-10), health assessment questionnaire [HAQ-DI) e dose prescritta. Tutte le valutazioni sono riferite ai pts con punteggi disponibili all'inizio del trattamento con Ixe (II) e all'ultima valutazione (LA).

Tabella 1: Risultati nei pts trattati con Ixe per >12 settimane (n=575)

	Totale	BSA ≥10% all'inizio di Ixe	Giudizio del medico di psoriasi moderata-severa	Mono/oligo artrite predominante	Poliartrite predominante	Con csDMARD	Senza csDMARD
BSA, n	356	270	254	98	184	188	168
Media [DS]							
Inizio di Ixe (II)	19.8 [14.8]	24.7 [13.5]	23.1 [13.6]	17.4 [15.0]	20.9 [15.0]	21.8 [15.0]	17.4 [14.2]
Ultima valutazione (LA)	6.6 [7.5]	9.3 [8.7]	7.9 [7.9]	5.0 [6.0]	7.6 [8.4]	7.3 [7.9]	5.9 [7.1]
Media settimane con Ixe	43	41	41	50	41	41	46
TJC*, n	125	72	86	39	72	56	69
media [DS, %<5]							
II	12.2 [10.6, 29]	14.4 [11.3, 18]	12.9 [11.1, 21]	6.4 [8.2, 59]	15.4 [10.8, 12]	13.0 [9.9, 25]	11.5 [11.1, 32]
LA	4.1 [6.4, 77]	5.2 [7.7, 71]	3.6 [6.3, 80]	1.1 [1.4, 97]	6.2 [7.7, 64]	3.4 [3.9, 73]	4.6 [7.8, 80]
SJC*, n	145	82	102	44	84	60	85
media [DS, %<5]							
II	14.8 [13.5, 33]	18.8 [14.4, 22]	16.3 [13.8, 26]	7.2 [8.5, 68]	18.2 [13.6, 12]	14.5 [12.0, 37]	15.1 [14.8, 31]
LA	4.8 [8.7, 79]	7.0 [10.7, 66]	5.1 [9.3, 75]	0.9 [1.9, 95]	6.6 [9.0, 68]	3.1 [7.8, 90]	5.9 [9.1, 71]
Dolore articolare (NRS 0-10), n	575	270	349	166	291	294	281
media [DS]							
II	6.6 [1.7]	6.7 [1.7]	6.7 [1.7]	6.2 [1.8]	7.0 [1.5]	6.6 [1.7]	6.6 [1.6]
LA	2.7 [1.9]	3.0 [2.1]	2.8 [2.0]	2.1 [1.6]	3.0 [2.1]	2.8 [1.9]	2.5 [1.9]
Affaticamento (NRS 0-10), n	575	270	349	166	291	294	281
media [DS]							
II	5.4 [2.5]	5.8 [2.4]	5.7 [2.5]	4.7 [2.5]	5.7 [2.4]	5.7 [2.4]	5.1 [2.5]
LA	2.6 [2.1]	2.7 [2.1]	2.7 [2.2]	2.0 [1.9]	2.9 [2.2]	2.7 [2.1]	2.6 [2.1]
HAQ DI, n	59	41	42	10	28	31	28
media [DS, %<0.5]							
II	1.8 [0.7, 5]	1.9 [0.6, 0]	1.8 [0.7, 2]	1.9 [0.7, 10]	1.8 [0.8, 7]	1.9 [0.6, 3]	1.7 [0.8, 7]
LA	0.8 [0.6, 41]	0.8 [0.6, 32]	0.8 [0.7, 45]	0.7 [0.7, 60]	0.7 [0.6, 36]	0.7 [0.5, 32]	0.7 [0.8, 50]

***Analisi aggiuntiva nei pts il cui punteggio di affaticamento/dolore articolare è migliorato (da ≥4 all'inizio di Ixe a ≤3 alla LA), il loro TJC medio era 2.7 e il SJC era 4.3 alla LA per affaticamento, il TJC era 1.7 e il SJC era 2.7 alla LA per il dolore articolare.**
Quando la BSA non è stata misurata, è stato usato il giudizio del medico per la gravità della psoriasi.
Nessuna imputazione di dati mancanti.

Risultati. 124 reumatologi hanno fornito dati per 698 pazienti trattati con Ixe, età media 49 anni (19-79), 48% di femmine, BMI medio 27 (18-44), il 56% gestito insieme ai dermatologi, e tempo medio dalla diagnosi di 6 anni (0-35). All'inizio del trattamento con Ixe, il 78% dei pazienti con BSA nota aveva una psoriasi moderata-grave, definita come BSA ≥10% (media 19.8, n=428) e PASI medio 26.3 (n=164). Il fenotipo predominante di PsA era poliartritico nel 49% (n=345), mono/oligoartritico nel 30% (n=208), assiale nel 12% (n=81) e entesitico nell'8% (n=55). Il trattamento precedente prima dell'Ixe comprendeva ≥1 DMARD sintetico convenzionale (csDMARD) nel 71% dei pts. Tra i pts con precedente trattamento con biologici (57%), il 40% aveva ricevuto ≥2 biologici. La durata media del trattamento con Ixe (n=698) era di 39.4 settimane (sett., 0-170), e il 575 (82%) dei pts aveva ricevuto >12 sett. di Ixe. Il 71% dei pts ha ricevuto la dose raccomandata approvata (80mg ogni 4 sett.). il 52% dei pts ha ricevuto csDMARD in combinazione con Ixe. Nel RW, Ixe ha migliorato TJC, SJC, dolore articolare, BSA, affaticamento e HAQ-DI, Tabella I.

Conclusioni. Abbiamo descritto i risultati RW nei pts trattati con Ixe che comprendevano pts con mono/oligo artrite e un campione ridotto di pts con entesite e dattilite. I nostri risultati sono in linea con quelli delle popolazioni degli studi clinici per tutti gli indicatori di malattia, compreso il miglioramento del dolore articolare.

Riprodotto con permesso di EULAR 2022.

EFFICACIA REAL-LIFE DELLA TERAPIA CON UPADACITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO ITALIANO

PO:02:30

Luchetti Gentiloni M.M. [2], Paci V. [1], Carletto A. [3], Zabotti A. [5], Ramonda R. [4], Chimenti M.S. [6], Sandri G. [7], Possemato N. [9], Salvarani C. [10], Dagna L. [11], Benfaremo D. [2], Piccinelli A. [3], Giovannini I. [5], Ciccia F. [8], Moroncini G. [2]

[1]Clinica Medica e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]AOUI Verona, Dipartimento di Medicina, UOC Reumatologia., Verona; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [5]Istituto di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Udine, c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [6]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [7]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; [8]Unità Operativa di UOC Reumatologia, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"., Napoli; [9]U.O. Reumatologia, Ospedale S. Maria Nuova Reggio Emilia, Università degli Studi di Pisa; [10]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - AUSL IRCCS Arcispedale Santa Maria, Reggio Emilia; [11]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCSS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del Lavoro. L'obiettivo primario di questo studio consiste nel verificare sicurezza ed efficacia di un JAK-inibitore selettivo (upadacitinib, UPA) nella terapia dell'artrite psoriasica (PsA) in un'ampia coorte osservazionale multicentrica in real-life. L'obiettivo secondario consiste nella valutazione della profilazione del paziente ideale per la terapia con UPA e della risposta clinica in base alle caratteristiche di malattia e comorbilità.

Materiali e Metodi. Cinquantatre pazienti affetti da PsA, n. 25 assiale secondo i criteri ASAS (n. 24 assiale + periferica, n. 1 assiale pura) e n. m28 periferica (secondo i criteri CASPAR), sono stati arruolati in 9 centri italiani secondo i seguenti criteri di inclusione:

a) candidabilità a terapia con UPA + a1) fallimento o intolleranza verso la terapia con almeno un csDMARD per i pazienti naïve, o + a2) fallimento di terapia con almeno un bDMARD per i pazienti bio-failure;
b) Malattia attiva, definita per assenza di MDA (Minimal Disease Activity).

Pazienti PsA - tot n.53	
Sesso, femmine. n(%)	35 (66)
Sesso, maschi. n(%)	18 (33)
Età, anni ± SD	55.6 ±11
BMI, valore ± SD	26.5±5.2
Comorbilità - n (%)	
Malattie Cardiovascolari. n(%)	19 (35.8)
Ipertensione. n(%)	12 (22.6%)
Cardiopatia Ischemica. n(%)	4 (7.5%)
Aritmie Cardiache. n(%)	1 (1.9%)
Malattie Valvolari. n(%)	2 (3.8%)
Ictus e TEV. n(%)	2 (3.8%)
Malattie Metaboliche. n(%)	14 (26.4%)
Dislipidemia. n(%)	9 (17.0%)
Obesità. n(%)	11 (20.7%)
Diabete tipo II. n(%)	5 (9.4%)
Malattie Psichiatriche. n(%)	7 (13.2%)
Depressione/Ansia. n(%)	6 (11.3%)
Disturbo Psicotico. n(%)	1 (1.9%)
Neoplasia. n(%)	2 (3.8%)
Altre. n(%)	23 (43.4%)
Domini di Malattia - n (%)	
PsA periferica. n(%)	52 (98.1%)
PsA assiale. n(%)	25 (47.2%)
Entesiti. n(%)	27 (50.9%)
Dattiliti. n(%)	15 (28.3%)
Dominio Cutaneo. n(%)	33 (62.3%)
Dominio Ungueale. n(%)	17 (32.1%)
Uveite anamnestica. n(%)	4 (7.5%)
IBD anamnestica. n(%)	2 (3.8%)
Bio-Naive. n(%)	8 (15.1%)
Bio-Failure. n(%)	45 (84.9%)

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti inseriti dello studio. I pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) sono stati classificati al basale secondo i domini di malattia GRAPPA 2021. CSD: standard deviation, deviazione standard.

	Baseline	Week 12	p¹	Week 24	p²
Nr. Pazienti	53	35		12	/
DAPSA, valore ± SD	28.4±10.8	12.8±8.18	<0.001	12.5±12.5	0.0022
LEI, valore ± SD	0.66±1.14	0.29±0.67	0.0944	0.25±0.62	0.1077
BSA-PsO %, valore ± SD	2.09±8.35	1.83±6.79	0.0985	1.08±2.87	0.0808
PASI, valore ± SD	1.01±0.81	0.31±0.82	0.0706	0.87±1.82	0.4962
PCR (mg/dl), valore ± SD	0.91±1.14	0.37±0.42	0.0018	0.34±0.27	0.0166
ASDAS-PCR, valore ± SD	2.75±0.61	1.94±0.56	0.0013	/	/
MDA nr. (%)	0/53 (0%)	11/35 (31.4%)	/	6/12 (50.0%)	/
VLDA nr. (%)	0/53 (0%)	7/35 (20.0%)	/	2/12 (20.0%)	/

Tabella 2. Valutazione dell'efficacia clinica in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA). I pazienti sono stati valutati al basale, e dopo 12-24 settimane di terapia con upadacitinib, mediante i seguenti test clinimetrici: DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), LEI (Leeds Enthesitis Index), BSA-PsO (Body Surface Area - Psoriasis), PASI (Psoriasis Area Severity Index), ASDAS-PCR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – Proteina C Reattiva), MDA (Minimal Disease Activity), VLDA (Very Low Disease Activity). SD : standard deviation, deviazione standard. L'analisi statistica è stata condotta con il software "Stata" e mediante il test Wilcoxon. p1: baseline vs week 12; p2: week 12 vs week 24.

L'attività di malattia è stata valutata al basale (T0) e secondo il T2T alle settimane 12, 24 e 52, mediante mDAPSA, ASDAS-CRP, PASI, MDA, VLDA. Ogni effetto avverso, obiettivabile o riferito dal paziente, è stato registrato ed inviato al centro coordinatore. I dati dello studio sono stati raccolti e valutati utilizzando il software di acquisizione dati "REDCap" (www.project-redcap.org)

Risultati. Alla data attuale, sono disponibili i dati di tutti i pazienti al T0, n.35 al T2T della settimana 12, n.12 della settimana 24 ed n.3 della settimana 52. Le caratteristiche della popolazione trattata, incluso le caratteristiche secondo i domini GRAPPA 2021, e le caratteristiche cliniche al basale della popolazione bio-naive (n.8, 15,1%) e bio-failure (n.45, 84,9%) sono mostrate nella Fig. 1, Tab. I.

Ventinove pazienti PsA (64,4%) erano refrattari ad adalimumab, n. 26 (57,8%) ad etanercept, e n. 25 (55,6%) a secukinumab.

Nel corso dello studio, n. 5 (9,4%) pazienti hanno interrotto UPA per inefficacia (n.3) o eventi avversi (n. 2: ipertensione e neutropenia).

Alla settimana 12, n.11/35 (31,4%) pazienti hanno raggiunto la MDA, e i seguenti parametri di attività di malattia: DAPSA 12,7, PASI 0,3, LEI 0,2, ASDAS-CRP 2.8.

Alla settimana 24, n. 6/12 (50%) pazienti hanno raggiunto la MDA e i seguenti parametri di attività di malattia: DAPSA 12,5, PASI 0,9, LEI 0,3, ASDAS-CRP 2,8.

Tutti i dati in estenso di efficacia clinica di UPA nel corso del follow up sono mostrati nella Fig. 1, Tab. II.

Conclusioni. In questo studio multicentrico abbiamo confermato che UPA risulta significativamente efficace anche in una popolazione di pazienti affetti da PsA in real-life, e questo dato conferma quelli riportati dagli studi clinici randomizzati. I dati preliminari in real-life riportano una efficacia consistente e significativa sui domini periferico ed entesite della PsA, e al momento supportano una profilazione del paziente orientata su questi domini di malattia.

THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF TOFACITINIB IS SUPERIOR TO DEXAMETHASONE IN MONOCYTES-DERIVED MACROPHAGES FROM PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

PO:02:31

De Santis M. [1], Isailovic N. [2], Motta F. [1], Vecellio M. [2], Ceribelli A. [1], Caprioli M. [2], Luciano N. [2], Guidelli G.M. [2], Sonaglia A. [2], Renna D. [2], Selmi C.F. [1]

[1]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital; Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano (MI), Pieve Emanuele (MI); [2]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

Background. Despite the growing number of recommendations for the use of different therapies for psoriatic arthritis (PsA) we cannot understand the mechanisms of action of specific drugs nor we can predict which patients will respond to different treatments, including oral small molecules targeting JAK. Aim of this study is to investigate in vitro effect of Tofacitinib, a potent oral inhibitor of JAK1 and JAK3 which prevents the activation of STATs in direct or indirect way in M1 and M2 macrophages.

Methods. Monocytes-derived macrophages were isolated from the peripheral blood of 20 patients with active PsA and 15 patients with osteoarthritis and differentiated into M2 and M1 macrophages. Macrophages were then treated with 300nM tofacitinib or 1000uM of dexamethasone for 24 hours and analyzed by qPCR gene expression of IL1, IL6 and TNFα in M1 and IL10 and TGFβ genes in M2 with additional analysis of supernatant collected of M2 macrophages by ELISA to assess production of IL1RA and IL38.

Results. In M1 macrophages, IL-1, IL-6, and TNFα expression was not influenced by treatment. IL-17 was undetectable. As expected, M1 macrophages responded on treatment with dexamethasone compared to untreated culture (p=0.05). In M2 macrophages, TGF-beta was not influenced by treatment with tofacitinib or dexamethasone but it was noticed differences in expression of TGFβ between untreated culture of patient (p=0.06). On the other hand, we observed that IL-10 expression was significantly increased in M2 of patients after treatment with tofacitinib compared to untreated (p=0.0007) but less after treatment with dexamethasone (p=0.004) (Figure 1, Panel A). Moreover, ELISA analysis in supernatants of M2 macrophages reviled that regulatory cytokines such as IL38 and IL1RA after treatment with tofacitinib did not get downregulated as it happened in dexamethasone treated cultures of patients (IL38, p<0.0001; IL1RA, p=0.0001) and controls (IL38, p=0.03; IL1RA, p=0.01) but remained equal to untreated cultures or even in case of PsA patients tended to increase (Figure 1 panel B).

Conclusions. Tofacitinib significantly increased the expression of IL-10 by M2 macrophages with a magnitude superior to Dexamethasone while we could not observe a decreased gene expression of pro-inflamatory cytokines by M1 macrophages with treatment. Dexamethasone significantly reduced the production of IL-38 and IL1RA in M2 macrophages while this was not observed with tofacitinib. Taken altogether, our data support a specific anti-inflammatory mechanism of action for tofacitinib in PsA, possibly differentiating this molecule from other JAK inhibitors.

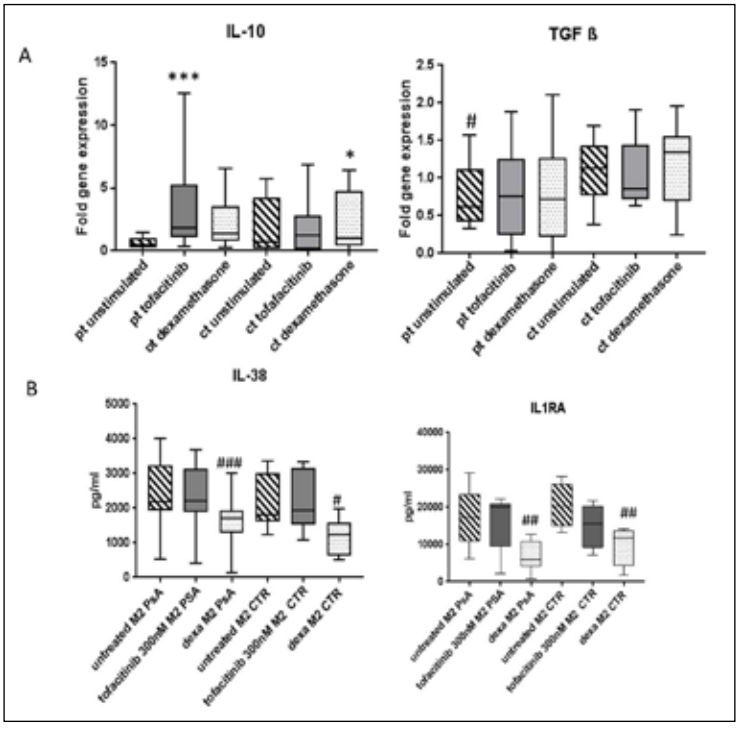


Figure 1 - IL-10 and TGF β gene expression in M2 Macrophages (Panel A). IL-38 and IL-1RA production in supernatant of M2 macrophages.

RETENTION RATE DI APREMILAST E FATTORI PREDITTIVI DI INEFFICACIA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DA UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA

PO:02:32

Semeraro P. [1], **Moschetti L.** [1], **Crisafulli F.** [1], **Canova F.** [2], **Franceschini F.** [1], **Andreoli L.** [1], **Frassi M.** [3]
[1]U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia; [3]U.O. reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del Lavoro. Apremilast (APR) è un inibitore orale della PDE4 approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA). La sua efficacia è stata dimostrata negli studi registrativi (1, 29, ma i dati real-life sul suo utilizzo sono limitati. Obiettivo è la valutazione della retention rate (RR) di APR in pazienti (PTs) con PsA e dei fattori di rischio associati all'inefficacia.

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva monocentrica di PTs con PsA (criteri CASPAR 2006) trattati con APR tra 2017 e 2021. L'attività di malattia è stata valutata utilizzando lo score DAPSA.

Risultati. La coorte include 79 PTs (41% maschi; età all'esordio: 47[37-58 anni). I domini della PsA sono così rappresentati: 58% oligoarticolare, 42% entesiti, 6% dattiliti, 13% assiale, 62% psoriasi.

Metà dei PTs presenta dismetabolismo: 34% ipertensione arteriosa, 47% Body Mass Index (BMI)≥25 kg/m^2, 20% dislipidemia.

APR veniva prescritto a 5[1-11 anni dall'esordio; in 42% dei casi dopo fallimento di ≥1 bDMARD.

Le ragioni più frequenti per la scelta di APR erano bDMARDs controindicati (47%) [aumentato rischio infettivo (19/37) o storia di neoplasia (15/37) e fenotipo non severo di PsA (27%).

APR è stato sospeso in 61% dei PTs dopo 4[1-10 mesi per inefficacia (25/48) o eventi avversi (AEs) (21/48; 81% disturbi gastrointestinali). PTs che hanno sospeso APR vs PTs che l'hanno continuato in Tab I.

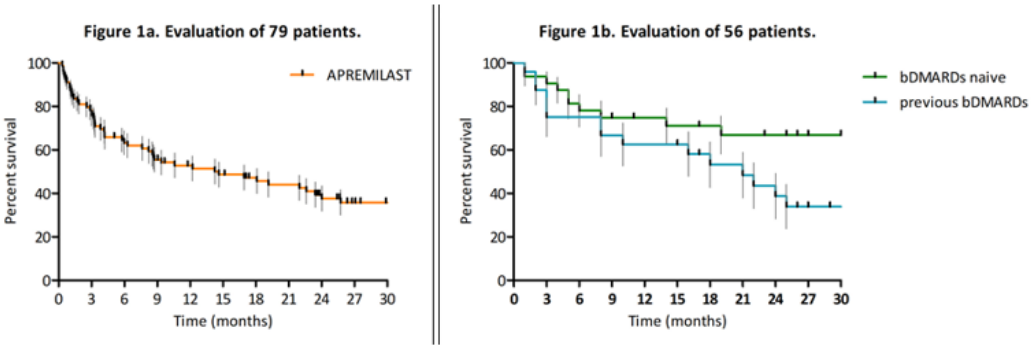
RR di APR: 62% T6, 51% T12 e 38% T24 (Fig 1a).

Nei PTs che hanno proseguito la terapia, APR ha mostrato buona efficacia, con riduzione significativa del DAPSA a T6 (13[9-19), T12 (11[4-18) e T24 (8[3-10) vs T0 (21[14-28) (p<0.01).

È stato osservato trend di riduzione del BMI (T0:25[22-28, T6:24[21-27, T12:23[21-26); nei PTs sovrappeso il BMI è diminuito significativamente (28[26-31 a T0 vs 27[26-29 all'ultima valutazione; p<0.01).

Tabella 1.	**SOSPENSIONE APR** n=48	**CONTINUAZIONE APR** n=31	**p value**
Femmine	28 (58)	19 (61)	0.79
Età a T0, anni	51 [44-58]	57 [53-71]	**0.03**
Durata di malattia a T0, anni	5 [2-11]	5 [0-12]	0.81
Interessamento oligoarticolare	24 (50)	20 (65)	0.21
Interessamento assiale	6 (13)	4 (13)	1.00
Entesiti / dattiliti	26 (54)	11 (36)	0.10
DAPSA a T0	22 [16-28]	18 [13-26]	0.27
APR in monoterapia	26 (54)	23 (74)	0.07
bDMARDs naïve	24 (50)	22 (71)	0.07
I dati sono presentati come mediana [IQR] o numero (%). Le variabili continue sono state confrontate con il Mann-Whitney test; le variabili categoriche sono state confrontate con Chi Squared o exact Fisher test.			

Figura 1. a) RR di APR **b)** RR di APR in pazienti bDMARDs naïve vs pazienti trattati precedentemente con bDMARDs (esclusione di sospensioni per inefficacia).



Visto l'alto tasso di sospensione di APR per intolleranza nei primi mesi, abbiamo condotto una sotto-analisi: PTs che hanno proseguito APR (n=31) vs PTs che hanno sospeso APR per inefficacia (n=25). Un'aumentata frequenza di sospensione di APR è stata osservata in PTs più giovani (51[47-57 vs 57[53-71 anni; p:0.01) trattati in precedenza con bDMARDs (71%vs40%; p:0.02). Tali associazioni sono state confermate all'analisi multivariata (OR [95% CI: 0.1[0.89-0.99, p:0.03 e 2.3 [1.70-59.17, p:0.01; rispettivamente). Nonostante la RR fosse maggiore nei PTs bDMARDs naïve, non è stata riscontrata differente RR rispetto ai PTs trattati in precedenza con bDMARDs (T6: 75%vs67%, T12: 71%vs63%, T24: 67%vs34%; log-rank test = p:0.05) (Fig 1b).

Conclusioni. Lo studio conferma sicurezza ed efficacia di APR in uno scenario real-life. Rispetto ai trial registrativi, dove APR veniva sospeso nell'8% per AEs, abbiamo osservato maggior frequenza di sospensione nei primi mesi di terapia (44%). Tuttavia, quando tollerato, APR si rivela efficace come dimostrato dalla progressiva riduzione del DAPSA. La maggiore RR nei PTs bDMARDs naïve suggerisce l'impiego precoce di APR e, vista la riduzione del BMI, si potrebbe considerare l'utilizzo di APR nei PTs con dismetabolismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards CJ, et al. Ann Rheum Dis. 2016.
2 Kavanaugh A, et al. Arthritis Res Ther. 2019.

WOMEN WITH PSORIATIC ARTHRITIS WHO FAIL A FIRST LINE BIOLOGICAL THERAPY HAVE MORE FREQUENTLY AXIAL INVOLVEMENT AND FIBROMYALGIA

PO:02:33

Barone E.[1], Luciano N.[2], Brunetta E.[2], De Santis M.[3], Ceribelli A.[4], Caprioli M.[2], Guidelli G.M.[2], Sonaglia A.[2], Renna D.[2], Motta F.[3], Isailovic N.[2], Vecellio M.[2], Selmi C.F.[3]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, IRCCS Humanitas Research Hospital, Pieve Emanuele (MI), Rozzano (MI); [2]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI), [3]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Pieve Emanuele (MI), Rozzano (MI); [4]Pieve Emanuele (MI); Rozzano (MI)

Objectives. Despite an equal gender distribution of cases of Psoriatic Arthritis (PsA), recent evidence supports a different course of the disease in men and women, including different response to biological treatments. The aim of this study was to investigate gender-related demographic and clinical differences among real-world patients with PsA who failed the first line of bDMARDs therapy with Tumor Necrosis Factor-α (TNF) or Interleukin (IL)-17 inhibitors.

Methods. In this cross sectional study, we retrospectively collected data on patients with PsA attending the Rheumatology Clinics at Humanitas Research Hospital between February 1st 2020 and March 1st 2022 who were prescribed a biologic therapy. All enrolled cases were ≥18 years old and fulfilled the CASPAR criteria for PsA and had failed a TNFi or an IL17i as the first line biological treatment. T-test, Mann-Whitney, and chi-square test were used to compare data of male versus female. Logistic regression models analyzed the impact of gender on outcome variables, adjusted for confounders.

Results. A total of 128 PsA patients (63% women) were included. Enrolled female and male patients did not show any significant difference in terms of age (median 57 vs. 56 years), age at the onset of disease (47 vs. 56 years), comorbidities (including malignancies, neurological disorders, hypertension, thromboembolic events, depression, gastroesophageal reflux disease, interstitial lung diseases, autoimmune thyroid diseases), and most clinical features (nail and skin psoriasis, dactylitis, enthesitis, peripheral arthritis, uveitis, inflammatory bowel diseases). In our cohort men manifested an higher frequency of MRI-documented axial involvement compared to women (52% vs. 48%, p=0.012). Other relevant differences were observed in the male:female ratios for the incidence of cardiovascular events (71% vs. 28% respectively, p=0.05), diabetes (69% vs. 31% respectively, p=0.004) and fibromyalgia (8% vs. 91% respectively, p=0.001).

In our population of TNFi or IL17i failures, men had higher crude odds for MRI-documented axial involvement (OR 2.60; 95% CI 1.22-5.39), and lower crude odds for fibromyalgia (OR 0.12; 95% CI 0.03-0.53) than women; in multivariate logistic regression MRI-documented axial involvement was associated with diagnosis of fibromyalgia independently from gender (OR 3.96; 95% CI 1.45-10.78) and these data were confirmed after adjusting for age (OR 3.535; 95% CI 1.25-10.02). A sensitivity analysis showed in female group alone a higher probability to have fibromyalgia in the presence of axial involvement than in male (OR 3.66; CI 95% 1.31-10.22, adjusted for age).

Conclusion. Our cohort demonstrated limited gender-related differences in PsA course or comorbidities; in particular among patients who failed a first line therapy with TNFi or IL17i, we observed a higher prevalence of fibromyalgia in female than in male patients, particularly in women with MRI-documented axial involvement. This latter observation is of potential impact in daily practice as the presence of back pain may overestimate axial involvement in PsA when fibromyalgia coexists.

OUTCOME DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE: STUDIO MONOCENTRICO CASO-CONTROLLO

PO:02:34

Castellani C., Terribili R., Di Sanzo L., Molteni E., Sciarra G., Bevignani G., Di Franco M., Riccieri V., Alessandri C., Scrivo R., Conti F.
UOC Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. L'outcome dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti reumatologici sembra non essere diverso da quello della popolazione generale. Tuttavia, i dati riguardanti i pazienti affetti da spondiloartrite (SpA) sono scarsi.
Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere la necessità di ospedalizzazione, di ossigenoterapia e la mortalità nei pazienti con SpA infettati da SARS-CoV-2 rispetto a un gruppo di controllo. Abbiamo inoltre valutato l'attività di malattia prima e dopo l'infezione.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato pazienti adulti con artropatia psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) classificate secondo i criteri standard che, tra settembre 2020 e maggio 2022, hanno sviluppato una infezione da SARS-CoV-2 dimostrata mediante tampone molecolare o antigenico eseguito per sintomi, contatto con positivo o screening. I dati clinici e demografici (età, sesso, indice di massa corporea - BMI, abitudine tabagica, comorbidità, terapia alla diagnosi di COVID-19, sintomi e status vaccinale) sono stati raccolti me-

Tabella 1 – Caratteristiche delle due popolazioni considerate

	Pazienti affetti da SpA (n=123)		Controlli (n=94)
	AP (n=90)	SA (n=33)	
Età, anni	55 (45.75-62)	45 (35-55.5)	48 (35.75-58.25)
F:M	62:28	16:17	51:43
BMI, kg/m^2	25 (21-28)	24 (22-26.75)	22.77 (21-27.71)
Fumatori, n (%)	19 (21.1%)	4 (12.1%)	22 (23.4%)
Durata di malattia, mesi	84 (46-147)	84 (30-240)	/
Terapia prima dell'infezione			
solo csDMARDs, n (%)	25 (27.8%)	/	/
solo bDMARDs, n (%)	35 (38.9%)	24 (72.7%)	/
csDMARDs + bDMARDs, n (%)	30 (33.3%)	9 (27.3%)	/
Comorbidità cardiovascolari, n (%)	30 (33.3%)	8 (24.2%)	21 (22.3%)
Comorbidità respiratorie, n (%)	3 (3.3%)	2 (8.7%)	2 (2.1%)
Sintomi da COVID-19			
Febbre, n (%)	44 (48.8%)	16 (48.5%)	49 (52.1%)
Disgeusia/anosmia, n (%)	20 (22.2%)	9 (39.1%)	23 (24.5%)
Dispnea, n (%)	20 (22.2%)	5 (5.5%)	17 (18%)
Asintomatici, n (%)	1 (1.1%)	6 (18.2%)	4 (4.2%)
Remissione/bassa attività di malattia pre infezione, n (%)	35 (38.8%)	20 (60.6%)	/
Remissione/bassa attività di malattia post infezione, n (%)	40 (44.4%)	16 (48.4%)	/

I numeri rappresentano la mediana (25°-75° percentile) se non specificato diversamente.
La remissione/bassa attività di malattia è stata valutata con il DAPSA nei pazienti con AP e con l'ASDAS nei pazienti con SA.
csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

diante un questionario e registrati su un database elettronico. L'attività di malattia, valutata con il DAPSA nei pazienti con AP e con il BASDAI e l'ASDAS nei pazienti con SA, è stata valutata prima dell'infezione e alla prima visita successiva alla guarigione. Come controlli sono stati reclutati, attraverso il "best friend system", individui infettati da SARS-CoV-2 ma con nessuna diagnosi di patologia reumatologica/autoimmune.

Risultati. Sono stati reclutati 123 pazienti (90 con AP e 33 con SA) e 94 controlli (Tabella I). 71 (57.2%) pazienti e 45 (47.8%) controlli avevano ricevuto una o più dosi di vaccino anti SARS-CoV-2. 13 (10.6%) pazienti e 8 (8.5%) controlli sono stati ospedalizzati (p=n.s.); tra questi, rispettivamente, 10 (77%) e 5 (62.5%) hanno avuto bisogno di ossigenoterapia (p=n.s.). Le comorbidità cardiovascolari e respiratorie dei casi e dei controlli non hanno avuto influenza significativa sull'outcome dell'infezione. Parimenti, non sono state riscontrate differenze significative in termini di sintomi (febbre, anosmia, disgeusia, dispnea) tra i pazienti con SpA e i controlli. Nei pazienti affetti da SpA, il BMI e il fumo non hanno influenzato l'outcome del COVID-19, mentre nel gruppo di controllo un BMI superiore a 25 è risultato associato ad un aumentato rischio di ospedalizzazione (p=0.0002, OR 4.478). La terapia con immunosoppressori non ha influenzato il decorso dell'infezione né si è assistito ad una variazione significativa di DAPSA, BASDAI e ASDAS dopo la guarigione. Non sono stati registrati decessi in nessuno dei due gruppi.

Conclusioni. I nostri dati mostrano che i pazienti affetti da SpA che sviluppano il COVID-19 non vanno incontro ad una prognosi peggiore rispetto ad una popolazione di controllo senza patologie reumatologiche. Inoltre, l'attività di malattia non ha subito cambiamenti significativi dopo l'infezione.

COMPARISON OF COMPOSITE INDICES FOR DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS TREATED WITH UPADACITINIB: A POST-HOC ANALYSIS FROM SELECT-PSA 1

PO:02:35

Smolen J.S.[1], Lubrano di Scorpaniello E.[2], Kishimoto M.[3], Balanescu A.[4], Strand V.[5], Gao T.[6], Vranich N.[6], Lippe R.[6], Tillett W.[7]

[1]Medical University of Vienna, Vienna, Austria, Vienna, Austria; [2]Department of Medicine and Health Sciences Vincenzo Tiberio, University of Molise Campobasso; [3]Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan; [4]Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Department of Internal Medicine and Rheumatology "Sf. Maria" Hospital, Bucharest, Romania; [5]Division Immunology/Rheumatology, Stanford University, Palo Alto, California, USA, Palo Alto, United States of America; [6]AbbVie Inc., North Chicago, Chicago, United States of America; [7]Royal National Hospital for Rheumatic Diseases Coombe Down, Bath, United Kingdom

Background. Achieving low disease activity (LDA) or remission is a main treatment target in PsA. Composite indices used to assess disease activity include Disease Activity index for PsA (DAPSA) and PsA Disease Activity Score (PASDAS), which both have cut points for the states of remission and LDA. LDA and remission can be assessed by the pure state instrument Minimal Disease Activity (MDA)/Very Low Disease Activity (VLDA). These analyses aim to identify overlap and differences between these composite indices in PsA patients treated with upadacitinib (UPA), a Janus kinase inhibitor, or adalimumab (ADA) in SELECT-PsA 1 trial.

Methods. In SELECT-PsA 1 (phase 3, randomized controlled trial, with long-term extension up to 5 years), patients with moderate to severely active PsA with prior inadequate response or intolerance to ≥1 non-biologic DMARD were randomized to oral UPA at doses of 15 mg or 30 mg (once daily), subcutaneous ADA 40 mg (every other week), or placebo.1 LDA was assessed using MDA (threshold: 5/7 criteria), DAPSA (≤14), PASDAS (≤3.2), and Patient Global Assessment of Disease Activity (PtGA; ≤3).2,3 These post-hoc descriptive analyses include 1-year (cut off: week 56) as observed data from UPA 15 mg and ADA.

Results. 858 patients (UPA 15 mg: n=429; ADA: n=429; mean age 52 years, mean disease duration 6 years, 54% females) were included in these analyses.1 With both UPA and ADA, there was a high degree of overlap in the proportion of patients achieving LDA thresholds in MDA, DAPSA, and PASDAS (Fig. 1), with reported PtGA improvements showing a similar trend. Defining LDA according to MDA or respective cut points for DAPSA, PASDAS, or PtGA, the proportion of "non-responders" (ie, patients who did not reach such states) is shown in Fig. 2.

Of the individual components included in these indices, fewer patients reported low levels of SF-36 Physical Component Summary (SF36-PCS), Patient Assessment of Pain Numeric Rating Scale (Pain NRS), and Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) scores, as well as Tender Joint Count 68 (TJC68), with similar responses observed across all indices.

Conclusions. In this post-hoc analysis from the SELECT-PsA 1 trial, there was a high degree of overlap between patients in LDA across the composite indices, including MDA, DAPSA, and PASDAS, irrespective of treatment with UPA 15 mg or ADA and despite variability in inclusion of certain components in some indices but not others. Across all indices, fewer patients reported low levels of SF36-PCS, Pain NRS, and HAQ-DI scores, and TJC68. These data show that improvements in "patient-driven" components were the most challenging to achieve. These data indicate a similar pattern of residual disease activity, influence by residual damage or external factors, regardless of composite endpoint utilized.

Figure 1: Number of PsA Patients Treated with UPA or ADA in LDA by MDA,† DAPSA,‡ and/or PASDAS§

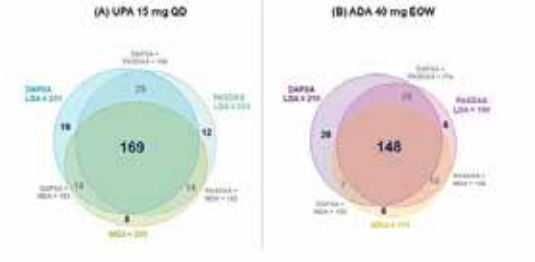
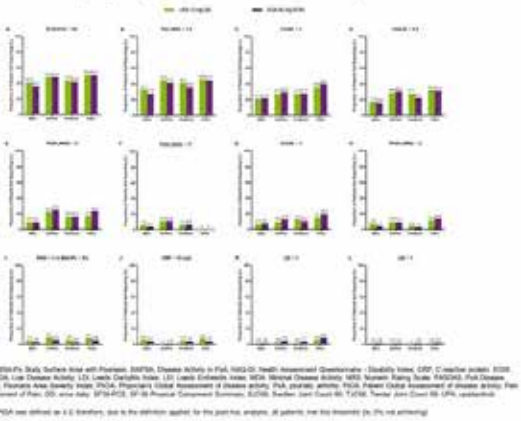


Figure 2: Proportion of PsA Patients Treated with UPA or ADA in LDA by MDA, DAPSA, PASDAS, or PtGA ≤3, but Not Reporting Meaningful Improvements in Individual Index Components



ASSOCIATION BETWEEN CLINICALLY MEANINGFUL BACK PAIN IMPROVEMENT AND PATIENT-REPORTED OUTCOMES AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS FROM A PHASE 2/3 TRIAL

PO:02:36

Baraliakos X.[1], Bessette L.[2], Salvarani C.[3], Chen N.[4], Lippe R.[5], Patel J.[4], Song I.[4], Zueger P.[4], Goupille P.[6]
[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Germany; [2]Laval University, Quebec, Canada; [3]Rheumatology Unit, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia and Università di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia; [4]AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA, Chicago, United States of America; [5]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany: [6]University Hospital and CIC1415, Tours, France

Background. Back pain is the hallmark disease feature for patients (pts) with AS. However, the relationship between back pain and other patient-centric outcomes and disease activity measures has not been well characterized. Purpose of this study was to examine association between meaningful back pain improvement and quality of life, disease activity, physical functioning, fatigue, sleep, and work productivity in pts with AS treated with upadacitinib (UPA) or placebo (PBO) in the phase 2/3 SELECT-AXIS 1 trial1.

Methods. Active AS pts with an inadequate response to NSAID therapy received UPA 15 mg once daily or PBO for 14 weeks, followed by a 90-week open label extension period. Clinically meaningful back pain improvement was defined as achieving a score of <4 and ≥2-point decrease from baseline in Patient's Assessment of Total Back Pain score on a numeric rating scale and was assessed at all time points up to Week 52. Proportions of pts maintaining Week 4 back pain improvement at Week 14 and the proportion of pts at Week 14 in the pooled UPA and PBO arms reporting values ≥ minimum clinically important differences (MCID) in PROs (PROs: BASFI, BASDAI, BASFI, Assessment of SpondyloArthritis international Society-Health Index [ASAS HI, AS Quality of Life [ASQoL, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue [FACIT-Fatigue, Insomnia Severity Index [ISI scores, and Work Productivity and Activity Impairment [WPAI; presenteeism, overall work impairment, and activity impairment), and achieving disease activity outcomes (ASAS40, ASAS partial remission, AS Disease Activity Score [ASDAS; low disease activity, inactive disease, major improvement, and clinically important improvement, and BASDAI50) as a function of meaningful back pain improvement were assessed. Analyses were performed using either the Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for high-sensitivity C-reactive protein with NRI for comparison between treatments, or Chi-Square test with AO analysis for comparison between responders/non-responders. P-values <0.05 were nominal.

Figure 1. Proportion of patients achieving meaningful back pain improvement through Week 52 with treatment

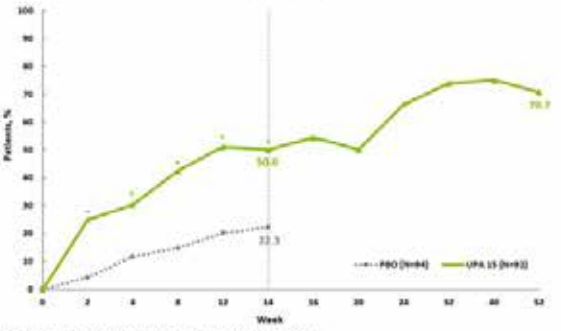


Figure 2. Proportion of patients with and without meaningful back pain improvement achieving MCID in PRO at Week 14

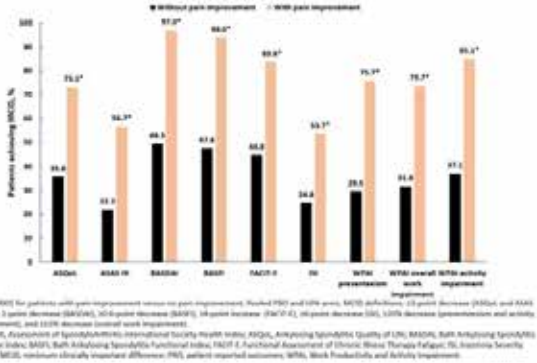
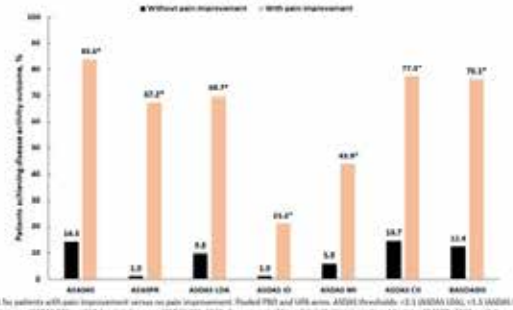


Figure 3. Proportion of patients with and without meaningful back pain improvement achieving disease activity outcomes at Week 14



Results. Meaningful improvement in back pain was achieved by a significantly greater proportion of pts with AS receiving UPA versus PBO starting at Week 2 (P<0.001), with further improvements in the UPA group between Week 14 and Week 52 (Figure 1). Of pts achieving back pain improvement at Week 4, 92.9% of pts on UPA 15 compared to 54.5% of pts on PBO maintained this response at Week 14 (P<0.05). Significantly greater proportion of pts who attained meaningful back pain improvement at Week 14 vs those who did not reported values ≥MCID in all PROs and had greater response across all outcomes (P≤0.0001, Figures 2, 3).

Conclusion. A significantly greater proportion of pts with AS achieved meaningful improvement in back pain with UPA compared to PBO starting at Week 2, with continued improvement through 52 weeks of treatment. Meaningful back pain improvement was associated with meaningful improvement in other PROs and achievement of important measures of AS disease activity.

REFERENCE

1. Van der Heijde, et al. Lancet. 2019; 394: 2108-2117.

LONG-TERM RETENTION, EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SECUKINUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS OR ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS FROM THE OBSERVATIONAL SERENA STUDY

PO:02:37

Salis M.[1], Kiltz U.[2], Sfikakis P.[3], Gullick N.[4], Katsimbri P.[5], Kotrotsios A.[6], Juergens J.B.[7], Lespessailles E.[8], Maiden N.[9], Gaffney K.[10], Peterlik D.[11], Shulz B.[12], Pournara E.[12], Piotr J.[12]

[1]Novartis Farma S.p.A., Origgio (Va); [2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, and Ruhr-Universität, Bochum, Germany; [3]National Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece, [4]1 University Hospitals Coventry & Warwickshire, Coventry 2 Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, Coventry, United Kingdom; [5]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, 4th Dept of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital of Athens, Greece; [6]Faculty of Public and Integrated Health, University of Thessaly and Research Associate of IASO Hospital, Thessaly, Greece; [7]Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany; [8]Regional Hospital and University of Orleans, France; [9]Craigavon Area Hospital, Southern Health & Social Care Trust, Portadown, Craigavon BT63 5QQ, Craivagon, United Kingdom; [10]Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich, United Kingdom; [11]Novartis Pharma GmbH, Nurnberg, Germany; [12]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Background. SERENA is an ongoing, longitudinal, observational study of more than 2900 patients (pts) with moderate to severe psoriasis, active psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS) conducted at 438 sites across Europe with an expected duration of up to 5 years.

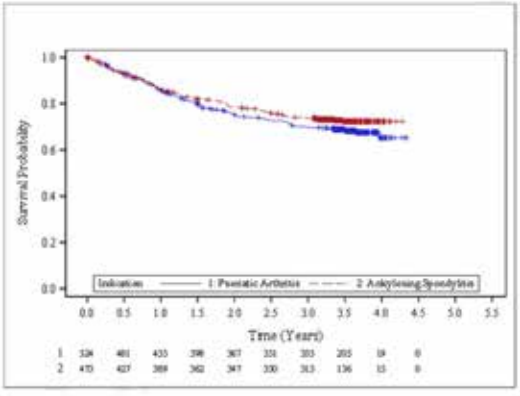
Objectives and Methods. We report long-term results (at least 3 years follow up) on secukinumab (SEC) retention, effectiveness and safety in pts with active PsA or AS from the SERENA study.

This analysis includes data of 524 PsA and 473 AS pts enrolled in the study and followed up for at least 3 years. Pts (aged ≥18 years) with active PsA or AS were required to have received at least 16 weeks of SEC treatment before enrolment in the study. Retention rate was defined as the percentage of pts who have not discontinued SEC treatment. Effectiveness assessments included swollen and tender joint counts (SJC and TJC) in pts with PsA, and BASDAI score in pts with AS. Safety assessments included the number of pts with any adverse events (AEs) and serious AEs, treatment-emergent AEs, AEs of special interest and their incidence rates.

Results. The mean (SD) treatment duration prior to enrolment in the study for PsA and AS pts was 1.0 (0.5) years and 0.9 (0.5) years, while time since diagnosis was 8.7 (7.4) and 9.8 (9.5) years, respectively. Prior to SEC initiation, 67.4% of pts with PsA and 63.0% of pts with AS received a biologic therapy, with lack of efficacy reported as major reason for discontinuation (PsA: 89.5%; AS: 87.6%). SEC retention rates after at least 3 years since enrolment in the study were 67.3% for pts with PsA and 72.1% for pts with AS. Survival probabilities for individual indications are presented in Figure 1. Over 3 years of observation, SEC showed sustained effectiveness in pts with PsA [SJC, mean (SD): baseline, 3.2 (5.6); Year 3, 1.7 (2.7) and TJC: baseline, 6.4 (9.4); Year 3, 4.9 (6.4) and AS [BASDAI, mean (SD): baseline, 3.2 (2.3); Year 3, 2.7 (2.2). No new or unexpected safety signals were reported; 11.0% of pts with PsA (N=574) and 12.9% of pts with AS (N=505) reported serious AEs (Table I).

Conclusion. After more than 3 years of observation in the SERENA study, SEC showed sustained retention rates, indicating high persistence in a real-world setting. Responses across effectiveness assessments in both PsA and AS cohorts were maintained or improved during the 3 years of follow up in the study. SEC showed a favourable safety profile, consistent with previous reports.

Figure 1. Time to treatment discontinuation of SEC in pts with PsA and AS



AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; pts, patients; SEC, secukinumab

Table I. Overall safety profile within the study period (Safety set)

Variable, n (%) unless otherwise specified	PsA (N=574)		AS (N=505)	
Pts with AE (≥1)	327 (57.0)		291 (57.6)	
Pts with SAE (≥1)	63 (11.0)		65 (12.9)	
AE leading to death	3 (0.5)		3 (0.6)	
AE leading to discontinuation	119 (20.7)		81 (16.0)	
Treatment emergent AE leading to discontinuation (in >1% pts in any group)	**n (%)**	**IR**	**n (%)**	**IR**
General disorders and administration site conditions	74 (12.9)	4.90	50 (9.9)	3.75
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (2.3)	0.86	3 (0.6)	0.22
Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (4.5)	1.72	9 (1.8)	0.67
Infections and infestations	2 (0.3)	0.13	7 (1.4)	0.52
Gastrointestinal disorders	2 (0.3)	0.13	3 (0.6)	0.22
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (0.7)	0.26	3 (0.6)	0.22
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	2 (0.4)	0.15
Treatment emergent AE of special interest (PT)	**n (%)**	**IR**	**n (%)**	**IR**
Candida infections	2 (0.3)	0.13	4 (0.8)	0.30
Malignancy	8 (1.4)	0.53	5 (1.0)	0.37
MACE	3 (0.5)	0.20	4 (0.8)	0.30
Injection site reaction	0	0	2 (0.4)	0.15
Inflammatory bowel disease	1 (0.2)	0.07	2 (0.4)	0.15

Safety set consisted of pts who received at least one dose of SEC treatment after signing the informed consent
AE, adverse event; AS, ankylosing spondylitis; IR, incidence rate; MACE, major adverse cardiac events; N, total number of pts; n, number of pts; PsA, psoriatic arthritis; pts, patients; PT, preferred term; SAE, serious adverse event; SEC, secukinumab

COMPARISON OF AXIAL AND PERIPHERAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS IN UPADACITINIB CLINICAL TRIALS

PO:02:38

Baraliakos X.[1], Deodhar A.[2], Ranza R.[3], Rednic S.[4], Ciccia F.[5], Ganz F.[6], Gao G.[7], Lertratanakul A.[8], Song I.[9], Östör A.[10], Coates L.C.[11]

[1]Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany; [2]Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, School of Medicine of OHSU Rheumatology Clinic, Portland, Oregon, United States of America; [3]Universidade Federal de Uberlândia, Brasile; [4]Iuliu Haţieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania; [5]Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli; [6]Abbvie, lucerna, Swaziland; [7]Southern Medical University, Guangzhou, China, [8]abbvie, Chicago, United States of America; [9]Abbvie, Chicago, United States of America; [10]Cabrini Medical Centre and Researcher at Emeritus Research, Melbourne, Australia; [11]University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Background. Axial, peripheral, and other disease manifestations often overlap between psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS). Upadacitinib (UPA) is an oral Janus kinase inhibitor under evaluation for the treatment of PsA and AS.

Objectives. To describe and compare baseline characteristics and UPA efficacy across 4 subgroups of patients (pts) from clinical trials: active PsA (with/without axial involvement) and active AS (with/without peripheral involvement).

Methods. Baseline characteristics and efficacy of UPA in reducing axial and peripheral signs and symptoms were assessed via an integrated analysis across the 4 pt subgroups from the SELECT-PsA 1,1 SELECT-PsA 2,2 and SELECT-AXIS3 studies. Analyses of baseline characteristics included pts in the UPA 15 mg once daily (QD), UPA 30 mg QD, and placebo (PBO) groups; efficacy analyses included pts in the UPA 15 mg QD group only. Axial involvement in PsA (axial PsA) was determined by investigator assessment. Peripheral

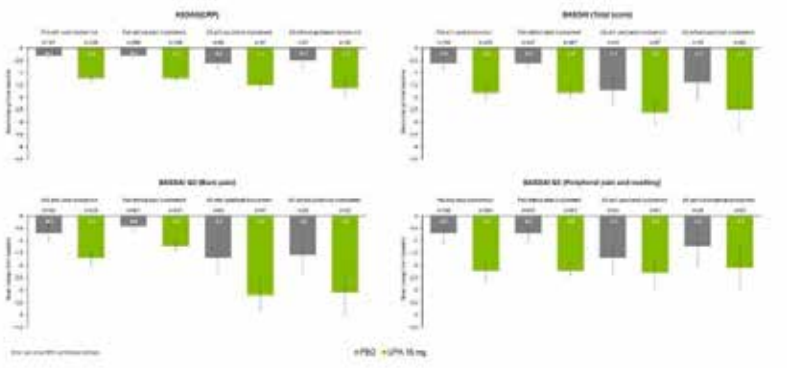
Table Baseline demographics, medical history, and disease characteristics

Mean (SD), unless otherwise specified	PsA with axial involvement n=626	PsA without axial involvement n=1289	AS with peripheral involvement n=135	AS without peripheral involvement n=52	p-value (PsA with axial involvement versus AS with peripheral involvement)
Male, n (%)	300 (47.9)	583 (45.2)	88 (65.2)	44 (84.6)	**0.0003**
Age, years	50.7 (12.6)	52.0 (12.0)	46.6 (12.7)	42.2 (11.4)	**0.0008**
Body mass index, kg/m^2	30.3 (7.1)	30.7 (6.8)[a]	26.7 (4.9)	26.8 (5.2)	*
Duration of disease symptoms, years	11.2 (9.3)[a]	10.4 (9.5)[a]	14.6 (10.9)	14.0 (10.6)	**0.0009**
Duration of disease since diagnosis, years	7.7 (8.0)	7.3 (8.0)	7.0 (9.2)	6.8 (8.4)	0.3738
TJC68	23.6 (16.4)	20.6 (14.6)	5.3 (8.2)	0	*
SJC66	11.9 (9.0)	11.2 (9.2)	1.5 (3.2)	0	*
Psoriasis, n (%)	616 (98.4)	1269 (98.4)	7 (5.2)	0	*
Uveitis, n (%)	1 (0.2)	5 (0.4)	3 (2.2)	1 (1.9)	**0.0191**
Inflammatory bowel disease, n (%)	10 (1.6)	13 (1.0)	2 (1.5)	2 (3.8)	1.0000
PhGA	6.7 (1.7)	6.5 (1.7)	6.7 (1.5)[c]	6.9 (1.7)[d]	0.6960
Pain, VAS 0–10	6.3 (2.0)[b]	6.1 (2.2)[e]	6.9 (1.6)[a]	6.8 (1.7)[f]	**0.0002**
ASDAS(CRP)	3.4 (1.0)[a]	3.1 (1.0)[f]	3.5 (0.7)[a]	3.7 (0.8)[f]	**0.0351**
BASDAI (Total score)	6.0 (2.1)[a]	5.5 (2.2)[f]	6.4 (1.6)	6.3 (1.8)[f]	**0.0076**
BASDAI Q2 (Back pain)	6.1 (2.7)[a]	4.8 (3.2)[f]	7.2 (1.7)	7.2 (1.6)[f]	*
BASDAI Q3 (Peripheral pain/ swelling)	6.3 (2.4)[a]	6.0 (2.6)[f]	5.9 (2.4)	5.5 (2.4)[f]	0.0747
BASDAI Q4 (Tenderness)	5.8 (2.6)[a]	5.6 (2.7)[f]	6.1 (2.5)	5.7 (2.4)[f]	0.3196

*p<0.0001

Data missing for [a]n=1, [b]n=3, [c]n=6, [d]n=11, [e]n=4, [f]n=14

Figure Mean change from baseline (95% confidence interval) in ASDAS(CRP), BASDAI, back pain, and peripheral pain and swelling at Week 12, by patient subgroup (UPA 15 mg group)



AS, ankylosing spondylitis; ASDAS(CRP), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO, placebo; PsA, psoriatic arthritis; Q, question; UPA, upadacitinib

involvement in AS was defined based on presence of tender or swollen joints (TJC68 >0 or SJC66 >0), or presence of enthesitis at baseline (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score >0).

Results. 2102 pts (UPA 15 mg; UPA 30 mg; PBO) were evaluated across the 4 subgroups (PsA [with/without axial involvement: 626/1289; AS [with/without peripheral involvement: 135/52). 33% of pts with PsA had axial PsA; 72% of pts with AS had peripheral symptoms. Pts with axial PsA had higher peripheral joint (TJC68 and SJC66) and skin (psoriasis) burden than pts with AS with peripheral involvement (p<0.0001). Pts with AS with peripheral involvement had significantly greater overall pain (pt's assessment of pain; p=0.0002) and back pain (BASDAI Q2; p<0.0001) scores, and higher total BASDAI (p=0.0076) and ASDAS (p=0.0351) scores than pts with axial PsA; physician's global assessment of disease activity, and peripheral pain and tenderness (BASDAI Q3 and Q4) were numerically similar for these 2 subgroups (Table). The efficacy of UPA 15 mg (measured using ASDAS and BASDAI) was generally consistent across the 4 pt subgroups regardless of peripheral or axial involvement (Figure).

Conclusions. Pts with PsA with axial involvement and pts with active AS showed some differences in baseline characteristics but similar improvements versus placebo with UPA 15 mg QD.

PO:03:40 – PO:03:58 SESSIONE POSTER 3

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (3)

RELATIONSHIPS BETWEEN PSORIASIS AND OUTCOME MEASURES IN MALE AND FEMALE PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

PO:03:40

Scriffignano S. [3], Perrotta F.M. [1], Fatica M. [2], Ferraioli M. [2], Ciccia F. [3], Triggianese P. [2], Chimenti M.S. [2], Lubrano di Scorpaniello E. [1]
[1]Università degli studi del Molise, Campobasso; [2]Università di Roma Torvergata, Roma;
[3]Università degli Studi della Campania, Napoli

Introduction. Beyond the real possibility to achieve a condition of good disease control in Psoriatic Arthritis (PsA) patients, some evidences suggest a different burden of disease and response to treatment between sexes in PsA. In fact, although PsA is considered equal as prevalence between male and female, some evidences have shown that the burden of the disease is higher in female. On the other hand, psoriasis seems to be more prevalent in male, as body distribution, but with less impact on the disease burden.

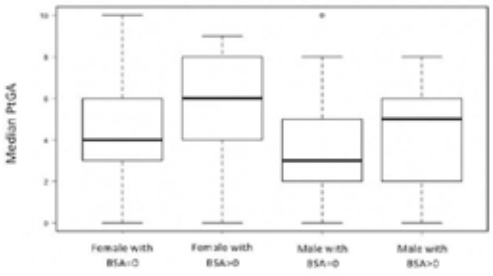
Aim. The aim of this study was to assess how the Patient Global Assessment (PtGA) differs between male and female according to the presence of skin involvement.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of PsA patients, stratified by sex. The p value is referred to the comparison between male and female.

	Total N. 272	Male n. 141 (51.8%)	Female n. 131 (48.2%)	p value
Age (mean, SD)	55.68 (12.43)	56.62 (12.89)	54.66 (11.89)	0.200
Weight (Kg), mean (SD)	76.26 (15.32)	83.19 (14.54)	68.74 (12.36)	**<0.001**
Height (m), mean (SD)	1.67 (0.09)	1.73 (0.09)	1.62 (0.06)	**<0.001**
BMI, median (IQR)	26.89 (23.5-29.7)	27.66 (24.3-30.0)	25.55 (22.2-29.3)	**0.004**
DISEASE CHARACTERISTICS, BURDEN, ACTIVITY				
PsA duration (months), median (IQR)	89 (45-163)	94 (44-165)	84 (48-156)	0.728
Psoriasis at visit moment, (%)	134 (51.5)	75/135 (55.5)	59/125 (47.2)	0.178
BSA, mean (SD)	1.71 (3.15)	2.16 (3.74)	1.22 (2.26)	**0.015**
PtGA cm, median (IQR)	5 (2.5-6.5)	4 (2-6)	5 (3-7)	**<0.001**
Pain on VAS, median (IQR)	5 (2-7)	4 (2-6)	5 (3-7)	**0.003**
PhGA, mean (SD)	3.40 (2.47)	3.19 (2.42)	3.62 (2.52)	0.552
TJC/68, mean, (SD)	3.7 (5.03)	2.70 (3.52)	4.78 (6.09)	**<0.001**
SwJC/66, mean (SD)	0.97 (2.07)	0.71 (1.36)	1.25 (2.60)	**0.033**
LEI, mean (SD)	0.43 (0.81)	0.38 (0.73)	0.47 (0.89)	0.393
CRP (mg/dl), mean (SD)	0.52 (0.76)	0.53 (0.84)	0.50 (0.67)	0.687
PASS YES, n. (%)	144/245 (58.8)	89/128 (69.5)	55/117 (47.0)	**<0.001**
PsAID, median (IQR)	2 (1-4.23)	1.5 (0.8-3.9)	2.4 (1.1-4.7)	**0.026**
DAPSA, mean (SD)	14.05 (10.41)	11.95 (8.49)	16.31 (11.77)	**<0.001**
MDA 5/7 n. (%)	83/239 (34.7)	55/125 (44.0)	28/114 (24.6)	**0.002**
THERAPY				
NSAIDs, n. (%)	39/268 (14.6)	20/138 (14.5)	19/130 (14.6)	1
COXIB, n. (%)	32/267 (12)	14/137 (10.2)	18/130 (13.8)	0.469
Steroids (oral), n. (%)	30/268 (11.2)	16/138 (11.6)	14/130 (10.8)	0.984
MTX, n. (%)	72/268 (26.9)	33/138 (23.9)	39/130 (30)	0.324
Sulfasalazine, n. (%)	31/262 (11.8)	13/134 (9.7)	18/128 (14.1)	0.368
Anti-TNFα, n. (%)	122/268 (45.5)	58/138 (42)	64/130 (49.2)	0.289
PDE4i, n. (%)	22/269 (8.2)	9/138 (6.5)	13/131 (9.9)	0.284
Anti-IL-17	53/272 (19.5)	29/141 (20.6)	24/131(18.3)	0.753
Anti-IL 12/23	18/268 (6.7)	13/138 (9.4)	5/130 (3.8)	0.115

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; PtGA: Patient Global Assessment; VAS: Visual Analogue Scale; PhGA: Physician Global Assessment; TJC: Tender Joint Count; SwJC: swollen Joint Count; LEI: Leeds Enthesitis Index; CRP: C Reactive Protein; PASS: Patient Acceptable Symptom State; PsAID: Psoriatic Arthritis Impact of the Disease; DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; MDA: Minimal Disease Activity; NSAIDs: Non Steroid Anti-inflammatory Drugs; COXIB: Cox 2 Inhibitors; MTX: Methotrexate; TNFa: Tumour Necrosis Factor a; PDE4i: Phosphodiesterase 4 inhibitors; IL: interleukin

Figure 1
Comparison of the median PtGA between the four groups according with sex and skin involvement; in the table below the p value for each comparison is reported.



	Female with BSA=0	Female with BSA>0	Male with BSA=0
Female with BSA>0	0.070	-	-
Male with BSA=0	0.083	<0.001	-
Male with BSA>0	1.000	0.038	0.124

BSA: Body Surface Area; PtGA: Patient Global Assessment

Methods. This is a cross-sectional analysis of two longitudinal PsA patients cohorts. Inclusion criteria were: PsA satisfying the ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis, age >=18 years and treatment with conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and/or biological DMARDs for at least 6 months.
A full clinical evaluation was carried out in all patients, in particular the skin involvement was assessed by the Body Surface Area (BSA); the disease burden was assessed by: PtGA, pain on Visual Analogue Scale (VAS), PSoriatic Arthritis Impact of the Disease (PsAID) and Patient Acceptable Symptom State (PASS), while the disease activity by Disease Activity for Psoriatic Arthritis (DAPSA) and Minimal Disease Activity (MDA). Independent-sample T-test, Mann-Whitney U test and chi square test were carried out to assess how the disease burden and the disease activity differed between sexes. Then, we focused on the impact that the psoriasis (BSA) could have on the PtGA. Patients were stratified in four groups based on skin involvement as follow: male with BSA=0, male with BSA > 0, female with BSA=0 and female with BSA >0. The median PtGA was then compared within the four groups (Kruskal-Wallis test). A statistical significance was defined as a 2-tailed p value <=0.05.

Results. Two hundred seventy-two patients satisfying the inclusion criteria were enrolled. There were statistically significant differences between male and female: PtGA, pain on VAS, PsAID and DAPSA were higher in female. PASS "yes" and MDA were deemed more in male than in female. When the patients were stratified based on BSA, we found that median PtGA was not different between male and female with BSA=0, instead female with BSA >0 compared to male with BSA > 0 maintained a higher median PtGA (figure 1).
Conclusion. Our results confirm that there are differences between male and female in terms of disease burden and activity: female patients seem to have a higher disease burden and disease activity.
In particular, we found a possible role of psoriasis as a factor influencing the PtGA. In fact, female PsA patients with a "clean skin pattern" (BSA=0) had a similar PtGA to male patients. Therefore, PtGA seems to be able to capture differences between males and females when the skin involvement is present. These results could contribute to highlight the role of skin involvement in PsA patients and how it varies between sexes.

ANTI-SARS-COV2 ANTIBODY DECAY AFTER VACCINATION AND IMMUNOGENICITY OF THE BOOSTER DOSE OF THE BNT162B2 MRNA VACCINE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS ON TNF INHIBITORS.

PO:03:41

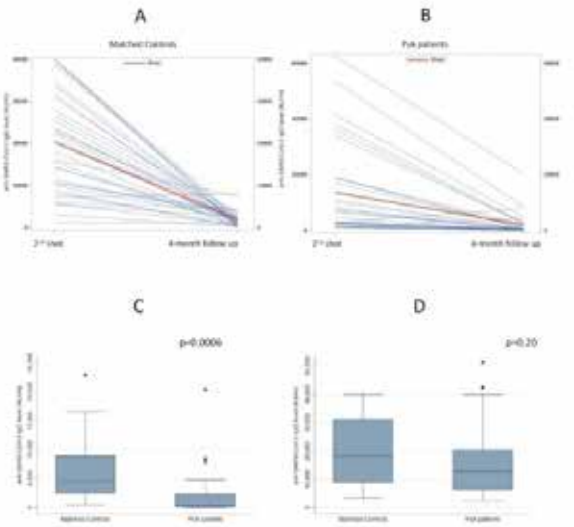
Lavista M., Venerito V., Stefanizzi P., Galeone M.G., Iannone F., Lopalco G.
Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

Background. To date, few data on the anti-SARS-CoV-2 IgG level decay after two-dose BNT162b2 vaccination in patients with psoriatic arthritis (PsA) on therapy with Tumor Necrosis Factor inhibitors (TNFi) have been published. Similarly, no reports on the immunogenicity of a booster dose in such patients have been provided yet.
Objective. To investigate the IgG level decay four months after two-dose BNT162b2 vaccination and the immunogenicity and safety of the booster dose in a prospective homogeneous cohort of patients with PsA on TNFi, comparing them with healthy controls.
Methods. Forty patients with classified PsA according to Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) on therapy with TNFi undergoing booster dose with the BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine (BioNTech/Pfizer) on September 2021 were enrolled. At booster dose and fifteen days after, serum IgG levels against the S1-domain of the spike protein of SARS-CoV-2 (Abbott® ARCHITECT i2000SR, positivity cut-off 50 AU/mL) were estimated in all patients; blood samples were collected and analyzed at the same Institution's laboratory. Clinical, clinimetrics and treatment data were gathered before the booster dose and fifteen days after the third shot. TNFi treatment was not discontinued throughout the whole period. Vaccine reactions and/or adverse events were also recorded. Sera from healthcare professionals employed at our Institution were considered as healthy controls for 1:1 propensity score-matching; any of them was taking medication. Student's T-test and logistic regression were used for investigating differences in anti-Sars-CoV-2 IgG levels and immunogenicity between groups and predictors of antibody response. PsA patients clinical, demographic and laboratory features, their vaccine reactions and characteristics of matched controls including anti-Sars-CoV-2 IgG level are reported in Table I.
Results. At four months after two-dose BNT162b2 vaccination, all PsA patients had an anti-Sars- CoV-2 IgG level decreasing from 13625.35±16852.36 to 2009.22 ± 4050.22 AU/mL (p=0.0001); similarly, mean serum IgG level in healthy individuals dropped from 18897.5 ±12593.47 to 6206.59±-4968.33 AU/mL (p=0.0001) (Figure 1, Panel A and B). Even though the decay of IgG levels showed similar trend between two groups, patients with PsA had a lower IgG level than matched controls (2009.22 ± 4050.22 vs 6206.59 ± 4968.33 AU/mL, respectively p=0.0006). Booster dose reestablished IgG levels to a similar extent in both groups (15846.47±-12876.48 vs 20374.46 ± 12797.08 AU/ml p=0.20, respectively) (Figure 1, panel C and D).
No serious adverse events as well as disease flares were reported. So Clinical Disease Activity Index (CDAI) did not change before and after vaccination (6.68 ± 4.38 vs 4.95 ± 4.20, p=0.19 respectively).
Conclusions. After four months from complete vaccination, the antibody levels of PsA patients on therapy with TNFi decreased, leading to a lower humoral response than matched healthy individuals. Therefore, a BNT162b2 booster dose should be recommended in these patients as its administration is able to restore anti-SARS-CoV-2 IgG levels similar to healthy individuals.

Table 1. *Patients characteristics, Vaccine reactions (PsA patients), Matched controls*

	Last visit before Booster Dose			15 days from the Booster Dose		
Patient Characteristics	Av/Obs			Av/Obs		
Age, mean (SD)	31	52.9	(10.8)			
Female, n (%)	31	17	(54.8)			
Disease duration, years, mean (SD)	31	10.7	(9.2)			
Axial, n (%)	31	4	(12.9)			
Psoriasis, n (%)	31	26	(83.9)			
Polyarticular, n (%)	31	17	(54.8)			
PsAID12, mean (SD)	31	2.8	(2.7)			
MDAR-4, median (min-max)	31	0	(0-3)			
DAPSA, mean (SD)	31	8.3	(7.0)			
PASI, mean (SD)	31	0.4	(1)			
CDAI, mean (SD)	31	2.6	(2.8)	31	6.2*	(9.1)
CDAI Remission LDA, n (%)	31	27	(87.1)	31	27**	(87.1)
Glucocorticoid, n (%)	31	9	(29)			
Glucocorticoid dose, mean (SD)	9	4.8	(1.8)			
Csa/Ciclosporin, n (%)	31	15	(48.4)			
Methotrexate, n (%)	31	11	(35.5)			
MTX dose, mg/week, mean (SD)	11	14.8	(3.3)			
Days from MTX discontinuation, median (min-max)	31	4	(1-5)			
Sulfasalazine, n (%)	31	4	(12.9)			
bDMARD treatment 1st line, n (%)	31	7	(18.1)			
bDMARD treatment 2nd line, n (%)	31	24	(77.4)			
bDMARD treatment 3rd line, n (%)	31	2	(6.4)			
Adalimumab, n (%)	31	11	(35.5)			
Infliximab, n (%)	31	8	(25.8)			
Certolizumab, n (%)	31	5	(16.1)			
Etanercept, n (%)	31	5	(16.1)			
Golimumab, n (%)	31	3	(9.6)			
anti-SARS-CoV-2 IgG level, AU/ml, mean (SD)	31	5006.5	(4050.5)	31	11846.5*	(12876.5)
Vaccine Reactions (PsA Patients)						
Arthralgia, n (%)				31	3	(9.6)
Like-flu-like, n (%)				31	3	(9.6)
Lymphadenopathy, n (%)				31	0	(0)
Matched Controls						
Age, mean (SD)	31	53.4	(10.7)			
Female, n (%)	31	13	(48.4)			
anti-SARS-CoV-2 IgG level, AU/ml, mean (SD)	31	6206.6	(4968.3)	31	20374.5*	(12797.1)

Figure 1. *anti-Sars-CoV-2 IgG level of PsA patients and matched healthy controls.*
Panels A and B: IgG level decay after two-dose vaccination in PsA patients and matched controls.
Panels C and D: anti-Sars-CoV-2 IgG level after booster dose in PsA patients and matched controls.



PREVALENZA DELLA DEPRESSIONE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTA DA SPONDILOARTRITE ASSIALE E IMPATTO DELLA TERAPIA CON INIBITORI DEL TNFα

PO:03:42

Bixio R. [1], Bonetto C. [2], Fracassi E. [1], Giollo A. [3], Marchel M. [1], Piccinelli A. [1], Galvagni I. [1], Rossini M. [1], Carletto A. [1], Tosato S. [2]

[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona; [3]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University Hospital of Padova

Scopo del Lavoro. La depressione è una comorbidità frequente nei pazienti con spondilite anchilosante, ma i dati nei pazienti affetti da spondiloartriti assiali (axSpA) sono limitati e l'impatto del trattamento e dei fattori clinici correlati sono poco noti. Lo scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza di depressione e identificare i fattori ad essa associati in una coorte monocentrica di pazienti con axSpA.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato consecutivamente tra febbraio 2016 e marzo 2017 pazienti maggiorenni con diagnosi di axSpA secondo i criteri ASAS, escludendo quelli con fibromialgia, neoplasie e patologie sistemiche gravi. L'outcome principale era lo stato di depressione, valutato tramite la somministrazione del questionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Abbiamo calcolato il punteggio per la depressione (HADS-D), definendo la prevalenza di depressione sia per un punteggio HADS-D≥8 o HADS-D≥11. Le covariate di interesse raccolte sono state l'attività di malattia (ASDAS, BASDAI), la funzionalità (BASFI), la disabilità (HAQ) ed indici di flogosi (PCR). Le associazioni tra HADS-D e le covariate di interesse sono state analizzate tramite analisi di regressione lineare univariata e multivariata.

Risultati. Abbiamo arruolato 119 pazienti (43.6% donne; età mediana (IQR) 50 anni (18.0)). La prevalenza di depressione è risultata del 26.1% per un punteggio HADS-D≥8 e del 8.4% per HADS-D≥11. L'analisi univariata ha evidenziato che il BASDAI (β=0.473, p<0.01), l'HAQ (β=0.409, p<0.01), il sesso femminile (β=0.237 p=0.01), i livelli di PCR (β=0.179, p=0.05), l'età avanzata (β=0.218, p=0.02) e la sacroileite di grado III-IV (β=0.263, p=0.04) erano positivamente associati con HADS-D, mentre la terapia con anti-TNFα (β=-0.319, p<0.01) risultava inversamente associata. In regressione lineare multivariata, la terapia con anti-TNFα è rimasta associata significativamente a un minor punteggio di HADS-D (β=-1.56, p=0.04), indipendentemente dal BASDAI e HAQ.

Conclusioni. La proporzione di pazienti con axSpA affetti da depressione è risultata clinicamente rilevante e risulta correlata significativamente all'attività di malattia e alla disabilità. L'osservazione di punteggi di depressione più bassi nei pazienti trattati con farmaci anti-TNFα fanno ipotizzare un ruolo patogenetico del TNFα nella depressione nei pazienti affetti da axSpA.

DATI CLINICO-DEMOGRAFICI	POPOLAZIONE (n=119)
Età, mediana (IQR) (anni)	50 (18)
Sesso femminile, n(%)	54 (45.4)
BMI, media ± DS (kg/m²)	22.7 ± 3.1
HLA B27, n(%)	59 (49.6)
Sacroileite di grado III-IV, n (%)	51 (42.9)
Durata malattia, media ± DS (anni)	10.1 ± 8.2
BASDAI	4.7 ± 2.5
ASDAS	2.5 ± 1.1
BASFI	4 ± 2.8
HAQ	0.5 ± 0.5
PCR, mediana (IQR)	2.9 (4.9)
Terapia, n(%)	
anti TNF α	94 (79)
inibitori dell'IL-17	6 (5)
FANS (monoterapia e associazione)	49 (41.2)
FANS monoterapia	19 (16)
Sulfasalazina	2 (1.7)
HADS, media ± DS	11.6 ± 7.2
HADS-D, media ± DS	**5.0 ± 3.5**

L'EFFETTO DI NERIDRONATO NEL TRATTAMENTO DELLE SPONDILOARTRITI AD INTERESSAMENTO ASSIALE: QUANDO I BDMARDS NON SONO UNA VIA PERCORRIBILE. RISULTATI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO.

PO:03:43

Crotti C. [1], Di Taranto R. [2], Orsini F. [2], Favalli E.G. [2], Caporali R. [2]

[1]Dipartimento di Reumatologia - ASST-Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità - Università Statale degli Studi di Milano

Scopo del Lavoro. Le linee guida per il trattamento delle spondiloartriti ad interessamento assiale (axSpA) prevedono in I linea la terapia con FANS e, in caso di mancata risposta, quella con farmaco biologico (bDMARDs). Esiste tuttavia una percentuale di pazienti non eleggibili a bDMARDs per comorbidità o scelta personale. I bisfosfonati hanno riscontri di efficacia che prescindono la nota azione antiosteoclastica; riducono infatti i livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1 e TNFα) e modulano l'attività osteoblastica e macrofagica.

Lo scopo dello studio è esaminare le potenziali proprietà terapeutiche e l'efficacia del neridronato endovena (IVNer) in pazienti affetti da axSpA con sacroileite (SI) attiva alla risonanza magnetica (RMN), non-responders a terapia con FANS e non candidabili a bDMARDs.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati dei pazienti affetti da axSpA, secondo criteri ASAS, trattati con IVNer da 01/2014 a 12/2021. Sono stati selezionati pazienti con malattia attiva, definita con BASDAI ≥4 e riscontro di SI attiva alla RMN bacino, secondo i criteri ASAS-RMN, non-responders alla I linea terapeutica con FANS e non candidabili a bDMARDs. IVNer è stato somministrato al dosaggio di 100 mg in infusione lenta nei giorni 1, 4, 7 e 10. La risposta a IVNer è stata valutata a 60 gg dall'ultima infusione attraverso le modifiche dello score BASDAI e della visual analogue scale (VAS) dolore, unitamente all'imaging.

Risultati. Abbiamo incluso 41 pazienti (68% F, età media±DS 37.9±15.4 anni, durata media di malattia 36.9±52.2 mesi (range 1.0-298). 30 pazienti erano affetti da spondiloartrite assiale, 3 da SpA enteropatiche, 8 da artrite psoriasica con impegno assiale. Il 58% aveva solo coinvolgimento assiale, il 27% sia assiale che periferico e il restante 15% presentava impegno assiale ed entesitico. 18 pazienti (44%) presentavano HLA-B27 positivo. Alla valutazione RMN, il 49% mostrava SI monolaterale, il 51% bilaterale e il 27% presentava erosioni. Tra i motivi di esclusione a terapia con bDMARDs, 7 pazienti presentavano un concomitante tumore solido, 13 comorbidità che controindicavano bDMARDs e 21 hanno rifiutato la terapia con bDMARDs. Dopo IVNer la RMN bacino ha mostrato una risoluzione completa in 26 pazienti (63.4%), risoluzione parziale in 10 pazienti (24.4%) e incompleta in 5 pazienti (12.2%), senza una correlazione con la presenza di precedenti erosioni, nè la comparsa di nuove erosioni alla rivalutazione strumentale a 60 giorni. Il punteggio BASDAI si è significativamente ridotto dopo IVNer (5.86±1.97 vs 3.63±2.40, p=0.0004), così come il punteggio VAS dolore (6.21±1.92 vs 3.19±2.72, p=0.0000).

Conclusioni. IVNer si è dimostrato efficace nel ridurre l'attività di malattia misurata con lo score BASDAI e con la VAS dolore nei pazienti con axSpA refrattari a FANS e non trattabili con bDMARDs. IVNer può essere considerata una valida opzione terapeutica quando le terapie di seconda linea sono controindicate o rifiutate dal paziente. Saranno necessari studi a lungo termine per valutare eventuale comparsa di danno strutturale e di mantenimento della risposta a lungo termine.

L'IMPATTO DELLA DIETA SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NELLE SPONDILOARTRITI: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:03:44

Ortolan A., Cozzi G., Felicetti M., Striani G., Lorenzin M., Doria A., Ramonda R.
UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Padova

Scopo del Lavoro. La dieta è ritenuta un fattore importante nello sviluppo e nel corso delle malattie infiammatorie e autoimmuni. Tuttavia, al momento, non è possibile dare alcuna raccomandazione specifica ai pazienti affetti da spondiloartrite (SpA) relativamente al tipo di dieta da seguire, o ai supplementi dietetici da assumere, al fine di ridurre l'attività di malattia, perchè l'evidenza riguardo questo tema è limitata.
Scopo del lavoro è stato quindi raccogliere e riassumere l'evidenza attuale riguardante l'effetto della dieta o dei supplementi dietetici sull'attività di malattia nelle SpA.

Materiali e Metodi. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura (SLR) in MEDLINE e SCOPUS seguendo il formato "PEO" (Population: SpA, assiale o periferica, Incluso l'artrite psoriasica-AP; Exposure: qualsiasi tipo di dieta o supplemento dietetico; Outcome: qualsiasi misura disponibile dell'attività di malattia). Criteri di inclusione sono stati:
1) pazienti adulti,
2) trial randomizzati controllati (RCTs) e studi di coorte longitudinali, così che almeno potessero essere disponibili una valutazione pre e post-dieta,

Tabella. Principali caratteristiche degli studi inclusi

Autore anno	Popolazione	Dieta/ supplemento	Disegno dello studio	Braccio di controllo	N	Follow-up (sett)	Outcome primario	Sesso M (%)	Età (anni)	Farmaci concomitanti
Studi interventistici										
Lassus 1990	AP	Supplementazione di lipidi poli-insaturi	Studio pre/post	No	80	8	NR	50	49	csDMARDs stabili
Appelboom 1994	SA	Deprivazione di latte	Studio pre/post	Si (SA vs AR)	25/ 10	6	NR	NR	NR	28% in csDMARDs stabili
Sundström 2006	SA	Acidi grassi Omega 3	RCT	Si (alta vs bassa dose)	24	21	NR	61	NR	No csDMARDs
Di Minno 2014	AP obesi/ sovrappeso	Dieta ipocalorica	RCT	Si (dieta ipocalorica vs libera)	138	24	MDA (+)	36	45	Tutti I pazienti iniziavano TNFi; MTX concomitante in 29%
Klinberg 2019	AP obesi	Dieta ipocalorica	Studio pre/post	No	46	12-16	MDA (+)	36	56	100% cs/bDMARDs stabili
Klinberg 2020	AP obesi	Dieta ipocalorica	Studio pre/post	Si (AP vs controlli)	74	20	NR	36	56	100% cs/bDMARDs stabili
Brophy 2008	SpA	Probiotici	RCT basato in internet	Si (probiotici vs placebo)	147	12	Compliance con linee guida CONSORT (+)	64	44	10% b/csDMARDs stabili
Jenks K 2010	SpA	Probiotici	RCT	Si (probiotici vs placebo)	63	12	BASFI (-)	63	43	28.5% in csDMARDs
Studi osservazionali										
Adawi 2018	AP	Digiuno intermittente	coorte	No	37	4	NR	37	43	100% in cs/bDMARDs stabili
Ben Nessib 2020	SpA	Digiuno intermittente	coorte	No	12	28	NR	45	47	40% in cs/ bDMARDs stabili
Ometto 2021	SpA assiale	Dieta mediterranea	coorte	Si (Dieta mediterranea vs libera)	161	24	NR	65	51	100% in cs/bDMARDs stabili

Legenda. AP=artrite psoriasica; AS=spondilite anchilosante; SpA=spondiloartriti; AR=artrite reumatoide; RCT=trial randomizzato controllato; MDA Minimal Disease Activity; CONSORT CONsolidated Standards of Reporting Trials; BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DMARDs= farmaci reumatici modificanti la malattia; csDMARDs= DMARDs convenzionali sintetici; bDMARDs=DMARDs biologici; TNFi=inibitori del Tumor Necrosis Factor; MTX=methotrexate

I segni (+) o (-) indicano se l'outcome primario dello studio è stato raggiunto o meno

3) pubblicazioni in lingua inglese/italiana.
Il rischio di bias (Risk of bias, RoB) è stato valutato in modo indipendente da 2 autori (AO, MF) e giudicato secondo apposite scale a seconda del disegno dello studio: la Newcastle Ottawa Scale (NOS) per gli studi osservazionali, il ROBINS-1 per gli studi non-randomizzati, ed il Cochrane risk of Bias tool 2.0 per gli RCTs.
Risultati. La ricerca bibliografica ha prodotto 286 risultati. Dopo esclusione di 59 duplicati, e di 171 articoli basato sullo screening di titoli ed abstracts, nonché di 44 articoli esaminati full-text, sono stati inclusi alla fine 8 studi interventistici e 3 osservazionali (Table). Tra i primi, 2 RCTs, uno con intermedio RoB e uno a basso RoB, non sono riusciti a dimostrare un beneficio dei probiotici nelle SpA. Un RCT con intermedio RoB ha dimostrato che la perdita di peso, ma non la dieta ipocalorica di per sé, era associata al raggiungimento della minima attività di malattia nell'AP. Gli altri RCTs, così come gli altri 4 studi interventistici non randomizzati, erano ad alto RoB. Tra gli studi osservazionali, uno riguardante la dieta mediterranea nelle SpA assiali, ha dimostrato un'associazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e una diminuzione di almeno il 20% dell'ASDAS nel periodo di osservazione (6 mesi). Gli altri due studi osservazionali sono stati giudicati ad alto RoB.
Conclusioni. Il calo ponderale sembra in grado di determinare una riduzione dell'attività di malattia nell'AP, mentre i probiotici non sembrano efficaci a questo scopo nelle SpA. L'aderenza alla dieta mediterranea potrebbe avere un ruolo nel ridurre l'attività di malattia. In generale, l'evidenza scientifica relativa alla dieta nei pazienti affetti da SpA è data da un basso numero di studi, perlopiù ad alto RoB, per cui sono necessari futuri studi con metodologia robusta al fine di determinare il ruolo della dieta nel contenere l'attività di malattia nelle SpA.

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI SINOVIALI DI DMARDS BIOLOGICI E TARGET SINTETICI IN PAZIENTI CON ARTROPATIA PSORIASICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA.

PO:03:45

Venturelli V.[5], Ciliento M.S.[1], Bertola R.[5], Schettini N.[2], Garaffoni C.[5], Lanza G.[3], Borghi A.[2], Corazza M.[2], Zabotti A.[4], Govoni M.[5], Scirè C.A.[6], Bortoluzzi A.[5], Silvagni E.[5]

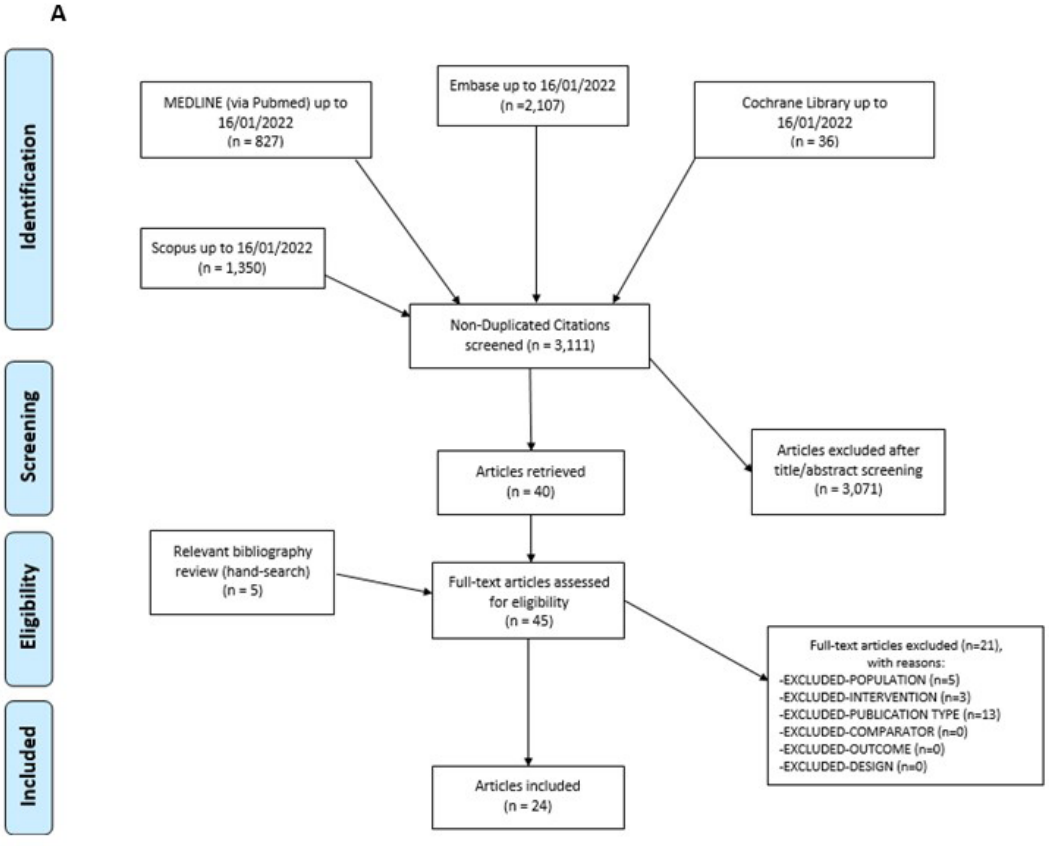
[1]Dipartimento di Medicina di Precisione Università della Campania Vanvitelli, Napoli; [2]Dipartimento di Scienze Mediche Università di Ferrara sezione di Dermatologia, Ferrara; [3]Dipartimento di Medicina Traslazionale Università di Ferrara; [4]Istituto di Reumatologia Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine; [5]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara e Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; [6]Unità di Reumatologia, Università Milano Bicocca, Milano

Obiettivi. Ad oggi, non esistono biomarcatori validati in grado di guidare la scelta terapeutica in artropatia psoriasica. Considerato che la sinovite cronica rappresenta uno degli elementi patologici caratterizzanti la malattia, lo scopo di questa revisione sistematica è quello di identificare gli effetti dei DMARDs biologici o target sintetici approvati per il trattamento dell'artrite psoriasica su biomarcatori ottenuti da biopsia della membrana sinoviale di pazienti. Inoltre, è stato indagato l'eventuale valore predittivo delle variazioni istologiche e molecolari per la risposta clinica sistemica.

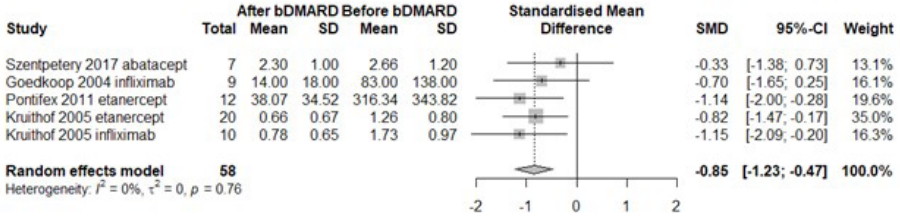
Materiali e Metodi. Abbiamo condotto una ricerca sistematica su MEDLINE, Embase, Scopus e Cochrane Library (checklist PRISMA 2020), includendo articoli pubblicati entro il 16/01/2022 che considerassero l'effetto di farmaci approvati per il trattamento sistemico dell'artrite psoriasica e psoriasi su biomarcatori ottenuti da biopsia sinoviale (PROSPERO: CRD42022304986). Sono stati estratti dati demografici, clinici e relativi agli outcome del trattamento (modifica longitudinale di biomarcatori in biopsie sinoviali ripetute, studi in vitro). In merito alla variazione dei linfociti CD3+ e dei macrofagi CD68+ (sublining) in risposta alla terapia, è stata condotta un'analisi quantitativa adottando la differenza media standardizzata (DMS) come misura dell'effetto e impiegando il modello ad effetti random con il metodo inverso della varianza.

Risultati. Di 3,111 articoli non duplicati valutati, 24 sono stati inclusi (Fig. 1A), di cui 21 longitudinali (6 trials randomizzati, 5 trials non controllati, 9 studi di coorte, una case series) e 3 in vitro, per un totale di 215 pazienti, età media (DS) 45.3 (4.8) anni. Relativamente alla tecnica di prelievo bioptico, l'artroscopia è stata utilizzata in 21 lavori (87.5%); in nessuno studio

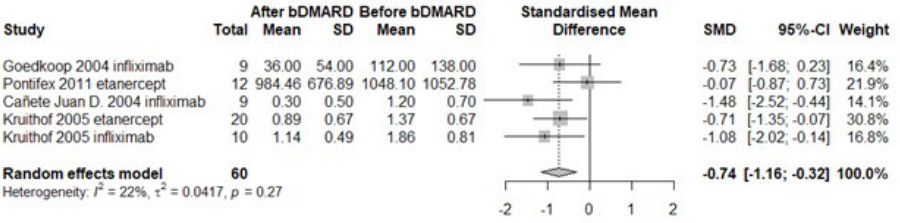
Figura 1. PRISMA Flowchart (A); Metanalisi della variazione CD3 (B) e CD68 del sublining (C).



B **CD3**



C **CD68sl**



è stata utilizzata la biopsia eco-guidata. Negli studi longitudinali, etanercept e adalimumab sono stati i farmaci maggiormente utilizzati, mentre negli studi in vitro sono stati valutati gli effetti di JAK-inibitori o di adalimumab e secukinumab in co-colture di sinoviociti e cellule T-CD4+. A fronte di un'elevata eterogeneità negli outcome laboratoristici valutati, la principale tecnica utilizzata negli studi longitudinali è stata l'immunoistochimica, valutando le variazioni di alcune popolazioni cellulari (principalmente linfociti T e macrofagi). Il tempo medio di valutazione dell'outcome è stato a 10.8 (6.1) settimane (studi longitudinali). La metanalisi ha mostrato una significativa riduzione sia dei linfociti CD3+ (DMS -0.85 IC95% [-1.23; -0.47) che dei macrofagi CD68+sl (DMS -0.74 [-1.16; -0.32) nelle biopsie sinoviali dei pazienti trattati per 4-12 settimane con bDMARDs (Fig. 1B-C). Su 10 studi che hanno valutato l'outcome clinico, in 5 è stata analizzata la riduzione dei CD3, risultata positivamente correlata con la risposta clinica in 4/5.

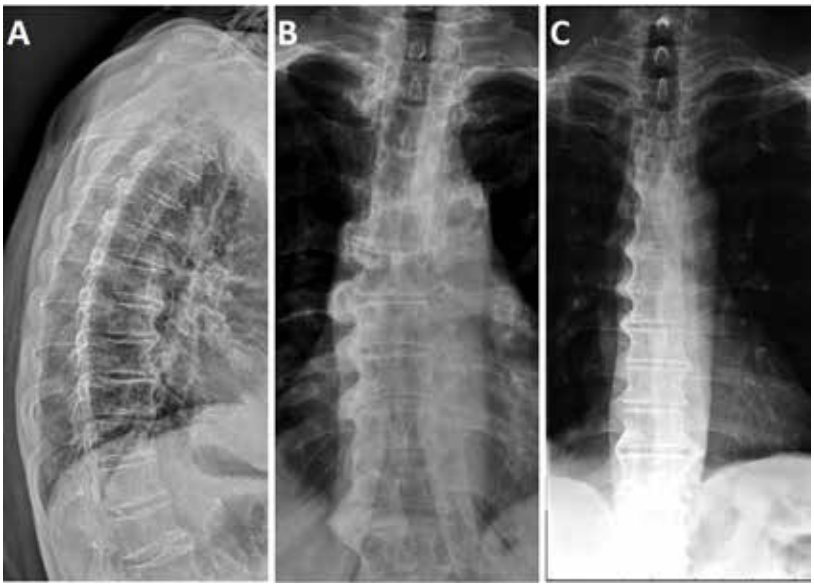
Conclusioni. Nonostante un'elevata eterogeneità tra i biomarcatori valutati, la riduzione di cellule CD3+ e CD68+ (sublining) nel corso dei primi 3 mesi di trattamento con bDMARDs (principalmente anti-TNF) rappresenta la variazione più consistente riportata negli studi considerati.

PREVALENZA E CARATTERISTICHE DELLA IPEROSTOSI SCHELETRICA DIFFUSA IDIOPATICA (DISH) IN ITALIA

PO:03:46

Ciaffi J., Borlandelli E., Visani G., Facchini G., Ursini F.
IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Scopo del Lavoro. L'iperostosi scheletrica diffusa idiopatica (DISH) è una condizione benigna caratterizzata da ossificazione anterolaterale dei corpi vertebrali e da polientesopatia ossificante periferica. La DISH rappresenta un'importante diagnosi differenziale della spondilite anchilosante e una sua corretta identificazione è fondamentale per evitare errori diagnostici. Il maggiore studio epidemiologico finora condotto in Italia risale al 1992 e ha descritto, su 915 pazienti, una prevalenza complessiva del 14.1%, maggiore nel sesso maschile (17.6%) che in quello femminile (11.6%). Lo scopo del nostro studio è fornire stime aggiornate riguardo la prevalenza della DISH in Italia e descriverne le caratteristiche radiografiche ed epidemiologiche.
Materiali e Metodi. Abbiamo rivalutato in modo retrospettivo le radiografie del rachide lombosacrale, del rachide toracico e del bacino di tutti i pazienti visitati nel pronto soccorso del nostro ospedale tra il 1° gennaio 2019 e il 31 dicembre 2021. La presenza di DISH è stata appurata da due radiologi applicando i criteri di Resnick e Niwayama. In ogni paziente abbiamo anche raccolto informazioni riguardo la presenza di ulteriori caratteristiche radiografiche come entesopatie inserzionali, coxartrosi e calcificazioni aortiche. Abbiamo inoltre raccolto informazioni cliniche e stimato l'indice di massa corporea (BMI).
Risultati. Sono stati inclusi nello studio 1012 individui, di cui il 60.6% di sesso femminile, con età mediana di 68.1 anni (IQR 51.2-79.2). La DISH era presente in 130 casi. La prevalenza complessiva di DISH nella popolazione studiata è stata quindi del 12.8% (95% CI 10.8–15.1), maggiore negli uomini (16.8%) che nelle donne (10.3%). La distribuzione per età mostra un graduale incremento fino alla fascia 70-79 anni nell'uomo e 80-89 anni nella donna. Dal momento che i pazienti con DISH erano significativamente più anziani rispetto agli individui senza DISH (76.1 vs 63.6 anni, $p<0.001$), l'associazione tra DISH e le variabili radiografiche è stata valutata tramite regressione logistica binaria corretta per età. Caratteristiche come il BMI, (OR 1.50, $p<0.001$), l'entesopatia ischiopubica (OR 7.08, $p<0.001$), l'entesopatia della cresta iliaca (OR 4.63, $p<0.001$), l'entesopatia del grande trocantere (OR 3.51, $p<0.001$), la coxartrosi grado Kellgren-Lawrence ≤2 (OR 1.94, $p=0.002$), l'osteite pubica (OR 1.95, $p=0.043$), la calcificazione del legamento giallo o del legamento interspinoso (OR 18.74, $p<0.001$), il diabete (OR 1.85, $p=0.003$) e l'ipertensione arteriosa (OR 2.04, $p=0.007$) erano associate con la DISH.
Conclusioni. La prevalenza di DISH osservata nel nostro studio è in linea con i precedenti dati di letteratura in Italia e confermiamo che tale condizione è più frequentemente riscontrata negli uomini e nelle persone di età avanzata. Confermiamo inoltre una significativa correlazione tra la DISH, i componenti della sindrome metabolica e gli aspetti di entesopatia inserzionale a carico della pelvi. In conclusione, sottolineiamo come la conoscenza dell'epidemiologia della DISH e delle sue caratteristiche radiografiche sia di aiuto nel corretto inquadramento della patologia.



INQUADRAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI 1007 PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI: RISULTATI DELL'APPLICAZIONE SISTEMATICA DI UN PROTOCOLLO DI SCREENING REUMATOLOGICO.

PO:03:47

Sichi L.[1], Floris A.[1], Dessì M.[1], Pau A.[1], Congia M.[1], Chessa E.[1], Mugheddu C.[2], Piga M.[1], Atzori L.[2], Cauli A.[1]
[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia AOU Policlinico di Monserrato, Cagliari; [2]Unità Operativa Complessa di Dermatologia AOU Cagliari

Scopo dello Studio. Nei pazienti affetti da psoriasi (PsO), la diagnosi differenziale tra artrite psoriasica (APs) e altre possibili forme di impegno articolare è di cruciale importanza per una corretta gestione terapeutica. L'obiettivo del presente studio è di valutare la prevalenza, le caratteristiche e l'inquadramento diagnostico delle manifestazioni muscoloscheletriche di una coorte monocentrica di pazienti affetti da PsO.
Metodi. Una coorte di 1007 pazienti consecutivi afferenti ad un Centro di riferimento terziario per PsO (da Gennaio 2021 e Maggio 2022) è stata sottoposta a visita reumatologica, utilizzando l'Early Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (EARP) per l'identificazione di forme sospette di APs (EARP ≥3). Per tutti i pazienti, oltre ai dati demografici e clinici relativi alla PsO, sono state registrate le pregresse e nuove diagnosi di APs, eventuali diagnosi reumatologiche alternative indentificate nell'ambito della visita reumatologica, e la presenza di artralgie aspecifiche non attribuibili a causa specifica. Il test del chi-quadro è stato utilizzato per l'identificazione di fattori significativamente ($p<0.05$) associati alla diagnosi di APS.
Risultati. La coorte di studio era composta da 556 (55.2%) maschi, con età media (DS) di 55.3 (±14.7) anni, ed una durata media di malattia di 21 (±16.5) anni (Tabella I). Al basale, 204 (20.2%) pazienti avevano una pregressa diagnosi di APs, mentre 272 (27.0%) pazienti presentavano un EARP ≥3 in assenza di pregressa diagnosi di APs. In tali pazienti la valutazione reumatologica ha consentito di identificare 33 (12.1%) nuove diagnosi di APs, 141 (51.8%) casi in cui era identificabile almeno una diagnosi alternativa potenzialmente in grado di giustificare la sintomatologia articolare, 80 (29.4%) casi caratterizzati da artralgie aspecifiche in assenza di concomitanti definite patologie articolari, e 18 (6.6%) erano in follow-up per completamento iter diagnostico (Figura 1). Dei pazienti con diagnosi reumatologica alternativa alla APS, 82 (58.1%) sono risultati affetti da osteoartrosi, 54 (38.2%) da fibromialgia, 8 (5.6%) da altre malattie infiammatorie sistemiche (es. artrite reumatoide, connettivite) e 19 (13.4%) affetti da artropatie di altra natura (es. tendinopatie croniche, traumi) (figura 2). Sono risultati fattori significativamente associati alla diagnosi di APs il sesso femminile (53.3 vs. 42.1%, p 0.02), la familiarità per spondiloartriti (11.3% vs. 4.4%, $p<0.001$), e l'onicopatia (58.0% vs. 56.6%, p 0.008). Infine, in 25 (75.8%) di 33 casi di nuova diagnosi di APS, quest'ultima è stata seguita da una modifica sostanziale del trattamento.
Conclusioni. Nei pazienti affetti da PsO, l'approccio multidisciplinare dermato-reumatologico è di fondamentale importanza per l'identificazione di forme precoci o misconosciute di APs, e per il corretto inquadramento di altre frequenti manifestazioni articolari non imputabili ad APs. Nell'attuale contesto caratterizzato da pochi predittori clinici di transizione da PsO a APs, tale approccio andrebbe sistematicamente applicato a tutti i pazienti.

	PSORIASI Totali N = 1007
Età , media (DS) anni	55,3(±14,7)
Sesso maschile, n (%)	556(55,2%)
Basso livello d'istruzione, n (%)	523(51,9%)
Lavoro manuale, n (%)	448(45%)
Fumo o ex, n (%)	636(63,1%)
BMI, media (DS)	26,4 (±4,9)
Familiarità PSO, n (%)	518(51,4%)
Familiarità Aps, n (%)	135(13,4%)
Familiarità SpA, n (%)	61(6%)
Durata malattia PSO, media (DS) anni	21(±16,5)
PsO a placche, n (%)	865(85,9%)
PsO cuoio capelluto, n (%)	58(5,)
PsO invertita, n (%)	80(7,9%)
PsO guttata, n (%)	49(4,8%)
PsO Palmoplantare, n (%)	116(11,5%)
PsO onicopatica , n (%)	489(45,8%)
BSA max, media (DS)	(21,6%)
Earp positivi ≥3, n (%)	410(40,7%)
Pregressa diagnosi ApS, n (%)	204(20,2%)
Earp positivi in assenza di pregressa diagnosi APs, n (%)	272 (27%)

Figura 2 - Caratteristiche demografiche e cliniche della coorte

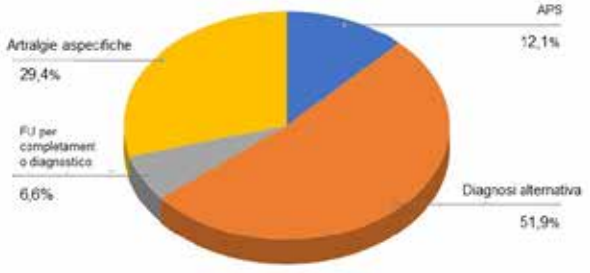


Figura 1 - EARP≥3 senza diagnosi di APS (N=272)

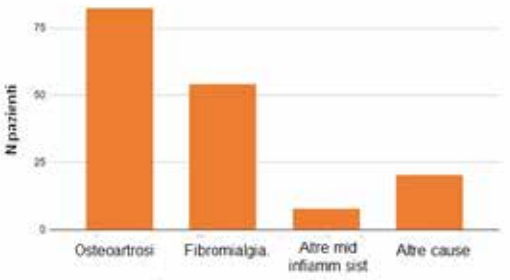


Figura 3 – Prevalenza diagnosi alternative all'APs (N=141)

AMBULATORIO CONGIUNTO REUMATOLOGIA-DERMATOLOGIA: 5 ANNI DI ESPERIENZA

PO:03:48

Foti R. [1], Amato G. [1], Dal Bosco Y. [1], Giuffrida G. [2], Baccano G. [1], De Lucia F. [1], Ramondetta A. [2], De Pasquale R. [1], Foti R. [1], Visalli E. [1]

[1]Unità Operativa Reumatologia, Ospedale San Marco, Catania; [2]AOU Policlinico San Marco UO di Dermatologia, Catania

Scopo del Lavoro. L'Artrite psoriasica (AP) colpisce circa un terzo dei pazienti affetti da psoriasi e recenti dati di letteratura sottolineano come la percentuale di casi di artrite non diagnosticata sia ancora alta. La diretta collaborazione tra dermatologo e reumatologo appare fondamentale al fine di ridurre il rischio di danno articolare, disabilità e comorbilità. Obiettivo del nostro studio è stato valutare gli effetti di un approccio condiviso tra reumatologo e dermatologo in termini di diagnosi e trattamento precoci.

Materiali e Metodi. L'ambulatorio congiunto Reumatologia-Dermatologia è stato istituito nel 2017. Pazienti con psoriasi e coinvolgimento articolare o pazienti con artrite e lesioni cutanee venivano simultaneamente valutati da dermatologo e reumatologo. È stato condotto uno studio osservazione retrospettivo con analisi dei dati di due periodi di 5 anni, tra 2012 e 2016 e tra 2017 e 2021 (prima e dopo l'ambulatorio congiunto). I dati includevano caratteristiche demografiche e cliniche, indici clinimetrici (DAS28, HAQ, BASDAI, DAPSA, PASI, PGA) storia familiare o personale di psoriasi, BMI (Mass Body Index), comorbilità, coinvolgimento gastrointestinale e oculare, trattamenti pregressi o in atto con DMARDS convenzionali e/o farmaci biologici.

Risultati. Dalla nostra analisi è emerso un aumento del 47% del numero dei pazienti con diagnosi di AP dopo l'istituzione dell'ambulatorio congiunto (255 pazienti vs 375 pazienti rispettivamente prima e dopo), con un aumento del 46% dei pazienti in trattamento con DMARDs (367 pazienti vs 539 pazienti rispettivamente prima e dopo) ed un globale aumento (47%) dei casi di artrite psoriasica da 622 a 913 pazienti. Tra i dati raccolti i valori di BMI (Body Mass Index) risultavano nella norma nel 56% dei pazienti, che invece erano in sovrappeso nel 31.7%, obesi di grado I nel 10% ed obesi di grado II-III nell'1.1%. Nel 69.3% si trattava di pazienti con prevalente coinvolgimento periferico, nel 11% con coinvolgimento assiale, misto nel resto della popolazione (19.8%). Nel gruppo analizzato 539 pazienti ricevevano terapia con DMARDs (76.5% methotrexate, 20%% salazopirina e solo 3,5% con ciclosporina); 374 pazienti praticavano invece trattamento con bDMARD (86.1% anti TNF alfa; 4.4% Secukinumab, 5,1% Ustekinumab, 3% Apremilast, 2.4% Ixekizumab). Ipertensione arteriosa e dislipidemia risultavano essere le più frequenti comorbilità.

La psoriasi si riscontrava nel 41% dei pazienti e nell'80% dei casi le manifestazioni cutanee precedevano l'esordio articolare. Tutte le valutazioni clinimetriche (DAS28, HAQ, BASDAI, DAPSA, PASI, PGA) sono state eseguite con maggiore frequenza

Conclusioni. La diagnosi precoce di Artrite Psoriasica è fondamentale per modificare il naturale decorso della malattia e prevenire irreversibili danni articolari. L'ambulatorio congiunto ha portato ad un aumento delle diagnosi, conseguente aumento dei pazienti in trattamento con miglioramento della qualità di vita dei pazienti con artrite psoriasica e con psoriasi.

EFFECT OF SECUKINUMAB ON RADIOGRAPHIC PROGRESSION AND INFLAMMATION IN SACROILIAC JOINTS AND SPINE IN PATIENTS WITH NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 2-YEAR IMAGING OUTCOMES FROM A PHASE III RANDOMISED TRIAL

PO:03:50

Lipsi G.[2], Braun J.[1], Blanco R.[3], Marzo-Ortega H.[4], Gensler L.[6], Van Den Bosch F.[5], Hall S.[7], Kameda H.[8], Poddubnyy D.[9], Van De Sande M.[10], Van Der Heijde D.[11], Zhuang J.[12], Stefanska A.[13], Readie A.[14], Richards H.[15], Deodhar A.[16]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, and Ruhr-University Bochum, Department of Rheumatology, Bochum, Germany; [2]Novartis, Milano; [3]Hospital University Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Division of Rheumatology, Santander, Spain; [4]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIRMM, University of Leeds, UK; [5]Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, Ghent, Belgium; VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium; [6]University of California, San Francisco, CA, United States, San Francisco, United States of America; [7]Monash University, Department of Medicine, Melbourne, Australia, Melburne, Australia; [8]Toho University, Tokyo, Japan, Tokyo, Japan; [9]Charité - Universitätsmedizin Berlin, German Rheumatism Research Centre, Berlin, Germany; [10]Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, Netherlands; [11]Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, Leiden, Netherlands; [12]Novartis Pharmaceuticals Corporation, New Jersey, USA, New Jersey, United States of America; [13]Novartis Ireland Limited, Dublin, Ireland; [14]Novartis, New Jersey, United States of America; [15]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, Basel, Switzerland; [16]Oregon Health & Science University, Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, Portland, USA, Portland, United States of America

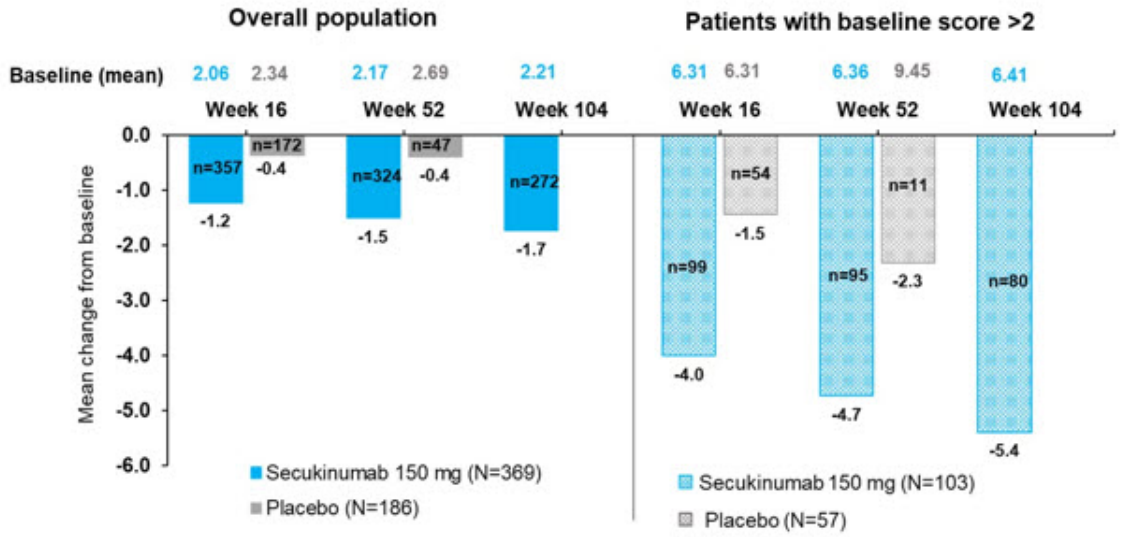
Objectives. To report radiographic progression and the course of inflammation as assessed by X-ray and MRI of SIJ and spine, over 2 years in the PREVENT study.

Methods. In total, 555 patients were randomised (1:1:1) to receive SEC 150 mg with (LD) or without loading (NL) doses, or placebo (PBO).

Radiographs of the spine and SIJ were collected at baseline (BL) and Week 104; MR images of the spine and SIJ were collected at BL, Weeks 16, 52, and 104. Patients whose screening SI joint radiographs fulfilled mNY criteria during the eligibility reading session were excluded from the study.

Results. The vast majority (98%) of patients treated with SEC 150 mg (pooled LD and NL) showed no structural progression, defined as change in total mSASSS score ≤ smallest detectable change (SDC) of 0.76 (80% agreement level) over 2 years. At BL, 62 patients (43 in SEC, 19 in PBO) presented

Figure. Mean change in SIJ bone marrow oedema score by MRI in the overall population and in patients with baseline score >2 through Week 104



Data presented as observed. Secukinumab (pooled) included patients who continued on secukinumab to Week 104. Placebo included only patients randomised to placebo who remained on placebo to Week 52. At each time point, only patients with a value at both baseline and that time point are included. MRI, magnetic resonance imaging; N, total number of randomised patients; n, number of evaluable patients; SIJ, sacroiliac joint

with at least one syndesmophyte (at least one vertebral unit scored by at least 1 reader). Among these patients, 9 in the SEC (20.9%) and 7 in the PBO (36.8%) groups had developed at least one new syndesmophyte by Week 104. Among 237 SEC and 117 PBO patients without syndesmophytes at BL, only 4 patients on SEC (1.7%) and 4 patients on PBO (3.4%) developed at least one new syndesmophyte by Week 104. SIJ radiographs showed that 88% of patients on SEC and 86% on PBO had no progression in SIJ [defined as change ≤ SDC (0.46) in total mNYC score by Week 104. No patient had an increase in total mNYC score of 2 or more. When screening radiographs of eligible patients were scored alongside post-baseline images in the final reading campaign, approximately 25% of patients (68/277 and 34/139 patients in the SEC and PBO groups, respectively) were evaluated as mNY positive at screening (patient was considered mNY positive if at least one reader evaluated the patient as mNY positive). Of these, 11/68 patients in the SEC (16.2%) and 5/34 in the PBO (14.7%) groups were evaluated as mNY-negative at week 104. In the SEC and PBO groups, 202 (96.7%) and 102 (97.1%) patients, who were mNY-negative at screening stayed negative through Week 104, respectively. Only 7 patients in the SEC (3.3%) and 3 in the PBO (2.9%) groups who were mNY-negative at BL were scored as mNY-positive at Week 104. In both groups, fewer patients progressed from mNY-negative to mNY-positive than had a change in the opposite direction (from positive to negative) resulting in an overall negative net progression. Spinal inflammation on MRI (Berlin score) was low at BL with a mean of 0.82 in SEC and 1.07 in PBO groups with no meaningful change up to Week 104 (mean of 0.56, SEC). SEC reduced SIJ bone marrow oedema score versus PBO at Week 16 and Week 52 with sustained reduction through Week 104 in the overall patient population, with greater reduction in patients with BL score >2 (Figure).

Conclusion. Most patients initially randomised to SEC or PBO showed no radiographic progression through 2 years.

RELATIONSHIPS BETWEEN DISEASE DURATION AND RADIOGRAPHIC PROGRESSION AMONG PATIENTS WITH PSA TREATED WITH SECUKINUMAB IN FUTURE 5

PO:03:51

Santi E.[7], Ritchlin C.T.[1], Orbai A.M.[2], Parikh B.[3], Gaillez C.[4], Meng X.[5], Mease P.[6]

[1]Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States of America; [2]Division of Rheumatology, Psoriatic Arthritis Program, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, United States of America; [3]Novartis Pharma Corp. East, Hanover, United States of America; [4]Novartis Pharma AG, Basilea, Switzerland; [5]Novartis Pharma AG, Hanover, United States of America; [6]Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, United States of America: [7]Novartis Farma, Roma

Scopo del Lavoro. For patients with psoriatic arthritis (PsA), delays in diagnosis and treatment can lead to permanent radiographic damage, even early in the course of disease. In the phase 3 FUTURE 5 study (NCT02404350), treatment with secukinumab (SEC) was shown to inhibit progression of structural damage through Week 104 in patients with PsA. However, the effect of disease duration on inhibition of radiographic progression by SEC has not been characterized.

This post hoc analysis explored relationships between time since diagnosis (TSD) of ≤1 year vs >1 year and radiographic progression among patients with PsA receiving SEC over 2 years in FUTURE 5.

Materiali e Metodi. Patient data from FUTURE 5 were stratified by TSD ≤1 year vs >1 year and analyzed by treatment arm. Through Week 24, patients received SEC 300 or 150 mg with subcutaneous loading dose (LD), SEC 150 mg without LD, or placebo (PBO) (period 1). After Week 24, patients receiving PBO were switched to SEC 300 or 150 mg (period 2), and a protocol amendment allowed those with suboptimal clinical response to SEC 150 mg to escalate to SEC 300 mg after Week 52 per investigator judgment. The proportion of patients with no radiographic progression, defined as change from baseline in van der Heijde total modified Sharp score ≤0.0, was analyzed at Weeks 24, 52, and 104. Mean total Sharp score was evaluated at baseline, and mean change from baseline was determined at Weeks 24, 52, and 104.

Risultati. Of 996 patients with PsA included here, 217 (21.8%) had a TSD ≤1 year and 779 (78.2%) had a TSD >1 year. At baseline, patients with TSD >1 year had greater radiographic damage than patients with TSD ≤1 year as determined by mean total Sharp score (Table). As early as Week 24, patients receiving SEC had less radiographic progression than those receiving PBO, regardless of TSD. From Week 24 to Week 104, radiographic progression remained low among all patients receiving SEC, with a trend of least progression among patients randomized to SEC 300 mg at baseline. Regardless of treatment, patients with TSD >1 year had numerically greater radiographic progression than those patients with TSD ≤1 year. Overall, the proportion of patients receiving SEC who did not have any radiographic progression was higher than that of placebo at Week 24 irrespective of TSD, with a trend towards a higher number of non-progressors among those treated with SEC 300 mg (Figure). Patients randomized to SEC 300 mg were the least likely to experience radiographic progression through 52 weeks.

Conclusioni. SEC resulted in low rates of radiographic progression through 2 years of treatment among patients in FUTURE 5, regardless of time since PsA diagnosis.

BIBLIOGRAFIA

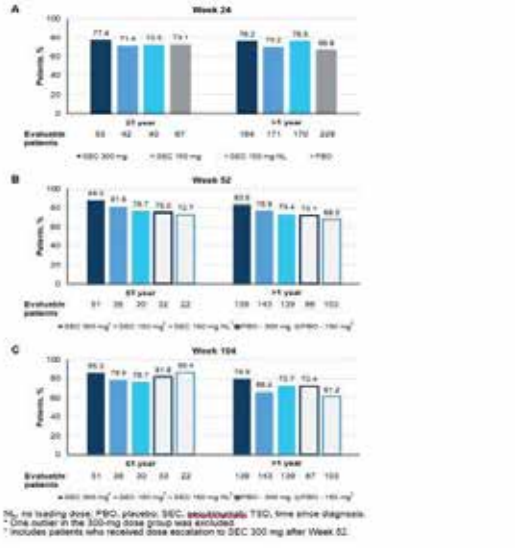
Haroon M, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1045-50.
Mease P, et al. RMD Open. 2021; 7: e001600.

Table. Baseline Total Sharp Score and Change From Baseline at Weeks 24, 52, and 104 by TSD

Total Sharp score	TSD ≤1 year					TSD >1 year				
Period 1	SEC 300 mg n = 54	SEC 150 mg n = 46	SEC 150 mg NL n = 43	PBO n = 74		SEC 300 mg n = 168	SEC 150 mg n = 174	SEC 150 mg NL n = 179	PBO n = 258	
Baseline, mean (SD)	8.02 (20.77)	8.82 (12.06)	12.74 (33.67)	8.84 (20.42)		14.37 (24.17)	14.67 (28.01)	15.56 (37.52)	17.34 (41.21)	
Week 24 change from baseline, mean (SD)	0.06 (0.72)	−0.08 (1.40)	−0.61 (5.29)	0.75 (2.05)		0.09 (1.37)	0.23 (1.24)	0.03 (2.05)	0.42 (1.56)	
Period 2	SEC 300 mg* n = 54	SEC 150 mg† n = 46	SEC 150 mg NL† n = 43	PBO → 300 mg n = 40	PBO → 150 mg† n = 30	SEC 300 mg* n = 168	SEC 150 mg† n = 174	SEC 150 mg NL† n = 179	PBO → 300 mg n = 113	PBO → 150 mg† n = 123
Week 52 change from baseline, mean (SD)	0.05 (0.48)	−0.03 (1.22)	0.35 (2.23)	0.22 (0.70)	0.18 (0.75)	−0.07 (1.16)	0.26 (1.96)	0.26 (1.05)	0.15 (0.94)	0.40 (2.00)
Week 104 change from baseline, mean (SD)	0.06 (0.63)	0.11 (0.99)	0.20 (2.71)	0.11 (0.68)	−0.07 (0.50)	0.11 (2.00)	0.62 (2.94)	0.46 (2.06)	0.12 (0.90)	0.81 (2.66)

NL, no loading dose; PBO, placebo; SEC, secukinumab; TSD, time since diagnosis.
* One outlier in the 300-mg dose group was excluded.
† Includes patients who received dose escalation to SEC 300 mg after Week 52.

Figure. Proportion of Patients Without Radiographic Progression at (A) Week 24, (B) Week 52, and (C) Week 104 Grouped by TSD



NL, no loading dose; PBO, placebo; SEC, secukinumab; TSD, time since diagnosis.
* One outlier in the 300-mg dose group was excluded.
† Includes patients who received dose escalation to SEC 300 mg after Week 52.

FALLIMENTO DI MULTIPLE LINEE TERAPEUTICHE CON FARMACI BIOLOGICI COME SURROGATO DI COMPLESSITÀ GESTIONALE NELL'ARTRITE PSORIASICA: RUOLO DEI FATTORI CLINICO-DEMOGRAFICI

PO:03:52

Ferrito M.[1], Cincinelli G.[1], De Siati F.[2], Casari S.G.[2], Biggioggero M.[3], Favalli E.G.[1], Caporali R.[1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche Pediatriche e dell'Adulto, Università degli Studi di Milano; [2]UOC Reumatologia Clinica, ASST G. Pini-CTO, Milano; [3]Divisione di Reumatologia Clinica, ASST G. Pini-CTO, Milano

Scopo dello Studio. In assenza di una definizione di artrite psoriasica (PsA) "difficile da trattare", in questo studio utilizziamo il fallimento di almeno due linee di terapia terapia biologica (bDMARDs) nei pazienti affetti da PsA come surrogato di complessità di malattia e indaghiamo le caratteristiche clinico-demografiche associate ai pazienti "multi-failure".

Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale cross-sectional abbiamo reclutato pazienti consecutivi affetti da PsA che hanno iniziato un farmaco bDMARDs tra il 2020 e il primo semestre del 2021. I dati demografici e clinici sono stati estratti da un registro osservazionale longitudinale (Comitato Etico 138-1999). Sono stati definiti "multi-failure" i pazienti che avevano fallito almeno due linee di terapia biologica, indipendentemente da un eventuale fallimento di un DMARD convenzionale. Nelle analisi bivariate sono stati utilizzati chi-quadro e test di Student, rispettivamente per variabili indipendenti binomiali e continue. L'odds ratio (OR) è stato ricavato tramite regressione logistica binaria.

Risultati. Su 105 pazienti arruolati, 29 casi (27.6%) erano muti-failure. L'età media era 50.1 anni, con una durata media di malattia di 98.58 mesi. Il 55.3% dei pazienti era di sesso maschile e l'84.8% aveva una PsA periferica, senza differenze significative tra i due gruppi. Il gruppo di pazienti multi-failure presentava una prevalenza di fibromialgia significativamente superiore (21.7% vs 5.3%; p-value 0.016), mentre una percentuale maggiore di pazienti non multi-resistenti assumeva un DMARD convenzionale associato alla terapia biologica (28.9% vs 17.2%; p-value 0.017). Nell'analisi multivariata, la fibromialgia si confermava significativamente maggiore nei pazienti multi-resistenti (OR 5.652, CI 1.088-29.374; p-value 0.039). Anche la terapia di combinazione con un DMARD convenzionale si confermava protettiva nei confronti della multi-resistenza (OR 0.235, CI 0.071-0.781; p-value 0.018). Infine, sebbene non significativamente, la presenza di psoriasi cutanea appare maggiormente associata al gruppo multi-failure (OR 3.439, CI 0.933-12.607, p-value 0.064). Le caratteristiche dei pazienti e i risultati delle analisi univariate e multivariate sono riportate in tabella 1 e 2.

Conclusioni. Nel nostro studio, la presenza di fibromialgia si associa al fallimento di più linee terapeutiche, mentre la terapia di combinazione con csDMARDs appare conferire un effetto protettivo. Ulteriori studi supportati da una casistica più numerosa e l'indagine di altri domini di malattia che riflettano la complessità unica della PsA si rendono necessari, al fine di caratterizzare i pazienti con una PsA "difficile da trattare" e identificare strategie gestionali personalizzate.

Parametri	Popolazione totale (105)	Pazienti non multi-failure (76)	Pazienti multi-failure (29)	p-value
Sesso maschile	56 (53.3%)	42 (55.2%)	14 (48.3%)	0.52
Durata di malattia (mesi)	98.58 ± 101.26	87 ± 96.68	128 ± 108.54	0.81
Età (anni)	50.1 ± 12.77	49.11 ± 13.84	52.72 ± 9.11	0.123
PsA periferica	89 (84.8%)	64 (84.2%)	25 (86.2%)	0.799
Fibromialgia	10 (9.5%)	4 (5.3%)	6 (20.7%)	**0.016**
Psoriasi	73 (69.5%)	49 (64.5%)	24 (82.8%)	0.069
csDMARDs	37 (35.2%)	22 (28.9%)	5 (17.2%)	**0.017**
Terapia steroidea	20 (19%)	14 (18.4%)	6 (20.7%)	0.791
PCR (mg/dl)	1.01 ± 4.07	1.25 ± 4.82	0.4 ± 0.42	0.164
PhGA	2.15 ± 2.44	2.16 ± 2.52	2.13 ± 2.26	0.968
VAS dolore (0-10)	2.95 ± 3.09	2.82 ± 2.89	3.28 ± 3.58	0.542
PGA	3.22 ± 2.91	3.09 ± 2.87	3.55 ± 3.02	0.48
DAPSA	8.38 ± 8.71	8.2 ± 8.64	8.84 ± 9.01	0.75

Parametri	OR (95% C.I.)	p-value
Sesso maschile	0.760 (0.266-2.169)	0.608
Età (anni)	0.998 (0.956-1.043)	0.941
Psoriasi	3.429 (0.933-12.607)	0.064
Fibromialgia	5.652 (1.088-29.374)	0.039
Durata di malattia	1.005 (1.000-1.010)	0.035
csDMARDs	0.235 (0.071-0.781)	0.018
DAPSA	1.004 (0.942-1.069)	0.909

HOW DISEASE ACTIVITY CAN AFFECT WORKABILITY IN SPONDYLOARTHROPATIES: A MONOCENTRIC COHORT ANALYSIS

PO:03:53

Fattorini F. [2], Cigolini C. [2], Marchetti G. [2], Delle Sedie A. [1], Carli L. [1], Mosca M. [2]
[1]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Reumatologia, Pisa; [2]Università di Pisa, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Reumatologia, Pisa

Spondyloarthropathies (SpA) may compromise the working ability (WA) of patients, often affected by the disease during their productive life. The Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire assess the impact of various diseases on work productivity, evaluating presenteeism (P) (a reduced performance and productivity at work), absenteeism (A) (the percentage of hours lost at work), work productivity loss (WPL) (an indicator of the total work disability) and limitation in non-work daily activities; results are expressed as percentages, with higher values indicating a greater disability and a lower productivity. This study aims at assessing the impact of SpA on WA in a monocentric cohort of SpA patients, exploring possible correlations with parameters of disease activity, therapies, emotional status and quality of life (QoL).
Adult patients with Psoriatic Arthritis (PsA) and Ankylosing Spondylitis (AS) according to the assessment of spondyloarthritis international international society (ASAS) criteria, regularly followed at the SpA clinic of our unit, were consecutively enrolled from September 2021 to May 2022. Their epidemiologic, clinic and clinimetric data were collected; together with WPAI, patients were asked to fill in patient reported outcomes questionnaires: FACIT-Fatigue, SHORT-FORM 36 (SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Intergroups comparisons were assessed by using Chi-square, t-test and ANOVA. P values <0.05 were considered significant.
A total of 100 patients were enrolled, 45 women (45%), with a mean age of 55.1 years (±13.8) and a mean disease duration of 11.8 years (±9); 72 (72%) had a diagnosis of PsA and 28 (28%) of AS. P was 24.7%, A 5.4%, WPL 25% and limitation of activities not related to work 34.8%. A statistically significant correlation of P and WPL with Leeds Enthesitis Index (LEI) and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index (SPARCC) ($p<0.006$) was found. A correlated with Disease Activity Index for PsA (DAPSA), LEI and SPARCC ($p<0.02$); limitation of non-work activities was associated to Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) PCR, DAPSA and SPARCC ($p <0.05$). Lower levels of P were found in patients who had been treated with leflunomide, Cyclosporine A, or Certolizumab ($p <0.001$). Values of HADS, FACIT-F and all the domains of SF-36 correlated with P, WPL and with the limitation of extra-work activities.
Data from our cohort show low levels of absenteeism, compared to values of presenteeism near to 25% and limitation in non-work daily activities higher than 30%. Disease activity, in particular entheseal involvement, seems able to compromise every parameter of WA and extra-work activities; it is interesting to note that some drugs seem more efficacious in preserving WA. Worse working outcomes may determine a significant psychological burden in SpA patients and correlate with an impaired QoL. Therefore, rheumatologists should design clinical strategies to assure a better control of disease activity (especially for entheseal involvement), to improve the social functioning of SpA patients, thus preserving their emotional status and their QoL.

IXEKIZUMAB MOSTRA UN PROFILO DI MIGLIORAMENTO DEL DOLORE NEI PAZIENTI CON E SENZA INFIAMMAZIONE MISURABILE NELL'ARTRITE PSORIASICA

PO:03:56

De Vlam K.[1], Gallo G.[2], Mease P.[3], Rahman P.[4], Krishnan V.[2], Sandoval D.M.[2], Lin C.[2], Zhu D.[2], Bolce R.[2], Conaghan P.[5], Galetta R.[6]

[1]Department of Rheumatology, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Belgium; [2]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [3]Swedish Medical Center/ Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, United States of America; [4]Department of Medicine, Memorial University of Newfoundland, St. John's, NL, Canada; [5]Leeds institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, & NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, United Kingdom; [6]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. L'efficacia di ixekizumab (IXE) e adalimumab (ADA) nei pazienti (pts) con artrite psoriasica (PsA) è stata precedentemente descritta mediante l'utilizzo delle risposte ACR50 e PASI100. Al fine di minimizzare gli effetti confondenti, questa analisi ha valutato l'efficacia della monoterapia con IXE o ADA sulla riduzione del dolore oltre l'infiammazione misurabile nei pts con PsA attiva e bassi livelli di proteina C reattiva (PCR) al basale.

Metodi. SPIRIT-H2H (NCT03151551) è uno studio di 52 sett., multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, con osservatore in cieco, che valuta l'efficacia e la sicurezza di IXE vs ADA. I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) al dosaggio approvato di IXE o ADA. Questa analisi post-hoc ha incluso solo i pts trattati con IXE o ADA in monoterapia e con bassi livelli di PCR (<5mg/L) al basale. Le variazioni del dolore articolare sono state misurate mediante la valutazione del pts della scala visuo-analogica (VAS) del dolore nella PsA. Abbiamo stratificato i pts in 4 categorie in base a due parametri dell'infiammazione:

1. Bassa infiammazione persistente mediante
   a. PCR<5 mg/L durante le sett. 4-24, o
   b. Miglioramento ≥50% nella conta delle articolazioni tumefatte (SJC) durante le sett. 8-24.
2. Infiammazione fluttuante mediante
   a. PCR≥5mg/L almeno una volta tra le sett. 4-24, o
   b. Miglioramento <50% della SJC almeno una volta tra le sett. 8-24.

Risultati. Sono stati inclusi in questa analisi 95 pts. Le caratteristiche basali erano simili tra gruppi di trattamento. Nei pts con infiammazione fluttuante (PCR), i pts trattati con IXE

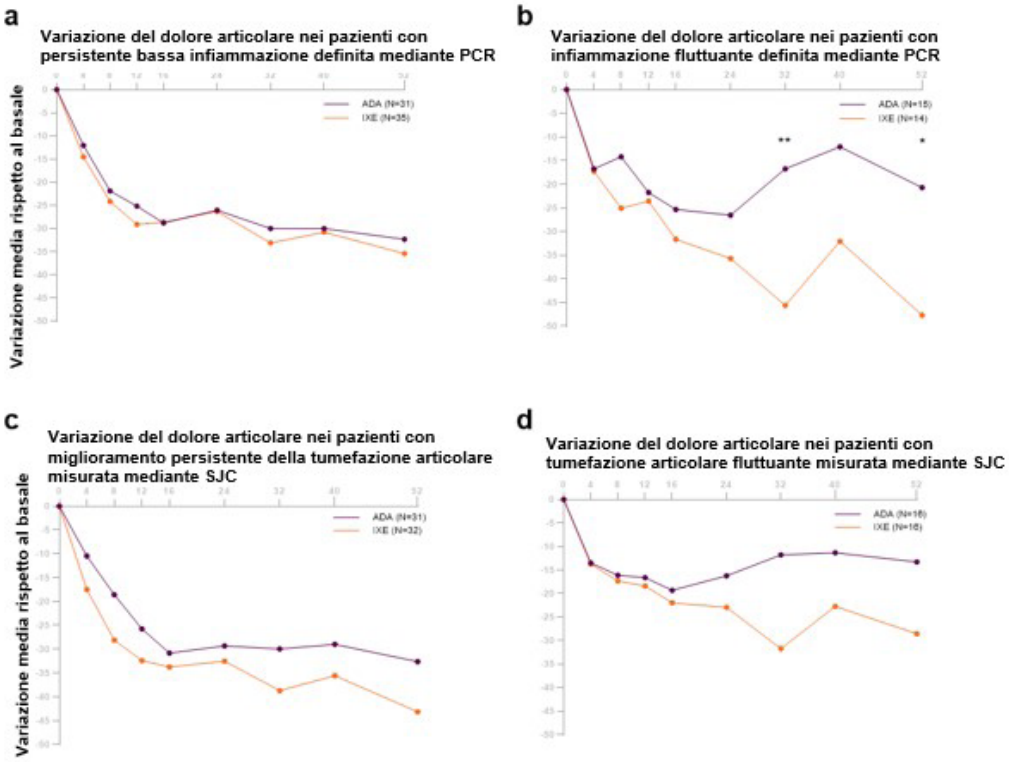


Figura 1. Tutti i pazienti avevano una PCR basa al basale (PCR<5mg/L) ed erano trattati con IXE o ADA in monoterapia **(a)** Variazione del dolore articolare rispetto al basale nei pazienti con persistente bassa infiammazione definita mediante PCR nei gruppi di trattamento IXE e ADA. **(b)** Variazione del dolore articolare rispetto al basale nei pazienti con infiammazione fluttuante definita mediante PCR nei gruppi di trattamento IXE e ADA. **(c)** Variazione del dolore articolare rispetto al basale nei pazienti con miglioramento persistente della SJC nei gruppi di trattamento IXE e ADA. **(d)** Variazione del dolore articolare rispetto al basale nei pazienti con miglioramento fluttuante della SJC nei gruppi di trattamento IXE e ADA.
*p≤0.05, **p≤0.01. Alcuni pazienti sono stati esclusi dall'analisi a causa di valori mancanti alle visite.

hanno mostrato un miglioramento medio numericamente maggiore nella VAS del dolore articolare rispetto ai pts trattati con ADA alla sett. 16 (IXE:-31.64,ADA:-25.33, Fig.1b), mantenuto fino alla sett. 52 (IXE:-47.69,ADA-20.67, Fig.1b), con una differenza significativa a favore di IXE alla sett. 32 (p=0.0045) e alla sett. 52 (p=0.0288, Fig. 1b). Nei pts con bassa infiammazione persistente (PCR) non vi sono state differenze tra gruppi nel miglioramento del dolore articolare (Fig. 1a). Nei pts con miglioramento persistente della tumefazione articolare (SJC), IXE ha mostrato un miglioramento medio numericamente maggiore nella VAS del dolore articolare rispetto a ADA dalla sett. 4 (IXE:-17.47, ADA:-10.42, Fig. 1c) che è stato mantenuto fino alla sett. 52 (IXE:-43.16 ,ADA:-32.62, Fig.1c). Nei pts con miglioramento fluttuante della tumefazione articolare (SJC), IXE ha mostrato un miglioramento medio numericamente maggiore nella VAS del dolore articolare rispetto a ADA dalla sett. 16 (IXE:-22.00, ADA:-19.31, Fig. 1d), che si è mantenuto fino alla sett. 52 (IXE:-28.57, ADA:-13.27, Fig. 1d).

Conclusioni. Questa analisi suggerisce un profilo differente del miglioramento del dolore nei pts con bassa PCR al basale trattati con IXE o ADA, con una riduzione del dolore favorevole nei pts trattati con IXE, anche in caso diinfiammazione fluttuante. Questo supporta l'ipotesi che IXE migliori il dolore articolare nei pts con PsA con e senza infiammazione misurabile.

Riprodotto con permesso di ACR 2021.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

IDENTIFICAZIONE PRECOCE DELL'ARTRITE PSORIASICA ASSIALE (AXPSA) IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA PSORIASI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL (ATTRACT) DI SCREENING IN AMBIENTE DERMO-REUMATOLOGICO

PO:03:57

Luchetti Gentiloni M.M.[1], Cimaroli I.[1], Agostinelli A.[1], Paci V.[1], Campanati A.[2], Giannoni M.[2], Diotallevi F.[2], Carotti M.[5], Polonara G.[3], Sessa F.[3], Macchini C.[1], Sordillo R.[1], Gigli M.[1], Massaccesi L.[1], Fiorini F.[1], Marconi V.[1], Perini L.[1], Gazzoli F.[1], Ciferri M.[1], Offidani A.M.[2], Benfaremo D.[1], Proft F.[4], Poddubnyy D.[4], Moroncini G.[1]

[1]Clinica Medica e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]Clinica di Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [4]Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology (including Nutrition Medicine), Charité-Universitätsmedizin, Berlin, German; [5]Clinica di Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del Lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica muscoloscheletrica caratterizzata da diverse localizzazioni di malattia (domini): artrite periferica, assiale, dattilite, entesite, cute, unghie, intestino. Considerato che la PsA assiale (AxPsA) non presenta ancora una propria e precisa caratterizzazione di malattia ed i risvolti terapeutici, l'identificazione precoce dei pazienti con axPsA è divenuto un obiettivo clinico di estrema importanza. In questo studio ab-

Tabella 1. Dermatological-Centered Screening (DCS) tool, versione italiana. Il questionario originale [1] è stato tradotto in italiano e somministrato a pazienti affetti da psoriasi nel corso della visita dermatologica. Sono mostrate le risposte fornite dai 236 pazienti affetti da psoriasi nel corso della visita ambulatoriale. 1. Proft F. et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 suppl 10.

DOMANDA	Sì, %
Hai mal di schiena da 3 mesi, o anche da più tempo?	56.4
Il tuo mal di schiena è iniziato prima dei 45 anni di età?	49.6
Quali sono le caratteristiche del tuo mal di schiena?	**Sì, %**
Il dolore alla schiena è insorto lentamente e senza alcun trauma precedente?	55.5
Soffro di rigidità alla schiena per 30 o più minuti al risveglio al mattino	35.6
Il movimento o gli esercizi fisici migliorano il mio mal di schiena	52.3
Il mal di schiena mi risveglia la notte (in particolare, nella seconda metà della notte)	17.9
Soffro e/o ho sofferto in passato di dolore alle natiche, anche alternato da una all'altra natica	27.8
Altri segni e sintomi che possono indicare una natura infiammatoria del mal di schiena	
Quando ho mal di schiena assumo FANS (esempio diclofenac o ibuprofene) e il mal di schiena migliora del tutto o, almeno, migliora di molto dopo l'assunzione del farmaco	28.5
Soffro/ho sofferto (in passato) di dolori alle articolazioni nei punti di inserzione dei tendini all'osso (ad esempio, tendine di Achille-caviglia)	43.4
Sono stato sottoposto all'analisi genetica per la presenza dell'HLA-B27 ed è risultata "positiva"	0.4
Alle analisi del sangue, ho/ho avuto in passato aumentati i livelli della proteina C-reattiva (PCR) o della velocità di eritrosedimentazione (VES), senza che siano/fossero presenti segni di infiammazione/infezione	15.0
Sono affetto da psoriasi	100
Sono affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale	3.4
Sono/sono stato affetto da uveite (irite-iridociclite)	0.4
Uno o diversi parenti diretti sono/stati affetti da spondilite anchilosante, psoriasi, o malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn o rettocolite ulcerosa)	42.7

Tabella 2. Caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da psoriasi dopo lo screening con il Dermatological-Centered Screening (DCS) tool[1], versione italiana. Sono mostrate le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da psoriasi sottoposti allo screening con il DCS e la classificazione in sottogruppi sulla base delle risposte fornite dai 236 pazienti affetti da psoriasi nel corso della visita ambulatoriale dermatologica. In giallo sono evidenziati i risultati statistici più significativi. 1. Proft F. et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 suppl 10.

	Group A (n. 69) Not Eligible	Group B (n.100) Eligible	Group C (n.45) Conditional	p	p (A vs B)	p (B vs C)	p (A vs C)
Gender (f/M), n(%)	33(37.5)/55 (62.5)	50(56.3)/43(41.7)	17(37.8)/28(62.2)	0.0056	0.012	0.045	1.000
Age, yrs	51.47±17.34	46.93±15.60	59.42±13.63	0.0023	0.597	0.002	0.030
BMI*	26.20±6.04	25.84±4.10	27.44±4.89	0.1011	1.000	0.568	0.438
Smoke, never, n(%)	31(35.2)	45(45.5)	10(34.8)				
Smoke, previous, n(%)	27(30.7)	20(20.2)	17(37.0)				
Smoke, actual, n(%)	30(34.1)	34(34.3)	13(28.3)	0.222			
Psoriasis, present, n(%)	69(100)	103(100)	45(100)				
DSA, %	3.76±6.05	3.14±4.99	1.96±2.22	0.1769	1.000	0.575	0.109
PASI*	3.8±6.42	3.31±6.22	2.09±2.65	0.2824			
Onichopathy, yes, n(%)	27(45.0)/33(55.0)	53(66.4)/29(34.6)	23(69.7)/10(30.3)	0.023			
NAPSI*	1.60±1.16	1.49±0.91	1.38±0.61	0.7073	1.000	1.000	1.000
Comorbidities (y/N)							
Cardiovascular diseases	30(58.8)	28(41.2)	24(64.9)	0.014			
Metabolic diseases	31(60.8)	42(61.8)	23(62.2)	0.252			
Chronic Kidney Disease	1(2)	2(2.9)	1(2.7)	1.000			
Infections	1(2)	2(2.9)	0(0.0)	1.000			
Immunomediated	4(7.8)	13(19.1)	2(5.4)	0.090			
Neurologic/Psychiatric	4(7.8)	4(5.9)	3(8.1)				
Neoplasia	3(5.9)	4(5.9)	4(10.8)	0.366			
Other	12(23.5)	27(39.7)	9(24.3)				

DCS-Tool - domande				
Enter 1, n(%)	0(0.0)	103(100)	31(67.4)	< 0.001
Enter 2, n(%)	0(0.0)	103(100)	15(32.6)	< 0.001
Other 1 n(%)	2(2.3)	90(87.4)	40(87.0)	< 0.001
Other 2 n(%)	2(2.3)	69(66.9)	14(30.4)	< 0.001
Other 3 n(%)	9(10.2)	67(65.3)	28(60.9)	< 0.001
Other 4 n(%)	0(0.0)	37(36.3)	6(13.0)	< 0.001
Other 5 n(%)	3(3.4)	49(48.5)	14(30.4)	< 0.001
Other 6 n(%)	2(2.3)	47(46.5)	14(30.4)	< 0.001
Other 7 n(%)	11(12.5)	71(69.6)	20(43.5)	< 0.001
Other 8 n(%)	0(0.0)	2(2.0)	0(0.0)	0.576
Other 9 n(%)	7(8.0)	22(22.0)	6(13.0)	0.025
Other 10 n(%)	88(100.0)	103(100.0)	45(100.0)	0.174
Other 11 n(%)	2(2.3)	5(4.9)	1(2.2)	0.640
Other 12 n(%)	0(0.0)	2(2.0)	0(0.0)	0.677
Other 13 n(%)	26(29.9)	60(58.8)	15(32.6)	< 0.001

biamo validato una recente strategia di screening focalizzata in ambito dermatologico per la diagnosi e la classificazione precoce dei pazienti con axPsA.

Materiale e Metodi. I pazienti sono stati arruolati nello studio ATTRACT (Axial psoriaTic arThritis scReening AnCona iTaly) secondo i seguenti criteri di inclusione:

1. età >18 anni;
2. diagnosi di psoriasi (Pso) da parte di un dermatologo;
3. capacità di comprendere e firmare il consenso informato.

Sono stati esclusi i pazienti con Pso trattati nelle 12 settimane precedenti lo screening con qualsiasi farmaco DMARD tradizionale o biologico.

Il questionario Dermatologic-Centered Screening (DCS) tool, recentemente validato per l'identificazione precoce dell'AxPsA, è stato tradotto in italiano (Fig. 1, Tab. I) e somministrato a tutti pazienti dell'ambulatorio dermatologico. I pazienti che hanno fornito una risposta positiva alle 2 domande di ingresso riguardanti i criteri ASAS d'ingresso sulla lombalgia infiammatoria, IBP (Inflammatory Back Pain), ovvero

1. durata >3 mesi e
2. età di insorgenza <45 anni, sono stati poi valutati prioritariamente in ambito reumatologico.

Risultati. Dal 15 febbraio 2022 al 31 maggio 2022, sono stati screenati 236 pazienti. Un totale di 103 pazienti (gruppo B, ad alta predittività, 43,6%) ha risposto affermativamente ad entrambe le domande d'ingresso, n. 88 pazienti (gruppo A, 37.3%) sono stati classificati come non affetti da artrite/IBP, e n. 45 (gruppo C, 19.1%) ha risposto affermativamente ad una sola delle domande d'ingresso.

Il sesso femminile è significativamente più rappresentato nel gruppo B, e l'età media dei gruppi A e B è significativamente minore del gruppo C, mentre le malattie cardiovascolari sono significativamente più rappresentate nei gruppi A e C.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti, le risposte per ciascun gruppo e l'analisi statistica sono mostrate in Fig. 1, Tab. II.

Dopo valutazione reumatologica dei pazienti del gruppo B (alta predittività), test clinimetrici, esami di laboratorio e strumentali, n. 11 (10.7%) sono stati classificati come AxPsA secondo criteri ASAS, n. 7 (6.8%) come PsA periferica secondo criteri CASPAR, e in n.11 (10.7%) la diagnosi di PsA, periferica o assiale, è stata definitivamente esclusa.

Conclusioni. In questo studio, lo screening ha consentito di rilevare l'IBP in circa la metà dei pazienti ambulatoriali con psoriasi ed ha consentito, finora, di individuare un numero consistente di pazienti naïve non soltanto affetti da axPsA ma anche da PsA periferica.

È in corso la valutazione di quasi la metà dei pazienti dello studio, ed i dati definitivi sui pazienti dei tre gruppi saranno riportati nel corso del congresso.

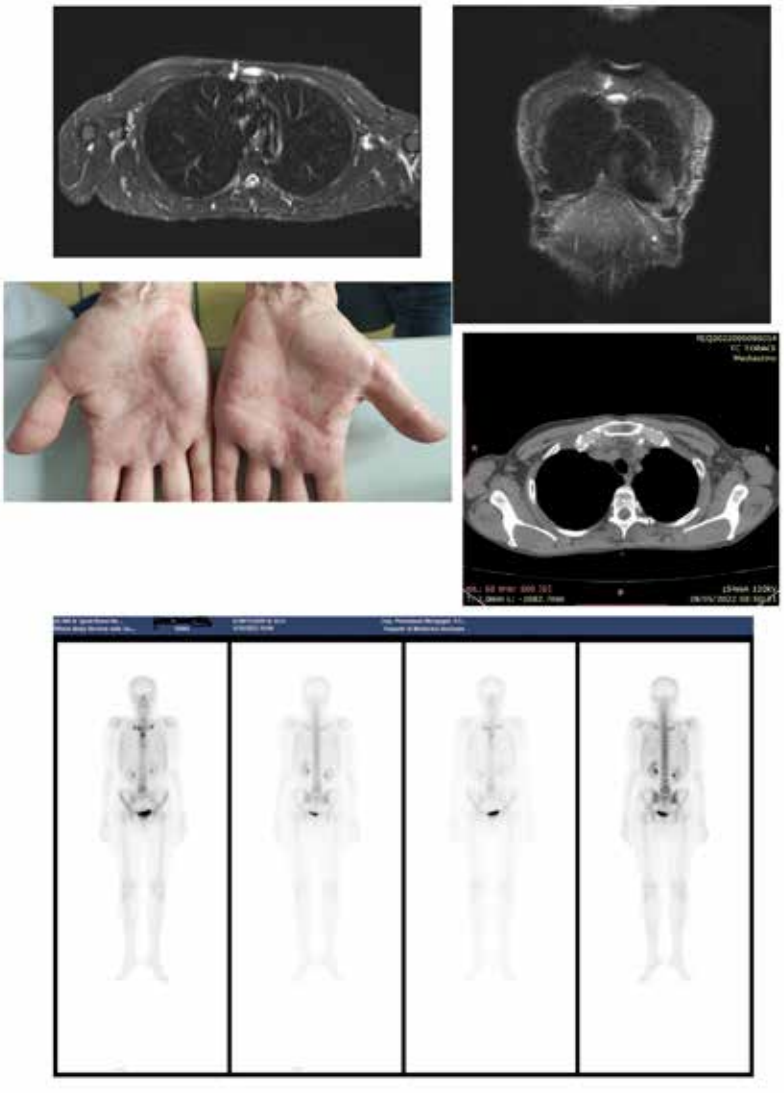
INTEGRAZIONE DIAGNOSTICA MEDIANTE ECOGRAFIA, SCINTIGRAFIA OSSEA, RM E TC IN UN CASO DI SINDROME SAPHO COMPLETA.

PO:03:58

Vultaggio L.[1], Girelli F.[1], Martelli F.[2], Gardelli L.[1], Bernardi S.[1], Del Prete A.V.[2], Lena C.[2], Nocco A.M.[1], Muratori P.[1]
[1]Ospedale Morgagni-Pierantoni, U.O. a Direzione Universitaria di Medicina Interna, Forlì; [2]Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna

Introduzione. L'acronimo SAPHO indica una sindrome caratterizzata da Sinovite, Acne, Pustolosi, Iperostosi ed Osteite, non sempre presenti contemporaneamente. Colpisce prevalentemente soggetti di età tra i 30 e i 50 anni e di sesso femminile; non è infrequente la presenza dell'HLA-B27; tra i fattori patogenetici troviamo quelli di natura infettiva, nello specifico le infezioni da Propionibacterium acnes. Il dolore sternale può essere il primo sintomo di malattia; le tecniche di imaging consentono di porre diagnosi grazie al riscontro di lesioni suggestive come il segno della "testa di toro" alla scintigrafia ossea e osteosclerosi vertebrale, ossificazione paravertebrale e sacroileite monolaterale in RM.

Caso clinico. Si riporta il caso di una donna di anni 41, già valutata in ambito reumatologico per comparsa di gonidrarto destro risolto con evacuazione ed infiltrazione steroidea. La paziente è rimasta asintomatica fino a febbraio 2022 quando si è sviluppato un quadro cutaneo compatibile clinicamente con pustolosi palmo-plantare e concomitante acne del volto, seguite da dolore sternale che è stato indagato in ambito cardiologico, pneumologico e neurologico senza riscontri di pertinenza. A giugno 2022 accedeva c/o il nostro ambulatorio per il persistere della sintomatologia dolorosa sternale con associata tumefazione delle sterno-claveari. Nel sospetto di sindrome SAPHO è stata eseguita la scintigrafia con riscontro di aree



focali di iperfissazione a carico di arco costale delle prime coste, manubrio e corpo sternale, D10, ala sacrale destra in prossimità della sincondrosi sacro-iliaca. Negativa l'ecografia osteorticolare delle sterno-claveari, eseguita in corso di terapia. Completate le indagini con RM del massiccio toracico che ha mostrato aree iperintense in STIR a livello di manubrio sternale in corrispondenza delle articolazioni sternoclaveari destra (2 cm a dx, 1 cm a sin), i due versanti dell'articolazione manubrio-corpo sternale in rapporto ad osteite e apofisi spinose di D10 e D11. Per valutare un'eventuale evoluzione erosiva delle articolazioni interessate è stata eseguita una TC del torace che ha confermato iniziale rimaneggiamento osseo microerosivo delle teste clavicolari e costali. Agli esami ematici PCR: 8.57* mg/l, negativo l'HLA-B27.

La paziente ha avviato da subito terapia steroidea e con clodronato con parziale beneficio; considerato il persistere del quadro cutaneo e l'elevata attività metabolica ossea oltre che l'iniziale interessamento assiale di malattia, abbiamo modificato la terapia passando a bifosfonati ev in associazione con antiTNF-α.

Conclusioni. La sindrome SAPHO è una malattia rara, gravata da un frequente ritardo diagnostico attribuibile anche al fatto che le manifestazioni cliniche possono comparire in periodi differenti della storia di malattia. Una delle manifestazioni cliniche d'esordio è il dolore sternale, spesso associato a tumefazioni ben visibili; l'imaging integrato consente di evidenziare lesioni molto suggestive che possono indirizzare verso una diagnosi precoce di malattia.

PO:04:59 - PO:04:77 SESSIONE POSTER 4

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (4)

MALATTIE DEMIELINIZZANTI DEL SISTEMA NERVOSO IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI IN TRATTAMENTO CON INIBITORI DEL TNF-ALPHA, UNA CASE SERIES

PO:04:59

Cozzi G., Lorenzin M., Ortolan A., Scagnellato L., Striani G., Doria A., Ramonda R.
Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova

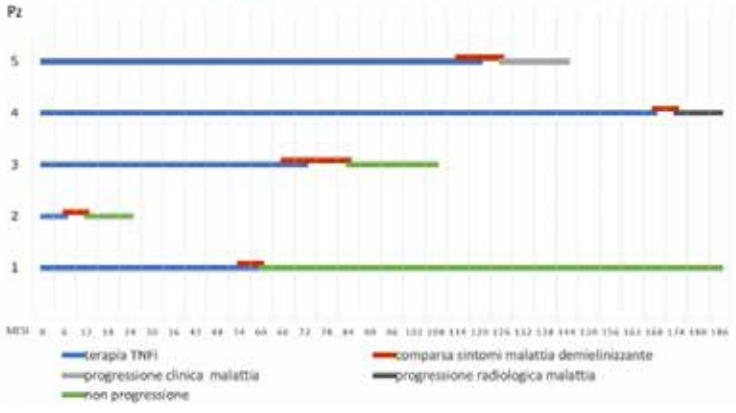
Scopo del Lavoro. Negli anni è stata descritta l'insorgenza di diverse malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale e periferico nei pazienti affetti da spondiloartriti (SpA) durante il trattamento con farmaci biologici (bDMARDs). In particolare, in corso di terapia con inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNFi), sono stati descritti casi di sclerosi multipla (SM), mielite trasversa acuta, neurite ottica (NO), polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), sindrome di Guillain-Barré, sindrome di Miller Fisher, neuropatia motoria multifocale. Si stima che il rischio di eventi demielinizzanti durante il trattamento con TNFi sia circa 1-10/10.000. L'obiettivo di questo lavoro è quello di descrivere la presentazione clinica e strumentale ed il follow-up di pazienti affetti da SpA che hanno sviluppato una malattia demielinizzante del sistema nervoso in corso di trattamento con bDMARDs.
Materiali e Metodi. È stata eseguita una valutazione retrospettiva dei pazienti giunti presso un singolo centro reumatologico italiano dal settembre 2009 al luglio 2022.
Risultati. Sono stati individuati 5 pazienti (3 femmine, 2 maschi). Le patologie neurologiche demielinizzanti registrate erano SM (n=2), sindrome clinicamente isolata (CIS) (n=1), NO retrobulbare (n=1), CIPD (n=1) (Tabella I). L'età media all'esordio della malattia demielinizzante era 45,8 anni. Il periodo medio di follow-up dopo l'esordio della malattia neurologica era 48.2 mesi. Tutti e 5 i pazienti avevano effettuato terapia con TNFi per un periodo medio di 85.4 mesi (Figura 1). La paziente di 47 anni, che al momento della diagnosi di SM era in trattamento con inibitore dell'IL-17, aveva sospeso il TNFi 17 mesi prima, tuttavia, presentava sintomi compatibili con SM da circa 2 anni.
Conclusioni. Benché sia ormai accettato che i TNFi possano indurre eventi neuroinfiammatori e peggiorare l'attività di malattia nella SM, risulta sempre arduo stabilire se le affezioni neurologiche su base demielinizzante in corso di tale terapia siano una patologia a sé stante e come tale condizione evolva nel tempo. Nella nostra case series, i pazienti che hanno presentato un episodio isolato di demielinizzazione sono andati incontro ad una completa ripresa dopo l'interruzione del TNFi ed alla terapia steroidea. Anche in uno dei due casi di SM, nonostante l'assenza di una terapia di fondo per la malattia neurologica, allontanandosi dalla somministrazione di TNFi si assisteva ad una stabilizzazione del quadro clinico e radiologico. Questo potrebbe suggerire come, almeno in una percentuale di pazienti, una rapida sospensione del TNFi porterebbe ad un esito favorevole della malattia demielinizzante.

Tabella 1. caratteristiche dei pazienti

Pz	Età diagnosi malattia demielinizzante	Sesso	Sottotipo SpA	Sottotipo malattia demielinizzante	bDMARDs pregressi (mesi di trattamento)	bDMARD in corso (mesi di trattamento)	Terapia per malattia demielinizzante	Modifiche terapeutiche per SpA	Andamento malattia demielinizzante
1	25	F	PsA	NO	-	ADA (61)	pulse MP	♦ sospensione ADA → avvio ABT (failure secondario) → SEC	non progressione
2	41	F	nr-axSpA	CIS	-	ADA (2)	pulse MP	♦sospensione ADA → avvio FANS	non progressione
3	47	F	PsA	SM	ADA (71) → IFX (5)	SEC (16)	DMF (sospeso dopo 15 mesi per intolleranza)	♦ sospensione SEC → avvio IXE (failure primario) → UPA	relapsing remitting, non ricadute nel follow up a 24 mesi dalla sospensione del DMF
4	42	M	AS	SM	-	ETN (168)	pulse MP	♦ sospensione ETN → avvio SEC	relapsing remitting, progressione radiologica al follow-up a 12 mesi dalla sospensione del TNFi
5	74	M	AS	CIPD	-	IFX (120)	/	♦ sospensione IFX → avvio SEC	progressione clinica

Legenda. SpA= spondiloartrite, nr-axSpA= spondiloartrite assiale non radiografica, AS= spondilite anchilosante, PsA= artrite psoriasica, NO= neurite ottica, CIS= sindrome clinicamente isolata, SM= sclerosi multipla, CIPD= polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, ADA= adalimumab, IFX= infliximab, ABR= abatacept, SEC= secukinumab, ETN= etanercept, DZE = ixekizumab, UPA= upadacitinib, MP= metilprednisolone, DMF= dimetilfumarato, Pze paziente

Figura 1. timeline terapia con TNFi/decorso malattia demielinizzante



INFLUENCE OF BASELINE DEMOGRAPHICS ON IMPROVEMENTS IN DISEASE ACTIVITY MEASURES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS RECEIVING UPADACITINIB: A POST HOC SUBGROUP ANALYSIS OF SELECT-AXIS 1

PO:04:60

Van Den Bosch F.[1], Poddubnyy D.[2], Stigler J.[3], Östör A.[4], D'Angelo S.[5], Navarro-Compán V.[6], Ganz F.[7], Gensler L.[8]

[1]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [2]Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Campus Benjamin Franklin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany; Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Centre, Berlin, Germany; [3]AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA, Chicago, United States of America; [4]Department of Rheumatology, Cabrini Medical Center, Melbourne, Victoria, Australia;, Melbourne, Australia; [5]Rheumatology Institute of Lucania (IReL) - Rheumatology Department of Lucania, "San Carlo" Hospital of Potenza and "Madonna delle Grazie" Hospital of Matera, Potenza; [6]Department of Rheumatology, University Hospital La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain, Madrid, Spain; [7]AbbVie AG, Baar, Switzerland; [8]University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA

Background. Upadacitinib (UPA), an oral Janus kinase inhibitor, has demonstrated efficacy and safety through 14 weeks in the SELECT-AXIS 1 study in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with active ankylosing spondylitis (AS) (1).

Objectives. To evaluate the efficacy of UPA 15 mg once daily (QD) in selected subgroups of patients with AS based on different baseline characteristics.

Methods. In SELECT-AXIS 1, patients were randomized to 14 weeks of blinded treatment with UPA 15 mg QD or placebo (PBO). This post hoc analysis evaluated the proportions of patients achieving ≥40% improvement in Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria (ASAS40), ≥50% improvement in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI50), and change from baseline in Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS[CRP) at Week 14 across subgroups based on the following baseline patient characteristics: gender, age, body mass index, AS symptom duration, C-reactive protein (CRP) levels, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging index, and human leukocyte antigen B27 status. For missing data, non-responder imputation analysis was used for ASAS40 and BASDAI50, and mixed model repeated measures analysis was used for ASDAS(CRP).

Results. Baseline disease characteristics were balanced between the treatment groups at randomization, as previously reported.1 ASAS40 and BASDAI50 response rates at Week 14 were numerically higher with UPA 15 mg versus PBO across the demographic and disease characteristic subgroups evaluated (Figure), including some subgroups with small sample sizes, such as patients with disease duration <5 years and female patients. Improvements from baseline in ASDAS(CRP) were also consistently greater with UPA 15 mg versus PBO across the subgroups evaluated (Table).

Conclusions. Within subgroups evaluated, most patients with active AS receiving UPA 15 mg demonstrated greater improvements versus PBO in disease activity measures assessed by ASAS40, BASDAI50, and change from baseline in ASDAS(CRP). There was some evidence that gender, AS symptom duration, and baseline CRP levels seemed to influence outcomes, though results should be interpreted with caution due to small sample sizes for some subgroups.

REFERENCE

1. van der Heijde D, et al. Lancet. 2019; 394: 2108-17.

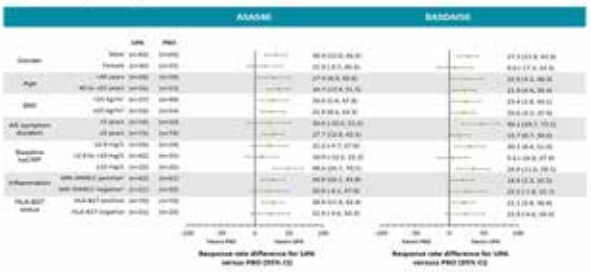
Table PBO-corrected mean change from baseline (95% CI) in ASDAS(CRP) at Week 14 in patients receiving UPA 15 mg by baseline subgroups (MMRM)

Subgroup		n		ASDAS(CRP)
		UPA 15 mg	PBO	PBO-corrected mean change from baseline (95% CI)
Gender	Male	58	62	−1.11 (−1.37, −0.84)
	Female	26	22	−0.44 (−0.92, 0.03)
Age	<40 years	24	36	−1.00 (−1.42, −0.58)
	40–<65 years	51	46	−0.88 (−1.17, −0.59)
Body mass index	<25 kg/m²	32	37	−0.92 (−1.30, −0.55)
	≥25 kg/m²	52	47	−0.89 (−1.20, −0.59)
AS symptom duration	<5 years	16	17	−0.90 (−1.46, −0.34)
	≥5 years	68	67	−0.92 (−1.18, −0.66)
Baseline hsCRP	≤2.8 mg/L	23	19	−0.59 (−1.02, −0.15)
	>2.8–<10 mg/L	39	34	−0.59 (−0.95, −0.23)
	≥10 mg/L	22	31	−1.64 (−2.01, −1.27)
Inflammation based on SPARCC MRI scores	Positive[a]	56	57	−0.98 (−1.27, −0.69)
	Negative[a]	21	16	−0.60 (−1.08, −0.12)
HLA-B27 status	Positive	62	66	−0.97 (−1.24, −0.71)
	Negative	20	17	−0.73 (−1.28, −0.17)

[a]Spine SPARCC score ≥2 or sacroiliac joint SPARCC score ≥2. [b]Spine SPARCC score <2 and sacroiliac joint SPARCC score <2

ASDAS(CRP), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein; CI, confidence interval; HLA-B27, human leukocyte antigen B27; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; MMRM, mixed model repeated measures; MRI, magnetic resonance imaging; PBO, placebo; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; UPA, upadacitinib

Figure Response rate difference for UPA versus PBO (95% CI) for ASAS40 and BASDAI5 responses at Week 14 in patients receiving UPA 15 mg by baseline subgroups (non-responder imputation)



EFFICACIA CUTANEA ED ARTICOLARE DI UPADACITINIB NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: DATI DI REAL LIFE A 3 MESI

PO:04:61

Piccinelli A. [1], Cappellari G. [1], Marchel M. [1], Pedrollo E. [1], Bixio R. [1], Rossini M. [1], Gisondi P. [2], Carletto A. [1]
[1]Dipartimento di Reumatologia Università di Verona AOUI Borgo Roma, Verona; [2]Dipartimento di Dermatologia Università di Verona AOUI Borgo Trento, Veron, Italy

Scopo del Lavoro. Upadacitinib (UPA) è un inibitore orale delle Janus Chinasi, che ha recentemente ottenuto indicazione nei pazienti adulti affetti da Artrite Psoriasica (PsA) in fase attiva con risposta inadeguata o intolleranti ad uno o più bDMARD (Biologic Disease modifying antirheumatic drugs). Tuttavia, i dati ad oggi disponibili sull'efficacia in PsA derivano dai soli trial clinici e riportano scarsi dati sulla psoriasi cutanea. Lo scopo di questo lavoro è di fornire dati real life sulla risposta clinica in termini di interessamento articolare ed in particolare cutaneo in pazienti affetti da PsA con failure a precedenti bDMARDs.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato consecutivamente 17 pazienti con diagnosi di PsA con interessamento articolare e malattia in fase attiva con disease activity psoriatic arthritis (DAPSA) >14, candidati a terapia con UPA 15 mg/die. I pazienti sono stati valutati alla visita basale e prospetticamente a 3 mesi dall'avvio del farmaco, raccogliendo dati circa l'interessamento articolare, la presenza di entesiti, dattiliti, psoriasi cutanea ed i livelli di proteina C reattiva (PCR). L'attività di malattia è stata valutata con il DAPSA e l'interessamento cutaneo tramite il Psoriasis Area Severity Index (PASI), l'endpoint primario di risposta è stato definito come DAPSA ≤14 mentre per la componente cutanea abbiamo considerato una riduzione del PASI rispetto al basale. Le variabili sono state analizzate in modo descrittivo utilizzando il test T di Student per valutare la significatività del cambiamento dei livelli medi di PCR, DAPSA e PASI tra baseline e follow-up (FU).

Risultati. Nella tabella I sono riportati in dettaglio tutti i dati basali della coorte. La maggior parte dei pazienti era multifailure a bDMARDs, 14 (82,35%) con fallimento di ≥ 3 bDMARDs; nella maggior parte dei pazienti UPA è stato utilizzato in monoterapia.

3 pazienti hanno interrotto la terapia con UPA anticipatamente: 1 per ipertensione arteriosa, 1 per neutropenia e 1 per inefficacia, 4 pazienti (25,52%) hanno raggiunto l'endpoint di cui 2 (11,76%) la remissione.

Abbiamo osservato un netto miglioramento della psoriasi in 2 (16,67%) pazienti, 3 (25,00%) hanno avuto un lieve miglioramento, 7 (58,33%) sono rimasti stabili e nessuno ha avuto un peggioramento. Confrontando i valori del PASI abbiamo ottenuto al basale una media di 2,7±6,74 ed a 3 mesi di 0,57±1,12 la cui differenza non è statisticamente significativa.

Abbiamo osservato un miglioramento statisticamente significativo tra i valori medi al basale e al FU di DAPSA (29,64±9,82 vs 16,75±8,23 (p<0,001)) e di PCR (9,49 mg/L ±10,68 vs 3,33 mg/L ±3,92 (p<0,05)).

Conclusioni. I nostri dati, seppur limitati da una casistica ristretta e da un corto FU, mostrano un'efficacia a 3 mesi di utilizzo di UPA sia nella risposta clinica (PASI e DAPSA) sia nella risposta laboratoristica (riduzione della PCR). UPA si è dimostrato efficace anche in pazienti multifailure a bDMARDs, che costituivano la maggioranza nella nostra coorte, suggerendo che, nei pazienti con PsA, il cambio di meccanismo d'azione farmacologico possa portare ad una risposta clinica sia articolare che cutanea.

Tabella 1: descrizione demografica della coorte

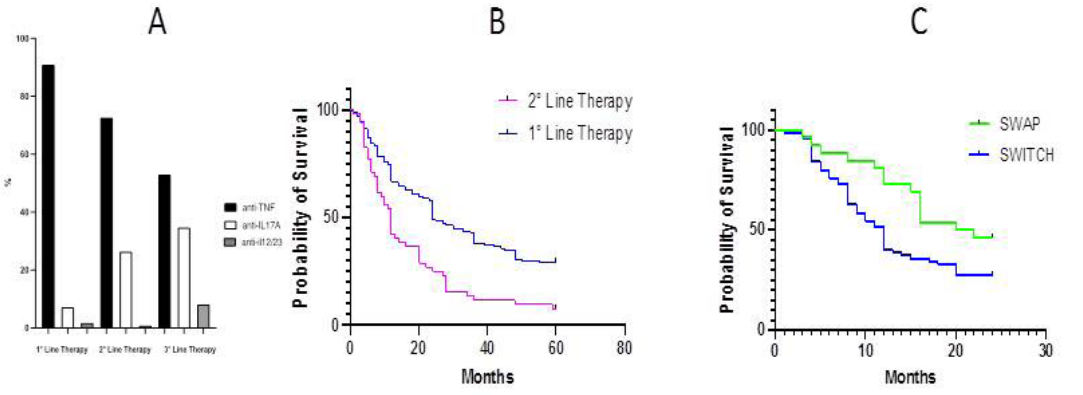
Genere, n (%)	F	13 (76,47%)
	M	4 (23,53%)
età media ± DS		54,35 ± 12,85
peso media ± DS		86,14 ± 23,31
altezza media ± DS		170,71 ± 9,25
Domini, n (%)	int. periferico	17 (100%)
	int. assiale	10 (58,82%)
	entesite	9 (52,94%)
	dattilite	5 (29,41%)
	psoriasi	12 (70,59%)
	onicopatia	5 (29,41%)
	IBD	0 (0,00%)
	Uveite	0 (0,00%)
bDMARD naive, n (%)	naive	1 (5,88%)
	2^ linea	2 (11,76%)
	3^ linea	5 (29,41%)
	≥ 4^ linea	9 (52,94%)
concomitante csDMARD, n (%)	no	13 (76,47%)
	MTX	3 (17,65 %)
	LEF	1 (5,88%)
PCR, mediana (IQR)	baseline	9,49 (10,68)
	3 mesi di FU	3,33 (3,92)
DAPSA, mediana (IQR)	baseline	29,64 (9,82)
	3 mesi di FU	16,75 (8,23)
PASI (IQR)	baseline	2,7 (6,74)
	3 mesi di FU	0,57(1,12)

TASSO DI SOPRAVVIVENZA AL SECONDO FARMACO BIOTECNOLOGICO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

PO:04:62

Natalucci F., Ceccarelli F., Olivieri G., Galasso G., Orefice V., Pirone C., Garufi C., Truglia S., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
Policlinico Umberto I, Università "Sapienza" di Roma

Obiettivi dello Studio. I progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'artrite psoriasica (AP) hanno portato allo sviluppo dei farmaci biotecnologici (bDMARDS) diretti in maniera specifica contro citochine quali TNF, IL-17A e IL-12/23. La disponibilità di questi farmaci ha cambiato profondamente la gestione terapeutica dell'AP consentendo, al fallimento della prima linea terapeutica, l'utilizzo di farmaci con diverso meccanismo d'azione (SWAP), piuttosto che l'utilizzo di un secondo farmaco con medesimo bersaglio terapeutico (SWITCH). Nel presente studio, condotto in un contesto di real-life, abbiamo valutato la persistenza al trattamento (retention rate - RR) con bDMARDs in seconda linea terapeutica in una ampia coorte monocentrica di pazienti affetti da AP.
Materiali e Metodi. Nel presente studio longitudinale abbiamo valutato pazienti adulti affetti da AP in accordo con criteri CASPAR del 2016, trattati con almeno un farmaco biologico durante la storia di malattia. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici e di laboratorio, le caratteristiche demografiche e l'anamnesi farmacologica. La RR è stata valutata mediante il metodo di Kaplan-Meier.
Risultati. La presente analisi ha incluso 222 pazienti [M/F 91/131; età mediana 57 anni (IQR 17); durata mediana di malattia 120 mesi (IQR 132), dei quali 110 (49.6%) trattati con almeno 2 bDMARDs durante il decorso di malattia. La figura 1A riporta la distribuzione dei farmaci biotecnologici prescritti nelle diverse linee terapeutiche. La RR a 5 anni del primo bDMARD prescritto risultava pari al 29.2%. Come atteso, i farmaci anti-TNF risultavano essere quelli più frequentemente prescritti in prima linea, in particolare adalimumab (41.5%) ed etanercept (41.0%). Il confronto tra bDMARDs prescritti in prima e seconda linea terapeutica ha mostrato una RR a 5 anni significativamente più elevata per il primo bDMARD (29.2% versus 7.7%; p<0.0001; Figura 1B).
Relativamente ai 110 pazienti trattati con almeno 2 bDMARDs, 105 (95.4%) avevano ricevuto un farmaco anti-TNF in prima linea. Alla prescrizione del secondo bDMARD, in accordo con il giudizio del reumatologo di riferimento, per 76 pazienti (69.1%) veniva eseguito uno switch (prescrizione di un secondo anti-TNF), per i restanti 29 si effettuava uno swap, ovvero veniva prescritto un farmaco biotecnologico con differente meccanismo d'azione (anti-IL17A o anti-IL12/23). La RR a 2 anni era significativamente più elevata per i pazienti trattati con swap rispetto a quelli trattati con switch (46.1% versus 27.1%, p<0.001; Figura 1C). Il confronto fra i due gruppi mostrava una durata di malattia significativamente maggiore per i pazienti sottoposti a switch rispetto a coloro che avevano effettuato uno swap [132 mesi (IQR 141) versus 96 mesi (IQR 96); p=0.001.
Conclusioni. La nostra analisi condotta in un contesto di real-life ha evidenziato una RR a 5 anni significativamente più bassa nella seconda linea terapeutica con bDMARDS rispetto alla prima linea. Il cambiamento del meccanismo d'azione per il secondo bDMARDs sembrerebbe associato ad una maggior RR.



REAL-LIFE ANALYSIS ON SURVIVAL TO TREATMENT AND REASONS FOR SWITCHING OF BIOLOGICAL DMARDS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

PO:04:63

Di Sanzo L., Molteni E., Bisconti I., Sciarra G., Castellani C., Di Franco M., Riccieri V., Alessandri C., Scrivo R., Conti F.
UOC di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Aim. Studies on drug survival in patients with spondyloarthritis (SpA) in a real-life context are scant. We aimed to provide further experience examining the real-life data of survival and the reasons for discontinuation or switching of biologic DMARDs (bDMARDs) in patients with axial and peripheral SpA (axSpA and pSpA).

Methods. This is a single-center retrospective longitudinal study in adult patients with axSpA and pSpA according to ASAS 2009 criteria treated with at least one bDMARD. The retention rate was estimated with the Kaplan-Meier method. ASDAS, BASDAI, and DAPSA scores were used to evaluate the disease activity.

Results. A total of 75 patients (M/F 38/37, median age 54 years [IQR 20, median disease duration 72 months [IQR 133 were enrolled. Among 32 patients with axSpA 16 (50%) were positive for HLA-B27, 7 (22%) had had at least one uveitis episode, 1 (3%) was also affected by inflammatory bowel disease; 7 (22%) were taking NSAIDs, 2 (6%) glucocorticoids (GCs). Among 43 patients with pSpA 19 (44%) were affected by psoriasis, 2 (5%) had had at least one uveitis episode; 4 (14%) were taking NSAIDs, 7 (17%) GCs and 18 (42%) csDMARDs (50% methotrexate). The median duration of follow-up was 12 months (IQR 16). To analyze drug survival and the reasons for discontinuation we divided axSpA and pSpA groups into first-line biologic patients (flPTs), who never changed the current bDMARD, and biologic-experienced patients (bePTs), who failed at least one bDMARD before the current one. In the axSpA group, the median treatment duration in flPTs (n=19) was 16 months (IQR 16) while in bePTs (13) was 18 months (IQR 15). In the pSpA group, the median treatment duration was 12 months (IQR 20) among flPTs (20) and 12 months (IQR 16) in bePTs (23) (Fig. A). Among axSpA flPTs, adalimumab (ADA) was the most common current bDMARD (63%) followed by etanercept (ETA) (21%). Even in axSpA bePTs, the current therapy was mainly ADA (54%) followed by ETA and secukinumab (15% both). The retention rate at 12 months (RR12) was significantly higher in the ETA bePTs than in the flPTs (Tab. I). The reasons for bDMARDs switching were primary failure (PF,45.5%), secondary failure (SF,27.2%), side effects (SE,27.3%). In the pSpA flPTs, the current therapy was ADA (60%) followed by ETA (15%) while in bePTs the current therapy was ETA (30.4%) followed by secukinumab (25%). The ETA-RR12 was significantly higher in bePTs than ADA in flPTs and in flPTs than secukinumab in bePTs (Tab. I). The reasons for bDMARDs switching were PF (43.48%), SF (43.48%), SE (13.04%). For 1 patient (4.1%) the reason was unknown. We also compared the disease activity of both flPTs and bePTs at the beginning of the current bDMARD and the last visit (Tab. II). Only in flPTs, a significant improvement in disease activity indexes ($p<0.05$) was found.

Conclusions. In our experience, ADA was the most frequently prescribed bDMARDs as the first choice in patients with axSpA and pSpA. Despite the lack and loss of efficacy being the main cause of treatment discontinuation, a second anti-TNF agent was the preferred option in most cases, showing indeed a higher RR12 with respect to the first-line agent.

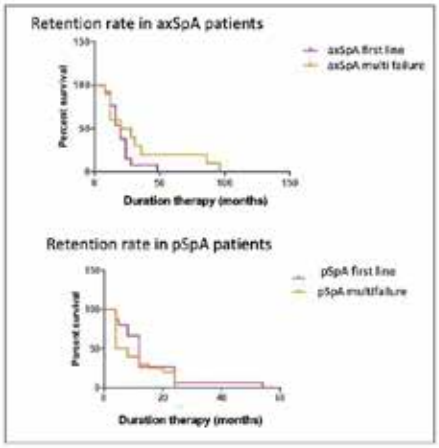


Figure A. Survival to recurrent bDMARD

axSpA									
FL Biologic Patients (n=19)					BE Patients (n=13)				P value
bDMARD	Number (%)	MDT (IQR)	RR12	RR24	bDMARD	Number (%)	MDT (IQR)	RR12	RR24	RR12 FL vs BE
Adalimumab	12 (63%)	16 (13)	75%	45.5%	Adalimumab	7 (54%)	18 (16)	71%	46%	p= 0.05
Etanercept	4 (21%)	16 (19)	75%	50%	Secukinumab	2 (15%)	21.5 (14)	100%	100%	p< 0.00001
					Etanercept	2 (15%)	18 (10)	100%	0%	p< 0.00001
pSpA										
First line- Biologic Patients (n=20)					Biologic-Experienced patients (n=23)					
Adalimumab	12 (60%)	12 (20)	67%	17%	Etanercept	7 (30.4%)	24 (24)	86%	63.6%	P= 0.0015
Etanercept	3 (15%)	10 (17)	100%	50%	Secukinumab	6 (25%)	12 (18.3)	83%	83%	P= 0.000077

TABLE 1. Comparison between the two more frequent bDMARDs in therapy for both patients with axSpA and pSpA.

axSpA: axial Spondyloarthritis; pSpA peripheral Spondyloarthritis. FL-Biologic Patients: First line- Biologic Patients, BE Patients: Biologic-Experienced Patients. bDMARD: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs; MDT: median duration of the therapy; IQR: interquartile range; RR12: retention rate at 12 months of therapy; RR24: retention rate at 24 months of therapy.

	First line- Biologic Patients		Biologic-Experienced patients	
	Median T0 (IQR)	Median T1 (IQR)	Median T0 (IQR)	Median T1 (IQR)
axSpA				
BASDAI	6,7 (4,66)	5,68 (5,61)	9 (0,75)	6 (3,25)
ASDAS-CRP	3,94 (2,4)	2,32 (1,59)	3,28 (1,46)	3,2 (1,92)
pSpA				
DAPSA	11 (6,6)	4,05 (3,4)	12,1 (12,36)	12 (12)

TABLE 2. Median values of the activity indexes at the time of the starting of the bDMARDs and at the last patients' visit with a comparison of the variation of the indexes

axSpA: axial Spondyloarthritis; pSpA peripheral Spondyloarthritis. T0: median values of patients' disease activity index at the beginning of the therapy with the current bDMARD; T1: median values of patients' disease activity index at the last patients' visit during the therapy with the current bDMARD; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity index; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis.

ALTERAZIONI CAPILLAROSCOPICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIA PSORIASICA E ARTRITE REUMATOIDE

PO:04:64

Molteni E., Pellegrino G., Castellani C., Mohammad Reza Beigi D., Scrivo R., Riccieri V.
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo. L'infiammazione sistemica associata all'artropatia psoriasica (AP) e all'artrite reumatoide (AR) determina alterazioni endoteliali e quindi del microcircolo che possono essere studiate in vivo tramite la videocapillaroscopia percutanea (VCS). È stato descritto che nei pazienti con AP i capillari sono più corti e hanno densità ridotta mentre in quelli con AR sono allungati e dilatati, con un plesso subpapillare più evidente. Le differenze tra le due condizioni non sono però state chiaramente definite.
Lo scopo dello studio è valutare le alterazioni del microcircolo alla VCS in pazienti affetti da AP o AR confrontandole tra loro e con quelle di un gruppo di controlli sani (CS).
Materiali e Metodi. In uno studio prospettico monocentrico abbiamo reclutato pazienti affetti da AP (criteri CASPAR) o AR (ACR/EULAR 2010) e CS senza fattori di rischio per alterazioni capillaroscopiche. Pazienti e CS sono stati sottoposti a VCS con ingrandimento 200x, considerando i seguenti parametri: numero di capillari/mm^2; alterazioni di lunghezza, dimensioni, morfologia e distribuzione; presenza di ectasie circoscritte o diffuse; emorragie; alterazioni del flusso. È stata adottata una scala semiquantitativa per definire le alterazioni capillaroscopiche in accordo con la letteratura. Il punteggio medio è stato ottenuto analizzando tutte le dita delle mani, eccetto il primo.
Per l'analisi statistica sono stati usati i test del **2** e di Mann-Whitney (test a due code, $p<0.05$).
Risultati. Abbiamo reclutato 34 pazienti adulti consecutivi (20 con AP, 14 con AR) e 30 CS: età mediana 60 anni (IQR 14,5), durata mediana di malattia 96 mesi (IQR 210). I pazienti maschi erano 18 (53%). I fumatori attivi o pregressi erano 11 (32%); 9 pazienti (26%) erano affetti da ipertensione arteriosa e 2 (6%) da diabete mellito tipo 2. Il fenomeno di Raynaud era presente in 10 pazienti (29,4%).
Le alterazioni morfologiche più frequenti erano: capillari tortuosi (90% in AP e 100% in AR), incroci singoli (90% e 86%) e multipli (35% e 50%) e bizzarrie (30% in AP e AR). Nei pazienti con AR è stata rilevata una maggior frequenza non statisticamente significativa di incroci multipli (50% vs 35% in AP) e ramificazioni (21% vs 5%).
Nei pazienti con AP o AR rispetto ai CS è stato osservato un aumento significativo di alterazioni morfologiche, di capillari ectasici, presenza di microemorragie e maggiore visibilità del plesso (Tab. I). I pazienti con AR presentavano anche un significativo aumento delle alterazioni del flusso rispetto ai CS ($p<0.026$) (Tab. I).
La presenza di microemorragie era significativamente più elevata nei pazienti con AR rispetto a quelli con AP ($p<0.01$). Non sono state rilevate altre significative differenze in termini di numero, lunghezza e distribuzione dei capillari tra AP/AR e CS.
Conclusioni. Questo studio fornisce nuove informazioni sulle alterazioni del microcircolo alla VCS nell'AP e nell'AR, identificando alcune alterazioni morfologiche solo in pazienti con AR, mentre altre, incluse le microemorragie, sono state osservate in entrambe le condizioni. Resta da valutare come questi reperti alla VCS riflettano l'interessamento del microcircolo nei pazienti con AP e AR.

Alterazioni VCS	CS	AP		AR	
	N (%)	N (%)	P vs CS	N (%)	P vs CS
Morfologia	3 (10%)	14 (70%)	**p<0.0001**	12 (86%)	**p<0.0001**
Ectasie	0 (0%)	11 (55%)	**p<0.0001**	8 (57%)	**p<0.0001**
Emorragie	2 (0.07%)	1 (5%)	**p<0.01**	6 (43%)	**p<0.0058**
Plesso	19 (63%)	10 (50%)	**p<0.02**	7 (50%)	**p<0.02**
Alterazioni flusso	3 (10%)	6 (30%)	p>0.05	5 (36%)	**p<0.026**

Tabella 1.
Confronto tra le alterazioni VCS di pazienti e CS.
VCS: videocapillaroscopia percutanea; CS: controlli sani; AP: artrite psoriasica; AR; artrite reumatoide

IMPATTO DEI FARMACI BIOLOGICI SUL DOLORE NEUROPATICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: ANALISI DI POPOLAZIONI TRATTATE IN PRIMA LINEA CON ANTI-TNF VS ANTI-IL17

PO:04:66

Marino V., Pantano I., Mauro D., Ciccia F., Tirri R.
Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento Medicina di Precisione, Napoli

Scopo del Lavoro. Le patologie infiammatorie articolari sono caratterizzate da sindromi dolorose croniche complesse, talvolta a caratteristiche neuropatiche. Nell'Artrite Psoriasica (PsA) è possibile riconoscere, accanto al dolore di natura infiammatoria, un dolore di tipo neuropatico (28% dei casi), riconducibile a meccanismi patogenetici di malattia e talvolta, alla concomitante presenza di Fibromialgia (FMS), presente in circa il 18% dei pazienti (pz). Studi su modelli murini hanno rivelato un possibile ruolo dell'IL17, citochina chiave nella patogenesi della PsA, nello sviluppo del dolore neuropatico. Scopo del lavoro è valutare l'impatto dei farmaci anti-IL17 sul dolore neuropatico nei pz affetti da PsA trattati con prima linea di farmaci biotecnologici.
Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio cross-sectional su 38 pz affetti da PsA secondo i criteri CASPAR, afferenti al nostro ambulatorio dedicato. 30 pz erano in terapia con anti-TNF (17F, 13M) e 8 in trattamento con anti-IL17 (5F, 3M) da almeno 6 mesi. Per ciascuno è stata effettuata valutazione dell'attività di malattia attraverso esame obiettivo completo, valutazione degli esami di laboratorio e clinimetria (DAPSA). La diagnosi di FMS è stata formulata sulla base dei criteri ACR 2016; la natura neuropatica del dolore è stata valutata attraverso il PainDETECT Questionnaire (PDQ).
Risultati. 9 pz trattati con anti-TNF erano in remissione (DAPSA ≤4); 18 con bassa attività di malattia, 3 con elevata attività di malattia. In 11 pz è stata posta diagnosi di FMS, nessuno presentava un DAPSA ≤4. 13 pz (43.3%) hanno mostrato un dolore di natura neuropatica (PDQ≥19); 16 pz (53.3%) presentavano dolore dalle caratteristiche non neuropatiche (PDQ<19). La diagnosi di FMS è stata posta in 7 pz del primo gruppo e 3 del secondo, rispettivamente. La nostra analisi ha quindi rivelato la presenza di dolore neuropatico in 6 pz (54.5%) con PsA in terapia con anti-TNF in assenza di FMS; tutti a bassa attività di malattia. La stessa analisi è stata condotta in pz in terapia con anti-IL17: 4 erano in remissione, 2 con bassa attività di malattia, 2 ad alta attività di malattia. In 3 pz concomitava la presenza FMS, di cui uno era in remissione per PsA. PDQ>19 è stato trovato in un solo pz, con diagnosi di FMS. Gli altri non presentavano dolore neuropatico. Nessun pz in terapia con anti-IL17 manifestava quindi dolore a caratteristiche neuropatiche.
Conclusioni. Il contributo dell'IL17 nello sviluppo del dolore neuropatico suggerisce un possibile ruolo terapeutico dei farmaci anti-IL17. I nostri risultati, seppur su corte limitata, sembrano supportare tale tesi e suggerire un ruolo degli anti-IL17 come terapia d'elezione nella sottopopolazione di pz affetti da PsA con dolore neuropatico. Ricerche volte a chiarire il meccanismo d'azione dell'IL17 nella genesi del dolore neuropatico, e studi su corti più ampie permetteranno di definire un ruolo più preciso degli anti-IL17 nel trattamento della PsA, nell'ottica di un approccio di medicina di precisione.

BIBLIOGRAFIA

Ramjeeawon A, Clin Rheumatol. 2019; PMID: 31325065.
Sun C, Mol Med Rep. 2017; PMID: 27959414.
Martinez-Lavin M, J Rheumatol. 2006; PMID: 16583491.

REAZIONE AVVERSA RARA DI DERMATITE GRANULOMATOSA IN SEGUITO A TERAPIA CON SECUKINUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE PSORIASICA

PO:04:67

Galvagni I., Fracassi E., Rotta D., Pedrollo E., Carletto A., Rossini M.
AOUI Verona

Scopo del Lavoro. Esposizione di un caso clinico di reazione avversa rara di dermatite granulomatosa interstiziale in seguito a terapia con inibitore dell'interleuchina 17 (Secukinumab) in paziente affetta da artrite psoriasica.
Materiali e Metodi. Descrizione del caso clinico attraverso l'analisi della documentazione sanitaria della paziente, comprensiva di dati clinici, anamnestici e strumentali ed integrata con una breve revisione della letteratura in merito.
Risultati. Si presenta il caso di una ragazza di 27 anni affetta da spondiloartrite psoriasica con evidenza di sacroileite alla RM. La paziente era precedentemente seguita presso altro centro, dove era in trattamento con Golimumab (anti-TNF, 50 mg 1 fl sc al mese). Giunta alla nostra attenzione la paziente riferiva artralgie diffuse a carattere infiammatorio con dolore notturno, episodi di tumefazione articolare e dattilite, onicopatia psoriasica, oltre ad assunzione quotidiana di FANS (Etoricoxib 90 mg/die); DAPSA 28,3 (elevata attività di malattia). Previo adeguato washout e negatività di sierologie per epatiti, Quantiferon ed RX torace è stata avviata terapia con Secukinumab (inibitore dell'IL-17, 150 mg 1 fl sc alla settimana 0, 1, 2, 3, 4 e poi 1 fl al mese) senza reazioni avverse in acuto. Dopo la seconda somministrazione di Secukinumab la paziente riferiva comparsa di lesioni cutanee asintomatiche al tronco e alla radice degli arti, per cui si sospendeva la somministrazione di Secukinumab e si eseguiva valutazione dermatologica, che in prima ipotesi addebitava le lesioni a pitiriasi rosea di Gilbert, occorsa casualmente nel corso di induzione della terapia. Le lesioni si presentavano lievemente eritematose, non eczematose né pruriginose, con orletto desquamativo sul margine interno. Si eseguiva biopsia cutanea, al fine di confermare l'ipotesi di pitiriasi rosea di Gilbert ed escludere reazioni cutanee paradosse alla terapia con inibitore dell'IL-17 (Secukinumab). All'esame istologico emergeva un quadro di dermatite granulomatosa con pattern di crescita di tipo interstiziale associata ad aspetti tipo "floating sign" e depositi intradermici di mucina. I caratteri morfologici descritti venivano definiti come compatibili con l'ipotesi di una dermatite granulomatosa interstiziale/granuloma anulare variante interstiziale verosimilmente secondaria al trattamento con Secukinumab.
Conclusioni. Il caso clinico presentato si colloca tra i pochi eventi avversi descritti in letteratura di reazione cutanea a terapia con inibitori dell'IL-17. Tali reazioni cutanee vengono descritte prevalentemente come eczematose, carattere non presente nel suddetto caso.
Sono stati riportati casi di eczema acuto classico, rash dermatite atopica-like ed eruzioni psoriasiformi occorsi entro i primi 3-4 mesi di terapia. Si è evidenziata anche la comparsa di drug-induced LES, eczema disidrosico ed eruzione bollosa acrale. È riportato inoltre in letteratura un caso di granuloma anulare insorto a circa due settimane dall'avvio di Secukinumab in paziente affetta da artrite psoriasica, sostanzialmente sovrapponibile a quanto accaduto nella nostra esperienza clinica.

SYNOVIAL BIOPSIES IN PRECLINICAL PHASES AND NEW ONSET OF PSORIATIC ARTHRITIS

PO:04:68

Giovannini I.[1], Silvagni E.[2], Scirè C.A.[3], De Lucia O.[4], Dejaco C.[5], Cabas N.[1], De Vita S.[1], Zabotti A.[1]
[1]Clinica di Reumatologia, Università di Udine c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [2]Unità di reumatologia, Università degli Studi di Ferrara e Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; [3]Unità di Reumatologia, Università di Milano-Bicocca, Milano; [4]Dipartimento di Reumatologia, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano; [5]Dipartimento di reumatologia, Ospedale di Brunico (SABES-ASDAA), Brunico

Background. Ultrasound-guided synovial biopsy is a safe, minimally invasive, and well tolerated procedure for obtaining synovial tissue, currently performed also by the rheumatologist. Synovial inflammation is crucial in the pathogenesis of joint diseases, and changes in the organization of the synovial architecture appear early. Therefore, synovial tissue analysis might provide early information for the classification of undifferentiated arthritis and differentiate patient who will develop chronic arthritis from patients who will develop self-limiting or degenerative joint diseases (1). Synovial biopsy may also contribute to the assessment of disease pathogenesis in the transition between psoriasis and psoriatic arthritis (2), promising to identify new synovial biomarkers.
Aim of our study is to explore the role of knee ultrasound-guided synovial biopsy in the preclinical phases and in the new onset of psoriatic arthritis (PsA) (2, 3).
Methods. Patients in prodromal phase of PsA who underwent synovial biopsy between October 2021 and March 2022 were enrolled. The synovial biopsy was performed by the rheumatologist under US guidance and the harvested samples were evaluated according to the Krenn score (0-9 points) (4). Demographic data including age, gender, BMI, smoking habit, as well as preclinical features such as prodromal PsA, palindromic rheumatism and new-onset PsA were recorded.
Results. The study population included 8 patients from two Italian rheumatological centers, six males and 2 females. Two patients presented prodromal PsA, 2 patients presented palindromic rheumatism and 4 patients have new-onset PsA. The mean age at biopsy time was 48.9 (SD ±16.64) years.
In all cases, the harvested synovial tissue was sufficient for histological examination. Krenn score proved 6 cases of low-grade synovitis, and 2 cases of high-grade synovitis. More details are reported in Table I.
Conclusion. Synovial biopsies of the knee in preclinical phases and very early PsA are feasible, and allow to obtain adequate samples for histological analysis. This preliminary study lays the foundation for histological studies on preclinical PsA.

REFERENCES

1. Ingegnoli F, et al. Front Med. 2021; 8: 705382.
2. Zabotti A, et al. RMD Open. 2019; 5(2): e001067.
3. Scher JU, et al. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15(3): 153-66.
4. Krenn V, et al. Histopathology. 2006; 49(4): 358-64.

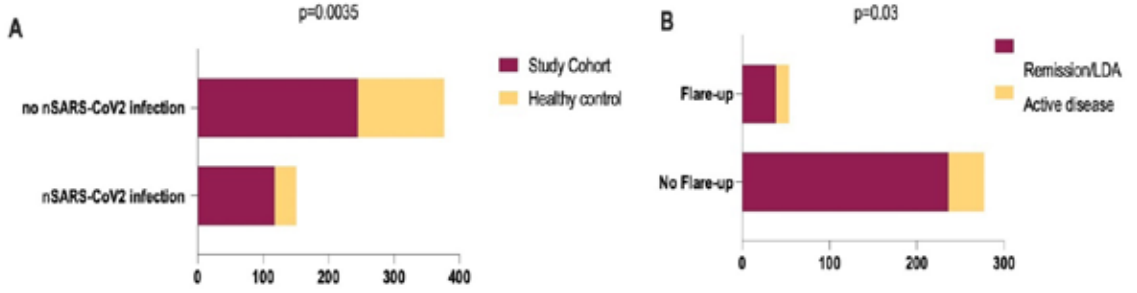
Patient #	Preclinical PsA	Palindromic rheumatism	New onset PsA	Krenn score, total (0-9)	Lining cell (score 0-3)	Resident cell (score 0-3)	Inflammatory infiltrate (score 0-3)
#1	✓	✗	✗	3	1	1	1
#2	✗	✗	✓	4	1	1	2
#3	✗	✗	✓	5	2	2	1
#4	✗	✓	✗	2	1	1	0
#5	✗	✗	✓	4	1	2	1
#6	✓	✗	✗	2	0	1	1
#7	✗	✓	✗	3	1	1	1
#8	✗	✗	✓	5	1	2	2

THE IMPACT OF NSARS-CoV2 INFECTION AND VACCINATION IN INFLAMMATORY ARTHRITIS

PO:04:69

Striani G.[1], Hoxha A.[2], Lorenzin M.[1], Vangelista T.[3], Frizziero F.[1], De Sandre P.[4], Simioni P.[2], Doria A.[1], Ramonda R.[1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padova; [2]General Internal Medicine and Thrombotic and Hemorrhagic Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padua; [3]Occupational Medicine, Treviso; [4]Internal Medicine Unit, Department of Medicine, San Bortolo Hospital, Vicenza

Background. As autoimmune phenomena were reported in the healthy population, following nSARS-CoV2 infection as well as its vaccine, there is increasing concern in patients with inflammatory arthritis regarding possible side effects and disease flare-ups.
Objectives. We set out to evaluate the possible risk of disease exacerbation and the predisposing risk factors for the flare up following nSARS-CoV2 infection and /or vaccine.
Methods. A prospective cohort study, enrolling patients and healthy workers attending respectively, Spondylarthritis Clinic-University of Padova-Italy and Arthritis Clinic-San Bortolo Hospital, and Occupational Medicine Clinic during a follow-up of 12 months. All patients, after obtaining informed consent, answered a 24-item questionnaire including information about nSARS-CoV2 infection, vaccination, disease activity, ongoing treatment, vaccine side effects, disease flare-up and need to change therapy.
Results. Three-hundred-sixty-three patients, 183 (50.4%) females and 180 (49.6%) males and 165 healthy controls (HC) 22 (13.3%) females and 143 (86.7%) males with a mean age, respectively 55.51 years ±14.25 SD and 41.61 years ±11.39 SD, were enrolled. In the study group 95 (26.2%) were affected by rheumatoid arthritis, 158 (43.5%) from psoriatic arthritis and 110 (30.3%) from anchylosing spondylitis. One-hundred-eighteen (32.5%) patients and 33 (20%) HC were affected by nSARS-CoV2 infection. Even, the prevalence of nSARS-CoV2 infection was significantly higher in the study group (Figure 1A), the disease severity and the rate of hospitalization was not significantly different. Three-hundred-thirty-two (91.4%) patients and HC group 147 (89.1%) receive at least one shot of nSARS-CoV2 vaccine. One-hundred-one (30.9%) of patients had vaccine-related side effects, 51 (50.49%) have fever, 44 (43.56%) arthralgia, 68 (67.32%) fatigue and 32 (31.68%) have other side effects. Vaccine-related side effects were significantly lower in the study group with respect to HC (p=0.007). In the study group, 54 (16.3%) of patients who receive at least one vaccine shot experienced a flare up. Of them 12 (22.2%) need to switch therapy. The risk of flare-up was significantly associated with active disease in the last 12 months, p=0.03; OD 2.2; 95% CI: 1.1-4.3 (Figure 1B).
Conclusions. Overall, our data showed that patients with inflammatory arthritis did not experience a worsening of the course of COVID 19. The risk of disease flare following nSARS-CoV2 vaccine is associated with active disease in the past 12 months. According to our findings, inflammatory arthritis patients in prolonged remission have no reason to hesitate to undergo nSARS-CoV2 vaccination.



RETENTION RATE DI ETANECEPT E ADALIMUMAB IN PRIMA LINEA E DOPO NON MEDICAL SWITCHING IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: CONFRONTO TRA ORIGINATORS E BIOSIMILARI. STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO.

PO:04:70

Rella V., Rotondo C., Maruotti N., Altomare A., Erroi F., Stefania S., Cantatore F.P., Corrado A.
UOC Reumatologia Universitaria, Policlinico Riuniti di Foggia

Scopo del Lavoro. L'artrite psoriasica è una patologia immunomediata cronica che può presentarsi con artrite e/o entesite e manifestazioni sistemiche, interessando lo 0.1-1% della popolazione generale e fino al 30% dei pazienti affetti da psoriasi cutanea. Una maggiore comprensione della patogenesi ha portato all'ampliamento delle opzioni terapeutiche, in particolare con i farmaci biotecnologici che, intervenendo su specifici pathway, possono prevenire la progressione della malattia e migliorare la qualità della vita. Fra tali farmaci, gli anti-TNFα ricoprono un ruolo molto importante. Fra i primi ad essere stati sviluppati, vi sono l'Adalimumab (ADA) e l'Etanecept (ETA), definiti come farmaci "originators". Successivamente sono statisviluppati i "biosimilari", definiti dall'EMA come farmaci altamente simili ad altri agenti biologici già in commercio in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza ed efficacia.
Politiche di spending review e farmaco economia basate su modelli di budget impact hanno quasi "imposto" l'uso del non medical switching (NMS).
Lo scopo di questo studio è valutare la retention rate di ETA e ADA originators, rispetto ai corrispettivi biosimilari, in prima linea e dopo NMS, rilevando la sospensione per eventi avversi o inefficacia, nei pazienti con artrite psoriasica.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 54 pazienti con diagnosi di artrite psoriasica (F: 61%; età media di 53,4±13 anni, BMI 24,9±3,6), L'attività di malattia al basale era 4,1±1,1.
Risultati. La retention rate di ETA e ADA originators è rispettivamente di 541 ± 70 settimane e 486±24 settimane. Le retention rate di ETA biosimilare e ADA biosimilare, in prima linea, è rispettivamente di 265±20 settimane e 79±21 settimane (p=0,231). Dopo NMS la retention rate di ETA biosimilare e ADA biosimilare è rispettivamente di 49,1±13 settimane e 108±12 settimane.
La sospensione per eventi avversi è stata registrata nel 8,3% dei pazienti con ETA originator, nel 5% dei pazienti in trattamento con ADA originator e nel 31% dei pazienti in trattamento con ADA biosimilare.
La sospensione per inefficacia si è verificata nel 54% dei pazienti in trattamento con ETA originator, nel 40% dei pazienti in trattamento con ADA biosimilare, nel 44% dei pazienti in trattamento con ADA biosimilare.
Nei pazienti in trattamento con ETA biosimilare non sono state registrate sospensioni né per eventi avversi né per inefficacia.
Conclusioni. La retention rate dei farmaci biosimilari nei pazienti con artrite psoriasica è risultata buona dopo NMS. Il profilo di tollerabilità e di efficacia è risultato superiore nell'ADA originator rispetto all'ADA biosimilare, mentre è decisamente alto nell'ETA biosimilare.

CASE REPORT: ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA IN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA

PO:04:71

Tripodi G., Ucci F.M., Balbinot E., Ciancarella C., Celia A.I., Alessandri C., Conti F.
UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari Sapienza Università di Roma

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da impegno articolare periferico e/o assiale e manifestazioni extra-articolari. L'aumento della comorbidità cardiovascolare è legata a fattori di rischio cardiovascolari indipendenti oppure legati alla malattia stessa. In particolare, alcune citochine coinvolte nella patogenesi della PsA come il fattore di necrosi tumorale, l'interleuchina 6 e l'interleuchina 17 rivestono un ruolo centrale nel processo patogenetico della disfunzione endoteliale e dell'aterosclerosi.
Riportiamo il caso clinico di paziente di anni 39, fumatrice, con anamnesi patologica di artrite psoriasica trattata con farmaco anti-TNFα in seguito sospeso per l'esecuzione di intervento chirurgico per prolasso rettale e successivamente non reintrodotto per volontà della stessa paziente. Dopo circa due anni la paziente veniva ricoverata presso il nostro reparto per dolore e cianosi del I, II e III raggio della mano destra, con insorgenza di lesioni ulcerose acrali. All'esame obiettivo si documentava l'assenza di un impegno infiammatorio articolare e iposfigmia dei polsi ulnari, poplitei e pedidei. Le analisi di laboratorio indicavano un aumento del colesterolo LDH (137 mg/dL), indici di flogosi e complemento nella norma, negatività degli anticorpi antinucleo, anticorpi antiantigeni nucleari estraibili, anticorpi antifosfolipidi e anticorpi anticitoplasma dei neutrofili. Veniva eseguito ecocolorDoppler degli arti superiori e inferiori che poneva il sospetto di occlusione dell'arteria pedidea sinistra e dell'arteria ulnare destra. Una angio-TC confermava un quadro di arteriopatia obliterante (Figura 1). La paziente veniva trattata con terapia antiaggregante ed anticoagulante con beneficio e veniva dimessa con indicazione a sospendere l'abitudine tabagica.
L'uso ragionevole dei farmaci anti-infiammatori non steroidei e/o dei glucocorticoidi, un corretto controllo dell'attività di malattia insieme alle modifiche dello stile di vita rappresentano le principali risorse disponibili nella prevenzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche infiammatorie croniche.

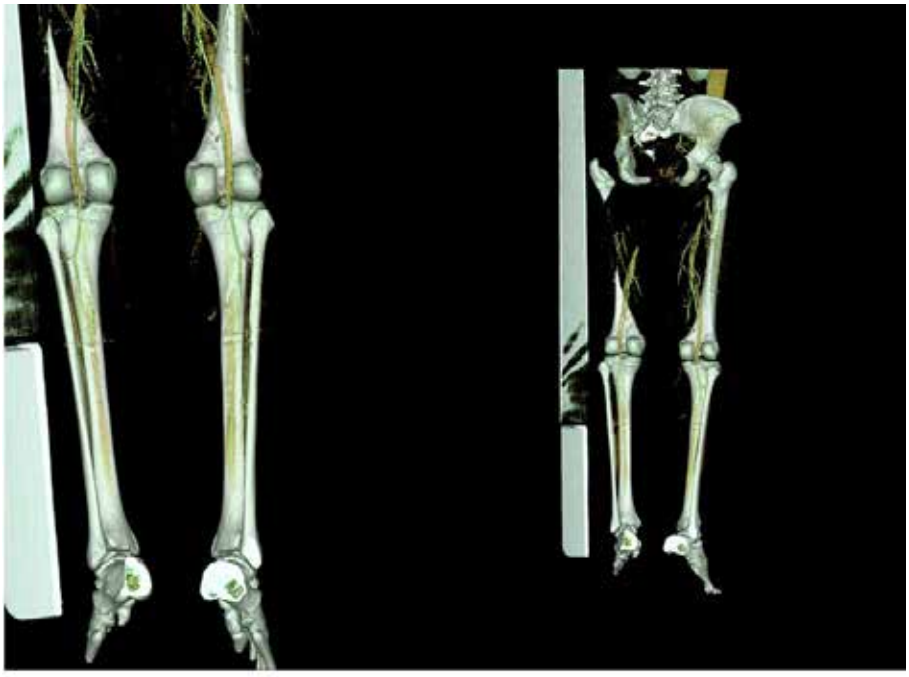


Figura 1. Ricostruzione 3D TC arti inferiori senza e con mezzo di contrasto Bilateralmente si osserva riduzione di calibro delle arterie del circolo di gamba, in particolare si osservano i seguenti reperti: l'arteria tibiale anteriore destra si opacizza lungo tutto il suo decorso, ma presenta calibro filiforme; l'arteria tibiale posteriore destra si opacizza nel suo terzo prossimale dove presenta calibro filiforme, mentre nei due terzi distali non appare opacizzata; l'arteria interossea destra non è opacizzata nel suo terzo medio e si riabita tramite collaterali nel terzo distale, dove il calibro è filiforme; arteria pedidia destra non opacizzata. L'arteria tibiale anteriore sinistra si opacizza nel terzo prossimale dove presenta calibro filiforme e non è opacizzata nel terzo distale; l'arteria tibiale posteriore sinistra si opacizza nel suo terzo prossimale dove presenta calibro filiforme, mentre nei due terzi distali non appare opacizzata; l'arteria interossea sinistra si opacizza nel terzo prossimale dove è di calibro filiforme e non è opacizzata nel terzo medio-distale; arteria pedidia sinistra non opacizzata.

STUDIO MONOCENTRICO DI CONFRONTO IN TERMINI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI IXEKIZUMAB E SECUKINUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA IN UN CONTESTO DI REAL-LIFE

PO:04:72

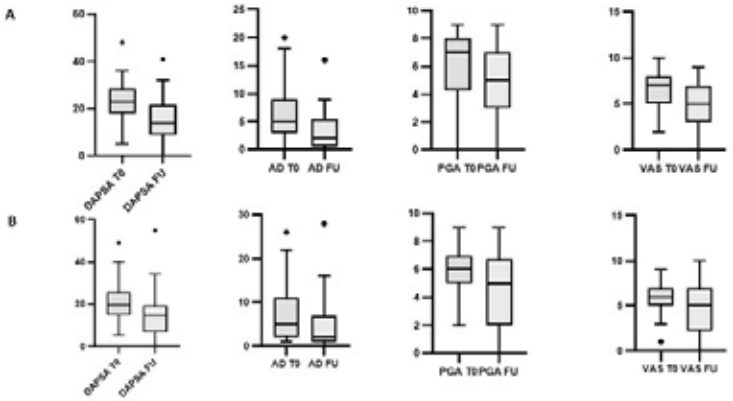
Sciarra G., Castellani C., Molteni E., Di Sanzo L., Scrivo R., Conti F.
UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università Roma

Scopo del Lavoro. I farmaci biotecnologici che inibiscono l'interleuchina-17 (IL-17) sono sempre più utilizzati per il trattamento dell'artrite psoriasica (AP), ma i dati sulle differenze in termini di efficacia e sicurezza in un contesto di real-life sono scarsi.
Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di ixekizumab e secukinumab in pazienti con AP in un contesto di real-life.
Metodi. Abbiamo condotto uno studio monocentrico retrospettivo longitudinale su una coorte di pazienti affetti da AP (criteri CASPAR) ad impegno prevalentemente periferico che hanno iniziato la terapia con ixekizumab o secukinumab nel periodo compreso tra luglio 2017 e febbraio 2022. Sono stati inclusi pazienti naive al trattamento con biologici e pazienti che avevano già fallito uno o più farmaci biologici. Al basale abbiamo registrato i dati demografici e clinici dei pazienti, comprendenti l'attività di malattia tramite il DAPSA, il numero delle articolazioni dolorabili e tumefatte, la VAS della valutazione globale di malattia da parte del paziente (PGA) e la VAS del dolore, oltre agli eventi avversi. I medesimi dati sono stati registrati dopo terapia con anti-IL-17 o in caso di sospensione precoce del farmaco per inefficacia o evento avverso.
Per l'analisi statistica sono stati utilizzati i test del chi-quadro, di Mann-Whitney e di Wilcoxon.
Risultati. Abbiamo osservato 67 pazienti affetti da AP, di cui

Tabella 1. Dati demografici e clinici della coorte dei pazienti studiata

	Ixekizumab (n=25)	Secukinumab (n=42)	p value
Sesso femminile	14	25	0.7773
Età mediana (IQR)	57 (IQR 15)	56,5 (IQR 14,25)	0.7941
BMI mediano (IQR)	25 (IQR 6)	26 (IQR 4,25)	0.5545
Durata di malattia mediana (IQR)	144 (IQR 150)	84 (IQR 90)	0.1327
Eventi avversi (n)	3	1	0.1080
Associazione con csDMARD al T0	8	22	0.1047
Associazione con csDMARD al FU	6	13	0.5414
Naive	4	13	0.1737

Figura 1. Attività di malattia (DAPSA), numero di articolazioni dolorabili (AD) patient global assessment (PGA), VAS dolore al T0 e al FU. **A** Sottogruppo trattato con Ixekizumab, **B** sottogruppo trattato con Secukinumab.



25 trattati con ixekizumab [F:M=14:11; età mediana 57 anni (IQR 15); BMI mediano 25 (IQR 6), durata mediana di malattia 144 mesi (IQR 150) e 42 con secukinumab [F:M=25:17; età mediana 56,5 anni (IQR 14,25), BMI mediano 26 (IQR 4,25), durata mediana di malattia 84 mesi (IQR 90). I pazienti sono stati rivalutati dopo un follow up (FU) mediano di 8 mesi (IQR 12) (Tabella I).

Dei 25 pazienti trattati con ixekizumab, 3 (12%) avevano sospeso il farmaco entro i primi 2 mesi per eventi avversi; nei restanti 22 abbiamo osservato al FU una riduzione significativa del DAPSA (p=0.0209), del numero delle articolazioni dolorabili (p=0.0064), del PGA (p=0.0423) e della VAS dolore (p=0.0089) (Tabella I).

Dei 42 pazienti trattati con secukinumab, 1 (2,38%) aveva sospeso il farmaco entro i primi 2 mesi per evento avverso e un'altra per desiderio di gravidanza; nei restanti 40 abbiamo osservato al FU una riduzione significativa del DAPSA (p=0.0001), del numero delle articolazioni dolorabili (p=0.0065), del PGA (p=0.0005) e della VAS dolore (p=0.0096) (Figura 1).

Inoltre, al FU non vi erano differenze significative (p=0.3753) in termini di raggiungimento di remissione-bassa attività di malattia secondo il DAPSA né differenze in termini di eventi avversi (p=0.1080) nei due gruppi di pazienti trattati con i diversi anti-IL-17.

Conclusioni. I risultati del nostro studio mostrano un buon profilo di efficacia e sicurezza di ixekizumab e secukinumab in pazienti con AP ad impegno prevalentemente periferico, senza differenze significative tra i due farmaci.

ASSOCIAZIONE TRA IL PUNTEGGIO DEL CHARLSON COMORBIDITY INDEX E L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E DEI PROS IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA MODERATA E SEVERA E IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

PO:04:73

Messina V., Zanetti G., Pistillo F., Fassio A., Adami G., Gatti D., Idolazzi L., Rossini M.
UOC Reumatologia, Verona

Scopo del Lavoro. L'Artrite Psoriasica (PsA) è una patologia infiammatoria cronica muscoloscheletrica associata alla psoriasi e che rientra nella più ampia definizione di patologia psoriasica. Data la complessità della PsA è importante la valutazione delle molteplici comorbidità che si associano alla malattia; tali comorbidità possono essere analizzate tramite degli indici, un esempio è il Charlson Comorbidity Index (CCI).
L'obiettivo di questo studio è quello di fornire dati descrittivi in merito alle comorbidità e di verificare la correlazione di queste ultime con attività di malattia, gravità e numerosità in una coorte di pazienti affetti da PsA.
Materiali e Metodi. Per lo studio sono stati presi in considerazione pazienti affetti da PsA diagnosticata con criteri CASPAR da almeno 6 mesi, di gravità moderato-severa e in trattamento con farmaci biotecnologici, previo precedente fallimento con DMARDs. L'efficacia del trattamento viene valutata tramite indici clinimetrici quali esame obiettivo, valutazione generale, dolore, HAQ, DAPSA, ASDAS, MDA, PSAID, PASS2, BSA.
Risultati. La raccolta dei dati ha incluso 122 soggetti rispondenti ai criteri di inclusione. I dati descrittivi di popolazione sono contenuti in Tabella I. In particolare il valore medio di CCI riscontrato è 1.14±1.36, DAPSA di 21.85±12.14, PSAID 3.15±1.51 e PAS2 di 4.33 ± 1.99. Nuove comorbidità durante il periodo di osservazione sono state riscontrate in tutte le categorie di età relative al CCI, con riscontro di tre nuove comorbidità nella fascia under 50, due tra gli under 60 e under 70.
Conclusioni. Il gruppo di pazienti in cui vi è stato un incremento di 2 o più punti di CCI nei primi 24 mesi ha presentato poi uno stato di malattia severa ai controlli successivi a 24 e 60 mesi. Per tali pazienti è stato quindi necessario eseguire follow up più stringenti e un percorso terapeutico più aggressivo.

Tabella 1. PROs e dati raccolti.

Età	48,55 ± 13,39
Sesso F/M	58/64
Concomitante psoriasi	107 (87,7%)
Diagnosi precoce di psoriasi	89 (73%)
Subset di psoriasi	Placche 78,7% Palmoplantare 7,4% Onicopatica 1,6%
Concomitante onicopatia	32 (26,2%)
Diagnosi precoce di artrite psoriasica	82 (67,2%)
Subset di presentazione articolare	Oligoarticolare 13 (24,6%) Poliarticolare 54 (44,3%) Assiale 13 (10,7%) Entesite/Dattilite 25 (20,5%)
Associazione di più subset di malattia	93 (76,2%)
Primo subset associato	Oligoarticolare 13 (10,7%) Poliarticolare 16 (13,1%) Assiale 17 (13,9%) Entesite/Dattilite 47 (20,5%)
Secondo subset associato	Oligoarticolare 1 (0,8%) Poliarticolare 2 (1,6%) Assiale 12 (9,8%) Entesite/Dattilite 14 (11,5%)
Manifestazioni extra articolari	6 (4,9%) Uveite 2 (1,6%) MICI 4 (3,3%)
Abitudine tabagica	18 (15%)
BMI	26,73 ± 4,55
Charlson Score Index	1,14 ± 1,36
Danno erosivo	74 (60,6%)
Neoapposizione ossea	45 (36,9%)
BSA	3,13 ± 7,5
DAPSA	21,85 ± 12,14
Entesite	0,69 ± 1,25
N° articolazioni tumefatte	3,87 ± 4,96
N° articolazioni dolenti	5,8 ± 5,77
HAQ	0,62 ± 0,59
NRS dolore	5,72 ± 1,77
NRS attività di malattia	5,62 ± 1,69
PSAID	3,15 ± 1,51
PASS2	4,33 ± 1,99

INSORGENZA DI SPONDILOARTRITE IN UNA PAZIENTE TRATTATA CON ADALIMUMAB PER UVEITE ANTERIORE RECIDIVANTE. EFFICACIA DI SECUKINUMAB SUL DOMINIO ARTICOLARE E SULLE RECIDIVE INFIAMMATORIE OCULARI.

PO:04:74

Raimondo V.[1], Luppino J.M.E. [1], Brittelli R. [1], Aiello V. [2], Bianchi C. [1], Ferri C. [3]
[1]Casa di Cura Madonna dello Scoglio, Cotronei; [2]Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli; [3]Università degli Studi di Modena

Scopo del Lavoro. Valutazione dell'efficacia di Secukinumab sulla componente oculare e articolare in un caso di spondiloartrite.
Materiali e Metodi. Descrizione di un caso clinico di uveite anteriore e spondiloartrite HLA-B27 negativa attraverso l'analisi della documentazione sanitaria della paziente, comprensiva di dati clinici, anamnestici e strumentali.
Risultati. Questo è il caso di una paziente con diagnosi di uveite anteriore dal 1998, tuttora seguita in regime ambulatoriale. Familiarità per Artrite Reumatoide (zio paterno). La paziente aveva avuto numerosi episodi di uveite recidivante che avevano richiesto interventi chirurgici (catarrectomia bilaterale e vitrectomia destra) e farmacologici (Ciclosporina, Methotrexate, Idrossiclorochina e Azatioprina). L'ultimo episodio di uveite anteriore risaliva al 2014. Da luglio 2020 era in terapia con Adalimumab e prednisone 5 mg/die alterni.
La prima manifestazione extra-oculare esordì nel 2019 con artrite di gomito destro, risoltasi con breve ciclo di steroide. La paziente giunse alla nostra osservazione ad Aprile 2021 per dolore cervico-lombare, gonalgia destra e coinvolgimento ATM di natura infiammatoria, parzialmente responsive a FANS. Ai test di laboratorio: VES 57 mm/h, PCR 16 mg/L. All'esame obiettivo, artrite di gomito destro e ginocchio destro. Il quadro clinico era suggestivo di spondiloartrite assiale e periferica associate ad uveite.
Sono stati effettuati. RX mani-gomito destro-rachide-bacino, ecografia gomito destro, RMN bacino e tipizzazione HLA-B27. È stato aumentato il prednisone (12.5 mg/die scalato fino a 6.25 mg/die), con miglioramento ad un mese solo sulla componente periferica. Il BASDAI era di 9.
I risultati delle indagini richieste mostravano sacroileite destra sia alla RX che alla RMN. Il resto degli esami era nella norma. Data l'insorgenza di sacroileite, è stato sospeso Adalimumab ed introdotto secukinumab 150 mg/mese, dopo il periodo di induzione. Dopo un mese di terapia (Luglio 2021) si ebbe remissione del dolore notturno e della rigidità mattutina. Persisteva sporadico dolore al gomito destro trattato con FANS al bisogno. Gli indici infiammatori si sono negativizzati. Il BASDAI era 3.2. A settembre 2021 la paziente è rimasta incinta, pertanto abbiamo switchato il trattamento a Certolizumab. Al controllo di Dicembre 2021, vi era remissione clinica persistente e la gravidanza proseguiva senza complicanze.
Discussione. Secukinumab è un anticorpo monoclonale capace di inibire IL-17A, una citochina con un ruolo chiave nel promuovere l'infiammazione cronica nelle spondiloartriti, di cui l'uveite anteriore acuta ne condivide la patogenesi. Come le entesi, il corpo ciliare è anch'esso una struttura altamente dinamica soggetta a stress meccanico che determina la produzione di IL-23, citochina fondamentale per la differenziazione dei linfociti TH17 che producono IL-17; per tale motivo, secukinumab (anti-IL-17A) può prevenire le recidive di uveite anteriore. Nel nostro caso clinico, data l'insorgenza di spondiloartrite in corso di terapia con Adalimumab, si è deciso di sospendere Adalimumab e di introdurre Secukinumab, con efficacia sulla componente articolare ed oculare.

RECURRENT FEVER EPISODES AS EXTRARTICULAR MANIFESTATION OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

PO:04:75

Caggiano V.[1], Vitale A.[1], Sota J.[1], Gentileschi S.[1], Gaggiano C.[1], Tarsia M.[1], Fabiani C.[3], Frediani B.[2], Cantarini L.[1]
[1]Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [2]Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [3]Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena

Objective. to describe a cohort of patients showing signs of sacroiliitis on magnetic resonance imaging (RMI) and suffering from recurrent fever episodes not associated with infectious, autoimmune, neoplastic, or already known autoinflammatory diseases.
Materials and Methods. 80 patients with recurrent fever episodes not caused by infectious, neoplastic, and innate or acquired immune system diseases were enrolled between April 2021 and June 2022. Patients with inflammatory low back pain underwent RMI of the sacroiliac joints; the human leukocyte antigen (HLA) haplotype B-27 was also assessed. The 2008 Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) criteria were then applied to select patients with axial spondyloarthritis (axSpA). A descriptive statistical analysis was then conducted on patients classified as axSpA.
Results. 19/80 (23.7%) patients (12 females/7 males) showed signs of sacroiliitis on MRI. In all cases, signs of bone edema were observed on both sides of the sacroiliac joints; 12/19 (63.2%) had monolateral sacroiliac microerosions and 7 (36.8%) patients showed bilateral sacroiliac joints erosions; in 6 (31.6%) patients, bone sclerosis was observed, and in 7 (36.8%) patients subchondral fat replacement was identified. The spine was affected by interapophyseal capsulitis in 13/19 (68.4%) patients and interspinous ligament inflammation in 6 (31.6%) cases.
The time from the onset of febrile episodes to the identification of axSpA was 11.4±13.7 years.
A positive family history for recurrent fever was reported in two cases (10.5%); 1/19 (5.3%) patient also suffered from psoriasis; 3/19 (15.8%) patients had inflammatory bowel involvement; none of the patients had ocular non-infectious inflammation; 1/19 (5.3%) patient carried HLA-B27 allele. Peripheral arthritis co-existed in 6 (31.6%) patients. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were increased in the intercritical periods in 10/19 (52.6%) cases. One patient (5.3%) showed renal amyloidosis with proteinuria.
As for treatment, 14/19 (73.7%) patients had been treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which resulted in improvement of musculoskeletal symptoms with no effect on febrile episodes. Glucocorticoids had been employed in 16/19 (84.2%) determining control of febrile events when administered chronically. Colchicine was used in 12/19 (63%) patients leading to the improvement of febrile manifestations in 9/12 (75%) cases. Biotechnological agents were used in 10/19 (52.7%) cases (adalimumab in 8 cases, canakinumab in 2 cases, tocilizumab in one patient, and secukinumab in one patient), which were discontinued in two cases due to lack of efficacy in one case treated with tocilizumab and lack of compliance in a second case treated with canakinumab.
Conclusions. recurrent fever may be an extrarticular expression of axSpA. This condition should be considered in the differential diagnosis of patients with recurrent fever episodes.

COMPARSA SIMULTANEA DI ARTRITE REATTIVA INDOTTA DA SALMONELLA IN DUE SORELLE CON FAMILIARITÀ PER PSORIASI

PO:04:76

Vincenzo R. [1], Luppino J.M.E. [1], Brittelli R. [1], Aiello V. [2], Bianchi C. [1], Ferri C. [3]
[1]Casa di Cura Madonna dello Scoglio, Cotronei; [2]Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli; [3]Università degli studi di Modena

Scopo del Lavoro. Valutazione dell'insorgenza concomitante di artrite reattiva da Salmonella in due sorelle con familiarità per psoriasi.
Materiali e Metodi. Descrizione di due casi clinici attraverso l'analisi della documentazione sanitaria delle pazienti, comprensiva di dati clinici, anamnestici e strumentali.
Risultati. Due sorelle di 23 (paziente 1) e 25 anni (paziente 2) rispettivamente, con una storia familiare positiva per psoriasi (linea paterna), giungevano alla nostra osservazione per comparsa da circa 10 giorni di febbre serotina di basso grado e diarrea, responsive a terapia con amoxicillina. Alla risoluzione della febbre, seguiva eritema cutaneo a gambe e addome associato ad artrite di II e III MCF mano sinistra (paziente 1) ed eritema al dorso della mano destra associato a follicolite del collo e dattilite del II dito mano destra (paziente 2). Entrambe le pazienti lamentavano artromialgie diffuse e lombalgia infiammatoria, con rigidità mattutina di circa due ore. I test di laboratorio (indici infiammatori, emocromo, markers virologici, autoanticorpi, HLA-B27) sono risultati tutti negativi o nei limiti di norma. Alla valutazione ecografica: ipertrofia sinoviale di grado medio a II e III MCF mano sinistra, in assenza di segnale Power Doppler (paziente 1) e lieve tenosinovite dei tendini estensore e flessore del secondo dito mano destra con segnale Power Doppler positivo di grado 1 (paziente 2). In entrambi i casi, la RMN bacino era negativa per sacroileite. Le analisi microbiologiche hanno rilevato coprocolture positive per Salmonella in entrambe le sorelle. Le pazienti hanno riferito di aver ingerito pesce crudo una settimana prima dell'esordio dei sintomi. È stata posta diagnosi di Artrite Reattiva scatenata da Salmonella. La terapia antibiotica con Ciprofloxacina (500 mg, 1 cp/die per 10 giorni) e celecoxib ha portato ad un rapido miglioramento clinico. Alla rivalutazione a due mesi, entrambe le pazienti mostravano completa risoluzione delle manifestazioni articolari, cutanee e gastrointestinali con negativizzazione dei test microbiologici, persistente al controllo ad un anno.
Conclusioni. La presenza di oligoartrite asimmetrica e dattilite concomitanti a infezione enterica sintomatica da Salmonella hanno suggerito una diagnosi di Artrite Reattiva, supportata indirettamente dalla completa risoluzione dei sintomi dopo l'eradicazione batterica. La presenza di predisposizione familiare per psoriasi può essere considerata come un possibile fattore co-patogenetico. In questo contesto, il ben noto incremento della produzione di IL-17 da parte delle cellule T può rappresentare un importante legame patogenetico tra infezione da Salmonella, spondiloartrite infiammatoria e manifestazioni cutanee. Valori elevati di IL-17 scatenati dall'infezione batterica possono indurre la cascata infiammatoria responsabile delle manifestazioni cutanee ed articolari.

SINDROMI DEMIELINIZZANTI DA ANTI TNF, PUÒ L'UPADACITINIB ESSERE UN'ALTERNATIVA SICURA?

PO:04:77

Morciano A. [1], Bixio R. [1], Carletto A. [2], Virelli G. [1], Rotta D. [1], Piccinelli A. [1], Rossini M. [1]
[1]Università degli Studi di Verona; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Scopo del Lavoro. I farmaci biotecnologici inibitori del TNFα (TNFi) rappresentano uno dei capisaldi della terapia nell'artrite psoriasica (PsA), ma sono raramente associati alla comparsa di una sindrome demielinizzante. Lo scopo di questo lavoro è descrivere l'utilizzo di upatacitinib, un inibitore della Janus chinasi (JAKi), in un paziente affetto da PsA con lesioni demielinizzanti indotte da TNFi.
Metodi. Descrizione del caso clinico, utilizzando i dati della documentazione clinica e della cartella informatizzata del paziente. Confronto con la letteratura, con ricerca sui principali database (Pubmed, Scopus).
Risultati. Il paziente, un uomo di 50 anni affetto da artrite psoriasica secondo i criteri CASPAR, trattato con methotrexate e sulfasalazina (sospese per intolleranza), infliximab al dosaggio di 5mg pro kg, (sospeso per inefficacia secondaria) e con secukinumab 300 mg/4w (sospeso per inefficacia primaria). Per persistente attività di malattia si iniziava terapia con adalimumab 40 mg/2w, con buona risposta clinica iniziale. Dopo 10 mesi dall'avvio del trattamento il paziente riferiva insorgenza di parestesie a livello addominale e agli arti inferiori. L'elettromiografia risultava negativa, ma nel dubbio di una causa irritativa veniva eseguita una risonanza magnetica (RM) della colonna cervico-dorsale e sospeso precauzionalmente adalimumab. Alla RM veniva evidenziato un quadro "di ampia alterazione di segnale centro–midollare estesa ai cordoni posteriori del piano passante per la metà inferiore di C6 al piano passante per la metà superiore di D1", di circa 23 mm. Un'analisi del liquor mostrava inoltre un mirror pattern. Si poneva quindi diagnosi di demielinizzazione iatrogena e veniva definitivamente sospeso adalimumab. Considerando il fallimento delle precedenti strategie terapeutiche e l'evento avverso legato ad un TNFi, abbiamo deciso di trattare il paziente con upadacitinib 15 mg/die. I successivi follow-up mostravano un quadro di miglioramento dell'attività di malattia (DAPSA iniziale 29 - 23 a 3 mesi - 17 a 6 mesi). Alla RM cervicodorsale di controllo a 6 mesi, la lesione si mostrava invariata, così come la sintomatologia parestesica del paziente, leggermente migliorata dal punto di vista soggettivo.
Conclusioni. In questo paziente upadacitinib si è dimostrato sicuro sulla lesione demielinizzante ed efficace sulla PsA. In letteratura sono presenti alcuni case report di lesioni demielinizzanti indotte da tofacitinib, mentre non sono presenti dati per gli altri JAKi. Sono necessari quindi ulteriori dati per valutare la sicurezza dei JAKi nelle patologie demielinizzanti preesistenti e nella possibiltà di un effetto iatrogeno di questa classe di farmaci.

PO:05:78 - PO:05:94 SESSIONE POSTER 5

ARTRITE REUMATOIDE (1)

PLATELETS ARE DEFICIENT IN IMMUNOMODULATING TREG AND TH17 CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:05:78

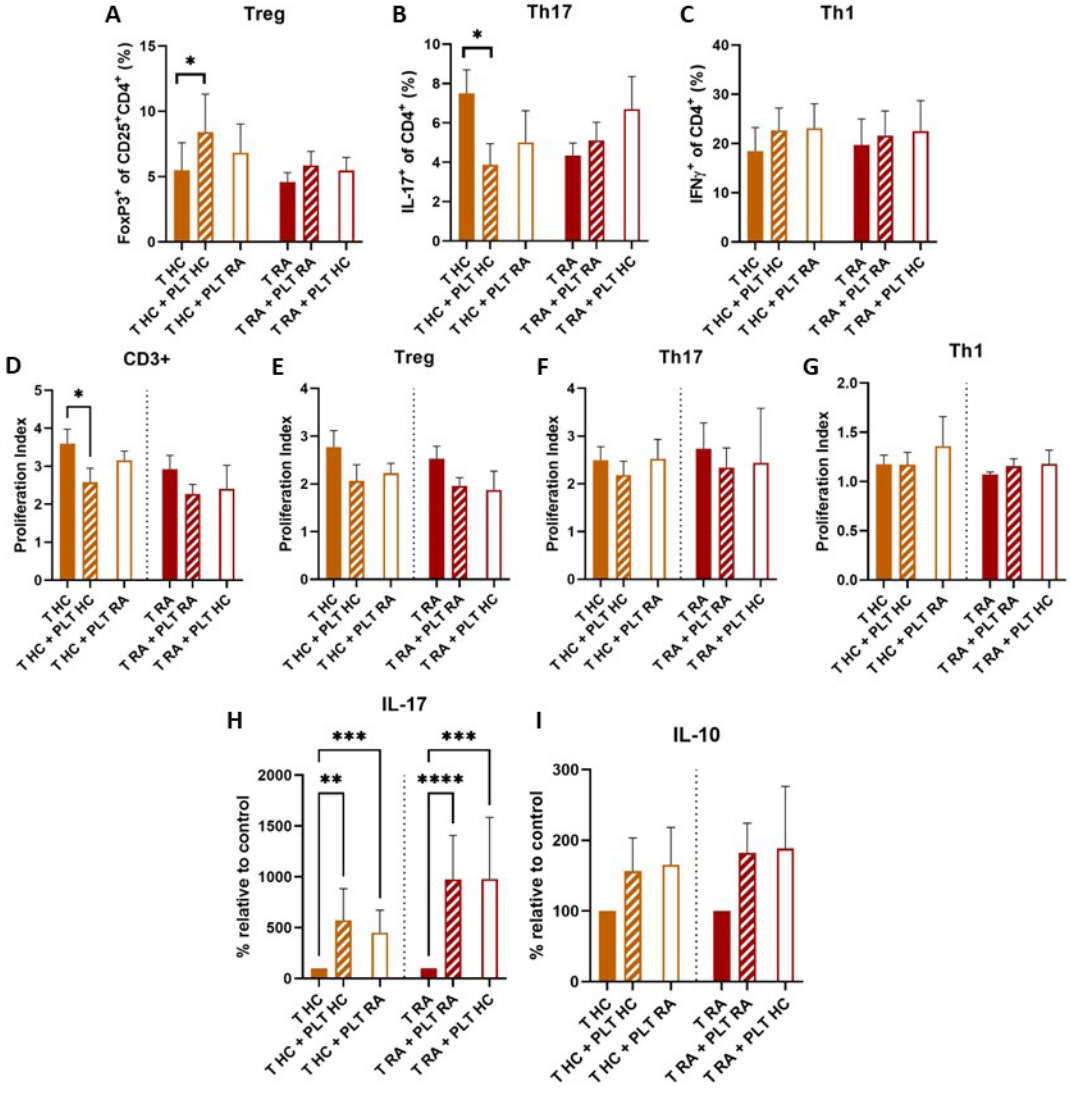
Cafaro G. [1], **Cipriani S.** [1], **Petito E.** [2], **Sebastiano M.** [2], **Falcinelli E.** [2], **Bistoni O.** [1], **Topini F.** [1], **Perricone C.** [1], **Mandolini L.** [1], **Gresele P.** [2], **Gerli R.** [1], **Bartoloni E.** [1]

[1]SC Reumatologia. Università di Perugia; [2]Divisione di Medicina Interna e Cardiovascolare, Università di Perugia

Objective. In healthy subjects (HC), platelets (PLT) may immunomodulate T cells, a subset involved in rheumatoid arthritis (RA) pathogenesis, by promoting and hampering the differentiation of Treg and Th17 cells, respectively, and induce interleukin (IL)-10 and IL-17 secretion. No data are available on PLT effects in RA. Thus, PLT ability to modulate T cells in RA was investigated.

Materials and Methods. Eleven treatment-naïve RA patients with active disease (DAS28-CRP>3.2) and nine HC were enrolled. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated, CD3+ T cells magnetically enriched and PLT ultrapurified. HC and RA T cells were cultured with and without PLT for 5 days in the presence of anti-CD3 and anti-CD28. Co-cultures of HC T cells with RA PLT and RA T cells with HC PLT were carried out. T cell phenotypes at day 5 were analyzed by flow-cytometry. Proliferation was assessed by carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) and proliferation index (PI) calculated. IL-10 and IL-17 secretion in culture supernatants was assessed by ELISA.

Results. In RA, Treg, Th17 and Th1 percentage did not significantly change in PLT presence. On the contrary, PLT caused a significant increase of Treg (5.5±2.1% vs 8.4±2.9%, p=0.0313)



and reduction of Th17 (7.5±1.2 vs 3.9±1.1, p=0.0156) in HC (Fig. 1A-C).

In PLT presence, PI of HC T cells significantly reduced (3.6±0.4 vs 2.6±0.4, p=0.0313). A similar trend was seen in RA (2.9±0.4 vs 2.3±0.3, p=ns) (Fig. 1D). In both RA and HC, a trend towards reduced proliferation was depicted for Treg and Th17, with no effect on Th1 (Fig. 1E-G).

In both HC and RA, in PLT presence, T cells showed a significant increased IL-17 secretion (by 473%, p=0.003 and 874%, p<0.0001) and a trend towards increased IL-10 secretion (by 56% and 82%, p=ns) (Fig. 1H-I).

Co-culture experiments with heterologous T cell-PLT did not show any difference compared to those with homologous cells, with an overall less pronounced effects in both HC and RA.

Conclusions. In RA, unlike HCs, PLT fail to promote Treg and inhibit Th17 differentiation in vitro. On the contrary, proliferation assays suggest a negative effect of PLT on T cells and their subpopulations, more pronounced in HC compared to RA, suggesting that PLT affect T cell subpopulation differentiation rather than proliferation. Nonetheless, IL-10 and IL-17 secretion increased in both RA and HC. Because the regulation of cytokine biology may take place at transcriptional, synthesis and secretion level, additional experiments are ongoing to dissect these aspects and understand the reasons underlying these apparently contrasting results. Finally, the lack of significant discordance between the heterologous and homologous co-culture experiments in both RA and HC suggests complex impairment of PLT-T cell interactions. Additional experiments aimed to investigate the interactions between PLT and T cells are ongoing.

EFFETTO DEI JAK INIBITORI SUL RISPARMIO DI GLUCOCORTICOIDI E CSDMARDS IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE B-NAÏVE O NON RESPONSIVI A UNO O PIÙ BDMARDS.

PO:05:79

Minerba C., Conigliaro P., Vendola A., Fiannacca L., Kroegler B., Triggianese P., Bergamini A., Chimenti M.S.
Università Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del Lavoro. I JAK-inibitori (JAK-i) sono un'efficace alternativa terapeutica in pazienti con Artrite Reumatoide (AR). Tuttavia, nella pratica clinica, glucocorticoidi (GC) e csDMARDs vengono somministrati in combinazione con b/tsDMARDs per il raggiungimento della remissione clinica. Lo scopo di questo lavoro è valutare nella real-life la riduzione dei GC e la sospensione dei csDMARDs durante il trattamento con JAK-i in pazienti con AR b-naive o non responsivi a 1 o più bDMARDs.

Materiali e Metodi. Studio monocentrico prospettico in pazienti con AR trattati con Jak-i e valutati dopo 3/6/12 mesi (T3, T6, T12) sull'attività di malattia (DAS28), dolore (VAS), salute globale (GH), dose di GC e concomitante assunzione di csDMARDs.

Risultati. Sono stati valutati 88 pazienti con AR (Tab. 1) trattati con Jak-i. La numerosità è diminuita nei tempi di analisi in seguito a sospensione del farmaco di alcuni pazienti. Nell'intera coorte, in tutti i tempi di follow-up, si è dimostrato un miglioramento significativo di DAS28 ($p<0.0001$ per tutti i confronti), VAS-dolore ($p<0.0001$ per tutti i confronti) e GH ($p<0.0001$ per tutti i confronti). Analogamente, è stato dimostrato un miglioramento significativo di tali indici in tutti i tempi rispetto al T0 nei pazienti b-naive (DAS28: T3 p=0.0001, T6 p=0.0003, T12 p=0.0023; VAS dolore: T3 p=0.0014, T6 e T12 $p<0.0001$; GH: $p<0.0001$ per tutti i confronti), nei pazienti in seconda linea (DAS28-PCR:T3 p=0.02,T6 p=0.0013,T12 p=0.0027; VAS-dolore:T3 e T6 $p<0.0001$, T12 p=0.0035; GH: T3 $p<0.0001$, T6 p=0.0002, T12 p=0.0027) e nelle linee successive (DAS28-PCR: T3 e T6 $p<0.0001$, T12 p=0.0006; VAS-dolore: $p<0.0001$ per tutti i confronti; GH: $p<0.0001$ per tutti i confronti). Inoltre, è stata evidenziata una riduzione significativa della dose di GC nei tre tempi di follow-up nell'intera coorte di pazienti (T0 4.45 mg ±4.9; T3: 2.6 mg ±4.3 $p<0.0001$; T6: 2.6 mg ±4.4 p=0.0065, T12: 1.8 mg ±3.11 p=0,0007) e nei b-naïve (T0: 3.4 mg ±3.85; T3: 1.1 mg ±1.99 p=0.0048; T6 1.36 mg ±1.94 p=0.0036, T12: 0.53 mg ±1.45 p=0,012). Nessuna riduzione significativa dei GC è stata osservata nei pazienti in seconda linea, mentre è risultata significativa nelle linee successive in T3 e T12 (T0: 5.48 ± 6; T3: 2.8±4.7 p=0.0001; T12 3.07±3.85 p=0.023). Durante il follow-up, la percentuale di pazienti che ha sospeso l'assunzione di GC è stata del 67% in T3 (p= 0.02), del 61.3% in T6 e del 68,8% in T12 (p=0.02). Nei b-naive la sospensione in T3, T6 e T12 è stata del 76%, 66% e 85% rispettivamente, con significatività a T12 (p=0.035). Nei pazienti in seconda linea la sospensione dei GC in T3, T6 e T12 è stata del 77%, 80% e 83%, mentre in quelli nelle linee successive del 56%, 48% e 50% rispettivamente, senza raggiungere la significatività statistica rispetto al T0. Infine, nell'intera coorte di pazienti è stata osservata una sospensione significativa dei csDMARDS in T3 (37,5% vs 67%, p=0.0003).

Conclusione. La terapia con JAK-i consente la riduzione della dose di GC concomitante e la sospensione dei csDMARDs già dopo 3 mesi di trattamento con potenziali effetti positivi a livello osseo, metabolico, cardiovascolare e infettivo a lungo termine.

Tabella 1. Caratteristiche della coorte al baseline e ai tre tempi di follow-up

	T0 N=88	T3 N= 77	T6 N= 65	T12 N= 50
Donne % (n)	77% (68)	75% (58)	76% (50)	74% (37)
Età (anni)	61 (± 11.75)	60.6 (±11.75)	61.2 (±10.3)	61.5 (± 10.3)
Fattore Reumatoide % (n)	69% (61)	67.5% (52)	66.1% (43)	64% (32)
Anticorpi anti-citrullina % (n)	56.8% (50)	59.7% (46)	60% (39)	60% (30)
Durata di malattia (mesi)	129 (±85)	128 (± 86.5)	126.7 (±84)	120.9 (±74.86)
Baricitinib % (n)	48% (43)	56% (43)	64% (41)	64% (32)
Tofacitinib % (n)	36% (32)	36% (28)	33% (22)	36% (18)
Filgotinib % (n)	8% (7)	5% (4)	3% (2)	/
Upadacitinib % (n)	6% (6)	3% (2)	/	/
b-naive % (n) Seconda linea bDMARDs % (n) Linea successiva alla seconda bDMARDs % (n)	26% (23) 22% (20) 52% (45)	29% (22) 23% (18) 48% (37)	28% (18) 2% (15) 49% (32)	28% (14) 26% (13) 46% (23)
DAS28 PCR al basale	4.1 (±0.97)	3.1 (±1.1)	2.8 (±0.95)	2.9 (±0.87)
VAS-dolore al basale	67.9 (±16.3)	36 (±22.9)	37.6 (±19.1)	33.95 (±17.3)
GH al basale	66 (±15.5)	35 (±22.8)	40 (±19.8)	37.7 (±16)

THE BENEFITS OF ACHIEVING A NEW COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL (CDC) ALGORITHM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: REAL-LIFE EVIDENCE

PO:05:80

Salaffi F.[1], Di Carlo M.[1], Carotti M.[2], Farah S.[1], Giovagnoni A.[2]

[1]Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Dipartimento Di Scienze Cliniche e Molecolari, Ospedale "Carlo Urbani", Jesi, Ancona; [2]Clinica di Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Az. Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Purpose. Based on international task force recommendations, the primary goal of rheumatoid arthritis (RA) treatment is to: achieve control of symptoms to greatest extent possible, prevent progression of structural damage, and normalize functional status and social participation. A Current definition of comprehensive disease control (CDC) defined as DAS28 (CRP) <2.6, Health Assessment Questionnaire (HAQ) <0.5, D mTSS (modified Sharp score) ≤0.5 has been assessed using data from previous clinical trials. The objective of this study was to examine the potential incremental benefit of achieving a new CDC algorithm, using real world data

Methods. RA patients ≥18 years of age in moderate/high disease activity (SDAI >11 and >26) with available SDAI, HAQ and data on new radiographic progression (SENS

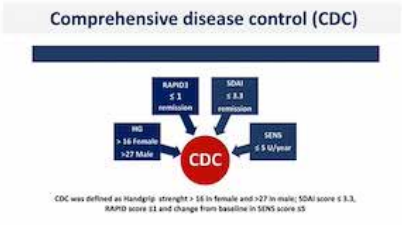


Figure 1. The simultaneous achievement of stringent control of the signs and symptoms of inflammation, according to the Simplified Disease Activity Index (SDAI) definition and a patient self-report questionnaire such as RAPID3, an index without formal joint counts or laboratory tests, normal hand function and the absence of radiographic progression, herein referred as new comprehensive disease control (CDC) algorithm.

Summary measure of interest - Pain			*Difference Last-First values (Mann-Whitney test)*			
Group	n	Mean	95% CI	SD	Median	95% CI
ACHIEVERS	44	-6.000	-6.464 to -5.536	1.525	-6.000	-7.000 to -6.000
NON-ACHIEVERS	257	-3.370	-3.544 to -3.195	1.422	-3.000	-4.000 to -3.000

Average rank of first group	47.3068
Average rank of second group	168.7529
Mann-Whitney U	1091.50
Test statistic Z (corrected for ties)	-8.694
Two-tailed probability	P < 0.0001

Summary measure of interest -Fatigue			*Difference Last-First values (Mann-Whitney test)*			
Group	n	Mean	95% CI	SD	Median	95% CI
ACHIEVERS	44	-6.273	-6.815 to -5.731	1.783	-7.000	-7.000 to -6.000
NON-ACHIEVERS	257	-3.226	-3.402 to -3.049	1.437	-3.000	-3.000 to -3.000

Average rank of first group	46.1364
Average rank of second group	168.9533
Mann-Whitney U	1040.00
Test statistic Z (corrected for ties)	-8.795
Two-tailed probability	P < 0.0001

Summary measure of interest – Morning stiffness			*Difference Last-First values (Mann-Whitney test)*			
Group	n	Mean	95% CI	SD	Median	95% CI
ACHIEVERS	44	-67.955	-79.088 to -56.821	36.621	-60.000	-75.000 to -45.000
NON-ACHIEVERS	257	-23.035	-26.381 to -19.689	27.238	-15.000	-20.000 to -15.000

Average rank of first group	52.4432
Average rank of second group	167.8735
Mann-Whitney U	1317.50
Test statistic Z (corrected for ties)	-8.257
Two-tailed probability	P < 0.0001

Summary measure of interest HAQ			*Difference Last-First values (Mann-Whitney test)*			
Group	n	Mean	95% CI	SD	Median	95% CI
ACHIEVERS	44	-0.679	-0.778 to -0.580	0.325	-0.600	-0.619 to -0.550
NON-ACHIEVERS	257	-0.235	-0.276 to -0.194	0.331	-0.180	-0.230 to -0.180

Average rank of first group	61.5114
Average rank of second group	166.3210
Mann-Whitney U	1716.50
Test statistic Z (corrected for ties)	-7.384
Two-tailed probability	P < 0.0001

score) at index visit and at 12 months were included, regardless of disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy status. CDC achievement was evaluated after 12 months of bDMARD treatment. New CDC algorithm was defined by the contemporary achievement of clinical remission (SDAI < .3), handgrip strength (HGs) (using a T-score ≤-2.5 equivalent to 16 kg in females and 27 kg in males), Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) (≤1.0) and absence of radiographic progression (worsening SENS <5 unit/year) (Figure 1). The score of 5 was adopted for SENS because this value represents the smallest detectable change (SDD) for the tool. Patient characteristics at index visit and 12-months were compared between CDC achievers and non-achievers.

Results. There were 301 patients who met the inclusion criteria of which 14.6% were CDC achievers (n=44) and 85.4% non-achievers (n=257). CDC achievers at month 12 had significantly (Mann-Whitney test) lower patient reported pain and fatigue (on Numerical Scale), morning stiffness and physical disability (HAQ), at 12-months, and greater change from baseline.

Conclusion. These results demonstrate that the joint achievement of all new CDC components provides meaningful benefits to patients in terms of clinical, functional, and structural efficacy outcomes at 12 months compared to patients who did not reach CDC. Evidence about its therapeutic effects, cost-effectiveness, and consequences on service consumption must be gathered via further research in the near future.

INTENSIVE TRAINING PROGRAM FOR ULTRASOUND-GUIDED MINIMALLY INVASIVE SYNOVIAL TISSUE BIOPSY PROCEDURE OF SMALL AND LARGE JOINTS IN DIFFERENT PHASES OF JOINT INFLAMMATION: LEARNING CURVE, SAMPLE QUALITY AND INTER-OPERATOR CONCORDANCE.

PO:05:81

Coletto L.A.[1], Marino V.[2], Rizzo C.[3], Verardi L.[1], Bruno D.[4], Gessi M.[5], Di Mario C.[6], Tolusso B.[6], Bui L.[5], Guggino G.[3], Ciccia F.[2], Caporali R.[7], Gremese E.[4], D'Agostino M.A.[1], Lizzio M.M.[1], Alivernini S.[1]

[1]Division of Rheumatology - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy, [2]Department of Precision Medicine - University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples; [3]Department of Health Promotion, Mother and Child care, Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Section, University of Palermo; [4]Division of Clinical Immunology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [5]Institute of Pathology - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [6]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [7]Department of Clinical Sciences and Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, University of Milan

Aim of the Study. Ultrasound (US)-guided minimally invasive technique has improved the availability of soft tissue specimens, as synovial tissue (ST), to be used for basic and translational studies. However, to date, there is a lack of standardized programs to systematically train rheumatologists in its performance on joints in different disease stages of inflammation. The aims of the study were

i)to develop an intensive training program for US-guided ST biopsy on large and small joints across disease trajectory of inflammatory arthritis;

ii) to assess the learning curve, sample quality and inter-operator reliability.

Methods. Rheumatoid arthritis (RA) patients with active disease or in sustained remission were included in the study. Five trainees in rheumatology with basic skills on joint US joined the training program consisting of 4 sequential phases:

i) observation of the procedure performed by the trainer,
ii) performance of step-by-step phases of the procedure,
iii) execution of the whole procedure on small and large joints in parallel with the trainer as reference (each one carried out on paired joints with comparable US-defined joint inflammation on the same patient) and
iv) performance of the complete procedure autonomously.

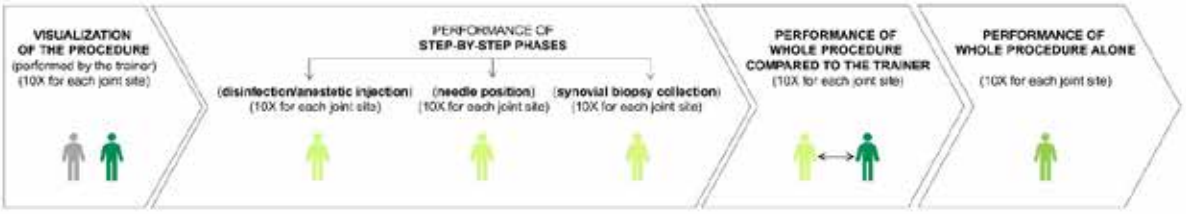
ST specimens were processed for histology (H&E) to assess sample quality in terms of anatomical representativity given by the presence of lining and sublining layers required for the semiquantitative assessment of synovitis degree using Krenn score. Inter-operator reliability was assessed for each training step.

Results. 105 US-guided minimally invasive ST biopsy procedures were included in the analysis. After completing the observational and step-by-step phases, trainees conducted 15 complete procedures in parallel with the trainer performing the procedure on the contralateral joint (n=10 large and n=5 small joints). The trainees-performed procedures provided similar rate of informative samples in terms of lining (86.7%) and sublining (100%) presence compared to the trainer's procedures (93.3% lining and 100% sublining presence, p>0.05), regardless of joint type (p>0.05 for small and large joints) and inflammatory joint status (p>0.05 for active and inactive joints). Then, trainees performed n=30 procedures without the trainer guidance hence compared with n=45 procedures executed by the reference trainer on the same joint. The provided rate of informative samples was again similar in terms of presence of lining (86.7% vs 93.3%) and sublining (100% vs 100%; trainee vs trainer respectively, both with p>0.05), regardless of joint type (p>0.05 for small and large joints) and inflammatory joint status (p>0.05 for active and inactive joints). Inter-operator concordance among trainees was optimal at each training step (K>0.80).

Conclusions. This intensive multi-step program is an effective training system for developing advanced skills in the performance of US-guided ST biopsy on large and small joints, regardless of their inflammatory status, providing high quality specimens to be used for basic and translational studies on chronic inflammatory joint diseases as RA.

REFERENCE

1. Alivernini S, et al. A & R. 2021.



BARICITINIB THERAPY RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ASSOCIATES TO STAT1 PHOSPHORYLATION IN MONOCYTES

PO:05:82

Garufi C.[2], Tucci G.[3], Spinelli F.R.[2], Mancuso S.[2], Ceccarelli F.[2], Pacella I.[3], Piconese S.[1], Conti F.[2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma; [2]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche e Cardiovascolari, Sapienza, Università di Roma; [3]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza, Università di Roma

Aim of the Study. Baricitinib is a Janus kinase (JAK) 1/2 inhibitor approved for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The JAK/STAT system is essential in the intracellular signaling of different cytokines and in the activation process of the monocyte lineage. Monocytes, macrophages, and dendritic cells are mononuclear phagocytes, and their role is crucial in autoimmune and chronic inflammatory diseases, such as RA. The classification of monocyte subpopulations is based on the expression of the surface markers CD14 and CD16: the classical monocyte population (CD14+ CD16-/low), the intermediate monocyte population (CD14+CD16+), and the non-classical monocyte population (CD14-/lowCD16+). The proportion of monocytes belonging to the intermediate and non-classical groups may increase in different pathological conditions and indicate RA disease activity and response to therapy. The aim of the present study was to verify the effects of baricitinib treatment on STAT phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of RA patients, and to evaluate any correlation between STAT phosphorylation status and treatment. response.

Materials and Methods. We enrolled consecutive RA patients' and recorded disease activity (DAS28PCR) at baseline (T0) and after 4 and 12 weeks (T1-T3) of treatment with baricitinib. Patients were considered Responders if after 4 weeks they had achieved at least a moderate EULAR response. For the purpose of this study, we selected 7 responder and 7 non-responder patients. STAT1 phosphorylation was analyzed at T0/T1/T3 in monocytes through flow cytometry, at basal conditions and after IL2, IFNα and IL6 stimulation.

Results. We showed that monocyte frequency decreased from T0 to T1 only in responders (Figure 1). Regarding the phosphorylation of STAT1, we observed a tendency of higher basal pSTAT1 in monocytes of non-responder patients and, after 4 weeks, a significant reduction of cytokine-induced pSTAT1 in monocytes of responders compared to non-responders. Recent data showed the influence of increased levels of serum IFNα in predicting the response to TNFα inhibitors in RA patients; in the light of the effect of the cytokine cocktail stimulation on STAT1 phosphorylation in R versus NR patients, we decided to investigate and isolate the effect of IFNα. We analyzed the percentage of classical monocytes, either unstimulated or shortly pulsed with IFNα, that were positive for phosphorylated STAT1 (Figure 2A). Unstimulated cells showed a certain proportion of phosphorylated STAT1 that decreased only in R patients from T0 to T1 and significantly to T3 (Figure 2B). After IFNα stimulation, we did not find any significant difference in the percentage of pSTAT1+ cells in R compared with NR patients; however, there was a trend for higher pSTAT1+ monocytes at T0, reduced at T3, in monocytes of R patients compared to NR (Figure 2C). Finally, responders showed an increased IFN signature at baseline compared to non-responders (Figure 3).

Conclusions. These results may suggest that monocyte frequency and STAT1 phosphorylation in circulating monocytes could represent early markers of response to baricitinib therapy.

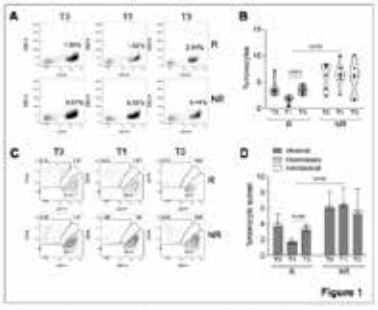


Figure 1. Monocyte frequency and subpopulations in R versus NR patients.

(A-B) Representative overlays (A) and distributions (B) of monocytes percentages in PBMCs of R (n=5) and NR (N=6) patients, collected before (T0) and after 1 (T1) and 3 (T3) months post baricitinib therapy starting. (C-D) Representative contour plots (C) and stacked histograms (D) showing the percentage of classical, intermediate, and nonclassical monocytes in PBMCs of R (n=5) and NR (N=6) patients at the indicated time points.

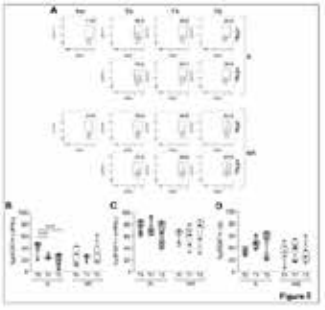


Figure 2. STAT1 phosphorylation in monocytes of R versus NR patients.

(A) Representative contour plots showing the percentages of pSTAT1+ cells in gated classical monocytes from PBMCs of one R and one NR patient, collected before (T0) and after 1 (T1) and 3 (T3) months post baricitinib therapy. Cells were stained after culture for 30 minutes with (+IFNα) or without (-IFNα) 4*10^4 IU/ml of IFNα. (B-D) Cumulative distributions of the percentages of pSTAT1+ cells without IFNα stimulation (B) or with IFNα stimulation (C), and of the difference (Δ) between the two values calculated for each sample and condition (D).

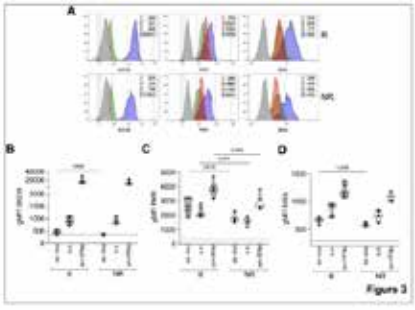


Figure 3. Expression of ISGs in monocytes at therapy starting of R versus NR patients

(A) Representative histogram overlays plots showing the expression of ISG15, PKR and MXA by intracellular staining in gated classical monocytes from the PBMCs of one R and one NR patient collected at baricitinib therapy starting (T0). Grey histograms represent the fmo, fluorescence-minus-one control; red represents cells stained ex vivo, green represents cells stained after overnight (o.n.) culture; blue represents cells stained after o.n. culture in the presence of 4*10^4 IU/ml of IFNα. Numbers in tables indicate the gMFI (B-D) Cumulative distributions of the intracellular expression (measured as the gMFI) of ISG15 (B), PKR (C, and MXA (D), in gated classical monocytes from PBMCs of R and NR patients (n=5/group) collected at baricitinib therapy starting (T0), and stained ex vivo or after overnight (o.n.) culture in the absence or the presence (o.n.+IFNα) of 4*10^4 IU/ml of IFNα. The dotted lines indicate the average fmo values for each protein.

LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO O TARGETED DI PRIMA LINEA NEL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE: L'EVOLUZIONE DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA DAL 1999 AD OGGI

PO:05.83

Maioli G. [2], **Biggioggero M.** [1], **Scotti I.** [1], **Germinario S.** [2], **Caporali R.** [2], **Favalli E.G.** [2]
[1]*UOC Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano;* [2]*UOC Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano*

Scopo del Lavoro. Analizzare e confrontare i pattern di prescrizione dei farmaci biotecnologici o targeted sintetici (b/tsDMARDs) di prima linea nei pazienti affetti da artrite reumatoide negli ultimi due decenni con l'obiettivo di esaminare l'evoluzione della strategia terapeutica, dall'introduzione dei bDMARDs ad oggi.

Materiali e Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati di pazienti affetti da AR, arruolati in un registro italiano monocentrico. Sono stati raccolti i dati dei pazienti che iniziavano la terapia con b/tsDMARDS per la prima volta, in un periodo compreso tra il 21 ottobre 1999 e il 31 Dicembre 2021. Sono stati inclusi pazienti con almeno 4 mesi di follow up e almeno una visita di controllo. I pazienti sono stati suddivisi in base alla data di inizio del b/tsDMARDs in 4 gruppi: 1999 - 2004, 2005 - 2010, 2011 - 2016, 2017 - 2021. I diversi periodi temporali sono stati confrontati tramite un'analisi de-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione di studio

Figura 1. Attività di malattia prima dell'introduzione della terapia con b/tsDMARDs

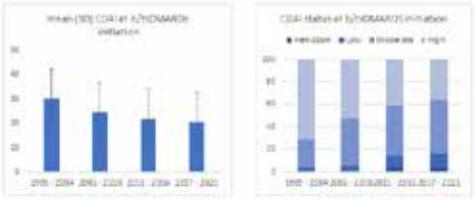


Figura 2. Pattern di prescrizione dei bDMARDs di prima linea

Figura 4. Percentuale di pazienti in monoterapia all'avvio del b/tsDMARDs

scrittiva. Il confronto tra medie è stato eseguito tramite analisi della varianza (one-way ANOVA).

Risultati. La popolazione dello studio include 1206 pazienti affetti da AR (82.6% femmine, età media [±SD 54.4 [±13 anni, durata media della malattia 10.53 [±8.86 anni), di cui 283 arruolati tra il 1999 e il 2004, 314 tra il 2005 e il 2010, 252 tra il 2011 e il 2016, 343 tra il 2017 e il 2021, con caratteristiche demografiche paragonabili (Tabella I). Le principali differenze riscontrate nei diversi periodi di studio sono state: la durata di malattia al momento dell'introduzione del b/tsDMARDs (rispettivamente, 12.26 [±8.8, 10.5 [±8.7, 9.7 [±8.8, 8.1 [±8.5 anni, p <0,00001), il numero medio di farmaci convenzionali utilizzati prima dell'introduzione del b/tsDMARDs (rispettivamente, 3 [±1.6, 2.5 [±1.4, 2.1 [±1.2, 1.4 [±1 , p <0,00001), il CDAI medio al basale (rispettivamente, 30.1 [±12.9, 24.3 [±11.4, 21.8 [±12.3, 20.4 [±10.9, p <0,00001) (Figura 1). Riguardo i pattern di prescrizione, si è osservata una progressiva riduzione nella prescrizione degli anti-TNFα in prima linea a favore di altri meccanismi di azione (Figura 2). Il tasso di prescrizione dei b/tsDMARDs in monoterapia è aumentato progressivamente nel tempo, soprattutto per i farmaci non anti-TNFα, per i quali invece si è osservata una progressiva crescente tendenza alla prescrizione in combinazione con csDMARDs (Figura 4). Non si sono evidenziate differenze significative nella prescrizione dei corticosteroidi.

Conclusioni. L'approfondimento delle conoscenze e l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche per il trattamento dell'AR hanno determinato importanti cambiamenti nei processi decisionali dello specialista reumatologo negli ultimi 20 anni. I pazienti vengono avviati alla terapia con b/tsDMARDs più precocemente, con livelli di attività clinica mediamente più bassi e dopo aver fallito un minor numero di farmaci convenzionali. L'impiego dei b/tsDMARDs in monoterapia è sempre più frequente, e in questo caso la scelta preferenziale cade sempre più spesso su tsDMARDs o bDMARDs con meccanismo di azione non anti-TNF.

EFFICACY AND SAFETY OF JANUS-KINASE INHIBITORS (JAKI) OR NON-TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) BIOLOGICS IN INADEQUATE RESPONDERS TO TNF INHIBITORS: A SINGLE-CENTRE, PROSPECTIVE COHORT STUDY.

PO:05:84

Giollo A., Salvato M., Arru F., Zen M., Botsios K., Sfriso P., Doria A.
Dipartimento di Medicina, sezione di Reumatologia, Università di Padova

Background. Current recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) with biological and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs) preferentially suggest switching mechanism of action after the failure of a tumor-necrosis factor (TNF) inhibitor. However, there is a paucity of data concerning real-life outcomes after failing TNF inhibitors (TNFi). The aim of this study was to compare the efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and non-TNFi biologics in a cohort of patients who failed at least one TNFi.

Methods. In this prospective cohort study, we included all patients with established RA diagnosed according to the 2010 ACR/EULAR criteria and initiating therapy with b/tsDMARDs. Participants' data were captured in the Veneto Biologic Drugs Registry between 01/01/2014 and 31/12/2021. This registry has to be considered comprehensive of all patients initiating b/tsDMARDs in the Veneto region. We included patients who failed at least one TNFi and had more than 6 months of follow-up. The primary outcome was the EULAR response (moderate/good vs none) by DAS28 changes after 6 months of therapy. Secondary outcomes included changes in glucocorticoid therapy and safety. Multivariable logistic regression models were used to investigate the associations between treatment groups and the outcome.

Results. We enrolled 192 RA patients, of whom 96 initiated JAKi (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib and filgotinib) and 96 a non-TNFi biologic (abatacept, tocilizumab, sarilumab, and rituximab). At baseline, patients in the JAKi group were older (median age (25th; 75th percentile): 59 (52; 67) vs 53 (41; 63) years, p=0.003), more frequently females (91% vs 78%, p=0.017), and had received more courses of biologics (3 (2; 4) vs 1 (1; 2), p<0.001) than the non-TNFi biologics users; DAS28 was similar between the two groups. Compared to non-TNF biologics users, more patients undergoing therapy with JAKi received concomitant csDMARDs (31.2% vs 7.3%, p<0.001), while fewer patients used glucocorticoids (65% vs 84%, p=0.001). After six months, there were 67/96 (70%) EULAR responders in the JAKi group and 59/96 (62%) in the non-TNFi group. Compared to non-TNF biologics, the use of JAKi was associated with EULAR response (OR 2.9, 95% CI 1.3; 6.5, p=0.009) along with the use of glucocorticoids in a model including also sex, age, prior biologics courses, and use of concomitant csDMARD (Table 1). Glucocorticoid therapy was discontinued in 19/96 JAKi and 27/96 non-TNFi biologics users (20% vs 28%, p= 0.312), initiated in 7/96 (7%) vs 4/96 (4%) and unchanged in the remaining patients. JAKi were discontinued in 17% of patients, primarily for adverse events or intolerance (88%), compared to 26% in the non-TNFi biologics group (85% discontinued for inefficacy). There was one death event in each group.

Conclusion. In our cohort of RA patients initiating b/tsDMARDs after the failure of TNFi, JAKi use was associated with an improved response after 6 months than non-TNFi biologics, albeit partially sustained by glucocorticoids. Adverse events leading to drug discontinuation were more frequent with JAKi.

Table 1. Predictors of a EULAR moderate/good response after 6 months of therapy with a Janus-kinase inhibitor (JAKi) or non-TNF biologic drug in 192 patients with rheumatoid arthritis who were TNFi-inadequate responders.

Established RA patients cohort - clinical characteristics	B	E.S.	Wald	df	P-value	OR	95% CI	
							Inferior	Superior
JAKi (vs non-TNFi biologics)	1.065	.409	6.778	1	.009	2.902	1.301	6.471
Female sex (vs male sex)	-.542	.473	1.315	1	.251	.582	.230	1.469
Age, years	-.045	.013	11.757	1	.001	.956	.931	.981
Prior biologics courses	-.155	.120	1.674	1	.196	.856	.677	1.083
csDMARD	.037	.433	.007	1	.932	1.038	.444	2.426
Glucocorticoid	.752	.374	4.035	1	.045	2.120	1.018	4.415

Multivariable logistic regression: ANOVA p=0.015, Nagelkerke R^2=0.109.

EFFETTO DELLA TERAPIA CON BIOLOGIC-DMARDS E TARGET SYNTHETIC DMARDS SULLA SOSPENSIONE DELLO STEROIDE A 6 E 12 MESI DI OSSERVAZIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: DATI DI REAL-LIFE ESTRATTI DAL REGISTRO BIOPURE.

PO:05:85

Rotondo C.[1], Corrado A.[1], Fornaro M.[2], Bucci R.[3], Carlino G.[4], D'Onofrio F.[3], Falappone P.C.F.[5], Leucci P.[4], Marsico A.[6], Maruotti N.[1], Mazzotta D.[5], Quarta E.[4], Quarta L.[4], Santo L.[7], Semeraro A.[6], Scioscia C.[2], Zuccaro C.[5], Iannone F.[2], Cantatore F.P.[1]

[1]Università degli Studi di Foggia; [2]Università degli Studi di Bari; [3]Policlinico Riuniti, Foggia; [4]ASL LE, Lecce; [5]Ospedale Perrino, Brindisi; [6]ASL TA, Taranto; [7]ASL BAT, Barletta

Scopo del Lavoro. L'elevato rischio di insorgenza di eventi avversi (EA) durante la terapia con glucocorticoidi (GCs), quali infezioni e osteoporosi, ha portato l'EULAR a raccomandare di ridurre al minimo tempo possibile l'uso di GCs nell'artrite reumatoide (AR). Sebbene la dose di prednisone inferiore a 7,5 mg/die è considerata abbastanza sicura, la sospensione dei GCs sarebbe auspicabile. Pochi dati sono disponibili sul reale tapering o sospensione dei GCs nei pazienti con AR (AR-pz) trattati con DMARDs. Obiettivo di questo studio è valutare la percentuale di sospensione dei GCs nei AR-pz trattati con biologic-DMARDs (b-DMARDs) o target synthetic DMARDs (ts-DMARDs) in differenti linee di trattamento.
Materiali e Metodi. Sono state valutate retrospettivamente 1616 cartelle cliniche degli AR-pz che hanno iniziato b/ts-DMARDs tra Dicembre 2017 e Giugno 2021. 420 AR-pz hanno soddisfatto i criteri di inclusione: terapia con b/ts-DMARDs stabile per almeno 6 mesi in terapia combinata con MTX o in monoterapia e assunzione di GCs al basale.
Risultati, I gruppi di AR-pz trattati con differenti b/ts-DMARDs sono confrontabili per durata di malattia (antiTNF-alfa: 76±64 sett; JAK-I: 121±122 sett; anti-IL6: 78±70 sett; abatacept (ABA): 111±121 sett), DAS 28 ESR (antiTNF-alfa: 3,9±1,3; JAK-I: 4,1±1; anti IL-6: 4±1,3; ABA: 4±1,2; p=0,958) e dose di GCs (anti TNF alfa: 5,7 mg ±7,5; JAK-I 5,5 mg ±2,5; anti IL-6 5,7mg±4,1; ABA 5,6 mg ±2,5; p=0,879) al basale. 158 AR-pz erano in I linea di b/ts-DMARDs, 83 AR-pz in II linea di b/ts-DMARDs, 66 AR-pz in III linea di b/ts-DMARDs e 113 multifailures.
Considerando gli AR-pz in I linea di b/ts-DMARDs, i pz trattati con IL-6 o JAK-I mostravano un tempo di sospensione del GCs più rapido rispetto ai pz trattati con anti-TNF alfa o ABA (rispettivamente 22±0,7 sett, 22,6±0,7 sett, 23,8±0,1 sett, 23,1±0,4 sett; p=0,046), in 6 mesi di osservazione. Riguardo la percentuale della dose di GCs risparmiata, la percentuale più alta è stata osservata nei pz in trattamento con JAK-I (44%) e anti IL-6 (42%) rispetto ai pz trattati con anti TNF-alfa (33%) o ABA (30%). Tali dati sono uletriormente confermati a 12 mesi di osservazione, i gruppi di AR-pz in trattamento con anti-IL6 o JAK-I mostravano un tempo di sospensione dei GCs più rapido rispetto a quelli trattati con ABA o anti-TNF alfa (rispettivamente 40,5±2,7 sett; 41,9±2,4 sett; 48,4±1,7 sett; 51,2±1,1 sett; p<0,0001).
Per quanto riguarda i pazienti in trattamento in II o più linee di b/ts-DMARDs non sono state osservate differenze tra i diversi b/ts-DMARDs nei tempi di sospensione del GCs.
Conclusioni. Nella pratica clinica i GCs rappresentano i farmaci che consentono di raggiungere il più rapidamente possibile la bassa attività di malattia nell'AR, ma i possibili EA nel lungo termine limitano il loro uso. L'introduzione dei b/ts-DMARDs ha significativamente migliorato la gestione clinica dei pazienti con AR, raggiungendo l'obiettivo del risparmio quanto prima possibile dell'uso di GCs. In particolare, gli anti-IL 6 e i JAK-I sembrano performare meglio nel raggiungere la sospensione dei GCs rispetto agli anti-TNF alfa e all'ABA, soprattutto se usati in I linea.

STUDIO PROSPETTICO, OSSERVAZIONALE, IN PAZIENTI AR TRATTATI CON BARICITINIB, TSDMARDS O BDMARDS: DATI A 12 MESI DI DRUG-RETENTION, EFFICACIA E PROS NELLA COORTE EUROPEA.

PO:05:86

Alten R.[1], Gerwien J.[2], Burmester G.[3], Matucci-Cerinic M.[4], Östör A.[5], Zaremba-Pechmann L.[6], Herrera M.[7], Gibson K.[8], Treuer T.[9], Fautrel B.[10], Bottini P.[11]

[1]Department of Internal Medicine and Rheumatology, Schlosspark-Klinik, University Medicine Berlin, Germany; [2]Eli Lilly A/S, Herley, Denmark; [3]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-University Medicine Berlin, Free University, and Humboldt University Berlin, Germany; [4]Division of Rheumatology, University of Florence, Florence, Italy and Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milano; [5]Cabrini Hospital, Monash University & Emeritus Research, Melbourne, Australia; [6]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Germany; [7]Eli Lilly and Company, Alcobendas, Madrid, Spain; [8]Eli Lilly Australia Pty Ltd, Sydney, NSW, Australia; [9]Lilly Hungary Ltd, Budapest, Hungary; [10]Sorbonne University - Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Pitie Salpetriere Hospital, Department of Rheumatology, Paris, France and PEPITES team, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France; [11]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Baricitinib (BARI), un inibitore orale delle JAK1/2, è approvato per il trattamento degli adulti con artrite reumatoide (AR) attiva moderata-grave. RA-BE-REAL è uno studio a 3 anni, prospettico, osservazionale, nei pazienti (pts) adulti con AR che valuta l'aderenza al trattamento nella pratica clinica.

Metodi. Sono state valutate due coorti: la coorte A ha iniziato il trattamento con BARI (2-mg o 4-mg), e la coorte B, qualsiasi DMARD biologico (b) o qualsiasi altro DMARD sintetico mirato (ts). In quest'analisi ad interim predefinita, vengono descritti i dati a 12 mesi mediante statistiche riassuntive, senza test inferenziali. Vendono descritti i dati dei pts europei con AR sul mantenimento del farmaco a 12 mesi dopo l'inizio del trattamento, sulla percentuale di pts che hanno raggiunto la remissione e la bassa attività di malattia (LDA) sulla base del Clinical Disease Activity Index (CDAI); sono valutate le variazioni vs. basale del CDAI e sono descritte le variazioni degli esiti riferiti dai pazienti a 12 mesi.

Risultati. Quest'analisi ha compreso 1073 pts adulti con AR. All'arruolamento, il 50.9% dei pts nella coorte A e il 31.2% dei pts nella coorte B hanno iniziato il trattamento in monoterapia. A 12 mesi, i pts nella coorte A (26.7%) avevano una minore probabilità di interrompere il trattamento rispetto ai pts nella coorte B (44.1%). I motivi più frequenti di interruzione del trattamento in entrambe le coorti erano la non-risposta primaria (coorte A=5.3%, coorte B=8.5%), la perdita di risposta secondaria (coorte A=3.1%, coorte B=6.2%) e gli eventi avversi (coorte A=2.9%, coorte B=5.2%). I pts nella coorte A avevano una maggiore probabilità di essere di età più avanzata (59.1 vs 57.0 anni), con una durata di malattia più lunga (10.0 vs 8.9 anni), rispetto alla coorte B. A 12 mesi, una percentuale più elevata di pts nella coorte A ha raggiunto la remissione CDAI (24.1% vs 16.6%, Fig. 1). I pts nella coorte A hanno avuto una riduzione maggiore del CDAI, pari a -14.5, vs. -12.0 nella coorte B. Una riduzione rispetto al basale è stata osservata nella valutazione globale del medico (PhGA) (-3.4) e del paziente (PGA) (-2.5) nella coorte A. Miglioramenti rispetto al basale sono stati osservati in entrambe le coorti per HAQ-DI, dolore (VAS), e EQ-5D-5L a 12 mesi (Tabella I). Una maggiore riduzione del punteggio del dolore è stato osservato nella coorte A rispetto alla coorte B (-24.6 vs -19.3).

Conclusioni. Nonostante l'età più avanzata e una più lunga durata di malattia al basale, i pts trattati con BARI sono andati incontro a un migliore mantenimento del farmaco e hanno avuto una maggiore probabilità di andare incontro a remissione rispetto ai pts trattati con un biologico o qualsiasi altro tsDMARD in un periodo di 12 mesi.

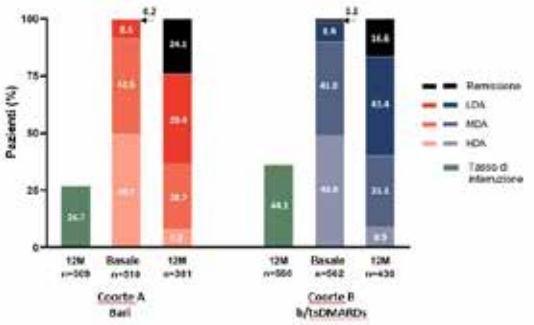
Riprodotto con permesso di EULAR 2022.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella 1: Medie osservate (basale, 12 Mesi) e variazione rispetto al basale delle caratteristiche cliniche e degli esiti riferiti dai pazienti

	Coorte A Baricitinib			Coorte B b/tsDMARDs		
	Basale	12 Mesi	Variazione vs. basale	Basale	12 Mesi	Variazione vs. basale
CDAI	24.0 (13.7)	9.1 (8.2)	-14.5 (12.4)	23.8 (12.4)	10.7 (9.8)	-12.0 (12.6)
SJC	5.2 (4.8)	1.3 (2.4)	-3.9 (4.8)	4.7 (4.9)	1.3 (2.8)	-3.0 (4.6)
TJC	7.3 (6.1)	2.2 (3.6)	-4.7 (6.0)	7.8 (6.5)	3.0 (4.8)	-4.0 (6.1)
PhGA	5.6 (2.0)	2.3 (2.1)	-3.4 (2.9)	5.5 (2.1)	2.5 (2.1)	-3.0 (2.6)
PGA	5.9 (2.3)	3.4 (2.5)	-2.5 (2.9)	5.8 (2.4)	3.8 (2.6)	-2.1 (3.0)
HAQ-DI	1.4 (0.7)	1.0 (0.8)	-0.4 (0.6)	1.3 (0.7)	1.0 (0.8)	-0.3 (0.6)
Dolore (VAS)	59 (23.1)	33.2 (26.2)	-24.6 (28.7)	56.5 (24.3)	36.6 (26.5)	-19.3 (30.4)
EQ-5D-5L	0.5 (0.3)	0.7 (0.2)	0.1 (0.3)	0.5 (0.3)	0.7 (0.2)	0.1 (0.3)

I valori rappresentano la media (DS)
b/tsDMARDs: farmaci antireumatici modificanti la malattia biologici/sintetici mirati; CDAI: clinical disease activity index, SJC: conta delle articolazioni tumefatte, TJC: conta delle articolazioni dolenti, PhGA: valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente (medico), HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index, VAS: scala visuo-analogica, EQ-5D-5L: European quality of life 5 dimensions 5 levels

Figura 1: Percentuale di pts nella coorte A e nella coorte B che hanno interrotto il trattamento e hanno raggiunto la remissione e lo stato LDA a 12 mesi



Note: I valori sono presentati come percentuale in ciascuna coorte e ciascun tempo di osservazione (BARI, baricitinib; b/ts DMARD: farmaci antireumatici modificanti la malattia biologici o qualsiasi altro sintetico mirato; M: mesi; LDA: bassa attività di malattia; HDA: alta attività di malattia

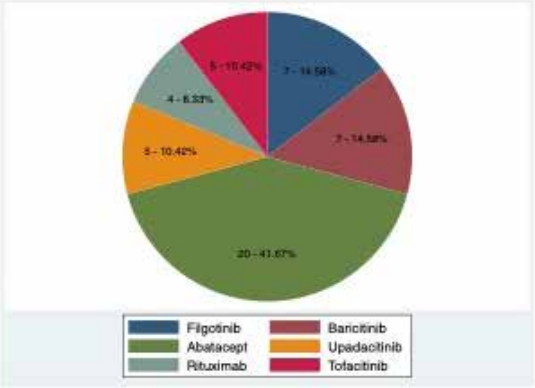
IMMUNOGENICITY OF RECOMBINANT ZOSTER VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON ANTI-CELLULAR AGENTS OR JAK INHIBITORS.

PO:05:87

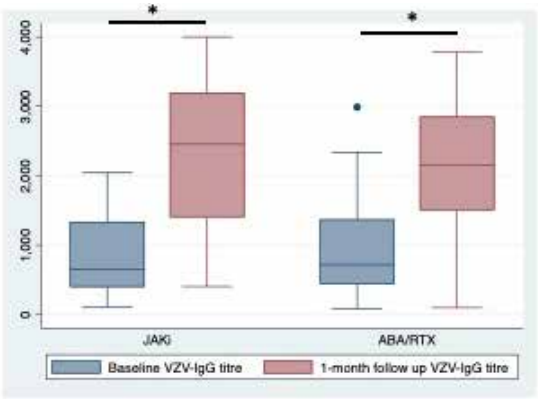
Venerito V.[1], Stefanizzi P.[2], Galeone M.G.[1], Tafuri S.[2], Iannone F.[1], Lopalco G.[1]
[1]UO Reumatologia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari; [2]UO Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

Background. Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at increased risk of developing herpes zoster (HZ). Treatment with JAK inhibitors (JAKi) may halt immunity against viruses, with particular regard to varicella zoster virus (VZV) reactivation.
Importantly, a new non-live recombinant subunit adjuvant zoster vaccine (RZV) called Shingrix was licensed in Europe since March 2018 and only recently made available in Italy. Immunogenicity of RZV had not been studied to date in Rheumatoid Arthritis (RA) patients on biologics or JAKi.
Methods. Consecutive Patients with classified RA who were on treatment with anti-cellular biologics (namely Abatacept and Rituximab) or JAKi (namely Filgotinib, Upadacitinib, Baricitinib and Tofacitinib) and received the first shot of RZV from 1st March 2022 to 31th May 2022 were prospectively observed. Either at 1st RZV shot and at 1 month follow up, serum VZV IgG titres were assayed in all patients. We also gathered clinical characteristcs at both time points. We also kept track of vaccine reactogenicity. Methotrexate combotherapy was not discontinued at RZV administration as well as biologics and JAKi. Proper statistics were used for investigating differences in terms of immunogenicity between patients on anti-cellular biologics and those on JAKi whereas linear regression models were used to investigate predictors of immunogenicity.
Results. We enrolled 48 RA patients (female 40/48, 83.33%) with mean age (+-SD) 57.04 +- 11.80. Figure 1 Panel A shows biologics and JAKi distribution. At baseline serum anti-VZV IgG levels were not different between groups (p=0.59). In both groups anti-VZV IgG titres increased significantly at 1-month follow up (p<0.001, in both groups, Figure 1 panel B).
No change in terms of mean DAS28 at different time point was seen (3.00+-1.24 VS 2.94+-1.16, p=0,28). Being on anti-cellular biologics treatment did not predict hampered immunogenicity (p=0.50).
Headache and fever (10/48 20.83%) were the most frequent manifestations upon vaccination in terms of reactogenicity.
Conclusions. Receiving the 1st dose of RZV vaccination in RA patients receiving anti-cellular biologics or JAKi seems safe. This is the first report showing that immunogenicity does not seem to be hampered.

A



B



*p <0.001

PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI A SARCOPENIA IN UNA COORTE DI 266 PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:05:88

Bertelle D.[1], Bixio R.[1], Bertoldo E.[1], Giollo A.[2], Framarin S.[1], Pollastri F.[1], Orsolini G.[1], Viapiana O.[1], Rossini M.[1], Adami G.[1]

[1]UOC Reumatologia, AUOI Verona, Verona, Italy, [2]UOC Reumatologia, Università di Padova, Padova, Italy

Scopo del Lavoro. La sarcopenia viene descritta come una progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare associata a cadute, fratture, disabilità e da aumentata mortalità. Sebbene diverse patologie sistemiche, tra cui l'artrite reumatoide (RA), siano ampiamente riconosciute come causa di sarcopenia secondaria, la prevalenza di questo disturbo rimane non chiara in questi pazienti, in parte per via di definizioni eterogenee. Questo studio ha lo scopo di valutare la prevalenza di sarcopenia ed i suoi fattori incidenti in una coorte di pazienti con RA.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in pazienti affetti da RA, sottoposti a valutazione della composizione corporea tramite dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) da Gennaio 2009 a Luglio 2021 presso il nostro centro. Abbiamo raccolto i dati clinici e demografici della popolazione e abbiamo escluso i pazienti con comorbidità oncologiche e nutrizionali. Abbiamo utilizzato lo Skeletal Muscle Mass Index (SMI) come cut off per diagnosi di sarcopenia, come espresso dalle ultime raccomandazioni dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People del 2019. Abbiamo analizzato la popolazione in modo descrittivo e condotto una regressione logistica binaria per valutare i fattori associati o meno a sarcopenia.

Risultati. 266 pazienti con RA (82.7% donne), con un'età mediana di 58.9 anni (range interquartile 50.4-67.1) sono stati inclusi nello studio; i dati clinici e demografici della popolazione sono riassunti in tabella I. Abbiamo osservato una prevalenza di sarcopenia del 27.44%. Dall'analisi multivariata, la terapia in atto con glucocorticoidi (GCs) è risultata significativamente associata ad aumentato rischio di sarcopenia (p=0.047; aOR 1.98, 95%CI 1.009-3.881), mentre è emersa una correlazione inversa (p=0.027, aOR 0.49 95%CI 0.261-0.924) tra perdita di massa muscolare e trattamento con conventional disease-modifying antirheumatic drug (c-DMARDs). Non abbiamo riscontrato associazioni significative con età, sesso, durata e attività di malattia (espressa come Disease Activity Score-28), terapia con biologic disease-modifying antirheumatic drug (b-DMARDs), malattia erosiva e sieropositiva, sebbene per lo status anticorpale sieropositivo sia emerso un trend di aumentato rischio di sarcopenia (p=0.092).

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia che la sarcopenia sia una complicanza comune nei pazienti con RA, con una prevalenza del 27.44%. Il trattamento con GCs risulta associato con un aumentato rischio di sarcopenia, mentre la terapia con c-DMARDs si pone come fattore protettivo, contribuendo verosimilmente alla riduzione della flogosi sistemica cronica. Diversamente non è emersa una correlazione significativa tra b-DMARDs e sarcopenia, probabilmente come indice di malattia più aggressiva nei pazienti che necessitano di trattamento con farmaci biologici.

Tabella 1

	Overall (n=266)	No sarcopenia (n=193)	Sarcopenia (n=73)
Sex, female/male (%)	220/46 (82.7/17.3%)	158/35 (81.9/18.1%)	62/11 (84.9/15.1%)
Age, years, median (IQR)	58.9 (50.4-67.1)	58.8 (51.7-67.1)	58.4 (45.9-65.8)
BMI (kg/m^2, mean ± SD)	26.9 ± 3.9	28.3 ± 5	23.2 ± 3.6
Menopausal status (%)	169 (63.6%)	126 (79.7%)	43 (69.4%)
Disease duration (months, median ± IQR)	61.5 (19.7-162.7)	67.5 (24-144)	60 (23-180)
Seropositivity, RF/anti CCP (%)	97/94 (36.5/35.3%)	69/64 (35.8/33.2%)	28/30 (38.4/41.1%)
DAS 28-CRP (mean ± SD)	4.2 ± 0.9	4.2 ± 1.2	4.3 ± 1.1
GCs (mean daily dose mg)	138 (3.3)	94 (3.2)	44 (3.5)
Cumulative GCs dose, grams, median (IQR)	4441 (59-15766)	3950 (0-11625)	5300 (375-19000)
cDMARDs (%)	145 (54.6%)	114 (59.1%)	31 (42.5%)
bDMARDs (%)	150 (56.4%)	101 (52.3%)	49 (67.1%)
Ts Lumbar, median (IQR)	-1.3 (-2.2/-0.4)	-1.4 (-2.2/-0.3)	-1.3 (2-1/-0.5)
Ts Total Hip, median (IQR)	-1.2 (-1.9/-0.4)	-1.1 (-1.8/-0.3)	-1.4 (-1.9/-0.9)
Osteoporosis (%)	54 (20.3%)	39 (20.2%)	15 (20.6%)
Subtotal BMD (grams, mean ± SD)	1580 ± 320	1618.2 ± 415.5	1479.4 ± 423
SMI (kg/m^2, mean ± SD)	6.3 ± 0.9	6.2 ± 1	5.2 ± 0.7
Comorbidities (%)	11 (4%)	6 (3.1%)	5 (6.9%)
Bisphosphonates (%)	80 (30.1%)	53 (27.5%)	27 (37%)

ADERENZA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI (BDMARDS) O TARGET-SINTETICI (TSDMARDS): VALUTAZIONE DEI FATTORI PREDITTIVI IN UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA

PO:05:89

Moschetti L., Bazzani C., Delvecchio F., Franceschini F.
UO Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia

Scopo del Lavoro. Anche in artrite reumatoide (AR) la non-aderenza terapeutica è un problema comune che impatta negativamente sull'efficacia della terapia, esponendo al rischio di progressione di malattia. Gli obiettivi dello studio sono valutare la prevalenza dell'aderenza terapeutica in pazienti con AR trattati con b/tsDMARDs e studiare i fattori correlati a una miglior aderenza al trattamento.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti adulti, affetti da AR, seguiti in unico centro reumatologico, in terapia con bDMARDs o tsDMARDs in associazione o meno con Methotrexate (MTX). I dati clinico/anamnestici sono stati ottenuti da revisione retrospettiva delle cartelle cliniche. L'aderenza terapeutica è stata valutata tramite self-reported adherence rate (SRAR, scala VAS 0-100 mm) e 5-item Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5). I soggetti con SRAR≥80/100 sono stati considerati aderenti. Congiuntamente alla valutazione clinica, a tutti i pazienti è stato chiesto di compilare VAS dolore, Patient Global Assessment (PGA), grado di soddisfazione della terapia (scala VAS 0-100 mm), HAQ, Depression Anxiety Stress Scales (DASS21) e Insomnia Severity Index. Le comorbidità sono state valulate con il Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI).
Risultati. Sono stati valutati 116 pazienti (Tab1). Il 57% si auto-dichiara aderente alle terapie prescritte (mediana SRAR: 80 [60-90) con un grado di soddisfazione della terapia in atto dell'80%. Secondo il CQR5 il 97% dei pazienti presenta un'alta aderenza terapeutica. 28/116 pazienti dichiarano di aver sospeso il trattamento nel mese precedente l'indagine (82% bDMARDs/tsDMARDs; 7% MTX; 11% steroide): in 2/3 dei casi la sospensione è da considerare giustificata, in 1/3 invece associata a non-aderenza non-intenzionale (dimenticanza). 6/116 dichiarano di aver modificato la terapia (aumento posologia steroide in 5/6, dilazionamento MTX per benessere in 1/6). Il confronto tra pazienti aderenti/non-aderenti è riportato in Tab. I, II: dall'analisi univariata emergono associazioni significative tra non-aderenza terapeutica e aumentati punteggi di DAS28/SDAI, VAS dolore, HAQ e minor soddisfazione della terapia in atto. Non emergono associazioni tra non-aderenza e caratteristiche demografiche, scolarità, status lavorativo, comorbidità, formulazione/schema/tipo di terapia; i PROs relativi a insonnia/ansia/stress mostrano punteggi maggiori nei pazienti non-aderenti.
Conclusioni. L'aderenza terapeutica rimane un parametro di difficile valutazione. Dai nostri dati emerge una discrepanza tra l'aderenza valutata tramite SRAR e il CQR5 (57% vs 97%). Nella nostra coorte di pazienti, seguiti periodicamente in un ambulatorio di II livello, la prevalenza dell'aderenza risulta globalmente maggiore rispetto a quanto riportato in letteratura (tasso di non-aderenza variabile: 30-80%) [1. L'aderenza terapeutica sembra associarsi a aumentato grado di soddisfazione terapeutica e minori attività di malattia, percezione del dolore e compromissione fisica. Resta ancora complesso indagare il nesso di causa/effetto di tali associazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Van den Bemt BJF, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2012.

Tabella 1.	TOT n: 116	Aderenti (SRAR ≥80) n: 66	Non aderenti (SRAR <80) n: 50	p value
Età, anni	58.0 [50.0-67.0]	56.5 [48.0-66.8]	59.5 [53.3-67.5]	0.15
Femmine	90 (77.6)	53 (80.3)	37 (74.0)	0.42
Coabitazione	90 (77.6)	52 (78.8)	38 (76.0)	0.72
Lavoro retribuito	59 (50.9)	33 (50.0)	26 (52.0)	0.83
Alto livello educazionale	57 (49.1)	36 (54.5)	21 (42.0)	0.74
Durata di malattia, anni	12.0 [7.0-18.0]	11.0 [7.0-17.8]	12.0 [6.3-18.0]	0.70
FR+ e anti-CCP+	74 (63.8)	44 (66.7)	30 (60.0)	0.45
MTX in associazione	64 (55.2)	35 (53.0)	29 (58.0)	0.59
Terapia steroidea in associazione	54 (46.5)	28 (42.4)	26 (52.0)	0.30
bDMARDs sottocute	85 (56.8)	46 (60.6)	25 (50.0)	0.25
tsDMARD orale	51 (43.9)	26 (39.4)	25 (50.0)	0.23
III linea bDMARD/tsDMARD	73 (62.9)	46 (69.7)	27 (54.0)	0.03
RDCI [0-9]	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	0.66
Numero farmaci in atto non AR	2 [1-4]	2 [1-4.8]	2.5 [2-4]	0.29

Le variabili continue sono riportate come mediana [IQR] e confrontate con il test Mann Whitney; le variabili categoriche sono riportate come n (%) e confrontate con il test Chi quadrato / esatto di Fisher.

Tabella 2.	TOT n: 116	Aderenti (SRAR ≥80) n: 66	Non aderenti (SRAR <80) n: 50	p value
Grado di soddisfazione terapia	80 [60-90]	90 [80-100]	70 [60-80]	**<0.001**
PGA, [0-100]	40 [20-60]	30 [10-50]	60 [30-70]	**0.002**
PhGA, [0-100]	10 [0-30]	10 [0-20]	20 [10-37.5]	**0.018**
VAS dolore, [0-100]	40 [17.5-62.5]	30 [10-57.5]	60 [45-70]	**<0.001**
DAS28, mediana [IQR]	2.0 [1.7-3.5]	1.8 [1.5-3.3]	2.5 [1.9-3.6]	**0.002**
SDAI, mediana [IQR]	7.1 [2.9-14.8]	4.2 [2.6-12.4]	10.3 [6.1-16.0]	**0.002**
HAQ, [0-3]	0.4 [0.0-1]	0.3 [0.0-0.6]	0.7 [0.25-1.1]	**0.013**
Insomnia Severity Index, [0-28]	7 [4-13]	7 [3-12]	9 [5.3-14]	0.09
DASS 21 depressione [0-42]	6 [2-12]	6 [2-11.5]	8 [4-12]	0.21
DASS 21 ansia [0-42]	6 [2-10]	4 [2-8]	8 [2-11.5]	0.06
DASS 21 stress [0-42]	12 [6-16]	9 [4-15.5]	12 [6.5-18]	0.07

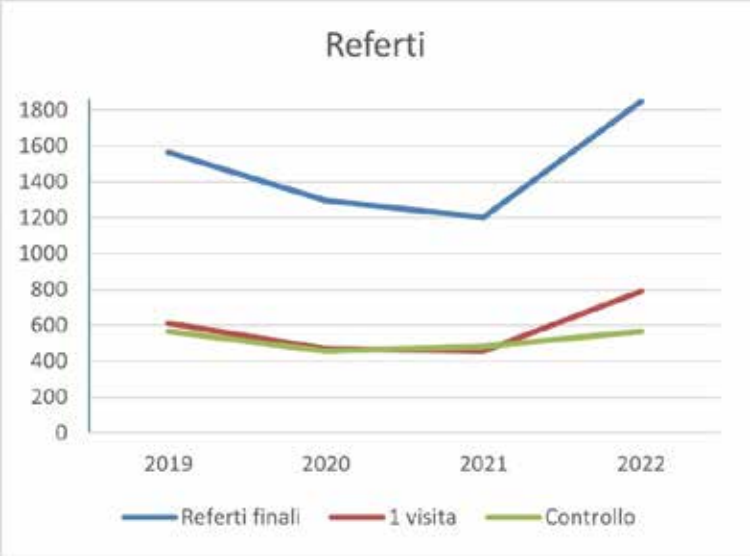
Le variabili continue sono riportate come mediana [IQR] e confrontate con il test Mann Whitney; le variabili categoriche sono riportate come n (%) e confrontate con il test Chi quadrato / esatto di Fisher.

IMPATTO DELLA PANDEMIA SULL'ATTIVITÀ DI UN AMBULATORIO DIVISIONALE DI REUMATOLOGIA: ANALISI REAL-LIFE QUANTITATIVA E QUALITATIVA E PROIEZIONE FUTURA

PO:05:90

Martelli F., Girelli F., Lena C., Del Prete A., Bernardi S., Vultaggio L., Muratori P.
Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Lo scopo dello studio è di analizzare l'andamento dell'attività prima, durante e dopo la pandemia, in un setting ambulatoriale reumatologico operante all'interno di una UO di Medicina Interna impegnata nell'emergenza Covid. La pandemia ha determinato una netta redistribuzione dei compiti dei medici ospedalieri.
Abbiamo analizzato le varie prestazioni, analizzandole per ogni singola voce, effettuate dal 01/01/2019 al 30/06/2022, suddividendole sia per ogni singolo anno che per semestri. Le voci analizzate nello studio sono: prime visite reumatologiche, visite reumatologiche di controllo, infusioni di farmaci biologici e di prostanoidi, ecografie muscoloscheletriche e capillaroscopie.
Il modello di riferimento preso in esame è stato l'anno 2019, anno considerato libero dall'emergenza Covid. L'analisi dei dati, confrontati col suddetto anno, mostra che le prestazioni effettuate nel 2020 e nel 2021, considerate nella loro totalità, hanno subito una riduzione rispettivamente del 24.9 e 22.6%. In particolare, prendendo in esame le singole prestazioni effettuate nel 2020 e 2021, le prime visite reumatologiche sono state penalizzate rispettivamente del 31,0 e 20,2%, mentre i controlli del 24,0 e 18.4%. Per quanto riguarda le prestazioni terapeutiche abbiamo invece osservato un incremento delle infusioni di farmaci biologici (57.1 e 4.8%) e prostanoidi (14.5 e 10.9%): tale incremento è imputabile al trattamento ambulatoriale di pazienti che, in epoca non Covid, sarebbero stati trattati in regime di ricovero ma che, a causa dell'emergenza, sono stati trattati necessariamente in regime ambulatoriale. Inoltre, per quanto concerne le indagini strumentali, sia le ecografie muscolo scheletriche (-21.2 e -52.5%) che le capillaroscopie (-29.5 e -27.7%) hanno subito un forte calo. La medesima analisi, effettuata su semestri ha mostrato un calo proporzionalmente differente. I dati che si discostano in misura importante dai precedenti, sono quelli riguardanti il I semestre 2022, nel quale abbiamo osservato un raggiungimento di valori equiparabili o superiori al I° semestre del 2019 in tutti i dati oggetto di studio: le prestazioni totali hanno mostrato un incremento del 18.2%, le prime visite un +29%, le infusioni biologici e prostanoidi hanno mostrato rispettivamente un +143,5% ed un +56,4%, le capillaroscopie un +9% e le ecografie +46,21%, mentre i controlli si sono mantenuti stabili. Alcune voci sono già superiori rispetto ai dati annuali di riferimento.
La nostra analisi mostra che l'attività specialistica reumatologica svolta all'interno della nostra UO ha subito un considerevole ridimensionamento durante la pandemia, sia delle visite che delle prestazioni diagnostiche. Viceversa, si è riscontrato un incremento delle infusioni di biologici e prostanoidi, trasferendo tali prestazioni ad un regime ambulatoriale.
Infine, si può constatare come tutte le prestazioni del 2022 siano in netto aumento rispetto al 2019: ciò dimostra un ritorno alle condizioni di partenza ed un effetto rebound dell'emergenza Covid, oltre che essere giustificato da un maggior impiego di risorse in ambito reumatologico a partire dai primi mesi del 2022.



KIHON CHECKLIST VALIDATION AND ITALIAN TRANSLATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: EVALUATION OF THE DIAGNOSTIC TEST ACCURACY IN COMPARISON TO TWO OTHER FRAILTY SCREENING TOOLS

PO:05:91

Salaffi F., Farah S., Di Carlo M.
Clinica reumatologica Ospedale Carlo Urbani, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona

Background. Frailty increases disability, morbidity, and death in RA patients and is often an unmeasured confounder. It is frequently defined as meeting three of Fried's five phenotypic criteria for impaired energetics (weakness, sluggishness, poor physical activity, self-reported exhaustion, and unintended weight loss). Ten years ago, new tools were proposed. The accuracy of these diagnostic techniques is unknown.
Objective. We aimed to compare the diagnostic test accuracy (DTA) of three frailty screening tools, against CHS frailty index.
Methods. A total of 219 patients with RA were recruited. Rheumatologic assessment data was used to categorize patients' frailty status according to three indices: the Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF), the Kihon Checklist (KCL) and the Ageing and Retirement in Europe (SHARE-FI). The receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were performed to identify frailty according to each instrument against the CHS criteria. The optimal cut-point was determined by the maximum value of the Youden index (YI, calculated as sensitivity + specificity - 1).
Results. The three tools were highly accurate and provided varying levels of frailty prevalence. Frailty was prevalent to

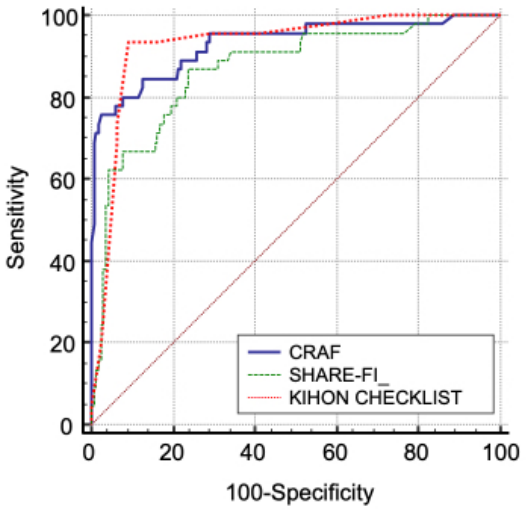


Figure 1. *Receiver operating characteristic (ROC) curve plots comparing the discriminative power of each of the three frailty measures in the discrimination between frail and non-frail patients for multiple cut-off points. ROC curves illustrating the relationship between sensitivity and complement of specificity (100-specificity) in RA for frailty measures using CHS criteria for frailty status as an external indicator. A line that runs diagonally across the figure from lower left to upper right will have an area of 0.5; this represents an instrument that does not discriminate.*

Variable	AUC	SE [a]	95% CI [b]
CRAF score	0.930	0.0249	0.882 to 0.979
SHARE-FI score	0.869	0.0314	0.807 to 0.930
Kihon Checklist score	0.928	0.0216	0.886 to 0.970

[a] *Hanley & McNeil. 1982*
[b] *AUC ± 1.96 SE*

Table II. *AUC-ROC estimates with 95% CI for three frail indices*

varying degrees, ranging from 16.0% (SHARE-FI) to 35.6% (CRAF). In comparison, SHARE-FI recognized 118 (53.8%) non-frail, 66 (30.2%) pre-frail, and 35 (16.0%) frail, while the KCL identified 74 (33.8%) non-frail, 87 (39.7%) pre-frail, and 58 (26.5%) frail. CRAF identified 84 (38.4%) non-frail, 57 (26.0%) pre-frail, and 78 (35.6%) frail. AUC estimation showed that no scale performed noticeably better than the others. For the CRAF scale, SHARE-FI, and KCL, respectively, the AUC estimates with 95 percent CI were 0.930 [0.882, 0.979, 0.869 [0.807, 0.930, and 0.924 [0.886, 0.970 (Figurer 1). For the CRAF, SHARE-FI, and KCL, the ideal cut-offs were the same as their initial cut-offs. The CRAF exhibits sensitivity of 75.56%, specificity of 97.70%, accuracy of 89.82%, LR+ 32.87 and LR- 0.25 at these ideal cut-offs. The SHARE-FI has an 86.67% sensitivity rate, a 79.44% specificity rate, an accuracy rate of 80.61%, and LR+ 3.68 and LR- 0.17. The KCL has sensitivity 93.33%, specificity 90.80%, accuracy 91.47%, LR+ 10.15 and LR- 0.073. When compared to the CHS criteria, all screening tests in this study have an accuracy rate of more than 80%.

Conclusion. Although all investigated models were useful and reflected the definition of frailty, the KCL was the most suitable, as it is entirely self-administered, for evaluating the frailty status and might enable interventions in patients with RA. Further studies are needed to explore the utility of these models in predicting treatment toxicity and prognosis.

IDENTIFICATION OF RED FLAGS FOR INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:05:92

De Martino E.[2], Conigliaro P.[1], Cela E.[1], Triggianese P.[1], Luciano A.[1], Chiocchi M., Ora J.[2], Cavalli F.[2], Garaci F.[1], Floris R.[1], Rogliani P.[1], Bergamini A.[1], Chimenti M.S.[1]
[1]Università di Roma "Tor Vergata", Roma; [2]Policlinico Tor Vergata, Roma

Background. Interstitial lung disease (ILD) in Rheumatoid Arthritis (RA) can be subclinical or underestimated. Data from the literature report male sex, seropositivity and old age as known risk factors for ILD in RA. However, the correct timing for referral to pneumologists and eligibility for CT chest scan is undefined.

Objectives. To identify potential red flags of ILD diagnosis for referral to a multidisciplinary team analyzing clinical and radiological findings associated with the establishment of ILD.

Methods. Retrospective study on CT chest scan from RA patients evaluated and categorized into usual interstitial pneumonia (UIP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and unclassifiable RA-ILD (Un-ILD), by two radiologists. RA-ILD was diagnosed by two pneumologists considering radiological and clinical factors.

Results. 90 CT chest scans from RA patients (F 59, age 66,6 ± 11,4, disease duration 7,8±4,4) were evaluated. 36,5% of patients had performed CT-chest scan for suspect of ILD, 11,2% for probable pulmonary infection, 8,7% for oncological screening or follow up, 13,7% for COPD disease, 8,7% for screening or active TBC, 3,7% for screening or previous pleuritis and 17,5% for other reasons. A RA-ILD pattern was identified in 38.8% of patients, with a defined UIP pattern in 17,8%, a defined NSIP pattern in 42,8% and a 39,3% of Un-ILD, while 65% of patients had a non-ILD lung involvement by CT-scan. The mean age at ILD diagnosis was 67,2 years and the mean time between RA diagnosis and onset of ILD symptoms was 7,4 years.

In the multivariate analysis female sex (HR=0,33; p=0,006) and disease duration (HR=0,8; p=0,06) were protective factors for ILD diagnosis. Age (HR=1,1; p=0,03), use of leflunomide (HR=10,1; p=0,03) were negative prognostic factors for ILD. Pulmonary clinical symptoms as dry cough (HR=17,6; p=0,02), bibasilar inspiratory crackles (HR=11,5; p=0,01) and pleural rubs (HR=18,1; p=0,03) predicted ILD while negative predictors were the presence of linear opacities (HR=99,9; p=0,006), interstitial abnormalities (HR=12,1; p=0,07) and cystic areas (HR=33,3; p=0,06) at chest CT scan.

Conclusions. In our cohort the first ILD symptom appeared 7.4 years after RA diagnosis. Clinical variables and radiological abnormalities were identified as highly predictive of ILD diagnosis and may represent red flags for an early diagnosis and referral to pneumologists and radiologists in a multidisciplinary approach.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BIOLOGIC AND TARGET SYNTHETIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE ERA OF JAK INHIBITORS: A REAL-LIFE STUDY FROM BIOPURE REGISTRY.

PO:05:93

Colella S.[12], Fornaro M.[12], Venerito V.[12], Santo L.[2], Bucci R.[1], Semeraro A.[3], Carlino G.[4], Quarta L.[5], D'Onofrio F.[6], Lazzari A.[7], Serafino L.[8], Lopriore S.[8], Marsico A.[9], Zuccaro C.[10], Falappone P.C.[11], Mazzotta D.[11], Cantatore F.P.[6], Iannone F.[12]

[1]Rheumatology Hospital Unit, A.O.U. Foggia; [2]Unità Operativa di Reumatologia ASL BT, Barletta; [3]Unità Operativa di Reumatologia ASL Taranto, Martina Franca; [4]Rheumatology Service, ASL LE - DSS Casarano and Gallipoli, Casarano; [5]U.O. of Rheumatology, "V. Fazzi" Hospital, Lecce; [6]UOC Reumatologia Universitaria-University of Foggia; [7]Rheumatology, ASL Lecce; [8]Rheumatology, ASL BA, San Paolo Hospital, Bari; [9]Unità Operativa di Reumatologia ASL Taranto; [10]Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi; [11]Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi; [12]DIM - Rheumatology Unit, University of Bari

Objective. Nowadays, rheumatoid arthritis (RA) patients can benefit from several drugs classified as biologic (b) or JAK inhibitors (JAKi). Four JAKi are now available, whose two JAKi, with predominantly JAK1 selectivity (JAK1i), came onto the market in 2020. The aim of this study was to compare the effectiveness among RA patients included in BIOPURE registry on treatment on TNF inhibitors (TNFi) JAK1i, other JAKi (oJAKi), and other mechanisms of action (oMOA) bDMARD.

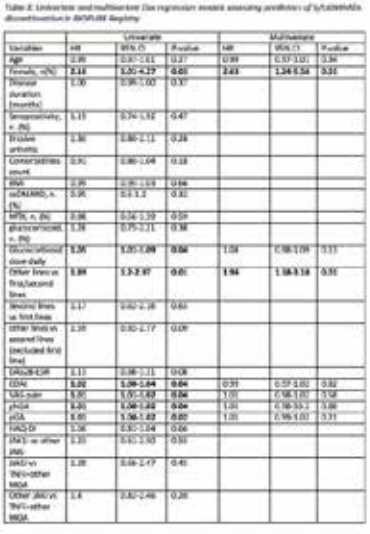
Methods. Data of RA patients, included in BIOPURE registry, who started a new line of treatment with a b/tsDMARD were prospectively collected from October 2020, when JAK1i was first prescribed, to May 2022. Demographics and disease characteristics were evaluated using standard descriptive statistics. Patients were divided in four groups: patients on TNFi therapy, patients on JAK1i (upadacitinib and filgotinib), patients on oJAKi (tofacitinib and baricitinib) and patients on oMOA (abatacept, tocilizumab and sarilumab). The drug survival was evaluated by Kaplan– Meyer analysis. Estimated hazard ratios (HRs) of discontinuing therapy were assessed by multivariate regression models.

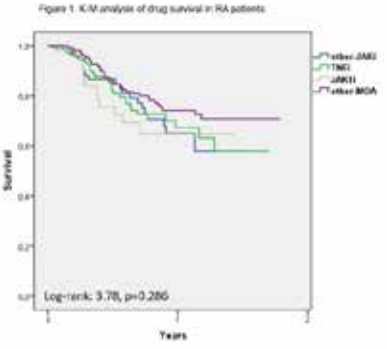
Results. Since October 2020, 402 RA patients started a new line treatment with b/tsDMARDs (116 TNFi, 59 JAK1i, 68 other JAKi and 159 oMOA). Overall cohort characteristics are reported in Table I.

As expected, monotherapy was more used in patients treated with JAK1i (59.3%), oJAKi (61.8%) and oMOA (53.5%) compared to TNFi (28.4%). Patients treated with JAK1i and oJAKi were more likely to be refractory, 52.5% of JAK1i and 60.3% of oJAKi had received prior treatment with ≥2 bDMARDs or other tsDMARDs. Patients treated with JAK1i presented higher disease activity compared to other b/tsDMARD and higher grade of disability at baseline compared to TNFi. Drug survival was similar between the four groups, being 75% for TNFi, 78% for JAK1i, 70.6% for oJAKi and 77.4% for oMOA (log-rank test:3.78, p=0.286) (Figure 1). Multivariate cox regression model showed that predictors of b/tsDMARDs discontinuation were female gender (HR: 2.63, 95% CI: 1.24-5.56, p=0.01) and patients with ≥2 b/tsDMARDs (HR: 1.94, 95% CI 1.18-3.18, p=0.01 (Table II).

Finally, a comparable number of adverse events causing drug discontinuation was observed: 5 (4.3%) in TNFi, 3 (5.1%) in JAK1i, 5 (7.3%) in oJAKi and 7 (4.4%) in oMOA.

Conclusion. Our study highlighted good effectiveness and safety of new and old b/tsDMARDs in Apulian cohort of RA patients included in BIOPURE registry. Of note, despite more than half patients starting JAK1i or oJAKi were multi-failure, they showed a similar drug survival compared to those on TNFi who were predominantly biologic-naïve.





AN ENGINEERED GLOVE TO TEST THE HAND FUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:05:94

Clini P.V., Bruzzone G., Sulli A., Carmisciano L., Vojinovic T., Gotelli E., Cutolo M.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genoa, Italy

Background and Aims. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and progressive inflammatory autoimmune disorder that primarily affects diarthrodial joints and the subchondral bone, causing diffuse joint damage and progressive reduction in joint function. Small joints of hands are usually involved, slowing fine finger movements. The Hand Test System (HTS) is a sensor-engineered glove tested for the evaluation of different aspects of hand function. The aim of this study was to assess the utility of HTS glove in analysing the speed of finger fine movements in RA patients, and to test at two times the correlation with clinical indexes of disease activity and the Health Assessment Questionnaire - Disease Index (HAQ-DI).
Methods. Thirty-three RA patients with stable disease (F/M 31/2, mean age 62 years, disease duration 15 years) performed HTS glove analysis at two different times; the mean time between measurements was 12±7 months. The data glove detects the maximum speed of finger movements and their variations between different measurements, that seems to be an effective parameter of hand disability. The glove test provided three quantitative parameters: touch duration (TD), inter-tapping interval (ITI) and movement rate (MR). These variables were correlated with HAQ-DI, 28-joint Disease Activity Score-C Reactive Protein (DAS28-CRP), Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) acquired at both measurements. Obtained data were analysed with t-test, Pearson's test, scatter plot and linear regression. On the basis of the obtained results, a new composite score, combining HAQ and ITI, was created. The linear regression was used to combine the two independent parameters (the subjective HAQ and the objective ITI) by reducing them to the same order of magnitude and creating a new composite score (HAQ+ITI), along the lines of DAS28-PCR, thus allowing to assess the patient's status as a whole. The different effects of therapies were not considered in the present report.
Results. The correlation between the ITI glove data and the scores of the other disease activity scales was found only moderate (Pearson coefficient =0.3). However, the composite score HAQ+ITI showed a significant correlation with DAS28-CRP (Pearson coefficient =0.8) (p=0.00018), CDAI (Pearson coefficient =0.73) (p=0.0001), SDAI (Pearson coefficient =0.729) (p=0.0001) and HAQ-DI scores (Person coefficient =0.724) (p=0.0001) at both observational times.
Conclusion. The HTS glove seems to represent a new safe and easy tool for evaluating hand articular function by measuring the speed of finger movements in RA patients. The significant correlation between the composite score (HAQ+ITI) and other functional tests, seems to allow a better assessment of the impact of the disease on patient health status, overcoming the limit of the operator-dependent bias.

PO:06:095 – PO:06:111 SESSIONE POSTER 06

ARTRITE REUMATOIDE (2)

FACTORS ASSOCIATED WITH RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS STARTING BIOLOGICAL DISEASES MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (BDMARDS)

PO:06:95

Adami G., Fassio A., Pistillo F., Benini C., Viapiana O., Gatti D., Rossini M.
Rheumatology Unit, University of Verona

Background. Biological DMARDs (bDMARDs) and target syntetic DMARDs (tsDMARDs), have been proven to prevent joint damage and bone erosions. Nevertheless, approximately 15% of rheumatoid arthritis (RA) patients on bDMARDs will progress despite good control of joint inflammation. The objective of our study is to investigate the factors associated with radiological progression of patients treated with bDMARDs and tsDMARDs.

Methods. We retrospectively collected data on RA patients starting bDMARDs or tsDMARDs. The following clinical, radiological and demographic parameters were collected: gender, age, weight, height, Disease Activity Score on 28 joints (DAS28), C-reactive protein (CRP) serum levels, X-ray of hands and feet, disease duration, systemic treatment with conventional and biological therapies including methotrexate, leflunomide, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, tocilizumab, baricitinib, tofacitinib. Presence or development of new erosions was assessed by a skilled rheumatologist at the time of the visit (baseline and 6 months thereafter). To determine the predictors of erosions we employed multivariable logistic regression models. Discriminatory capacity for the prediction of new erosion development was assessed with receiver operating characteristic (ROC) curve, which was based on the logistic regression model.

Results. 578 RA patients starting bDMARDs or tsDMARDs were included in the study.). At baseline 296 (51.2%) had an erosive disease and 344 (59.5%) had seropositive RA. Overall, 46 patients (approximately 10%) had radiographic progression (at least one new erosion) at 12 months of follow-up. The factors independently associated with higher risk of developing new erosions while on bDMARD were: younger age, high disease activity at baseline, not being treated with cDMARDs (aOR 2.068, 95% CI 1.053 to 4.034) and presenting with erosions at baseline (7.820, 95% CI 5.073 to 12.410). In table I are presented the results of the multivariable logistic regression model. In addition, we built a predictive model that can accurately foresee new erosions (AUC 0.846) in patients receiving bDMARDs (Figure 1).

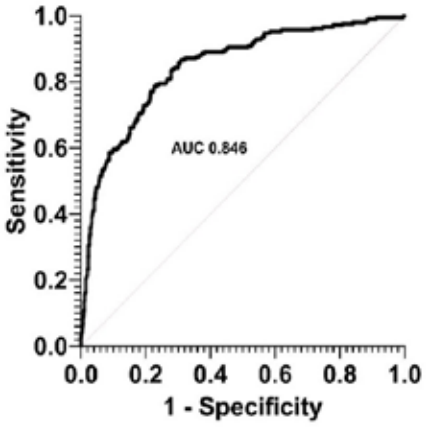
Conclusions. We found that baseline erosive disease, higher disease activity during treatment, younger age, and monotherapy were the factors independently associated with the development of bone erosions. Our study may inform future targeted intervention in RA patients at risk of radiographic progression.

Table 1. Factors associated with development of new erosions in rheumatoid arthritis patients starting bDMARDs and tsDMARDs

Covariates	aOR	95% CI	p value
Age	**0.970**	**0.956 to 0.984**	**<0.001**
Gender: female vs male	1.532	0.916 to 2.530	0.099
Antibodies: Seropositive vs seronegative	0.820	0.560 to 1.203	0.308
MOA: TNFi (REF) vs IL6 inhibitors and rituximab	1.116	0.771 to 1.620	0.563
MOA: TNFi (REF) vs JAK inhibitors	1.285	0.334 to 4.448	0.701
cDMARD: absent vs present	**2.068**	**1.053 to 4.034**	**0.033**
BMI	1.006	0.962 to 1.050	0.802
Erosions at baseline: present vs absent	**7.820**	**5.073 to 12.410**	**<0.001**
DAS28-CRP (per each point increase)	**5.349**	**4.293 to 6.462**	**<0.001**

cDMARD, conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; DAS28-CRP, Disease Activity Score on 28 joints-C-Reactive Protein; BMI, Body Mass Index; MOA, Mechanism Of Action of bDMARD

Figure 1. Receiver Operator Characteristic (ROC) curve for the prediction of development of new erosions during the treatment with bDMARD



FATTORI FAVORENTI LA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON INIBITORI DELLE JANUS CHINASI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: OSSERVAZIONI DA STUDIO DI PRATICA CLINICA, MULTICENTRICO E RETROSPETTIVO

PO:06:96

Bravi E.[1], Becciolini A.[2], Arrigoni E.[1], Plate" I.[1], Di Donato E.[2], Adorni G.[2], Lucchini G.[2], Santilli D.[2], Parisi S.[3], Fusaro E.[3], Ditto M.C.[3], Addimanda O.[4], Reta M.[4], Lo Gullo A.[5], Girelli F.[6], Bernardi S.[6], Larosa M.[7], Camellino D.[7], Bianchi G.[7], Andracco R.[8], Paroli M.[9], Caccavale R.[9], Del Medico P.[10], Ravagnani V.[11], Molica Colella A.B.[12], Franchina V.[12], Molica Colella F.[12], Lumetti F.[13], Sandri G.[14], Salvarani C.[14], Ianniello A.[15], Nucera V.[15], Scolieri P.[16], Bruzzese V.[16], Bezzi A.[17], Volpe A.[18], Marchetta A.[18], Farina A.[19], Ariani A.[2]

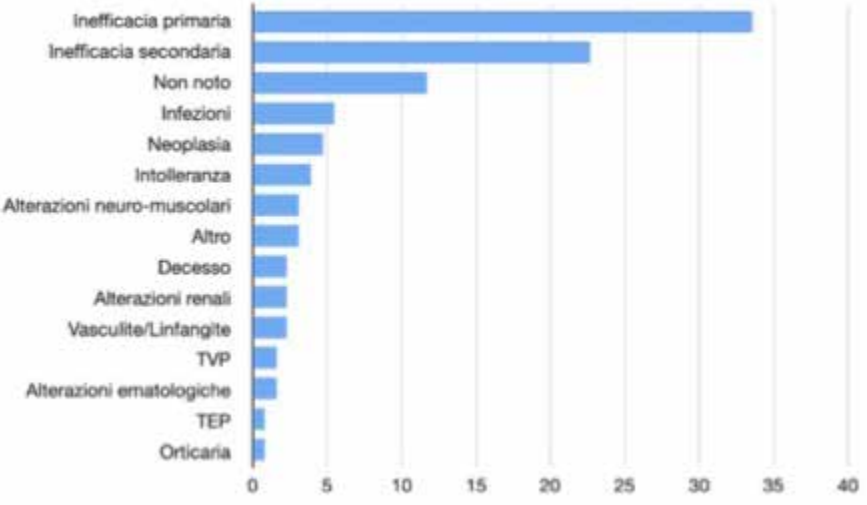
[1]UOS Reumatologia AUSL Piacenza; [2]UO di Reumatologia e medicina Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma; [3]Dipartimento di Reumatologia Azienda Ospedaliera Universitaria Citta della Salute e delle Scienze di Torino; [4]Azienda Unità Locale di Bologna, Policlinico S. Orsola, azienda Universitaria - IRCCS di Bologna; [5]UOD Reumatologia ARNAS Garibaldi di Catania; [6]UO Reumatologia Ospedale GB Morgagni Pierantoni, Forlì; [7]S.C. Reumatologia Dipartimento Specialità Mediche, Azienda sanitaria locale 3 Genova, Arenzano; [8]Medicina Interna Ospedale di Imperia; [9]Dipartimento di Scienze Cliniche, Anestesiologiche, Cardiovascolari Università La Sapienza Roma, Latina; [10]Ambulatorio Reumatologia - Medicina Interna, Ospedale di Civitanova Marche, Macerata-Civitanova; [11]Unita di Allergologia e Immunologia Clinica, ASST Mantova e UOC di Reumatologia APPS di TRENTO, Mantova e Trento, Italy, [12]UO Reumatologia UOC Oncologia Medica UO Medicina interna Azienda Ospedaliera Papardo, Bicocca Milano, Messina; [13]Azienda USL of Modena e Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico di Modena" AUSL, Modena; [14]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena (UNIMORE); [15]Poliambulatorio Specialistico di Reumatologia e Day Hospital multidisciplinare di Area Medica, ASL Novara; [16]UOC Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale Nuovo Regina Margherita Roma, Roma-Regina Margherita, Italy, [17]UO Medicina Interna e Reumatologia Azienda Usl Rimini; [18]Unità Reumatologia IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Verona - Negrar, Verona; [19]Ambulatorio Reumatologia UO Medicina Interna Ospedale A. Murri, Fermo

Scopo del Lavoro. La terapia con inibitori delle Janus Chinasi (JAKi-i) nell'artrite reumaoide rappresenta, ormai, un'opzione di trattamento alternativa ai bDMARDs. Diventa, pertanto, indispensabile configurare la tipologia di pazienti che, sulla base dei dati anamnestici, clinici e laboratoristici rappresentano il gruppo più adatto a tale trattamento, anche in considerazione del vasto numero di bDMARDs attualmente disponibili e della dimostrata complessiva pari efficacia delle varie classi di farmaci.

Attualmente dati di pratica clinica sui JAK-i sono disponibili principalmente per tofacitinib. Lo scopo di questo studio è di descrivere le principali cause di sospensione della terapia con JAKi in soggetti affetti da artrite reumatoide.

Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati analizzati dati di comune pratica clinica derivanti da 18 centri partecipanti. Sono stati arruolati tutti i pazienti con artrite reumatoide afferenti ai centri e che abbiano ricevuto un JAKi tra il gennaio 2018 e maggio 2022. Per ognuno sono stati registrati i seguenti dati: età, sesso, durata di malattia, clinimetria al basale, abitudine tabagica, presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo II, neoplasie e cardiopatia) ed eventuali cause di sospensione del trattamento.

Risultati. Sono stati selezionati 592 pazienti di cui il 21,6% (128/592) hanno sospeso terapia (erano in trattamento con baricitinib, filgotinib, tofacitinib e il upadacitinib rispettivamente il 53,9%, 2,3%, 30,5% e 13,3%). L'età mediana dei pazienti (M:F 26:102) che hanno interrotto il trattamento è 60,5 [IQR 50,0-71,0 anni con una durata mediana di terapia pari a 261 [IQR 150-639 giorni. I soggetti che hanno sospeso la terapia erano anche affetti da ipertensione arteriosa (32%), dislipidemia (24,2%), neoplasia (7,8%), cardiopatia (7%) e diabete (5,5%); il 14,8% era fumatore ed il 58,6% sieropositivo a fattore reumatoide e/o antiCCP. Al basale il DAS28 era 5,23



[IQR 4,57-5,99, la linea di trattamento mediana era 3 [IQR 2-5; cSDMARDs e steroide erano associati rispettivamente nel 43% e 70,3% dei casi.
Le principali cause (Fig. 1) che hanno portato alla sospensione della terapia con JAKi-i sono state: l'inefficacia primaria (33%), l'inefficacia secondaria (24%) e le infezioni (6%). I fattori favorenti la sospensione della terapia con JAKi sono stati: assenza di antiCCP (HR 1,88 IC95% 1,22-2,89; p<0,0001), linea di terapia (HR 1,26 IC95% 1,11-1,42; p=0,0003), trattamento steroideo (HR 12,28 IC95% 1,40-3,71; p=0,0009).

Conclusioni. Nella pratica cinica, il tasso di mantenimento con jak-i, sembra favorito dall'utilizzo di tali farmaci in prima e/o seconda linea e nei pazienti con artrite reumatoide sieropositiva.
Tali farmaci sembrano, inoltre, ben tollerati in pazienti anche con comorbidità severe come il diabete, cardiopatie e neoplasie concomitanti; inoltre, gli eventi avversi da tromboembolismo venoso hanno una bassa prevalenza. Sono necessari ulteriori dati onde differenziare i profili di sicurezza di ognuno di questi farmaci nell'ambito di tali sottogruppi di pazienti.

CARATTERIZZAZIONE CLINICA E ISTOLOGICA DEL DOLORE RESIDUO NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE.

PO:06:97

Perniola S.[1], Calabretta M.[2], Gessi M.[3], Petricca L.[4], Gigante M.R.[4], Bruno D.[5], Capacci A.[4], Di Mario C.[6], Tolusso B.[6], Alivernini S.[7], Gremese E.[8]

[1]UOSD Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Dipartimento di Medicina - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]UOC Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [5]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [6]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [7]UOC Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [8]UOSD Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. L'Artrite Reumatoide (AR) è una patologia cronica che si accompagna ad un elevato grado di disabilità e dolore. Il target terapeutico è rappresentato dallo stato di remissione ma, anche quando è raggiunto, è possibile che il sintomo dolore persista. Scopo di questo studio è stato quello di (i) caratterizzare la dimensione del dolore e la sua percezione e (ii) valutare il possibile impatto della sinovite residua sulle componenti del dolore in pazienti con AR in remissione.

Materiali e Metodi. Centoventisette pazienti affetti da AR (criteri 2010 ACR/EULAR), di cui 68 in remissione clinica e ultrasonografica sostenuta (REM-AR) e 29 in alta attività di malattia DAS28-PCR (HDA-AR) sono stati arruolati nello studio. Trenta pazienti affetti da fibromialgia (criteri 2016 ACR) sono stati arruolati come gruppo controllo (FIBRO). All'ingresso nello studio, per ciascun paziente sono state raccolte le caratteristiche demografiche, cliniche e ultrasonografiche e per ogni paziente è stata effetuata una valutazione della dimensione del dolore secondo GHQ, VAS-dolore, FACIT, EQ-5D-5L, SF-36. I pazienti affetti da AR sono stati sottoposti alla biopsia mini-invasiva eco-guidata della membrana sinoviale del ginocchio al fine di valutare il grado di sinovite secondo lo score di Krenn (KSS).

Risultati. Considerando il gruppo AR, lo stato di infiammazione articolare è emerso direttamente correlato con la qualità della vita e con il grado di disabilità, come dimostrato dalla correlazione inversa tra EQ-5D-5L e FACIT e DAS28-PCR ($R2=-0,507$, $p<0,0001$; $R2=-0,506$, $p<0,0001$ rispettivamente). Inoltre, considerando la sfera psichica del dolore, lo score GHQ totale ($R2=0,407$; $p<0,0001$) e la scala VAS-dolore ($R2=0,402$, $p<0,0001$) sono invece risultati direttamente correlati al DAS28-PCR nei pazienti con AR. Ponendo come cut-off il valore di GHQ pari a 23 (≥24 il soggetto necessita di valutazione psichiatrica), un punteggio superiore è stato riscontrato nel 26% dei pazienti REM-AR rispetto al 52% ($p=0.004$) e al 77% ($p<0.0001$) nei gruppi HDA-AR e FIBRO rispettivamente mentre considerando la VAS-dolore i pazienti REM-AR presentavano valori inferiori (20) rispetto a HDA-AR (50; $p<0,0333$) e FIBRO (70; $p<0,0001$), suggerendo quanto la patologia sottostante possa influenzale il benessere psicologico e la percezione del dolore. Ulteriore conferma si è avuta con il questionario SF-36 nei suoi diversi domini: i paziente REM-AR erano quelli con punteggi più elevati rispetto ai pazienti HDA-AR e FIBRO. Infine, considerando il grado di sinovite, la presenza di una sinovite subclinica (KSS≥2) in pazienti REM-AR (50%) non era associata ad un maggior punteggio del dolore valutato con VAS-dolore, suggerendo la possibile natura non-infiammatoria del dolore residuo.

Conclusioni. La remissione in AR si associa ad uno stato generale psico-fisico migliore rispetto ai pazienti in HDA ma con la persistenza di un certo grado di dolore residuo, indipendentemente dal grado di sinovite subclinica. Emerge che la natura del dolore nei pazienti in remissione è differente rispetto ad altre condizioni (HDA o fibromialgia), suggerendo meccanismi biologici sottostanti diversi.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI BARICITINIB NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE CON RISPOSTA INADEGUATA AI BDMARD: RISULTATI DELLO STUDIO RA-BEYOND FINO A 6.9 ANNI DI TRATTAMENTO

PO:06:98

Caporali R.[1], Aletaha D.[2], Sanmartí R.[3], Takeuchi T.[4], Mo D.[5], Haladyj E.[5], Zaremba-Pechmann L.[6], Taylor P.C.[7], Cazzanti F.[8]

[1]Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, Università degli Studi di Milano; [2]Dep. of Medicine III, Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Austria; [3]Rheumatology Dep., Hospital Clínic de Barcelona and IDIBAPS, Barcelona, Spain; [4]Division of Rheumatology, Dep. of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [6]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Germany; [7]Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, [8]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Baricitinib (BARI), un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi 1/2, è approvato per il trattamento degli adulti con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave. BARI si è dimostrato efficace nei pazienti (pts) con risposta inadeguata ai farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD-IR) nello studio RA-BEACON. L'efficacia di BARI è stata valutata fino a 3 anni di trattamento in uno studio di estensione a lungo termine (LTE), RA-BEYOND.
Determinare l'efficacia a lungo termine di BARI 4mg e 2mg nei pts bDMARD-IR nello studio RA-BEYOND.

Metodi. Nello studio RA-BEACON, i pts sono stati randomizzati 1:1:1 a BARI 4mg, 2mg, o PBO. I pazienti che completavano la sett. 24 potevano entrare in trattamento con BARI 4 o 2mg nello studio RA-BEYOND fino a 360 sett. (6.9 anni). I dati della LTE sono stati analizzati in base al trattamento assegnato nello studio RA-BEACON, come valutato fino al tempo della riduzione della dose (se applicabile), dell'interruzione o del completamento dello studio, quale si verificasse per primo.
I tassi di risposta (RR) per l'efficacia sono stati valutati come le percentuali di pts con dati osservati fino alla sett. 360 per low-disease activity (LDA) (SDAI ≤11, DAS28-hsCRP ≤3.2, CDAI ≤10), remissione (REM) (SDAI ≤3.3, DAS28-hsCRP <2.6, CDAI ≤2.8, Boolean), e funzionalità fisica (HAQ-DI ≤0.5). Non sono stati effettuati confronti statistici formali.

Risultati. 156, 152, e 140 pts sono entrati nella LTE (rispettivamente per 4mg, 2mg e PBO). I pts nei gruppi BARI 4 e 2mg avevano una LDA e REM più elevate rispetto a PBO all'ingresso nella LTE (sett. 24) (Tabella 1). I pts trattati con PBO hanno raggiunto un RR analogo a quello del gruppo BARI 4mg dalla sett. 48 (24 sett. dopo il passaggio a BARI 4 mg) e fino alla sett. 360. Dei pts arruolati nello studio RA-BEYOND, circa il 50% del gruppo BARI 4mg, il 65% del gruppo 2mg e il 61% del gruppo PBO sono rimasti attivi alla sett. 156; rispettivamente il 17%, 26% e 26% alla sett. 360. I RR per SDAI LDA erano 47%/70% e 61%/74%, rispettivamente per i pts trattati con BARI 4mg e 2mg, alla sett. 156 (3 anni)/360 (6.9 anni); i RR per SDAI REM erano 15%/26% e 26%/26%, rispettivamente per BARI 4mg e 2mg, alla sett. 156/360 (Tabella I). SDAI e CDAI hanno avuto un RR simile. I RR per DAS-28CRP erano simili a quelli per SDAI e CDAI, mentre i RR per REM erano il doppio rispetto a quelli per SDAI e CDAI. Il RR per HAQ-DI≤0.5 era 15%/26% (BARI 4mg), 21%/15% (BARI 2mg), e 9%/3% (PBO) a 3/6.9 anni.

Conclusioni. BARI ha mantenuto l'efficacia e la funzionalità fisica normativa in una popolazione bDMARD-IR fino a 6.9 anni (360 sett.).

Riprodotto con permesso di EULAR 2022.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella 1: Risultati d efficacia nello studio RA-BEYOND

Tempo[a]	N/n (%)	LDA			REM				
		SDAI	CDAI	DAS-28 CRP	SDAI	CDAI	DAS-28 CRP	Boolean	HAQ-DI ≤0.5
Sett. 24	PBO[b]	135/31 (23.0)	138/32 (23.2)	135/31 (23.0)	135/6 (4.4)	138/8 (5.8)	135/14 (10.4)	135/3 (2.2)	139/6 (4.3)
	BARI 2 mg	148/42 (28.4)	152/43 (28.3)	148/38 (25.7)	148/10 (6.8)	152/10 (6.6)	148/22 (14.9)	148/9 (6.1)	152/17 (11.2)
	BARI 4 mg	150/57 (38.0)	156/60 (38.5)	150/60 (40.0)	150/14 (9.3)	156/17 (10.9)	150/37 (24.7)	150/11 (7.3)	156/17 (10.9)
Sett. 48	PBO	128/59 (46.1)	129/58 (45.0)	128/58 (45.3)	128/14 (10.9)	129/15 (11.6)	128/31 (24.2)	128/5 (3.9)	130/6 (4.6)
	BARI 2 mg	139/54 (38.8)	140/56 (40.0)	139/53 (38.1)	139/13 (9.4)	140/14 (10.0)	139/30 (21.6)	139/11 (7.9)	140/16 (11.4)
	BARI 4 mg	147/70 (47.6)	149/71 (47.7)	147/68 (46.3)	147/22 (15.0)	149/19 (12.8)	147/49 (33.3)	147/14 (9.5)	149/19 (12.8)
Sett. 156	PBO	84/47 (56.0)	85/47 (55.3)	84/45 (53.6)	84/15 (17.9)	85/14 (16.5)	84/33 (39.3)	84/9 (10.7)	85/8 (9.4)
	BARI 2 mg	98/60 (61.2)	99/60 (60.6)	98/58 (59.2)	98/25 (25.5)	99/27 (27.3)	98/43 (43.9)	98/13 (13.3)	99/21 (21.2)
	BARI 4 mg	76/36 (47.4)	78/35 (44.9)	76/37 (48.7)	76/11 (14.5)	78/13 (16.7)	76/25 (32.9)	76/9 (11.8)	78/12 (15.4)
Sett. 360	PBO	33/26 (78.8)	35/25 (71.4)	34/27 (79.4)	33/8 (24.2)	35/9 (25.7)	34/17 (50.0)	34/6 (17.6)	36/1 (2.8)
	BARI 2 mg	38/28 (73.7)	38/28 (73.7)	38/27 (71.1)	38/10 (26.3)	38/8 (21.1)	38/20 (52.6)	38/5 (13.2)	39/6 (15.4)
	BARI 4 mg	27/19 (70.4)	27/20 (74.1)	27/20 (74.1)	27/7 (25.9)	27/7 (25.9)	27/15 (55.6)	27/4 (14.8)	27/7 (25.9)

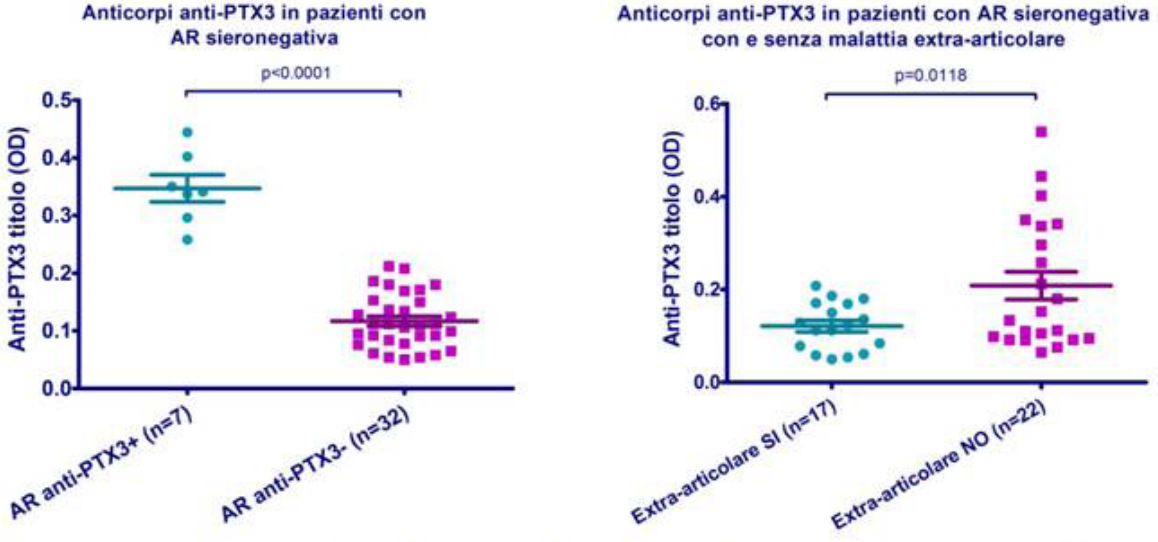
N: Numero di pts con dati osservati; n: Numero di pazienti con risposta.
[a]Numero di sett. dalla randomizzazione. [b]Gruppi di trattamento come assegnato alla randomizzazione.

IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE CLINICA DI ANTICORPI ANTI-PENTRAXINA 3 NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA

PO:06:99

Salvato M., Giollo A., Ghirardello A., Calligaro A., Botsios K., Zen M., Gatto M., Priori R., Doria A.
UOC Reumatologia, AOUI Padova

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) sieronegativa è frequente ma scarsamente caratterizzata dal punto di vista bioumorale, nonostante il burden di malattia sia sovrapponibile alla AR sieropositiva. Pertanto, c'è necessità di identificare marcatori anticorpali della AR sieronegativa. In questo senso, gli anticorpi IgG anti-pentraxina 3 (PTX3) sono stati recentemente identificati in individui affetti da malattie reumatiche, ma non nei controlli non affetti. Lo scopo di questo lavoro è stato misurare i livelli degli anticorpi IgG anti-PTX3 nel siero dei pazienti con AR sieronegativa e correlare la loro presenza alle caratteristiche di malattia.
Metodi. In questo studio pilota esplorativo condotto in un singolo centro, abbiamo reclutato pazienti con diagnosi di AR conclamata secondo i criteri ACR/EULAR 2010. Il principale criterio di esclusione era la presenza del fattore reumatoide o degli anticorpi anti-CCP. Inoltre, un reumatologo esperto ha riconfermato la diagnosi di AR ed escluso i pazienti con più probabile diagnosi alternativa (es. artrite psoriasica o spondiloartrite). Gli anticorpi IgG anti-PTX3 sono stati determinati con metodica ELISA standardizzata, utilizzando come antigene la proteina PTX3 ricombinante umana, e precedentemente validata in una più vasta popolazione di pazienti con connettivopatie che includeva anche pazienti con AR. Il titolo degli anticorpi IgG anti-PTX3 è stato espresso come optical density (OD) a 405 nm. Il cut-off di positività è stato identificato precedentemente al valore di 0.234 (sensibilità 46.2% e specificità 92.8%).
Risultati. Abbiamo reclutato 43 pazienti, di cui 39 hanno costituito la popolazione di studio dopo applicazione dei criteri di esclusione. In 7/39 (18%) pazienti con AR sieronegativa è stato possibile evidenziare un titolo di anticorpi IgG anti-PTX3 superiore al cut-off prestabilito (titolo medio OD: 0.34 (0.06) nelle AR anti-PTX3+ vs 0.12 (0.05) nelle AR anti-PTX3-; p<0.001). Il titolo degli anticorpi IgG anti-PTX3 non correlava con età, durata di malattia, o la dose dei glucocorticoidi, né con i reattanti di fase acuta. Non c'erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda gli indici clinimetrici, la fatigue, la disabilità, la durata della AR, le terapie pregresse. Tuttavia, nessun paziente (0/7) con AR anti-PTX3+ aveva sviluppato manifestazioni extra-articolari di AR, mentre esse erano state presenti in 17/31 (55%) pazienti con AR anti-PTX3-; in particolare nelle AR anti-PTX3+ erano assenti la vasculite, i noduli reumatoidi, l'osteoporosi e l'interstiziopatia polmonare AR-correlata.
Conclusioni. Questi dati preliminari mostrano che il 18% dei pazienti con AR sieronegativa hanno un titolo rilevabile di anticorpi IgG anti-PTX3. Data l'assenza di manifestazioni extra-articolari di malattia nelle AR anti-PTX3+, la presenza di questi anticorpi potrebbe avere un significato prognostico favorevole. Questi risultati sono coerenti con i precedenti ottenuti nel lupus e nelle vasculiti.



I dati sono rappresentati come media (barra lunga orizzontale) ed errore standard della media (barre corte orizzontali). Test t per dati non appaiati con correzione di Welch. PTX3, pentraxina-3.

L'INTERESSAMENTO TENDINEO ISOLATO IN PAZIENTI ANTI-CCP POSITIVI È ASSOCIATO A UNA PROGNOSI MIGLIORE: RISULTATI ECOGRAFICI DI UNA CLINICA DI ARTRITE ALL'ESORDIO

PO:06:100

Testoni S. [1], Salvarani C. [1], Macchioni P. [2]
[1]UOC Reumatologia, AOU Policlinico di Modena, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;
[2]UOC Reumatologia, IRCCS Santa Maria Nuova Reggio Emilia

Scopo del Lavoro. Negli ultimi anni è stato dimostrato il ruolo dell'infiammazione tendinea nello sviluppo successivo della sinovite articolare con conseguente evoluzione verso una artrite reumatoide (AR) in pazienti affetti da artralgie infiammatorie. La tenosinovite dei tendini flessori delle dita e dell'estensore ulnare del carpo è una classica manifestazione precoce della AR. Fine del nostro studio è di valutare l'evoluzione clinica e radiologica in pazienti con artrite iniziale e positività degli anticorpi anti peptidi citrullinati (anti-CCP) che presentavano all'esame ecografico (US) un esclusivo coinvolgimento infiammatorio tendineo.
Materiali e Metodi. Tra i pazienti afferenti alla nostra clinica dell'artrite all'esordio, dal 1 Febbraio 2018 al 1 Febbraio 2021 sono stati arruolati 18 pazienti consecutivi con solo impegno tendineo ecografico (Gruppo 1); mentre 28 pazienti consecutivi con sinovite ecografica sono stati inclusi nel gruppo di controllo (Gruppo 2). I criteri di inclusione erano quelli American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) e positività agli anti-CCP. I criteri di esclusione erano: durata di malattia superiore a 6 mesi, presenza di erosioni radiografiche, pregressa terapia con steroidi e/o disease-modifying agents (DMARDs) all'inizio dello studio, artriti reattive o secondarie a connettiviti. I pazienti sono stati valutati tutti dal punto di vista clinico, laboratoristico, ecografico e radiografico all'inizio dello studio (T0) e dopo 12 mesi (T12).
Risultati. Al T0, 18 pazienti (Gruppo1) con evidenza di articolazioni dolenti e tumefatte all'esame obiettivo, in associazione a rigidità mattutina, non presentavano sinovite all'US, ma solo un impegno tendineo isolato (più frequentemente a livello metacarpofalangeo, 15 pazienti). I pazienti del Gruppo 2 presentavano al T0 caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche sovrapponibili al Gruppo 1, ad eccezione di livelli di proteina C reattiva (PCR) più elevati. Al T12, tra i pazienti del Gruppo 1, 7 erano in remissione senza trattamento, 8 avevano sviluppato sinovite, trattata con Metotressato a dose settimanale standard con buona risposta, 2 avevano sviluppato erosioni radiografiche. Al T12 il Gruppo 2 aveva caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle del Gruppo 1, ma aveva valori di PCR più elevati (p=0.038), maggiore sviluppo di erosioni e un maggior rischio di fare terapia di fondo con DMARDs sintetici o biologici (Odds Ratio 11.96, p=0.000).
Conclusioni. I pazienti con caratteristiche cliniche di AR all'esordio e associata positività degli anti-CCP possono presentare aspetti ecografici di coinvolgimento infiammatorio esclusivamente tendineo. Questo sottogruppo di pazienti sembra avere una prognosi migliore con minore necessità di impiego di farmaci di fondo per il controllo della malattia articolare.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, ecografiche (interessamento tendineo), bioumorali e cliniche all'inizio dello studio.

	Gruppo 1	Gruppo 2	p value
Totale	18 (100%)	28 (100%)	\
Età (anni)	51.5±14.5	59.11±16.53	\
Maschi/Femmine	3/15 (17%/83 %)	6/22 (21%/79%)	\
Durata di malattia (settimane)	13±12.219	15.39±7.73	\
Flessori del polso	5 (27.8%)	\	\
Destra	5 (27.8%)		
Sinistra	4 (22.2%)		
Bilaterali	4 (22.2%)		
Estensori del polso	8 (44,4%)	\	\
Destra	5 (27.8%)		
Sinistra	7 (38.9%)		
Bilaterali	4 (22.2%)		
Estensori delle dita	15 (83.3%)	\	\
Esami bioumorali			
VES (mm/h)	20.7±19	38.8±22.4	0.118
PCR (mg/dl)	0.7±1.1	1.8±2.17	**0.007**
HAQ	0.8±0.6	0.90±0.69	0.450
DAS28	4.3±0.8	4.64±1.54	0.345
I dati sono riportati come numero (%) o media±SD			

Tabella 2. Caratteristiche cliniche, bioumorali e strumentali dopo 12 mesi.

	Gruppo 1	Gruppo 2	p value	Odds Ratio
VES (mm/h)	17.34±12.25	18.5±14.07	0.784	\
PCR (mg/dl)	0.24±0.21	0.54±0.7	**0.038**	\
TJ	3.44±6.27	2.14±2.73	0.338	\
SJ	0.94±2.15	1.14±1.69	0.729	\
GH	25.28±28.38	30.04±25.45	0.557	\
HAQ	0.44±0.6	0.49±0.42	0.779	\
DAS28	2.96±1.34	2.94±1.15	0.960	\
DAS remissione	7 (38.9%)	10 (36%)	\	\
Sviluppo di sinovite articolare	8 (44,4%)	28 (100%)	\	\
Persistente tendinite o tenosinovite	2 (11%)	\	\	\
Sviluppo di erosioni radiologiche	2 (11%)	9 (32.1%)	0.103	3.79 (IC 0.71;20.14)
FANS, PDN, MTX	9 (50%)	25 (89.3%)	**0.003**	\
DMARDs sintetici o biologici	5 (27.8%)	23 (82.1%)	**0.000**	**11.96 (IC 2.9;49.18)**
I dati sono riportati come numero (%) o media±SD				

Legenda

VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; HAQ Health Assessment Questionnaire; DAS: Disease Activity Score; SD: deviazione standard; TJ: tender joints; SW: swollen joints; GH: Global Health, FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; PDN: prednisone; MTX: Metotressato; DMARDs: disease modifyng anti-Rheumatic drugs; IC: intervallo di confidenza.

VALUTAZIONE DEI PARAMETRI DI DENSITÀ MINERALE OSSEA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE: COME LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI, METHOTREXATE E BDMARDS INFLUISCONO SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA, T-SCORE, E TRABECULAR BONE SCORE.

PO:06:102

Altomare A., Rotondo C., Cici D., Trotta A., Corrado A., Cantatore F.P.
U.O.C Reumatologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Riuniti Foggia

Scopo del Lavoro. L'osteoporosi (OP) è una complicanza frequente dell'Artrite Reumatoide (AR), dovuta all'uso prolungato di glucocorticoidi (GC) o all'attivazione del pattern proinfiammatorio TNFα-mediato con attivazione degli osteoclasti e del riassorbimento osseo. Lo scopo del lavoro è quello di valutare l'azione dei GC, Methotrexate (MTX) e bDMARDs sui paramentri di densità minerale ossea.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 66 pazienti con AR. Al baseline e dopo 18 mesi di trattamento con GC, MTX e bDMARDs sono stati valutati il Bone Mineral Density (BMD) di femore e colonna lombare (L1-L4), T-score di femore e L1-L4, Trabecular Bone Score (TBS) e TBS T-score. Il confronto tra i diversi gruppi di pazienti è stato eseguito tramite ANOVA. Sono stati ritenuti significativi valori di P-value <0,05.
Risultati. Al baseline il 66% dei pazienti erano femmine, il 44% erano maschi, con una età media di 62.2 (±8.4) anni e con una durata media di malattia di 17.8 (±11.2) anni. Il 76% dei pazienti era Fattore Reumatoide (FR) positivo, il 24% FR negativo; Il 71% era ACPA positivo e il 29% ACPA negativo, il DAS-28 medio era 3.67 (±1.34), L1-L4 BMD medio era 0.930 (±0.175) g/cm3, il BMD femore medio era 0.705 (±0.102) g/cm^3, T-score L1-L4 medio era -1.11 (±1.54), T-Score femore medio era -1.17 (±1.02), TBS medio era 1.239 (±0.132) e il TBS T-score medio era -2.36 (± 1.42). Tra i soggetti in studio, il 24,4% era affetto da OP, il 74.6% era in terapia con GC, il 57.8% con MTX e il 16.6% era in trattamento per OP con bisfosfonato o Teriparatide o Denosumab. Al T0, il 51.6% dei pazienti ha iniziato la terapia con TNFi, il 3.1% con anti IL-6, il 9.3% con anti-CTLA4 e il 23.4% con JAKi. Dall'ANOVA, I pazienti che al baseline erano in terapia con MTX avevano valori medi di BMD L1-L4 e T-score L1-L4 più alti di quelli non in terapia con MTX, rispettivamente 0.985 (±0.184) g/cm^3 vs 0.866 (±0.144) g/cm^3 ($p<0.05$) and -0.73 (±1.70) vs - 1.62 (±1.13) ($p<0.05$). Dopo 18 mesi, i pazienti trattati con MTX avevano il valore medio di T-score L1-L4 più alto di quelli non trattati con MTX, rispettivamente -0.48 (± 1.68) vs - 1.68 (±1.18) ($p<0.05$). La percentuale di variazione del BMD, T-score, TBS and TBS T-score tra il baseline e a 18 mesi non era significativa; Inoltre, è stato osservato un trend positivo nella variazione percentuale della BMD lombare e femorale nei pazienti trattati con JAKi (2.89%), e nella variazione percentuale del TBS nei pazienti trattati con TNFi (2.98%).
Conclusioni. In questo studio è stata confermata l'alta prevalenza di OP nei pazienti con AR. La terapia con MTX sembra prevenire il riassorbimento osseo, ma non migliora i paramentri di densità minerale ossea. Inoltre, è stato osservato un trend positivo nelle variazioni percentuali della BMD dei pazienti in terapia con JAKi e delle variazioni percentuali del TBS nei pazienti in terapia con TNFi, sebbene questi dati non siano statisticamente significativi a causa della bassa numerosità del campione.

TASSO DI MANTENIMENTO ED EFFICACIA DELLO SWITCH MULTIPLO DA ADALIMUMAB ORIGINATOR AD ADALIMUMAB BIOSIMILARE ABP501 E SB5: STUDIO REAL LIFE

PO:06:103

Parisi S*[4], Becciolini A.[5], Ditto M.C.[4], Ariani A.[5], Ianniello A.[1], Priora M.[2], Paroli M.[3], Realmuto C.[4], Peroni C.L.[4], Fusaro E.[4]

[1]Azienda Sanitaria Locale Novara, Rheumatology Unit, Novara, Italy, Novara; [2]Department of General and Specialist Medicine, Rheumatology Unit, Mondovì, Italy, [3]Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Latina; [4]Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, SC Reumatologia, Torino; [5]Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Department of Medicine, Internal Medicine and Rheumatology Unit, Parma

Scopo del Lavoro. I biosimilari antiTNF-α (bsBIO) sono ormai ampiamente disponibili e utilizzati per il trattamento dei reumatismi infiammatori. Ci sono molti dati sul mantenimento dell'efficacia clinica dopo il passaggio da originator (oBIO) a bsBIO. Tuttavia, mancano dati sullo switch tra bsBIO. L'evidenza attuale sulla sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità dello switch multiplo da un bsBIO a un altro proviene da un numero limitato di studi randomizzati controllati e studi di real life. Lo scopo del nostro lavoro è stato di valutare l'andamento dell'attività della malattia dopo lo switch multiplo da ADA originator (oADA) ai suoi biosimilari (bsADA; ABP 501 e successivamente SB5) in una coorte di pazienti affetti da reumatismi infiammatori.

Materiali e Metodi. In questo studio abbiamo selezionato pazienti con diagnosi di artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA). I pazienti erano stati precedentemente trattati con oADA e passati a bsADA (prima ABP 501 e poi SB5). Abbiamo registrato le caratteristiche demografiche (età, sesso e tempo dalla diagnosi) e valutato le seguenti misure di attività della malattia: DAS28, DAPSA, BASDAI e HAQ. Nel periodo di osservazione (visite 0, 12, 24 e 36 mesi) sono stati misurati anche il fattore reumatoide (FR), gli anticorpi anti-citrullina (ACPA), la proteina C-reattiva (PCR) e l'HLAB27. L'attività della malattia è stata valutata durante l'anno precedente l'introduzione del bsADA, e poi valutata nei 36 mesi successivi durante il primo e il secondo trattamento con bsADA.

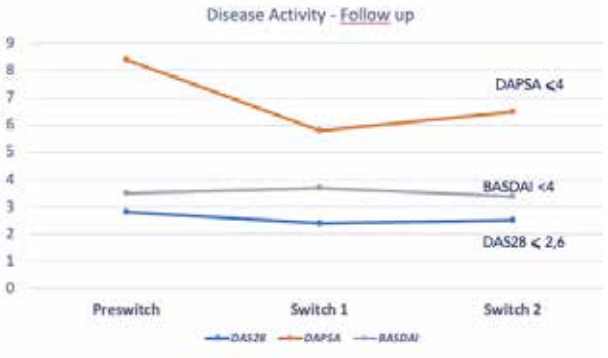
Risultati. Tutti i pazienti arruolati hanno subito un primo switch della durata di un anno e poi un secondo switch con un follow up anch'esso di un anno. Il tasso di mantenimento è stato calcolato utilizzando il metodo Kaplan-Meier e sono stati sviluppati modelli di rischio proporzionale di Cox per esaminare i predittori dell'interruzione di bsADA. Sono stati inclusi 127 pazienti (41 AR, 52 AP e 34 SA), di età compresa tra 61,7±12,4 anni e con una durata di trattamento di ADA di 4,1±3,4 anni (Tab. I). Il tasso di mantenimento a 1 anno per ABP501 è stato rispettivamente dell'84,4%, 78% e 76% nei pazienti con SA, AR e AP. Il tasso di mantenimento a 1 anno per SB5 è stato rispettivamente dell'82,1%, 78,7% e 77,5% nei pazienti con SA, AR e AP. L'attività della malattia, misurata da DAS28, DAPSA e BASDAI è rimasta stabile nei 3 anni (Fig. 1). La comorbidità (HR: 3,04, p<0,001) e l'HAQ al basale (HR: 2,12, p=0,001) hanno aumentato significativamente il rischio di interruzione di ADA, mentre la precedente durata di ADA era positivamente associata al tasso di mantenimento di bsADA (HR: 0,83, p=0,0024). Il 27,4% dei pazienti ha lasciato lo studio a causa dell'interruzione del bsADA, il 76,5% ha interrotto per inefficacia e il 23,5% per eventi avversi.

Conclusioni. Non è emersa alcuna differenza in termini di efficacia tra oADA e bsADA. Questo studio di real life conferma il comparabile profilo di efficacia e sicurezza nel multiswitch tra bsADA con un tasso di mantenimento a lungo termine nei pazienti con reumatismi infiammatori.

Caratteristiche	Totale N=127	AR N=41	AP N=52	SA N=34
Donne (%)	83 (65.4)	34 (83.5)	25 (56)	8 (24)
Età (aa)	61.7±12.78	60.5±12.64	61.55±11.6	56.3±10.71
Durata Malattia (anni)	15.86±9.49	17.23±10.64	13.75±6.57	14.92±9.63
Comorbidità, (%)	17,8 (14)	5,7 (14)	9,8 (19)	2 (6)
ACPAs, n (%)	-	25 (63.3)	-	-
FRs, n (%)		24 (62.5)		
HLAB27+, n (%)	-	-	29 (13)	17 (50)
PCR (mg/L)	1.45±2.27	2.31±1.90	0.42±0.27	1.36±1.91
DAS 28	-	2.45±0.75		
DAPSA	-		3.85±2.69	
BASDAI	-			1.58±1.38
HAQ	0.73±0.57	0.72±0.55	0.73±0.52	0.76±0.69
Prednisone, n (%)	91 (36.6)	56 (47)	23 (29)	12 (14)
Terapia Combinata				
Durata oADA (mesi)	49.76±40.75	56.43±41.27	25.00±13.67	40.08±37.78
Durata ABP501 (mesi)	12.42±2.41	12.77±2.34	12.82±1.49	12.49±2.95
Durata SB501 (mesi)	11.92±1.41	12.47±1.74	12.72±1.49	12.41±1.95

Table 1. Caratteristiche al basale dei pazienti affetti da AR, AP e SA
I dati sono riportati come media ± deviazione standard o frequenza (numero and %) ACPA = Anti-citrullinated protein antibody; SA = Spondilite Anchilosante; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI = body mass index; PCR = proteina C reattiva; DAS28 = Disease Activity Score 28; DAPSA = Disease Activity in Psoriatic Arthritis; HAQ = Health Assessment Questionnaire; HLAB27; Human leukocyte antigen B27; AP = Artrite Psoriasica; AR = Artrite Reumatoide; FR = Fattore Reumatoide; ABP501 (Adalimumab biosimilar), SB501 (Adalimumab biosimilar)

FIG.1



RETENTION RATE DI ETANERCEPT E ADALIMUMAB IN PRIMA LINEA E DOPO NON MEDICAL SWITCHING IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: CONFRONTO TRA ORGINATOR E BIOSIMILARI. STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO.

PO:06:104

Erroi F., Rotondo C., Maruotti N., Altomare A., Rella V., Stefania S., Trotta A., Cantatore F.P., Corrado A.
UOC Reumatologia Universitaria - Policlinico Riuniti di Foggia

Scopo del Lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica a carattere sistemico ed a patogenesi autoimmune che colpisce le articolazioni provviste di membrana sinoviale. È più frequente nel sesso femminile con esordio comunemente tra i 30 e i 50 anni ed ha una prevalenza nella popolazione generale che varia tra lo 0,5 e l'1%. Lo studio dei processi molecolari responsabili della clinica di questa patologia ha fatto sì che venissero messi a punto nei primi anni 2000 farmaci biotecnologici che hanno come bersaglio citochine pro-infiammatorie, diverse a seconda del meccanismo d'azione del principio attivo considerato. Questi farmaci hanno rappresentato una svolta nel trattamento dell'AR così come di altre patologie immunomediate; all'uscita dei cosiddetti 'originator' ha fatto seguito, negli ultimi anni, lo sviluppo dei 'biosimilari', definiti dall'agenzia europea del farmaco (EMA) come farmaci altamente simili ad altri agenti biologici già in commercio in termini di caratteristiche cliniche, attività biologica, sicurezza ed efficacia. Adalimumab (ADA) e Etanercept (ETA) appartengono alla classe degli anti TNF alfa e rappresentano una valida opzione terapeutica per i pazienti con AR; allo scadere del brevetto sono stati commercializzati diversi biosimilari.
Lo scopo del nostro studio è valutare eventuali differenze della retention rate tra originators e biosimilari di ADA ed ETA, in prima linea e dopo non medical switching (NMS), in pazienti con AR, analizzando inoltre le percentuali di occorrenza di sospensione per inefficacia ed eventi avversi.

Metodi. Sono stati arruolati 50 pazienti con diagnosi di AR (F: 80%; età media di 61,8±12 anni, BMI 26,6±4,7). L'attività di malattia al basale era 3,9±0,7.
Risultati. La retention rate di ETA e ADA originators è rispettivamente di 581±38 settimane e 641±56 settimane. Le retention rate di ETA biosimilare e ADA biosimilare, in prima linea, è rispettivamente di 149, ±29 settimane e 12,7±6 settimane (p=0,02).
Dopo NMS la retention rate di ETA biosimilare e ADA biosimilare è rispettivamente di 102,4±17 settimane e 92,9±9,8 settimane.
La sospensione per eventi avversi è stata registrata nel 20% dei pazienti con ETA originator, nel 33% dei pazienti in trattamento con ETA biosimilare e nel 10% dei pazienti in trattamento con ADA biosimilare.
La sospensione per inefficacia si è verificata nel 36% dei pazienti in trattamento con ETA originator, nel 37% dei pazienti in trattamento con ADA originator, nel 33% dei pazienti in trattamento con ETA biosimilare e nel 43 % dei pazienti in trattamento con ADA biosimilare.
Conclusioni. La retention rate degli originators nei pazienti con AR è stata superiore rispetto a quella dei biosimilari, soprattutto per quanto riguarda l'ADA in prima linea. Il profilo di tollerabilità è molto alto per l'ADA originator e buono per ETA sia originator che biosimilare. Sovrapponibile è il profilo di efficacia sia per gli originator che per i biosimilari di ETA e ADA.

CYCLING DEI JAK-INIBITORI IN ARTRITE REUMATOIDE: UN POSSIBILE NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO.

PO:06:105

Giovannini I., Agarinis R., Cacioppo S., De Marchi G., Di Poi E., Sacco S., Zabotti A., De Vita S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia di Udine

Introduzione. L'attuale panorama terapeutico per l'artrite reumatoide (AR) consta di numerosi farmaci agenti su diversi meccanismi patogenetici, eppure esistono casi difficult-to-treat sia per la presenza di controindicazioni a categorie farmacologiche sia per forme di malattia resistenti al trattamento (1).
In ordine cronologico, i JaK-inibitori (JAKi) sono i farmaci più recenti a disposizione. Tali molecole ad assunzione orale possiedono diversa selettività per i vari membri della famiglia delle Janus Kinasi (JAK1-3 e Tyk2): ciò potrebbe consentire ai diversi JAKi di agire su vie patogenetiche intracellulari differenti, offrendo quindi un razionale al cycling dei JAKi e nuove prospettive terapeutiche.
Scopo del Lavoro. Descrivere l'efficacia ed il pattern del cycling dei JAKi nel setting real-life di una casistica monocentrica.
Metodi. Tra maggio 2017 e maggio 2022 sono stati selezionati i pazienti affetti da AR trattati sequenzialmente con JAKi che hanno necessitato di uno switch tra i farmaci della stessa classe per inefficacia primaria, inefficacia secondaria o per eventi avversi/altro. Sono stati registrati i dati demografici inclusi età, sesso, durata di malattia, pregresse terapie; dati clini-

Caratteristiche al baseline (n=31)	
Caratteristiche demografiche	
Maschi, *n (%)*	5 (16.2%)
Età, *media (SD), anni*	64.2 (9.8)
Durata di malattia, *media (SD), mesi*	216 (123)
Caratteristiche di malattia	
Positività di FR, *n (%)*	19 (61.3%)
Positività di ACPA, *n (%)*	15 (48.4%)
FR e ACPA negativi, *n (%)*	10 (32.3%)
Caratteristiche di trattamento	
Monoterapia, *n (%)*	12 (38.7%)
Pregressi csDMARDS, *media (SD)*	3.3 (1.5)
Pregressi bDMARDs, *media (SD)*	3.8 (2.45)

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al baseline

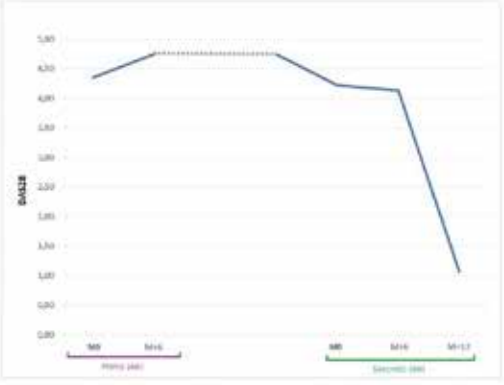


Figura 1. Attività di malattia in corso di terapia con primo JAKi e secondo JAKi: fallure del primo JAKi per INEFFICACIA PRIMARIA

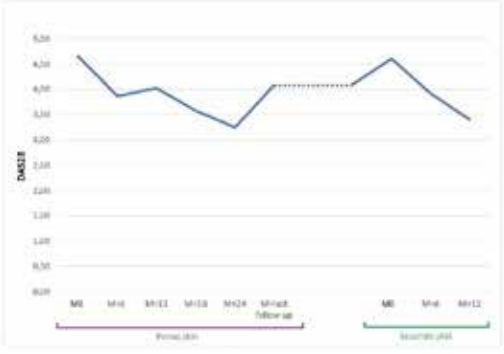


Figura 2. Attività di malattia in corso di terapia con primo JAKi e secondo JAKi: fallure del primo JAKi per INEFFICACIA SECONDARIA

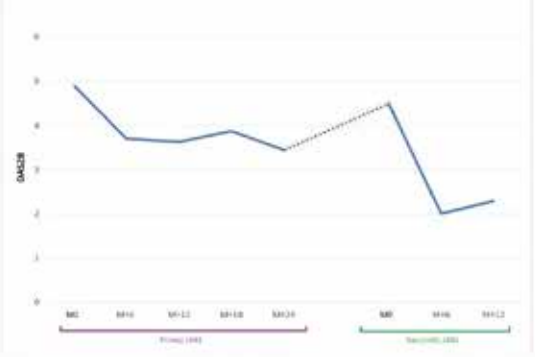


Figura 3. Attività di malattia in corso di terapia con primo JAKi e secondo JAKi: fallure del primo JAKi per EVENTI AVVERSI

ci incluso il DAS28, articolazioni tumefatte e dolorabili; dati di laboratorio inclusi indici di flogosi, fattore reumatoide (FR) ed anticorpi anti peptidi citrullinati (ACPA).

Risultati. 146 pazienti affetti da AR hanno avviato terapia con Jaki nel periodo di studio. 31/146 (21.2%) sono stati sottoposti a JAKi cycling e sono stati inclusi nell'analisi. L'età media era di 64.2 anni (DS 9.8), con una durata media di malattia di 18 anni (DS 10.25). Il numero medio di pregressi csDMARD utilizzati era di 3.3 (DS 1.5), quello di pregressi bDMARDs era di 3.8 (DS 2.45). Ulteriori caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tabella I.

La mediana di sopravvivenza del primo JAKi è stata di 11 mesi (Q25:75 5-32.5). Il motivo della sospensione è stato in 6 pazienti (19.4%) per inefficacia primaria, in 17 (54.8%) per inefficacia secondaria e in 8 (25.8%) per eventi avversi. La mediana di sopravvivenza del secondo JAKi è stata di 8 mesi (Q25:75 3.5-11.5). La risposta clinica al secondo JAKi è stata favorevole in 22/31 (71%) pazienti.

Stratificando in base al motivo di sospensione del primo JAKi, hanno risposto al secondo JAKi 5/6 (83%) pazienti con precedente failure per inefficacia primaria (Fig. 1), 9/17 (52.9%) con precedente failure per inefficacia secondaria (Fig. 2) e 9/9 (100%) con precedente failure per eventi avversi (Fig. 3).

Tra i 9/31 pazienti (29%) che hanno sospeso il secondo JAKi, 5/9 (55.6%) hanno interrotto il trattamento per inefficacia primaria, 3/9 (33.3%) per inefficacia secondaria e 1/9 (11.1%) per eventi avversi.

Conclusioni. L'utilizzo di un secondo JAKi dopo la sospensione del primo sembra essere efficace soprattutto in caso di inefficacia primaria o in caso di eventi avversi. Outcomes clinici e persistenza in trattamento dei Jaki sono necessari per valutare efficacia a lungo termine di tale trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Nagy G, et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80(1): 31-35.

CELL BLOOD COUNT CHANGES DURING TREATMENT WITH B/TSDMARDS: REAL-LIFE DATA FROM THE BIOPURE REGISTRY

PO:06:106

Fornaro M.[1], Santo L.[2], Bucci R.[3], Semeraro A.[4], Carlino G.[5], Quarta L.[6], D'Onofrio F.[7], Lazzari A.[8], Serafino L.[9], Lopriore S.[9], Marsico A.[4], Zuccaro C.[10], Falappone P.[11], Mazzotta F.[12], Santacesarea G.[14], Cantatore F.P.[13], Florenzo I.[1]

[1]Department of Emergency and Organ Transplantation, Rheumatology Unit, University "Aldo Moro", Bari; [2]Unità Operativa di Reumatologia ASL BT, Barletta; [3]Rheumatology Hospital Unit, A.O.U. Foggia; [4]Unità Operativa di Reumatologia ASL Taranto; [5]Rheumatology Service, ASL LE - DSS Casarano and Gallipoli (LE); [6]U.O. of Rheumatology, "V.Fazzi" Hospital, Lecce; [7]UOC Reumatologia Universitaria-University of Foggia; [8]ASL Lecce; [9]Ospedale "San Paolo" Bari- Reumatologia, Bari, Italy, [10]Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi; [11]Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi; [12]Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi; [13]UOC Reumatologia Universitaria-University of Foggia; [14]Poliambulatorio ASL Lecce

Objective. Biologic (b) and target synthetic (ts) DMARDs act on different pathways involved in inflammatory and non-inflammatory physiologic mechanisms. Changes in cell blood count (CBC) are reported in clinical trials, but little data from real life registries are available. The aim of this study is to investigate changes in CBC during treatment with b/tsDMARDs in rheumatoid arthritis (RA) patients assessed in real life setting.

Methods. Data of RA patients treated with at least one b/tsDMARD were retrospectively analyzed form the Biologic Apulian Registry (BIOPURE) from 1st Decembrer 2017 to 31st May 2022. CBC values, including hemoglobin (HB), red blood cells (RBC), white blood cells (WBC), neutrophils, lymphocytes and platelet, were recorded at baseline, three, six and twelve months of treatments. Patients with WBC less than 4 × 10^9/L, neutrophils less than 1 × 10^9/L and platelet less than 100 × 10^9/L at baseline, were excluded from the analysis. Changes of CBC were assessed with paired t-test during the time of the study. Discontinuation of b/tsDMARD was also recorded at last observation.

Results. A total of 1114 RA patients (83.4% female, 53.4±12.6 years) were included into the analysis. Three hundred twenty patients were treated with anti-TNF inhibitors, 168 with Abatacept, 292 with IL-6 receptor inhibitors (IL6-i) (95 sarilumab and 197 tocilizumab), 66 with anti-CD20, 149 with JAK1/2 inhibitor (i) (baricitinib), 67 with JAK1/3i (tofacitinib) and 52 with JAK1i drugs (52 upadacitinib and 10 filgotinib). Complete analysis of changes in CBC is shown in table 1. The main changes in CBC were observed between

Tabella 1. Changes in CBC during 12 months treatment with b/tsDMARDs

drug		Pts.	basel	3 mon	Pts.	3 mon	6 mon	Pts	6 mon	12 mon
ABA	Hb (gr/l)	168	13 [1.3]	13.1 [1.3]	121	13.1 (1.4)	13.1 (1.3)	116	13.2 (1.2)	13.2 (1.2)
	RBC (x 10^{12}/L)	168	4.5 [0.5]	4.5 (0.5)	121	4.5 [0.5]	4.5 (0.5)	117	4.5 [0.5]	4.5 (0.5)
	WBC (x 10^9/L)	136	7.1 [1.6]	7.2 (1.7)	99	7.1 [1.7]	7 (1.7)	102	6.8 [1.7]	6.8 (1.7)
	Neutrophil (x 10^9/L)	108	3.8 [1.2]	3.9 (1.3)*	80	3.9 [1.4]	3.8 (1.4)	81	3.7 [1.3]	3.6 (1.1)
	Lymphocites (x 10^9/L)	101	2.2 [0.6]	2.3 (0.6)	75	2.3 [0.7]	2.3 (0.7)	77	2.3 [0.7]	2.3 (0.8)
	PLT (x 10^9/L)	166	276 (84)	265 (75)	119	267 (75)	264 (75)	115	258 (67)	258 (67)
TNFi	Hb (gr/l)	320	13 [1.3]	13.1 [1.3]*	218	13.1 (1.3)	13.2 (1.3)	197	13.2 (1.3)	13.1 (1.5)
	RBC (x 10^{12}/L)	318	4.5 [0.5]	4.6 (0.5)*	218	4.5 [0.5]	4.5 (0.5)	198	4.6 (0.5)	4.6 (0.5)
	WBC (x 10^9/L)	283	7.4 [1.8]	7.3 (1.9)	196	7.2 [1.9]	7.2 (2)	178	7.3 (2.1)	7.2 (2)
	Neutrophil (x 10^9/L)	208	3.8 [1.5]	3.7 (1.6)	142	3.6 [1.6]	3.6 (1.7)	132	3.7 [1.7]	3.6 (1.8)
	Lymphocites (x 10^9/L)	187	2.3 [0.7]	2.4 (0.8)*	124	2.5 [0.8]	2.5 (0.8)	116	2.5 [0.8]	2.5 (0.8)
	PLT (x 10^9/L)	318	272 (75)	263 (77)*	217	258 (75)	262 (70)	197	259 (68)	258 (69)
Il-6Ra	Hb (gr/l)	292	13.2 (1.6)	13.4 (1.5)***	182	13.6 (1.5)	13.6 (1.7)	158	13.6 (1.6)	13.8 (1.4)
	RBC (x 10^{12}/L)	293	4.6 [0.5]	4.6 (0.5)	181	4.6 [0.5]	4.6 (0.5)	157	4.5 [0.5]	4.6 (0.5)
	WBC (x 10^9/L)	253	6.8 [1.8]	6.1 (1.8)***	154	6 (1.9)	5.9 (2)	132	5.8 (1.9)	5.8 (1.8)
	Neutrophil (x 10^9/L)	227	3.6 [1.4]	3.1 (1.3)***	141	2.9 [1.3]	3 (1.2)	116	2.9 (1.2)	3 (1.6)
	Lymphocites (x 10^9/L)	214	2.2 [0.6]	2.2 (0.7)	129	2.1 [0.7]	2 (0.6)**	106	2 (0.6)	2 (0.6)
	PLT (x 10^9/L)	292	249 (79)	222 (67)***	181	215 (60)	213 (56)	155	214 (60)	212 (60)
RTX	Hb (gr/l)	66	12.9 (1.5)	12.9 (1.5)	55	12.9 (1.5)	13 (1.6)	53	13.3 (1.5)	13.3 (1.5)
	RBC (x 10^{12}/L)	67	4.6 [0.5]	4.6 (0.5)	55	4.7 [0.5]	4.7 (0.6)	53	4.8 [0.6]	4.8 (0.5)
	WBC (x 10^9/L)	58	6.6 [1.6]	6.7 (2.2)	48	6.7 [2.4]	6.5 (2.1)	48	6.1 [1.7]	6.4 (1.8)
	Neutrophil (x 10^9/L)	57	3.8 [1.3]	4 (1.5)	48	2.8 [1.6]	3.7 (1.5)	47	3.6 [1.3]	3.7 (1.5)
	Lymphocites (x 10^9/L)	52	1.9 [0.5]	1.9 (0.5)	43	1.9 [0.5]	1.9 (0.6)	42	1.9 [0.6]	1.9 (0.6)
	PLT (x 10^9/L)	65	262 (87)	268 (97)	54	269 (99)	266 (94)	52	257 (82)	258 (88)
JAK1/2i (bari)	Hb (gr/l)	149	12.9 (1.4)	12.6 (1.3)***	105	12.7 (1.3)	12.7 (1.3)	91	12.8 (1.3)	12.8 (1.4)
	RBC (x 10^{12}/L)	149	4.6 [0.5]	4.4 (0.5)***	103	4.4 [0.5]	4.4 (0.4)	90	4.4 [1.4]	4.3 (0.4)
	WBC (x 10^9/L)	135	7.2 [1.7]	7.1 (1.9)	94	7.3 [1.8]	7.2 (1.9)	85	7.1 [1.7]	7.2 (1.8)
	Neutrophil (x 10^9/L)	108	4.1 [1.3]	3.9 (1.6)	80	4.1 [1.6]	4.2 (1.4)	72	4.1 [1.4]	4 (1.6)
	Lymphocites (x 10^9/L)	100	2.3 [0.7]	2.4 (0.8)	73	2.3 [0.7]	2.3 (0.8)	66	2.2 [0.7]	2.2 (0.7)
	PLT (x 10^9/L)	148	268 (75)	302 (95)***	104	309 (96)	303 (97)	91	309 (89)	311 (89)
JAK1/3i (tofa)	Hb (gr/l)	67	13 [1.3]	12.9 (1.4)	42	13 (1.4)	12.9 (1.4)	40	12.9 (1.3)	12.8 (1.1)
	RBC (x 10^{12}/L)	68	4.7 [0.5]	4.5 (0.6)*	42	4.6 (0.6)	4.5 (0.5)	40	4.5 [0.5]	4.5 (0.5)
	WBC (x 10^9/L)	58	7.1 [1.8]	7.1 (2)	35	7.1 [1.8]	7.1 (2)	35	7.4 [1.9]	7.4 (1.8)
	Neutrophil (x 10^9/L)	47	3.8 [1.3]	3.9 (1.8)	27	3.9 [1.3]	3.9 (1.7)	26	4 (1.4)	4.3 (1.4)
	Lymphocites (x 10^9/L)	43	2.4 [0.8]	2.2 (0.8)*	23	2.4 [0.9]	2.3 (0.9)	23	2.2 [0.8]	2 (0.7)
	PLT (x 10^9/L)	68	274 (75)	271 (76)	42	280 (69)	284 (73)	40	290 (76)	284 (77)
JAK1i (52 upa 10 filg)	Hb (gr/l)	52	12.6 (1.7)	12.8 (1.6)*	18	12.7 (1.3)	12.7 (1.2)	8	12.7 (1.2)	12.7 (0.6)
	RBC (x 10^{12}/L)	52	4.4 [0.5]	4.4 (0.4)	18	4.3 [0.5]	4.2 (0.4)*	8	4.1 [0.2]	4.1 (0.1)
	WBC (x 10^9/L)	47	7.1 [1.8]	6.8 (1.7)	17	6.6 [1.5]	6.5 (1.9)	8	5.9 [1.1]	6.5 (1.1)
	Neutrophil (x 10^9/L)	38	3.9 [1.4]	3.6 (1.3)	15	3.5 [1.4]	3.8 (1.7)	7	3.1 [1.2]	3.5 (1.9)
	Lymphocites (x 10^9/L)	35	2.3 [0.6]	2.4 (0.7)	15	2.4 [0.8]	2.1 (0.5)*	7	2.2 [0.5]	2.2 (0.6)
	PLT (x 10^9/L)	52	299 (85)	289 (75)	18	285 (82)	281 (100)	8	265 (73)	284 (60)

Data are expressed ad mean (SD). *P<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

baseline and three months, while CBC tends to remain stable during the rest of the follow-up. We observed an increment of RBC and Hb in patients treated with anti-TNFi and IL6-Ri, while a decrease was only observed in patients treated with JAK1/2i. A decrease of neutrophils and platelets were detected in patients treated with IL6-Ri. A decrease in lymphocytes was observed in JAK1/3i treated patients. During the time of follow-up (47±34 months), 381 (34.2%) patients stopped their b/tsDMARd, of which 98 (8.8%) were for adverse events. Of note, fourteen (1.3%) patients stopped b/ts DMARDs for CBC decrease Nine patients stopped their treatment for neutropenia ì 1 (0.3%) TNFi, 8 (2.7%) IL6-Ri. Two patients stopped b/ts-DMARDs for thrombocytopenia [1 (0.7%) JAK1/2i and 1 (0.3%) IL6-Ri, 1 (1.5%) patient stopped JAK1/3i for lymphocytopenia while 2 (1.3%) patients stopped JAK1/2i for pancytopenia. No cases of major cardiovascular events or arteriovenous thrombosis were recorded as cause of discontinuation for any mechanism of action.

Conclusions. Treatment with b/tsDMARDs can cause changes in CBC, mainly during the first months of treatment. However, only a negligible number of patients discontinued treatments for CBCs disorders.

DELAYED RESPONSE TO METHOTREXATE MONOTHERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS RECEIVING FOLIC ACID SUPPLEMENTATION

PO:06:107

Lercara A., Vojinovic T., Paolino S., Alessandri E., Cutolo M., Sulli A.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova

Background and Objectives. Methotrexate (MTX) is the first line conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (csDMARD) used for treating rheumatoid arthritis (RA), and folic acid (FA) supplementation is commonly used to prevent or contrast MTX-related adverse effects (1). However, given the influence on the efficacy of MTX therapy, FA use remains controversial (2, 3). The aim of this study was to retrospectively evaluate the effects of FA supplementation on both efficacy and safety of MTX monotherapy in RA patients.
Methods. We retrospectively evaluated 184 RA patients (mean disease duration 30±62 SD months, mean age 63±14 SD years), diagnosed according to ACR/EULAR 2010 criteria (4), who started low-dose MTX treatment. Patients did not present any serious comorbidities other than RA. Two groups of patients were selected: patients supplemented with FA (#96, FA+) and patients not-supplemented with FA (#88, FA-). MTX dose, prednisone (PDN) dose, disease activity score (DAS28), and adverse event (AE) were recorded at 0, 3, 6, 9, 12 and 24 months. At baseline, MTX mean dose was 8.9±1.6 and 8.1±1.5 mg/weekly, prednisone mean dose was 7.5±3.6 and 6.3±3.9 mg/daily, and mean DAS28 was 4.4±1.4 and 4.5±1.2, respectively for both groups. The patients were followed-up until MTX discontinuation, new cs/biologic DMARD addition, need for FA supplementation. The maximum MTX dose administered during the follow-up was 20 mg/weekly. Statistical analysis was performed by non-parametric tests.
Results. DAS28 decreased in both groups during the study, but at three months it was found significantly lower ($p<0.05$) in patients without FA supplementation, when compared with patients taking FA. Patients without FA supplementation required significantly lower doses of both prednisone and MTX during the follow-up (Table I). Mild and not critical AEs were observed in 16% of FA+ patients, as well as in 32% of FA- patients (mainly transaminase increase, gastrointestinal intolerance, nausea), and the difference was statistically significant ($p=0.014$). AEs have been successfully managed in the majority of cases by either discontinuing MTX for two weeks or adding FA if required.
Conclusions. In RA patients treated with low-dose MTX, FA supplementation decreases the efficacy of the treatment delaying the clinical responsiveness, and leads to the need for higher doses of both PDN and MTX. Taking into account the benign type of AEs usually observed in this subset of patients, the low dose MTX monotherapy might be started without FA supplementation, deferring the FA use until potential AEs appearance.

REFERENCES

1. Shea B, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (5): CD000951.
2. Arabelovic S, et al. J Am Coll Nutr. 2007; 26: 453-5.
3. Stamp LK, et al. J Clin Rheumatol. 2019; 25(7): 284-287.
4. Aletaha D, et al. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2569-81.

Table 1. Mean dosages of MTX and prednisone (PDN) during follow-up

Drug: groups	T3	T6	T9	T12	T24
MTX (mg/week): FA+ vs FA-	9.5±2.1 vs 8.4±2.1 p=0.0002	9.7±2.3 vs 8.4±2.2 p=0.0001	9.6±2.3 vs 8.4±2.2 p=0.0041	9.6±2.3 vs 8.2±1.8 p=0.0002	9.4±2.6 vs 8.3±2.3 p=0.048
PDN (mg/day): FA+ vs FA-	6.6±2.9 vs 5.1±2.5 p=0.0008	6.0±2.8 vs 4.9±2.3 p=0.022	5.6±3.6 vs 4.4±2.3 p=0.046	5.6±2.7 vs 4.2±2.1 p=0.0063	4.8±2.9 vs 3.9±1.9 p=0.05

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:06:108

Laurino E. [1], **D'Alessandro F.** [1], **Cazzato M.** [1], **Baldi T.** [2], **Mosca M.** [1]
[1]Università di Pisa; [2]Sessione Dipartimentale "Supporto statistico agli studi clinici", AOUP, Pisa

Introduzione e Scopo del lavoro. l'Artrite Reumatoide (AR) si associa ad aumentato rischio cardiovascolare, dal momento che il processo infiammatorio alla base della malattia contribuisce ad accelerare l'aterosclerosi. In questi pazienti si stima che il rischio di malattia cardiovascolare (CVD) sia 1,5-2 volte superiore rispetto a individui di pari età e sesso della popolazione generale. La letteratura riporta come la sieropositività per il fattore reumatoide e/o per gli ACPA, oltre ai fattori di rischio classici cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, possa definire un subset di pazienti più a rischio di CVD. Pertanto, abbiamo analizzato la nostra coorte di pazienti con AR per valutare la correlazione tra la sierologia e i fattori di rischio di CVD classici con gli eventi cardiovascolari.
Materiali e Metodi. Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva sul nostro campione di 677 pazienti con diagnosi di AR secondo i criteri ACR/EULAR 2010 afferenti al nostro ambulatorio e di cui abbiamo raccolto e registrato le caratteristiche cliniche (età, sesso, dislipidemia, ipertensione arteriosa, eventi cardiovascolari) e sierologiche (positività per gli ACPA e FR). I test univariati sono stati eseguiti con il t-test e con il chi quadrato, l'analisi multivariata è stata effettuata applicando la regressione statistica binaria (con tecnologia SPSSV.28).
Risultati. Il nostro campione era composto dal 73.9% di femmine e dal 26.1% di maschi. Il 39.7% dei pazienti si presentava iperteso, il 34.6% presentava dislipidemia e il 7.8% aveva avuto un evento CV come TIA/stroke e IMA. L'età media era di 66 anni. Dal punto di vista sierologico, il 60.3% presentava positività del FR ed il 50.1% degli ACPA. Dall'analisi statistica univariata sono emersi come fattori di rischio per CVD statisticamente significativi il sesso maschile, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, la sieropositività per il FR e l'età avanzata. Dall'analisi statistica multivariata, invece, sono risultati statisticamente significativi solo la dislipidemia (OR 4.125), l'età (OR 1.074), il sesso maschile (OR 0.389); l'ipertensione arteriosa ha mostrato una tendenza molto vicina alla significatività statistica.
Conclusioni. Il nostro campione ha mostrato un'elevata prevalenza di dislipidemia ed ipertensione arteriosa. Dalle analisi eseguite sul nostro campione, i fattori di rischio maggiormente correlati con gli eventi cardiovascolari sono stati la dislipidemia, l'età avanzata, il sesso maschile e l'ipertensione arteriosa, mentre la correlazione con la sieropositività per il FR è emersa unicamente dall'analisi univariata. Viene ribadita quindi l'importanza di eseguire periodicamente in pazienti con AR uno screening accurato dei fattori di rischio CV classici e gestirli in accordo alle nuove linee guida EULAR.

Tabella II. Analisi univariata e multivariata dei fattori prognostici di rischio cardiovascolare.

	Analisi univariata			Analisi multivariata		
Fattori di rischio	**Evento CV**		**p-value**	**RC**	**OR (95% CI)**	**p-value**
	no	yes				
Gender			<0.001	-0.943	0.389 (0.209-0.727)	0.003
M	152	25				
F	472	28				
Età	65 (13)	75 (8)	<0.001	0.072	1.074 (1.039-1.111)	<0.001
FR			0.019	0.495	1.640 (0.816-3.295)	0.165
No	255	13				
Si	368	40				
Anti CCP			0.121			
No	316	21				
Si	307	32				
Dislipidemia			<0.001	1.417	4.125 (2.076-8.197)	<0.001
No	428	15				
Si	196	38				
Ipertensione			<0.001	0.668	1.949 (0.954-3.983)	0.067
No	394	13				
si	229	40				

PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI BARICTINIB IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:06:109

Parisi S.[1], Becciolini A.[2], Ditto M.C.[1], Addimanda O.[3], Reta M.[3], Alberto L.G.[4], Girelli F.[5], Bernardi S.[5], Farina A.[6], Bianchi G.[7], Camellino D.[7], Larosa M.[7], Andracco R.[8], Paroli M.[9], Caccavale R.[9], Del Medico P.[10], Ravagnani V.[11], Molica Colella A.B.[12], Franchina V.[12], Molica Colella F.[13], Federica L.[14], Sandri G.[15], Salvarani C.[15], Ianniello A.[16], Nucera V.[16], Bravi E.[17], Platè I.[17], Arrigoni E.[17], Di Donato E.[2], Adorni G.[2], Lucchini G.[2], Santilli D.[2], Scolieri P.[18], Bruzzese V.[18], Bezzi A.[19], Volpe A.[20], Marchetta A.[20], Ariani A.[2], Fusaro E.[1]

[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]University Hospital of Parma; [3]Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna - Policlinico S. Orsola - Azienda Ospedaliera Universitaria-IRCCS di Bologna; [4]ARNAS Garibaldi di Catania, Catania; [5]Ospedale GB Morgagni - L Pierantoni, Forlì; [6]Ospedale "A. Murri", Fermo; [7]Azienda Sanitaria Locale 3 Genova, Arenzano: [8]Imperia Hospital, Imperia; [9]Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Latina; [10]Civitanova Marche Hospital, Civitanova; [11]ASST Mantova; [12]Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [13]Università Bicocca, Milano; [14]Azienda USL of Modena and University Hospital "Policlinico di Modena", Modena; [15]University of Modena and Reggio Emilia; [16]ASL Novara; [17]Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [18]"Nuovo Regina Margherita" Hospital, Roma; [19]Azienda USL di Rimini; [20]IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar

Scopo del Lavoro. Negli ultimi anni l'arrivo di una nuova classe di farmaci, ovvero dei targeted synthetic (ts) DMARDs, ha ampliato le possibilità di trattamento dell'artrite reumatoide (AR). In particolare, in AR trovano impiego gli inibitori delle Janus Kinasi (JAKi) che sono attualmente rappresentati da quattro farmaci: baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib. Uno dei primi ad essere utilizzato in Italia è stato proprio baricitinib un JAKi ad azione su JAK1 e JAK2.

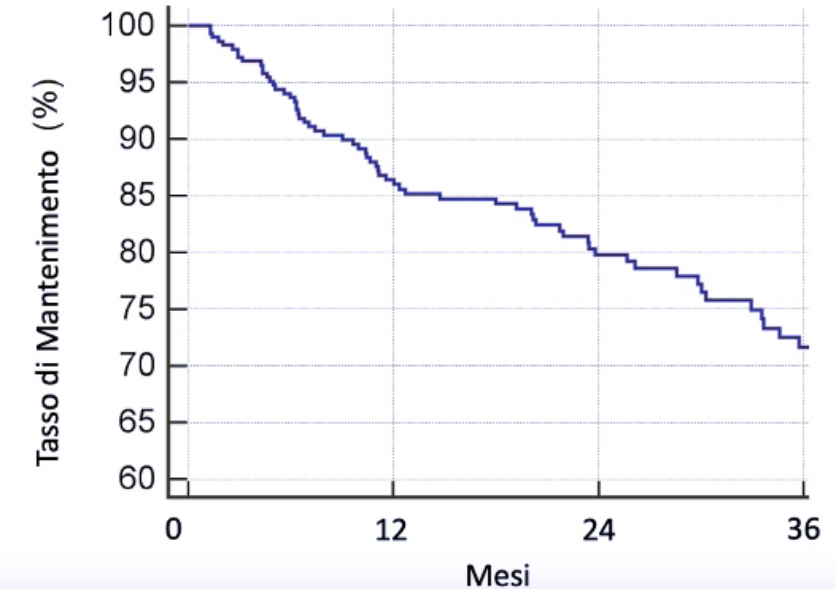
Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'efficacia clinica di baricitinib in un contesto di real-life in una coorte di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico sono stati inclusi pazienti afferenti a 18 centri reumatologici con diagnosi di AR e trattati con baricitinib. Di ciascun paziente sono stati registrati: sesso; età; durata di malattia; presenza di fattore reumatoide ed anticorpi anti-

Tab.1

Parametro	Mediana	Differenza Interquartile
Età (aa)	61,2	52,1-70,2
Durata Malattia (mesi)	82	34-171
BMI	24,3	22,8-26,1
Articolazioni dolenti (n)	8	4-12
Articolazioni tumefatte (n)	5	3-8
PCR (mg/dl)	1,13	0,5-2,5
VAS Paziente (0-100)	60	37,5-80
PGA Medico (0-10)	7	5-8
DAS28 al basale	5,13	4,55-5,72

Fig.1 Tasso di Mantenimento



citrullina; conventional synthetic (cs) DMARDs concomitanti; pregressi trattamenti con biological (b) o ts DMARDs. Al fine di valutare l'efficacia clinica è stato valutato il tasso di mantenimento, calcolato per mezzo del metodo di Kaplan-Meier. Le variabili in esame sono state riportate come frequenze e mediana con relativo intervallo interquartile.

Risultati. Sono stati inclusi 300 pazienti di cui 248 (82.67%) femmine. 202 (67.3%) pazienti risultavano positivi al fattore reumatoide (FR) e 207 (69.0%) agli anticorpi anti-citrullina (ACPA). I parametri analizzati sono esposti in tabella 1. 99 (33.0%) pazienti sono stati trattati con baricitnib come prima linea di trattamento di secondo livello, i restanti pazienti avevano fallito almeno un bDMARD e 9 (3.0%) anche un tsDMARD. Nel 54% dei casi baricitnib è stato utilizzato in monoterapia, il csDMARD più frequentemente utilizzato è risultato il metotressato (37,33%). Il periodo mediano di terapia è stato 1261,53 giorni (1193,80-1329,27).

Il tasso di mantenimento a 6 mesi è risultato pari al 93,7%, a 12 mesi pari all'86%. A 24 mesi del 79,8%, e a 48 mesi del 71,6% (Fig. 1).

Le principali cause che hanno portato alla sospensione della terapia con Baricitinib sono state: l'inefficacia primaria (7%), l'inefficacia secondaria (4,7%) ed eventi avversi (4% 3TEP/TVP, 2 HZV)). La positività agli ACPA è stato identificato come fattore favorente il tasso di mantenimento in terapia con Baricitinib (HR 0,50 IC95% 1,11-1,42; p=0.0127), mentre la linea di terapia si è dimostrato un fattore prognostico negativo (HR 1,21 IC95% 1,02-1,44; p=0,0290).

Conclusioni. L'efficacia di baricitinib nel trattamento dell'AR in un contesto di real-life appare coerente con quanto riportato dagli studi registrativi sia dal punto di vista dell'efficacia che della sicurezza. Inoltre, da questa esperienza preliminare la sieropositività sembra correlare con un miglior tasso di mantenimento.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI BARICITINIB NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE RISPOSTA INADEGUATA AI CSDMARD: RISULTATI DELLO STUDIO RA-BEYOND FINO A 7 ANNI DI TRATTAMENTO

PO:06:110

Caporali R.[1], Aletaha D.[2], Sanmartí R.[3], Takeuchi T.[4], Mo D.[5], Haladyj E.[5], Zaremba-Pechmann L.[6], Taylor P.C.[7], Misuraca F.[8]

[1]Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, Università degli Studi di Milano; [2]Dep. of Medicine III, Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Austria; [3]Rheumatology Dep., Hospital Clínic de Barcelona and IDIBAPS, Barcelona, Spain; [4]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [6]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Germany, [7]Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; [8]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Baricitinib (BARI), un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi 1/2, si è dimostrato efficace nei pazienti (pts) con artrite reumatoide (RA) per un periodo fino a 3 anni in una estensione a lungo termine (LTE) dello studio RA-BEYOND1. Valutare l'efficacia di BARI nei pts con risposta inadeguata (IR) ai csDMARD nella LTE completa dello studio (fino a 7 anni).

Metodi. Nello studio RA-BUILD, pts con IR ai csDMARD sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a BARI 4 mg, 2 mg, o placebo (PBO). I pts che hanno completato la settimana (sett.) 24 potevano entrare nella LTE e hanno ricevuto BARI 4 o 2 mg. Nello studio RA-BEAM, i pts con IR a metotrexato sono stati randomizzati 1:1:1 a BARI 4 mg, adalimumab (ADA) 40 mg, o PBO. I pts che hanno completato la sett. 52 hanno ricevuto BARI 4 mg nella LTE. I pts che non avevano risposto potevano ricevere un trattamento rescue dopo la sett. 16 in entrambi gli studi. I dati sono stati analizzati in base al trattamento assegnato al basale negli studi originari, come valutato fino al tempo della riduzione della dose (se applicabile), dell'interruzione o del completamento dello studio, quale si verificasse per primo. I tassi di risposta (RR) per l'efficacia sono stati valutati come le percentuali di pts con dati osservati fino a 7 anni (sett. 364) per low-disease activity (LDA) (SDAI ≤11, DAS28-hsCRP ≤3.2, CDAI ≤10), remissione (REM) (SDAI ≤3.3, DAS28-hsCRP <2.6, CDAI ≤2.8, Boolean), e funzionalità fisica (HAQ-DI ≤ 0.5). Non sono stati effettuati confronti statistici formali.

Risultati. Circa il 56%/25% dei pts trattati con BARI 4 mg, l'80%/31% con BARI 2 mg, e il 60%/25% con PBO nello studio RA-BUILD sono rimasti attivi a 3/7 anni; il 59%/17% dei pts trattati con ADA, il 54%/16% con BARI 4 mg, e il 67%/14% con PBO nello studio RA-BEAM sono rimasti attivi a 3/7 anni. La percentuale di pazienti in LDA e REM era simile per SDAI e CDAI (Tabella I). I RR per DAS-28CRP -LDA erano simili a SDAI e CDAI, mentre i RR per DAS-28CRP REM erano circa il doppio di quelli per SDAI e CDAI (Tabella I). Un RR per HAQ-DI ≤ 0.5 è stato raggiunto dal 25-30% dei pts trattati con BARI in entrambi gli studi ed è stato mantenuto fino alla fine del LTE.

Conclusioni. Nei dati osservati, BARI ha dimostrato di mantenere l'efficacia del trattamento e la funzionalità fisica fino a 7 anni in una popolazione di pts con IR ai csDMARDs.

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, et al. Rheumatology (Oxford). 2021; 60(5): 2256-66.

Riprodotto con permesso di EULAR 2022.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella 1: Risultati di efficacia nello studio RA-BEYOND

		LDA			REM				
Tempo[a]	N/n (%)	SDAI	CDAI	DAS-28 CRP	SDAI	CDAI	DAS-28 CRP	Boolean	HAQ-DI ≤0.5
Ingresso nello studio RA-BEYOND	BARI 2 mg (BUILD)	197/109 (55.3)	197/103 (52.3)	200/108 (54.0)	197/38 (19.3)	197/35 (17.8)	200/72 (36.0)	200/29 (14.5)	200/50 (25.0)
	BARI 4 mg (BUILD)	188/113 (60.1)	191/116 (60.7)	189/112 (59.3)	188/33 (17.6)	191/35 (18.3)	189/75 (39.7)	189/26 (13.8)	193/44 (22.8)
	BARI 4 mg (BEAM)	412/288 (69.9)	414/290 (70.0)	412/280 (68.0)	412/112 (27.2)	414/108 (26.1)	412/199 (48.3)	412/78 (18.9)	414/133 (27.3)
Anno 3	BARI 2 mg (BUILD)	156/120 (76.9)	158/116 (73.4)	156/112 (71.8)	156/41 (26.3)	158/44 (27.8)	156/81 (51.9)	156/34 (21.8)	159/38 (23.9)
	BARI 4 mg (BUILD)	107/76 (71.0)	107/76 (71.0)	107/74 (69.2)	107/24 (22.4)	107/26 (24.3)	107/56 (52.3)	107/17 (15.9)	108/26 (24.1)
	BARI 4 mg (BEAM)	222/166 (74.8)	224/166 (74.1)	222/164 (73.9)	222/72 (32.4)	224/71 (31.7)	222/119 (53.6)	222/48 (21.6)	224/54 (24.1)
Anno 7	BARI 2 mg (BUILD)	61/50 (82.0)	61/49 (80.3)	61/51 (83.6)	61/17 (27.9)	61/18 (29.5)	61/40 (65.6)	61/12 (19.7)	62/16 (25.8)
	BARI 4 mg (BUILD)	45/37 (82.2)	48/37 (77.1)	45/34 (75.6)	45/13 (28.9)	48/16 (33.3)	45/25 (55.6)	45/8 (17.8)	48/14 (29.2)
	BARI 4 mg (BEAM)	60/53 (88.3)	64/57 (89.1)	60/53 (88.3)	60/18 (30.0)	64/22 (34.4)	60/38 (63.3)	60/13 (21.7)	64/14 (21.9)

N: Numero di pts con dati osservati; n: Numero di pts con risposta. [a]Tempo dalla randomizzazione negli studi originari. Ingresso nello studio RA-BEYOND=sett. 24 e sett. 52; Anno 3=sett. 156 e sett. 160; e anno 7=sett. 360 e sett. 364, rispettivamente negli studi RA-BUILD e RA-BEAM.

UNO STUDIO MULTINAZIONALE, PROSPETTICO, OSSERVAZIONALE, NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON BARICITINIB, TERAPIE SINTETICHE O BIOLOGICHE MODIFICANTI LA MALATTIA: VALUTAZIONE DI EFFICACIA, UTILIZZO DI RISORSE SANITARIE E COSTI

PO:06:111

Alten R.[1], Burmester G.[2], Matucci-Cerinic M.[3], Salmon J.[4], Zaremba-Pechmann L.[5], Fakhouri W.[5], De La Torre I.[5], Herrera M.[5], Holzkämper T.[5], Fautrel B.[6], Galetta R.[7]

[1]Department of Internal Medicine and Rheumatology, Schlosspark-Klinik, University Medicine Berlin; [2]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-University Medicine Berlin, Free University, and Humboldt University Berlin, Germany; [3]Division of Rheumatology, University of Florence, Florence, and Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milano; [4]CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche (Traumatologie-Orthopédie), Reims, France; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [6]Sorbonne University . Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Pitie Salpetriere Hospital, Department of Rheumatology, Paris, France and PEPITES team, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France; [7]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Obiettivi. Baricitinib (BARI) è un inibitore orale delle JAK1/2 approvato per il trattamento degli adulti con artrite reumatoide (AR) attiva moderata-grave. RA-BE-REAL è uno studio a 3 anni, prospettico, osservazionale, nei pazienti (pts) adulti con AR. Gli obiettivi globali dello studio sono descrivere la percentuale di pts che interrompono il trattamento e l'entità dell'utilizzo di risorse sanitarie (HRU) da parte dei pts a seguito del trattamento di 6 mesi con BARI, DMARDs biologici (b) o qualsiasi altro DMARD sintetico mirato (ts) (b/tsDMARDs) dopo avere iniziato quel trattamento per la prima volta.

Metodi. Sono state valutate due coorti di pts: la coorte A ha iniziato il trattamento con BARI (2mg/4mg), e la coorte B qualsiasi DMARD biologico o qualsiasi altro tsDMARD. In quest'analisi ad interim viene descritto l'HRU da parte dei pts arruolati nello studio RA-BE-REAL in un periodo di 6 mesi. Questi dati sono descrittivi e sono presentati per paese partecipante (Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito).

Risultati. Al basale i pts nella coorte A avevano una maggiore probabilità di essere di età più avanzata, di avere avuto una durata di malattia più lunga e di avere ricevuto un precedente trattamento con b/tsDMARD. A 6 mesi il numero di visite (totali e correlate all'AR) presso i medici di medicina generale, i medici ambulatoriali e il pronto soccorso era simile tra la coorte A e B in tutti e 5 i paesi. Al tempo di 6 mesi i pts in Francia e in Germania nella coorte B avevano effettuato visite (totali e correlate all'AR) presso altri professionisti sanitari (infermieri specialistici, dietisti, fisioterapisti, psicoterapeuti) più di frequente rispetto ai pts della coorte A. Il numero di episodi di ospedalizzazione totali e correlati all'AR è risultato analogo tra le due coorti. Infine, non sono state osservate differenze tra coorti relativamente alla durata degli episodi di ospedalizzazione totali e correlati all'AR. Differenze tra paesi possono indicare un maggiore impatto dei dati mancanti nei paesi con meno partecipanti.

Conclusioni. Complessivamente, l'impatto del trattamento con BARI o un b/tsDMARD sull'HRU è risultato analogo nonostante le differenze tra le due coorti relativamente all'età, alla durata di malattia e all'uso precedente di b/tsDMARD al basale.

PO:07:111 – PO:07:128 SESSIONE POSTER 07

ARTRITE REUMATOIDE (3)

STUDIO MONOCENTRICO DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DEL TOFACITINIB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE MODERATA-SEVERA.

PO:07:112

Perniola S.[1], Varriano V.[5], Paglionico A.[1], Bruno D.[4], Gessi M.[3], Tolusso B.[2], Di Mario C.[2], Petricca L.[6], Gigante M.R.[6], D'Agostino M.A.[7], Alivernini S.[7], Gremese E.[5]

[1]UOSD Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [5]UOSD Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [6]UOC Reumatologia – Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma: [7]UOC Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. Tra i diversi inibitori JAK approvati per l'Artrite Reumatoide (AR), il tofacitinib (TOFA) è considerato un panJAK inibitore. Scopo di questo studio monocentrico è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del TOFA nei pazienti affetti da AR moderata-severa.

Materiali e Metodi. Sessantacinque pazienti affetti da AR (sec. criteri 2010 EULAR/ACR) sono stati arruolati nello studio. Per ciascun paziente, le caratteristiche demografiche e cliniche sono state raccolte prima dell'inizio della terapia con il TOFA e ad ogni visita di controllo è stato registrato il tasso di remissione DAS28-PCR ogni 3 mesi sino ad un follow-up massimo di 30 mesi. Al basale, inoltre, 49 pazienti sono stati sottoposti alla biopsia eco-guidata della membrana sinoviale del ginocchio con valutazione del grado di sinovite secondo lo score di Krenn (KSS), assegnato da un anatomopatologo esperto, in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

Risultati. Nella coorte di pazienti affetti da AR (età media 56.9±13.1 anni; 83.1% femmine; BMI 26.2±5.7 Kg/m2 di cui 25.4% sovrappeso e 27.1% obeso; durata media di malattia 117.4±116.2 mesi; 63.1% sieropositivi per FR/ACPA), il 46.2% erano naïve alla terapia b/ts-DMARDs (nAR), il 36.9% non responsivi ad almeno un b/ts-DMARDs (rAR) e il 16.9% classificati come D2T (dAR). Al baseline, i tre gruppi (nAR, rAR e dAR) non differivano per caratteristiche cliniche (DAS28-PCR e CDAI rispettivamente di: 4.36±0.87 e 21.13±7.00 per nRA, 3.93±0.75 e 18.64±7.02 per rRA, 4.31±1.24 e 21.82±10.28 per dRA) e per impegno sinovitico (KSS nRA: 3.3±2.1, rRA: 3.3±2.0, dRA: 4.3±2.3). La percentuale di raggiungimento della remissione DAS28-PCR era simile per i tre gruppi alla dodicesima settimana (T3) di trattamento (nAR: 27.8%, rAR: 26.3%, dAR: 25.0%), ma risultava superiore nei gruppi nAR (43.8%) e rAR (40.0%) rispetto ai dAR (0%) alla settimana 24 (T6), mantenendo la superiorità nei gruppi nAR e rAR per tutto il follow-up. Al miglioramento del quadro clinico è corrisposta una riduzione progressiva dello steroide (basale nAR: 36% assumevano lo steroide al dosaggio medio di 5.8±1.3 mg/die; rAR: 25% con 5.4±1.5; dAR: 64% con 5.8±3.5) con sospensione della terapia steroidea dopo 18 mesi per il gruppo nAR e dopo 24 mesi per rAR. Non state evidenziate differenze di risposta né di persistenza in terapia in relazione al BMI per i 3 gruppi. Il 21.7% dei pazienti ha sospeso il TOFA con una persistenza media in terapia di 15.3±11.5 mesi. La causa principale di sospensione è risultata l'inefficacia secondaria (38.5%), seguita dall'inefficacia primaria (15.4%). Non si sono registrati eventi cardiovascolari durante l'intero periodo di follow-up nell'intera coorte di pazienti in terapia con TOFA. Si sono verificati 2 riattivazioni di Herpes Zoster Virus, che non hanno portato complicanze ai pazienti.

Conclusioni. Il tofacitinib è un farmaco efficace e sicuro nel trattamento dell'Artrite Reumatoide, sia in prima linea sia nei pazienti che hanno fallito già un farmaco b/ts-DMARDs. La somministrazione nelle prime linee si associa ad un raggiungimento precoce dello stato di remissione e sospensione dello steroide.

EFFICACIA IN REAL-LIFE DEL JAK INIBITORE UPADACITINIB IN PZ CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:07:113

Scolieri P.[1], Bruzzese V.[1], Becciolini A.[2], Di Donato E.[2], Adorni G.[2], Santilli D.[2], Lucchini G.[2], Larosa M.[3], Camellino D.[3], Bianchi G.[3], Marchetta A.[4], Volpe A.[4], Ravagnani V.[5], Parisi S.[6], Fusaro E.[6], Ditto M.C.[6], Bezzi A.[7], Bravi E.[8], Platè I.[8], Arrigoni E.[8], Ianniello A.[9], Nucera V.[9], Sandri G.[10], Salvarani C.[10], Ariani A.[2]

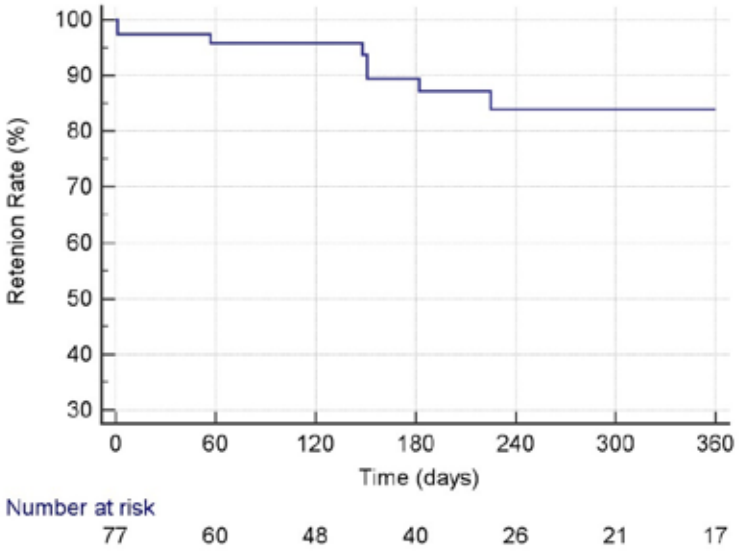
[1]UOC Medicina Interna e Reumatologia, Ospdeale Nuovo Regina Margherita Asl Roma1, Roma, Italy, [2]SS Medicina Interna e ReumatologiaUniversity Hospital of Parma; [3]S.C. Reumatologia - Dipartimento Specialità Mediche, Azienda Sanitaria Locale 3 Genova; [4]Unità di Reumatologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Verona, Negrar; [5]Unità Complessa di Reumatologia APSS di Trento; [6]Dipartimento di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [7]UO Medicina Interna e Reumatologia ,Azienda USL di Rimini; [8]UOS Reumatologia, Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [9]Poliambulatorio specialistico di reumatologia e Day Hospital multidisciplinare di area Medica; [10]Unità di Reumatologia, Universita of Modena and Reggio Emilia, Modena e Reggio Emilia

Scopo del Lavoro. I JAK inibitori sono stati approvati per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e altre malattie autoimmuni sistemiche o organo-specifiche. Upadicitinib (UPA), un inibitore orale reversibile delle Janus chinasi, è stato progettato per avere una maggiore selettività per JAK1 vs JAK2, JAK3 e tyrosine kinasi. Nella fase 3 del trial clinico SELECT, è stato evidenziato che UPA è efficace e ben tollerato nei pazienti con AR. I dati sull'uso di UPA nella pratica clinica in real life sono ancora limitati. Lo scopo del lavoro è valutare l'efficacia in real life del JAK inibitore UPA in una coorte di pazienti con AR attraverso l'analisi del suo tasso di mantenimento. Obiettivo secondario è definire le cause di sospensione del farmaco e i fattori più rilevanti che ne determinano la persistenza in terapia.

Materiali e Metodi. Nel nostro studio osservazionale retrospettivo multicentrico sono stati arruolati in modo consecutivo pazienti afferenti a 18 centri reumatologici italiani, con diagnosi di AR, che avevano ricevuto terapia con UPA. Di ciascun paziente sono stati registrati i dati anagrafici, anamnestici, le terapie pregresse o concomitanti, l'attività di malattia al momento dell'arruolamento, dopo 6 e 12 mesi. La curva di Kaplan-Meier e l'analisi di Cox (età, sesso, durata di malattia, DAS28-VES, linea di trattamento) sono stati utilizzati per calcolare il tasso di persistenza in terapia e i fattori di rischio correlati.

Risultati. Sono stati arruolati 77 pazienti (età media 58 anni IQR 51-65), 77% di sesso femminile, durata di malattia 71 mesi (IQR 46-153). Il 42.9% di pazienti erano in mononoterapia, 62% con FR positivo e il 61% con ACPA positivi.Il tasso di mantenimento a 6 e 12 mesi è stato, rispettivamente, dell'87.2% e dell'84% (Fig. 1).I principali motivi di interruzione della terapia sono stati: inefficacia primaria (5/10 interruzioni), insorgenza di neoplasia (2/10), infezioni (2/10). Vi è stata una sola interruzione per inefficacia secondaria. Nessun caso di tromboembolismo. Solo la durata di malattia aumenta il rischio di interruzione della terapia (HR 1.03, 95%CI 1.00-1.07; p=0.03)

Conclusioni. UPA si è dimostrato efficace in una popolazione real-life di pazienti con AR, incluso un subset di pazienti con risposta refrattaria a più bDMARDs. Il profilo di safety è apparso adeguato.



IMPACT OF SEROLOGIC STATUS ON CLINICAL RESPONSES TO UPADACITINIB OR ABATACEPT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PRIOR INADEQUATE RESPONSE TO BIOLOGIC DMARDS: SUB-GROUP ANALYSIS FROM THE PHASE 3 SELECT-CHOICE STUDY

PO:07:115

Rubbert-Roth A.[1], Sparks J.A.[2], Arnaud C.[3], Xavier R.M.[4], Song Y.[5], Suboticki J.L.[5], Fleischmann R.[6]

[1]Division of Rheumatology, Cantonal Clinic St Gallen, St Gallen, Switzerland, St. Gallen, Switzerland; [2]Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School 75 Francis Street, Boston, MA, USA 02115, Boston, United States of America; [3]Rheumatology Department, Purpan University Hospital and Toulouse III - Paul Sabatier University Place du Dr Joseph Baylac, 31300 Toulouse, France; [4]Division of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre Attilio Bilibio 120/90, Porto Alegre/RS, Porto Alegre, Brazil; [5]AbbVie Inc. 1 N. Waukegan Rd, North Chicago, IL, 60064 USA, Chicago, United States of America; [6]University of Texas Southwestern Medical Center, Metroplex Clinical Research Center 8144 Walnut Hill Lane, Suite 810, Dallas, TX, 75231 USA, Dallas, United States of America

Background. In patients with RA who had a prior inadequate response or intolerance to biologic DMARDs, the oral Janus kinase inhibitor, upadacitinib (UPA), demonstrated superiority in change from baseline in DAS28(CRP), DAS28(CRP) <2.6 at week 12 and improved responses across additional endpoints compared to abatacept (ABA) in phase 3 SELECT-CHOICE study.

1. Seropositive patients have been reported to respond better to treatment than seronegative;
2. therefore, the objective of this sub-group analysis was to evaluate clinical responses with UPA versus ABA among RA patients based on serologic status.

Methods. In SELECT-CHOICE (24-week, phase 3, double-blind, controlled trial), RA patients were randomized to oral UPA (15 mg once daily) or intravenous (IV) ABA (at day 1 and weeks 2, 4, 8, 12, 16, and 20; <60 kg, 500 mg; 60-100 kg, 750 mg; >100 kg, 1000 mg).1 UPA patients also received IV placebo, and ABA patients oral placebo. All patients continued stable background csDMARDs. Starting at week 12, background RA medications were adjusted if patients did not experience ≥20% improvement compared to baseline in tender/swollen joint counts at two consecutive visits. For this analysis, patients were categorized as follows: RF+ and ACPA+, RF+ and/or ACPA+, RF- and ACPA-. Mean change from baseline in DAS28(CRP), Clinical Disease Activity Index (CDAI), ACR responses, HAQ-DI, assessment of pain, and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue scale (FACIT-F) were evaluated at weeks 12 and 24. Statistical inference was conducted using Chi-square tests or analysis of covariance (ANCOVA) with NRI or multiple imputation used for missing data and nominal P-values shown.

Results. Of the total population (N=612), the majority of patients were seropositive for RF and/or ACPA at baseline (80.4%) (Table). Most patients were female (~80%), ~55 years old, and one-third had previously experienced ≥2 biologic DMARDs. Mean change from baseline in DAS28(CRP) and CDAI were numerically higher with UPA vs ABA at weeks 12 and 24 across all sub-groups (Figure). Regardless of serologic status, UPA demonstrated numerically higher responses vs ABA for ACR 20/50/70 and proportions of patients in LDA and remission at both timepoints (Table). Mean change from baseline in the HAQ-DI and the patient's assessment of pain was numerically higher with UPA compared to ABA across all sub-groups and timepoints. Clinical responses were generally numerically higher at week 24 compared to week 12, and for the seropositive groups compared to the seronegative group, with both UPA and ABA.

Conclusions. Across serologic statuses, clinical responses with UPA 15 mg vs ABA were numerically higher at weeks 12 and 24 among RA patients with prior inadequate response or intolerance to biologic DMARDs. Clinical responses were numerically higher for seropositive patients compared to seronegative, across all endpoints assessed, although the seronegative group had a smaller sample size.

REFERENCES

1. Rubbert-Roth A, et al. N Engl J Med. 2020; 383(16): 1511.21
2. Sokolove J, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 709-14

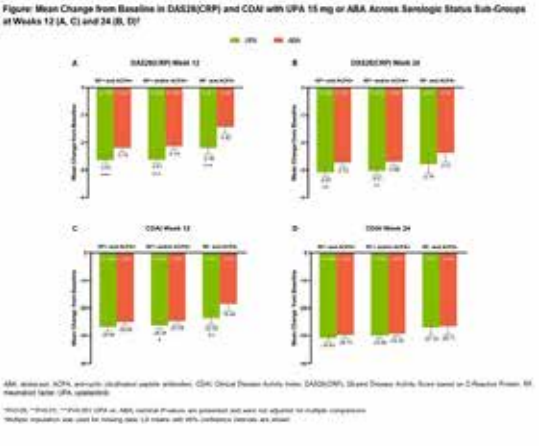


Table: Clinical Responses with UPA 15 mg or ABA in RA Patients Across Serologic Status Sub-Groups at Weeks 12 and 24

		RF+ and ACPA+		RF+ and/or ACPA+		RF- and ACPA-	
		UPA	ABA	UPA	ABA	UPA	ABA
Proportion of Patients (%) (NRI)*							
ACR20	Wk 12	81.0*	71.1	78.9*	70.8	62.3	47.5
	Wk 24	80.6	77.6	81.8	77.2	67.2	59.3
ACR50	Wk 12	59.6*	39.8	61.2**	39.6	35.2*	11.9
	Wk 24	63.5*	53.2	63.2*	53.8	44.3	32.2
ACR70	Wk 12	33.3	15.9	34.0*	15.2	11.5	6.8
	Wk 24	39.2*	27.9	40.0**	28.0	24.6	20.3
DAS28(CRP) ≤3.2	Wk 12	54.0***	33.8	56.1***	33.2	32.8**	16.2
	Wk 24	64.8**	49.3	64.9**	50.4	54.1	37.3
DAS28(CRP) <2.6	Wk 12	31.7***	16.9	33.1***	16.3	16.0*	5.1
	Wk 24	46.0**	33.8	47.5***	32.8	39.3	25.4
CDAI ≤10	Wk 12	42.2	28.2	43.6	28.8	32.8*	16.9
	Wk 24	58.7	54.7	60.3	56.0	50.8	33.9
CDAI ≤2.8	Wk 12	9.5*	3.5	9.8**	3.2	1.6	0
	Wk 24	23.3*	14.4	23.1**	14.0	11.5	11.9
Mean Change from Baseline (SE)*							
HAQ-DI	Wk 12	-0.76***	-0.57	-0.73***	-0.54	-0.48	-0.32
	Wk 24	-0.89**	-0.73	-0.84**	-0.69	-0.62	-0.49
Patient's Assessment of Pain	Wk 12	-38.40*	-32.81	-36.05**	-32.39	-23.98	-16.72
	Wk 24	-42.60	-39.19	-40.48	-36.66	-30.50	-25.16
FACIT-F	Wk 12	11.16	9.46	10.72	9.31	6.96	4.91
	Wk 24	11.98	11.17	11.62	10.88	7.43	6.19

SUSTAINABILITY OF RESPONSE BETWEEN UPADACITINIB AND ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS THROUGH 3 YEARS FROM THE SELECT-COMPARE TRIAL

PO:07:116

Nash P.[1], Kavanaugh A.[2], Buch M.[3], Combe B.[4], Bessette L.[5], In-Ho S.[6], Shaw T.[7], Song Y.[8], Suboticki J.[9], Fleischmann R.[10]

[1]School of Medicine at Griffith University, Queensland, Australia, [2]UC san Diego school of Medicine, San Diego, United States of America, [3]School of Medicine University of Leeds, West Yorkshire, United Kingdom, [4]Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Montpellier, France, [5]Department of Medicine Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada, [6]Abbvie, Chicago, Illinois, United States of America, [7]Abbvie, Maidenhead, United Kingdom, [8]Abbvie, North Chicago, IL, United States of America, [9]abbvie, Mettawa, IL, United States of America, [10]University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, United States of America

Background. The primary treatment target for patients with active rheumatoid arthritis (RA) is sustained clinical remission (REM) or low disease activity (LDA).1,2 A greater proportion of patients with RA and IR to methotrexate (MTX) receiving the JAK inhibitor, upadacitinib (UPA), achieved REM/LDA compared with adalimumab (ADA), both with background MTX, through 26 weeks in the phase3, SELECT-COMPARE trial.3 Here we assessed sustainability of response over 3 years.

Methods. SELECT-COMPARE included a 26-week, double-blind, placebo (PBO)-controlled period, a48-week, double-blind active comparator-controlled period, and an ongoing long-term extension for up to 10 years. Patients on background MTX received UPA15 mg once daily, PBO, orADA40 mg every other week. Patients who did not achieve at least20% improvements in tender and swollen joint counts (Weeks 14-22) orLDA (CDAI ≤10 at Week 26) were rescued from UPAtoADA or PBO/ADAtoUPA. This post hoc analysis evaluated clinical REM (CDAI ≤2.8; SDAI ≤3.3), LDA (CDAI ≤10; SDAI ≤11), and DAS28(CRP) <2.6/≤3.2 at first occurrence (prior to treatment switch [rescue), as well as over 3years following initial response in patients randomized to UPAorADA. For those patients who achieved REM/LDA, Kaplan-Meier was used to define the time from when the response was first achieved to the earliest date at which the response was lost at two consecutive visits, discontinuation of study drug, or losing response at the time of rescue. The predictive ability of time toCDAI REM/LDA was assessed using Harrell's concordance (c)-index. Non-responder imputation was used for missing data.

Results. Through 3 years, a significantly higher proportion of patients receiving UPA + MTX vs ADA + MTX achieved CDAI REM (47% vs 35%, P = 0.001) as well as CDAI LDA (70% vs 60%, P=0.001). At 30 months after first occurrence of response, CDAI REM/LDA was sustained in 19%/42% of patients randomized to UPA and 10%/30% of patients randomized to ADA (Figure 1). Time to initial clinical response did not appear to be predictive of sustained disease control. The c-index for CDAI REM/LDA was 0.50/0.60 on UPA vs 0.49/0.56 on ADA. Through the last follow-up visit, 37%/58%

Figure 1. Proportion of Patients Sustaining CDAI Remission or Low Disease Activity Up to 30 Months After First Occurrence of Response Among the Total Randomized Population

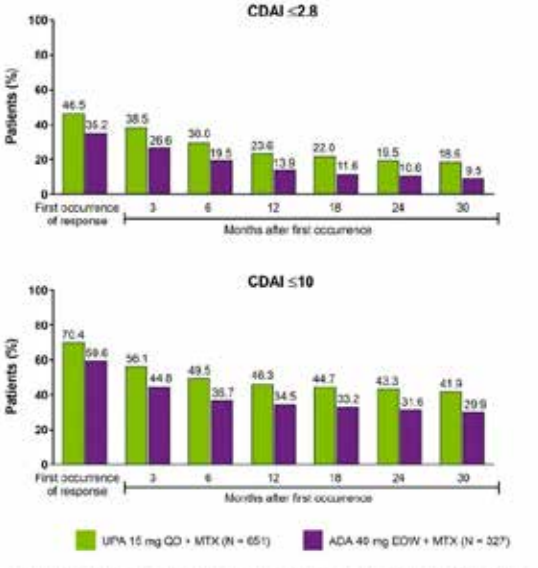
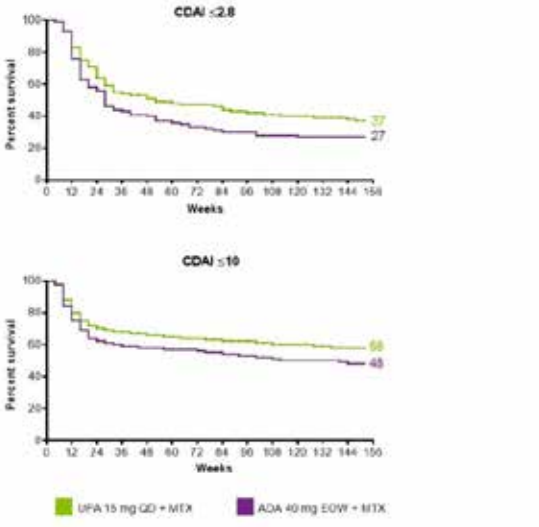


Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Time to Loss of CDAI Remission or Low Disease Activity After the First Occurrence of Response Through 3 Years



of patients receiving UPA and 27%/48% on ADA remained in CDAI REM/LDA, respectively (Figure 2). Of patients who lost CDAI REM, 68% on UPA and 55% on ADA remained in LDA. Additionally, roughly similar proportions on UPA and ADA recaptured CDAI REM/LDA (UPA, 40%/17%; ADA, 48%/19%). Similar results were observed for REM/LDA based on SDAI and for DAS28(CRP) <2.6/≤3.2.

Conclusions. Among patients with IR to MTX, a higher proportion receiving UPA + MTX achieved remission or LDA across disease activity measures vs ADA+MTX. UPA-treated patients demonstrated a consistently higher sustained response rate over 3 years compared to those receiving ADA. Furthermore, significant proportions of patients who lost response on either UPA or ADA were able to recapture remission or LDA.

SUSTAINABILITY OF RESPONSE TO UPADACITINIB AMONG PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS REFRACTORY TO BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS

PO:07:117

Van Vollenhoven R.[1], Hall S.[2], Wells A.F.[3], Fleischmann R.[4], Meerwein S.[5], Song Y.[6], Suboticki J.L.[7]

[1]Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, Netherlands; [2]Research and Monash University, Victoria, Australia; [3]Rheumatology and Immunotherapy Center, Oakwood Park Court, Franklin, WI, United States of America; [4]University of Texas Southwestern Medical Center, Metroplex Clinical Research Center, Texas, United States of America; [5]AbbVie Deutschland, Ludwigshafen, Germany; [6]Abbvie, North Chicago, IL, United States of America, [7]Abbvie, Mettawa, IL, United States of America

Background. Sustained clinical remission (REM) is the primary treatment goal for patients with RA, with LDA being an appropriate target for treatment-refractory patients.1,2 This analysis evaluated the sustainability of response to the JAK-inhibitor, UPA15 mg once daily (QD), among patients with prior inadequate response or intolerance to biologic-DMARDs.

Methods. Data come from the 12-week, phase-3 randomized, placebo (PBO)-controlled SELECT-BEYOND trial of UPA 15mg or 30 mg QD in patients with moderate to severe RA on stable background cs-DMARDs. Initiation, change, or discontinuation of background RA medications, including ≤2 csDMARDs, was allowed starting at Week24. Patients completing the 12-week trial were able to enter a long-term extension of up to 5yrs with all PBO patients switching to UPA.3 This post-hoc analysis evaluated REM (CDAI ≤2.8; SDAI ≤3.3), LDA (CDAI≤10; SDAI≤11), and DAS28 (CRP) <2.6/≤3.2 at first occurrence of response before Week60, as well as at 3,6, and 12 months following initial response in patients randomized to UPA15mg.For those patients who achieved REM/LDA, Kaplan-Meier was used to define the time from when the response was first achieved to the earliest date at which the response was lost at two consecutive visits or discontinuation of study drug. The predictive ability of time to REM/LDA was evaluated using Harrell's concordance (c)-index. The date of the last follow up was 16 April 2018, when all patients had reached the Week60 visit. Non-responder imputation was used for missing data. Only data from the approved 15 mg dosage are reported here

Results. In patients with active RA despite prior treatment with at least one bDMARD, 34% and 79% of those receiving UPA 15 mg + background csDMARD(s) achieved CDAI REM or LDA through Week 60, respectively. Sustained CDAI REM was attained by 30%, 26%, and 16% of patients randomized to UPA at 3, 6, and 12 months post initial response, while CDAI LDA was achieved by 68%, 61%, and 50% of patients during the same time points (Figure 1). Time to initial clinical response weakly predicted sustained REM but did not predict sustained LDA, with a c-index (95% CI) of 0.62 (0.49, 0.74) and 0.52 (0.44, 0.61), respectively. Through the last follow-up visit at Week 60, 39/61% of patients on UPA remained in CDAI REM/LDA (Figure 2). Of those who lost CDAI REM, 58% remained in CDAI LDA, and 22% recaptured REM by the cut-off date; 18% of patients who lost CDAI LDA recaptured response. Similar results were observed for REM and LDA based on SDAI and for DAS28(CRP) <2.6/≤3.2.

Conclusions. Among patients with inadequate response or intolerance to bDMARDs, over three-quarters on UPA 15 mg achieved CDAI LDA, a relevant therapeutic target for these treatment-refractory patients, and nearly two-thirds of those maintained this response through 60 weeks. Additionally, about one-third of UPA-treated patients attained CDAI REM and maintained that response over 60 weeks.

Figure 1. Proportion of Patients Sustaining CDAI Remission or Low Disease Activity at 3, 6, and 12 Months After Initial Occurrence of Response Among the Total Randomized Population

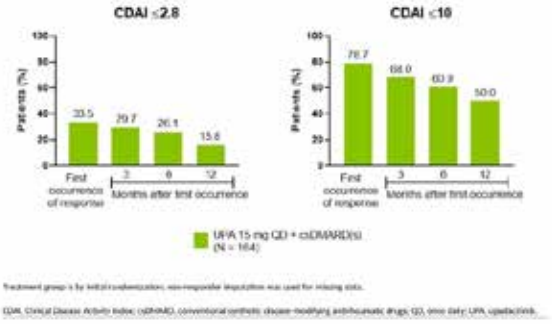
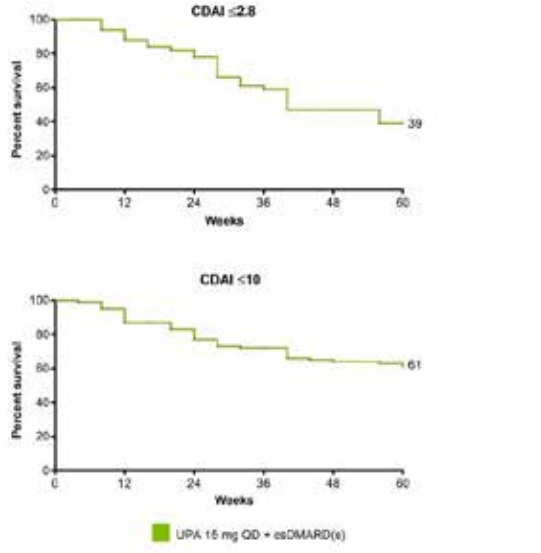


Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Time to Loss of CDAI Remission or Low Disease Activity After the First Occurrence of Response



MENINGITE REUMATOIDE

PO:07:118

D'Ignazio E., Baldi C., Bardelli M., Gentileschi S., Vallifuoco G., Pata A.P., Falsetti P., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia le Scotte Siena

Scopo del Lavoro. La meningite reumatoide è una rara complicanza del sistema nervoso centrale dell'artrite reumatoide secondaria all'infiammazione sistemica, tipica di questa patologia. Particolare importanza risiede nella diagnosi differenziale tra forme infiammatorie e infettive. Riportiamo la nostra esperienza nella gestione dei pazienti affetti da questa manifestazione atipica.
Materiali e Metodi. Si presentano 3 casi clinici di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) ben controllata che hanno sviluppato meningite reumatoide, afferenti all'ambulatorio artrite.
Risultati. Il primo caso clinico è una donna di 58 anni con AR sieropositiva in terapia con Metotrexato (MTX) 15 mg/settimana (sett) ed Etanercept (ETN) 50 mg/sett, in remissione. Dopo anni di terapia insorgono due crisi epilettiche ravvicinate, per cui si procede al ricovero in neurologia, durante il quale esegue risonanza magnetica nucleare (RMN) in cui emerge "ipercaptazione leptomeningea sinistra", oltre a esami ematici e rachicentesi per escludere cause infettive. Si pone quindi diagnosi di leptomeningite reumatoide, si eseguono due boli di cortisone e si imposta terapia con Lamotrigina 100 mg die, Prednisone (PDN) 50 mg die a scalare e Abatacept 125 mg/sett. Dopo 4 anni, la paziente assume ancora terapia antiepilettica nonostante la RMN risulti negativa.
Il secondo caso clinico è un uomo di 53 anni, con AR sieropositiva in terapia con ETN 50 mg/sett. Dopo due anni dall'inizio della terapia, quando la patologia era in remissione sul piano articolare, insorge crisi epilettica. Viene ricoverato in neurologia, esegue RMN che documenta leptomeningite ed esegue esami per escludere cause infettive. Anche in questo caso sono stati eseguiti due boli di cortisone e impostata terapia con PDN 50 mg die a scalare e Levetiracetam 1000 mg die. Dopo 3 mesi, la paziente torna a controllo e si imposta terapia con Rituximab (RTX) 1g in due infusioni distanziate da 15 giorni, ogni 6 mesi, con ottimo controllo del quadro clinico.
Il terzo caso clinico è un uomo di 72 anni, affetto anch'egli da AR sieropositiva. In terapia con MTX 15 mg/sett, che ha permesso di raggiungere la remissione per 4 anni. Si sospende la terapia e dopo un mese presenta sincope e ipoestesia all'emilato sinistro. Il paziente viene ricoverato in Neurologia e si eseguono RMN con mdc, che documenta leptomeningite, rachicentesi ed emocoltura negativi per presenza di patogeni. Anche in questo caso vengono eseguiti due boli di cortisone, seguiti da terapia con PDN 50 mg/die a scalare e RTX 1g in due infusioni distanziate da 15 giorni, ogni 6 mesi. Ad oggi, dopo due anni, l'artrite appare ben controllata: non sono presenti sintomi a carico del SNC ma persiste una lieve captazione alla RMN.
Conclusioni. L'infiammazione sistemica in corso di AR può portare a un quadro di meningite asettica, anche nei casi di patologia ben controllata. Tale manifestazione necessita di trattamento con immunosoppressori. Tra i farmaci immunosoppressori biologici è sconsigliabile l'utilizzo anti TNF-alfa, mentre farmaci come Abatacept, Sarilumab, Tocilizumab o RTX hanno profili di sicurezza maggiore in questi pazienti.

EFFICACIA DELLA TERAPIA CON UPADACITINIB NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:07:119

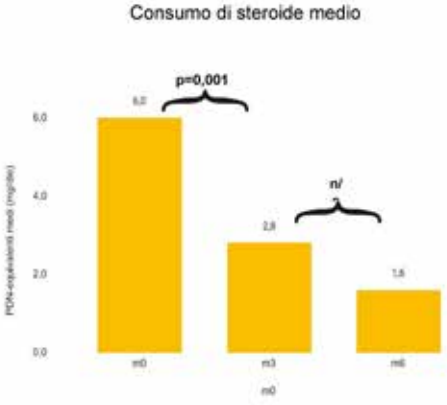
Marchel M., Piccinelli A., Pedrollo E., Galvagni I., Mastropaolo F., Bixio R., Rossini M., Carletto A.
Dipartimento di Reumatologia, Università di Verona AOUI Borgo Roma, Verona

Scopo del Lavoro. Upadacitinib è un farmaco che rientra nella categoria degli inibitori della Janus chinasi, attualmente approvato per la terapia dell'Artrite Reumatoide (AR), Artrite Psoriasica e Spondilite Anchilosante. Può essere utilizzato in monoterapia o in associazione con csDMARDs (Methotrexate, Leflunomide). Questo lavoro ha come scopo quello di valutare l'efficacia della terapia con Upadacitinib valutata a 3 e a 6 mesi dall'avvio della stessa in pazienti affetti da Artrite Reumatoide, in particolare mettendo in evidenza la riduzione o la completa sospensione della terapia steroidea in atto.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati un gruppo di 60 pazienti affetti da AR e con malattia attiva (43 donne e 17 uomini).
Sono stati comparati gli indici di attività di malattia (DAS28PCR) al momento dell'avvio della terapia (m0) con Upadacitinib, dopo 3 mesi (m3) e dopo 6 mesi (m6). È stato valutato il dosaggio di steroide in atto al momento dell'avvio della terapia nei differenti time points.

Risultati. L'età media dei pazienti arruolati è di 55,3 anni. Il 36,7% dei pazienti ha avviato il farmaco in prima linea, il 21% in seconda linea, il 15% in terza linea ed il 26,7% in quarta o più. La durata di malattia media risulta essere di 8,8 anni.
28 pazienti presentano fattore reumatoide positivo, mentre 30 pazienti presentano anticorpi anti-citrullina.
Il dosaggio medio di glucocorticoidi (prednisone equivalente) è di 6,0 mg/die al tempo m0, 2,8 mg/die dopo 3 mesi di terapia e 1,6 mg/die dopo 6 mesi di terapia.
Per quanto riguarda l'attività di malattia (DAS28PCR) al tempo m0 il 70% dei pazienti presentava moderata attività di malattia, il 25% elevata attività di malattia ed il restante 5% una low disease activity. Al tempo m6 il 60% dei pazienti aveva raggiunto una remissione di malattia, il 25,7% presentava una moderata attività di malattia, l'11,4% una low disease activity ed il restante 2,9% un'elevata attività.
Valutando le medie del DAS28PCR queste presentano una differenza statisticamente significativa (p<0,0001) tra m0 (4,4) e m3 (2,9); tra m3 e m6 (2,7) si può osservare una diminuzione del DAS28PCR seppur la differenza non sia significativa dal punto di vista statistico.
Valutando il consumo di steroide medio questo presenta una differenza statisticamente significativa (p<0,001) tra m0 (6,0) e m3 (2,8); tra m3 e m6 (1,6) si può osservare una riduzione del consumo di steroide medio, seppur la differenza non sia statisticamente significativa.

GRAFICI



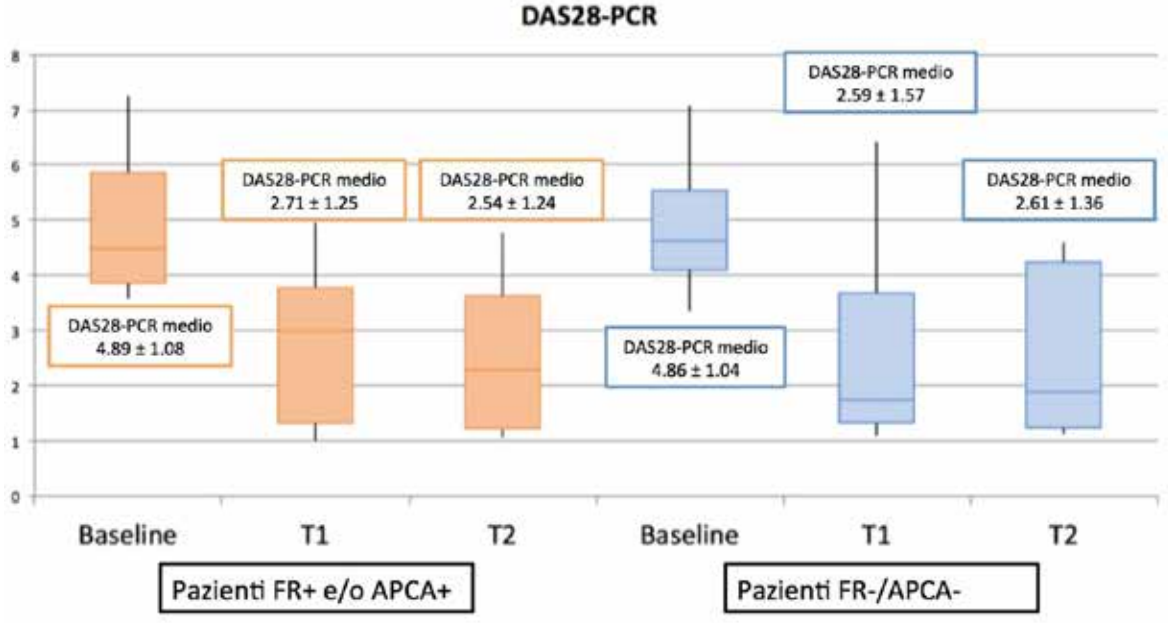
Conclusioni. Nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide l'avvio della terapia con Upadacitinib ha mostrato non solo un miglioramento dell'attività di malattia valutato tramite indice DAS28PCR, ma anche una notevole riduzione dell'utilizzo del cortisone già dopo i primi 3 mesi di terapia suggerendo un'importante efficacia di Upadacitinib nel controllo dell'Artrite Reumatoide validato anche dal precoce risparmio di steroide.

EFFICACIA DI UPADACITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA NELLA REAL LIFE

PO:07:120

Di Penta M., Celletti E., Sabatini E., Cipollone F.
Servizio di Reumatologia, Clinica Medica, Ospedale SS Annunziata, Chieti

Scopo del Lavoro. Upadacitinib (UPA) è un inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1), indicato in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa. Alcuni studi hanno evidenziato come i pazienti con positività del fattore reumatoide (FR) e/o degli anticorpi anti-citrullina (APCA) presentino una risposta migliore al trattamento rispetto ai pazienti sieronegativi.
L'obiettivo del nostro studio era di valutare l'impatto dello stato sierologico sull'efficacia di UPA in pazienti con AR.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati demografici e clinici di tutti i pazienti con AR trattati con UPA 15 mg/die nel nostro Centro da Novembre 2020 ad Aprile 2022. Di questi pazienti sono stati raccolti i principali dati clinimetrici (DAS28-PCR, CDAI, SDAI) e i parametri di laboratorio, inclusa la positività a FR e/o APCA. I pazienti sono stati quindi suddivisi in pazienti sieropositivi e sieronegativi per valutarne eventuali differenze in termini di efficacia terapeutica.
Risultati. 40 pazienti sono stati trattati con UPA nel nostro Centro, di cui 33 femmine (82.5%) e 7 maschi (17.5%) con età media di 62.1 anni. Di questi, 20 pazienti erano trattati in monoterapia (50%) e 20 pazienti (50%) in terapia di combinazione con DMARDs convenzionali sintetici. 23 pazienti (57.5%) assumevano terapia corticosteroidea. Tutti i pazienti presentavano un'attività di malattia moderata o severa, con DAS28-PCR medio al baseline di 4.86 ± 1.08, CDAI medio di 28.88±12.3, SDAI medio di 29.8±12.9.
Il 65% dei pazienti era sieropositivo per FR e/o APCA, di cui 15 pazienti con duplice positività. Al baseline, i pazienti sieropositivi presentavano DAS28-PCR medio di 4.85±1.12, CDAI medio di 28.7±11.2 e SDAI medio di 29.8±12.2. Il gruppo di pazienti sieronegativi presentava DAS28-PCR medio di 4.88±1, CDAI medio di 29.1±14.2 e SDAI medio di 29.6±14.1. Non erano presenti significative differenze nei parametri di attività di malattia tra i due gruppi al baseline (p=0.95).
Dopo 12 settimane, i pazienti sieropositivi presentavano DAS28-PCR medio di 2.71 ± 1.25, CDAI medio di 11.2±9.3 e SDAI medio di ±, mentre il gruppo di pazienti sieronegativi presentava DAS28-PCR medio di 2.59±1.57 (Figura 1), CDAI medio di 10 ± 10.7 (Figura 2) e SDAI medio di 12±9.66 (Figura 3). Anche in questo caso non abbiamo riscontrato differenze significative nei parametri esaminati tra i due gruppi.
Dopo 24 settimane, si confermava la persistenza dei pazienti in bassa attività di malattia/remissione, senza differenze statisticamente significative nel gruppo di pazienti sieropositivi rispetto ai pazienti sieronegativi (rispettivamente, DAS28-PCR 2.54 vs 2.61, CDAI 10.72 vs 11.57, SDAI 11.31 vs 11.93, p>0.05).
Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real life, UPA si è dimostrato un trattamento efficace in pazienti con AR in fase attiva, indipendentemente dall'assetto autoanticorpale.



MENINGITE REUMATOIDE: UN CASO TRATTATO EFFICACEMENTE CON RITUXIMAB

PO:07:121

Mastropaolo F., Bixio R., Ottaviani S., Carletto A., Rossini M.
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Scopo del Lavoro. Descrizione di un caso clinico di meningite reumatoide trattato con successo con Rituximab (RTX) e revisione della letteratura.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti e analizzati i documenti clinici e strumentali della paziente. Si è eseguita ricerca su database PubMed per valutare ulteriori casi trattati con RTX.
Risultati. Si presenta il caso di una donna di 75 anni affetta da artrite reumatoide (fattore reumatoide e anti-CCP positivi) insorta nel 2018, trattata dapprima con Methotrexate e Baricitinib (sospesi per eventi avversi) ed infine Abatacept. Nell'estate 2020 la paziente veniva ricoverata per emorragia subaracnoidea frontale destra spontanea e a settembre 2020 la paziente si recava nuovamente in Pronto Soccorso per episodio acuto di ipostenia all'emisoma sinistro e stato confusionale. Veniva sottoposta a TC cranio che evidenziava iperdensità subaracnoidea ed aspetto edematoso della corteccia frontale destra. Agli ematochimici era presente un aumento della PCR (29 mg/L, vn <5 mg/L). Veniva quindi ricoverata presso il reparto di Neurologia dove eseguiva angio-TC vasi intracranici con esclusione di una trombosi venosa cerebrale e rachicentesi con riscontro citologico di numerosi linfociti, in assenza di atipie cellulari, esame colturale e sonda molecolare per patogeni negativi. Veniva eseguita inoltre RM encefalo con riscontro di intenso enhancement meningeo, a carico del rivestimento durale e corticale, lungo tutta la regione sia frontale che temporo-basale e parietale. A completamento eseguiva TC total body risultata negativa per la presenza di lesioni neoplastiche. L'esito complessivo degli accertamenti permetteva di avvalorare l'ipotesi di natura infiammatoria dell'infiltrazione meningea, verosimilmente secondaria all'artrite reumatoide. Veniva dunque iniziata terapia steroidea ev (metilprednisolone 1000 mg/die per 5 giorni) e poi per os e successivo ciclo con Rituximab (2 dosi da 1000 mg a distanza di 15 giorni) con pressoché completa regressione delle lesioni al controllo radiologico eseguito a distanza di 8 mesi. La paziente ha mantenuto la stabilità clinica neurologica, con regressione dell'ipostenia, per i successivi due anni di follow-up, senza apparenti recidive.
Conclusioni. In letteratura sono riportati 9 casi di pazienti trattati con RTX (2 dosi da 1000 mg a distanza di 15 giorni) con induzione della remissione parziale in 1 paziente e totale in 8, in assenza di recidive a un follow-up medio di 2 anni, con ripetizione a 6 mesi di distanza di un secondo ciclo di terapia. Ad oggi non esiste un protocollo di trattamento per i pazienti affetti da meningite reumatoide ma alla luce del caso riportato e dell'analisi della letteratura, il RTX appare essere una terapia efficace e ben tollerata nell'induzione e nel mantenimento della remissione del quadro.

TAILORING ORAL THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THETUTOR APP PO:07:122

Radin M.[1], Arbrile M.[1], Cecchi I.[1], Di Nunzio P.[2], Buccarano N.[2], Di Gregorio F.[2], Milone V.[3], Osella S.[3], Crosasso P.[3], Favuzzi M.D.[1], Barinotti A.[1], Baldovino S.[1], Menegatti E.[1], Rossi D.[1], Modena V.[1], Sciascia S.[1], Roccatello D.[1]
[1]University of Turin; [2]Politecnico di Torino; [3]Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Aim. Medication non-adherence has a significant impact on the health and well-being of individuals with chronic diseases. Indeed, with respect to important risk factors of Rheumatoid Arthritis (RA), such as cardiovascular risk factors, it is known that up to 50% of patients will stop taking medication for these conditions during the first year of prescription (1).
To support the management of RA patients treated with Tofacitinib, we designed the TuTOR (Tailoring Tofacitinib Oral therapy in Rheumatoid arthritis) Mobile App.
Materials and Methods. A prospective-controlled study evaluated the impact of TuTOR App on medical adherence in 20 RA patients, that began treatment with Tofacitinib jointly with the App. We used a crossover design alternating Paper-Diary and TuTOR App, with monthly clinical assessments.
Results. Seventeen patients with RA (mean age at inclusion 59±13yrs; 88% females) the study. A statistically significant decrease of DAS28 was observed since the first month of therapy with Tofacitinib (mean DAS28 at baseline 3.9±1 vs. 1° month 3.1±1, p=0.0016). Similarly, Numerical Rating Scale (NRS) of perceived activity of disease (5.8±2.1 vs.3.7±2.5, p=0.02), and subjective fatigue (6.1±2.3 vs 4.3±2.6; p=0.01) progressively decreased. No differences were reported in DAS28 and in all the NRS between the use of the TuTOR App and the Paper-Diary. A significant decrease was observed also in HAQ during the follow-up (baseline 1.38±1.11 vs.six months 0.83±0.9; p=0.01).
Most of the patients (82%) when filling out the self-reporting questionnaires preferred the TuTOR App in helping them to remember to take the pills. Further 82% of patients used the TuTOR App regularly (vs.53% Paper-Diary) and 76% of patients would use it in the future (vs.53% Paper-Diary). Three patients suspended the therapy with Tofacitinib due to gastrointestinal intolerance.
Conclusions. Both digital- and paper-devices can help maximize the adherence to therapy, leading to an improvement in disease's activity, highlighting the need of supports for medication adherence.

REFERENCE

1. BJ van den B, HE Z, CH van den E. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. Expert Rev Clin Immunol 2012; 8: 337-351. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607180/. Accessed July 13, 2021.

	Patients with RA (N=17)
DEMOGRAPHICS	
Age (mean ± S.D.)	59,4 ± 13,5
Sex (n; %)	M (2; 11,8), F (15; 88,2)
Etnicity (caucasian; n; %)	16; 94
Etnicity (Hispanic; n; %)	1; 6
CLINICAL CHARACTERISTICS	
Age at diagnosis (mean ± S.D.)	44,7±14,47
Follow-up length (years; mean ± S.D.)	6,33± 5,17
Positive Rheumatoid Factor (n; %)	17; 100
Positive Anti-Cyclic citrullinated peptides (n;%)	15; 88.2
Structural articular damage at radiography (n; %)	11; 7

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients enrolled in the study, who completed follow-up.
RA – Rheumatoid Arthritis

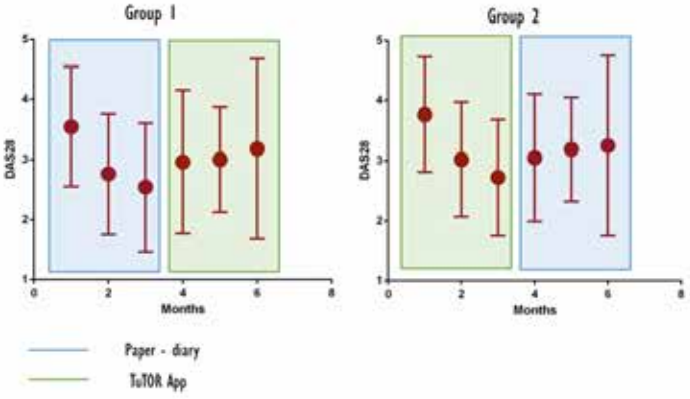


Figure 1. Decrease of disease activity assessed by DAS28 in the paper-diary and TuTOR App groups.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLOARE E DELLE ALTERAZIONI OSTEOMETABOLICHE IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MULTIDISCIPLINARE.

PO:07:123

Lopez C.[1], Parisi S.[2], Ditto M.C.[2], Parasiliti-Caprino M.[1], Beccuti G.[1], Ghigo E.[1], Broglio F.[1], Fusaro E.[2]
[1]S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U. Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino;
[2]S.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Background e obiettivo dello Studio. L'artrite reumatoide (RA) si associa ad un aumento del rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare (CV) e di alterazioni osteometaboliche, in relazione ad infiammazione cronica, terapia steroidea e ridotta attività fisica (1). L'obiettivo è stimare trasversalmente il rischio CV e la prevalenza delle alterazioni osteometaboliche in pazienti con RA e di valutarne l'associazione con parametri di malattia, quali positività auto-anticorpale, attività di malattia e uso di glucocorticoidi.

Materiali e Metodi. Attualmente, 61 pazienti con RA, che hanno fatto accesso presso la nostra Divisione di Reumatologia, sono stati arruolati prospetticamente e valutati presso la Divisione di Endocrinologia dello stesso Ospedale, mediante accertamenti biochimici e strumentali.

	Group 0 (Disease active) n=20	Group 1 (Remission) N=40	p-value	TOT n=61
AH	60%	50%	0,464	52%
BMD F di Ward (g/m^2)	0.43 ±0.16	0.57 ± 0.19	0,052	0,52 ±0,19
BMD L2 (g/m^2)	0.82 ± 0.01	0.94 ± 0.14	0,036	0.90 ± 0.14
BMD F inter (g/m^2)	0.83 (0.79-0.88)	0.93 (0.88- 1.03)	0,014	0.89 (0.81-0.99)
BMD Ftroc (g/m^2)	0.53 ± 0.08	0.60 ± 0.08	0,031	0.58 ± 0.09
BMI on DEXA (kg/m^2)	24.45 ± 2.94	27.63 ± 5.38	0,076	26.63 ± 4.94
csDMARDs Therapy	40%	63%	0,099	56%
Copeptin (pmol/l)	6.60 (4.30-8.00)	5.65 (4.00-11.28)	0,901	6.00 (4.00-9.80)
DAS28	3.81 (3.18-4.48)	1.90 (1.53-2.30)	<0,001	2.31 (1.80-3.11)
DBP in office (mmHg)	70 (64-71)	75 (70-81)	0,060	70 (69- 80)
Sieropositivity	75%	73%	0,837	74%
Dyslipidemia	50%	58%	0,561	56%
EF on Ecocardiography (%)	67 ± 5.19	63 ± 3.63	0,047	64 ± 4.55
GH	40 (24-60)	63 (48-80)	0,002	53 (39-73)
HbA1c (%)	5.7 (5.5-5.8)	5.5 (5.4-5.8)	0,322	5.6 (5.5-5.8)
HMOD	64%	53%	0,599	58%
Cholesterol LDLc (mg/dl)	115.28 ± 35.12	126.81 ± 31.09	0,239	122.57 ± 32.75
N. of paint joint involved	4 (2-6)	0 (0-0)	<0,001	0 (0-2)
N. of swollen joints involved	3 (1-6)	0 (0-0)	<0,001	0 (0-1)
Obesity	5%	20%	0,125	15%
Osteopenia Osteoporosis	27% 67%	46% 27%	0,047	40% 42%
Pain VAS	65 (48-80)	38 (20-60)	0,002	50 (30-70)
PCR (mg/l)	4.34 (1.78-8.38)	1.90 (1.00-5.93)	0,025	2.20 (1.00-6.35)
PGA	65 (40-80)	30 (20-60)	0,001	40 (29-66)
Prediabetes DMT2	11% 11%	19% 6%	0,603	17% 7%
Previous CV event	10%	5%	0,464	7%
SARC-F	5 (3-7)	2 (2-4)	0,020	3 (2-5)
Smoking Habit	25%	15%	0,345	18%
Steroids Therapy	65%	55%	0,459	59%
TBS L1-L4	1.26 ± 0.08	1.26 ± 0.12	0,968	1.26 ± 0.11
Tscore Finter	-1.74 ± 0.57	-1.05 ± 0.82	0,021	-1.30 ± 0.80
Tscore Fneck	-2.14 ± 0.56	-1.47 ± 0.86	0,025	-1.68 ± 0.83
Tscore Ftot	-1.88 ± 0.53	-1.07 ± 0.83	0,005	-1.32 ± 0.83
Tscore Ftroc	-1.75 ± 0.70	-0.99 ± 0.83	0,016	-1.27 ± 0.86
Tscore L1-L4	-1.99 ± 0.73	-1.17 ± 1.13	0,045	-1.42 ± 1.09
Tscore L2	-1.91 ± 0.85	-0.83 ±1.31	0,036	1.21 ± 1.27
Tscore L3	-2.29 ± 0.89	-1.44 ± 1.10	0,052	-1.77 ± 1.09
Vertebral Fracture	60%	12%	0,001	30%
Zscore Finter	-0.90 (-1.30/-0.45)	-0.30 (-0.80/0.25)	0,028	-0.55 (-0.90/0.08)
Zscore Fneck	-0.68 ± 0.67	-0.13 ± 0.65	0,036	-0.33 ± 0.70
Zscore Ftot	-0.76 ± 0.63	-0.08 ± 0.77	0,018	-0.33± 0.78
Zscore L1-L4	-0.48 ± 0.85	0.37 ± 0.99	0,031	0.07 ± 1.02
Zscore L1	-0.48±0.94	0.34 ± 1.06	0,056	0.03 ± 1.08
Zscore L2	-0.49 ± 0.93	0.72 ± 1.22	0,016	0.30 ±1.25

Figura 1. Analisi univariata: differenza nella distribuzione delle variabili stratificando la popolazione per il grado di attività di malattia.

Risultati. Sono state identificate le seguenti prevalenze: ipertensione arteriosa (52%), diabete mellito tipo 2 (7%), dislipidemia (56%), osteoporosi (42%), fratture vertebrali (30%). In univariata non sono state riscontrate differenze significative stratificando la popolazione per la sierodiagnosi e l'uso di glucocorticoidi. Al contrario, pazienti con elevata attività di malattia hanno mostrato più bassi valori di Tscore alla densitometria [Tscore femore totale: -1.88±0.53 vs -1.07±0.83, p=0.005, una più elevata percentuale di osteoporosi [67% vs 27%, p=0.047 e di fratture vertebrali [60% vs 12%, p=0.001 e un maggior rischio di sarcopenia [SARC-F: 5 (3-7) vs 2 (2-4), p=0.020, rispetto ai soggetti in remissione. Per quanto riguarda i fattori di rischio CV, nei soggetti con malattia attiva si è osservata una tendenza alla maggior prevalenza, rispetto a quelli in remissione, senza tuttavia raggiungere la significatività. All'analisi multivariata, età (p=0.001), terapia steroidea (p=0.021) e copeptina (p=0.002) hanno dimostrato una correlazione inversa, con il trabecular bone score (TBS), mentre il Tscore lombare diretta (p=0.002). Il sesso maschile (p=0.001) ha rivelato una correlazione diretta con la percentuale di massa magra alla densitometria total-body, mentre la copeptina inversa, ma non significativa (p=0.086), correggendo il modello per età, durata e attività di malattia e terapia steroidea. Infine, si è evidenziata una correlazione diretta dell'età (p<0.001) e di copeptina (p<0.001) con l'HeartSCORE, in seguito a correzione per sierodiagnosi, durata e attività di malattia e terapia streroidea.

Conclusioni. In univariata le alterazioni osteometaboliche sono risultate associate con l'attività di malattia, ma non con sierodiagnosi e terapia steroidea, tuttavia, all'analisi multivariata tale correlazione non ha raggiunto la significatività, per la scarsa potenza statistica. Sono rimasti, invece, indipendentemente associati a più bassi valori di TBS, terapia steroidea, età, bassi valori di Tscore lombari ed elevati di copeptina. Infine, i parametri di malattia non sono risultati associati con la percentuale di massa magra alla densitometria total-body e con l'HeartSCORE, al contrario di età e copeptina.

BIBLIOGRAFIA

1. Mackey RH, et al. Update on cardiovascular disease risk in patients with rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2018.

TASSO DI PRESCRIZIONE DEI FARMACI BIOSIMILARI NEI PAZIENTI BDMARD-NAÏVE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO ITALIANO MONOCENTRICO

PO:07:124

Maioli G. [2], **Biggioggero M.** [1], **Manara M.** [1], **Suardi I.** [2], **Favalli E.G.** [2], **Caporali R.** [2]
[1]UOC Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [2]UOC Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

Scopo del Lavoro. Analizzare il tasso di prescrizione dei farmaci biosimilari ad azione anti-TNFα (infliximab, adalimumab ed etanercept) come terapia biotecnologica di prima linea in pazienti affetti da artrite reumatoide o spondiloartrite.

Materiali e Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati provenienti da un registro italiano monocentrico. Sono stati inclusi nello studio pazienti affetti da artrite reumatoide o spondiloartrite che iniziavano la terapia con infliximab, adalimumab o etanercept (originator o biosimilari) in prima linea, in un periodo compreso tra il 1° Gennaio 2014 e il 31 Dicembre 2021. Il periodo di osservazione è stato suddiviso in bienni. I diversi periodi temporali sono stati confrontati tramite un'analisi descrittiva. Sono stati inoltre analizzati i fattori associati alla scelta del farmaco originator o biosimilare e confrontati tramite test del chi-quadrato.

Risultati. Sono stati inclusi 391 pazienti bDMARD-naïve arruolati nel registro, che hanno iniziato la terapia con adalimumab, etanercept o infliximab nel periodo di interesse: 145 (37%) il farmaco originator, 246 (63%) il farmaco biosimilare. La proporzione di prescrizione dei farmaci biosimilari è progressivamente aumentata, in particolare a partire dal 2018-2019, fino a rappresentare il 96% dei 3 farmaci anti-TNFα prescritti nel 2020-2021. Il tasso di prescrizione di adalimumab biosimilare, introdotto sul mercato dal 2018, è incrementato più rapidamente rispetto agli altri, raggiungendo il 98% di pazienti in terapia con adalimumab nel 2021. Non si sono osservate differenze in termini di età, sesso, durata di malattia tra i pazienti a cui è stato prescritto il farmaco originator e quelli avviati a terapia con biosimilare. Lo stesso trend prescrittivo si è osservato inoltre per i pazienti con AR, PsA o SpA, indipendentemente dallo stato di attività di malattia.

Conclusioni. I farmaci biosimilari costituiscono una preziosa risorsa per aumentare le opportunità di cura dei pazienti con patologie articolari infiammatorie autoimmuni e, allo stesso tempo, razionalizzare il costo socio-sanitario dei trattamenti di queste patologie croniche.

Come evidenziato dall'analisi del nostro registro, il tasso di prescrizione dei farmaci biosimilari, dalla loro introduzione sul mercato, è sensibilmente e rapidamente incrementato divenendo la scelta preferenziale anche per i pazienti bDMARD-naïve.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio e analisi di correlazione dei fattori associati alla scelta del farmaco originator o biosimilare.

	STUDY POPULATION	TOTAL ORIGINATORS	TOTAL BIOSIMILARS	
	391	145 (37.1)	246 (63.9)	
Age	47.5 (13.7)	46.8 (14)	47.8 (13.3)	p = 0.47
Gender	214 (53.2)	85 (58.6)	131 (54.8)	p = 0.25
Disease Duration	7.4 (7.5)	7.3 (7.5)	7.4 (7.5)	p = 0.33
Ra	154	64 (40.3)	88 (54.7)	p = 0.33
Psa	107	57 (56.6)	70 (65.4)	p = 0.65
Sea	125	44 (35.2)	81 (64.8)	p = 0.67
Infliximab	81	22 (26.1)	39 (63.9)	p = 0.37
Adalimumab	210	70 (33.3)	140 (66.7)	p = 0.12
Etanercept	120	53 (44.2)	67 (55.8)	p = 0.27
Concomitant Cudmards	149	57 (38.3)	92 (61.7)	p = 0.78

Figura 1. Tasso di prescrizione di adalimumab, etanercept e infliximab, originator e biosimilare, nei pazienti bDMARD-naïve, dal 2014 al 2021.

IDENTIFICAZIONE PRECOCE DELL'ARTRITE REUMATOIDE DI DIFFICILE TRATTAMENTO (D2TRA): UNO STUDIO DI COORTE MULTICENTRICO.

PO:07:125

Giollo A.[1], Zen M.[1], Larosa M.[2], Astorri D.[3], Salvato M.[1], Calligaro A.[1], Botsios K.[1], Bianchi G.[2], Doria A.[1]
[1]Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Padova; [2]Azienda Sanitaria Genovese, Dipartimento Apparato Locomotore, Ospedale di Nervi, Genova, Italy, [3]UO Reumatologia, Ospedale di Venezia

Scopo del Lavoro. L'artrite reumatoide (AR) di difficile trattamento (D2TRA) è un concetto emergente ma di importante rilevanza clinica. Non è stato ancora chiarito quali siano i fattori iniziali che determinino l'emergenza della DT2RA durante il corso di malattia, ma la DT2RA potrebbe instaurarsi sin dalle prime fasi di trattamento. L'obiettivo di questo studio era dimostrare che una scarsa ottimizzazione della terapia con methotrexate (MTX) e glucocorticoidi permetta di identificare precocemente i pazienti che svilupperanno la D2TRA.

Materiali e Metodi. In questo studio di coorte multicentrico retrospettivo condotto tra Settembre 2021 e Marzo 2022 presso due diverse Unità Operative Complesse di Reumatologia (una accademica e una non accademica), abbiamo arruolato pazienti con AR conclamata che soddisfacevano i criteri ACR/EULAR 2010 e diagnosticati tra il 2000 e il 2019. L'outcome primario era lo stato di DT2RA secondo la definizione EULAR. L'esposizione era l'ottimizzazione del trattamento precoce con MTX e glucocorticoidi, valutata secondo vari parametri quali:

1) ritardo del trattamento con MTX dalla diagnosi,
2) ottimizzazione della dose del MTX (>15 mg settimana),
3) durata del trattamento con MTX (>6 mesi),
4) mancata interruzione dei glucocorticoidi a 6 mesi dalla diagnosi.

Abbiamo utilizzato una regressione robusta per esaminare le associazioni (odds ratio, OR) tra l'ottimizzazione del trattamento e l'outcome. Inoltre, abbiamo testato tramite modelli di regressione multinomiale quali fattori erano associati alla DT2RA con caratteri di infiammazione persistente (PIRRA) o la DT2RA con caratteri prevalentemente non infiammatori (NIRRA), definite secondo il criterio di un reumatologo esperto nel trattamento della AR.

Risultati. Abbiamo arruolato 48 pazienti DT2RA e 145 controlli non-D2TRA. Il ritardo del trattamento con MTX è stato significativamente più lungo nei pazienti DT2RA poiché il MTX è stato iniziato entro 3 mesi dalla diagnosi solo nel 16.7% dei pazienti D2TRA rispetto al 33.1% dei non-D2TRA. Una durata adeguata della terapia con MTX (>6 mesi) è stata ottenuta in un numero significativamente inferiore di pazienti con DT2RA (70.8% vs 85.5%). I glucocorticoidi sono stati continuati oltre 12 mesi in una proporzione significativamente più alta di pazienti con DT2RA (70.8% vs 33.8%, p<0.001). Infine, l'età di esordio della malattia era più bassa nei DT2RA (mediana (25°; 95° percentile) 46.0 anni (41,3; 53,0)) rispetto a non-D2TRA (50.0 anni (38,0; 60,0)). Nell'analisi di regressione multivariabile, il ritardo del trattamento con MTX (<3 vs >12 mesi, OR 0.3; IC 95% 0.1; 0.9) e la mancata interruzione dei glucocorticoidi a 12 mesi (OR 4.6; IC 95% 2.2; 9.5) erano significativamente associati alla DT2RA (Tabella). L'età di esordio più giovane e il ritardo del trattamento con MTX erano significativamente associati solo alla PIRRA, mentre la mancata interruzione dei glucocorticoidi a 12 mesi era significativamente associata sia a PIRRA che NIRRA (Figura).

Conclusioni. Il mancato avvio del MTX entro 3 mesi e la sospensione dei glucocorticoidi entro 6 mesi dalla diagnosi sono associati alla DT2RA.

Table. Univariable and multivariable logistic regression analyses of patient characteristics associated with D2T-RA.

All D2T-RA patients (n=193)	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Treatment delay (vs > 12 months)				
< 3 months	0.3 (0.1; 0.7)	0.007	0.3 (0.1; 0.9)	0.031
3-12 months	0.5 (0.2; 1.1)	0.078	0.7 (0.3; 1.7)	0.446
Adequate duration (no vs yes)	0.4 (0.2; 0.9)	0.025	0.5 (0.3; 1.3)	0.169
Age (ln)	0.5 (0.2; 1.3)	0.136		
Glucocorticoids (yes vs no)	4.8 (2.3; 9.7)	<0.001	4.6 (2.2; 9.5)	<0.001

CI, confidence interval; DT2-RA, difficult-to-treat-rheumatoid arthritis; OR, odds ratio.

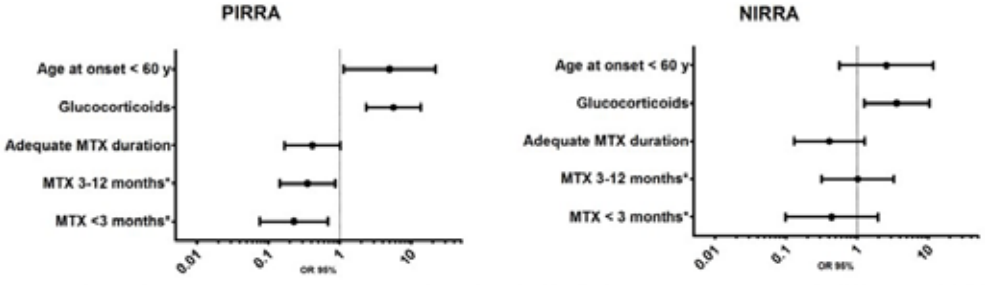


Figure. Associations between factors related to initial RA management and PIRRA or NIRRA. Multinomial regression with age < 60 y, glucocorticoid therapy, adequate MTX duration and treatment delay as factors and PIRRA/NIRRA as the outcome compared to non-DT2. * compared to MTX>12 months as the reference category. MTX, methotrexate; NIRRA, non-inflammatory rheumatoid arthritis; PIRRA, persistent inflammatory refractory rheumatoid arthritis.

LATENZA FRA ESORDIO DI MALATTIA E DIAGNOSI DI ARTROPATIA INFIAMMATORIA: FOCUS SU ARTRITE REUMATOIDE E PSORIASICA

PO:07:126

Caruso L., Ceccarelli F., Natalucci F., Garufi C., Orefice V., Pirone C., Olivieri G., Sessa P., Truglia S., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma, Italy

Scopo dello Studio. La diagnosi precoce resta certamente un punto cruciale per il raggiungimento della remissione nelle artropatie infiammatorie. Nel presente studio abbiamo svolto una analisi epidemiologica in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) e Artrite Psoriasica (AP) volta ad analizzare il tempo di latenza che intercorre fra esordio dei sintomi e diagnosi di patologia; inoltre abbiamo analizzato la presenza di eventuali eventi scatenanti e le figure coinvolte nell'invio del paziente al reumatologo.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati in maniera consecutiva pazienti affetti da AR (criteri ACR/EULAR 2010) e AP (criteri CASPAR 2006). Per tutti i pazienti sono stati registrati i seguenti dati: informazioni demografiche; tempo di latenza fra esordio dei sintomi e diagnosi di patologia; modalità di primo invio al reumatologo; medico che ha formulato la diagnosi; eventuali fattori associati allo sviluppo della patologia. La valutazione statistica è stata eseguita mediante programma dedicato GraphPad versione 6.0.
Risultati. Sono stati valutati 166 pazienti [M/F 54/112; età mediana 59 anni (IQR 20); durata mediana di malattia 10 anni (IQR 13). In dettaglio 91 pazienti (54.8%) erano affetti da AR, i restanti 75 da AP.
Per quanto riguarda le AR, 8 pazienti (8.9%) presentavano una concomitante malattia immunomediata (3 pazienti SdS, 2 pazienti LES, 2 pazienti psoriasi, 1 paziente SSc). Nel gruppo di pazienti con AP, una concomitante psoriasi era presente in 56 pazienti (74.7%).
Non si evidenziavano differenze significative fra i due gruppi di pazienti in termini di età mediana alla diagnosi [AR: 46 anni (IQR 25); AP: 48 anni (IQR 22); p=ns); come atteso la prevalenza del sesso maschile era significativamente più alta nei soggetti affetti da AP rispetto a quelli con AR (44.0% versus 23.1%, p=0.009).
In generale, la latenza mediana fra esordio di malattia e diagnosi risultava pari a 12 mesi (IQR 30 mesi); pur non raggiungendo una differenza significativa, tale intervallo risultava maggiore nei pazienti con AP rispetto all'AR [18 mesi (IQR 29) versus 12 mesi (IQR 30); p=0.09. Per alcuni pazienti era possibile indicare un evento specifico verificatosi entro 3 mesi dall'esordio della malattia: evento stressante (33.1%), evento infettivo (9.0%), intervento chirurgico (4.2%), gravidanza (5.4%), terapia ormonale (0.6%), in assenza di differenza significative fra le due patologie considerate.
L'invio al reumatologo era dovuto prevalentemente al medico di medicina generale (80 pazienti, 48.2%) o altro specialista (29 pazienti, 17.5%); infine, la diagnosi veniva formulata dal reumatologo nel 91% dei pazienti.
Conclusioni. Il presente studio evidenzia un tempo di latenza fra esordio dei sintomi e diagnosi di AR e AP pari a 12 mesi, suggerendo la necessità di un più precoce invio al reumatologo. Infine, un precedente evento stressante rappresenta il fattore che più frequentemente precede l'esordio delle due patologie.

PROFILO DI SICUREZZA DI BARICITINIB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE FINO A 9.3 ANNI: UN'ANALISI DI SICUREZZA INTEGRATA AGGIORNATA

PO:07:127

Taylor P.C.[1], Takeuchi T.[2], Burmester G.[3], Durez P.[4], Smolen J.[5], Deberdt W.[6], Xie L.[6], Zhong J.[7], Terres J.R.[6], Bello N.[6], Winthrop K.[8], Misuraca F.[9]

[1]Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; [2]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; [3]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-University Medicine Berlin, Free University, and Humboldt University Berlin, Germany; [4]Division of Rheumatology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; [5]Division of Rheumatology, Department of Medicine, Medical University of Vienna, Austria; [6]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States of America; [7]IQVIA, Morrisville, NC, United States of America; [8]Oregon Health Sciences University, Portland, OR, United States of America; [9]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (Firenze)

Introduzione. Baricitinib (BARI), un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi, è approvato per il trattamento degli adulti con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave. Viene descritto il profilo di sicurezza di BARI con dati fino a 9.3 anni di trattamento.

Metodi. Sono stati valutati i dati raggruppati di 9 studi randomizzati (5 di fase 3, 3 di fase 2, 1 di fase 1b) e di uno studio di estensione a lungo termine (LTE). I tassi di incidenza (IR) per 100 pazienti-anno di esposizione (PYE) sono stati calcolati per i pazienti trattati con ≥1 dose di BARI (all-BARI-AR). Gli eventi avversi (AE) sono stati valutati a intervalli di 48 mesi. Gli eventi avversi maggiori cardiovascolari (MACE) sono stati aggiudicati in 5 studi di fase 3 e nello studio LTE. L'incidenza dei MACE è stata valutata in sottogruppi di età ≥50 anni, che presentavano ≥1 rischio cardiovascolare (fumo attuale, ipertensione, colesterolo HDL <40mg/dL, diabete, o malattia arteriosclerotica cardiovascolare). Per tenere conto dell'età nelle coorti, è stato stimato un rapporto di incidenza standardizzato (SIR) per malignità (escluso il cancro cutaneo non-melanoma) mediante i tassi di cancro SEER17 e popolazione degli USA 2013-17. Il tasso di mortalità standardizzato (SMR) è stato stimato mediante la mortalità nella popolazione degli USA 2019 in confronto con la popolazione generale degli USA. Gli IR aggiustati per l'esposizione per trombosi venosa profonda (DVT), embolia polmonare (PE), e DVT e/o PE (DVT/PE) sono stati calcolati per i pazienti trattati con BARI 2mg o BARI 4mg in tutti-BARI-AR.

Risultati. In totale, 3770 pazienti hanno ricevuto BARI per 14,744.4 PYE (esposizione mediana=4.6 anni; esposizione massima=9.3 anni; 80.5% PYE BARI 4mg e 18.1% PYE BARI 2mg). Gli IR aggiustati per l'esposizione per 100 PYE per gli AE insorti durante il trattamento/seri sono mostrati nella tabella, con gli IR totali per 100 PY. L'IR per MACE (IC al 95%) per i pazienti di età ≥50 anni era 0.68 (0.52,0.88). Nei pazienti di età ≥50 con ≥1 fattore di rischio cardiovascolare, l'IR per MACE era 0.76 (0.55,1.02). Il SIR (IC al 95%) per malignità (basato su standard SEER17) era 1.1 (0.9,1.3); il SMR (IC al 95%) era 0.7 (0.6,0.9), indicando un'incidenza di malignità e morti simile a quella della popolazione generale degli USA. Gli IR aggiustati per l'esposizione (IC al 95%) per i pazienti in trattamento con BARI 2 mg (PYE=2678) e BARI 4 mg (PYE=11,872) erano: DVT: 2 mg =0.41 (0.21,0.73), 4 mg =0.35 (0.25,0.48); PE: 2 mg =0.26 (0.11,0.54), 4 mg=0.27 (0.18,0.38); DVT/PE: 2 mg =0.49 (0.26,0.83), 4 mg =0.51 (0.39,0.66).

Conclusioni. Con un PYE di 14,774, baricitinib ha mantenuto un profilo di sicurezza analogo a quello dei precedenti studi, senza aumento di IR tra gli parametri di sicurezza durante un'esposizione fino a 9.3 anni.

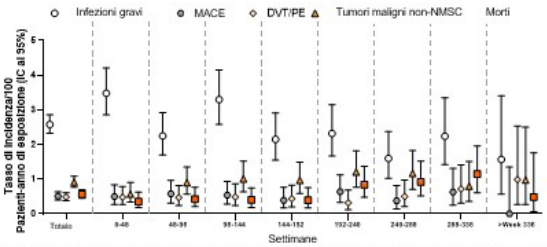
Riprodotto con permesso di ACR 2021.
Sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Tabella. Riassunto della sicurezza tra i pazienti con AR trattati con almeno una dose di baricitinib (set di analisi tutti-BARI-AR).

	n (IR)
AE insorti durante il trattamento, EAIR	3421 (22,63)
AE seri (compresi i decessi), EAIR	1117 (7,39)
d/c temporanea a causa di AE, EAIR	1282 (8,48)
d/c permanente a causa di AE, EAIR	704 (4,66)
Morti	85 (0,56)
Infezioni gravi	372 (2,58)
Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi, compresa l'herpes zoster multidermatomale)	69 (0,46)
Herpes zoster	422 (2,98)
Tubercolosi	19 (0,13)
Eventi avversi maggiori cardiovascolari*	73 (0,51)
DVT	52 (0,35)
PE	39 (0,26)
DVT e/o PE	73 (0,49)
Tumori maligni, escluso il NMSC	139 (0,92)
NMSC	50 (0,33)
Linfoma	9 (0,06)
Cancro del polmone	24 (0,16)
Perforazione gastrointestinale	9 (0,06)

Nota: I dati sono espressi come IR se non diversamente indicato.
L'IR corrisponde a 100 volte il numero dei pazienti che hanno riportato l'evento avverso diviso per l'esposizione al trattamento evento-specifica (tempo di esposizione fino all'evento per i pazienti con l'evento e il tempo di esposizione fino alla fine del periodo, compreso il follow-up, per i pazienti senza l'evento), in anni
L'EAIR è espresso come il numero di pazienti che hanno riportato l'evento per 100 pazienti-anno di esposizione e corrisponde a 100 volte il numero dei pazienti che hanno riportato l'evento avverso diviso per la somma del tempo di esposizione di tutti i pazienti (in anni)
AE=evento avverso; D/C=discontinuazione; DVT=trombosi venosa profonda; EAIR=tasso di incidenza aggiustato per l'esposizione; IR=tasso di incidenza per 100 pazienti-anno; NMSC=cancro cutaneo non-melanoma; PE=embolia polmonare.

Figura: Tassi di incidenza per intervalli di esposizione di 48 settimane



IC=intervallo di confidenza; DVT=trombosi venosa profonda; MACE=eventi avversi maggiori cardiovascolari aggiudicati/confermati; NMSC=cancro cutaneo non-melanoma; PE=embolia polmonare.

PREDITTORI DI SWITCH TRA JAK INHIBITORS IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DELLO STUDIO REAL-LIFE MULTICENTRICO BIRRA.

PO:07:128

Larosa M.[1], Addimanda O.[2], Adorni G.[3], Andracco R.[4], Arrigoni E.[5], Becciolini A.[3], Bernardi S.[6], Bezzi A.[7], Bianchi G.[1], Bravi E.[5], Bruzzese V.[8], Caccavale R.[9], Camellino D.[1], Del Medico P.[10], Di Donato E.[3], Ditto M.C.[11], Farina A.[12], Franchina V.[13], Fusaro E.[11], Girelli F.[6], Ianniello A.[14], Lo Gullo A.[15], Lucchini G.[3], Lumetti F.[16], Marchetta A.[17], Molica Colella A.B.[18], Molica Colella F.[19], Nucera V.[14], Parisi S.[11], Paroli M.[9], Platè I.[5], Ravagnani V.[20], Reta M.[2], Salvarani C.[21], Sandri G.[21], Santilli D.[3], Scolieri P.[8], Volpe A.[17], Ariani A.[3]

[1]S.C. Reumatologia - Dipartimento Specialità Mediche - Azienda Sanitaria Locale 3, Genova; [2]Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna - Policlinico S. Orsola - Azienda Ospedaliera Universitaria-IRCCS di Bologna; [3]SS Medicina Interna e Reumatologia, Parma; [4]Dipartimento di Medicina - Azienda Sanitaria Locale 1, Imperia; [5]UOS Reumatologia - Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [6]Reumatologia Ospedale GB Morgagni - L Pierantoni, Forlì; [7]UO Medicina Interna e Reumatologia - Azienda USL di Rimini; [8]UOC Medicina Interna e Reumatologia - Ospedale "Nuovo Regina Margherita", Roma; [9]Reumatologia Polo Pontino Università La Sapienza, Roma; [10]Reumatologia Ospedale di Civitanova, Civitanova Marche; [11]Dipartimento di Reumatologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [12]Reumatologia Ospedale "A. Murri", Fermo; [13]UOC Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Papardo, Messina, [14]Poliambulatorio specialistico di reumatologia e Day Hospital multidisciplinare di area Medica, Novara; [15]UOD Reumatologia - ARNAS Garibaldi, Catania; [16]Reumatologia, Azienda USL of Modena University e Policlinico di Modena, [17]Reumatologia - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; [18]Reumatologia Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [19]Medicina Interna - Università Bicocca, Milano; [20]Allergologia e Immunologia Clinica ASST Mantova - UOC Reumatologia ASST Trento, Mantova-Trento; [21]UOC Reumatologia - Università di Modena e Reggio Emilia, Modena/Reggio Emilia

Scopo del Lavoro. Negli ultimi anni la prognosi dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) è notevolmente migliorata grazie a una diagnosi precoce di malattia, l'attuazione di strategie treat-to-target e utilizzo di nuovi DMARDs biologici e targeted synthetic (ts) quali tofacitinib, baricitinib, upadacitinib e filgotinib.

Scopo del lavoro è quello di analizzare i predittori di switch tra JAKi in una coorte real-life di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. Studio multicentrico retrospettivo, osservazionale, condotto in 18 centri italiani, su pazienti affetti da AR (secondo i criteri ACR/EULAR del 2010) in trattamento con JAKi, dal 2017 al maggio 2022.

Per ciascun paziente sono state registrate al baseline (inizio del trattamento con attuale JAKi) le seguenti variabili: età, sesso, tabagismo, durata di malattia (mesi), BMI, comorbidità (diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, eventi cardiovascolari maggiori, neoplasie), dose di prednisone (mg/die), assunzione concomitante di un conventional synthetic (cs)DMARD, precedenti terapie con b/tsDMARDS, positività del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anticitrullina (anti-CCP). L'attività di malattia al baseline è stata valutata con il DAS28VES. L'analisi statistica è stata condotta tramite il software R.

Risultati. Sono stati inclusi 618 pazienti, con età mediana di 60 [IQR 52-69 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (79,3%); gli anti-CCP e il FR si riscontravano nel 57,4% e 59,1% dei casi, rispettivamente. Dei 618 pazienti inclusi, 331 (53,6%) stavano ricevendo baricitinib, 154 (24,9%) tofacitinib, 97 (15,7%) upadacitinib e 36 (5,8%) filgotinib. In totale, 132 (21,4%) pazienti erano già stati trattati in preceden-

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche della coorte

Variabile	N (%)
Età mediana al baseline, anni (IQR)	60 (52-69)
Sesso femminile	490 (79.3)
Durata mediana di malattia, mesi (IQR)	84 (35-165)
FR+	365 (59.1)
Anti-CCP+	355 (57.4)
DAS28VES al baseline	5,2 (4,6-5,8)
Tabagismo	
Attuale	96 (15.5)
Ex tabagismo	95 (15.4)
BMI mediano (IQR)	24.6 (22.8-27.0)
Diabete mellito di tipo 2	56 (9.1)
Eventi cardiovascolari maggiori	45 (7.2)
Ipertensione arteriosa	239 (38.7)
Dislipidemia	150 (24.3)
Neoplasie	33 (5.3)
csDMARDS associati	289 (46.8)
Terapia steroidea associata	270 (43.7)

Legenda: IQR: range interquartile; FR: fattore reumatoide; BMI: Body Mass Index; csDMARDS: conventional synthetic DMARDS.

za con almeno un altro JAKi oltre a quello in corso al momento della raccolta dei dati. Le principali caratteristiche della coorte sono rappresentate in Tabella I.
All'analisi multivariata (regressione logistica multipla) i predittori di switching tra JAKi sono risultati: durata di malattia (p=0,0181), assenza di anti-CCP (p<0,001), assenza di FR (p=0,008), attività di malattia al baseline espressa con DAS28 (p=0,04) e infine il numero di terapie precedenti (b/tsDMARDS) (p<0,001). Non sono invece risultati predittori di switching: tabagismo, sesso femminile (p=0,08), associazione con csDMARDs o steroide, BMI e comorbidità (p=0,10 per ipertensione arteriosa).

Conclusioni. In questo studio real-life, una più lunga durata e una più elevata attività di malattia, oltreché un maggior numero di terapie pregresse, risultavano predittori di switching tra i JAKi, analogamente a quanto riportato in letteratura per i bDMARD. Altri fattori invece, solitamente associati allo switching tra farmaci biologici, come BMI, comorbidità e assenza di associazione con csDMARDs, non sono emersi come predittori del cambio di terapia. Questi dati confermano la validità dell'utilizzo dei JAKi anche in pazienti complessi e refrattari.

PO:08:129 – PO:08:145 SESSIONE POSTER 08

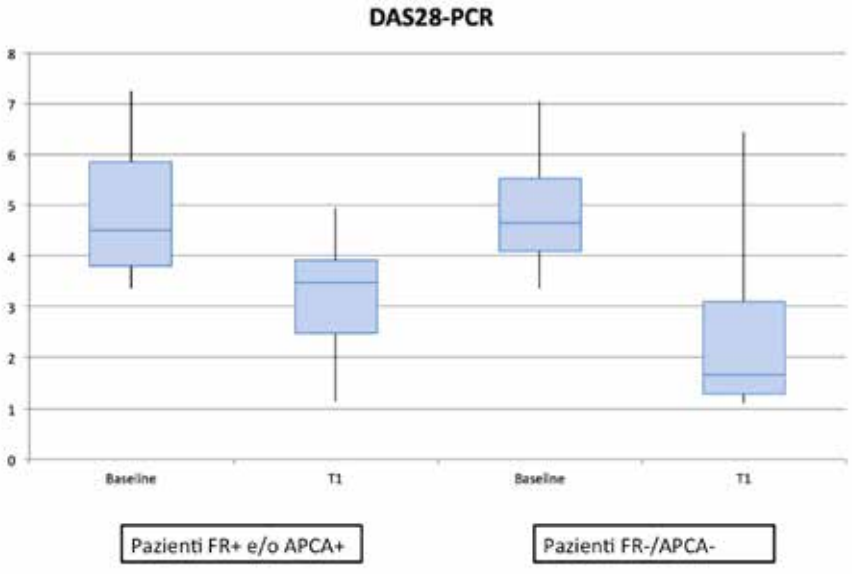
ARTRITE REUMATOIDE (4)

EFFICACIA DI UPADACITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA NELLA REAL LIFE

PO:08:129

Di Penta M., Celletti E., Sabatini E., Cipollone F.
Servizio di Reumatologia, UOC Clinica Medica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti

Scopo del Lavoro. Upadacitinib (UPA) è un inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1), indicato in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa. Alcuni studi hanno evidenziato come i pazienti con positività del fattore reumatoide (FR) e/o degli anticorpi anti-citrullina (APCA) presentino una risposta migliore al trattamento rispetto ai pazienti sieronegativi.
L'obiettivo del nostro studio era di valutare l'impatto dello stato sierologico sull'efficacia di UPA in pazienti con AR.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati demografici e clinici di tutti i pazienti con AR trattati con UPA 15 mg/die nel nostro Centro da Novembre 2020 ad Aprile 2022. Di questi pazienti sono stati raccolti i principali dati clinimetrici (DAS28-PCR, CDAI, SDAI) e i parametri di laboratorio, inclusa la positività a FR e/o APCA. I pazienti sono stati quindi suddivisi in pazienti sieropositivi e sieronegativi per valutarne eventuali differenze in termini di efficacia terapeutica.
Risultati. 40 pazienti sono stati trattati con UPA nel nostro Centro, di cui 33 femmine (82.5%) e 7 maschi (17.5%) con età media di 62.1 anni. Di questi, 20 pazienti erano trattati in monoterapia (50%) e 20 pazienti (50%) in terapia di combinazione con DMARDs convenzionali sintetici. 23 pazienti (57.5%) assumevano terapia corticosteroidea. Tutti i pazienti presentavano un'attività di malattia moderata o severa, con DAS28-PCR medio al baseline di 4.86±1.08, CDAI medio di 28.88±12.3, SDAI medio di 29.8±12.9.
Il 65% dei pazienti era sieropositivo per FR e/o APCA, di cui 15 pazienti con duplice positività. Al baseline, i pazienti sieropositivi presentavano DAS28-PCR medio di 4.85±1.12, CDAI medio di 28.7±11.2 e SDAI medio di 29.8±12.2. Il gruppo di pazienti sieronegativi presentava DAS28-PCR medio di 4.88±1, CDAI medio di 29.1±14.2 e SDAI medio di 29.6±14.1. Non erano presenti significative differenze nei parametri di attività di malattia tra i due gruppi al baseline (p=0.95).
Dopo 12 settimane, i pazienti sieropositivi presentavano DAS28-PCR medio di 4.85 ± 1.12, CDAI medio di 28.7±11.2 e SDAI medio di 29.8 ± 12.2, mentre il gruppo di pazienti sieronegativi presentava DAS28-PCR medio di 4.88±1 (Figura 1), CDAI medio di 29.1 ± 14.2 (Figura 2) e SDAI medio di 29.6±14.1(Figura 3). Non erano presenti significative differenze nei parametri di attività di malattia tra i due gruppi al baseline (p=0.95).
Anche la percentuale di pazienti che a 12 settimane hanno raggiunto una bassa attività di malattia o la remissione non presentava significative differenze tra i due gruppi (Tabella I).
Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real life, UPA si è dimostrato un trattamento efficace in pazienti con AR in fase attiva, indipendentemente dall'assetto autoanticorpale.



JAK INHIBITORS E INTERESSAMENTO EPATICO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI INSORGENZA DI NAFLD E PROFILO DI SICUREZZA NELLE INFEZIONI DA HBV. PO:08:130

Busto G., Rotondo C., Carabellese G., Chiappinelli C., D'Onofrio F., Mele A., Muscatiello F., Carafa A., Cantatore F.P., Corrado A.
Università degli Studi di Foggia, Policlinico Riuniti, Foggia

Scopo del Lavoro. Sempre più utilizzati nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR) sono i farmaci inibitori della Janus chinasi (JAK-i). L'ipertransaminasemia è descritta tra gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci. Lo scopo dello studio è quello di valutare il rischio di insorgenza di NAFLD e di riattivazione di HBV e HCV in pazienti con AR in terapia con JAK-i.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 78 pazienti con AR (81% F) con durata di malattia media di 15±7 anni, BMI 26±4. Tutti i pazienti assumevano JAK-i (Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib o Upadacitinib) con durata media di terapia di 67±50 settimane. Il 32% era in terapia combinata con MTX e il 22% assumeva steroide (dose media in equivalenti di prednisone di 5,5±2,5 mg/die).
Risultati. Nessun paziente presentava HCV all'inizio della terapia con JAK-i, e nessuno dichiarava abuso di bevande alcoliche. Al basale della terapia con JAK-i il 9% dei pazienti presentava steatosi epatica all'ecografia addome e il 26% aveva infezione da HBV occulta. L'8% dei pazienti presentava ipertransaminasemia prima di iniziare la terapia con JAK-i.
Il 6% dei pazienti ha presentato ipertransaminasemia durante il trattamento con JAK-i, di cui il 20% presentava steatosi epatica già nota, il 40% era portatore di HBV occulto e il 40% era in terapia combinata con MTX. Per quanto riguarda la terapia specifica con JAK-i l'ipertransaminasemia è stata rilevata nell'8% dei pazienti in trattamento con Baricitinib e nell'8% dei pazienti con Tofacitinib. Nessun paziente in trattamento con Filgotinib e Upadacitinib ha sviluppato ipertransaminasemia durante il follow-up.
Il 14% ha presentato insorgenza di NAFLD durante il trattamento con JAK-i, nessun paziente ha presentato steatosi epatica con ipertransaminasemia superiore a 3 volte i valori normali. Dei pazienti che hanno sviluppato NAFLD dopo l'inizio dei JAK-i il 18% era in sovrappeso, il 36% era obeso, il 27% assumeva steroide, e 18% era in terapia combinata con MTX. Per quanto riguarda la terapia specifica dei JAK-i la NAFLD è stata rilevata nel 16% dei pazienti in trattamento con Baricitinib, nel 8% dei pazienti in trattamento con Tofacitinib, e nel 15% dei pazienti in trattamento con Upadacitinib, nessun paziente in trattamento con Filgotinib ha mostrato insorgenza di NAFLD.
Nessun paziente che presentava ipertransaminasemia prima di iniziare terapia con JAK-i ha ripresentato ipertransaminasemia durante il trattamento con JAK-i.
Per quanto concerne i pazienti con infezione da HBV occulta, durante il trattamento con JAK-i non sono state rilevate riattivazioni del virus.
Conclusioni. Il profilo di sicurezza dei JAK-i nei pazienti con HBV occulto o pregressa NAFLD sembra essere molto buono. Il rischio di comparsa di disfunzione epatica, intesa in termini di ipertransaminasemia con o senza NAFLD, durante il trattamento con JAK-i sembra essere molto basso.

PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON BARICITINIB IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE.

PO:08:131

Giovannini I., Agarinis R., Cacioppo S., Zabotti A., De Vita S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia di Udine

Introduzione. Le raccomandazioni EULAR/ACR 2019 riportano che l'efficacia degli inibitori di IL6, di CTLA4 e dei JAK-inibitori (JAKi) sono equivalenti a quella dei TNF-inibitori (TNFi) sia in studi di fase II che in studi di fase III (1). Tuttavia, studi su coorti suggeriscono che pazienti con insufficiente risposta a TNFi potrebbero beneficiare dal cambio di meccanismo d'azione invece che di un cycling dei TNFi in termini di persistenza in trattamento (2). Baricitinib è un inibitore selettivo delle JAK kinasi, in particolare JAK1/2, assunto per via orale e impiegato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR).
Obiettivo primario del nostro studio è valutare la drug retention a lungo termine dei pazienti affetti da AR in terapia con Baricitinib. Obiettivo secondario è valutare i fattori predittivi di persistenza in trattamento.
Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto dati clinici, terapeutici e demografici di pazienti affetti da AR trattati con Baricitinib tra agosto 2017 e aprile 2022. È stata eseguita un'analisi univariata e sono state elaborate curve di sopravvivenza in trattamento secondo Kaplan Maier.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 110 pazienti, di cui 17 (15.5%) maschi. L'età media era di 64.2 (DS 11.3) anni, la durata media di malattia di 17.7 anni (DS 10.5). 72 (65.5%) pazienti presentavano positività al fattore reumatoide (FR) e 67 (60.9%) agli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA). I pazienti inclusi avevano già fallito mediamente 3 (DS 1.85) bDMARDS, di cui 1.7 (1.3) TNFi. In 52 (47.3%) pazienti il JAKi era assunto in monoterapia. Ulteriori caratteristiche sono riportate in Tabella I.
Le interruzioni di terapia sono avvenute in 53 pazienti: 11 per inefficacia primaria con mediana di sopravvivenza 3.9 mesi (Q25:75 3.2-5), 25 per inefficacia secondaria con mediana 13.9 mesi (Q25:75 9.8-36.6) e 17 per eventi avversi con mediana 11.43 mesi (Q25:75 4.2-21.6) (Fig. 1a). Il tempo di persistenza medio in trattamento con Baricitinib è stato di 35.3

Caratteristiche al baseline (n=110)	
Caratteristiche demografiche	
Maschi, *n (%)*	17 (15,5%)
Età, *media (SD), anni*	64,2 (11,3)
Durata di malattia, *media (SD)*	212,2 (126)
Caratteristiche di malattia	
FR positivo, *n (%)*	72 (65,6%)
ACPA positivo, *n (%)*	67 (60.9%)
FR ed ACPA negativi, *n (%)*	27 (24,5%)
Caratteristiche di trattamento	
Baricitinib 4 mg / 2 mg, *n (%)*	98 (89,1%) / 12 (10,9%)
Monoterapia	52 (47,3%)
Terapia steroidea cronica, *n (%)*	40 (36,5%)
Pregressi bDMARDs, *media (SD)*	3 (1,85)
di cui TNFi, *media (SD)*	1,7 (1,3)

Tabella 1. Caratteristiche al baseline dei pazienti

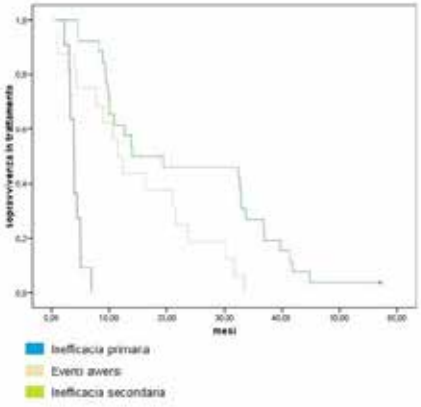


Figura 1a. Persistenza al trattamento in Baricitinib in pazienti affetti da artrite reumatoide difficult-to treat: stratificazione per motivo di sospensione

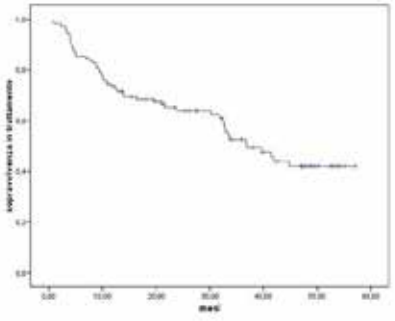


Figura 1b. Persistenza al trattamento in Baricitinib in pazienti affetti da artrite reumatoide difficult-to treat

mesi (95%CI: 30.99-39.56) con un tasso di persistenza del 51% a 36.7 mesi (Fig. 1b). La presenza degli ACPA è stata associata ad una maggiore retention rate (OR 1.8, CI95% 1.04-3.1; p=0.035) mentre la riattivazione di Herpes Zoster (22/110, 20%) ad una maggiore probabilità di sospensione del trattamento (OR 1.8 CI 95% 1.01-3.4; p=0.04). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nei pazienti che assumevano csDMARDs in associazione al Baricitinib.
Conclusioni. In una popolazione real-life di pazienti difficult-to-treat, la persistenza in terapia con baricitinib è stata di oltre tre anni in più della metà dei soggetti.
La presenza di ACPA e le riattivazioni di Herpes Zoster rappresentano le principali variabili che condizionano rispettivamente in senso positivo e negativo la drug survival in questa popolazione selezionata di pazienti. La scelta personalizzata di trattamento e le strategie di prevenzione possono favorire ulteriormente la drug retention.

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79(6): 685-99.
2. Du Pan SM, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71(6): 997-9.

DISCORDANZA MEDICO-PAZIENTE IN ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA: RUOLO DEI FATTORI CLINICO-DEMOGRAFICI

PO:08:133

Cincinelli G.[2], Giudice L.[1], Posio C.[1], Suardi I.[1], Cavalli S.[1], Ingegnoli F.[1], Caporali R.[1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche Pediatriche e dell'Adulto, Università degli Studi di Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche Pediatriche e dell'Adulto, Milano

Scopo del Lavoro. Indagare il grado di discordanza tra medici e pazienti nella valutazione dell'attività di malattia in artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (PsA) e il ruolo di fattori demografici e clinici.

Materiale e Metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo cross-sectional sono stati inclusi pazienti consecutivi con AR o PsA visitati presso il nostro centro dal 1° gennaio al 31 maggio 2021. I criteri di inclusione erano: l'età >18 anni, terapia con farmaci b/tsDMARDs. I dati demografici, clinici e clinimetrici sono stati estratti da un registro locale osservazionale longitudinale (Comitato Etico 138-1999). In entrambi i gruppi sono stati individuati i pazienti definiti "discordanti" (differenza ≥ |3| tra valutazione del paziente -PGA 0-10- e del medico -PhGA 0-10) e sono state condotte analisi univariate tra età, sesso maschile (dati demografici), durata di malattia, presenza di fibromialgia, remissione o bassa attività di malattia secondo gli indici clinimetrici di malattia CDAI e DAPSA, presenza di fattore reumatoide e/o ACPA in AR e psoriasi cutanea in PsA, pazienti con più di 2 linee di terapia biologica, concomitante terapia con csDMARDs e steroide (dati clinici), PGA e PhGA (dati clinimetrici). Infine, sono state condotte analisi logistiche multivariate tra pazienti discordanti e dati demografici e clinici per entrambi i gruppi.

Risultati. In totale 650 pazienti (545 AR, 105 PsA) sono stati inclusi nell'analisi. Tra i pazienti affetti da AR sono stati riscontrati 147 casi di discordanza (27.0%), 23 casi (21.9%) tra i pazienti affetti da PsA. In entrambi i gruppi non abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra pazienti discordanti e non discordanti in termini di età, sesso, sieropositività a FR e/o ACPA o presenza di psoriasi cutanea, PhGA, terapia con csDMARDs e steroide o almeno due linee di terapia biologica precedenti. Sia in AR che in PsA si osservavano differenze significative in presenza di una diagnosi di fibromialgia (p<0.001 e p=0.002 in AR e PsA, rispettivamente), PGA 0-10 (p<0.001 sia in AR che PsA) e bassa attività di malattia o remissione (p<0.001 sia in AR che PsA). Solo nel gruppo PsA la durata di malattia è risultata significativa (p 0.023), non ripetendosi nel gruppo AR (p=0.908). Il PGA presenta valori significativamente maggiori nei discordanti in entrambi i gruppi. All'analisi multivariata, un buon controllo di malattia appare associato a una maggiore concordanza medico-paziente (p=0.011, OR=0.49 in AR; p<0.001, OR 0.016 in PsA), la fibromialgia di associa invece alla discordanza (p=0.003, OR 2.92 in AR; p=0.032, OR=6.29 in PsA). Nel gruppo PsA, l'età presenta valori significativi, sebbene con valori di OR molto vicini al valore 1. Le analisi descrittive nei gruppi AR e PsA, le analisi univariate e multivariate sono presentate nelle tabelle 1 e 2.

Conclusioni. La frequenza di casi di discordanza medico-paziente in AR e PsA nel nostro studio è simile a quella riportata in letteratura. In entrambe le patologie, il PGA appare più elevato nei casi discordanti e solo la fibromialgia si associa alla discordanza, mentre un buon controllo di malattia appare protettivo.

	Discordant N=23	Non discordant (N=82)	Analisi univariata p-values	Analisi multivariata p-values	OR	95% C.I.per OR Inferiore Superiore
Sesso maschile	22 (14.9%)	79 (19.8%)	0.189	0,972	0,99	0,550 1,780
Eta attuale (anni)	60.9 (±12.7)	59.7 (±13.3)	0.924	0,665	1,004	0,986 1,023
Durata malattia (mesi)	232.9 (±138.8)	216.4 (±123.8)	0.908	0,434	1,001	0,999 1,003
FR e/o ACPA	94 (63.9%)	270 (67.8%)	0.392	0,273	0,77	0,484 1,228
Fibromialgia	23 (5.6%)	21 (5.3%)	**<0.001**	**0,003**	**2,92**	1,449 5,871
>2 b/tsDMARDs	57 (38.8%)	128 (32.2%)	0.164	0,449	1,19	0,759 1,864
Remissione o LDA	109 (74.1%)	342 (85.6%)	**0.001**	**0,011**	0,49	0,284 0,852
PGA 0-10	5.03 (±1.87)	2.14 (±1.97)	**<0.001**			
PhGA 0-10	1.88 (±1.27)	1.98 (±1.20)	0.717			

Tabella 1 Caratteristiche demografiche, analisi univariata e multivariata tra casi di discordanza e non discordanza medico paziente in artrite reumatoide

	Discordant N=23	Non discordant (N=82)	Analisi univariata p-values	Analisi multivariata p-values	OR	95% C.I.per OR Inferiore Superiore
Sesso maschile	11 (47.8%)	45 (54.9%)	0.549	0,768	1,180	0,393 3,542
Eta attuale (anni)	54.3 (±11.7)	48.9 (±12.9)	0.553	**0,032**	**1,047**	1,004 1,091
Durata malattia (mesi)	77.1 (±64.7)	104.6 (±108.9)	**0.023**	0,140	0,995	0,988 –1.002
Fibromialgia	6 (26.1%)	4 (4.88%)	**0.002**	**0,032**	**6,299**	1,171 33,892
Psoriasi	17 (73.9%)	56 (68.3%)	0,506	0,999	0,999	0,226 4,420
>2 b/tsDMARDs	7 (30.4%)	22 (26.8%)	0,733	0,361	2,128	0,421 10,763
Remissione o LDA	1 (4.34%)	48 (58.5%)	**<0.001**	**0,044**	**0,308**	0,098 0,967
PGA 0-10	5.48 (±2.60)	2.65 (±2.54)	**<0.001**			
PhGA 0-10	1.7 (±1.7)	2.6 (±2.3)	0.716			

Tabella 2 Caratteristiche demografiche, analisi univariata e multivariata tra casi di discordanza e non discordanza medico paziente in artrite psoriasica

ASSOCIAZIONE TRA L'IMPATTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE ED IL PATIENT GLOBAL ASSESSMENT: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE CROSS-SECTIONAL

PO:08:134

Posio C.[1], Suardi I.[2], Cavalli S.[2], Cincinelli G.[2], Giudice L.[2], Ingegnoli F.[2], Caporali R.[2]
[1]UOC Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [2]UOC Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo. Il Patient Global Assessment (PGA) ed il Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) rappresentano due comuni patient-reported outcomes measures (PROMs) inerenti all'Artrite Reumatoide (AR). Sebbene Il PGA sia più utilizzato poiché particolarmente rapido e di facile applicazione, la letteratura evidenzia come diversi fattori personali e/o contestuali (umore, qualità del sonno, background culturale ecc.) possano portare ad una discordanza tra medico e paziente nella valutazione dell'attività di malattia. Il punteggio RAID, composto da più items, permette di approfondire quali sintomi soggettivi risultino maggiormente invalidanti. L'obiettivo del seguente studio è indagare la correlazione tra PGA e RAID al fine di verificare quali aree specifiche influiscano sulla percezione di malattia da parte del paziente e di conseguenza sul punteggio del PGA.
Materiali e Metodi. Il seguente studio osservazionale cross-sectional ha coinvolto pazienti consecutivi di età compresa tra i 18 ed i 65 anni con una durata di malattia ≥ 3 mesi e che rispettavano i criteri per la diagnosi di AR. Alla visita sono stati raccolti i seguenti dati: caratteristiche sociodemografiche, caratteristiche di malattia, clinimetria (DAS28-PCR, SDAI), trattamenti in corso, Health Assessment Questionnaire (HAQ), PGA, physician's global assessment (PhGA) (entrambi con range 0-10) e RAID. Questo indice è composto da 7 domini (dolore, invalidità funzionale, fatigue, sonno, benessere fisico, benessere psicologico, coping) per ciascuno dei quali il paziente attribuisce un punteggio da 0 a 10; il punteggio totale viene poi restituito su una scala da 0 a 10 in cui valori più alti indicano un maggiore impatto di malattia.
Risultati. I dati acquisiti si riferiscono ad un campione di 205 pazienti affetti da AR (165 femmine e 40 maschi) con un'età mediana di 53 anni. I pazienti che avevano utilizzato almeno 2 farmaci biologici erano 56 (27.3%); quelli con almeno una comorbidità erano 71 (34.6%). Le medie (SD) di DAS28-PCR e RAID totale erano rispettivamente 2.40 (±1.2) e 2,87 (±2.5); la media (SD) del PGA era invece 2.88 (±2). Si è osservato che il punteggio totale RAID presentava un alto livello di correlazione con: PGA ($p<0.001$), PhGA ($p<0.001$) e DAS28-PCR ($p<0.001$). In aggiunta, è emerso che punteggi più alti al PGA fossero associati a punteggi più alti nei domini RAID "dolore" ($p=0.04$), "qualità del sonno" ($p=0.03$) e "benessere psichico" ($p=0.004$).
Conclusioni. In accordo con la letteratura, il seguente studio ha confermato la validità dell'indice RAID nella valutazione dell'impatto di malattia, avendo mostrato un alto grado di correlazione sia con il DAS28-PCR che con il PGA. Nello specifico, abbiamo osservato che peggiori outcomes nei domini RAID "dolore", "qualità del sonno", e "benessere psichico" risultavano significativamente associati a più alti punteggi del PGA, suggerendo quindi che i pazienti tengano in particolare considerazione questi aspetti quando chiamati a valutare globalmente il proprio stato di malattia. Questo potrebbe rivelarsi utile nell'implementazione di approcci multidisciplinari e non farmacologici nella presa in carico del paziente con AR.

RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT PIPELINE IN REAL LIFE: METHOTREXATE DOSE ESCALATION, CHANGE OF CSDMARD OR UPGRADE TO BDMARDS?

PO:08:135

Riccucci I., Cafaro G., Cruciani G., Perricone C., Bursi R., Calvacchi S., Bruno L., Dal Pozzolo R., Gerli R., Bartoloni E.
SC Reumatologia. Università di Perugia

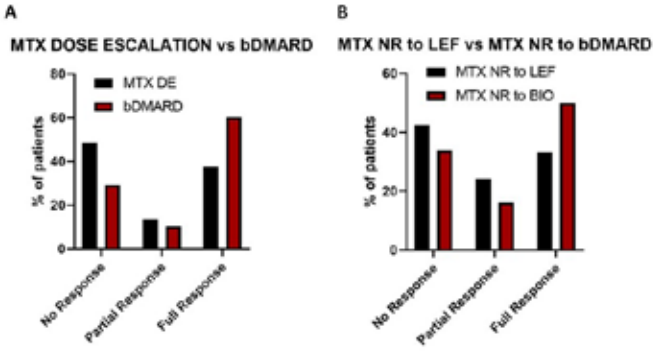
Objective. Current treatment recommendations for rheumatoid arthritis (RA) provide indications on the optimal methotrexate (MTX) dose in naïve patients, though tolerability and adverse reactions often limit its prescription in clinical practice. Moreover, presence of negative prognostic factors may induce early addition of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) before optimization of conventional synthetic (cs) DMARD therapy in these patients.
We evaluated the effects of different treatment approaches in a real-life cohort of RA patients who did not respond to initial MTX treatment.

Materials and Methods. Data from consecutive RA patients fulfilling 2010 ACR/EULAR classification criteria who did not respond to initial MTX treatment were retrospectively collected. Response was evaluated within 6 months after treatment change which included: MTX dose escalation, shift to leflunomide (LEF) or shift to bDMARDs according to physician's decision. Patients were classified as: responders (complete remission defined by treating physician), non-responders (need of treatment change due to persistent disease activity) and partial responders (satisfactory improvement with signs of disease activity without need of treatment change). Demo-

Table 1

	MTX DOSE ESCALATION N=220	SHIFT TO bDMARD N=58	P
Age at diagnosis	54.7 (14.6)	48.5 (15.9)	**0.033**
Age	58.2 (13.3)	55.1 (14.6)	0.220
Erosions	45/219 (20.5)	18/58 (31.0)	0.129
Rheumatoid factor	138/220 (62.7)	45/58 (77.6)	**0.049**
ACPA	121/219 (55.3)	45/58 (77.6)	**0.003**
Baseline			
MTX Dose	9.8 (2.3)	13.6 (3.2)	**<0.0001**
Concomitant HCQ	23/220 (10.5)		
CRP	3.96 (13.28)	4.43 (11.77)	0.314
ESR	34 (22)	38 (24)	0.364
TJC	5.9 (4.8)	9.7 (12.7)	0.724
SJC	3.9 (3.5)	2.8 (1.6)	0.683
Latent HBV, HCV, BK infection	17/220 (7.7)	5/58 (8.6)	0.788
History of neoplasm	3/220 (1.4)	2/58 (3.4)	0.280
MTX Adverse Events			
Gastrointestinal	9/220 (4.1)	8/58 (13.8)	**0.012**
Hair loss	2/220 (0.9)	0/58 (0)	1.0
Abnormal liver enzymes	19/220 (8.6)	9/58 (15.5)	0.192
Cytopenia	2/220 (0.9)	2/58 (3.4)	0.193
Mucositis	1/220 (0.5)	1/58 (1.7)	0.374
Other	1/220 (0.5)	1/58 (1.7)	0.374
Treatment change			
Ongoing MTX		48/58 (82.8)	
CRP	3.0 (5.9)	3.92 (12.32)	0.290
ESR	30 (21)	31 (22)	0.493
TJC	4.6 (4.7)	9.9 (9.0)	**0.041**
SJC	3.4 (3.6)	5.8 (4.9)	0.252
Δ MTX Dose	5.1 (2.9)		
ADR to new treatment	61/219 (27.9)	7/58 (12.1)	0.013

Figure 1



graphic and disease-related parameters, MTX dose and adverse drug reactions (ADR) were collected (Table I).

Results. A population of 278 RA patients was included. Patients who underwent MTX dose escalation (n=220) were older (54.7 vs 48.8 years, p=0.033), more frequently seronegative (62.7% and 55.3% vs 77.6% and 77.6% for RF and ACPA, p=0.049 and 0.003, respectively), taking lower MTX dose (9.8 vs 13.6 mg/wk, p<0.0001) and had a lower tender joint count (4.6 vs 9.9, p=0.041) in comparison to patients shifted to bDMARDs. Following treatment change, 37.7% of patients who underwent MTX dose escalation and 60.3% of those shifted to bDMARDs achieved remission (p=0.0076). Frequency of ADRs was significantly increased in MTX dose escalation (27.9%) in comparison to bDMARD shifted patients (12%) (p=0.013).

Among patients not responding to MTX dose escalation (n=96), no significant difference was found in frequency of remission between patients shifted to LEF as compared to those starting a bDMARD (33% vs 50%).

Conclusions. In this large real-life cohort, we showed that shift to bDMARDs in RA patients not responding to initial MTX treatment is more effective in achieving remission compared to MTX dose escalation. However, the high rate of remission after MTX dose escalation confirms its good efficacy and may be suggested in specific subgroups of patients. In patients not responding to MTX dose escalation, shift to LEF is an effective option, allowing to achieve remission in over 1/3 of patients.

Surely, optimization of csDMARD therapy, allowing to achieve significant effects in a majority of patients, should always be pursued. In this setting, reducing the number of subjects needing bDMARDs will have a significant impact in terms of healthcare costs and prevention of bDMARD-related risks.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA TOLLERABILITÀ DI UPADACITINIB IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO.

PO:08:136

Scriffignano S.[1], Perrotta F.M.[2], Ciccia F.[1], Lubrano di Scorpaniello E.[2]
[1]Università degli Studi della Campania, Napoli; [2]Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del Lavoro. Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di Upadacitinib (UPA) in un gruppo di pazienti con artrite reumatoide (AR).
Metodi. Analisi longitudinale di pazienti consecutivi con diagnosi di AR (in accordo con i criteri ACR/EULAR 2010) e che iniziavano trattamento con UPA. Criteri di inclusione erano: età >= a 18 anni ed eleggibilità al trattamento con UPA, sia in prima linea che in linee di trattamento successive.
Per ogni paziente sono stati valutati (al tempo zero, momento in cui veniva prescritta terapia con UPA): sesso, età, durata di malattia, positività di fattore reumatoide e di anticorpi anti-peptidi citrullinati e precedenti terapia assunte.

Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di Upadacitinib in un gruppo di pazienti con artrite reumatoide: dati preliminari di uno studio monocentrico.

Tabella 1.
Descrizione delle caratteristiche cliniche dei pazienti studiati e valutazione al T0 (momento in cui veniva prescritta terapia con UPA), T1 (range 3-6 mesi dopo l'inizio dell'UPA), e T2 (range 6-12 mesi dopo l'inizio dell'UPA).

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al tempo 0				
	n. pazienti totali 12			
Età, mediana (IQR)	58 (48-63)			
Sesso, F n. (%)	11/12 (91.6)			
Durata di malattia ≤ 36 mesi, n. (%)	6/12 (50)			
Durata di malattia > 36 mesi, n.(%)	6/12 (50)			
Pregressa terapia con almeno 1 bDMARDs/tsDMARDs n. (%)	8/12 (66.6)			
Pregressa terapia con csDMARDS, n. (%)	9/12 (75)			
FR positivo, n. (%)	7/9 (77.7)			
Anti CCP positivi, n (%)	7/9 (77.7)			
Clinimetria				
	T0 11 pz.	**T1 10 pz**	**T2 5 pz**	**Kruskal-Wallis test p value**
Art. dolenti/28, mediana (IQR)	8 (5.5-10.5)	1 (0.25-0.75)	0 (0-0)	<0.001
Art. tumefatte/28, mediana (IQR)	4 (1-5)	0 (0-0.75)	0 (0-0)	0.002
Dolore (NRS), mediana (IQR)	7 (7-8.5)	1.25 (0.125-4.75)	0 (0-0)	0.001
PtGA, mediana (IQR)	7 (7-8.5)	2 (1-5.75)	0 (0-0)	0.002
PhGA, mediana (IQR)	6 (5.5-7)	2 (1-2)	0 (0-0)	0.001
VES mm/h, mediana (IQR)	10.5 (2-22.75)	16 (7.5-19.5)	3 (2-25)	0.945
PCR mg/dl, mediana (IQR)	0.80 (0.41-1.16)	0.25 (0.13-0.43)	0.07 (0.04-0.18)	0.007
DAS 28-PCR, mediana (IQR)	4.24 (4.09-5.13)	2.50 (2.29-2.82)	1.15 (1.08-1.45)	<0.001
DAS 28-VES, mediana (IQR)	4.35 (3.25-5.47)	2.86 (2.19-3.23)	0.77 (0.49-2.25)	0.007
SDAI, mediana (IQR)	27.03 (21.91-30.15)	5.25 (2.44-8.40)	0.07 (0.04-0.29)	<0.001
cDAI, mediana (IQR)	26 (21.5-29)	5 (3-7)	0 (0-0)	<0.001

*Kruskal-Wallis test è stato applicato per il confronto di T0/T1/T2.
p value ≤ 0.05: valore statisticamente significativo

Ogni paziente è stato valutato in due o tre tempi di osservazione: T0 (momento in cui veniva prescritta terapia con UPA), primo follow-up: T1 (con un intervallo compreso tra tre/sei mesi dal T0), secondo follow-up: T2 (con un intervallo compreso tra tre/sei mesi dal T1).
In ogni visita sono stati valutati: numero di articolazioni dolenti e tumefatte/28, valutazione del dolore (Numerical Rating Scale - NRS), valutazione globale dell'attività di malattia sia per il paziente che per il medico (PtGA e PhGA), velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), Disease Activity Score 28 (DAS-28) calcolato sia con PCR che con VES, Semplified Disease Activity Index (SDAI) e clinical Disease Activity Index (cDAI).
L'efficacia clinica dell'UPA è stata valutata studiando le variazioni di dolore su NRS, PtGA, PhGA, DAS28-PCR, DAS28-VES, SDAI, cDAI, in un intervallo di tempo compreso tra 3 e 12 mesi, dall'inizio della terapia. La tollerabilità veniva valutata mediante segnalazione di eventi avversi ed eventuali sospensioni del trattamento.
Il Kruskal-Wallis test è stato utilizzato per valutare la differenza degli outcome valutati nei tre tempi. La significatività statistica è stata definita per valori di p <=0.05.
Risultati. L'analisi è stata condotta su 12 pazienti (1 M, 11 F). Tra questi, 10 pazienti avevano almeno 2 osservazioni (T0 e T1), 5 avevano tre osservazioni (T0, T1 e T2) e un paziente, all'atto dell'invio dell'abstract, aveva una sola osservazione (T0). Una paziente non ha intrapreso volontariamente la terapia prescritta per sopraggiunto dolore toracico.
Come mostrato in tabella 1, sia nella valutazione T1 che T2 è stata riportata una riduzione, rispetto al T0 di: numero di articolazioni dolenti e tumefatte, dolore (NRS), PtGA, PhGA, PCR, DAS28-PCR, DAS28-VES, SDAI e cDAI.
Nessuno dei pazienti studiati ha sviluppato, nel corso dell'osservazione, eventi avversi.
Conclusioni. Da questi dati preliminari di "real life", UPA ha mostrato una valida efficacia nella riduzione dell'attività di malattia nei pazienti affetti da AR ed un buon profilo di sicurezza, supportando l'ipotesi di un'opzione terapeutica vantaggiosa nella gestione della malattia, sin dai primi mesi dall'inizio della terapia.

PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI FILGOTINIB IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:08:137

Becciolini A.[1], Parisi S.[2], Ditto M.C.[2], Fusaro E.[2], Ravagnani V.[3], Volpe A.[4], Marchetta A.[4], Bezzi A.[5], Scolieri P.[6], Bruzzese V.[6], Di Donato E.[1], Adorni G.[1], Lucchini G.[1], Santilli D.[1], Bravi E.[7], Platè I.[7], Arrigoni E.[7], Ianniello A.[8], Nucera V.[8], Sandri G.[9], Salvarani C.[9], Lumetti F.[10], Molica Colella A.B.[11], Franchina V.[11], Molica Colella F.[12], Del Medico P.[13], Paroli M.[14], Caccavale R.[14], Andracco R.[15], Bianchi G.[16], Larosa M.[16], Camellino D.[16], Farina A.[17], Girelli F.[18], Bernardi S.[18], Lo Gullo A.[19], Addimanda O.[20], Reta M.[20], Ariani A.[1]

[1]Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [3]ASST Mantovana - APSS di Trento, Mantova-Trento; [4]IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Verona; [5]Azienda USL di Rimini; [6]"Nuovo Regina Margherita" Hospital, Roma, Italy, [7]Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza, Italy, [8]ASL Novara; [9]University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [10]Azienda USL of Modena and University Hospital "Policlinico di Modena", Modena; [11]Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [12]Università Bicocca Milano; [13]Civitanova Marche Hospital, Civitanova; [14]Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Latina; [15]Imperia Hospital, Imperia; [16]Azienda Sanitaria Locale 3 Genova; [17]Ospedale "A. Murri", Fermo; [18]Ospedale GB Morgagni - L Pierantoni, Forlì; [19]ARNAS Garibaldi di Catania; [20]Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna - Policlinico S. Orsola - Azienda Ospedaliera Universitaria-IRCCS di Bologna

Scopo del Lavoro. Negli ultimi cinque anni le possibilità di trattamento dell'artrite reumatoide (AR) si sono allargate grazie all'introduzione dei targeted synthetic (ts) DMARDs. In particolare, in artrite reumatoide trovano impiego gli inibitori delle Janus Kinasi (JAKi) che sono attualmente rappresentati da quattro farmaci: baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib. Quest'ultimo è un JAKi selettivo per JAK1 recentemente introdotto nella pratica clinica. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia clinica in un contesto di real-life di filgotininb in una coorte di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico sono stati inclusi pazienti afferenti a 18 centri reumatologici da maggio 2021 a giugno 2022 affetti da AR e trattati con filgotinib. Di ciascun paziente sono stati registrati: sesso; età; durata di malattia; presenza di fattore reumatoide ed anticorpi anti-citrullina; conventional synthetic (cs) DMARDs concomitanti; pregressi trattamenti con biological (b) o ts DMARDs. Al fine di valutare l'efficacia clinica è stato valutato il tasso di mantenimento, calcolato per mezzo del metodo di Kaplan-Meier. Le variabili in esame sono state riportate come frequenze e mediana con relativo intervallo interquartile.

Risultati. Sono stati inclusi 36 pazienti, 29 (80.6%) femmine, con età mediana 62.5 (56.7-68) anni e durata di malattia mediana 120 (58-203.5) mesi. 22 (61.1%) pazienti risultavano positivi al fattore reumatoide e 23 (63.8%) agli anticorpi anticitrullina. 8 (22.2%) pazienti sono stati trattati con filgotinib come prima linea di trattamento di secondo livello, i restanti pazienti avevano fallito almeno un bDMARD e 6 (16.6%) anche un tsDMARD. Nella metà dei casi filgotinib è stato utilizzato in monoterapia, il csDMARD più frequentemente utilizzato è risultato metotressato (16 casi). Il DAS28 mediano all'inizio del trattamento con filgotinib era pari a 4.9 (4.5-5.5). Il periodo mediano di terapia è stato 157 giorni. Nella nostra casistica si sono osservate 3 interruzioni di trattamento, due per inefficacia e uno per evento avverso (comparsa di parestesie). Il tasso di mantenimento a 6 e 12 mesi è risultato rispettivamente di 94.4% e 79.9%.

Conclusioni. L'efficacia di filgotinib nel trattamento dell'AR in un contesto di real-life appare coerente con quanto riportato dagli studi registrativi, anche in pazienti che hanno già fallito un JAKi. Da questa esperienza preliminare si conferma un buon profilo di sicurezza del farmaco.

NODULOSI REUMATOIDE IN SEDE ATIPICA COME ESORDIO DI ARTRITE REUMATOIDE A SIEROLOGIA POSITIVA

PO:08:138

Lena C., Girelli F., Martelli F., Del Prete A., Bernardi S., Vultaggio L., Muratori P.
Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Una donna di 44 anni con familiarità per artrite sieronegativa HLA-B27 positiva e in anamnesi non patologie autoimmuni, non abitudine tabagica, pregresso trauma distorsivo al ginocchio destro, giunge in ambulatorio reumatologico per comparsa di gonalgia bilaterale associata a metatarsalgia sinistra ed interessamento delle articolazioni carpali e metacarpofalangee bilaterali, con limitazione funzionale. Concomitante rigidità mattutina superiore a 30 minuti e riscontro di nodulo palpebrale dell'occhio sinistro.
Esame obiettivo. tumefazione dolente della V MTF destra>-sinistra, della II MCF sinistra e del ginocchio sinistro. A livello palpebrale sinistro si apprezza nodulo di consistenza duro-elastica, non dolente, in assenza di segni di flogosi.
Esami di Laboratorio. positività degli anticorpi anti-CCP (13.0 KUI/L) e degli ANA (1:320) con pattern omogeneo; negativi gli anticorpi ENA. PCR 42 mg/L.
Ecografia articolare. Sinovite del recesso sovrarotuleo bilaterale associata a segnale power-doppler e una artrosinovite delle MTF (II, III, IV, V a sinistra e IV, V a destra) con segnale power-doppler positivo.
RX MANO-POLSO-PIEDE: erosione testa V MTF a destra.
RX TORACE: Puntiforme immagine micronodulare in sede sottoclaveare sinistra.
Per approfondimento del reperto radiologico a livello polmonare, viene sottoposta ad HRTC del torace che mostra micronoduli parenchimali bilaterali a distribuzione prevalentemente subpleurica con dimensioni massime di 3 mm.
Eseguita spirometria con DLCO: FEV1 3.12l, 107% T; FVC 3.63l, 108%; FEV1/FVC 84%; DLCO 83% (esclusa interstiziopatia AR-relata).
Inoltre, la paziente è stata sottoposta ad asportazione del nodulo palpebrale destro con il seguente referto istologico: "granuloma a palizzata multifocale a localizzazione sottocutanea profonda, sclerosante e ricco di depositi di mucina".
Viene quindi eseguito ciclo di terapia steroidea associata ad idrossiclorochina e methotrexate. Per scarsa tollerabilità della paziente al mehotrexate, viene introdotto etanercept, a sua volta sostituito da abatacept in monoterapia per scarso controllo della malattia articolare e comparsa di nodulo palpebrale controlaterale.
In conclusione il nodulo palpebrale, sede rara di localizzazione di malattia, è stato il primum movens per la diagnosi di artrite reumatoide ed inoltre, il nodulo reumatoide ha una stretta correlazione con l'andamento della patologia. In particolare, un secondo nodulo reumatoide è comparso nel momento di scarso controllo della malattia in terapia con etanercept.

EFFICACY AND SAFETY OF FILGOTINIB IN A REAL LIFE COHORT OF RA PATIENTS

PO:08:139

Giovannangeli F., Migliore U., Massafra U.
San Pietro Hospital, Rome, Italy

Objectives. Filgotinib, an oral Janus kinase (JAK) 1 preferential inhibitor, is currently used after the failure of methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA). We aimed at investigating the efficacy and safety of filgotinib in a real life setting.
Methods. We treated 20 RA patients with filgotinib. We report data up to 6 months of treatment. Data about demographics and treatment history have been collected at baseline and clinical indexes as well as lab values at each visit.
Results. 18 patients included in our cohort were bDMARDS experienced and 2 were bDMARDs naïve. Filgotinib monotherapy have been used in 16 patients (see tab1).
With regard to disease activity, considering DAS-28-CRP as a primary outcome, at 3 and 6 months, 6 pts (30%) and 8 pts (40%) achieved remission, while those in low disease activity (LDA) were 8 pts (40%) and 7 (35%) at 3 and 6 months respectively; patients demonstrated significantly better clinical response (TJC, SJC, pCr) compared to baseline indexes (see tab 2). No patients discontinued filgotinib due to any adverse events or lack of efficacy. Lab parameters remained stable with no clinical concern.
Conclusions. Real-life data in our setting confirm the efficacy of filgotinib treatment in patients with RA and no new safety concern. More data are needed to fully elucidate the overall profile.

Tab 1	FIL 200 mg QD (n=20)
Age, years (SD)	60 (13.7)
Female, n (%)	18 (90%)
Disease Characteristics	
RA duration, years	9.5 (9.3)
FR (+), n (%)	6 (30%)
Anti-CCP (+), n (%)	5 (25%)
TJC68, mean (DS)	10.2 (4.2)
DAS28-CRP	4 (0.88)
CRP (IQR), mg/L	2.3 (0-12.7)
VAS Pain	6.9 (1.1)
Treatments	
bDMARDS naïve, n (%)	2 (10%)
bDMARDS used avg (IQR)	2.75 (0-6)
Concurrent oral steroid use, n (%)	7 (35%)
Cuncurrent MTX use, n (%)	4 (20%)
Comorbidities	17(85%)

Tab 2	BL	3 mts	6 mts
TJC68; mean (SD)	10,2 (4,1)	3,7 (2,25)	3,2 (1,9)
SJC66; mean (SD)	5,2 (3,3)	1,2 (1,3)	0,9 (1,9)
CRP (mg/L); mean (SD)	2,31 (3,1)	1,51 (2,01)	0,9 (1,4)
DAS28 (CRP); mean (SD)	4,01 (0,8)	2,9 (0,6)	2,6 (07)
AST; mean (SD)	21,8 (32,7)	18 (7,3)	18,1 (7,5)
ALT; mean (SD)	18,8 (13,7)	17 (3,5)	18,5 (3,1)
Creatinin; mean (SD)	1,74 (2,77)	1,4 (1,8)	1,3 (1,5)

UN CASO DI VASCULITE REUMATOIDE IN GIOVANE DONNA CON ARTRITE REUMATOIDE SIEROPOSITIVA

PO:08:140

Pau A., Murgia D., Corradini D., Vacca A., Piga M., Cauli A.
Università di Cagliari

Scopo del Lavoro. La vasculite reumatoide è probabilmente la più grave manifestazione di artrite reumatoide (AR). Si manifesta quasi esclusivamente in pazienti con fattore reumatoide positivo e si verifica spesso nel contesto di altre manifestazioni extra-articolari.
La prevalenza è ora in diminuzione. Un migliore controllo dell'AR nell'era della terapia biologica può essere una possibile spiegazione. In questo testo descriviamo il caso di una giovane donna affetta Artrite reumatoide che manifesta complicanze vasculitiche.
Materiali e Metodi. Paziente di 28 anni Donna con una precedente diagnosi di Diabete mellito tipo I e AR viene ricoverata c/o l'unità complessa di reumatologia dopo consulenza. L'esordio di malattia è avvenuto nel 2017 e nello stesso anno è stata classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 presso specialista.
Decide tuttavia di propria iniziativa di assumere unicamente una terapia alternativa costituita da glutatione e vitamina C per due anni.
Nell'agosto 2020 accede presso il pronto soccorso del nostro presidio ospedaliero per un peggioramento delle condizioni cliniche con artralgie delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi associate a necrosi delle estremità di secondo, terzo e quinto dito della mano destra, calo ponderale di 20 kg e deficit di sensibilità e forza degli arti inferiori.
Riultati. All'esame obiettivo si riscontra artrite a carico delle piccole articolazioni delle mani con deviazione ulnare a colpo di vento, bilateralmente.
Lesioni necrotiche con secrezione ematica a livello di II, III e V falange distale delle mani, perdita di forza a carico degli arti inferiori e noduli reumatoidi ulcerati nell'orecchio sinistro.
Alla luce dei referti strumentali e degli esami ematochimici viene posta diagnosi di vasculite reumatoide e impostata terapia con: Metil prednisolone 20 mg e.v con progressivo scalaggio per un totale di 30 giorni; Ceftriaxone 2 g die e.v per 14 giorni; Levofloxacina 500 mg e.v per 14 giorni. Medicazioni quotidiane delle ulcere necrotiche con clorexidina; loprost 0,05 mg/ ml ev per un totale di 30 infusioni; Rituximab 0,5 g per un totale di 4 infusioni. Dopo trattamento la paziente mostra un progressivo miglioramento della forza e della sensibilità a carico degli arti inferiori con risoluzione dell'infiammazione articolare e progressiva diminuzione degli indici di infiammazione. Risoluzione delle ulcere a carico delle estremità distali. Dopo la guarigione è stata dimessa e impostata terapia con Metotrexate 15 mg sottocute 1 vv a settimana e iniziato un programma riabilitativo con fisioterapia.
La paziente prosegue regolari infusioni di Rituximab 1 g con schema semestrale regime Day hospital.
Conclusioni. Pur essendo una condizione estremamente rara, è importante essere consapevoli della possibilità dello sviluppo della vasculite in modo da poter istituire tempestivamente il trattamento appropriato, evitando così la progressione delle lesioni e delle possibili gravi complicanze associate.
In questo caso il ritardo nell'appropriata terapia e l'utilizzo di terapie non convenzionali, hanno portato ad un decorso clinico con esiti estremamente invalidanti e potenziamente letali.

SIGNIFICATO CLINICO DEGLI ISOTIPI DEL FATTORE REUMATOIDE NELLA GESTIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE - REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

PO:08:141

Motta F.[5], Biagini L.[1], Infantino M.[2], Palterer B.[3], Franceschini F.[4], Sebastiani G.[6], Selmi C.F.[5], Bizzaro N.[7]

[1]Thermo Fisher Scientific, Rodano; [2]Azienda Usl Toscana Centro, Firenze; [3]Università di Firenze; [4]ASST Spedali Civili of Brescia - Università di Brescia; [5]Humanitas Research Hospital - IRCCS - Humanitas University, Rozzano; [6]Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini, Roma; [7]Ospedale S. Antonio, Tolmezzo

Scopo del Lavoro. L'artrite reumatoide è frequentemente associata alla positività del fattore reumatoide (FR), che è incluso nei criteri classificativi. Gli isotipi del FR sono stati analizzati in numerosi studi, di cui abbiamo effettuato una revisione sistematica e una meta-analisi per definire se la loro determinazione permetta di aumentare l'accuratezza diagnostica.

Materiali e Metodi. Tramite accesso al database Medline da PubMed è stata effettuata una ricerca sistematica, secondo le raccomandazioni PRISMA, degli articoli pubblicati in lingua inglese fino al 31 marzo 2022 utilizzando i termini di ricerca: "isotipi del fattore reumatoide", "diagnosi" e "artrite reumatoide".

I dati dei pazienti sono stati tabulati e analizzati utilizzando Meta-DiSc (versione 1.4).

Risultati. In totale, 18 studi sono stati inclusi nell'analisi, di cui uno che descrive più metodi analitici per il dosaggio degli isotipi nella stessa popolazione, considerato quindi più volte. In totale sono stati analizzati 4388 pazienti e 5921 controlli. L'isotipo IgM è stato testato in 16/18 studi (88,8%), quello IgA in 18/18 (100%) e quello IgG in 14/18 (77,7%). Test immunoenzimatici (ELISA) sono stati utilizzati in 14/18 (77,7%) studi, test immunofluorimetrici (FEIA) in 4/18 (22,2%). In 8/18 (44,4%) articoli il FR è stato testato anche con latex test (3/8 - 37,5%) o nefelometria (5/8 - 62,5%), che includono tutti gli isotipi. Sensibilità, specificità, likelihood ratio positivo e negativo, odds ratio diagnostico e AUC di ciascun isotipo sono dettagliati nella Tabella I.

In alcuni studi è stato analizzato il valore aggiunto del dosaggio degli isotipi, anche rispetto agli anticorpi anti-citrullina. Nel caso degli isotipi IgM, IgA e IgG, 8/12 (67%), 5/13 (38,5%) e 1/11 (9,1%) studi rispettivamente hanno concluso che essi fornivano un valore diagnostico aggiuntivo.

Conclusioni. Gli isotipi del FR possono essere uno strumento aggiuntivo utile per la diagnosi di artrite reumatoide. La sensibilità più elevata viene raggiunta quando tutti e tre gli isotipi sono testati mediante nefelometria o latex test, mentre la specificità e il likelihood ratio positivo più elevati si ottengono dosando l'isotipo IgA. L'isotipo IgM fornisce l'odds ratio diagnostico maggiore. Inoltre, la determinazione degli isotipi può aumentare l'accuratezza diagnostica. Pertanto, un ruolo importante degli isotipi del FR può riguardare l'artrite sieronegativa, permettendo di identificare pazienti sieropositivi e potenzialmente modificando la diagnosi. Ciò è particolarmente importante per l'artrite iniziale, dove una diagnosi e un trattamento tempestivi hanno un impatto sulla prognosi.

Tabella 1. Sensibilità, specificità, likelihood ratio positivo e negativo, odds ratio diagnostico e AUC descritte negli studi inclusi per ciascun isotipo. In grassetto i valori maggiori per ogni categoria.

	Tutti gli isotipi	FR-IgM	FR-IgA	FR-IgG
Test	nefelometria/ test al lattice	ELISA/FEIA	ELISA/FEIA	ELISA/FEIA
Numero di studi	9	18	19	14
Sensibilità (IC)	**68.6** (66.2-71.0)	65.4 (64.0-66.8)	50.7 (49.2-52.2)	**39.9** (38.3-41.5)
Specificità (IC)	88.3 (87.1-89.4)	89.5 (88.7-90.3)	**91** (90.3-91.7)	78.9 (77.7-80.0)
Likelihood ratio + (IC)	6.3 (3.9-10.0)	7.4 (5.3-10.5)	**8.4** (5.6-12.6)	7.4 (3.4-16.2)
Likelihood ratio - (IC)	0.34 (0.27-0.44)	**0.32** (28.1-37.0)	0.48 (0.43-0.53)	0.56 (0.48-0.66)
Odds ratio diagnostico (IC)	18.6 (11.3-30.6)	**24.8** (16.8-36.5)	18.3 (11.6-28.7)	14.2 (7.2-28.1)
AUC ROC (IC)	**0.859** (0.856-0.862)	**0.859** (0.858-0.860)	0.785 (0.779-0.791)	0.831 (0.826-0.836)

Ig: immunoglobulina; FR: fattore reumatoide; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FEIA: fluorimetric enzyme-linked immunoassay; IC: intervallo di confidenza; ROC: Receiver Operating Characteristic; AUC: Area Under the Curve.

IMPATTO DEL CONSUMO DI OLIVE ED OLIO SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE

PO:08:142

Cavalli S.[1], Cincinelli G.[1], Giudice L.[1], Posio C.[2], Suardi I.[1], De Vito R.[3], Parpinel M.[4], Ferraroni M.[5], Edefonti V.[5], Ingegnoli F.[1], Caporali R.[1]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]UOC di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; [3]Brown University, Dept. of Biostatistics, Providence, Rhode Island, United States of America, Providence, United States of America; [4]University of Udine, Dept. of Medicine, Udine; [5]Università degli Studi di Milano, Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Branch of Medical Statistics, Biometry, and Epidemiology G. A. Maccacaro, Milano

Scopo del Lavoro. L'obiettivo principale nella gestione dell'artrite reumatoide (AR) è il raggiungimento della remissione o di uno stato di bassa attività di malattia. Nonostante il trattamento, una significativa percentuale di pazienti resta sintomatica. Lo stile di vita può avere un ruolo nel controllo di potenziali trigger infiammatori: in particolare gli acidi grassi monoinsaturi ed i composti fenolici, contenuti nelle olive e nell'olio, hanno note proprietà antinfiammatorie. Lo scopo di questo lavoro è studiare il consumo di olive ed olio in pazienti affetti da AR, al fine di stabilire i suoi effetti sull'attività di malattia.

Materiali e Metodi. In questo studio cross-sectional osservazionale, sono stati reclutati consecutivamente pazienti adulti affetti da AR da ≥3 mesi. Sono inoltre stati calcolati il Disease Activity Score su 28 articolazioni (DAS28-PCR) ed il Simple Disease Activity Index (SDAI). Sono state indagate le abitudini alimentari nei 6 mesi precedenti al reclutamento tramite un questionario alimentare con 110 items. Il consumo di olio di oliva è stato misurato da "mai" fino a "≥ 2 cucchiai/ giorno" ed è stato considerato un gruppo di alimenti composto da olio di oliva, olive nere e verdi (frequenza/giorno). Il consumo di olio è stato considerato una variabile indipendente in modelli di regressione multivariata. Quando l'attività di malattia è stata inserita in continuo nei modelli, si è valutato l'impatto sull'attività di malattia come la variazione +/- 1. Quando invece l'attività è stata considerata variabile dicotomica, sono stati ottenuti gli Odds Ratio (OR) ed il corrispondente intervallo di confidenza al 95% all'interno di modelli di regressione logistica multipla non condizionata. Si sono considerati i potenziali fattori confondenti: età, sesso, istruzione, BMI, fumo, alcol, durata di malattia, positività di fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) e terapie.

Risultati. Sono stati reclutati 365 pazienti affetti da AR (età media: 58.46 anni, 78.63% F). La media della durata di malattia era di 12.81 (IQR: 8.08-20.72) anni. Il 53.70% era positivo per FR, il 50.96% per gli ACPA. La mediana del DAS28 era di 2.21 (IQR: 1.613.02) e dello SDAI di 6.30 (IQR: 3.01-11.81), con un'alta attività di malattia presente nel 3.84% e 5.75% del campione, rispettivamente. Le principali comorbidità erano l'ipertensione arteriosa (33.42%) ed il reflusso gastroesofageo (19.18%). Dopo aggiustamenti per i fattori confondenti, l'OR dell'attività di malattia era 0.78 (95% CI: 0.76-1.31) per il DAS28 e 0.76 (95% CI: 0.75-1.34) per lo SDAI, suggerendo una protezione di circa ~20% per entrambi. Allo stesso modo i modelli di regressione robusta, con DAS28 e SDAI in continuo, hanno fornito β=-0.17 (Standard Error, SE: 0.06) con p-value 0.06 per il e β=-1.13 (SE: 0.37) con p-value 0.04 rispettivamente.

Conclusioni. L'aumento della frequenza di consumo di olio di oliva e olive è associato ad un ridotto rischio di attività di malattia, sia stimata con il DAS28 che con lo SDAI. Modelli di regressione robusta hanno permesso di quantificare la media di riduzione del DAS28 a 0.17 punti e dello SDAI a 1.13 punti.

VALUTAZIONE DEL RITARDO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE O ARTRITE PSORIASICA

PO:08:143

Iacovantuono M.[1], Ferrigno S.[1], Conigliaro P.[1], Triggianese P.[1], D'Antonio A.[1], Spinelli F.R.[2], Bergamini A.[1], Chimenti M.S.[1]
[1]Università di Roma Tor Vergata, Roma; [2]Università di Roma La Sapienza, Roma

Scopo del Lavoro. Artriti infiammatorie, quali artrite reumatoide (RA) e artrite psoriasica (PsA), sono patologie che richiedono un intervento terapeutico tempestivo per rallentare la progressione del danno articolare e ridurre i flares di malattia. Valutare i fattori determinanti il ritardo diagnostico e terapeutico è fondamentale per migliorare la gestione terapeutica. La diagnosi precoce e l'accessibilità alle cure portano ad un migliore management del paziente. Lo scopo è stato quello di valutare in pazienti affetti da RA e PsA i fattori che determinano ritardo diagnostico.

Materiali e Metodi. I dati di 34 pazienti con PsA e 42 pazienti con RA (tabella 1) sono stati analizzati per anni trascorsi tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi (ritardo diagnostico), tra la comparsa dei sintomi e l'inizio della terapia con csDMARDS/ts-bDMARDS, tra la diagnosi e l'inizio della terapia con csDMARDS/ts-bDMARDS. Sono stati valutati: luogo di domicilio, medico che ha effettuato la diagnosi (reumatologo/altro specialista/mmg) e chi ha fatto referral presso centro reumatologico dove è stata prescritta la terapia.

Risultati. Sono state osservate differenze: nel ritardo diagnostico tra pazienti con PsA rispetto a quelli con RA (5.6±8.9 anni vs 2.8±6.1 anni, p=0.04), tra il tempo trascorso tra la comparsa dei sintomi e l'inizio della terapia con csDMARDS (PsA: 5.8±8.9 anni vs RA: 3.1±7 anni, p=0.012). Inoltre è significativa, nei due gruppi, la differenza tra il tempo trascorso tra la diagnosi e l'inizio della terapia con ts-bDMARDS (PsA 4.1±7 e RA 9.9 ±10 anni, p=0.006).

Un ritardo diagnostico significativo e una differenza statisticamente significativa tra comparsa dei sintomi e l'inizio della terapia di I linea con csDMARDS sono stati osservati nei pazienti abitanti in piccole e medie città rispetto agli abitanti di Roma (6.1±10.2 anni vs 2±1.8 anni p=0.02 e 6.4±10.7 vs 2.3±1.9 anni, p=0.02 rispettivamente).

Il ritardo diagnostico si è dimostrato significativo anche nei pazienti che hanno ricevuto diagnosi da parte di un altro specialista piuttosto che dal reumatologo (4.7±11.1 anni rispetto a 3.9±6.2 anni, p=0.034), determinante un conseguente ritardo significativo nell'inizio della terapia di I linea (4.7±11 rispetto a 4.2±6.7 anni p=0.019). In relazione al referral non sono state dimostrate differenze in termini di ritardo. Suddividendo i pz con RA in base alla sierologia, non vi sono differenze in termini di ritardo diagnostico e inizio della terapia con csDMARDS e ts-bDMARDS dal momento della diagnosi. Nei pz con PsA, la presenza di psoriasi non si è dimostrata determinante nel causare ritardo diagnostico né ha ritardato l'inizio di terapia con csDMARDS e ts-bDMARDS da quando si è ricevuta diagnosi.

Conclusioni. Il ritardo diagnostico è maggiore nei pazienti affetti da PsA rispetto a quelli con RA, nei pazienti abitanti di piccole e medie città . verosimilmente per maggiore difficoltà nel reperire figure professionali di riferimento . nei pazienti cui la diagnosi è stata posta da specialista non reumatologo. La conseguenza è un ritardato d'inizio della terapia di I linea con possibile instaurarsi di danno permanente.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti inclusi.

	PSA	RA	TOTALI	
SESSO (M/F)	13/21	8/34	21/55	*p=ns*
ETÀ (MEDIA±DS)	55.9±15.3	62.9±11.1	59.8±13.5	*p=ns*
FR (N/%)	NA	20 (47.6)		NA
ACPA (N/%)	NA	20 (47.6)		NA
PSO (N/%)	22 (64,7)	NA		NA
RITARDO DIAGNOSTICO (MEDIA±DS)	5.6±8.9	2.8±6.1	4.1±7.6	*p*=0.04
INIZIO TERAPIA csDMARDS (MEDIA+DS)	5.8±8.9	3.1±7	4.3±7.9	*p*=0.012
INIZIO TERAPIA ts/bDMARDS (MEDIA±DS)	4.1±7	9.9 ±10	7.2±9.2	*p*=0.006

Leg: RA: Artrite Reumatoide; **PsA**: Artrite Psoriasica; **FR**: Fattore Reumatoide; **ACPA**: Anticorpi Anti Peptide Ciclico Citrullinato; **PSO**: psoriasi; **csDMARDS**: farmaci antireumatici convenzionali modificanti la malattia; **ts/bDMARDS**: farmaci antireumatici targeted synthetic e biologici modificanti la malattia

EFFICACIA E SICUREZZA DI UPADACITINIB IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE DOPO RISPOSTA INSUFFICIENTE A PRECEDENTE TERAPIA CON JAKINIB.

PO:08:144

Pagano Mariano G.[1], Caminiti M.[1], Caminiti R.[2]
[1]UOSD Reumatologia-GOM, Reggio Calabria; [2]Reumatologia Madonna dello Scoglio, Crotone

Scopo del Lavoro. Gli inibitori di Jak (jakinib)hanno mostrato efficacia nell'artrite reumatoide (AR), ma in una percentuale significativa di pz., una risposta insufficiente porta all'interruzione della terapia.Descriviamo l'efficacia e la sicurezza di un secondo jakinib in una pz,con AR e interstiziopatia polmonare,che ha interrotto il primo jakinib a causa di una risposta insufficiente.
Materiali e Metodi. La pz giunge per la prima volta alla nostra osservazione con diagnosi di AR posta in altro centro; in precedenza era stata trattata e aveva fallito, oltre al MTX, due anti-TNF alfa. Nei 6 anni successivi è stata trattata, in ordine cronologico con: Abatacept, Tocilizumab, Baricitinib, tutti sospesi per secondaria perdita di risposta nel tempo. Alla visita di controllo ottobre 2020 la paziente presentava artrite di mani, polsi e ginocchia; con un Power Doppler positivo all'ecografia articolare; e alterazioni a vetro smerigliato alla HRCT del torace. Dopo attenta rivalutazione e considerando i precedenti fallimenti terapeutici, tra cui anche baricitinib JAK1-2 inibitore, la pz a novembre 2020 ha iniziato terapia con upadacitinib in monoterapia. Dopo soli 2 mesi di terapia abbiamo osservato una notevole riduzione del dolore, ma soprattutto una buona risposta in quanto la paziente è passata da un'elevata attività di malattia(DAS 28 di 5.17)ad una moderata attività di malattia 3.88 con un delta di 1.29.La paziente ha continuato a migliorare e dopo 5 mesi dall'inizio della terapia, ad aprile 2021, il suo DAS 28 era sceso a 2.78(quindi si trovava in low disease activity).Ma per una problema di approvvigionamento dei campioni in farmacia, la pz. ha dovuto interrompere per 2 sett. la somministrazione di UPA. Dopo sole 2 sett. dall'interruzione della terapia con UPA, la pz. ha sperimentato un'imponente riattivazione dell'artrite con un coinvolgimento poliarticolare: mani, piedi, polsi, ginocchia, gomiti, e un peggioramento dello stato depressivo. Tutto ciò ha determinato la necessità di riaumentare la dose dello steroide che si è tradotta in uno scompenso glicometabolico che ha richiesto la somministrazione di insulina.
Risultati. Dopo la reintroduzione di UPA, a 2 settimane dall' inizio della terapia è tornata in uno stato di low disease activity e all'ultimo controllo lo stato di remissione era stato ripristinato. Ad un controllo della HRCT torace la situazione polmonare rimaneva invariata.
Conclusioni. Si tratta di una pz. «difficile» sia per la lunga storia di malattia, ma soprattutto a causa del fallimento di numerosi farmaci biologici con differenti meccanismi d'azione. È stato scelto UPA per la sua selettività su JAK1. Inoltre i Jakinibs esercitano proprietà antinfiammatorie legate, in parte, alla modulazione dello stato di attivazione dei macrofagi M1 pro-infiammatori. Le proprietà antinfiammatorie e antifibrotiche combinate di Jakinibs 1 potrebbero essere rilevanti per colpire i macrofagi polmonari nelle malattie polmonari autoimmuni e infiammatorie che fino ad oggi non hanno farmaci efficaci che modificano la malattia. Upadacitinib utilizzato come secondo Jakinibs in una paziente che aveva interrotto baricitinib per inefficacia, si è dimostrato sicuro ed efficace.

VALUTAZIONE DEI LIVELLI SIERICI DI CXCL13 IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON REUMATISMO PALINDROMICO A RISCHIO PER ARTRITE REUMATOIDE

PO:08:145

Vojinovic T.[1], Franceschini F.[2], Airò P.[2], Piantoni S.[2]

[1]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova, IRCCS Policlinico San Martino, Genova; [2]Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Bresciaì

Scopo del Lavoro. Il reumatismo palindromico (RP) è una sindrome clinica peculiare, nonostante presenti delle affinità con una forma remittente-recidivante di artrite reumatoide (AR) (Mankia K. Nat Rev Rheumatol 2019). La chemochina C-X-C motif 13 (CXCL13) è una proteina chiave coinvolta nell'attivazione delle cellule B (Humby F. et al. PLoS Med. 2009). Livelli elevati di CXCL13 sono stati riscontrati nella sinovia reumatoide, con la dimostrazione di una forte relazione tra i livelli sierici e l'espressione sinoviale (Bugatti S et al. Ann Rheum Dis. 2014; Jones JD, et al. Arthritis Res Ther. 2014). CXCL13 è stata recentemente descritta come potenziale nuovo biomarcatore di attività di malattia in AR ma ad oggi non ci sono dati disponibili sulla sua potenziale utilità nel RP. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare i livelli sierici di CXCL13 in coorte di pazienti con RP e positività per anticorpi anti-citrullina (ACPA+), in confronto con pazienti con AR e controlli sani (CS).

Materiali e Metodi. Studio trasversale tra 19 pazienti con RP ACPA+ [F/M=14/5; età mediana (10th-90th percentile) =57 (45-78) anni; follow-up=13 (3-93.9) mesi; DAS28-PCR=2 (1.7-3.5) e 19 pazienti AR di pari sesso ed età [F/M=14/5; età=59 (45-77) anni; ACPA+=84%; follow-up=96 (22.4-297.6) mesi; DAS28-PCR=5.2 (3.8-5). Inoltre, 19 soggetti sani di pari sesso ed età sono stati arruolati come controlli sani. 13/19 pazienti con RP hanno sviluppato una forma di AR entro 2 anni dall'esordio dei sintomi. Tutti i campioni dei pazienti con RP sono stati raccolti nella fase palindromica della malattia. Livelli sierici di CXCL13 sono stati valutati con un kit ELISA commerciale (R&D).

Risultati. I pazienti con RP presentavano livelli di CXCL13 sovrapponibili a quelli dei CS [49 (4.2-90.5) vs 31 (17.4-52.2) pg/ml, p=0.456. Non abbiamo riscontrato differenze significative confrontando livelli sierici di CXCL13 di pazienti con RP che hanno sviluppato AR (n=13) o meno (n=6) [14.7 (4.9-78.2) vs 76.2 (25.1-89.3) pg/ml, p=0.160. Invece, elevati livelli di CXCL13 sono stati rilevati nei pazienti AR rispetto ai CS [AR: 163.7 (35.7-637.9), p=0.0003 e rispetto ai pazienti con RP, considerando sia l'intera coorte di pazienti RP (p=0.0001) che il sottogruppo evoluto in AR (p=0.0002). I pazienti con RP avevano una più bassa attività di malattia rispetto a quelli con AR (p<0.0001). Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra livelli di CXCL13 e DAS28-PCR nei soggetti con RP (r=0.1; p=0.583), nè in quelli con AR (r=0.4; p=0.099).

Conclusioni. I livelli sierici di CXCL13 nei pazienti RP erano simili a quelli rilevati nei CS. Inoltre, non sono stati utili nell'identificare il sottogruppo di pazienti con RP con evoluzione in AR. Questi risultati rafforzano l'ipotesi che descrive il RP come condizione clinica caratterizzata da un diverso pattern di infiammazione rispetto all'AR, localizzato alle strutture peri-articolari, piuttosto che una sinovite remittente-recidivante (Jones JD et al. Arthritis Res Ther. 2014).

PO:09:146 – PO:09:160 SESSIONE POSTER 09

ARTROSI E ARTITI DA MICROCRISTALLI

I FLARE DI GOTTA SI ASSOCIANO AD UN TRANSITORIO INCREMENTO DEL RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO.

PO:09:146

Cipolletta E.[1], **Moscioni E.** [1], **Filippucci E.** [1], **Abhishek A.** [2]
[1]*Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;* [2]*Academic Rheumatology, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom*

Scopo del Lavoro. Numerosi studi di coorte hanno descritto un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti affetti da gotta. Tuttavia, nessuno di questi ha analizzato la relazione temporale tra i flare di malattia e la diagnosi di TEV. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare se i flare di gotta aumentano il rischio di TEV (definito come trombosi venosa profonda o embolia polmonare) nel breve termine.
Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto attraverso una analisi "self-controlled case series" (SCCS). La SCCS è un disegno di studio nel quale i partecipanti fungono sia da casi che da controlli: il confronto viene condotto "dentro" lo stesso individuo. Di conseguenza, solo gli individui che hanno sperimentato sia l'evento di interesse (il flare di gotta) che l'outcome di interesse (la diagnosi di TEV) sono inclusi nell'analisi e tutti i fattori di confondimento intra-individuo vengono eliminati. Sono stati selezionati pazienti con almeno un attacco acuto di gotta e una diagnosi di TEV presenti nel database inglese "Clinical Practice Research Datalink" (CPRD). Sono stati esclusi pazienti inclusi nel database da meno di un anno e pazienti con una pregressa diagnosi di TEV o in terapia anticoagulante. I flare di gotta e gli episodi di TEV sono stati accertati utilizzando dati provenienti dai registri di ospedalizzazione e mortalità e dai dati dell'assistenza primaria, tramite l'impiego di algoritmi già validati (valore predittivo positivo del 94% per TEV (1) e del 68-95% per flare di gotta (2, 3). L'analisi è stata condotta con metodo SCCS analizzando l'associazione temporale tra una esposizione transitoria (il flare di gotta) e un outcome (la diagnosi di TEV). Il metodo SCCS consiste in un modello Poisson condizionato rispetto al numero degli eventi di TEV e calcola l'adjusted incidence risk ratio (aIRR) e il suo intervallo di confidenza al 95% (95%CI) per ogni intervallo del periodo "a rischio" rispetto al periodo "baseline" (Figura 1). L'analisi è stata corretta per età e stagione atmosferica.
Risultati. Tra i 90396 pazienti con una diagnosi incidente di gotta presenti nel database CPRD tra il 1997 e il 2020 sono stati identificati 2318 pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di TEV dopo la diagnosi di gotta (4.0 eventi/1000 persone-anno). Trecentoquindici partecipanti con una diagnosi di TEV ed almeno un flare di gotta sono stati inclusi nell'analisi SCCS. Ci sono stati 39 eventi di TEV durante il periodo "a rischio" e 276 durante il periodo "baseline" (IRR, 2.00; 95%CI: 1.27-2.42). I tassi più alti sono stati registrati nel primo mese dopo l'attacco acuto di gotta e si sono ridotti progressivamente (Tabella). Le analisi di sensibilità (es. escludendo i pazienti con almeno un fattore di rischio per TEV) sono risultate coerenti con l'analisi principale.
Conclusioni. Il rischio di TEV raddoppia nei 30 giorni che seguono un flare di gotta.

BIBLIOGRAFIA

1. Huerta C, et al. Arch Intern Med. 2007; 167: 935-43.
2. Zheng C, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66: 1740-8.
3. MacFarlane LA, Liu et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016; 25: 820-6.

Tabella. Risultati dell'analisi principale della "self-controlled case series".

Periodo temporale	Numero di eventi di TEV*	Tempo di osservazione (person-days)	Eventi / 1000 person-days (95%CI)	Absolute difference in event rate / 1000 person-days (95%CI)	aIRR (95%CI)
Analisi principale [n=315]					
0-30 giorni dopo il flare	16	9,381	1.71 (0.87-2.54)	1.00 (0.16-1.84)	2.31 (1.39-3.82)
31-60 giorni dopo il flare	12	9,160	1.31 (0.57-2.05)	0.61 (-0.14-1.35)	1.79 (1.01-3.20)
61-90 giorni dopo il flare	11	9,072	1.21 (0.50-1.93)	0.51 (-0.21-1.23)	1.67 (0.91-3.05)
Periodo baseline	276	391,624	0.70 (0.62-0.79)	Reference	Reference
Analisi di sensibilità: escludendo pazienti con almeno un fattore di rischio per TEV [n=224]					
0-30 giorni dopo il flare	15	6,718	2.23 (1.10-3.36)	1.64 (0.43-2.85)	3.08 (1.81-5.22)
31-60 giorni dopo il flare	7	6,678	1.05 (0.27-1.82)	0.46 (-0.40 – 1.32)	1.51 (0.71-3.21)
61-90 giorni dopo il flare	9	6,665	1.35 (0.47-2.23)	0.76 (-0.20 – 1.73)	1.97 (1.00-3.87)
Periodo baseline	193	327,040	0.59 (0.51-0.67)	Reference	Reference

95%CI: intervallo di confidenza al 95%, **aIRR**: adjusted Incidence Risk Ratio.
* Il tromboembolismo venoso è stato definito come trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

Figura 1. Descrizione schematica dell'analisi "self-controlled case series".

Il periodo "a rischio" (in rosso) è definito come il periodo che segue l'esposizione (flare di gotta) ed è suddiviso come segue: 0-30, 31-60 e 61-90 giorni dopo il flare. Il periodo "baseline" (in verde) è costituito da un periodo pre-esposizione e un periodo post-esposizione della durata di 730 giorni ciascuno.

ASSOCIAZIONE TRA I FLARE DI GOTTA E LO SVILUPPO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI CON GOTTA.

PO:09:147

Cipolletta E.[1], Tata L.J.[2], Nakafero G.[2], Avery A.J.[2], Mamas M.A.[3]
[1]Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom; [3]Keele University, Keele, United Kingdom

Obiettivi. La gotta è associata con le malattie cardiovascolari, tuttavia la relazione temporale tra i flare di gotta e gli eventi cardiovascolari non è stata investigata. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato di valutare se ci sia un incremento transitorio dell'incidenza di eventi cardiovascolari dopo un flare di gotta.
Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale prospettico utilizzando il database inglese "Clinical Practice Research Datalink" tra il 01/01/1997 e il 31/12/2020. I dati sono stati analizzati utilizzando sia un disegno "nested case-control" che uno "self-controlled case series". I flare di gotta sono stati identificati utilizzando dati relativi alle ospedalizzazioni e alle consultazioni e prescrizioni effettuate in ambito territoriale.
L'outcome primario incluso nelle analisi è stato l'aver avuto un evento cardiovascolare (infarto del miocardio o stroke ischemico od emorragico). L'associazione tra i flare di gotta ed eventi cardiovascolari è stata espressa con un adjusted odds ratio (aOR) nello studio caso-controllo e con una adjusted incidence rate ratio (aIRR) nello studio self-controlled case series.
Risultati. Sono stati inclusi 62574 pazienti con gotta nello studio caso-controllo (10475 casi con eventi cardiovascolari e 52099 controlli senza eventi cardiovascolari) e 1421 pazienti con gotta e almeno un evento cardiovascolare nello studio self-controlled case series.
Nello studio caso controllo è stato osservato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei 120 giorni che seguono un flare di gotta, mentre non è stato evidenziato un incremento del rischio dopo 120 giorni (categoria di riferimento: aver sperimentato un flare da più di 180 giorni o non aver avuto alcun flare) (Tabella I).
L'analisi self-controlled case series ha mostrato risultati sovrapponibili con un incremento del rischio di eventi cardiovascolari più alto nei primi 60 giorni dopo i flare di gotta e via via meno evidente (Tabella II).
I risultati delle analisi di sensibilità hanno confermato i dati delle analisi principali.
Conclusioni. I risultati di questo studio suggeriscono che i flare di gotta sono associati con un incremento transitorio del rischio di eventi cardiovascolari nel 120 giorni che seguono il flare, ed, in particolare, nei primi 60 giorni.

Tabella 1. Associazione tra gli eventi cardiovascolari e la recente comparsa di flare di gotta nell'analisi caso controllo.

Categorie temporali	Numero di casi [N=10475]	Numero di controlli [N=52099]	Differenza cruda	aOR
Giorni 0-60	204 (2.0%)	743 (1.4%)	0.5 (0.2-0.9)	1.93 (1.57-2.38)
Giorni 61-120	170 (1.6%)	628 (1.2%)	0.4 (0.1-0.8)	1.57 (1.26-1.96)
Giorni 121-180	148 (1.4%)	662 (1.3%)	0.1(-0.2-0.5)	1.06 (0.84-1.34)
>180 giorni o nessun flare	9953 (95.0%)	50066 (96.1%)	-1.1 (-1.7 - -0.5)	1

Tabella 2. Risultati dell'analisi self-controlled case series.

Categorie temporali	Numero di eventi	Tempo di follow-up totale (giorni-persone)	Eventi / 1000 giorni-persone	Differenza assoluta nel numero di eventi / 1000 giorni-persone	aIRR
Da 30 a 1 giorno prima del flare	37	42353	0.87 (0.59-1.16)	-0.44 (-0.74 to -0.15)	0.66 (0.42-0.92)
Dalla data del flare a 60 giorni dopo il flare	218	87556	2.49 (2.16-2.82)	1.17 (0.83 - 1.52)	1.89 (1.54-2.30)
Da 61 a 120 giorni dopo il flare	183	84677	2.16 (1.85-2.47)	0.84 (0.52 - 1.17)	1.64 (1.45-1.86)
Da 121 a 180 giorni dopo il flare	144	84712	1.70 (1.42-1.98)	0.38 (0.09 - 0.67)	1.29 (1.02-1.64)
Da 180 to 31 giorni prima del flare + 181-540 giorni dopo il flare	839	637123	1.32 (1.23-1.41)	Riferimento	Riferimento

TRADIZIONE VS INNOVAZIONE! RADIOGRAFIA ED ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLA CPPD: ISTRUZIONI PER L'USO

PO:09:148

Sirotti S.[1], Becce F.[2], Sconfienza L.M.[3], Terslev L.[4], Zanetti A.[5], Adinolfi A.[6], Serban T.[7], Scanu A.[8], Sarzi-Puttini P.[1], Iagnocco A.[9], D'Agostino M.[10], Filippou G.[11]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [2]Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; [3]Department of Biomedical Sciences for Health, Università Degli Studi di Milano; [4]Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; [5]Società Italiana di Reumatologia, Epidemiology Research Unit, Milano; [6]Rheumatology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy, [7]Rheumatology Department, Ospedale La Colletta, ASL3 Genovese, Genova; [8]Department of Neurosciences, Physical Medicine and Rehabilitation School, University of Padova, Padova, Italy, [9]Academic Rheumatology Centre, Department of Clinical and Biological Sciences, Università degli Studi di Torino; [10]Rheumatology Department, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma; [11]Rheumatology Department, Luigi Sacco University Hospital, Milano

Scopo del Lavoro. Le metodiche di imaging più utilizzate per la diagnosi della CPPD sono l'RX e l'ecografia. Da un lato l'RX viene ampiamente utilizzata in prima linea per la sua ampia disponibilità e il suo basso costo. Dall'altro lato l'ecografia si è dimostrata una tecnica accurata e reliable. Tuttavia, non è chiaro se eseguire entrambe le metodiche insieme e in quale sequenza possa dare un apporto significativo alla diagnosi. Gli obiettivi di questo studio sono quindi di valutare quale tecnica ha una performance migliore per la diagnosi della CPPD, e se una combinazione delle due metodiche possa essere d'aiuto per la diagnosi.

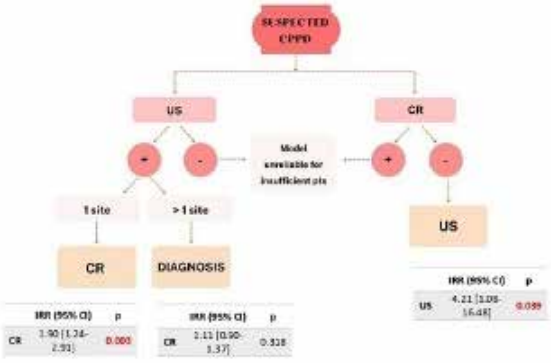
Materiali e Metodi. Il presente è uno studio ancillare di uno studio OMERACT sulla validazione dell'ecografia nella CPPD (Filippou G. et al, Ann Rheum Dis 2020). Sono stati arruolati pazienti consecutivi con artrosi di ginocchio in attesa di protesi totale da 8 centri, di cui sono state valutate le RX e le ecografie del ginocchio operato. La valutazione ecografica è stata effettuata su menischi e cartilagine ialina da ecografisti esperti seguendo le definizioni OMERACT (Filippou G, Journal Rheum, 2017), mentre le RX sono state valutate da radiologi esperti, che hanno raggiunto un accordo sulla presenza/assenza di CPPD nei menischi e nella cartilagine ialina seguendo un nuovo set di definizioni radiografiche recentemente rilasciate da una taskforce ACR/EULAR (Tedeschi SK, Arthritis Care Res 2022). L'analisi istologica dei tessuti è stata utilizzata come reference standard per la diagnosi di CPPD. Sono stati calcolati gli indici diagnostici sia separatamente che simultaneamente per l'RX e l'ecografia, mentre per valutare la miglior sequenza di esami da effettuare per la diagnosi sono stati utilizzati modelli di Poisson con varianza robusta.

Risultati. Sono stati arruolati 51 pazienti (63% F, età media 74±8). Rispetto all'esame istologico, l'ecografia si è dimostrata sensibile nell'identificazione della CPPD a livello del ginocchio, mostrando una buona sensibilità in tutte le sedi e nella valutazione generale. Al contrario, l'RX si è dimostrata meno sensibile ma più specifica nella diagnosi di CPPD. L'associazione tra ecografia e RX non ha mostrato alcun vantaggio in termini di accuratezza diagnostica rispetto alle 2 metodiche separate (Tab. I). La fig. 1 mostra i risultati della sequenza appropriata nell'utilizzo di ecografia e RX in pazienti con sospetta CPPD: in caso di positività all'RX in una delle 3 sedi

Tab 1: Indici diagnostici di ecografia, RX ed eco + RX nell'identificazione della CPPD. MM: menisco mediale, ML: menisco laterale, CI: cartilagine ialina, SN: sensibilità, SP: specificità, VPP: valore predittivo positivo, VPN: valore predittivo negativo, ACC: accuratezza.

	ECO				RX				ECO + RX			
	MM	ML	CI	Overall	MM	ML	CI	Overall	MM	ML	CI	Overall
SN	0.88	0.88	0.78	0.93	0.32	0.4	0.65	0.54	0.88	0.92	0.87	0.93
SP	0.81	0.73	0.86	0.64	1	0.96	0.93	0.92	0.81	0.69	0.82	0.56
VPP	0.82	0.76	0.82	0.73	1	0.91	0.85	0.88	0.82	0.74	0.80	0.67
VPN	0.88	0.86	0.83	0.89	0.61	0.63	0.68	0.66	0.88	0.90	0.89	0.88
ACC	0.84	0.80	0.82	0.78	0.67	0.69	0.73	0.73	0.84	0.80	0.84	0.75

Fig. 1: valutazione della sequenza tra ecografia e RX per la diagnosi di CPPD



esplorate (menischi e cartilagine ialina) non è necessario effettuare ulteriori indagini diagnostiche. Lo stesso vale in caso di positività all'esame ecografico in almeno 2 sedi. Invece, in caso di RX negativa, l'ecografia può essere utile in maniera statisticamente significativa nell'identificare CPPD; viceversa, in caso di esame ecografico positivo in una singola sede, la RX può dare un apporto significativo ala diagnosi.

Conclusioni. L'ecografia si conferma un esame molto sensibile per la diagnosi di CPPD, mentre l'RX è altamente specifica per l'identificazione della malattia. L'esecuzione di entrambe le metodiche è utile nel caso di una RX negativa o di una ecografia positiva solo in una sede.

STUDIO ECOGRAFICO DI PREVALENZA E DISTRIBUZIONE DEI DEPOSITI DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO IN PAZIENTI CON GONALGIA MONO O BILATERALE.

PO:09:149

Francioso F., Cipolletta E., Smerilli G., Di Battista J., Filippucci E.
Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del Lavoro. Valutare con tecnica ecografica la prevalenza e la distribuzione dei depositi di cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) a livello delle fibrocartilagini meniscali e della cartilagine ialina della troclea femorale in una coorte di pazienti con gonalgia mono o bilaterale.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 180 pazienti con gonalgia (15 uomini e 15 donne per sei decadi di età comprese tra i 21 e gli 80 anni, per un totale di 90 uomini e 90 donne). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con gonartrosi severa (Kellgren-Lawrence score >2), protesi delle ginocchia o con diagnosi nota di malattia da CPP. I pazienti sono stati sottoposti ad un esame ecografico di ambedue le ginocchia al fine di identificare i rilievi OMERACT indicativi di depositi di CPP fibrocartilaginea (menisco mediale e laterale), CPP ialina (troclea femorale) e di osteofiti (femorali e tibiali a livello del compartimento mediale e laterale) (1, 2). Sono stati inoltre calcolati gli score globali per ciascun rilievo ecografico. L'associazione tra età, sesso e rilievi ecografici è stata misurata utilizzando l'analisi di regressione logistica.

Risultati. i depositi di CPP fibrocartilaginei e ialini sono stati riscontrati ecograficamente in 28 (15.7%) e 7 (3.9%) partecipanti, rispettivamente. Non sono state individuate differenze significative legate al sesso (p>0.05). Si è rilevato un aumento

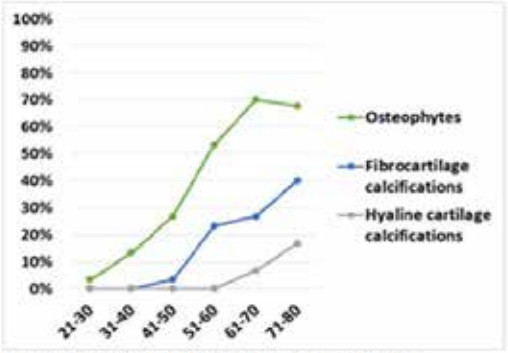


Figura 1 Prevalenza delle anomalie ecografiche nelle diverse fasce d'età.

Età dei pazienti	Depositi fibrocartilaginei		Depositi a livello della cartilagine ialina		Osteofiti	
	Assenza	Presenza	Assenza	Presenza	Assenza	Presenza
21-30 anni	30 (100%)	0	30 (100%)	0	29 (96.7%)	1 (3.3%)
31-40 anni	30 (100%)	0	30 (100%)	0	26 (86.7%)	4 (13.3%)
41-50 anni	29 (96.7%)	1 (3.3%)	30 (100%)	0	22 (73.3%)	8 (26.7%)
51-60 anni	23 (76.7%)	7 (23.3%)	30 (100%)	0	14 (46.7%)	16 (53.3%)
61-70 anni	22 (73.3%)	8 (26.7%)	28 (93.3%)	1 (6.7%)	9 (30.0%)	21 (70.0%)
71-80 anni	18 (60.0%)	12 (40.0%)	25 (83.3%)	5 (16.7%)	10 (33.3%)	20 (67.7%)
Totale	152 (84.4%)	28 (15.7%)	173 (96.1%)	7 (3.9%)	110 (61.1%)	70 (38.9%)

Tabella 1 Distribuzione per età del riscontro di depositi di cristalli di pirofosfato di calcio e di osteofiti identificati con tecnica ecografica.

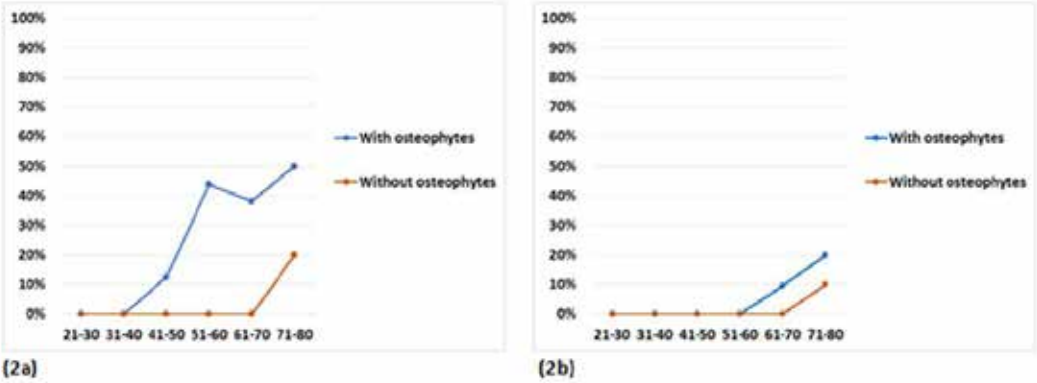


Figura 2 Relazione tra età e depositi fibrocartilaginei (2a) e ialini (2b) nei pazienti con e senza osteofiti.

dei valori della prevalenza dei rilievi ecografici con l'età: i depositi fibrocartilaginei, quelli della cartilagine ialina e gli osteofiti sono stati rilevati rispettivamente in 0, 0 e 1 (3.3%) partecipante nella terza decade (21-30 anni), e in 12 (40%), 5 (16.7%) e 20 (66.7%) partecipanti nell'ottava decade (71-80 anni) (Figura 1 e Tabella I).
Il rilievo di depositi fibrocartilaginei è risultato associato con l'età (OR: 1.07, 95%CI: 1.02-1.12) e con il numero di comparti delle ginocchia che mostravano osteofiti (OR: 1.85, 95%CI: 1.34-2.56). Il rilievo di depositi ialini invece è risultato in associazione con l'età (OR: 1.19, 95%CI: 1.03-1.37) ma non con il numero di comparti delle ginocchia che mostravano osteofiti (OR: 1.36, 95%CI: 0.78-2.39) (Figura 2).
Il riscontro di score ecografico indicativo di depositi di CPP fibrocartilaginei e ialini di grado >1 è stato rilevato solo in 19 (10.6%) e 5 (2.8%) pazienti con età superiore a 42 e 69 anni rispettivamente.
Conclusioni. I risultati del presente studio hanno messo in evidenza un aumento con l'età della prevalenza dei depositi cartilaginei di CPP documentati ecograficamente a livello delle ginocchia in pazienti con gonalgia mono e bilaterale. La concomitante presenza di osteofiti si associa con la presenza di depositi fibrocartilaginei, mentre non si è registrata una correlazione positiva con i depositi ialini.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruyn, G.A. et al., J Rheumatol. 2019; 46(10): 1388-1393.
2. Filippou, G. et al., Ann Rheum Dis. 2018; 77(8): 1194-1199.

CONFRONTO DELL'ATTENUAZIONE DEL FASCIO ULTRASONORO TRA CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO, IDROSSIAPATITE E URATO MONOSODICO. UNO STUDIO "PROOF OF CONCEPT"

PO:09:150

Pacini G.[1], Filippou G.[2], Sirotti S.[2], Zadory M.[3], Carboni D.[1], Damiani A.[1], Fiorentini E.[1], Cipolletta E.[4], Filippucci E.[4], Froehlich J.M.[3], Sarzi-Puttini P.[2], Becce F.[5]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica & unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; [2]Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Universitario Luigi Sacco, Milano; [3]Kluslab Research, Zurigo, Switzerland; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche "Carlo Urbani" Ospedale di Jesi, Ancona; [5]Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland

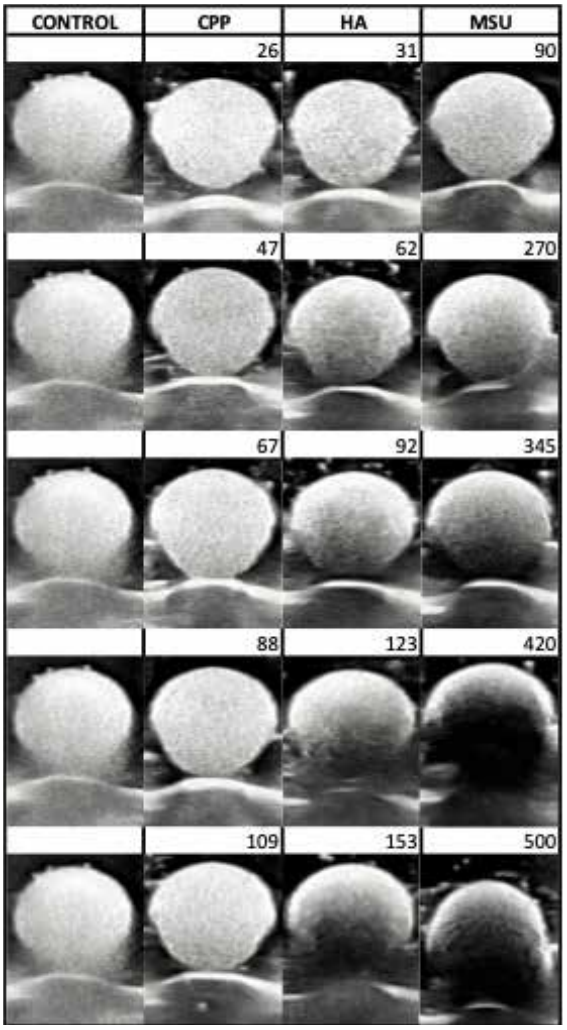
Scopo del Lavoro. Recentemente il gruppo Outcomes Measures in Rheumathology (OMERACT) ha validato nuove definizioni ecografiche per i depositi di urato monosodico (MSU) e di pirofosfato di calcio (CPP). Al contrario, una definizione ecografica per i depositi di idrossiapatite (HA) non è ancora stata validata.

Generalmente, si ritiene che i cristalli di idrossiapatite possano generare un cono d'ombra posteriore all'ecografia, così come i cristalli di MSU. Al contrario, i cristalli di CPP non sono ritenuti in grado di generare un simile artefatto ultrasonoro.

L'obiettivo di questo lavoro "proof of concept" è quello di studiare l'aspetto ecografico in termini di attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro di concentrazioni crescenti di cristalli di CPP, HA e MSU.

Materiali e Metodi. Sono state preparate sedici sospensioni di cristalli sintetici con concentrazioni note di CPP (26-109 mg/mL), HA (31-153 mg/mL) e MSU (90-500 mg/mL). Queste concentrazioni specifiche sono state selezionate per riprodurre le caratteristiche di attenuazione dei raggi X di questi cristalli quando, in vivo, vengono studiati mediante radiografia convenzionale, tomografia computerizzata (TC) e dual energy TC (DECT). La densità del lipogel di background a base di agar è stata intenzionalmente aumentata per imitare l'attenuazione dei raggi X prodotta dalla cartilagine ialina (100-120 HU a 120 kVp). Tutte le immagini ecografiche sono state acquisite utilizzando un Samsung RS80A dotato di un trasduttore lineare ad alta frequenza (4-18 MHz) impostato alla massima frequenza possibile, applicando le stesse impostazioni per ogni phantom. Le scansioni sono state eseguite da un singolo ecografista esperto, in cieco rispetto al tipo e alla concentrazione del cristallo all'interno del phantom. Per ciascuno dei 16 phantom, sono state acquisite almeno due immagini sia in asse lungo che in asse corto, quest'ultima includendo il phantom di controllo nel campo visivo.

Risultati. Nessuno dei cinque phantom contenenti CPP ha generato un cono d'ombra posteriore o un'attenuazione del fascio ultrasonoro, indipendentemente dalla concentrazione di CPP. Concentrazioni di 62, 92 e 123 mg/mL hanno generato un'attenuazione del fascio progressivamente crescente con un chiaro cono d'ombra posteriore apprezzabile alla concentrazione di 153 mg/mL. Il phantom conentenente MSU 195 mg/mL ha generato solo un'attenuazione molto debole del fascio che è diventata progressivamente più visibile a 270 e 345 mg/mL anche se un chiaro cono d'ombra posteriore era rilevabile solo con MSU 420 e 500 mg/mL (Figura1).



Conclusioni. Questo studio proof-of-concept conferma che, alle concentrazioni normalmente incontrate in vivo, i cristalli di CPP non generano cono d'ombra posteriore, mentre i cristalli di MSU e HA determinano un'attenuazione del fascio ultrasonoro proporzionale alla concentrazione dei cristalli stessi. Questo studio evidenzia il potenziale dell'ecografia nel distinguere tra cristalli di CPP, MSU e HA in base al loro aspetto in scala di grigi. Infuturo, altri studi dovranno essere condotti con diverse concentrazioni di cristalli, diverse apparecchiature e diverse impostazioni dell'apparecchiatura ecografica.

ASSESSING RELEVANT JOINTS FOR MONITORING CPPD DISEASES BY IMAGING: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND A META-ANALYSIS BY THE OMERACT ULTRASOUND – CPPD SUBGROUP

PO:09:151

Adinolfi A.[1], Sirotti S.[2], Sakellariou G.[3], Cipolletta E.[4], Filippucci E.[4], Porta F.[5], Zanetti A.[6], Ughi N.[1], Sarzi-Puttini P.[2], Scirè C.A.[6], Keen H.[7], Pineda C.[8], Terslev L.[9], Iagnocco A.[11], D'Agostino M.A.[10], Filippou G.[2]

[1]SC Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]Dipartimento Reumatologia, Ospedale Universitario Luigi Sacco, Milano; [3]Divisione di Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi; [5]Istituto di Neuroscienze, Firenze; [6]SIR, Research Unit, Milano; [7]Medicine and Pharmacology Department, The University of Western Australia, Murdoch, Perth, Australia, [8]Rheumatology Department, Instituto Nacional de Rehabilitacion, Mexico City, Mexico; [9]Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; [10]Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario "Gemelli", IRCCS, Roma; [11]Università degli Studi di Torino

Objectives. Imaging has been extensively used for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease (CPPD) diagnosis but the exact prevalence of joint calcifications at imaging in CPPD patients has not been thoroughly assessed. This systematic literature review (SLR) and meta-analysis aimed to estimate the prevalence of calcium crystal deposits, detected by imaging, at peripheral joints in suspected or definite CPPD patients to identify the most relevant joints for CPPD diagnosis and monitoring.

Methods. After defining PICOs, Pubmed and Embase were searched from inception to October 2020 for identifying studies that evaluated Conventional Radiography (CR) and Ultrasound (US) application in detecting calcifications at peripheral joints in patients with defined (Research Question 1- [RQ1) or probable CPPD diagnosis (Research Question 2 [RQ2). Search strategies based on Mesh terms and free text were applied. The SLR was divided into two phases and independently performed by six reviewers, following prespeci-

Confirmed CPPD diagnosis (Research Question 1)

	Subanalysis 1 Prevalence (95% CI)			Subanalysis 2 Prevalence (95% CI)			Subanalysis 3 Prevalence (95% CI)		
Joint	Overall (US+CR)	US	CR	Overall (US+CR)	US	CR	Overall (US+CR)	US	CR
Knee	0.85 [0.62-0.95]	0.93 [0.68-0.99]	0.79 [0.44-0.95]	0.85 [0.62-0.95]	0.93 [0.68-0.99]	0.79 [0.44-0.95]	NA	NA	NA
Wrist	0.72 [0.47-0.88]	NA	0.64 [0.39-0.83]	0.87 [0.74-0.94]	0.92[0.87-0.96]	0.83 [0.61-0.94]	NA	NA	NA
Hand	0.13 [0.03-0.42]	NA	0.17[0.00-0.93]	0.10 [0.03-0.26]	NA	0.11[0.01-0.54]	NA	NA	NA
Elbow	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shoulder	0.42 [0.12-0.79]	NA	0.42 [0.12-0.79]	0.42 [0.12-0.79]	NA	0.42 [0.12-0.79]	NA	NA	NA
AC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hip	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ankle	0.21[0.05-0.56]	NA	0.13 [0.03-0.41]	0.21[0.05-0.56]	NA	0.13 [0.03-0.41]	NA	NA	NA
Foot	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Suspected CPPD Diagnosis (Research Question 2)

	Subanalysis 1 Prevalence (95% CI)			Subanalysis 2 Prevalence (95% CI)			Subanalysis 3 Prevalence (95% CI)		
	Overall (US+CR)	US	CR	Overall (US+CR)	US	CR	Overall (US+CR)	US	CR
Knee	0.98 [0.96-0.99]	0.98 [0.88-1.00]	0.98 [0.96-0.99]	0.98 [0.95-0.99]	0.98 [0.88-1.00]	0.98 [0.95-0.99]	0.87 [0.62-0.97]	0.98 [0.75-1.00]	0.63 [0.35-0.84]
Wrist	0.51 [0.41-0.61]	0.33 [0.13-0.63]	0.53 [0.43-0.64]	0.56 [0.45-0.66]	0.33 [0.13-0.63]	0.58 [0.48-0.68]	NA	NA	NA
Hand	0.18 [0.11-0.29]	NA	0.21 [0.13-0.32]	0.18 [0.11-0.29]	NA	0.21 [0.13-0.32]	NA	NA	NA
Elbow	0.41 [0.10-0.81]	NA	0.41 [0.10-0.81]	0.41 [0.10-0.81]	NA	0.41 [0.10-0.81]	NA	NA	NA
Shoulder	0.37 [0.15-0.66]	NA	0.38 [0.14-0.70]	0.37 [0.15-0.66]	NA	0.38 [0.14-0.70]	NA	NA	NA
AC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hip	0.27 [0.15- 0.44]	NA	0.27 [0.15- 0.44]	0.27 [0.15-0.44]	NA	0.27 [0.15-0.44]	NA	NA	NA
Ankle	0.22 [0.05-0.60]	NA	0.34 [0.08-0.75]	0.22 [0.05-0.60]	NA	0.34 [0.08-0.75]	NA	NA	NA
Foot	0.36 [0.16-0.63]	NA	0.44 [0.17-0.74]	0.36 [0.16-0.63]	NA	0.44 [0.17-0.74]	NA	NA	NA

fied criteria for inclusion. The studies were firstly screened according to titles and abstracts and then, the eligible articles were evaluated in full text for inclusion and data extraction. To reduce the methodological heterogeneity, the data were divided into three subgroup analyses, according to the index joint used for CPPD diagnosis or the reference standard applied. The first subanalysis included the studies with the knee as index joint, the second the articles that considered the knee or the wrist as index joint, both without restrictions about reference standard. Finally, the third subanalysis included studies that used the synovial fluid analysis (SFA) or the histology as reference standard without restrictions about index joint.

Results. The SLR identified 1826 manuscripts. 543 papers entered in the full text evaluation and 107 articles were finally included. In the first phase, were excluded 1009 abstracts and 381 articles at full-text evaluation. Among included, 23 papers considered definite CPPD patients and 74 papers referred to suspected CPPD patients. In the first subanalysis entered 82 articles (12 RQ1/70 RQ2), in the second 95 (18 RQ1/77 RQ2) while the third included 25 papers (3 RQ1/22 RQ2).

The results are summarized in the table 1. The knee is the joint with the higher prevalence in confirmed and suspected CPPD patients at both CR and US with no difference between the first and the second subanalysis, followed by the wrist that obtained higher prevalence in patients with confirmed CPPD, also showing differences according to the imaging technique applied. Considering other joints, decreasing prevalence values were observed at shoulder in both groups and at hip only in suspected CPPD. The hand joints have the lowest prevalence of CPPD at imaging. Considering the third subanalysis, the data are available only about the knee, showing a higher prevalence when US is applied.

Conclusion. According to the results of this study, knees and wrists could be the sentinel joints for CPPD detection by imaging. Furthermore, the US seems to detect a higher number of CPP deposits than CR when a more restrictive reference standard is used.

QUANDO L'IMAGING NON È DIRIMENTE: UN CASO DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

PO:09:152

Piccin V., Grignaschi S., Di Giorgi C., Dichiara J., Ferracane G., Montecucco C., Bugatti S.
UOC Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Obiettivo, Materiali e Metodi. Ricordare, attraverso un caso clinico, che obiettività, radiologia e laboratorio sono parte di un unicum nella gestione del paziente, tutti fondamentali per l'inquadramento corretto fin dalla prima presa in carico.
Case Report. RC, uomo di 78 anni, da anni presentava episodi ricorrenti di borsite olecranica destra, trattate conservativamente da ortopedico. A seguito dell'ennesimo episodio di tumefazione, veniva sottoposto ad incisione, seguita da comparsa di edema dell'avambraccio. In PS presentava PCR 23.28 mg/dl (<0,5 mg/dl) e PCTI negativa, veniva disposto ricovero presso la nostra UOC. In anamnesi diabete mellito e ipertensione arteriosa. Obiettivamente: tumefazione II IFP mano sx, ginocchio destro, avambraccio destro e placca cutanea desquamante alla caviglia destra. Agli ematochimici: acido urico 5.3 mg/dl, glicemia 173 mg/dl, creatinina 1.34 mg/dl, proteine nelle urine delle 24 h 1330 mg/24 h (PTUG), colesterolo tot 80 mg/dl, HDL 29 mg/dl, trigliceridi 102 mg/dl, autoimmunità negativa. In pochi giorni compariva scadimento del sensorio e allettamento. Alle radiografie presenza di quadri compatibili con diverse artropatie:

- Erosioni ad alabarda alla I MTF bilateralmente;
- Condrocalcinosi alle ginocchia;
- Erosioni tipo Pencil-in-cup alle mani, erosione all'entesi quadricipitale destra (Fig. 1-4).

Ecografía II IFP: sinovite GS3 PD3, assenza di versamento.
Data l'ampia diagnostica differenziale venivano eseguite artrocentesi:

- Ginocchio destro: 15 cc di liquido giallo citrino, infiammatorio, al microscopio ottico a luce polarizzata ricco in cristalli aghiformi con caratteristiche di elongazione tipiche del pirofosfato di calcio
- Nodulo all'entesi tibiale del quadricipite femorale destro: fuoriuscita di esiguo materiale, all'esame microscopico con luce polarizzata presenza di cristalli aghiformi con elongazione caratteristica per cristalli di acido urico.
- Negatività per colturali su liquido sinoviale.

Il quadro complessivo deponeva per diverse possibili eziologie per cui veniva avviato prednisone 17,5 mg/die con rapido miglioramento del sensorio, riduzione del dolore e ripresa della mobilità. I valori di PTUG erano interpretati come secondari a stato flogistico protratto. Alla luce delle analisi del liquido sinoviale si avviava terapia con colchicina 0,5 mg BID. Il paziente veniva dimesso in buone condizioni generali e con diagnosi di Artropatia Gottosa e Artropatia da Cristalli di Pirofosfato Diidrato alle ginocchia.
Conclusioni. Il presente caso vuole essere esplicativo delle difficoltà diagnostiche differenziali che possono essere riscontrate nella pratica clinica, soprattutto quando si valutano gli esami singolarmente. RC, infatti, aveva erosioni tipiche di gotta ma acido urico nella norma, erosioni compatibili con artropatia psoriasica ma al prelievo di liquido sinoviale sono stati riscontrati cristalli di urato monosodico e condrocalcinosi presente alle sole ginocchia.
Clinica, radiologia e laboratorio sono imprescindibili nell'iter diagnostico; non sono però sufficienti se valutati singolarmente, acquisiscono valore gli uni con gli altri.

Fig 1. Erosione ad alabarda della I metatarsofalangea sx.

Fig 2. Condrocalcinosi ginocchio destro.

Fig 3. Erosione all'entesi quadricipitale destra.

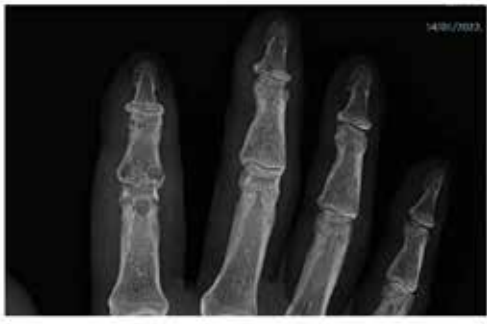


Fig 4. Erosioni tipo *Pencil-in-cup* mano destra

LOCALIZZAZIONE DEI DEPOSITI DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO NELLE ARTICOLAZIONI PERIFERICHE. HIGHLIGHTS DI UNO STUDIO DI CONFRONTO ECOGRAFICO/ANATOMICO SU CADAVERE DEL GRUPPO EULAR "ANATOMY FOR THE IMAGE"

PO:09:153

Filippou G.[1], Sirotti S.[2], Pacini G.[3], Sarzi-Puttini P.[2], Scanu A.[4], Coronel L.[5], Bong D.[5], Miguel-Pérez M.[5], Moller I.[5]
[1]Rheumatology Department, Luigi Sacco University Hospital, Milano; [2]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine & Division of Rheumatology, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; [4]Department of Neurosciences, Physical Medicine and Rehabilitation School, University of Padova; [5]Instituto Poal de Reumatologia, University of Barcelona, Spain

Scopo del Lavoro. Anche se l'aspetto ecografico dei cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) è stato descritto e validato con studi multicentrici, l'esatta localizzazione dei depositi microcristallini di CPP a volte non è chiara e può portare a interpretazioni errate e mancate diagnosi. Obiettivo di questo lavoro fatto su cadavere, è di esplorare l'esatta localizzazione dei depositi di CPP nelle articolazioni periferiche, individuare i pitfals ecografici e fornire indicazioni per evitare errori interpretativi. Per brevità, verranno presentati solo gli aspetti più rilevanti in questo abstract.
Materiali e Metodi. Un arto superiore ed un arto inferiore di due diversi cadaveri sono stati selezionati per lo studio, previa valutazione ecografica che ha dimostrato la presenza di diffusa deposizione di CPP nelle articolazioni. Tutte le articolazioni dei due arti sono state successivamente esaminate con ecografo GE logic book e sonde lineari fino a 18MHz con un approccio multiplanare e con studio dinamico (mobilizzazione articolare e pressione della sonda) per identificare i depositi di CPP (secondo criteri OMERACT) e valutare il loro comportamento all'interno dei tessuti. Successivamente, le articolazioni venivano dissezionate cercando di indentificare i depositi macroscopicamente sui vari piani anatomici. Campioni dei depositi venivano prelevati per essere analizzati in laboratorio e confermare la natura dei cristalli.
Risultati. In tutti i campioni inviati al laboratorio è stata confermata la presenza di CPP a livello delle calcificazioni macroscopiche. L'aspetto più intrigante è stato il riscontro del segno del doppio contorno in molte sedi delle articolazioni esaminate. Tale segno, che viene considerato della gotta, è rappresentato da un rinforzo del margine superficiale della cartilagine ialina delle articolazioni legato, nel caso della gotta, alla deposizione di cristalli di urato. Nel caso della CPPD, di fronte ad un aspetto ecografico del tutto sovrapponibile alla gotta, la deposizione dei cristalli non avveniva sulla cartilagine ialina ma al versante profondo della capsula articolare che a causa della sua sovrapposizione sulla cartilagine simulava il segno del doppio contorno (Fig. 1). Le manovre dinamiche permettono di differenziare i due tipi di deposizione, in quanto nel caso di CPPD si osserva un movimento asincrono tra la cartilagine e la linea iperecogena sulla sua superficie. La presenza di cristalli di CPP all'interno della capsula articolare è stata riscontrata in più sedi (in particolare al polso e gomito) e indica la necessità di una indagine ecografica più ampia in fase di diagnosi della CPPD oltre alle note localizzazioni a livello della cartilagine ialina e fibrocartilagine.
Conclusioni. Lo studio ecografico/anatomico ha permesso di individuare alcuni potenziali pitfals dell'indagine ecografica nell'identificazione della CPPD. Come per altre patologie reumatologiche nel recente passato, il confronto dell'imaging avanzato con lo studio anatomico dei reperti patologici, può fornire utili indicazioni su aspetti patogenetici della formazione dei cristalli.

Figura 1: ecografia del gomito a livello del capitello radiale (sinistra) e dissezione anatomica dello stesso segmento (a destra). Frecce bianche: segno del doppio contorno sulla superficie della cartilagine ialina del capitello radiale. Freccia curva: localizzazione dei depositi di CPP a livello della capsula articolare e precisamente nel contesto del legamento anulare del gomito.

BARICITINIB: UN POTENZIALE NUOVO TRATTAMENTO NELLA CONDROCALCINOSI SECONDARIA AD EMOCROMATOSI

PO:09:155

Amati G.[1], De Pinto M.[1], Corradini E.[2], Farina F.[2], Di Betto G.[2], Salvarani C.[1], Lumetti F.[1], Sandri G.[1]
[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; [2]Centro Emocromatosi e Malattie Ereditarie del Fegato, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

L'artropatia relata all'emocromatosi è un insieme di manifestazioni di carattere muscolo-scheletrico che affligge circa i due terzi dei pazienti affetti da emocromatosi. È correlata all'accumulo di ferro nei tessuti, caratteristica peculiare della malattia, e può manifestarsi sia come una forma di artrosi, simile a quella primitiva, che come attacchi di mono- o oligo-artrite. Talvolta, seppur raramente, si manifesta in forma di attacchi ricorrenti di condrocalcinosi, talora difficili da distinguere da un quadro di artrite reumatoide. Ad oggi non esistono protocolli standard che prevedano l'uso di farmaci di fondo per il trattamento dei quadri infiammatori; la colchicina e lo steroide possono essere utilizzati al fine di prevenire gli attacchi di artritici.
Lo scopo dello studio è di descrivere tre casi clinici di pazienti affetti da condrocalcinosi secondaria ad emocromatosi classica dell'adulto (omozigosi della mutazione C282Y del gene HFE) trattati con Baricitinib.
Casi clinici. G I., uomo, 73 anni, salassoterapia quadrimestrale. Nel 2018 diagnosi di condrocalcinosi per esordio di tumefazioni articolari a carico di I interfalangea prossimale (IFP) destra e tutte le metacarpofalangee (MCF) bilateralmente con indici di flogosi aumentati. Trattato in passato con idrossiclorochina, etanercept e sarilumab. Ad ottobre 2019 il paziente presentava una malattia attiva (DAS28-PCR 3,22) con tumefazione e dolorabilità dei polsi bilateralmente e iniziava terapia con Baricitinib con miglioramento progressivo del quadro e stazionarietà fino all'ultimo controllo di luglio 2022 (DAS28-PCR 1,75).
P.M., uomo, 67 anni, salassoterapia bimestrale. Diagnosi di condrocalcinosi nel 2015 per esordio con dolore alla spalla destra con evidenza all'RX di calcificazioni intra- ed extra-articolari, artralgie alle mani, tumefazione della III IFP destra, dolorabilità a polso e gomito sinistro. Pregressa terapia con metotressato ed idrossiclorochina. Ad aprile 2022 il paziente presentava obiettivamente un gonidrarto sinistro e la tumefazione di tutte le articolazioni MCF bilateralmente; per il quadro di malattia particolarmente attivo (DAS28-PCR 5,31) si iniziava terapia con Baricitinib con miglioramento (DAS28-PCR 2,17), tuttavia persisteva lieve pastosità delle MCF e dei polsi in associazione a rigidità mattutina prolungata.
P.E., uomo, 79 anni, sospesa la salassoterapia per anemia cronica su base infiammatoria. Diagnosi di condrocalcinosi nel 2006 per episodi di gonidrarti bilaterali. Pregressa terapia con metotressato e colchicina. Ad ottobre 2021 malattia in fase di attività (DAS28-PCR 4,08) per importante gonidrarto bilaterale e pertanto si impostava terapia con Baricitinib. Il quadro è migliorato, tuttavia al controllo di febbraio 2022 non sussisteva la completa risoluzione (DAS28-PCR 3,15).
Il trattamento con Baricitinib è stato efficace a controllare il quadro artritico dei pazienti di questa case series. Ulteriori studi saranno necessari per studiare la sua reale efficacia nonché l'eventuale influenza in senso terapeutico sulle manifestazioni tipiche dell'emocromatosi per l'inibizione concomitante dei recettori JAK2 coinvolti nell'eritropoiesi.

CARATTERIZZAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI CONDROGENICHE CIRCOLANTI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROSI E IN DONATORI SANI

PO:09:156

Buoncuore G., Barbati C., Cusano G., Balbinot E., Ciancarella C., Celia A.I., Ucci F.M., Sciarra G., Sili Scavalli A., Alessandri C., Conti F.

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. I tentativi di sviluppare una terapia rigenerativa per le patologie articolari degenerative sono finora risultati infruttuosi. Recentemente sono state identificate nell'osso umano tre popolazioni di cellule staminali mesenchimali condrogeniche (hCPs: human condroprogenitor cells) in grado di generare condrociti. Alla luce di queste osservazioni, lo scopo del nostro studio è stato quello di caratterizzare le hCPs nel sangue periferico in pazienti affetti da artrosi.

Materiali e Metodi. In questo studio pilota sono stati arruolati 6 pazienti affetti da artrosi polidistrettuale [6F; età mediana 62 anni, IQR 9; durata mediana della malattia 19 anni, IQR 4 e 6 donatori sani, appaiati per sesso ed età. Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a prelievo ematico al momento della visita per la caratterizzazione citofluorimetrica delle tre popolazioni di hCPs definite come CD45-, PDPN+, CD146-, CD73+, CD164+; CD45-, PDPN+, CD146, CD73-, CD164+; CD45-, PDPN+, CD146-, CD73+, CD164. A tale scopo 500 µl di sangue intero sono stati incubati con biglie magnetiche anti-CD45+ e successivamente filtrati in apposite siringhe adese ad un magnete in grado di trattenere le cellule CD45+. L'eluato così ottenuto, arricchito in cellule CD45-, è stato marcato con anticorpi anti-CD146-PE, anti-CD73-APC, anti-CD164–FITC e anti-Podoplanin (PDPN) PerCP/Cyanine5.5. L'acquisizione è stata effettuata mediante un citofluorimetro FACS Calibur, che includeva 100.000 eventi per campione.

Risultati. I risultati ottenuti dimostrano come i pazienti affetti da artrosi presentino in circolo percentuali di hCPs numericamente inferiori rispetto ai donatori sani. In particolare, le due popolazioni CD45-, PDPN+, CD146-, CD73+, CD164+ e CD45-, PDPN+, CD146-, CD73-, CD164+ risultano significativamente diminuite nei pazienti con artrosi rispetto ai controlli (0.82%±0.46 vs 4.13%±1.92, e 0.65%±0.22 vs 3.74%±1.10, p=0.0065 e p=0.0022, rispettivamente) (Figura 1A, 1B). La popolazione CD45-, PDPN+, CD146-, CD73+, CD164- non mostra invece differenze significative tra i due gruppi (Figura 1C).

Conclusioni. I risultati di questo studio pilota dimostrano la ridotta circolazione di cellule staminali mesenchimali condrogeniche nei pazienti con artrosi. Tale evidenza necessita di essere confermata da studi più ampi con lo scopo di chiarire il possibile ruolo di queste cellule nello scenario patogenetico complesso dell'artrosi.

Figura 1

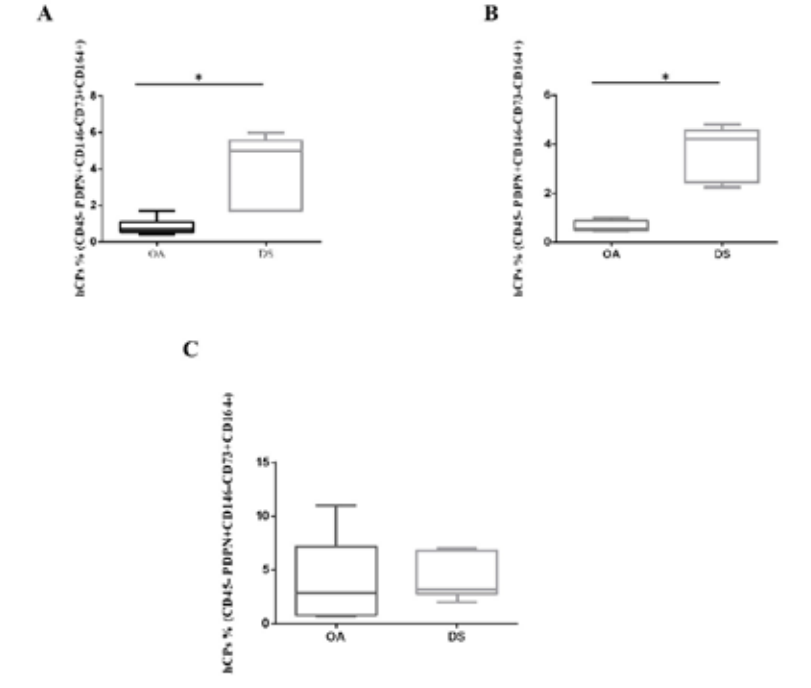


Figura 1. Caratterizzazione delle *h*CPs circolanti. (A,B) I box plots mostrano come i pazienti affetti da artrosi presentino percentuali di *h*CP*s* significativamente minori rispetto ai donatori sani. (**C**) La popolazione CD45-, PDPN+,CD146-, CD73+, CD164- non presenta differenze tra i pazienti e i donatori sani.

EFFICACIA DEGLI ESTRATTI DI CURCUMA LONGA E BOSWELLIA SERRATA SUL DOLORE E SULLA FUNZIONE ARTICOLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOARTROSI EROSIVA DELLE MANI. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO, PROSPETTICO, CONTRO PLACEBO.

PO:09:157

Perrotta F.M. [1], **Scriffignano S.** [2], **Scapagnini G.** [1], **Lubrano di Scorpaniello E.** [1]
[1]*Università degli Studi del Molise, Campobasso;* [2]*Universit degli studi della Campania, Caserta*

Scopo del Lavoro. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare l'efficacia della assunzione degli estratti di curcuma longa e boswellia serrata (Curcudyn® - CU) sul dolore e sulla funzione articolare nei pazienti affetti da osteoartrosi erosiva delle mani.

Materiali e Metodi. Lo studio, della durata di 12 settimane, di tipo randomizzato, prospettico, in doppio cieco, contro placebo ha incluso pazienti affetti da osteoartrosi erosiva sintomatica delle mani classificata secondo i criteri clinici e radiologici dell'American College of Rheumatology (ACR), giunti consecutivamente alla nostra osservazione. I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una visita basale (T0) durante la quale sono stati raccolti le principali caratteristiche cliniche e demografiche, gli esami radiologici e verificati i criteri di esclusione che includevano: dolore su VAS (0-10) minore 4 cm da almeno 3 mesi, allergia o controindicazione alla curcumina, malattie articolari diverse dall' osteoartrosi, utilizzo di corticosteroidi o di prodotti con estratto di curcuminoidi o farmaci sintomatici ad azione lenta negli ultimi 3 mesi. Obiettivo primario è stato la valutazione della riduzione del dolore a 12 settimane e l'impatto sull'indice algo-funzionale di Dreiser. Ai pazienti è stata consegnata una scatola contenente 100 compresse di CU 300 mg o placebo, da assumere una volta al giorno, attraverso assegnazione casuale.

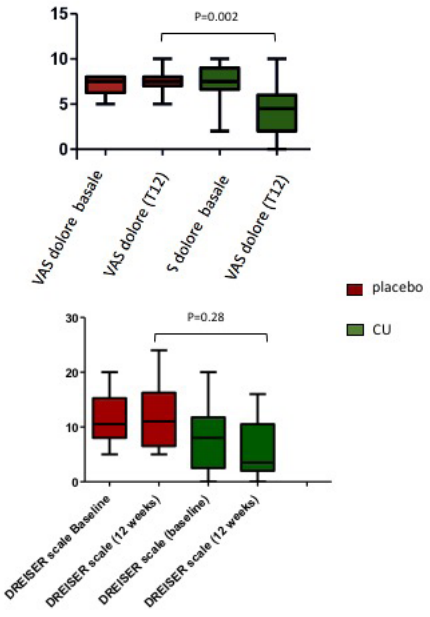
Risultati. Sono stati arruolati 20 pazienti trattati con CU (n=11) o placebo (n=9). Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti sono riassunte nella tabella 1. Data la numerosità limitata del campione, abbiamo applicato il test di permutazione per valutare quanto la variazione (media del follow-up rispetto al basale) di VAS dolore e scala di DREISER fosse influenzata dal trattamento con CU. La figura 2 mostra la risposta clinica sul dolore e sull'indice algo-funzionale di Dreiser. Abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa (p=0.002) per la variazione della VAS dolore, ed una differenza non significativa (p=0.28) per la variazione della scala di Dreiser

Conclusioni. Lo studio ha dimostrato la possibile efficacia della assunzione degli estratti di curcuma longa e boswellia serrata sul dolore articolare. Tuttavia non sono stati riscontrati miglioramenti sull'indice algo-funzionale di Dreiser.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio

	Overall, n. 20		
	CU n. 11	Placebo n. 9	p value
Demographic, physical characteristics			
Sex (female), n. (%)	11/11 (100)	9/9(100)	
Age, median (IQR)	65 (58.5-69)	63 (55-67)	
Weight (Kg), median (IQR)	65 (63.2-70)	65(56-70.5)	
Height (m), median (IQR)	1.60 (1.55-1.62)	1.58 (1.53-1.64)	
BMI (kg/h^2), median (IQR)	26.4 (24.1-28.1)	27.2 (26.7-28)	
VAS dolore, median (IQR)	7.5 (6.6-9)	7.5 (6.2-8)	
Indice algo-funzionale di Dreiser, median (IQR)	8(2.5-11)	10.5 (8-15.2)	
Comorbidità - Ipertensione arteriosa - Diabete mellito - Dislipidemia	 3/11 1/11 3/11	 4/9 1/11 1/9	

Figura 1. Valori (media/DS) della VAS dolore e della scala algo-funzionale di Dreiser a 12 settimane nei pazienti trattati con CU (n=11) e Placebo (n=9)



EFFICACIA DELLA TERAPIA COMBINATA DI CAMPI MAGNETICI PULSATI (CEMP) CON LE INFILTRAZIONI DI ACIDO IALURONICO NEL TRATTAMENTO DELLA GONARTROSI

PO:09:158

Albanese A. [1], **Battisti E.** [1], **Filippi F.** [2]
[1]D.S.F.T.A.-Università di Siena; [2]Fisiomed-Sanimedica, Vicenza

Scopo del Lavoro. La gonartrosi è una patologia articolare degenerativa frequente nel sesso femminile dopo i cinquanta anni, con patogenesi multifattoriale caratterizzata dalla degradazione cartilaginea articolare e alterazioni dell'osso sub condrale. Tra le terapie locali più efficaci vi sono le infiltrazioni con acido ialuronico. Anche l'utilizzo dei campi magnetici pulsati (CEMP) ha mostrato efficacia nel trattamento della gonartrosi. Scopo dello studio è di valutare una migliore efficacia di una terapia combinata di infiltrazioni con acido ialuronico e CEMP nel trattamento della gonartrosi.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 40 soggetti di età compresa tra i 59 e i 76 anni, affetti da gonartrosi primitiva da almeno un anno, divisi in due gruppi: A=20 sottoposti a ciclo di 3 infiltrazioni (una alla settimana) di acido ialuronico 1,6% 32 mg/2 ml (ALMAFLEX STARTER) e B=20 sottoposti oltre al ciclo di infiltrazioni ad un ciclo di 20 sedute giornaliere di 30 minuti con CEMP utilizzando i dispositivi Amel Medical impostati sul programma dolore cronico, che produce campi magnetici di forma d'onda quadra con potenza massima di 150 Gauss e valori di frequenza fino a 150Hertz. La diagnosi veniva effettuata con i criteri clinici e radiologici dell'ACR e la scala di Kellgren e Lawrence. Per l'esame clinico si utilizzava la scala VAS per il dolore e l'indice di Lequesne per la funzionalità. La valutazione veniva eseguita al tempo 0, doo 7, 30 e 60 giorni.
Risultati. Tutti i pazienti hanno completato il ciclo terapeutico senza effetti collaterali. Nel gruppo A il dolore si è ridotto in 9 soggetti dopo la prima infiltrazione al controllo dopo 7 giorni e in 18 al controllo dopo 30 giorni. Al controllo dopo 60 giorni il quadro era invariato e i 2 soggetti avevano fatto ricorso ad antidolorifici. Nel gruppo B il dolore si è ridotto in 13 soggetti al primo controllo e in 20 dopo 30 giorni, valutazione confermata dopo 60 giorni. Per quanto riguarda la funzionalità articolare è stato evidenziato a partire dal primo controllo, un parziale significativo recupero della motilità in tutti i pazienti del gruppo B e in 18 del gruppo A in concomitanza della sintomatologia dolorosa, recupero confermato al controllo a 60 giorni.
Conclusioni. Quasi tutti i pazienti hanno completato il ciclo terapeutico manifestando un significativo miglioramento del quadro clinico e il ripristino di una buona funzionalità articolare. Il gruppo B che si è sottoposto anche ai CEMP ha mostrato una migliore e più rapida risposta al trattamento combinato. Per quanto concerne i meccanismi di azione che sottendono l'efficacia dei CEMP, si suppone che siano in grado di svolgere una attività analgesica legata alla inibizione del processo flogistico e che possano svolgere un effetto condroprotettivo a livello mesenchimale, aumentando il tasso di differenziazione cellulare dei condrociti e stimolando la sintesi delle proteine della matrice, come riportato in letteratura. I nostri risultati stimolano ad approfondire lo studio per l'utilizzo dei CEMP insieme alle infiltrazioni con acido ialuronico per un più rapido, efficace e prolungato trattamento della gonartrosi.

EFFICACIA E TOLLERABILITA' DI UN NUTRACEUTICO (IALORAL FORTE) NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO

PO:09:159

Battisti E. [1], **Filippi F.** [2], **Albanese A.** [1]
[1]*D.S.F.T.A. - Università degli Studi di Siena;* [2]*Fisiomed - Sanimedica, Vicenza*

Scopo del Lavoro. La gonartrosi è una patologia articolare degenerativa comune nei pazienti di età superiore ai 55 anni, soprattutto nelle donne, con patogenesi multifattoriale caratterizzata dalla degradazione cartilaginea articolare e alterazioni dell'osso subcondrale, associata a dolore e limitazione funzionale. La terapia conservativa si avvale di farmaci analgesici, FANS, farmaci modificanti l'evoluzione della malattia (SYSADOA), infiltrazioni con corticosteroidi e con acido ialuronico, fisiokinesiterapia e terapia fisica. Scopo dello studio è di valutare l'efficacia di un nuovo nutraceutico (IALORAL FORTE) a base di BioCell Collagen, (collagene idrolizzato, acido ialuronico e condroitin solfato) Cynatine, Endophyllene (β-cariofillene), Ginerol, Bromelina e Manganese nel trattamento dell'artrosi del ginocchio.
Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato 60 soggetti di età compresa tra i 55 e gli 85 anni affetti da gonartrosi primitiva da almeno un anno che non avevano effettuato terapie antalgiche in maniera continuativa nel mese precedente e divisi in due gruppi: A=30 sottoposti a trattamento con IALORAL FORTE 2 cp/ die per 5 giorni e poi 1 cp/die per 10 giorni e B=30 sottoposti a 2 cp/die di paracetamolo 1000 per 15 giorni. La diagnosi veniva effettuata con i criteri clinici e radiologici dell'ACR e la scala di Kellgren e Lawrence. Per l'esame clinico si utilizzava la scala VAS per il dolore e l'indice di Lequesne per la funzionalità articolare. La valutazione veniva eseguita al reclutamento e al termine della terapia dopo 15 giorni.
Risultati. Tutti i pazienti hanno completato il ciclo terapeutico senza effetti collaterali. Nel gruppo A al termine della terapia il dolore si è ridotto in tutti i soggetti. Nel gruppo B il dolore si è ridotto in 24 soggetti, gli altri avevano dovuto sostituire il paracetamolo con FANS. Per quanto riguarda la funzionalità articolare è stato evidenziato un significativo recupero della motilità in tutti i pazienti del gruppo A e in 26 del gruppo B analogamente alla sintomatologia dolorosa.
Conclusioni. Quasi tutti i pazienti hanno completato in maniera corretta il ciclo terapeutico manifestando un significativo miglioramento del quadro clinico e il ripristino di una buona funzionalità articolare. Il nuovo nutraceutico IALORAL FORTE, oltre ad una buona efficacia nel ridurre il dolore e nel recupero della funzionalità articolare del ginocchio, ha mostrato una ottima tollerabilità e un comportamento migliore rispetto al paracetamolo, come tempo di risposta e come effetto antalgico, nella valutazione del dolore e del recupero funzionale, quantomeno nel breve periodo. Studi più ampi e con tempi di osservazione più estesi potranno confermare la validità e il possibile uso prolungato dello IALORAL FORTE nel trattamento cronico della gonartrosi, utilizzando l'effetto biostimolante del BioCell Collagen sulla cartilagine articolare e l'effetto antalgico della Bromelina e dell'Endophyllene che è in grado di favorire un'azione analgesica attraverso la sua interazione con i recettori cannabinoidi di tipo 2, soprattutto in quei soggetti che non possono utilizzare FANS e sono poco responsivi al paracetamolo.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DELLA VISCOSUPPLEMENTAZIONE INTRA-ARTICOLARE CON ACIDO IALURONICO NELLA COXARTROSI SECONDARIA A MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE SISTEMICHE: UNA VALUTAZIONE PRELIMINARE

PO:09:160

De Lucia O.[1], Artusi C.[1], Murgo A.[1], Luppino F.[1], Cumbo E.[1], Marino A.[2], Caporali R.[1]
[1]Asst Pini-CTO, UOC Reumatologia Clinica, Milano; [2]Asst Pini-CTO, UOC Reumatologia Pediatrica, Milano

Obiettivo dello Studio. Valutare le differenze di efficacia e sicurezza del trattamento con la viscosupplementazione intra-articolare ecoguidata di HA tra una coorte affetta da POA e una affetta da SOA dell'anca, per quanto riguarda la valutazione del dolore e il tempo all'esecuzione di artroplastica.
Metodi. Abbiamo condotto questo studio osservazionale retrospettivo su pazienti consecutivi trattati con iniezioni intra-articolari dell'anca ecoguidate con Hylan G-F 20 2 ml presso l'Unità di Reumatologia dell'ASST-Pini-CTO (Milano, Italia) dal 2013 al 2021. Articolazioni con sinovite attiva rilevata dall'esame degli Stati Uniti non sono state trattate. È stata registrata la VAS dolore al basale e alla fine di ottobre 2021, nonché il tempo all'intervento di artroplastica dell'anca ed eventuali reazioni avverse.
I pazienti trattati presentavano dolore all'anca almeno 6 mesi prima del trattamento e OA radiologica valutata mediante radiografie standard dell'anca non più di 6 mesi prima del valore basale. I pazienti inclusi nel gruppo SOA avevano una diagnosi di malattia sistemica reumatica, i pazienti con POA avevano osteoartrosi ed era esclusa qualsiasi ulteriore condizione reumatologica.
Ulteriori caratteristiche cliniche registrate per i pazienti SOA sono state la valutazione clinimetrica dell'attività della malattia secondo SDAI per RA, giudizio clinico per PMR, DAPSA per PsA, ASDAS per SpA e trattamento medico al basale.
Risultati. Sono stati inclusi 55 pazienti con OA primaria e 16 pazienti con malattie reumatiche sistemiche (5 AIG, 5 SpA periferiche, 2 PMR, 1 Axial-Spa, 1 PsA, 2 RA) che avevano ricevuto un'iniezione intra-articolare di HA con Hylan G-F 20 2 ml una volta al mese per tre mesi consecutivi e poi ogni sei mesi.
Abbiamo osservato una sopravvivenza al trattamento significativamente più lunga e una VAS dolore inferiore nei pazienti con POA al follow-up (in assenza di differenze significative del dolore VAS al basale).
In entrambe le coorti abbiamo osservato una riduzione del dolore VAS al follow up simile a quella riportata in letteratura (di solito tra il 30-50% di riduzione a 12 mesi): nella POA una riduzione media di 29,7 (IC 95% 23,8-35,6), mentre nella SOA è stata rilevata una riduzione media di 12,8 (IC 95% 1,8-23,7) in assenza di variazioni clinimetriche significative nel tempo. Abbiamo osservato una maggiore incidenza di reazioni avverse locali nel gruppo SOA (2 casi di sinovite post-iniezione solo nella coorte SOA (12,5%), p=0,04).
Conclusioni. Secondo i nostri risultati, i pazienti con SOA dell'anca sintomatica rispondono meno e con un grado leggermente più alto di reazioni avverse alla viscosupplementazione intra-articolare rispetto ai pazienti con POA, anche se l'incidenza di questi eventi avversi era simile a quella osservata in studi precedenti.
Possiamo ipotizzare che l'ambiente pro-infiammatorio sinoviale nelle malattie sistemiche reumatiche può ridurre l'efficacia della viscosupplementazione intra-articolare con acido ialuronico.

PO:10:162 – PO:10:172 SESSIONE POSTER 10

ASSOCIAZIONI PAZIENTI, HEALTH PROFESSIONALS, DOLORE CRONICO E FIBROMILAGIA (1)

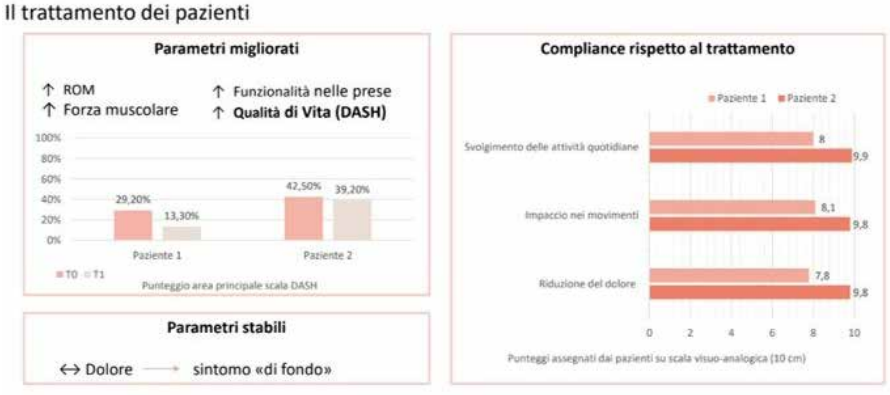
STUDIO PILOTA: LA RIABILITAZIONE DELLA MANO NEI PAZIENTI AFFETTI DA APS

PO:10:162

Tonolo S., Bonato G., Grossi P., Severoni S., Bernardi C.
ANMAR ONLUS, Roma

Introduzione. L'Artrite Psoriasica (APs) è una patologia infiammatoria cronica che coinvolge le articolazioni sinoviali assiali e periferiche. Si manifesta prevalentemente in soggetti con psoriasi o familiarità. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi che evidenziano l'efficacia della fisioterapia in pazienti con APs nelle compromissioni assiali, ma non è ancora stato approfondito il trattamento specifico della mano.
Scopo del Lavoro. Gli obiettivi sono quantificare la disabilità percepita nei pazienti con APs ed impegno delle mani, verificare se tali pazienti praticano la fisioterapia, valutare l'efficacia di un programma fisioterapico nella riduzione del dolore e nel miglioramento della qualità di vita (QoL).
Materiali e Metodi. 22 pazienti con APs in fase di minima attività di malattia sono stati sottoposti a un'indagine sulla presenza della fisioterapia nel percorso di cura e alla Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH), outcome validato per quantificare la percezione di disabilità all'arto superiore.
La fase principale dello studio ha previsto il trattamento di un campione di 2 pazienti (10 sedute con il terapista e 30 giorni di esercizi di mantenimento in autonomia). Al primo incontro e al follow-up sono stati valutati mobilità articolare, forza muscolare, funzionalità nelle prese, dolore e punteggio alla DASH. Al termine del percorso, è stato proposto un questionario sulla compliance e sul beneficio ottenuto.

Risultati. I dati DASH sul campione di 22 pazienti hanno evidenziato elevati livelli di disabilità percepita, con un notevole impatto sulla QoL. È emerso inoltre che la fisioterapia non viene scelta come cura complementare dai pazienti per gestire la sintomatologia, poiché non viene loro suggerita.
Al termine del trattamento, i pazienti hanno registrato un miglioramento sui parametri funzionali presi in esame e sulla disabilità percepita, nonché un'elevata aderenza alle proposte di esercizi e agli accorgimenti nella gestualità.
Conclusioni. I risultati ottenuti evidenziano come il problema della disabilità alle mani nei pazienti con APs sia rilevante e necessiti di interventi specifici.
Nonostante il numero esiguo di pazienti coinvolti nello studio (solo due hanno aderito al trattamento) e i limiti della DASH, i risultati sono incoraggianti. Risulta infatti clinicamente significativo il beneficio che i pazienti dichiarano di aver ottenuto: ciò può rappresentare un utile punto di partenza per studi futuri su campioni più ampi, nell'ottica di una presa in carico globale e personalizzata del paziente.
Come Associazione Pazienti abbiamo voluto, con questo studio, l'importanza dell'introduzione della fisioterapia nelle patologie reumatologiche.



GENERE DONNA: IL PROGETTO SU MEDICINA DI GENERE E AUTOIMMUNITÀ A SUPPORTO DELLE DONNE CON PATOLOGIE AUTOIMMUNI REUMATOLOGICHE E DERMATOLOGICHE.

PO:10:163

Faravelli L.[1], Celano A.[2], Corazza V.[3], Tonolo S.[4]
[1]Media For Health Srl, Miano; [2]APMARR Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare APS, Lecce; [3]APIAFCO Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza, Bologna; [4]ANMAR Italia Onlus Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus, Roma

Scopo del Lavoro. La Medicina di Genere (MdG) è lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di una persona.* Molte patologie presentano frequenza, sintomi e gravità differenti negli uomini e nelle donne e ciò vale anche nella risposta alle terapie. Nelle malattie autoimmuni (MA) il genere fa la differenza. Colpiscono le donne nell'80% dei casi, insorgono più frequentemente in età fertile e possono influenzare negativamente molti ambiti della vita, come il lavoro, il desiderio di maternità, la qualità di vita in generale. Le diagnosi sono ancora troppo spesso tardive e i pazienti cercano supporto e informazioni corrette, aggiornate, per chiarire dubbi e per vivere una vita piena, in modo consapevole, nonostante la patologia.
Materiali e Metodi. Genere Donna (Cfr. poster n. 355, Congr. SIR 2021) è un progetto di informazione su medicina di genere nell'autoimmunità lanciato nel 2021 come evoluzione di #anchiomamma (Cfr. poster n. 302, Congr. SIR 2020), campagna su malattie autoimmuni e pianificazione familiare. Il sito www.generedonna.it è il cuore del progetto, strutturato per aree tematiche, con approfondimenti su genere e autoimmunità, patologie, ricerca, terapie. Una sezione è dedicata alle tematiche di genere: Qualità di Vita (con esercizi di mindfulness), Donna e Mamma (con i contenuti di #anchiomamma), Donna e Lavoro. Nel Blog, articoli e interviste arricchiscono Genere Donna in modo costante e frequente. Il progetto conta sulla rinnovata collaborazione delle associazioni di pazienti ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus), APIAFCO (Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza) e APMARR (Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - APS), sul supporto di autorevoli esperti nella gestione clinica di pazienti con MA (reumatologi, dermatologi, ginecologi, psicologi) e di un'esperta di welfare. Supportati da un'agenzia di comunicazione digital, Associazioni ed esperti, insieme, hanno sviluppato asset e contenuti per le pazienti. Il progetto è possibile grazie al contributo incondizionato del main sponsor UCB Pharma Italia.
Ai contenuti viene data visibilità attraverso i profili social, anche con una pianificazione pubblicitaria (SEM e social media) e un piano di content marketing.
Risultati. Dal lancio nel luglio 2021: oltre 80mila accessi al sito (72% donne), più di 370mila pagine viste, 1,8 milioni di reach, 180mila interazioni sui social e una community di oltre 19mila persone, tra fans e followers. Più di 120 domande tramite la sezione Chiedi all'Esperto.
Conclusioni. Genere Donna ha avuto un'evoluzione costante e mostra di essere diventato per i pazienti un punto di riferimento importante nella Rete. L'aggiornamento continuo dei contenuti e l'interazione costante con gli esperti e le Associazioni sono elementi chiave per ampliare il progetto in futuro, a supporto dei pazienti con MA reumatologiche e dermatologiche.

*Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Medicina di Genere. Disponibile al link: https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/cosa-e.

4 PASSI DI SALUTE NEL PARCO: NATURA, ANIMALI E MOVIMENTO PER CONTRASTARE LA CRONICITÀ

PO:10:164

Viora U., Guiso P., Tuninetti M.T.
AMaR Piemonte, Torino

Scopo dello Studio. Secondo l'ISTAT, il 39% della popolazione italiana dichiara di non praticare sport né attività fisica durante il tempo libero, con un incremento della percentuale a partire dai 65 anni ed in presenza di malattie croniche.
Tra le attività fisiche, Camminare - il più importante di tutti i movimenti volontari umani - è in assoluto tra le più salutari e spesso è il modo più facile per introdurre l'esercizio fisico nella vita di ogni giorno, senza limiti di età e capacità. Benché camminare sia considerato come la forma più semplice ed efficace di riabilitazione globale, la maggior parte dei pazienti non è stimolata a praticare attività fisica in modo spontaneo: gli animali, il cane nel nostro caso, agiscono da mediatori tra i pazienti e l'ambiente esterno, favorendo atteggiamenti e interazioni positive e, se opportunamente addestrati, sono in grado di aiutare a svolgere esercizi riabilitativi personalizzati. Il progetto si propone di far capire ai partecipanti la necessità di non perdere l'opportunità di migliorare il proprio stile di vita, svolgendo un ruolo attivo nella prevenzione e nella terapia di supporto delle patologie croniche non trasmissibili esercizio-sensibili.
Materiali e Metodi. Il progetto, rivolto ai cittadini di qualsiasi età che abbiano indicazione/prescrizione/consiglio medico per prevenzione secondaria e Fascicolo Sanitario Elettronico attivato, si svolge all'interno del Parco delle Vallere, alle porte di Torino, articolato in due modalità parallele: ATTIVITÀ di CAMMINO e ATTIVITÀ DIVULGATIVA/FORMATIVA ed ha durata biennale.
Le attività di cammino (4 percorsi all'interno del parco di diversa lunghezza e difficoltà) sono articolate in cicli di 6 mesi divisi in 2 moduli:
Modulo 1 (primi 3 mesi): 2 uscite/settimana (clima permettendo); sotto il controllo di istruttori esperti si formeranno i gruppi e si daranno i rudimenti della tecnica del fitwalìking; in questo modulo entreranno, successivamente, tutti i nuovi partecipanti al progetto.
Modulo 2 (altri 3 mesi) - 1 uscita guidata/settimana per per consolidare l'abitudine alla walking-terapia garantire il cambiamento di stile di vita da sedentario ad attivo. I gruppi saranno invitati a ritrovarsi per altre uscite libere.
L'attività divulgativa e di empowerment vedrà incontri mensili/bimensili con esperti su argomenti di salute, ma anche sulla conoscenza degli animali, del parco, del fiume e su tematiche prettamente culturali. Saranno gratuiti e d aperti a tutta la popolazione
Risultati. Le valutazioni (trimestrali, semestrali, annuali e a fine progetto) verteranno sull'effetto sulla salute dei partecipanti e sul ben essere degli animali impiegati. I primi dati saranno disponibili nel novembre 2022
Conclusioni. L'attività fisica è da molti clinici considerata parte integrante della terapia delle malattie croniche ed è sicuramente l'elemento più semplice ed efficace di prevenzione di determinate disabilità indotte dalle malattie croniche. Questo progetto cerca di eliminare qualsiasi alibi, anche psicologico che possa essere speso dalle persone per mantenere il proprio stile di vita sedentario e stimolarle al cambiamento.

IL RUOLO ATTIVO DEL PAZIENTE REUMATOLOGICO CON IMPEGNO POLMONARE

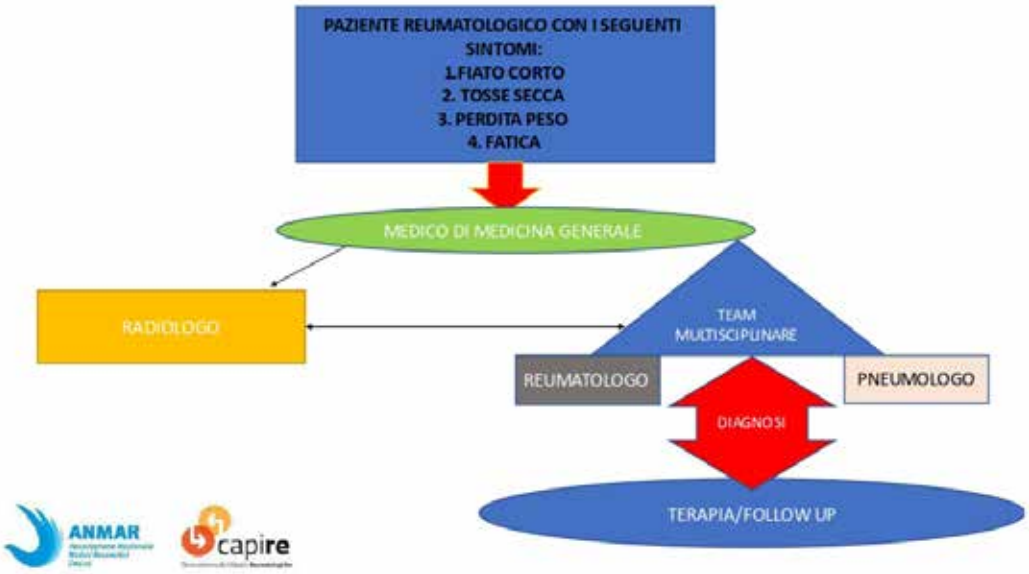
PO:10:165

Tonolo S., Galeazzi M., Comite P., Grossi P., Severoni S.
ANMAR ONLUS, Roma

Un percorso diagnostico è sicuramente uno strumento di gestione clinica per la definizione del miglior processo assistenziale finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base delle evidenze scientifiche, adattate al contesto locale, tenute presenti le risorse disponibili. In questo nostro caso deve essere un sostegno al paziente reumatologico per diventare un paziente proattivo nel suo percorso di patologia. Un paziente proattivo è un paziente cosciente della propria patologia, è in grado di descrivere i propri sintomi. Un modello assistenziale virtuoso è il chronic model care che punta ad un approccio proattivo, basato sul fatto che i pazienti diventino parte integrante del processo assistenziale. Il paziente reumatologico con un impegno polmonare spesso fatica ad arrivare allo specialista per avere una diagnosi precoce da INTERSTIZIOPATIA POLMONARE. Sappiamo anche che un terzo delle interstiziopatie polmonari può evolvere in fibrosi polmonare che comporta un danno dell'organo irreversibile, con peggioramento dei sintomi respiratori e un peggioramento della qualità di vita. L'Associazione in questo caso, come in molti altri, svolge un ruolo fondamentale nella comunicazione, formazione ed informazione al paziente che impara ad osservarsi ed a descrivere in modo corretto i sintomi della sua malattia fornendo al medico di medicina generale o allo specialista reumatologo gli elementi di analisi per individuare l'insorgenza di un'eventuale comorbidità. Il fiato corto, la tosse secca, la perdita di peso e la fatica sono i sintomi che dovrebbero allertare il paziente a parlarne subito con il medico di medicina generale, con il proprio reumatologo per poter aver indicazione su accertamenti diagnosti mirati, che risultano indispensabili per la formulazione di una diagnosi precoce. La realizzazione nel contempo di un PDTA per i nostri pazienti reumatologici con impegno polmonare deve essere considerato dalle Istituzioni, come uno strumento che ha come obiettivo quello del contenimento dei costi, che gravano sul nostro Servizio Sanitario, dall'altra al pazienti di sentirsi preso in carico. Questo è il percorso che necessariamente deve essere condiviso tra MMG e specialisti, per realizzare pienamente quanto previsto dal nostro ordinamento (Legge 219/2017) con riguardo alla multidisciplinarietà della relazione di cura.

La questione influisce, come correttamente evidenziato nella flowchart indicante il PDTA, sul tema della sensibilizzazione delle Istituzioni e sul loro coinvolgimento per arrivare ad un paziente proattivo, attore protagonista, capace di esprimere ciò che sente per raggiungere, come detto, un vantaggio per il nostro SSN, in termini di risparmio, ma soprattutto un beneficio per se stesso in relazione a salute, attraverso un precoce e mirato trattamento terapeutico, e di qualità della vita.

Questo metodo, strumento, oltre a servire alle Istituzioni per definire il percorso virtuoso, deve attraverso il veicolo della ns Associazione fare informazione e comunicazione mirata a quei pazienti che si rivolgono al nostro numero verde, ai social, al nostro sito, cercando di diventare appunto un paziente consapevole.



IL RUOLO DEL FARMACISTA NELLE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE PO:10:166

Tonolo S., Severoni S., Galeazzi M., Grossi P., Pietropoli C.
ANMAR ONLUS, Roma

Le malattie reumatologiche coinvolgono oltre 5 milioni di italiani di ogni fascia d'età, circa il 10% della popolazione. L'AR e l'APs, malattie croniche autoimmuni, sono altamente disabilitanti: evidenze scientifiche dimostrano che entro 10 anni dall'esordio della malattia almeno il 50-60% dei soggetti non è in grado di mantenere un lavoro a tempo pieno, ossia perde la capacità di proseguire la propria attività lavorativa o mantenere le stesse mansioni o lo stesso numero di ore lavorative Dolore cronico, stanchezza e manifestazioni cutanee hanno, infatti, un notevole impatto fisico e psicologico sui pazienti tale da condizionare negativamente la percezione del sé e del proprio futuro. Se a livello fisico, l'AR è associata alla perdita di massa muscolare e, quindi, ad una diminuzione della forza, l'APs, essendo una patologia cronica multiorgano, riassume in sé l'effetto di entrambe le malattie, artrite e psoriasi cutanea, ognuna con un peso importante sulla vita dei pazienti. Se consideriamo questi aspetti da una prospettiva sociale, l'impatto economico che ne deriva è di grande portata, con costi legati alla perdita di produttività lavorativa e alla disabilità. Per i pazienti che soffrono di queste patologie il ricorso a visite specialistiche, esami radiologici e di laboratorio, ricoveri e farmaci costituiscono solo alcuni dei costi sanitari diretti che devono affrontare, oltre a quelli dovuti al trasporto, all'assistenza domiciliare, all'assistenza informale che invece rappresentano costi diretti non sanitari. In generale, si stima che il costo sociale medio annuo delle nostre patologie nel nostro Paese si aggiri intorno ai 5 miliardi di euro. Emerge dunque un quadro davvero complesso per i fattori che lo compongono e la molteplicità delle variabili che incidono sulla qualità della vita e la capacità lavorativa dei pazienti con malattie reumatologiche infiammatorie. Bisogna allargare la prospettiva e studiare l'impatto complessivo delle cure, puntando per esempio sulla diagnosi precoce che può ridurre, nel tempo, l'impatto negativo degli effetti della malattia e migliorare quelli inerenti la workability. Diagnosticare preventivamente la malattia vuol dire, in sintesi, rallentarne la progressione, migliorare la qualità di vita dei pazienti e contribuire a ridurre non solo i costi diretti ma anche quelli indiretti e sociali della malattia.

Descrizione. ANMAR grazie al supporto del proprio OSSERVATORIO CAPIRE e con il supporto di FEDERFARMA: Realizzerà uno screening finalizzato all'intercettazione e al corretto indirizzamento del malato alla rete assistenziale per la sua presa in carico.

- Formazione dei farmacisti sull'individuazione di pazienti reumatologici
- Indirizzamento al MMG per essere inviato al centro di Reumatologia più vicino
- Indirizzamento del paziente al corretto percorso diagnostico terapeutico
- Informare e sensibilizzare la popolazione sulle nostre patologie

Obiettivi. Riconoscere i sintomi da parte del FARMACISTA attraverso delle red flags che possano far in modo che il paziente venga inviato al più presto dal MMG che poi lo invierà allo specialista per la diagnosi, la presa in carico e la cura più appropriata.

LA MOZIONE SULLE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE ANMAR SIR

PO:10:167

Tonolo S., Galeazzi M., Grossi P., Severoni S., Comite P.
ANMAR ONLUS, Roma

Le MR sono la prima causa di dolore e di disabilità in Europa, rappresentano la metà delle patologie croniche ad alto potenziale di disabilità che colpiscono la popolazione di tutte le età maggiormente tra i 35/40 anni. In Italia, circa il 10% della popolazione è affetto da MR e la spesa è stimata in circa 5 miliardi di euro l'anno, di cui una parte consistente i 2/3 è riferita a costi indiretti legati a perdita di produttività dei lavoratori, rappresentano la seconda causa di invalidità in Italia, pari al 27% delle pensioni di invalidità erogate. Nel 2017 a seguito di varie situazioni createsi nelle Regioni evidenziate da pazienti e reumatologi sull'accesso ai farmaci, problematiche legate al territorio, liste di attesa, gestione della cronicità, necessità di garantire un'assistenza omogenea su tutto il territorio nazionale per evitare che al disagio della malattia si aggiunga la difficoltà dello spostamento; necessità di centri di riferimento, inserimento di PDTA nei PNSSR, esigenza di creazione di tavoli regionali ad hoc, e tante altri bisogni, ANMAR e SIR hanno deciso di stendere un disegno di legge, trasformato in mozione, per promuovere equità e universalità di accesso alle cure per i pazienti reumatologici. Un lavoro a 4 mani che ha visto la creazione di 12 punti per garantire salute e sostenibilità economica. La pandemia poi ha reso necessaria una riflessione su un nuovo modo di concepire il rapporto medico-paziente, che parte dal rafforzamento della medicina territoriale anche con la telemedicina all'interno dei PDTA, attraverso una riforma complessiva legata alla creazione delle case di comunità e degli ospedali di comunità, che è parte integrante della missione 6 del PNRR ma anche il rafforzamento della digitalizzazione. La diagnosi precoce delle patologie reumatologiche, effettuata anche attraverso il MMG ed il pediatra di libera scelta, consente al malato un trattamento precoce e una più alta probabilità di remissione della malattia; i pazienti reumatici sono spesso affetti da altre comorbidità ed è pertanto necessario investire in digitalizzazione che garantisca assistenza multidisciplinare e interoperabilità dei sistemi informatici; risulta fondamentale implementare i tavoli di discussione regionali sulle patologie reumatologiche a livello nazionale e regionale che comprendano tutte le parti interessate e che orienti la politica ad interventi, anche legislativi, per soddisfare tutte le esigenze ed i bisogni di cura al fine di realizzare in concreto la migliore presa in carico e gestione del paziente; ANMAR con il suo OSSERVATORIO CAPIRE, con una capillarità regionale, presente in 19 regioni, porta la mozione all'attenzione delle Istituzioni Regionali per concretizzare degli obiettivi nel breve e nel medio-lungo termine. La mozione è già stata depositata con 3 obiettivi nella Regione Veneto, presentata con altri obiettivi in Regione Campania e stiamo continuando a presentarla laddove siamo presenti. Prossime tappe di presentazione: Regione Toscana, Regione Umbria.

LA PROSPETTIVA DEI PAZIENTI REUMATICI SULL'UTILITÀ DELLA TELEMEDICINA PER IL FOLLOW UP DELLA MALATTIA: ESPERIENZE E PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE DURANTE LA PANDEMIA

PO:10:168

El Aoufy K.[1], Melis M.R.[1], Balzani M.[2], Guiducci S.[1], Bellando Randone S.[1], Bambi S.[3], Rasero L.[3], Matucci Cerinic M.[1]
[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; [2]Università di Firenze;
[3]Dipartimento di Scienze della Salute, Firenze

La pandemia da COVID19 ha causato problemi di salute nella vita quotidiana delle persone con un impatto psicologico significativo. Anche i pazienti con malattie reumatiche (MR) hanno sperimentato riacutizzazioni di malattie e problemi psicologici. Il lockdown e i "cambiamenti della qualità sociale" hanno avuto un impatto sulla qualità di vita e sullo stato di salute dei pazienti affetti da MR, favorendo l'implementazione di servizi di telemedicina alla pratica clinica.

Scopo. Il seguente studio osservazionale descrittivo è stato disegnato per valutare l'effetto a breve termine della prima ondata sui pazienti affetti da RMD sui cambiamenti della qualità sociale e sull'utilità della telemedicina.

Metodi. L'indagine è stata effettuata somministrando un questionario composto da 30 domande, sviluppato ad hoc utilizzando scale Likert. Sono stati inclusi temi quali la famiglia e l'ambiente di lavoro, l'accesso alle strutture sanitarie, l'assistenza sanitaria fornita al paziente, l'attività di malattia e lo stato di salute mentale degli individui (sintomi ansiosi/depressivi). I dati preliminari sulla prima ondata sono stati raccolti tra settembre e novembre 2021 tramite le associazioni dei pazienti ed i social network.

Risultati. Sono stati inclusi nell'indagine 40 pazienti con MR (Artrite Reumatoide 57,5%, Artrite Psoriatica 35%, Fibromialgia ed altro 7,5%) prevalentemente donne (97,5%). Durante la pandemia, il 72% degli intervistati ha segnalato disdette o ritardi negli appuntamenti programmati e il 50% non ha avuto contatti alternativi (consulenze telefoniche, prescrizioni via e-mail, formazione telematica) con l'ospedale. Il 40,5% dei pazienti ha segnalato difficoltà nel reperire DMARD e materiale per la cura delle ulcere, il 28,2% ha segnalato difficoltà nell'accesso alle strutture sanitarie. In particolare, il 34,2% ha segnalato la chiusura totale delle strutture ospedaliere. Inoltre, i nostri dati mostrano un peggioramento dello stato di salute a causa di una maggiore ansia riguardo alla gestione dei loro MR, un aumento dello stress all'interno della famiglia, un ridotto accesso alle strutture di cura a causa della loro chiusura o restrizioni di viaggio. Nel 57% dei pazienti è stato segnalato un peggioramento dello stato di salute, mentre nel 90% si è sviluppato stress e senso di abbandono dall'inizio della pandemia. In questo contesto, la telemedicina è stata considerata utile dal 97,5% dei pazienti, sebbene i pazienti ritenessero necessario un miglioramento del servizio da integrare con il regolare follow up.

Conclusioni. I pazienti con MR hanno riferito che i notevoli ritardi o la cancellazione delle visite ambulatoriali hanno provocato un aumento dello stress, della preoccupazione e dell'ansia per la loro salute. La maggioranza era molto preoccupata per la gestione complessiva della propria MR. Il peggioramento dei sintomi in più del 50% dei pazienti è stata la rilevazione più preoccupante. La quasi totalità dei pazienti ritiene la Telemedicina utile per la valutazione clinica della malattia, anche come supporto alla loro condizione psicologica grazie al contatto diretto con il medico curante e gli operatori sanitari.

OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND FIBROMYALGIA: IS THERE A RELATIONSHIP?

PO:10:169

Tramontano G.[1], Tomatis V.[1], Gilio M.[2], Giusti A.[1], Doveri M.[1], Bianchi G.[1]
[1]ASL 3 Genovese - S.C. Reumatologia, Genova; [2]A.O.R. San Carlo Potenza - Unità di Malattie Infettive, Potenza

Objectives. Fibromyalgia (FBM), obesity and the metabolic syndrome (MTB) are common conditions with significant impact on health and quality of life, producing relevant economic burden for healthcare systems.
The aim of our ongoing study was to evaluate the relationship between BMI or prevalent MTB and FBM severity, estimated with 3 different severity scores.
Methods. We included the first 100 women presenting with FBM, defined according to the ACR2016 diagnostic criteria, consecutively evaluated during the period of 1 year in 2 FBM Clinic in Italy. On enrolment were assessed/recorded demographic, clinical and pharmacological characteristics, weight, height, physical activity, tenderness, pain and symptoms and the presence of MTB was evaluated according to current definition. Tender points count (TP), Widespread Pain Index (WPI), Polysymptomatic Distress Scale (PDS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and modified Fibromyalgia Assessment Status (mFAS) were calculated. Patients were categorized as presenting with severe disease or moderate/mild disease and the prevalence of MTB and BMI in subgroups were estimated.
Results. Mean age was 57.5+/-12.7 years, mean BMI 25.3+/-5.1, 9.5% presented with MTB. FBM severity calculated by PDS, FIQ and mFAS was respectively 25.3+/-9.3, 63.2+/-23.1, and 30.1+/-7.7. Patients with the highest FBM severity according to PDS (>25) were less likely to present with MTB (2.4%) compared to those with a PDS of 0-25 (20.0%, P=.026), with an adjusted (age and BMI) OR (95%CI) for presenting with MTB in patients with less severe FBM of 8.2 (0.962-69.925, P=.054).
Similar results were found when the specific conditions characterizing the MTB were considered separately, except for excessive body fat around the waist (not related to severity). In line with this observation, the BMI was comparable between patients with severe disease (25.8+/-5.8) according to PDS and those with less severe FBM (24.8+/-4.4, P=.388), with no correlation between BMI and PDS (Rho: 0.083, P=.454). Considering all other characteristics of the two groups defined according to PDS categories (PDS >25 versus PDS 0-25) a significant difference was found in mean age greater in patients with less severe FBM (60.2+/-13.2) compared to those with highest FBM severity (54.8+/-11.6, P=.046). Similar but less significant findings were found also with FIQ and mFAS. The prevalence of MTB in categories of severity defined according to the FIQ was 7.3% for highest severity versus 14.3% for less severe FBM (P=.200), with a comparable BMI between the two groups (respectively 26.2+/-6.1 versus 24.4+/-3.7, P=.125). Corresponding figures for MTB or BMI and FBM severity according to the mFAS were respectively: prevalence of MTB in highest severity 3.0% versus 16.3% in the less severe FBM (P=.078); mean BMI in highest severity 26.4+/-6.2 versus 24.6+/-4.2 in less severe patients (P=.121).
Conclusions. The preliminary results of our ongoing analysis demonstrated a slightly inverse relationship between FBM severity and the prevalence of MTB, trending to significance, while no relationship was found between severity and BMI.

IMPATTO DEI DISTURBI DEL SONNO SULLA FIBROMIALGIA GIOVANILE PO:10:170

Malattia C.[1], Chiarella L.[2], Pistorio A.[3], Lavarello C.[1], Nobili L.[2]
[1]Clinica Pediatrica e Reumatologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [2]Neuropsichiatria Infantile IRCCS Istituto Gaslini Genova; [3]Direzione Scientifica IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Scopo del Lavoro. Studiare la qualità del sonno nei pazienti con fibromialgia giovanile (FMG) e l'impatto dei disturbi del sonno sullo stato globale della malattia

Materiali e Metodi. La qualità del sonno nei pazienti affetti da FMG è stata valutata sia soggettivamente mediante la somministrazione di questionari (Sleep Condition Indicator e Epworth Sleepiness Scale-Children and Adolescents) che oggettivamente mediante registrazione polisonnografica (PSG). I risultati della PSG effettuata sui pazienti sono stati confrontati con quelli ottenuti da un gruppo di controllo sano comparabile per età e sesso al gruppo dei pazienti. La severità dei sintomi associati alla FMG (dolore muscoloscheletrico, astenia, cefalea, sonno non ristoratore, disturbi di concentrazione e memoria ecc) è stata valutata dai pazienti mediante scale analogico visive con intervallo variabile da 0 a10. I disturbi dell'umore sono stati valutati mediante appositi questionari per quantificare la severità della depressione (Children's Depression Inventory Scale) e dell'ansia (Multidimensional Anxiety Scale for Children). La correlazione tra dati quantitativi è stata valutata mediante coefficiente di correlazione di Spearman non parametrico (rs). L'impatto dei disturbi del sonno sugli altri aspetti salienti della malattia è stato valutato mediante un modello di regressione logistica.

Risultati. Abbiamo incluso 25 pazienti (F 20, età mediana 15.7 anni). 22/25 (88%) pazienti presentavano disturbi soggettivi della qualità del sonno. All'analisi PSG i pazienti con FMG mostravano una durata del sonno (p=0,004) e un tempo di veglia dopo l'avvio del sonno (p=0,026) significativamente superiore rispetto ai coetanei sani. L'indice di distribuzione del sonno N3 era significativamente più basso nei pazienti rispetto al gruppo di controllo (p=0,018). I disturbi soggettivi del sonno correlavano con la severità del dolore (rs:-0.65), la severità dei sintomi al risveglio (rs:-0.65). il giudizio globale sullo stato di malattia (rs:-0.64), la depressione (rs:-0.58) e l'astenia (rs:-0.44). L'indice di distribuzione N3 correlava con la severità dei sintomi depressivi (rs: 0,41) e con l'ansia (rs: 0,40). Dal modello di regressione logistica è emerso che i disturbi soggettivi del sonno impattavano la severità del dolore (β= -0.322, p=0.035) mentre le alterazioni oggettive del sonno impattavano la severità della depressione (N3 min: β= -0.065, p=0.032).

Conclusioni. Il disturbo del sonno è una caratteristica fondamentale della FMG e ha un impatto significativo sui sintomi della malattia quali dolore e depressione. Una miglior comprensione dell'influenza del sonno nel condizionare la severità della malattia potrebbe fornire le basi per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.

PREGABALIN AND DULOXETINE COMBINATION THERAPY FOR FIBROMYALGIA PATIENTS: 24-MONTH TRAJECTORY OF CHANGE IN SYMPTOM SEVERITY

PO:10:171

Salaffi F., Farah S., Di Carlo M.
Clinica Reumatologica, Ospedale "Carlo Urbani", Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi (Ancona)

Objective. Evidence for polypharmacy is limited. Most fibromyalgia (FM) trials focus on monotherapy pain reduction. Patients' FM symptoms vary in severity. The purpose of this study is to assess symptom change in FM patients treated with pregabalin-duloxetine over a 24-month period.
Methods. The study used a longitudinal design and had 77 female patients with FM treated with pregabalin-duloxetine combination for 24-weeks. American College of Rheumatology (ACR) criteria for diagnosing FM from 2016 were used to confirm the diagnosis. All patients filled out the revised version of the Fibromyalgia-Impact Questionnaire (FIQR), the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), the modified Fibromyalgia Assessment Scale (FAS 2019mod), and the Polysymptomatic Distress Scale (PDS) in order to distinguish different levels of FM disease severity. The Pain catastrophizing scale (PCS) was used to measure chronic pain catastroph-

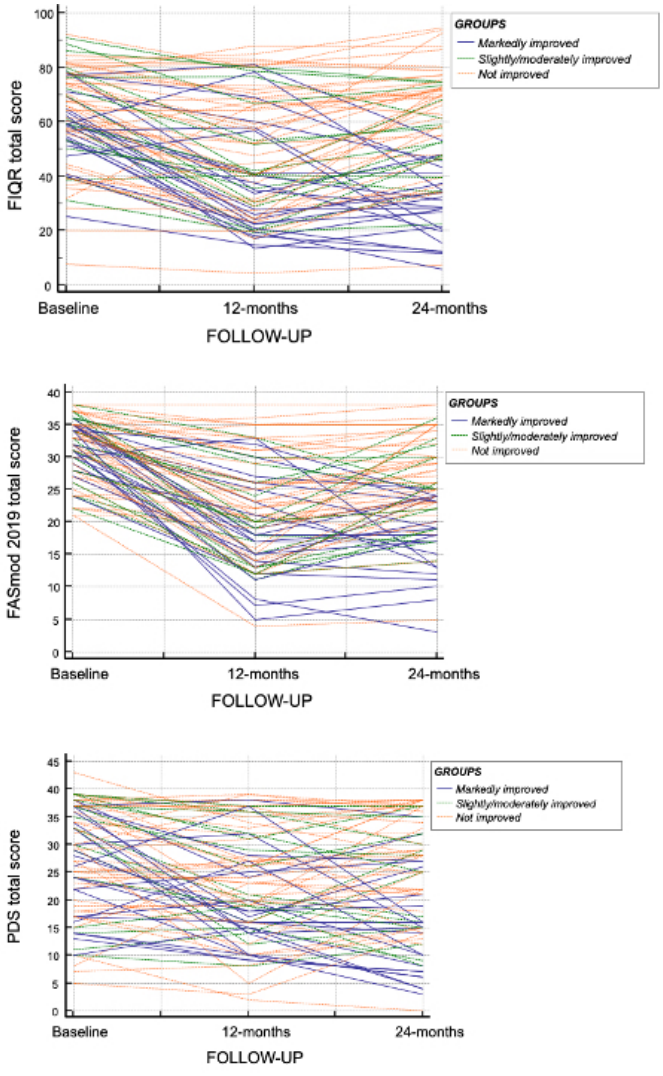


Figure 1. Severity trajectories of FIQR (A), FAS 2019 mod (B) and PDS (3) in the entire cohort of patients with fibromyalgia (77 patients.

izing tendencies and the Pain Detect Questionnaire to evaluate neuropatic component. FM patients were grouped into categories, based on their FIQR total score. The percentage change in FIQR was calculated as (followup score – baseline score)/ baseline score) x 100 for further descriptive analysis. A change of 30% or more from baseline was considered clinically important and the proportion meeting this criterion was reported for each instrument. Logistic regression was used to find out which factors were most likely to be linked to outcome. All tests were two-sided, with an α level of 0.05 used to determine statistical significance. Analysis was performed using MedCalc Software, Mariakerke, Belgium.

Results. We detected three distinct symptom severity trajectories in this exploratory investigation, with 22 patients (28.6%) classified as "markedly improved," 16 patients (20.8%) as "slightly/moderately improved", and 39 patients (50.6%) as "not improved." (Figure 1). Levels of change of the FIQR for the three groups were respectively -51.9% (95% CI -59.1% to -44.8%); -18,3% (95% CI -21.2% to -15.3%) e 11.1% (95% CI 2.9% to 19.3%) (Ht=63.7; p<0.000!), while those recorded for the FAS 2019mod were -46.6% (95% CI -54.0% to -39.3%); -23,5% (95% CI -33.1% to -13.9%) and -12.0% (95% CI -18.2% to -5.8%) (Ht=34.9; p<0.000!), and for the PDS were -41.8% (95% CI -53.9% to -29.8%); -13,2% (95% CI -36.8% to -10.4%) and 11.1% (-7.5% to 29.7%) (Ht=23.3; p<0.000!). The pain magnification domain score of the PCS was the factor most associated (Wald coefficient: 2.94; p=0.04) with persistence of disease severity in FM patients.

Conclusion. Combining pregabalin and duloxetine for FM improves multiple clinical outcomes. During the research period, we found one group of FM patients who improved significantly, one group who improved marginally, and one group who did not improve. The findings of the study can be used to discover clinically significant characteristics and characterize FM symptom severity trajectories that can be used to identify individuals at risk and appropriate intervention targets.

STRATEGIE PER IMPLEMENTARE NEL CONTESTO ITALIANO LE "RECOMMENDATIONS FOR THE IMPLEMENTATION OF SELF-MANAGEMENT STRATEGIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS" DI EULAR (2021).

PO:10:172

Melis M.R.[4], El Aoufy K.[4], Battista S.[1], Camerone E.M.[2], Bellando Randone S.[4], Pacini G.[4], Rinaldi R.[3], Berna G.[5], Sulli A.[6], Persia A.[7], Testa M.[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili Campus di Savona, Genova; [2]Università degli Studi Milano Bicocca, Milano; [3]AOR San Carlo, Potenza; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia, Firenze; [5]ASST Ospedale di Borgo Mantovano, Mantova; [6]Dipartimento di medicina interna e specialità mediche - DIMI, Genova; [7]Università degli Studi di Genova

Scopo del Lavoro. La gestione dei pazienti affetti da artropatie infiammatorie necessita di un approccio multidisciplinare che coinvolga diversi professionisti sanitari. Recentemente, la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) ha sviluppato delle Raccomandazioni volte a migliorare il self-management di tali pazienti. Lo scopo del seguente lavoro è l'identificazione delle principali barriere all'implementazione delle Raccomandazioni EULAR 2021 per il self-management del paziente affetto da artriti infiammatorie e le possibili soluzioni ad esse.

Materiali e Metodi. Nel mese di gennaio 2022 è stato costituito un panel di professionisti sanitari esperti in ambito reumatologico. La multidisciplinarietà è stata garantita dalla presenza di due infermieri, un fisioterapista, tre medici reumatologi, una nutrizionista, una psicologa. Durante l'incontro, tre moderatori (un'infermiera, due fisioterapisti) hanno condotto una discussione strutturata tra i partecipanti per ciascuna delle nove Raccomandazioni, volta a rispondere ai seguenti quesiti: I. Quali sono le barriere all'implementazione delle strategie di self-management nelle artriti infiammatorie? II. Quali strategie potrebbero essere adottate per superarle? III. Come è possibile misurare i risultati delle strategie adottate?
Al termine degli incontri, due professionisti hanno trascritto i contenuti delle registrazioni audio e video e, successivamente, le discussioni sono state categorizzate per macro-aree, sviluppando delle strategie condivise con il gruppo.

Risultati. Il panel ha individuato la necessità di esplicitare una rete reumatologica di supporto del percorso del paziente al fine di implementare le conoscenze e la comunicazione all'interno Sistema Sanitario Nazionale. Le informazioni inerenti i vari aspetti della vita del paziente quali, per esempio, nutrizione, riabilitazione, stili di vita, supporto psicologico, controllo dei sintomi e tecniche di auto-gestione dovrebbero essere semplificate e rese fruibili per il paziente, previa misurazione del livello di alfabetizzazione sanitaria e organizzazione di momenti educativi dedicati. Allo stesso tempo, dovrebbero essere previste sessioni educative per i professionisti sanitari coinvolti sulle strategie di personalizzazione del trattamento e dell'assistenza, implementando le loro abilità comunicative e relazionali e condividendo la definizione degli obiettivi di cura con i pazienti per un approccio patient centered che includa la shared decision-making. Le principali strategie di implementazione individuate sono riassunte nella tabella I.

Conclusioni. L'implementazione delle Raccomandazioni EULAR 2021 a livello del Sistema Sanitario Nazionale italiano non può prescindere da un approccio multidisciplinare orientato verso il paziente, le sue esigenze e la realtà in cui vive. Una corretta comunicazione è alla base della relazione terapeutica che dev'essere mantenuta nel tempo, anche attraverso l'ausilio della telemedicina per il monitoraggio continuo.

Raccomandazione EULAR 2021	Possibili strategie di implementazione
#1 I professionisti sanitari dovrebbero incoraggiare i pazienti ad assumere un ruolo più attivo nel tempo e renderli a conoscenza dei professionisti sanitari e delle organizzazioni di pazienti coinvolti in tutti gli aspetti del percorso di cura.	Creare una **rete di Reumatologia** e un elenco di tutte le associazioni e risorse disponibili per i pazienti, in modo da migliorare il loro livello di comunicazione; riassumere in una piattaforma web e in un unico documento tutte le informazioni che potrebbero essere utili ai pazienti come strategie di autogestione e il contenuto delle Linee Guida e delle Raccomandazioni, allo scopo di migliorare il loro livello di conoscenza.
#2 L'educazione del paziente dovrebbe essere il punto di partenza e sostenere tutti gli interventi di autogestione	Standardizzare le informazioni e le **competenze educative** dei professionisti, valutandone i **bisogni educativi** e implementandone le **capacità comunicative e relazionali**; misurare il livello di **alfabetizzazione sanitaria** dei pazienti; organizzare momenti educativi dedicati al paziente (individuali o a gruppi), al fine di migliorare le sue strategie di autogestione e autoefficacia, monitorandoli nel tempo.
#3 Gli interventi di autogestione che includono strategie volte alla risoluzione di problemi (problem solving) e la definizione di obiettivi e, ove rilevante per la persona e disponibile, la terapia cognitivo-comportamentale, dovrebbero essere integrate nella pratica clinica quotidiana per supportare i pazienti.	Fornire **l'assistenza centrata sul paziente** con personalizzazione degli obiettivi e follow-up, prevedendo sessioni educative per Medici e HPR oltre a momenti di confronto con il paziente in cui discutere le strategie di risoluzione dei problemi e definire gli **obiettivi di cura**; valutare ogni paziente per lo stato di salute mentale e lo screening per il rischio precoce allo Specialista, sensibilizzando sulla tematica del **supporto psicologico**.
#4 I professionisti sanitari dovrebbero promuovere attivamente l'attività fisica al momento della diagnosi e durante il decorso della malattia	Promuovere **l'attività fisica** all'interno delle associazioni dei pazienti, Medici, HPR e pazienti; valutare ogni paziente per comprendere le preferenze, le caratteristiche della patologia di base e dell'ambiente in cui vive, motivandolo e spiegando i benefici tramite indicazioni semplici e chiare; **monitorare** nel tempo la costanza del paziente, per esempio attraverso diari dell'attività svolta o applicazioni tecnologiche che prevedono reminder anche da remoto.
#5 Dovrebbero essere forniti consigli sullo stile di vita basati su evidenze scientifiche per gestire meglio comorbidità. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere guidati e incoraggiati dal loro team sanitario ad adottare comportamenti di vita sani.	Promuovere **stili di vita sani** attraverso messaggi corretti con le ultime evidenze scientifiche, semplificati per il paziente; formare a Medici e HPR conoscenze aggiornate, strumenti e strategie per promuovere stili di vita sani.
#6 Un miglior benessere emotivo porta a una migliore autogestione. Pertanto, lo stato di salute mentale deve essere periodicamente valutato e bisogna intervenire qualora necessario.	Fornire strumenti e sessioni educative per sensibilizzare i pazienti sull'importanza di fare riferimento all'aiuto psicologico quando necessario; valutare regolarmente, durante le visite di routine, tutti i pazienti per lo **stato di salute mentale** e considerarlo parte del suo piano terapeutico; sensibilizzare il personale sanitario sul **riconoscimento precoce** di problematiche psicologiche in modo da inviare prontamente il paziente allo Specialista.
#7 I professionisti sanitari dovrebbero stimolare il dibattito con i pazienti sul lavoro e indicare fonti di aiuto ove appropriato e ove necessario.	Valutare nella pratica clinica quotidiana gli indici di **workability** del paziente per rilevare coloro che potrebbero aver bisogno di orientamento e supporto nell'ambito lavorativo, prevedendo anche lo sviluppo di brochure e piattaforme web a scopo informativo.
#8 L'assistenza sanitaria digitale può aiutare i pazienti ad autogestirsi e dovrebbe essere presa in considerazione ove appropriato e disponibile.	Indagare i livelli di accettazione della **Telemedicina** da parte dei pazienti e il loro livello di alfabetizzazione sanitaria elettronica, individuando le barriere agli strumenti digitali; definire ed elencare tutte le tipologie di interventi digitali garantiti e regolamentati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), prevedere momenti di formazione professionale per il team per implementare le skills comunicative, ideare strategie per inserire l'assistenza digitale nella pratica clinica quotidiana come ***standard of care***.
#9 I professionisti sanitari dovrebbero rendersi consapevoli delle risorse disponibili a cui indirizzare i pazienti, come parte dell'ottimizzazione e del supporto dell'autogestione.	Tradurre i documenti internazionali in lingua italiana e renderli facilmente comprensibili dai pazienti; creare risorse fruibili per il paziente con contenuti educativi per il supporto alle strategie di ***self-management***.

PO:11:173 – PO:11:186 SESSIONE POSTER 11

DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA

LE ALTERAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO NELLA FIBROMIALGIA: UNO STUDIO ECOGRAFICO

PO:11:173

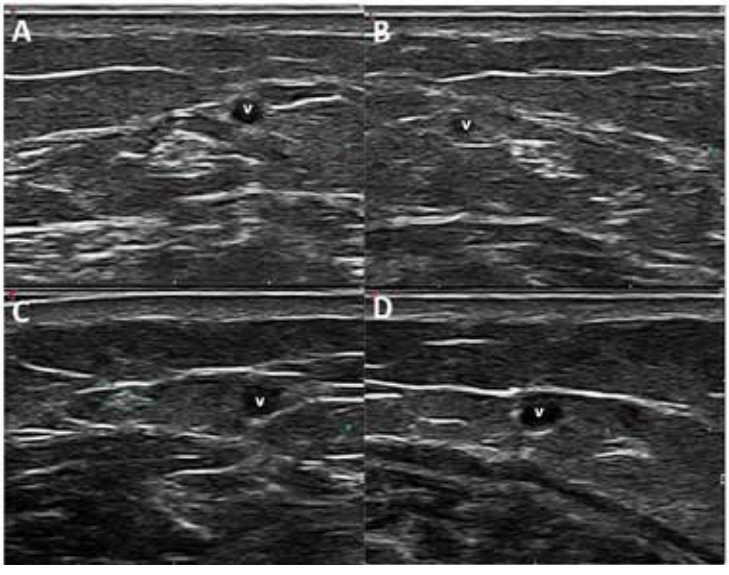
Di Carlo M., Bianchi B., Cipolletta E., Salaffi F.
Università Politecnica delle Marche - Ospedale "Carlo Urbani", Jesi (AN)

Scopo del Lavoro. Alcune evidenze suggeriscono come un'aumentata cross-sectional area (CSA) del nervo surale, documentata ecograficamente, possa essere un marcatore surrogato della presenza di una neuropatia delle piccole fibre. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di indagare, le differenze in termini di CSA tra pazienti affetti da fibromialgia (FM) e soggetti sani, a livello dei nervi periferici.
Materiali e Metodi. Lo studio ha incluso pazienti donne affette da FM, diagnosticata in accordo con i criteri dell'American College of Rheumatology del 2016. Sono state escluse pazienti affette da concomitanti malattie del sistema nervoso centrale o periferico, o affette da comorbidità reumatologiche capaci di alterare la valutazione clinimetrica. Come gruppo di controllo sono stati inclusi soggetto di sesso femminile con età e body mass index comparabili a quelli dei pazienti. I nervi (CSA misurata ecograficamente) sono stati misurati bilateralmente in punti anatomici standardizzati: nervo vago; radice C6; nervo mediano in 3 livelli; nervo ulnare in 2 livelli; nervo tibiale in 2 livelli; nervo peroneale; nervo surale. Le differenze in termini di CSA dei nervi nelle 22 sedi elencate sono state confrontate rispetto a quelle dei soggetti sani con la one-way analysis of variance (ANOVA). Per stabilire l'eventuale im-

Tabella 1. Valori medi e mediani (mm^2) delle CSA delle singole scansioni dei nervi nei controlli sani e nei pazienti affetti da fibromialgia.

	Condizione							
	Controllo sani				Pazienti con fibromialgia			
	Media	Mediana	DS	25 - 75 percentile	Media	Mediana	DS	25 - 75 percentile
CSA destra	3.95	4.00	0.75	3.00 - 4.50	5.81	6.00	1.52	5.00 - 7.00
CSA sinistra	3.90	4.00	0.64	3.50 - 4.00	5.78	6.00	1.26	5.00 - 7.00
Mediano distale destro	8.00	8.00	0.97	7.50 - 9.00	8.55	8.00	1.82	7.25 - 10.00
Mediano distale sinistro	8.10	8.00	0.98	8.00 - 9.00	8.76	9.00	1.84	7.00 - 9.75
Mediano mesio destro	6.85	7.00	1.34	6.00 - 8.00	8.93	9.00	2.92	7.00 - 10.00
Mediano mesio sinistro	7.05	7.00	1.35	6.00 - 8.00	8.58	9.00	2.154	7.00 - 10.00
Mediano prossimale destro	6.95	7.00	1.48	6.00 - 8.00	8.51	9.00	2.56	7.00 - 10.00
Mediano prossimale sinistro	7.20	7.00	1.39	6.00 - 8.00	8.48	9.00	2.26	7.25 - 10.00
Peroneo destro	9.10	8.50	2.44	8.00 - 10.00	9.95	10.00	3.27	8.25 - 12.00
Peroneo sinistro	9.35	9.00	2.58	7.50 - 10.50	10.19	10.00	3.21	9.00 - 12.00
Surale destro	3.70	3.00	0.57	3.00 - 3.00	4.88	4.00	1.56	3.25 - 6.00
Surale sinistro	3.85	3.00	0.58	3.50 - 3.00	4.42	4.00	1.09	4.00 - 5.00
Tibiale distale destro	11.95	11.00	2.67	9.00 - 13.00	13.89	14.00	3.49	11.00 - 15.75
Tibiale distale sinistro	11.60	11.50	2.70	9.00 - 13.00	13.78	14.00	3.46	11.00 - 16.00
Tibiale prossimale destro	13.10	13.00	2.88	11.00 - 14.50	15.98	16.00	3.28	14.00 - 16.75
Tibiale prossimale sinistro	13.00	13.00	2.98	11.00 - 14.50	15.12	15.00	4.03	13.25 - 17.00
Ulnare distale destro	6.40	6.00	0.94	6.00 - 7.00	6.83	7.00	2.48	5.25 - 8.00
Ulnare distale sinistro	6.40	6.00	1.04	6.00 - 7.00	6.83	7.00	2.47	6.00 - 7.00
Ulnare prossimale destro	6.15	6.00	1.34	5.00 - 7.00	6.59	7.00	2.80	5.00 - 8.00
Ulnare prossimale sinistro	6.00	6.00	1.01	5.00 - 7.00	6.48	7.00	2.79	5.00 - 8.00
Vago destro	2.75	3.00	0.78	2.00 - 3.00	4.08	4.00	0.85	4.00 - 4.00
Vago sinistro	2.85	3.00	0.74	2.00 - 3.00	3.81	4.00	0.90	3.00 - 3.00

Figura 1. Esempio di immagini ecografiche in scala di grigi di CSA di nervo surale di paziente (A, B) rispetto a quelle del soggetto sano (C, D). Sia a destra (A, C) che a sinistra (B, D), si registra una CSA di nervo surale (linea fine tratteggiata gialla) aumentata nel paziente rispetto al soggetto sano (6 mm2 vs 2 mm2 bilateralmente). v=vena surale.



patto clinico di una aumentata CSA dei nervi nei pazienti, è stato effettuato un confronto delle CSA con i dati clinimetrici e demografici con il test di Pearson.

Risultati. Lo studio ha coinvolto 47 pazienti e 20 soggetti sani. Complessivamente, l'analisi ecografica delle CSA ha riguardato 1034 scansioni sui pazienti e 440 scansioni sui soggetti sani del gruppo di controllo. Effettuando l'analisi con il test ANOVA, sono emerse differenze statisticamente significative della CSA principalmente a livello delle scansioni del nervo surale (Figura 1), della radice di C6 e del nervo vago (per tutte $p<0.001$). Altre differenze significative sono state registrate a livello delle scansioni del nervo tibiale distale (a destra $p=0.004$, a sinistra $p=0.008$), delle scansioni del nervo mediano prossimale (a destra $p=0.007$, a sinistra $p=0.021$), delle scansioni del nervo mediano medio (a destra $p=0.004$, a sinistra $p=0.013$) e, infine, a livello delle scansioni del nervo tibiale prossimale destro ($p=0.031$). Per tutte le altre scansioni non sono emerse differenze statisticamente significative (Tabella I). L'analisi di correlazione, effettuata considerando la CSA aggregata, la CSA del nervo surale, ed i parametri clinimetrici (PDS, WPI, SSS, FIQR, FACIT-F, COMPASS31, DN4, PHQ-9, GAD-7), non ha mostrato la presenza di correlazioni significative.

Conclusioni. Al meglio della nostra conoscenza, questo è il primo studio che ha indagato in maniera dettagliata le differenze, espresse in termini di CSA, tra i nervi dei pazienti affetti da FM con controlli sani. Le differenze sono maggiormente significative in tre sedi, in particolare a livello del nervo surale, della radice di C6 e del nervo vago, bilateralmente. Questo tipo di alterazioni potrebbe suggerire un fenotipo di pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso periferico.

VALIDITÀ DEL CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY RISPETTO AI TRADIZIONALI METODI DI VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DI MALATTIA IN FIBROMIALGIA

PO:11:175

Salaffi F.[1], Farah S.[1], Mariani C.[1], Sarzi-Puttini P.[2], Di Carlo M.[1]

[1]Clinica Reumatologica, Università politecnica delle Marche, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Ospedale "Carlo Urbani" Jesi, Ancona; [2]UO di Reuamtologia, Dipartimento di medicina interna, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Obiettivi. L'obiettivo del presente studio è stato quello di esplorare ulteriori prove della validità convergente e discriminante del Central Sensitization Inventory (CSI) in un ampio campione di pazienti affetti da fibromialgia (FM).

Materiali e Metodi. I pazienti sono stati arruolati consecutivamente per una valutazione trasversale completa di tre misure specifiche per la FM (il Fibromyalgia Impact Questionnaire [FIQR Revisionato, il Fibromyalgia Assessment Status [modFAS modificato e il Polysymptomatic Distress Scale [PDS) e con il CSI.

Per testare la validità convergente, è stato utilizzato il coefficiente Rho di Spearman allo scopo di valutare il grado di correlazione tra le variabili. Per studiare la validità discriminante, i punteggi del CSI sono stati comparati agli stati di gravità della malattia FIQR e le differenze tra questi gruppi sono state studiate con il test di Kruskal-Wallis. I cut-off interpretativi sono stati stabiliti con l'approccio della riconciliazione interquartile.

Risultati. Lo studio ha incluso 562 pazienti con FM. 199 pazienti (35,4%) sono stati classificati come affetti da sindrome da sensibilizzazione centrale (CSI ≥40). I punteggi del CSI sono risultati significativamente correlati con il modFAS (rho=0,580; p<0,0001), il FIQR (rho=0,542; p<0,0001) e il PDS (rho=0,518; p <0,0001) (Fig. 1 a-b-c). Le differenze tra gli score del CSI sono risultati significativi in accordo con il FIQR (p<0,000001). I cut-off del CSI proposti per la FM sono risultati i seguenti: 21 è il cut-off che definisce il passaggio tra remissione e gravità lieve, 30 tra gravità lieve e moderata, 37 tra malattia moderata e grave e 51 tra malattia severa e molto severa

Conclusioni. I risultati del presente studio hanno ulteriormente confermato la validità convergente e discriminante del CSI nei pazienti affetti da FM ed hanno consentito la determinazione dei cut-off di interpretabilità del questionario.

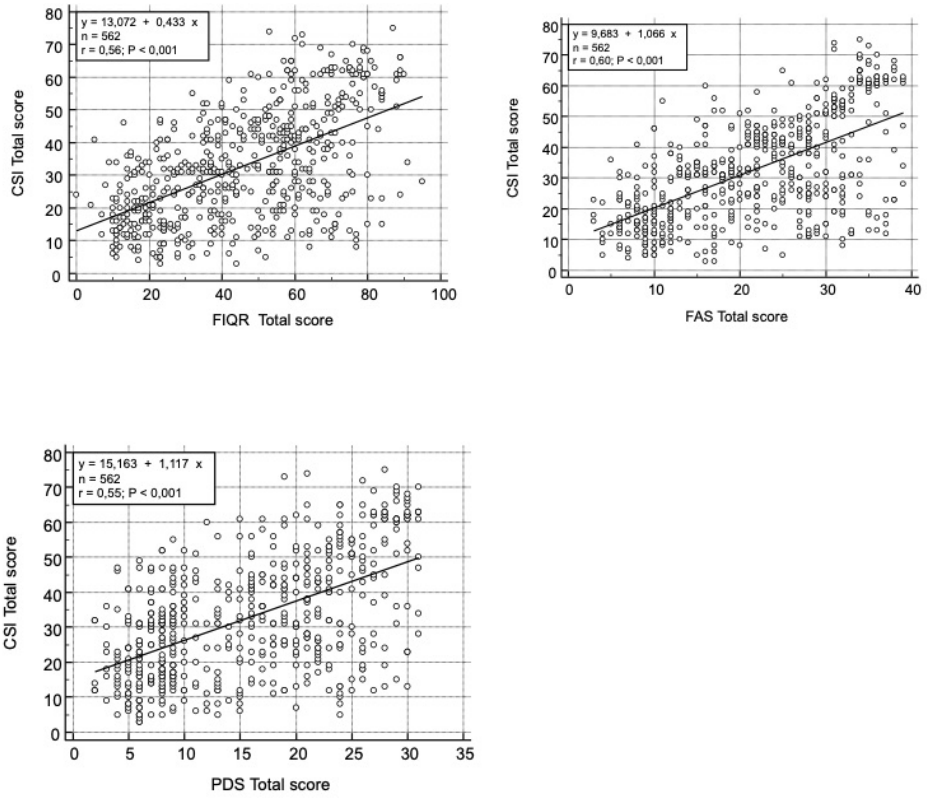


Figure 1 a-b-c. Scatterplot with linear regression lines displays the relationship between (A) modFAS vs CSI, (B) FIQR vs CSI, and (C) PDS vs CSI score.

ANALISI DELLA COMPONENTE NEUROPATICA DEL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA CHE HANNO CONTRATTO INFEZIONE DA SARS-CoV2.

PO:11:176

Scoppetta E., Perretta D., Marino V., Riccio F., Ciccia F., Tirri R.
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli

Scopo del Lavoro. La Fibromialgia (FM) è una condizione clinica con dolore cronico diffuso caratterizzato da una componente neuropatica. A questo si associano un'ampia gamma di manifestazioni quali astenia, cefalea, colon irritabile, disturbi del sonno, del tono dell'umore e disturbi cognitivi. Tra le manifestazioni associate all'infezione da SARS-CoV2 è stata evidenziata una condizione caratterizzata da dolore persistente con spiccata componente neuropatica, sebbene non siano ancora chiari i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali l'infezione virale possa avere un impatto sulla trasmissione nocicettiva. Scopo del lavoro è valutare l'impatto dell'infezione da SARS-CoV2 sulla componente neuropatica del dolore in un gruppo di pazienti affetti da Fibromialgia secondo i criteri ACR 2016, prima e dopo l'infezione da Sars-Cov2.
Materiali e Metodi. La valutazione della natura neuropatica del dolore è stata indagata attraverso il PainDetect Questionnaire (PDQ), in cui il dolore viene classificato come non neuropatico (PDQ <20) e neuropatico (PDQ ≥20). Abbiamo incluso 34 pazienti (1 M, 33 F) afferiti consecutivamente tra gennaio 2021 e gennaio 2022 al nostro ambulatorio di FM che riferivano di non aver contratto l'infezione da Sars-Cov2. Il PDQ è stato somministrato alla prima valutazione ambulatoriale (t0,) e alla successiva visita di controllo semestrale (t1), quando riferivano di aver contratto l'infezione.
Risultati. Tutti i pazienti hanno presentato durante l'infezione da SARS-CoV2 sintomi da sindrome simil-influenzale, con mialgie diffuse, cefalea, astenia. 18 (52.9%) hanno riferito sintomi delle alte vie respiratorie associati. In nessun caso sintomi compatibili con infezioni respiratorie gravi. 29 pazienti erano in terapia con antidepressivi SNRI e Pregabalin, uno in terapia fisico-riabilitativa; 4 avevano sospeso spontaneamente la terapia. L'analisi dei dati ha evidenziato a t0 11 pazienti (32.3%) con dolore a caratteristiche non neuropatiche; di questi a t1, 9 hanno riferito peggioramento della sintomatologia dolorosa, registrando un aumento del PDQ nonostante l'aderenza alla terapia, 2 non hanno riferito peggioramento dei sintomi. Dei 23 pazienti che presentavano a t0 un PDQ>20 (71.8%), 20 hanno evidenziato peggioramento sia clinico che dei punteggi al questionario, nonostante l'aderenza alla terapia; 3 hanno mostrato lieve miglioramento nei punteggi.
Conclusioni. Nella corte arruolata, l'infezione da Sars-CoV2 sembra aver fatto emergere la componente neuropatica del dolore in pazienti in cui non era presente, e aver determinato un peggioramento della condizione nei soggetti in cui il dolore neuropatico era già presente al baseline, nonostante l'aderenza alla terapia prescritta. Ulteriori studi sono necessari a caratterizzare l'impatto che l'infezione da SARS COV 2 ha avuto sui pazienti affetti da Fibromialgia.

BIBLIOGRAFIA

1. Attal N, et al. Pain Rep. 2021; PMID: 33537521
2. McFarland AJ, et al. Pain Rep. 2021; PMID: 33458558
3. Dotan A, et al. Autoimmun Rev. 2022; PMID: 35182777

FIBROMIALGIA E MEDICINA INTEGRATA: PANORAMICA E STUDIO CLINICO DI VITA REALE IN PAZIENTI AMBULATORIALI

PO:11:178

Ferreri R.[1], Cracolici F.[2], Bocci C.[1], Piazzini M.[3]
[1]USL Toscana Sud Est, Pitigliano (Grosseto); [2]USL Toscana Sud Est, Campostaggia (Siena); [3]Usl Toscana Sud Est, Grosseto

Scopo del Lavoro. La fibromialgia (FM) o Sinfrome fibromialgica (FMS) è ampiamente nota per rispondere meglio ad un approccio di trattamento multimodale che include opzioni farmacologiche e non farmacologiche. Tuttavia, nonostante i numerosi recenti progressi nelle strategie di trattamento, molti pazienti presentano ancora dolore a lungo termine e quindi continuano a esplorare altre possibili terapie, comprese le opzioni di medicina complementare e integrativa (CIM). La sicurezza del CIM e gli effetti collaterali dei farmaci convenzionali hanno incoraggiato l'uso delle CIM tra i pazienti con sindrome fibromialgica.
Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'approccio combinato e integrato di omeopatia, agopuntura e fitonutrizione in pazienti affetti da FM afferenti al nostro Centro.
Materiali e Metodi. Lo studio ha valutato il periodo 2011-2018 ed è stato elaborato su 2482 pazienti ambulatoriali dei quali 462 (18,61% del totale) avevano una diagnosi di malattia artro-reumatica e 113 pazienti (24,4% di 462) avevano la fibromialgia come diagnosi primaria. 34 erano maschi (30,1%) e 79 femmine (69,9%), di età compresa tra 28 e 85 anni. Nei pazienti con FM il dolore è stato riferito come sintomo principale (95,0%), seguito da astenia (85%, spesso concomitante con il primo sintomo).
53 pazienti con prima diagnosi di FM (46.9%) e 22 pazienti con FMS associata a malattia reumatica, presentavano comorbidità: 35.84% psicoemotive, 26.41% metaboliche (diabete, dislipidemia, iperuricemia), 23% gastrointestinali, 12.5% oncologiche.
La terapia effettuata dal nostro gruppo di lavoro è stata la medicina omeopatica, spesso prescritta come rimedio magistrale (contentente i seguenti rimedi: Rhus tox, Ignatia, Ruta, Sepia, Nux Vomica, Tourmaline litique, Lepidolite) associata al rimedio costituzionale e ad un trattamento di agopuntura a frequenza settimanale per 8 sedute (agopunti principali scelti sono stati GB34, Ki27, LR3, SP9, LI11, CV12, possibili altri punti erano LR14, CV6, BL20, GV14 e TR6).
Circa l'approccio fitonutrizionale è stata prescritta una semplice lista di cibi da preferire/evitare in accordo con le preferenze alimentari del paziente e con la finalità di ridurre i cibi con carico infiammatorio.
Ai pazienti è stato somministrato il questionario SF12 per valutare la qualità di vita, prima di iniziare la terapia e dopo 2 e 6 mesi di terapia integrata.
Risultati. Alcuni risultati estrapolati dalla SF12 riguardano la percezione dello stato di salute generale che al tempo 0 nel 9 % dei pazienti era "scadente" o "passabile", mentre a 6 mesi il 91.3% ha riferito uno stato di salute da "buono "ad "eccellente".
Circa la resa fisica, al tempo 0 dichiaravano una scarsa resa il 70% dei pazienti che si è ridotta al 10% dopo 6 mesi di terapia integrata.
Riguardo alla sfera emotiva, al tempo 0 il 65% dei pazienti mostrava ansia/depressione, presente solo nel 14.5% dopo 6 mesi.
Conclusioni. Questo studio di vita reale ha dimostrato come i pazienti affetti da FM o FMS che possono usufruire delle medicine integrate ottengono un significativo miglioramento della qualità di vita in termini fisici e psichici.

LA GESTIONE DELLA QUALITÀ IN UN CENTRO REUMATOLOGICO PUGLIESE

PO:11:179

Praino E., Montini F., Santo L.
UOS di Reumatologia, DSS4 ASL BT, Barletta

Ai pazienti reumatici spesso non vengono garantiti percorsi assistenziali specialistici adeguati anche per la mancanza di una rete assistenziale specialistica. La carenza di personale e di spazi indispensabili per garantire lo svolgimento delle normali attività istituzionali impedisce di raggiungere uno standard assistenziale qualitativamente accettabile in termini di tempi di attesa e di garanzia di attuazione di prestazioni complesse. Migliorare la qualità attraverso l'implementazione di un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) è il modo migliore per fornire un'assistenza incentrata sul paziente. Un efficace SGQ per un'Azienda Sanitaria si basa sull'applicazione della norma ISO-9001, un modello che integrandosi nella realtà del contest sanitario ne garantisce il rispetto dei requisiti legislativi nazionali e regionali, integrando e coordinando le indicazioni cliniche delle Società Scientifiche e gli eventuali Programmi di Accreditamento Professionale e di Miglioramento della Qualità. Attraverso un SGQ, l'Azienda va al di là degli obblighi di legge, costruendo un modello organizzativo ottimale capace di raggiungere il fine ultimo di dare garanzia sul livello di qualità del servizio erogato all'utente finale. Nel nostro Centro si è instaurato un percorso incentrato sul patient-journey: dalla diagnosi precoce al follow-up nell'ottica di un sistema orientato alla qualità delle prestazioni erogate. In fase preliminare è stata eseguito un Assessment per la valutazione del Centro e per la pianificazione di un piano di lavoro personalizzato. Il processo direzionale ha avuto come campo di applicazione "la progettazione e l'erogazione del processo di diagnosi, di cura e di follow-up nei setting ambulatoriale, di Day-Service e nella gestione di trials clinici" di pazienti affetti da Artrite Psoriasica e Spondiloartrite, radiografica e non radiografica. Sono stati ottimizzati i processi di: presa in carico del paziente, standardizzati e progettati per garantire la personalizzazione del trattamento ed il rispetto dei criteri di adeguatezza ed appropriatezza al fine di assicurare i migliori risultati clinici; valutazione delle performance in termini di efficienza e di efficacia con un utilizzo razionale delle risorse, misurabili attraverso adeguati indicatori; costituzione formale a livello aziendale di un team multidisciplinare che ha consentito di definire iter diagnostici e terapeutici ottimizzati per tempestività e appropriatezza con formalizzazione di specifici PDTA e protocolli per la presa in carico complessiva del paziente; misurazione dei KPI; attività di Data-Entry per la produzione di report relativi all'andamento degli indicatori di performance. Il processo di misurazione ha rilevato ottimi risultati in termini di attrattività del Centro e di una ottima customer satisfaction. Nota di merito per il rispetto del tight-control e per l'utilizzo costantemente documentato della clinimetria e dell'uso dei PROs. Questo modello e queste attività hanno permesso di superare la verifica per l'ottenimento ed il mantenimento per tre anni consecutivi della Certificazione ISO 9001:2015.

FATTIBILITÀ ED UTILITÀ DELLA TELEMEDICINA NELLE PRIME VISITE REUMATOLOGICHE: STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

PO:11:180

Giacobbe E.[1], Gerardi M.C.[1], Ughi N.[1], Adinolfi A.[1], Alquoudah M.[2], Belloli L.[1], Casu C.[1], Di Cicco M.[1], Filippini D.[1], Muscarà M.[1], Verduci E.[1], Epis O.M.[1]

[1]S.C. di Reumatologia, ASST G.O.M Niguarda, Milano; [2]The Hashemite University, Rheumatology Unit, Zarqa, Jordan

Scopo del Lavoro. L'emergenza sanitaria COVID-19 ha portato all'attenzione l'opportunità di sfruttare i servizi di telemedicina, ad oggi, possibili solo per il follow-up di pazienti con patologia nota. Esistono pochi dati sull'utilizzo della telemedicina e sull'accettazione della stessa da parte del paziente a supporto della prima visita reumatologica.

L'obiettivo è valutare fattibilità ed efficacia della telemedicina nelle prime visite reumatologiche, indagando anche il gradimento di questo strumento da parte dei pazienti.

Materiali e Metodi È stato eseguito uno studio pilota osservazionale, prospettico, monocentrico. Tutti coloro (>18aa) che avevano una 1° visita reumatologica prenotata presso la nostra struttura sono stati contattati dal personale amministrativo 30 giorni prima dalla visita per partecipare allo studio. A 20 giorni dalla visita, un reumatologo ha eseguito una televisita di triage ('teletriagerheum'), indagando il motivo della visita e richiedendo esami ematochimici, strumentali e/o altro consulto, utili all'inquadramento diagnostico secondo normale pratica clinica. Al momento della 1ª visita in presenza sono stati raccolti dati socio-demografici, motivo dell'invio, durata della visita in presenza, numero di esami aggiuntivi prescritti, numero di diagnosi conclusive e gradimento del paziente. Tutti i primi dati sono stati confrontati con un gruppo di pazienti che hanno eseguito la 1ª visita senza 'teletriagerheum' comparabili per età e sesso.

Risultati. Da 10-12/2021, 284 persone con una prenotazione per 1°visita reumatologica sono state contattate e 79 (27,8%) hanno eseguito la televisita (Fig. 1).

Confrontando i 2 gruppi (Tab. I), abbiamo osservato una più alta percentuale di diagnosi conclusive nel gruppo 'teletriagerheum' rispetto ai controlli (72% vs 58%, p 0.020) con una maggiore probabilità di ricevere una diagnosi conclusiva nel gruppo 'teletriagerheum', sia nell'analisi univariata (OR 2.28, p 0.021) che dopo aggiustamento per le uniche differenze emerse tra gruppi (stato civile e competenze tecnologiche, OR 2.95, p 0.007). La durata della visita totale (televisita se eseguita + visita in presenza), come atteso, era superiore nel gruppo 'teletriagerheum'. Al momento della 1ª visita in presenza è stato richiesto un numero simile di accertamenti (Tab. I). Nel corso del teletriagerheum sono stati richiesti esami ematochimici per 58(77%) pazienti, esami strumentali per 16(21%) e visite specialistiche per 2 (2.7%). Nella maggior parte dei casi è stato possibile eseguirli prima della visita in presenza (51/58 per gli esami ematochimici e 14/16 per quelli strumentali). La maggioranza dei pazienti ha valutato positivamente l'esperienza della televisita (Tab. II).

Conclusioni. L'utilizzo della telemedicina sembra essere uno strumento efficace anche per le prime visite nel permettere un maggior numero di diagnosi conclusive, grazie anche alla possibilità di eseguire in tempo, nella maggior parte dei casi, gli accertamenti richiesti. Tuttavia, appare necessario un maggior impiego di tempo sia per il personale medico che amministrativo a favore però di un'esperienza percepita positivamente dalla maggior parte dei pazienti.

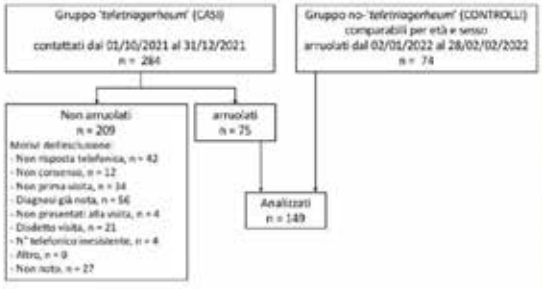


Figura 1. Popolazione dello studio

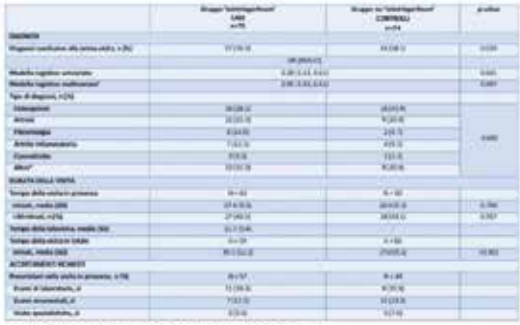


Tabella 1. Confronto tra gruppo TeleTriageRheum e gruppo no-TeleTriageRheum

Tabella 2. Risposte al questionario di gradimento della televisita da parte del gruppo 'teletriagerheum', n=75

LA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: RISULTATI DI UN SURVEY INTERNAZIONALE

PO:11:181

Zucchi D.[1], Tani C.[2], Bellis E.[3], Birru Talabi M.[4], Mekinian A.[5], Frise C.[6], De Jesus G.[7], Lledó L.G.M.[8], Marinello D.[2], Palla I.[9], Mehta P.[10], Sáez Comet L.[11], Shoela S.[12], Smeele J.[13], Koksvik H.S.[14], Talarico R.[2], Brucato A.L.[15], Munther K.[16], Shoenfeld Y.[17], Tincani A.[18], Mosca M.[2]

[1]1 U.O Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; 2 Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, 1 Pisa; 2 Siena; [2]U.O Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [3]U.O Reumatologia, Policlinico San Matteo, Università di Pavia; [4]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Center for Women's Health Research and Innovation, Center for Research on Health Care, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States of America; [5]Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, Parigi, France; [6]John Radcliffe Hospital, Oxford, Oxford, United Kingdom; [7]Department of Obstetrics, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; [8]Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Universitat de Barcellona, Spain; [9]Institute of Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa; [10]Centre for Inflammation and Tissue Repair, University College London, Londra, United Kingdom; [1]Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Saragozza, Spain; [12]Internal Medicine & Rheumatology Department, Alexandria Faculty of Medicine, Alessandria d'Egitto, Egypt, [13]University Medical Center, Rotterdam, Rotterdam, Netherlands; [14]Norwegian National Advisory Unit on Pregnancy and Rheumatic Diseases, Trondheim, Norway; [15]Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Ospedale Fatebenefratelli, Università di Milano; [16]Rayne Institute, St Thomas' Hospital, King's College London School of Medicine, Londra, United Kingdom; [17]Ariel University, and Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Israel, Israel; [18]U.O. Reumatologia ed Immunologia clinica ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. la gestione clinica della gravidanza e di tutti gli aspetti legati alla vita riproduttiva in pazienti con malattie autoimmuni sistemiche (MAS) è molto eterogenea, ed attualmente è basata quasi esclusivamente sulla singola esperienza del clinico.
Lo scopo di tale lavoro è stato quello di identificare e valutare l'organizzazione dei percorsi assistenziali attualmente disponibili riguardanti gravidanza e aspetti correlati alla vita riproduttiva a livello europeo ed extra-europeo per i pazienti affetti da MAS.
Materiali e Metodi. È stato identificato un team internazionale di esperti nel campo della gravidanza nelle MAS che ha formulato un survey destinato ai medici per esplorare gli aspetti assistenziali organizzativi relativi alla gravidanza.
Risultati. Sono state raccolte risposte da 69 clinici di 21 diversi Paesi Europei ed Extra Europei, e per ogni centro è stata

Tabella 1

Malattie seguite nei centri inclusi nello studio	
Lupus Eritematoso Sistemico	97.1%
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi e aPL carriers	95.6%
Connettivite indifferenziata	88.4%
Sindrome di Sjögren	86.9%
Connettivite mista	82,6%
Sclerosi sistemica	82.6%
Vasculiti dei piccoli vasi	69.5%
Vasculiti dei grossi vasi	65.2%
Malattia di Behçet	62.3%
Miopatie infiammatorio idiopatiche	60.8%
Policondrite recidivante	40.5%
Malattia IgG4-correlata	39.1%

Tabella 2

Specialisti coinvolti nei team multidisciplinari	
Ginecologo	91.3%
Nefrologo	49.2%
Ostetrico	18.8%
Psicologo	15.9%
Nutrizionista	7.2%
Altre figure professionali (es. infermiere)	24.6%
Altro	31.8%
Trattamenti prescritti durante la gravidanza nei vari centri	
Acido acetilsalicilico	100%
Glucocorticoidi	98.5%
Eparina a basso peso molecolare	95.6%
Antimalarici	94.2%
Azatioprina	92.7%
Biological DMARDs	79.7%
Immunoglobuline	78.2%
Ciclosporina	75.3%
Tacrolimo	62.3%
Altri trattamenti	11.5%

inviata una singola risposta. Da tale indagine è emerso che pazienti con malattie quali il lupus eritematoso sistemico o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi sono seguiti da più del 90% dei centri, mentre malattie come il morbo di Behçet o la syndrome da IgG4 sono seguite da una minoranza dei centri (Tabella I). Nella maggior parte dei casi è coinvolto un team multiscliplinare che include i ginecologi nel 91.3% dei casi, e meno frequentemente altri specialisti (Tabella II). Nel 96% dei casi viene offerto regolarmente un counselling preconcezionale alle pazienti, e la frequenza con cui vengono svolte le visite durante la gravidanza è variabile a seconda dei centri. Il percorso risulta formalmente organizzato nel 49.2% dei casi, ed un protocollo predefinito per il monitoraggio delle pazienti è presente nel 20.3%. Inoltre, l'accesso alle terapie durante la gravidanza è variabile tra i vari centri (Tabella II).

Conclusioni. Da questo studio è emerso che nei centri esperti nel campo della gravidanza nelle pazienti con MAS è offerto un buon livello di assistenza alle pazienti. Questo lavoro ha però sottolineato la necessità di delineare percorsi assistenziali destinati alla gravidanza e agli aspetti correlati alla vita riproduttiva dei pazienti con MAS che siano condivisi tra medici e pazienti, standardizzati e applicabili nei diversi setting clinici al fine di migliorare il percorso assistenziale della gravidanza e i suoi outcomes.

VALUTAZIONE DELL'ALLATTAMENTO AL SENO IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTE DA MALATTIE REUMATOLOGICHE: STUDIO MONOCENTRICO SU DATI DI REAL LIFE

PO:11:182

Abbruzzese A., Fornaro M., Anelli M.G., Coladonato L., Morrone M., Lavista M., Lopalco G., Iannone F.
Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

Introduzione. Sempre un maggior numero di pazienti con patologie reumatologiche riesce a portare a termine una gravidanza ed andare in contro all'allattamento. Tuttavia, dati inerenti l'allattamento al seno nelle pazienti affette da patologie reumatologiche sono scarsi (1-3).
In questo studio abbiamo valutato quali potessero essere i fattori che influenzassero l'allattamento al seno nelle nostre giovani pazienti durante i primi sei mesi del post-partum.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici e relativi al parto di tutte le pazienti gravide dal 2019 al 2021 seguite presso la nostra U.O. affette da patologie reumatologiche. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi, coloro che hanno protratto l'allattamento al seno fino al sesto mese, e coloro che lo hanno interrotto precocemente.
Risultati. Delle 22 pazienti che hanno avviato una gravidanza, 19 hanno espletato il parto mentre 3 hanno abortito. Delle 19

Tabella 1: confronto tra pazienti che hanno protratto l'allattamento al seno fino al sesto mese, e pazienti che lo hanno interrotto precocemente.

	Totale (14 pz)	Allattamento al seno a 6 mesi (8 pz)	Non allattamento al seno a 6 mesi (6 pz)
Esordio della malattia, media (SD)	25.3 (6.6)	27.6 (6.3)	22.3 (6.1)
Età alla diagnosi, media (SD)	27.8 (6.3)	28 (6.5)	27.7 (6.6)
Età al momento del concepimento, media (SD)	33.8 (3.2)	32.8 (3.4)	35.2 (2.6)
ANA	7 (50%)	2 (25%)	5 (83,3%)*
Malattia: - CTD, altre RDs - Artrite	 9 (64.3%) 5 (35.7%)	 4 (50%) 4 (50%)	 5 (83.3%) 1 (16.7%)
Anticorpi Antifosfolipidi	2 (22.2%) (9 pz)	1 (20%)	1 (25%)
Glucocorticoidi durante la gravidanza	9 (64.3%)	3 (37.5%)	6 (100%)*
Dose giornaliera glucocorticoidi durante la gravidanza	6.6 (9.6)	1.9 (2.6)	12,9 (12,2)*
csDMARD durante la gravidanza	9 (64.3%)	4 (50%)	5 (83.3%)
bDMARD durante la gravidanza	3 (21.4%)	2 (25%)	1 (16.7%)
Anticoagulanti durante la gravidanza	3 (21.4%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)
Antiagregganti durante la gravidanza	5 (35.7%)	1 (12.5%)	4 (66,7%)*
Riacutizzazione della malattia durante la gravidanza	2 (14.3%)	0 (0%)	2 (33.3%)
Remissione della malattia durante la gravidanza	12 (85.7%)	8 (100%)	4 (66.7%)
Settimana di espletamento del parto, media (SD)	37.5 (1.9)	38.4 (1.8)	36,3 (1,7)*
Parto vaginale	7 (50%)	4 (50%)	3 (50%)
Complicanze materne	8 (57.1%)	3 (37.5%)	5 (83.3%)
Complicanze fetali	4 (28.4%)	0 (0%)	4 (66,7%)*
Dimensioni per età gestazionale - AGA - SGA - LGA	 10 (71.4%) 4 (28.6%) 0	 7 (87.5%) 1 (12.5%) 0	 3 (50%) 3 (50%) 0
Riacutizzazione della malattia durante l'allattamento	2 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
Glucocorticoidi durante l'allattamento	6 (42.9%)	2 (25%)	4 (66.7%)
csDMARD durante l'allattamento	9 (69.2%)	5 (62.5%)	4 (80%)
bDMARD durante l'allattamento	2 (15.4%)	2 (25%)	0 (0%)
Anticoagulanti durante l'allattamento	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antiaggreganti durante l'allattamento	2 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)

* p value < 0.05

pazienti con gravidanza portata a termine, 5 non hanno allattato al seno per ragioni non fisiopatologiche (1 paziente per motivi personali, 4 per controindicazioni dovute alla terapia farmacologica). La coorte finale analizzata è stata composta da 14 pazienti, 5 affette da artrite sistemica (4 AR, 1 PsA) e 9 da altre patologie reumatologiche sistemiche (2 LES, 3 connettivite indifferenziata, 1 vasculite ANCA associata, 1 sindrome antisintetasi, 2 sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi). Due pazienti non hanno allattato al seno sin da subito, mentre 12 hanno iniziato l'allattamento al seno. Otto pazienti hanno protratto l'allattamento al seno fino a 6 mesi dall'espletamento del parto e 4 hanno terminato l'allattamento prima dei 6 mesi per agalattia. Di tutti i dati analizzati abbiamo riscontrato che la positività degli ANA (83.3% vs 25%), l'utilizzo di glucocorticoidi (100% vs 37.5%), il dosaggio medio di glucocorticoidi durante la gravidanza (12.9±12.2 vs 1.9±2.6), l'utilizzo di antiaggreganti durante la gravidanza (66.7% vs 12.5%) e la presenza di complicanze fetali al momento del parto (66.7% vs 0%), sono risultati fattori prevalenti nelle pazienti che hanno sviluppato agalattia entro sei mesi dal parto ($p<0.05$). Anche la tempistica del parto è risultata differente tra i due gruppi di pazienti analizzati, essendo la settimana di gestazione al momento del parto di 38.4±1.8 settimane per le pazienti che hanno allattato al seno e 36.3±1.7 per le pazienti che hanno sviluppato agalattia ($p<0.05$). Non sono invece state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per i restanti parametri analizzati (Tabella I).

Conclusioni. Dai dati emersi dal nostro studio sembrerebbe che la positività degli ANA, l'utilizzo di glucocorticoidi ed il dosaggio degli stessi durante la gravidanza, l'utilizzo di antiaggreganti durante la gravidanza, la settimana di gestazione al momento del parto e la presenza di complicanze fetali al momento del parto possano condizionare la possibilità di protrarre l'allattamento al seno fino ai 6 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15(7): 391-402.
2. Front Pharmacol. 2021; 12: 621247.
3. Lupus Sci Med. 2021; 8(1): e000491.

REAL WORLD EVIDENCE IN RHEUMATIC DISEASES (REWIND): STUDIO PILOTA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

PO:11:183

Sakellariou G.[1], Becciolini A.[2], Furini F.[3], Zanetti A.[4], Carrara G.[4], Rozza D.[7], Beretta L.[5], Bruschi E.[8], Limonta M.[8], Zambon A.[6], Scirè C.A.[7]

[1]Reumatologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Università di Pavia; [2]Reumatologia, Ospedale Universitario di Parma; [3]Reumatologia, Ospedale Maggiore di Bologna; [4]Unità Epidemiologica della Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano; [5]Reumatologia, Policlinico di Milano, Università di Milano; [6]Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi Università Milano-Bicocca, Milano; [7]Unità Epidemiologica della Società Italiana di Reumatologia (SIR), Università di Milano-Bicocca, Milano; [8]Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del Lavoro. L'utilizzo di sistemi capaci di catturare e rendere rapidamente analizzabili real world data rappresenta oggi una delle modalità più potenti per costruire sistemi di sorveglianza epidemiologica capaci di 'reagire' tempestivamente, trasferendo le evidenze scientifiche nella pratica clinica.

Lo studio REWIND si propone di progettare, implementare e valutare accuratezza e fattibilità di un sistema automatizzato di armonizzazione di dati raccolti 'passivamente' durante il processo assistenziale del paziente con malattia reumatologica in 3 strutture sanitarie italiane. L'obiettivo è valutare l'impatto delle malattie reumatologiche, la qualità dei percorsi di cura, il profilo di efficacia e sicurezza di farmaci innovativi.

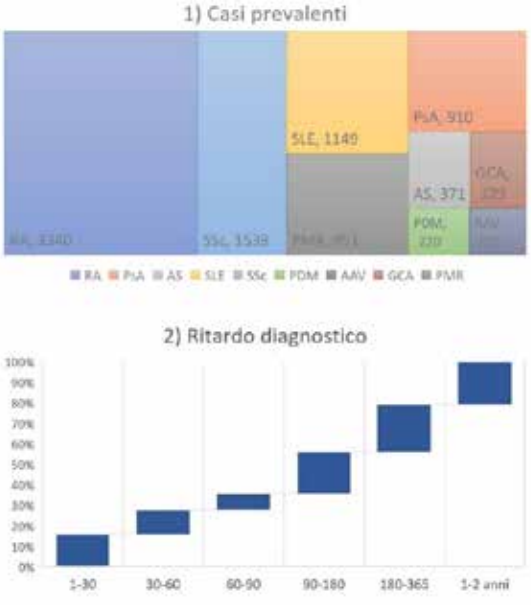
In questo lavoro vengono presentati i risultati della Fase 1 sull'impatto delle malattie reumatologiche, su indicatori del percorso di cura e sui pattern di trattamento.

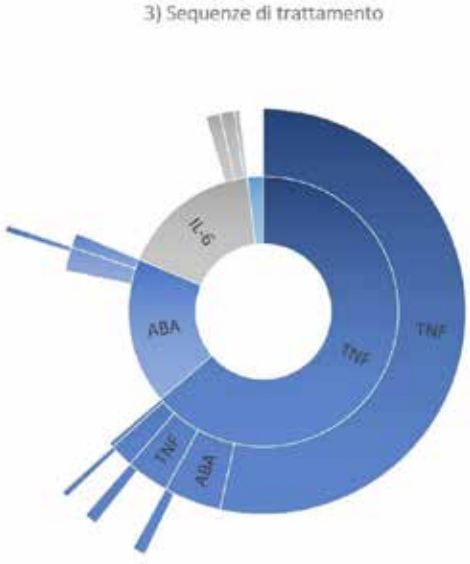
Materiali e Metodi. Il Progetto pilota REWIND si basa sull'integrazione di progetti verticali i2b2 (Informatics for Integrating Biology & the Bedside) specifici per le malattie reumatologiche (artropatie infiammatorie, connettiviti e vasculiti sistemiche) in 3 diversi ospedali pilota. Il processo ha previsto:

- definizione di una tassonomia specifica per le malattie reumatologiche;
- collegamento dei dati strutturati secondo sistemi di classificazione internazionale (es. ICD, ATC, LOINC); addestramento di un algoritmo di Natural Language Processing (NLP) per l'estrazione di informazioni da fonti non strutturate (es referti ambulatoriali);
- valutazione dell'accuratezza della classificazione mediante NLP (F-score: calcolata come media armonica di precision (potere predittivo positivo) e recall (sensibilità));
- calcolo di indicatori di primo livello di impatto (prevalenza e incidenza di patologia), di qualità delle cure (ritardo diagnostico), di sorveglianza farmacoepidemiologica (sequenze di trattamento).

Risultati. È stata sviluppata una tassonomia per le principali malattie reumatologiche immuno-mediate (artropatie infiammatorie, connettiviti e vasculiti sistemiche) che ha incluso: dati demografici, diagnosi, interessamento d'organo, attività di malattia, esami di laboratorio, terapia farmacologica. Sono state quindi mappate le fonti informative relative ai codici di diagnosi (ICD), prescrizioni farmaceutiche (ATC), esami di laboratorio (LOINC), di radiologia ed anatomia patologica. L'addestramento dell'algoritmo di NLP ha consentito di estrarre ulteriori informazioni con una accuratezza (F-score) superiore al 90%. Sulla base dei dati estratti dai flussi strutturati e dai referti ambulatoriali sono stati elaborati indicatori in grado di mappare i case -mix di pazienti (Figura 1-1), il ritardo diagnostico medio (Figura1-2) e le sequenze di trattamento. (Figura 1-3).

Conclusioni. Il progetto REWIND ha mostrato i primi risultati di accuratezza e fattibilità della creazione di un network per la sorveglianza dell'impatto delle malattie reumatologiche sull'assistenza sanitaria, sulla qualità dell'assistenza e sulla trasferibilità nella pratica clinica di nuovi interventi sanitari, siano essi farmacologici o organizzativi.





DOLORE CRONICO IN PAZIENTE ADULTO: FATTORI DI RISCHIO IN ETÀ EVOLUTIVA. UNA SCOPING REVIEW

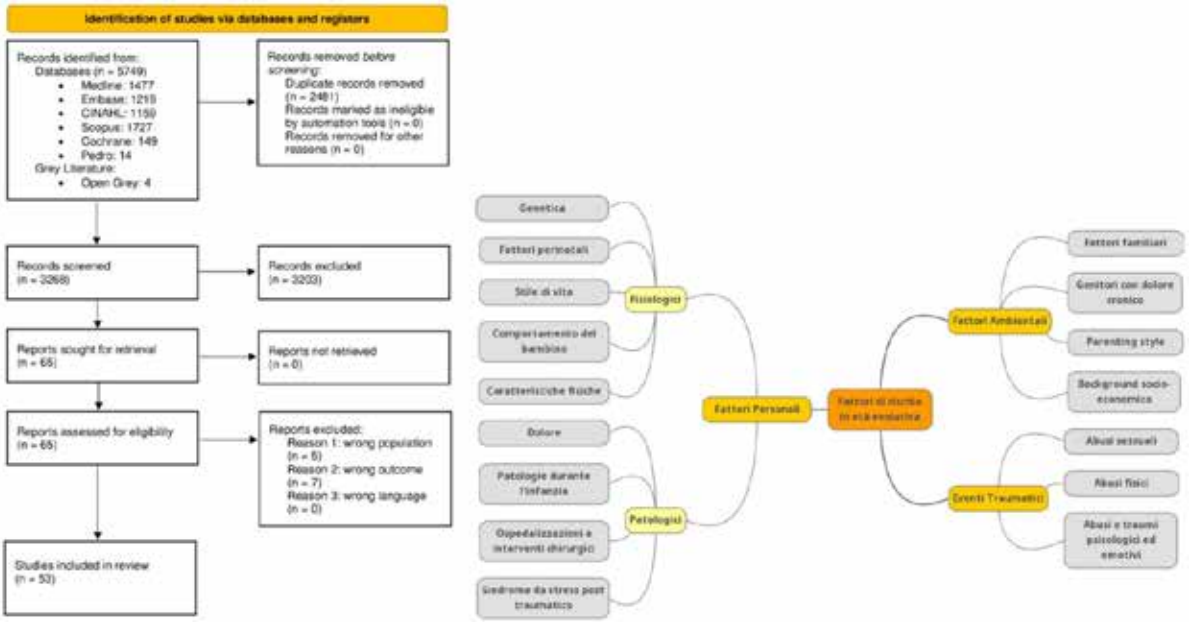
PO:11:184

Gianelli A. [1], **Zanchetta F.** [2], **Margelli M.** [1], **Salvioli S.** [1]
[1]Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università degli studi di Ferrara; [2]Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del Lavoro. Il dolore cronico costituisce una problematica significativa in termini epidemiologici, ed economici (1 ed è fortemente legato a fattori psicologici, sociali e occupazionali (2). Alcuni autori hanno suggerito che esso possa porre le sue basi in età evolutiva mediante le alterazioni del sistema somatosensoriale e dei circuiti del dolore (3, 4) Inoltre, il bambino può sviluppare, mediante l'apprendimento sociale, modelli comportamentali disfunzionali nei confronti del dolore (5).
Conoscere i fattori di rischio dell'età evolutiva può avere un impatto su dolore, trattamento e prevenzione.
L'obiettivo del progetto è mappare i fattori di rischio dell'età evolutiva indagati in letteratura per l'insorgenza di dolore cronico negli adulti, proponendo successivamente una classificazione.
Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca bibliografica su 6 database e nella letteratura grigia. Tramite l'acronimo PCC (Popolazione, Concetto, Contesto) sono stati individuati i key terms per l'elaborazione della stringa. Sono stati inclusi gli studi che descrivono problematiche di dolore cronico in adulti in relazione ai fattori di rischio nell'età evolutiva (0-18 anni). È stato effettuato uno screening per titolo/abstract e poi per full-text degli studi in modo indipendente e in cieco da due revisori. È stato creato un Google Form per estrapolare gli elementi chiave dei diversi studi ed estrarre i dati che permettono di categorizzare e mappare i diversi studi all'interno della scoping review.
Risultati. Sono stati reperiti 5749 studi: 53 di essi rispondevano ai criteri di inclusione. Gli studi selezionati provengono da 14 Paesi e più della metà sono stati pubblicati nell'ultimo decennio, a dimostrazione di un importante aumento di interesse per l'argomento. Sono stati identificati oltre 20 fattori di rischio e 5 principali condizioni legate al dolore cronico come possibili outcome. I fattori di rischio indagati più frequentemente sono gli abusi sessuali e fisici e gli eventi traumatici avvenuti durante l'infanzia.
Conclusioni. Questa è la prima scoping review che fornisce una panoramica completa sull'argomento e riporta l'esistenza di numerosi fattori di rischio, indagati durante differenti fasi dell'età evolutiva, con molti disegni di studio e strumenti differenti. È stata proposta infine una classificazione dei fattori di rischio rilevati per consentire una visione più chiara per la futura ricerca su questo topic.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards RR, The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain.
2. Fillingim RB, The ACTTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): An Evidence-Based and Multidimensional Approach to Classifying Chronic Pain Conditions.
3. Burke NN, Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms: Early-Life Stress and Chronic Pain in Later Life.
4. Goldberg RT, Relationship between traumatic events in childhood and chronic pain.
5. Mallen CD, Is chronic pain in adulthood related to childhood factors? A population-based case-control study of young adults.



PREVALENZA E CARATTERIZZAZIONE DEI SINTOMI DI ANSIA E DEPRESSIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA: STUDIO MONOCENTRICO

PO:11:185

Marino V.[1], Pasca A.[2], Galante F.[2], Fabrazzo M.[2], Di Caprio E.L.[2], Riccio F.[1], Fasano S.[1], Ciccia F.[1], Tirri R.[1]
[1]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli;
[2]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Napoli

Scopo del Lavoro. La Fibromialgia (FM) è una condizione clinica caratterizzata da dolore cronico diffuso associato ad astenia, cefalea, disturbi del sonno e del tono dell'umore, tra cui sintomi di ansia e depressione, che risultano avere una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale. In particolare, l'utilizzo di strategie di coping disfunzionali è stato individuato come parte integrante del processo patogenetico di malattia. Obiettivo dello studio è stato valutare la prevalenza di ansia e depressione nei pazienti affetti da FM ed esplorarne la correlazione con sintomi fisici; determinare inoltre l'impatto delle strategie di coping disfunzionali sul carico di depressione e ansia e sui sintomi cardine della patologia.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 105 pz (6M, 99F) con diagnosi di FM secondo i criteri ACR 2016, afferenti all'ambulatorio della UOC. Tutti sono stati sottoposti a valutazione psichiatrica. Il dolore diffuso è stato valutato attraverso il Widespread Pain Index (WPI), la fatigue con il Symptom Severity score (SS). I disturbi del sonno sono stati investigati con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); le alterazioni del tono dell'umore con le Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales (HAM-D, HAM-A), le strategie di coping con Coping Orientation to Problems Experienced (COPE) Inventory. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il Statistical Package for Social Sciences (SPSS®); livello di significatività $p < 0.05$.
Risultati. Tutti pz presentavano dolore diffuso e fatigue; il 90.5% disturbi del sonno. La prevalenza di ansia è risultata associata a depressione nel 75.2%; isolata nel 14.3%. Isolati sintomi da depressione nel 4.8%. L'analisi dei COPE non ha mostrato differenze statisticamente significative nell'utilizzo delle tre strategie di coping (Problem-focused, emotion-focused, avoidance-focused); inoltre si è evidenziata correlazione inversa tra strategie problem-focused e severità di ansia e depressione ($r=-0.31$, $p=.001$; $r=-0.32$, $p= .001$, rispettivamente). Una correlazione positiva è invece emersa tra fatigue, disturbi del sonno, dolore diffuso e manifestazioni di ansia e depressione; queste si caratterizzavano per scarsa tendenza alla verbalizzazione spontanea, idee di colpa limitate alle relazioni familiari, senso di impotenza legato alla sintomatologia algica. Infine, l'analisi delle strategie di coping adottate ha mostrato correlazione negativa tra strategie problem-focused e sintomi ansioso-depressivi, suggerendone una minore frequenza nei pazienti con FM.
Conclusioni. Il nostro studio conferma l'elevata prevalenza dei sintomi di ansia e depressione nei pz affetti da FM. Una correlazione positiva tra i sintomi cardine della patologia e sintomi da ansia e depressione può suggerire, senza implicare una relazione causa-effetto, l'utilità di un intervento psichiatrico congiunto alla terapia reumatologica. Nello specifico il potenziamento delle strategie di coping problem-focused potrebbe rappresentare un nuovo target neuropsichiatrico per migliorare i sintomi da ansia e depressione.

BIBLIOGRAFIA

WolfeF, Semin Arth Rheum 2016; PMID: 27916278.
Algorani EB, Coping Mechanisms Stat Pearls. 2022 Jan.

LA FIBROFOG: TRATTAMENTO CON UN NUOVO NUTRACEUTICO DI UNA FORMA DI FIBROMIALGIA

PO:11:186

Battisti E. [1], **Filippi F.** [2], **Albanese A.** [1]
[1]*Università degli Studi di Siena;* [2]*Fisiomed- Sanimedica, Vicenza*

Scopo del Lavoro. La Fibromialgia è una sindrome ad eziologia sconosciuta, colpisce soprattutto le donne con un rapporto 9:1 rispetto agli uomini e si manifesta con dolore muscolare diffuso, disturbi del sonno, astenia, ansia, fino alla depressione. Non esistono esami diagnostici specifici nè una terapia ben definita. Lo scopo di questo studio è di valutare pazienti che si presentano affette da Fibrofog, ovvero Fibromialgia associata a disturbi della concentrazione e dell'attenzione, trattate con, un nutraceutico (DEVEXA) a base di bacopa, SAME (s-adenosil metionina solfato), 5-HTP e griffonia e valutarne il possibile effetto terapeutico.
Materiali e Metodi. Sono state arruolate 70 pazienti già diagnosticate come fibromialgiche secondo i criteri ACR 2010, di eta' compresa tra 35 e 50 anni affette da Fibrofog. In tutte le pazienti la valutazione della risposta terapeutica veniva effettuata con 3 test: il Trail Making Test versione A e versione B, il test delle Matrici Attentive e il Test di Erikson, per la valutazione di attenzione e concentrazione. Tutte le pazienti assumevano 2 compresse di DEVEXA a digiuno per 60 giorni e proseguivano la terapia con analgesici precedentemente prescritta ed eseguivano attività fisica 15-20 minuti al giorno. I controlli venivano effettuati al basale, dopo 30, dopo 60 e dopo 90 giorni dall'inizio della terapia.
Risultati. Le pazienti al primo controllo dopo 30 giorni mostravano al Trail Making Test A e B una riduzione dei tempi di completamento del test cartaceo che si confermava al controllo dopo 60 giorni. Anche nel Test cartaceo delle Matrici Attentive i tempi di risposta erano migliorati al controllo dopo 30 giorni e tornati nella norma dopo 60. Per quanto riguarda il test di Erikson, eseguito su piattaforma computerizzata, già al primo controllo si riduceva il deficit di concentrazione e l'attenzione migliorava. Al termine del trattamento nelle pazienti, benché non fossero completamente normalizzati, i due aspetti cognitivi risultavano sensibilmente migliorati rispetto al basale. Al controllo finale dopo 90 giorni in tutte le pazienti venivano confermati i risultati dei 3 test e non si riscontravano effetti indesiderati o avversi.
Conclusioni. La Fibromialgia è una patologia complessa e la Fibrofog è un aspetto di cui finora non sono stati effettuati studi per cercare un trattamento terapeutico che possa coadiuvare la terapia farmacologica già in atto. In questo studio abbiamo valutato un nuovo nutraceutico (DEVEXA) a base di bacopa, SAME, 5-HTP e griffonia che agisce sulla concentrazione e sull'attenzione di pazienti che oltre alla sintomatologia caratteristica della Fibromialgia presentano anche una Fibrofog dove i disturbi dell'attenzione e della concentrazione sono molto evidenti e possono essere anche prevalenti sugli altri sintomi. Dai risultati ottenuti DEVEXA si mostra efficace nel migliorare questi disturbi in tutti i pazienti come rilevato in tutti e tre i test effettuati, senza provocare effetti collaterali. Ulteriori studi con casistica più ampia e tempi più lunghi di osservazione devono confermarne la validità terapeutica e la tollerabilità per un uso più esteso.

PO:12:187 – PO:12:208 SESSIONE POSTER 12

CASI DIFFICILI (1)

MALATTIA DI WHIPPLE: IL RISCHIO DELLA "MISDIAGNOSI" IN REUMATOLOGIA

PO:12:187

Oliva M.[1], Dardani L.[2], Testoni S.[1], Salvarani C.[1], Germanò G.[2]
[1]UOC Reumatologia, AOU Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;
[2]UOC Reumatologia, IRCCS Santa Maria Nuova Reggio Emilia

Scopo del Lavoro. La malattia di Whipple (WD) è un'infezione sistemica rara, cronica, causata dal batterio Tropheryma whipplei (TW). Sovente i sintomi precoci simulano l'artrite sieronegativa, talvolta ricordano la malattia di Still dell'adulto (AOSD) o altre malattie autoinfiammatorie, per cui non è infrequente che i pazienti ricevano inizialmente terapie immunosopressive. I sintomi "classici" (diarrea, malassorbimento e perdita di peso) di solito compaiono tardivamente. Ciò com-

Tabella 1. Caratteristiche della nostra casistica di pazienti affetti da Malattia di Whipple. SD: deviazione standard; CS: corticosteroidi; DMARDs: disease modifyng anti-Rheumatic drugs; HLA: antigeni leucocitari umani; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; ANA: anticorpi anti nucleo; ENA: antigeni nucleari estraibili; FR: fattore reumatoide; ACPA: anticorpi anti peptidi citrullinati; ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofili; IRIS: sindrome infiammatoria da immunoricostituzione.

*disponibile per 2 pazienti

	Numero pazienti
Totale pazienti	5
Età all'esordio dei sintomi, anni (media±SD)	38,4±4,7
Maschi/Femmine	4/1
Precedenti diagnosi	
Malattia di Still dell'adulto	3
Febbre mediterranea familiare	2
Reumatismo palindromico	1
Spondiloartrite psoriasica	1
Ritardo diagnostico, anni (media±SD)	6±2,2
Terapie	
CS	5
Colchicina (intolleranza)	5 (2)
DMARDs sintetici o biologici	5
Anakinra	3
Metotressato	2
Canakinumab	2
Tocilizumab	1
Etanercept	1
Coinvolgimento articolare	4
Periferico	4
Assiale	2
Coinvolgimento extra articolare	5
Febbre	5
Cefalea	3
Calo ponderale	3
Linfoadenomegalie	3
Sintomi gastro-intestinali	3
Lesioni cutanee	3
Diagnostiche molecolari positive	
Polymerase chain reaction su biopsia intestinale	5
Polymerase chain reaction su liquor*	2
Esami di laboratorio (media±SD)	
VES (mm/h)	52,8±40,6
PCR (mg/dl)	7,2±3,9
Leucocitosi neutrofila/Globuli Bianchi, media±SD (migl/mmc)	3/11,9±0,6
Emoglobina (g/dl)	10,8±1,9
Ferritinemia (ng/dl)	381,6±382,7
Sieroamiloide-A (mg/l)	208,3±197,2
Autoimmunità positiva (ANA, ENA, FR, ACPA, ANCA)	0
Test HLA-B27 negativo*	2
Mutazioni genetiche	
R202Q omozigote	1
IRIS	2
Esito favorevole dopo terapia antibiotica	5

porta un ritardo diagnostico medio di 5-7 anni. Altri possibili coinvolgimenti della WD sono quello cardiaco, cutaneo, polmonare e del sistema nervoso centrale. WD può interessare tutte le fasce d'età, la maggiore incidenza si verifica intorno ai 40-50 anni. Il riconoscimento precoce dell'infezione e il trattamento antibiotico tempestivo sono importanti, poiché la malattia può essere fatale se non trattata. La diagnosi si ottiene con il caratteristico riscontro di macrofagi positivi alla reazione acido periodico-reattivo di Schiff (PAS) alla biopsia dell'intestino tenue. In casi dubbi si deve ottenere la TW-polymerase chain reaction (PCR) da biopsia intestinale e da liquido sinoviale e si raccomanda la PCR su liquor in tutti i pazienti. Nei pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive prima della corretta diagnosi di WD è più frequente lo sviluppo di sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS), un processo infiammatorio aspecifico (febbre e/o artralgie, potenzialmente fatale) che si può manifestare dopo inizio della terapia antibiotica, con TW-PCR negativo. Descriviamo 5 casi di WD diagnosticati durante il trattamento con Disease Modifyng anti-Rheumatic Disease biologici (bDMARDs) o sintetici (csDMARDs).

Materiali e Metodi. Abbiamo identificato retrospettivamente 5 casi di WD afferenti al nostro Reparto nel periodo 2018-2021, con iniziale diagnosi di Malattia infiammatoria Reumatologica in trattamento con DMARDs.

Risultati. 5 pazienti (4 Maschi/1 Femmina, età media: 38 anni; range: 33-44 anni) sono stati sottoposti a terapia con DMARDs in base a precedenti diagnosi di Spondiloartrite psoriasica, Reumatismo palindromico, AOSD o Febbre Mediterranea Famigliare. La terapia con steroide e DMARDs non è riuscita a controllare la malattia. Il ritardo diagnostico medio della WD è stato di 6 anni. I sintomi clinici prima della terapia con DMARDs erano coerenti con WD. I 5 pazienti sono stati poi sottoposti a colorazione PAS e test PCR su biopsia intestinale (due anche test PCR su liquor), risultati tutti positivi. I sintomi extra-articolari più frequenti erano febbre ricorrente, lesioni cutanee, cefalea, calo ponderale. Le alterazioni di laboratorio più frequenti: leucocitosi neutrofila, anemia, rialzo di VES, PCR, siero-amiloide, ferritina. Negativa l'autoimmunità. Dopo terapia antibiotica tutti i pazienti hanno avuto esiti favorevoli. 2 pazienti hanno sviluppato IRIS, con necessità di terapia steroidea oltre l'antibiotico-terapia.

Conclusioni. La WD deve essere sospettata in tutti i pazienti con diagnosi di reumatismo infiammatorio cronico parzialmente controllato o non controllato dal trattamento con DMARDs.

SINDROME IPEREOSINOFILA A SEGUITO DELLA VACCINAZIONE BNT162B2 (BIONTECH / PFIZER).

PO:12:188

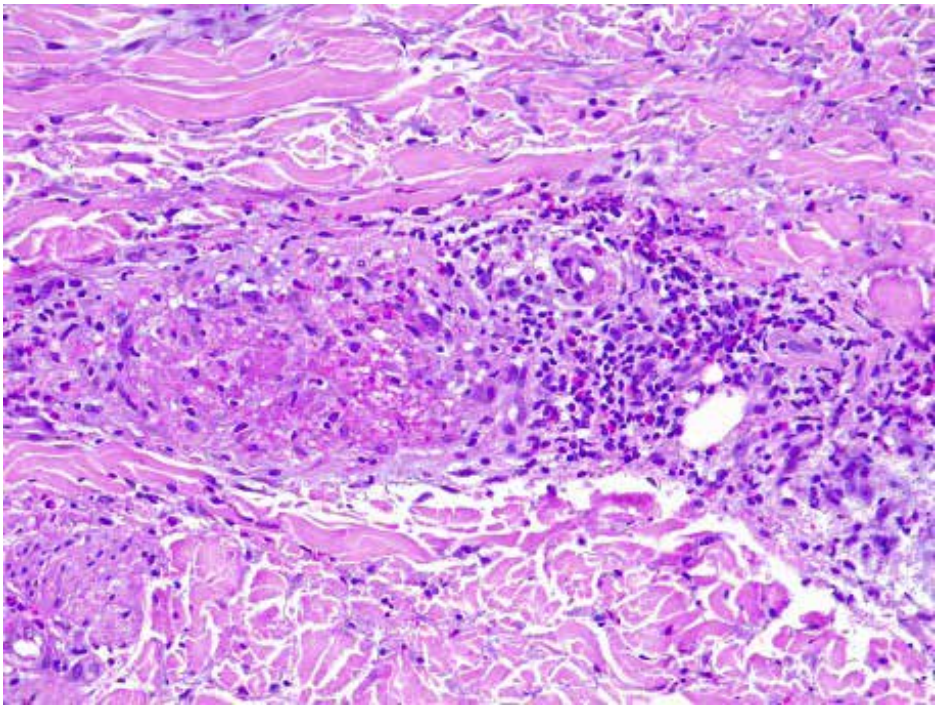
Hoxha A.[1], Tomaselli T.[2], Minicucci G.[3], Zardo D.[4], Naldi L.[5], Simioni P.[1]

[1]General Internal Medicine and Thrombotic and Hemorrhagic Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padua; [2]Internal Medicine Unit, Department of Medicine, San Bortolo Hospital, Vicenza; [3]UOC Neurologia, Dipartimento Strutturale Neuro-Scienze, Ospedale San Bortolo, Vicenza; [4]UOC Anatomia ed Istologia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza; [5]UOC Dermatologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Premessa. In letteratura sono riportate alcune segnalazioni di vasculite dei piccoli vasi in seguito alla vaccinazione nSARS-CoV2 (1, 2).
Obiettivi. Segnaliamo il caso di vasculite dei piccoli-medi vasi dopo la vaccinazione BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)
Metodi. Presentiamo il caso di un uomo di 48 anni con una anamnesi muta sottoposto a vaccinazione BNT162b2.
Caso clinico. Cinque giorni dopo la prima iniezione di vaccino BNT162b2, il paziente riferisce l'insorgenza di adenopatia inguinale sinistra e dermatite eritematosa del tronco. L'ecografia dell'inguine ha riscontrato un aumento dei linfonodi inguinali bilaterali con caratteri reattivi. Contestualmente compaiono lesioni nodulari eritematose, pruriginose e dolorose agli arti inferiori e superiori, nonché acrocianosi e parestesie alla mano e al piede destro. I test eseguiti hanno evidenziato trombocitopenia ed eosinofilia. Mentre, PCR, ricerca di parassiti fecali, pANCA, cANCA, ANA, test RAST, triptasi sierica erano tutti assenti. Sono state eseguite valutazione ematologica, biopsia del midollo osseo, cariotipo e biologia molecolare (FIP1L1/PDGFRa), tutti risultati negativi. Il paziente è stato ricoverato presso UO Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Vicenza per peggioramento delle lesioni cutanee e della acrocianosi con lesioni gangrenose alla punta del quarto dito della mano destra. Un'angio-TC ha mostrato l'occlusione dell'arteria ulnare destra. All'elettromiografia è stata riscontrata una neuropatia sensoriale assonale. La biopsia cutanea ha mostrato necrosi fibrinoide delle venule del plesso vascolare superficiale associata a numerosi eosinofili, linfociti e detriti (Figura 1). La TC polmonare ad alta risoluzione ha evidenziato un'accentuazione minima diffusa della trama interstiziale con aspetti micronodulari e un aspetto a vetro smerigliato. La diagnosi di sindrome ipereosinofila (HES) è stata fatta. È stata iniziata terapia con Metilprednisolone 500 mg/die per 3 giorni, quindi Prednisone 1 mg/kg/die in associazione con l'inibitore dell'IL-5 (mepolizumab) con buona risposta clinica, oltre all'anticoagulazione con warfarin.
Conclusioni. A nostra conoscenza questo potrebbe essere il primo caso di (HES) dopo il vaccino COVID19. Poiché la nostra esperienza, a causa della breve commercializzazione dei vaccini anti-nSARs-CoV2, è limitata, sono necessari ulteriori studi per esplorare il possibile effetto sui vasi medio-piccoli.

BIBLIOGRAFIA

1. Shakoor MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-Associated Vasculitis Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Am J Kidney Dis. 2021 Oct;78(4):611-613. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.016.
2. Altun E, Kuzucular E. Leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccination. Dermatol Ther. 2021 Dec 20: e15279. doi: 10.1111/dth.15279.



NECROSI ISCHEMICA DELLO SCALPO COME ESORDIO DI ARTERITE GIGANTO-CELLULARE: CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA. PO:12:189

Bonomi F., Orlandi M., Conforti M.L., Fiori G., Matucci Cerinic M., Guiducci S.
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione. L'arterite gigantocellulare (GCA) è una vasculite sistemica, necrotizzante che colpisce le arterie di grande-medio calibro ed è la vasculite più comune nella popolazione sopra i 50 anni di età. Le manifestazioni cutanee sono infrequenti nella GCA e, raramente, sono rilevate come primo sintomo d'esordio.
Case report. Descriviamo il caso di una donna di 83 anni che sviluppava lesioni eritematose papulo-maculari prima nella regione tempo-parietale destra e poi estese bilateralmente, associate a prurigo e iperalgesia. In anamnesi presentava diabete mellito tipo 2, diverticolosi, pregressa vitrectomia complicata da perdita totale della vista dell'occhio sinistro, e maculopatia dell'occhio destro con calo del visus a 1/10°. Dopo iniziali cure con antibiotici topici, effettuava consulenza dermatologica che sospettava dermatite di origine infettiva consigliando terapia antibiotica per os e terapia corticosteroidea locale, che la paziente eseguiva con solo parziale beneficio sull'estensione della lesione. Dopo dieci giorni, la paziente riportava comparsa di febbricola e calo del visus nell'occhio destro con totale perdita della vista in 48 ore, senza altra sintomatologia clinica. Eseguiva accesso in pronto soccorso oculistico dove si rilevava papilledema senza alterazioni vascolari retiniche. Veniva quindi ricoverata nel sospetto di GCA. Ai primi esami ematici veniva riscontrato un incremento degli indici di flogosi (PCR 55, limite superiore di normalità (ULN) 9, VES 51, ULN 15). Si eseguiva screening paraneoplastico, negativo per secondarietà. Si impostava terapia con boli di Metilprednisolone 1 gr die per 3 giorni e successivo tapering con rapido miglioramento della sintomatologia cutanea, senza recupero del visus. A conferma della diagnosi eseguiva biopsia cutanea tipo "punch" con riscontro istologico di necrosi diffusa epidermica con infiltrato infiammatorio dermico e liponecrosi. A bassi dosaggi corticosteroidei si assisteva a rapida recrudescenza delle lesioni cutanee. Si procedeva all'inserimento di farmaco di fondo (Metotrexate 10 mg/sett, controindicato il Tocilizumab per pregressi episodi di diverticolite) con successiva remissione del quadro clinico.
Discussione. Sebbene le manifestazioni cutanee nella GCA siano rare e la letteratura a riguardo sia limitata, il coinvolgimento dermatologico rappresenta un importante indicatore di severità e peggior prognosi. La necrosi dello scalpo è la manifestazione cutanea più frequente e si associa ad una vasculite di grado più severo, anche per ritardo diagnostico, in quanto in grado di colpire tutte le arterie che irrorano lo scalpo temporale.
Conclusioni. Il caso descritto ci permette di rivedere le possibili manifestazioni cutanee in corso di GCA e che possono essere l'unico sintomo di esordio. Fondamentale è la diagnosi tempestiva di GCA per evitare complicanze irreversibili; la paziente infatti, a causa del ritardo diagnostico è esitata in perdita totale del visus nonostante l'inizio della terapia con corticosteroidi ad alte dosi. La multidisciplinarietà, soprattutto con i dermatologi, avrebbe potuto evitare tale ritardo diagnostico e le successive complicazioni irreversibili.

WRIST MONOARTHRITIS AND ATLANTO-AXIAL SYNOVITIS IN A PATIENT DIAGNOSED WITH NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINAL TUMOR (NET): A NOVEL PARANEOPLASTIC SYNDROME?

PO:12:190

Fogliame G., Al Khayyat S.G., Conticini E., D'Alessandro R., Barbagli S., Baldi C., Bardelli M., Gentileschi S., Falsetti P., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia, Siena

Introduction. This case report describes the rare case of a seronegative oligoarthritis of wrist and atlanto-axial involvement found in patient with cutaneous psoriasis subsequently diagnosed with a neuroendocrine tumor (NET) of the ileo-cecal valve. Aim of this presentation is to describe an uncommon mimicker of psoriatic arthritis and to perform a systematic review of literature on the topic.
Materials and Methods. We extensively searched via PubMed combining the key words "paraneoplastic arthritis" and "inflammatory paraneoplastic arthritis". Our patient was a caucasian 67 yo white man who arrived to our outpatient clinic in march 2021 complaining of stiffness and pain of the left hand. Patient had history of cutaneous psoriasis, hypertension and Bentall's surgery.
Results. We found 35 articles from 1980 to date describing articular inflammatory involvement as a paraneoplastic disorder, most frequent types of neoplasia was lung cancer followed by hematological malignancies, (Table I). A total of 134 patients were found, 60% males and 40 % females, mean age 53 yo, C-reactive protein 8,69 mg/dl, Erytrocite sedimentation rate 83 mm/h, ANA 1:160 ACPA 134,75 UI/ml, RF 378,9, 6 had asymmetrical polyarthritis, 72 symmetrical polyarthritis, 18 monoarthritis, 35 oligoarthritis, 19 were diagnosed with Rheumatoid Arthritis, 1 with Axial Spondylarthritis, 4 with Pseudogout. In our patient autoimmunity tests were negative for ACPA, RF, ANA and any infective disease (Table II). The musculoskeletal ultrasound confirmed synovitis at radio-carpal joints as well as at common extensor tendon sheaths, thus patient's wrist was injected with 20 mg of triamcinolone acetonide, with scarce results. Soon after was admitted to our emergency department due to syncope and anemia. A CT- abdomen revealed the presence of a mass of 5 cm at ileo-cecal-valve. Therefore, the patient underwent intestinal resection of the lesion consistent with a neuroendocrine intestinal tumor (NET) expressing Chromogranin, Synaptophysin, Neuronal Specific Enolase (NSE), with a Ki-67 of 2% (G1 stage according to WHO) and a pathological staging of pT3pN2aM0. After surgery articular inflammatory involvement progressively disappeared. Nevertheless, the patient was re-admitted to our emergency department due to cervical-brachialgia. An MRI study (Fig. 1) displayed the presence of bone marrow edema as well as synovitis of epistropheal tooth. Thus, corticosteroid bolus therapy was scheduled but the patient expressed unwillingness to undergo therapy, therefore oral corticosteroids and NSAIDS were prescribed. To date, the patient is faring well, experiencing a spontaneous remission of symptoms.
Conclusions. The main malignancies held responsible for paraneoplastic articular involvement are lung cancers, mainly in male subjects over 50 years old and manifesting in a symmetrical way mimicking Rheumatoid Arthritis. A lack of response to corticosteroids should always raise doubts of a paraneoplastic disorder. Our patient is the only one described in literature with axial involvement due the presence of a GI-NET.

Primary tumors	Frequency
Lung cancers	41
Hematological malignancies	40
Urinary tract cancers	17
Gastrointestinal tumors	13
Breast cancers	2
Reproductive apparatus cancers	2
Thyroid cancers	1
Bone cancers	1
Cancer of unknown origin	2

Frequency of primary tumors determining paraneoplastic articular disease

(Table 1)

Baseline anthropometric features and laboratory investigations

(Table 2)

Antropometric measures	Values
Height (cm)	170
Weight (kg)	98
Gender	Male
Laboratory analysis (baseline)	
Uricemia	7,1 mg/dl (n.v. < 7)
C-RP (mg/dl)	3,5
ESR (mm/h)	77
Chromogranin A	592 ng/ml (n.v. < 109)
NSE	24,3 (n.v. <15)
ACPA	Negative
RF	Negative
ANA	Negative
ENA	negative
pTNM	pT3pN2aM0

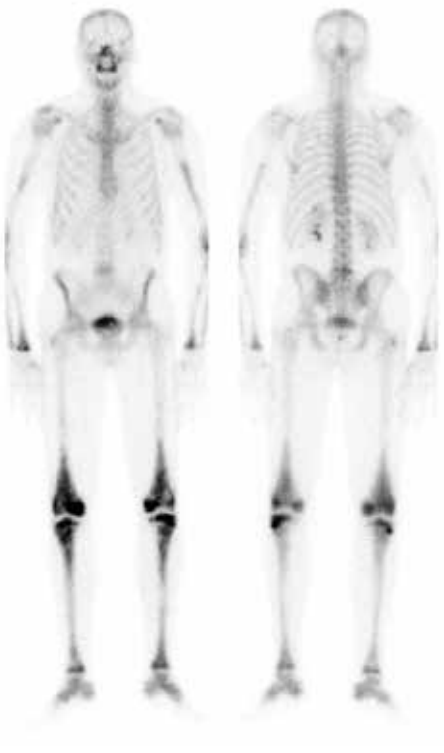
Fig.1

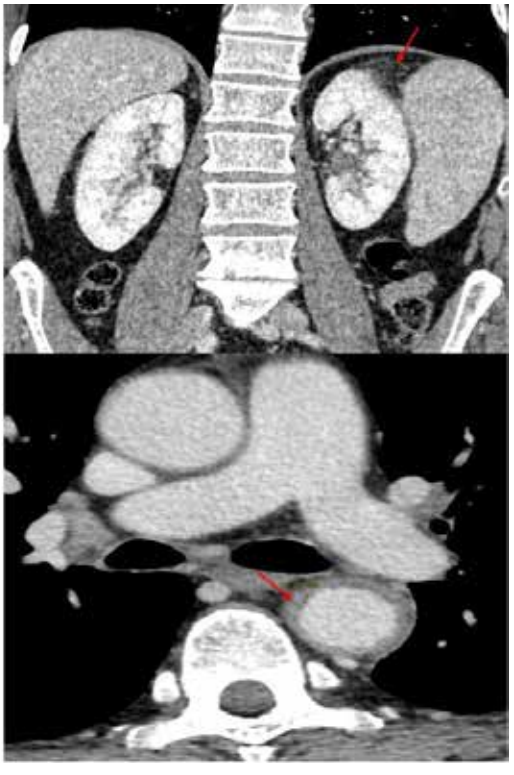
MALATTIA DI ERDHEIM CHESTER E MANIFESTAZIONI INFIAMMATORIE SISTEMICHE: UNA SFIDA DIAGNOSTICA.

PO:12:192

Guella S.[1], Manfrè V.[1], Longhino S.[1], Campochiaro C.[2], De Marchi G.[1], Quartuccio L.[1], De Vita S.[1]
[1]Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine; [2]Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del Lavoro. Descrivere l'iter diagnostico terapeutico in pazienti con malattia di Erdheim Chester (ECD) con esordio clinico riferibile a malattia reumatologica.
Materiali e Metodi. Descrizione di una casistica monocentrica di pazienti con ECD.
Risultati. La nostra casistica include due pazienti di sesso maschile con età media all'esordio di 45 anni. Entrambi i pazienti presentavano, alla valutazione iniziale, artromialgie e manifestazioni polimialgiche, associate ad astenia, febbre e incremento degli indici di flogosi (PCR media 84 mg/L, fibrinogeno 600 mg/dl, piastrinosi). L'autoimmunità è risultata negativa in entrambi i casi. Prima della diagnosi definitiva (ritardo medio di 5 anni), in entrambi i pazienti è stata tentata terapia steroidea, con parziale beneficio. In diagnosi differenziale, per importanti sintomi costituzionali, un paziente ha eseguito i test genetici che hanno escluso malattie autoinfiammatorie. L'altro paziente, per persistente piastrinosi, ha inizialmente eseguito BOM e studio mutazionale, con esclusione di sindrome mieloproliferativa. Gli esami strumentali hanno mostrato lesioni osteoaddensanti/osteolitiche con intensa captazione scintigrafica a carico di femore, tibiotarsiche, omero e radio, interessamento vascolare (ispessimento di parete dell'arco aortico, aorta toracica discendente e addominale in un paziente; ispessimento a manicotto della a. coronaria destra nell'altro), neurologico (disomogeneità del segnale con impregnazione contrastografica) e renale (rene capelluto, ispessimento della capsula renale). Alla luce dei reperti ossei, sono state eseguite biopsie delle lesioni con riscontro di elementi istiodi con citoplasma schiumoso CD68+/CD1- e S100 negativa. Posta diagnosi di ECD, è stato avviato interferone. Un paziente ha avuto una buona risposta clinico-laboratoristica e strumentale; l'altro, per persistente impegno costituzionale, ha sospeso interferone dopo due mesi e avviato Anakinra associato a Vemurafenib per mutazione V600E-BRAF, con beneficio. Dopo 4 anni di terapia, nel paziente in trattamento con interferone, è stato allungato l'intervallo di somministrazione da 7 a 10 giorni, con ripresa dei dolori ossei ed elevazione degli indici di flogosi. Il quadro si è risolto con ripristino della somministrazione settimanale e clodronato endovena per 5 giorni. All'ultima valutazione, i pazienti presentavano benessere clinico e stabilità del quadro imaging, con flogosi persistentemente spenta. Proseguono follow-up clinico e laboratoristico a cadenza bimestrale e valutazione strumentale annuale per l'impegno d'organo.
Conclusioni. La malattia di Erdheim Chester è una rara malattia sistemica del gruppo delle istiocitosi non Langerhans, più frequente nei soggetti adulti (48-56 anni) di sesso maschile. L'interessamento multiorgano e le manifestazioni infiammatorie poco specifiche richiedono un'approfondita diagnosi differenziale anche con le malattie reumatologiche. È dunque fondamentale un adeguato iter diagnostico e diventa imprescindibile l'esame istologico, al fine di porre una corretta diagnosi e avviare una terapia mirata ed efficace.





UN RARO CASO DI COINVOLGIMENTO OCULARE NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO (AOSD): LA RETINOPATIA PURTSCHER-LIKE

PO:12:193

Cabas N., Rizzo M.T., Binutti M., Sacco S., Quartuccio L., De Vita S.
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Introduzione. La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da febbre, rash, sierosite, faringodinia, organomegalie e artrite. La retinopatia Purtscher-Like è una complicanza oftalmologica raramente descritta in associazione alla AOSD.
Caso Clinico. L.R. è un paziente di 26 anni, forte fumatore, di origine albanese, ricoverato presso la nostra clinica per inquadramento diagnostico-terapeutico. L'esordio dei sintomi risaliva ad agosto '21 con febbre, rash, foruncolosi, faringodinia, perimiocardite, indici di flogosi elevati (PCR 120 mg/l), iperferritinemia (4600 ng/ml), autoimmunità negativa per ANA, ENA, ACPA, ANCA, FR, LAC debolmente positivo, HLA-B51+. Dopo aver escluso cause infettive e neoplastiche veniva formulata diagnosi di AOSD. Non avendo tollerato Methotrexate il paziente avviava Ciclosporina 100mg/die + Anakrinra 100mg/die ma a distanza di 7 giorni, in novembre '21, compariva improvviso calo del visus bilaterale (VOD 4/10, VOS 3/10, al fondus oculi edema ed essudati cotonosi peripapillari/maculari e diffuse aree ischemiche in fluorangiografia). Nel sospetto di possibile reazione jatrogena sospendeva ciclosporina ed eseguiva boli di cortisone da 1g/die per 5 giorni con discreto beneficio sul visus.
Durante la degenza presso la nostra struttura veniva rivalutato l'impegno oftalmologico: VOS conta dita a 50 cm, VOD 1/20 con segni di sofferenza ischemica al fondo dell'occhio. La fluorangiografia evidenziava aree ischemiche diffuse, emorragie intraretiniche e noduli cotonosi peripapillari, TC/RM capo negativi per masse encefaliche.
A seguito di revisione sistematica della letteratura e dopo condivisione del caso con i colleghi oculisti il quadro oftalmoscopico risultava compatibile con diagnosi di Purtscher-like Retinopathy in AOSD.
Il paziente veniva trattato nuovamente con alte dosi di steroide (Desametasone 32 mg/die) e impianti intravitreali di Desametasone (Ozurdex). Si otteneva così un iniziale controllo dei sintomi sistemici e una stabilizzazione del quadro oftalmologico. Anakinra, efficace sul controllo dei sintomi, veniva sospeso per comparsa di ipeosinofilia. Al suo posto veniva introdotto Tocilizumab sc con scarso beneficio. Si optava quindi per avvio di Adalimumab 40 mg/2 sett sc ottenendo stabile remissione. Il danno ischemico iniziale a livello retinico ha determinato un quadro di glaucoma neovascolare complicato da emorragie intravitreali e progressivo calo del visus fino alla quasi completa cecità.
Conclusioni. La Retinopatia Purtscher-Like ha una genesi tuttora dibattuta, verosimilmente riconducibile ad un danno microangiopatico, che è possibile osservare nelle forme più severe di AOSD anche a carico di altri organi. Il miglior approccio terapeutico si basa sul controllo precoce e aggressivo dei sintomi sistemici della AOSD e sull'impianto intravitreale di steroide per ridurre il rischio di glaucoma neovascolare che è poi causa di ulteriori eventi ischemico/emorragici indipendenti dall'attività di malattia.

PANCITOPENIA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON METHOTREXATE: DESCRIZIONE DI UN CASO DI LEISHMANIOSI VISCERALE

PO:12:194

Bellis E.[1], Data V.[1], Marucco E.[1], Saracco M.[1], Donzella D.[2], Lomater C.[1], Crepaldi G.[1], Giambalvo S.[1], Iagnocco A.[1]
[1]SSDDU Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [2]Unità di Reunatologia, Università di Palermo, Dipartimento di Scienze della Promozione della Salute, Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica d'Eccellenza, Palermo

Scopo del Lavoro. Descrizione di un caso di leishmaniosi viscerale in un paziente affetto da artrite reumatoide (AR) in terapia con methotrexate (MTX).
Materiali e Metodi. Uomo, 72 anni, diagnosi nel 2018 di AR (FR e ACPA positivi), in remissione con MTX 15 mg/settimana. A marzo 2022 si riduceva MTX a 12,5mg/settimana per lieve neutro-piastrinopenia. Ad aprile presentava febbre, calo ponderale, pancitopenia (neutrofili: 440/uL; piastrine: 56000 uL, linfociti: 200 uL), incremento degli enzimi epatici, PCR 121 mg/l e iperferritinemia (77179 ng/ml). Persisteva remissione dell'AR. Compariva, inoltre, lesione crostosa della mucosa nasale (Immagine 1). Veniva sottoposto a biopsia osteomidollare, con referto di quadro compatibile con sindrome da attivazione macrofagica. L'ecocardiogramma transtoracico risultava nei limiti. L'ecografia dell'addome mostrava splenomegalia con parenchima disomogeneo. La TC torace e addome evidenziava multiple lesioni spleniche, versamento pleurico bilaterale e una verosimile colecistite alistiasica. La RM addome non dirimeva tra lesioni spleniche da linfoistiocitosi emofagocitica o da malattia linfoproliferativa o da flogosi non ascessuale. La PET-TC mostrava ipercaptazione splenica. Agli esami di laboratorio, ANA 1:80 citoplasmatico; antiDNA, antiENA e antifosfolipidi risultavano negativi. Gli accertamenti infettivologici risultavano negativi: emocolture, urocoltura, coprocoltura, tampone faringeo, tamponi SARS-Cov2, HAV, HBV, HCV, HIV, Borrelia, Chlamydia trachomatis, HHV6 e 8, Parvovirus, HSV, HZV, Betaglucano, Vidal eccetto 1/40 per Tiphi O ritenuta aspecifica, ricerca del plasmodio della malaria; sierologia per CMV e EBV da pregressa infezione.
Veniva somministrata terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam, poi con meropenem e vancomicina. Si impostavano cinque boli steroidei (metilprednisolone 1 g/die). Per ricomparsa di febbre al decalage, veniva associata ciclosporina, inizialmente 3 mg/kg, poi 5 mg/kg con scomparsa della febbre e un lento miglioramento degli esami ematochimici. A causa della non completa risposta bioumorale, tuttavia, veniva eseguita la sierologia per bartonella risultata negativa, per Coxiella con positività IgM, interpretata come da possibile cross-reazione, e per Leishmania con intensa positività degli anticorpi IgG. Si ricercava, quindi, DNA per Leishmania su aspirato midollare e su sangue intero, risultato positivo.
RISULTATI: veniva posta diagnosi di leishmaniosi viscerale, sospesa la ciclosporina, impostato decalage steroideo ed avviata amfotericina B, con progressiva normalizzazione degli esami ematochimici e scomparsa dell'ulcera nasale. A due mesi dal termine della terapia, il paziente si presentava asintomatico e persisteva la remissione dell'AR in assenza di terapia specifica.

Ulcera nasale del paziente.

Conclusioni. In letteratura sono descritti casi, seppur pochi, di leishmaniosi viscerale in pazienti in terapia con MTX o anti-TNF, anche in aree non endemiche. Tale infezione deve essere pertanto tenuta in considerazione in caso di quadri clinici sospetti, in modo tale da interrompere precocemente la terapia immunosoppressiva ed avviare una terapia specifica.

MIASTENIA GRAVIS AD ESORDIO ATIPICO O OVERLAP CON MIOPATIA INFIAMMATORIA PARANEOPLASTICA? PO:12:196

Vesentini F.
UOC Reumatologia, Padova

Introduzione. La miastenia gravis è una patologia autoimmune che interessa la giunzione neuromuscolare. È caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina, i quali, danneggiando il recettore, alterano la trasmissione neuromuscolare. Ciò determina debolezza muscolare che si manifesta come sintomi oculari, bulbari, respiratori o ipostenia degli arti. Tale patologia può mimare una miopatia infiammatoria, complicando la diagnosi differenziale ed il trattamento.
Case report. Un uomo di 80 anni nel novembre 2019 veniva ricoverato per comparsa di edema agli arti superiori e disfagia completa. Insorgevano inoltre rinolalia e ipostenia degli arti inferiori. Gli esami ematochimici mostravano: CPK 1211 U/L, mioglobina 3379 ug/L, PCR 56,3 mg/l; negativa la ricerca di anticorpi miosite-specifici/associati. Tra gli accertamenti, la RM muscolare riscontrava edema moderato severo al bicipite e tricipite sinistro, ai muscoli dell'avambraccio e al sottocute; la pancolonscopia rilevava la presenza di un adenocarcinoma mucinoso della flessura colica destra. La biopsia muscolare non risultava dirimente. Tramite la terapia medica (prednisone 1 mg/kg/die, immunoglobuline EV 400 mg/kg/die per 5 giorni) e chirurgica (asportazione della neoplasia) si assisteva alla regressione completa della sintomatologia. Nel corso della degenza si rilevavano anticorpi anti recettore dell'acetilcolina (1,3 nmol/L).
Ai controlli ambulatoriali la malattia si manteneva in remissione, per cui si avviava il tapering steroideo.
Nel febbraio 2022, il paziente veniva nuovamente ricoverato per ipostenia al braccio destro e rinolalia con disfagia. Gli esami ematochimici mostravano: GB 9860/mmc, CPK 253 U/L, mioglobina 690 ug/L, PCR 11.1 mg/L, negativa la ricerca di anticorpi miosite specifici/associati. L'imaging per la ricerca di neoplasie solide non rilevava anomalie. Veniva quindi avviata terapia steroidea (metilprednisolone 500 mg EV per 3 giorni, poi prednisone 0,5 mg/kg/die) ed immunoglobuline EV. Data la scarsa risposta, si dosavano gli anticorpi anti recettore dell'acetilcolina (titolo 8,6 nmol/L) e si intraprendeva quindi piridostigmina (60 mg per 3 volte/die), con regressione completa della sintomatologia muscolare. Lo studio elettromiografico con test di stimolazione nervosa ripetuta confermava la diagnosi di miastenia gravis.
Discussione. Il caso evidenzia la complessità della diagnosi differenziale a causa della clinica sovrapponibile ad altre patologie coinvolgenti il muscolo. La correttezza diagnostica acquisisce una notevole importanza per le differenti strategie terapeutiche, in considerazione ad esempio del rischio di crisi miastenica in pazienti trattati con terapia steroidea ad alto dosaggio. Non è chiaro se la storia clinica del paziente sia stata determinata da una miastenia gravis ab initio ad esordio atipico (per la marcata miocitolisi e flogosi), oppure da overlap tra miastenia e miopatia infiammatoria paraneoplastica. La seconda ipotesi sembrerebbe supportata da altri analoghi casi riportati in letteratura. Profilo anticorpale, EMG e biopsia muscolare sono esami fondamentali e necessari per arrivare ad una diagnosi di certezza.

UN CASO DI TROMBOSI POLMONARE IN SITU INDOTTA DA COVID IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME VEXAS

PO:12:197

Lucchino B., Finucci A., Ghellere F., Bortolotti M.E., Delfino L., Setti A., Fumaneri A., Tacchella G., Minichini L., Zaniboni G., Lombardi S.
UOC Medicina Generale, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio, Verona

Riportiamo il caso di un paziente di 75 anni con diagnosi di sindrome VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) e trombosi polmonare in corso di COVID.

Caso Clinico. Il paziente veniva ricoverato per febbre, calo ponderale e lesioni nodulari dolenti a carico del tronco e degli arti, sospette per eritema nodoso. Si riscontrava anemia macrocitica (Hb 9.25 gr/dl, MCV 98.1 fL), con normali livelli di B12 e folati, ed aumento degli indici di flogosi (VES 58 mm/h, PCR 168 mg/dl). Emocolture, urocolture, indagini sierologiche, autoanticorpi, pancolonscopia, ecocardiogramma, tracheobroncoscopia con BAL ed esami colturali completi risultavano non patologici. Una 18F-FDG-PET mostrava una diffusa captazione midollare e splenica, multipli focali accumuli di tracciante a livello cutaneo, sottocutaneo e muscolare, addensamenti polmonari bilaterali ipermetabolici con versamento pleurico e captazione laterocervicale. Alla biopsia, il midollo osseo risultava displastico, ipercellulare, con anomalie della maturazione mieloeritroide. La biopsia delle lesioni nodulari mostrava tromboflebite di venule di medio calibro, circondate da panniculite lobulare neutrofila e mononucleata. Veniva iniziata colchicina, con miglioramento delle lesioni cutanee e della febbre e il paziente veniva dimesso. Per comparsa, dopo circa un mese, di condrite del padiglione auricolare destro si iniziava terapia con prednisone 25 mg/die, con risoluzione del quadro. La tipizzazione HLA mostrava positività per gli alleli B27 e B51. Veniva posta diagnosi di policondrite ricorrente in Behcet atipico e iniziata azatioprina. Ai tentativi di decalage dello steroide, la febbre e delle lesioni cutanee recidivavano, e il paziente manifestava inoltre artrite periferica, episclerite e aftosi, necessitando ulteriori incrementi della dose di steroide, anche dopo switch da azatioprina a ciclosporina. Veniva richiesta la ricerca delle mutazioni somatiche del gene UBA1, rivelando la presenza di mutazione in posizione 121 (A>G, Met41Val). Veniva posta diagnosi di sindrome VEXAS e veniva iniziata profilassi con isoniazide, in considerazione della positività del Quantiferon, in vista dell'avvio di tocilizumab. Tuttavia il paziente veniva nuovamente ricoverato per insufficienza respiratoria in corso di infezione da SARS-COV2. Una angio-TC mostrava aree addensative a carico dei lobi polmonari inferiori, accompagnate da minuti difetti di riempimento a carico delle arteriole del lobo di destra. Non si documentava trombosi in altre sedi. Veniva trattato con remdesivir e enoxaparina con miglioramento del quadro clinico.

Discussione. La sindrome VEXAS e una sindrome autoinfiammatoria recentemente descritta, causata dalla mutazione del gene UBA1 in un contesto di displasia midollare. Fino al 30% dei pazienti sviluppa trombosi non provocata. L'infezione da SARS-COV-2 potrebbe rappresentare un second-hit per eventi trombotici. Il rischio trombotico andrebbe inoltre valutato rispetto alle opzioni terapeutiche descritte per questa sindrome (in particolare JAK inibitori).

UN CASO CLINICO DI OSTEOMALACIA ONCOGENICA IN UNA GIOVANE DONNA: EMANGIOPERICITOMA SECERNENTE FGF-23 LOCALIZZATO NELLA CAVITÀ NASALE

PO:12:198

Di Ciommo F.R. [1], **Alessandri C.** [1], **Scrivo R.** [1], **Minisola S.** [2], **Colangelo L.** [2], **Corsi A.** [4], **Valentini V.** [3], **Conti F.** [1]

[1]UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma; [2]UOC Medicina Interna A e Malattie Metaboliche dell'Osso, Roma; [3]UOD Chirurgia Oncologica, Ricostruttiva Maxillo Facciale, Policlinico Universitario Umberto I di Roma; [4]Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. L'osteomalacia oncogenica, definita anche TIO (tumor-induced osteomalacia), è una rara sindrome paraneoplastica causata dalla secrezione del fibroblast growth factor 23(FGF-23) da parte di tumori mesenchimali. Tale condizione esita in ipofosfatemia cronica, inducendo astenia, artralgie, impossibilità alla deambulazione e fratture ossee patologiche.

Materiali e Metodi. Una donna di 41 anni veniva ricoverata in stato di allettamento per un quadro clinico, insorto tre anni prima, caratterizzato da artromialgie ingravescenti e marcata astenia. La paziente era stata visitata da diversi specialisti, su indicazione dei quali aveva eseguito risonanza magnetica di diversi distretti articolari, scintigrafia con TC99, biopsia della membrana sinoviale e PET/TC, risultate non dirimenti. Veni-

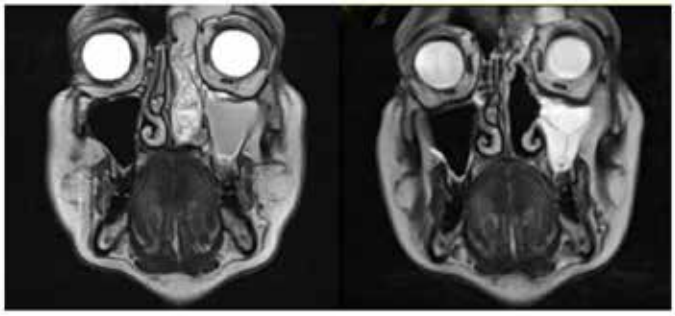


Figura 1. RM del massiccio facciale. A sinistra pre intervento: processo occupante spazio solido a livello della fossa nasale sinistra, con epicentro a livello del turbinato medio il quale mostra aspetto rigonfio e completo sovvertimento morfostrutturale. A destra post intervento di escissione della neoformazione secernente FGF-23.

	Valori
Beta-CTX, ng/mL (vn 0.05-0.75)	0.33
Osteocalcina, ng/mL (vn 11-43)	14.82
Fosfatasi alcalina, U/L (vn 40-150)	319
OSTASE, µg/L (vn <14.1)	62.0
PTH, pg/mL (vn 10-70)	56
Calcitonina, pg/mL (vn <10)	1
Vitamina D, ng/mL	14.9
Z-score femore	-4.1
Z-score L1-L4	-2.7
FGF-23, pg/mL (vn 23.2-95.4)	312.2

Tabella 1. Parametri di laboratorio e strumentali all'ingresso in reparto.

	Pre intervento	Post intervento
Fosforo (S), mg/dL (vn 2.5-4.5)	1.24	3.41
Fosfaturia, mmol/L (vn 13-44)	18.6	5.9
FEPi	0.26	0.056

Tabella 2. Parametri di laboratorio del fosforo sierico e urinario prima e dopo 48 ore dall'intervento di escissione chirurgica della neoformazione secernente FGF-23.

FEPi: frazione escreta del fosfato

vano formulate diagnosi quali algodistrofia, artrite indifferenziata, artrite psoriasica, fibromialgia e malattia di Paget, per cui veniva trattata con glucocorticoidi, acido neridronico, secukinumab, pregabalin, duloxetina senza beneficio sulla sintomatologia dolorosa, che anzi peggiorava rendendo necessario il ricorso ad antinfiammatori non steroidei, cannabis terapeutica, analgesici oppioidi.

Risultati. All'esame obiettivo i tender point risultavano non evocabili e non vi erano segni di flogosi articolare. Le radiografie di cranio, bacino ed arti inferiori evidenziavano una netta riduzione del tono calcico. Si richiedevano beta-CTX, fosfatasi alcalina, osteocalcina, calcitonina, PTH, isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, fosforemia, fosfaturia, vitamina D ed esame densitometrico (Tabella I). Alla luce dei risultati ottenuti e della storia clinica della paziente, che durante la degenza aveva presentato episodi di epistassi, recidivanti da circa 3 anni, si sospettava una diagnosi di TIO, resa ulteriormente suggestiva dal riscontro di elevati livelli di FGF-23 (Tabella I). Nel tentativo di localizzare la neoformazione, si effettuava PET-TC 68Ga, che mostrava intensa captazione del tracciante recettoriale in corrispondenza di tessuto localizzato nella cavità nasale sinistra. Si eseguiva quindi TC massiccio facciale (in fossa nasale sinistra tessuto solido mal parametrabile delle dimensioni di 27x18x20 mm esteso longitudinalmente per 45 mm che infiltra estesamente il meato nasale sinistro in senso antero posteriore sino al rinofaringe) ed RM massiccio facciale (Figura 1). Dopo biopsia ed esame istologico della neoformazione (neoplasia mesenchimale a tipo tumore sino-nasale simil-emangiopericitoma) si procedeva con la rimozione chirurgica per via endoscopia. Nelle 48 ore successive all'intervento si assisteva ad un incremento dei valori di fosforo e a riduzione della fosfaturia e della frazione di escrezione dei fosfati (Tabella II). Dopo 2 mesi, la paziente recuperava la deambulazione e riferiva un marcato miglioramento della sintomatologia dolorosa.

Conclusioni. Il riscontro di una severa e cronica ipofosforemia deve indurre a considerare la diagnosi di TIO. Tale patologia produce una sintomatologia invalidante, ma la completa rimozione della neoformazione consente un pieno recupero funzionale.

POLYANGIITIS OVERLAP SYNDROME: THE SHARED DAMAGE BY EOSINOPHILS AND ANTI-PR3

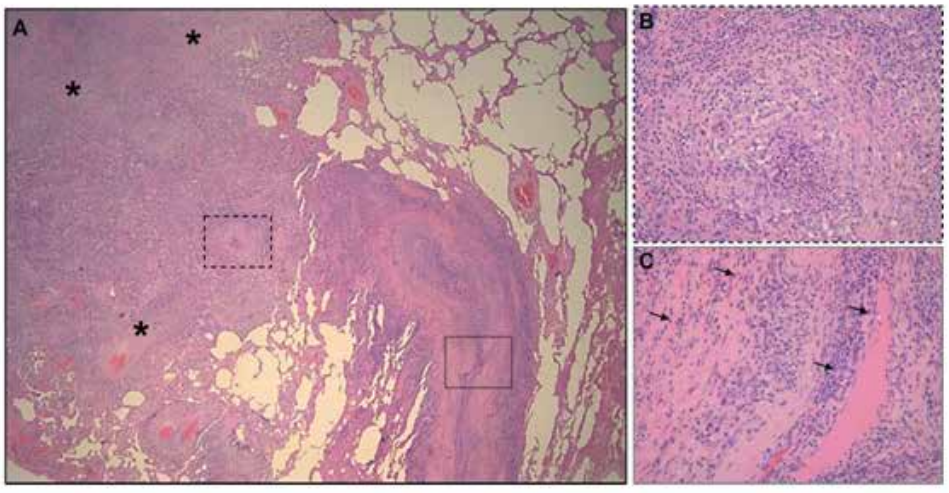
PO:12:199

Bruno L.[1], Mandarano M.[2], Bellezza G.[2], Sidoni A.[2], Bartoloni E.[1], Gerli R.[1], Perricone C.[1]
[1]Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia; [2]Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Background. Polyangiitis overlap syndrome is a rare systemic vasculitis with overlapping features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and granulomatosis with polyangiitis (GPA). This systemic vasculitis cannot fit into a single category of classical vasculitis classification.
Case report. Herein we present the case of a 66-year-old woman who presented with nasal obstruction with external nose deformity ("saddle nose", figure 1) and sensorineural hearing loss. Laboratory findings included peripheral blood eosinophilia (1.5x109 cells/mcl), c-ANCA titer +++, high titer positivity for anti-PR3 (300 U/l, n.v. <10 U/l) and low titer rheumatoid factor (15.6 U/l, n.v <14). Her past medical history was notable for allergic rhinitis, while she denied asthma and nasal polyps. Other etiologies that could account for eosinophilia, such as infections or drugs, were excluded.
A sinus CT revealed bilaterally thickened nasal mucosae. A chest radiography and CT revealed multiple bilateral nodules without lymphadenopathy. Nasal septum biopsies were performed and showed inflammatory infiltrate with eosinophilic component; apparently granulomas or necrotizing angiitis were not identified. To further support the diagnosis, lung biopsy was performed. Histopathology showed necrotizing

Figure 1. Saddle nose

Figure 2. Microscopic view of lung parenchyma with altered architecture (A) due to the presence of necrotizing granulomatous inflammation (B), and areas of fibrosis (A, asterisks). Necrotizing vasculitis coexists (C), the inflammatory infiltrate of which mainly consists of neutrophilic granulocytes, with eosinophils (arrow heads). Haematoxylin and Eosin stain, Original magnification: (A) 16X, (B) and (C) 200X.



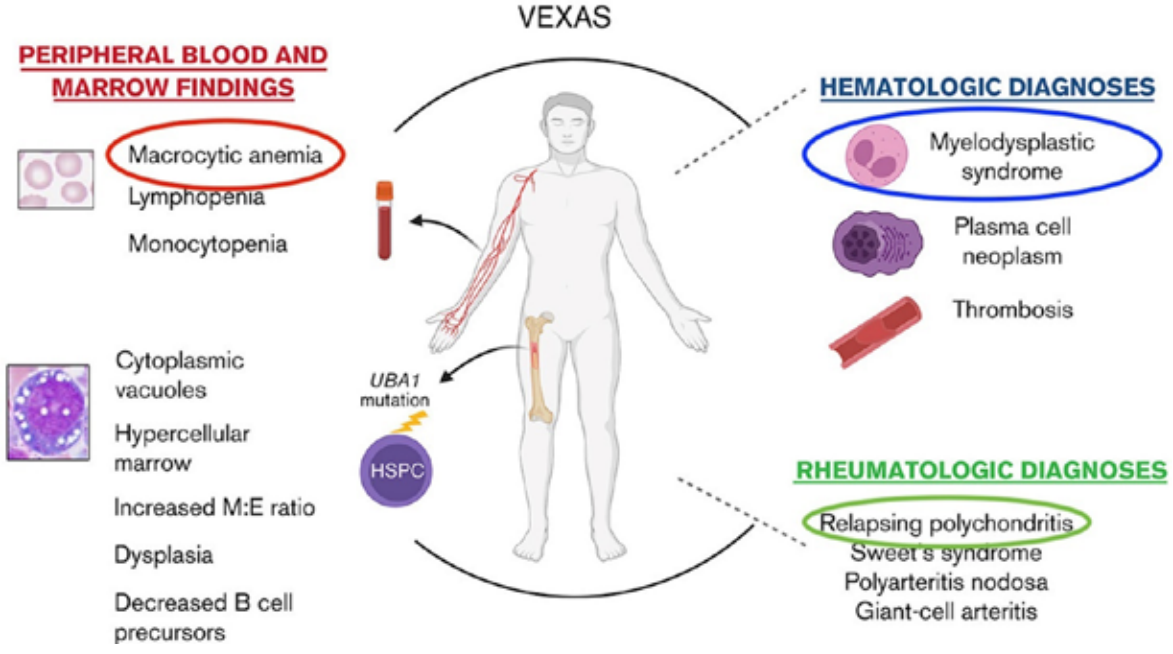
granulomas associated with inflammatory infiltrate composed of numerous neutrophils and some eosinophils (Figure 2).
The clinical, radiographic, laboratory and pathologic findings suggested EGPA/GPA overlap syndrome, indeed both ACR2022 criteria for EGPA (score =7 points) and GPA (score=9 points) were satisfied. The overlap is due to the combination of peripheral eosinophilia (≥1x109/mcl) and necrotizing pulmonary granulomas associated with an eosinophilic infiltration (which favored EGPA), elevated serum PR3-ANCA levels and ORL involvement with nasal obstruction and "saddle nose" which are much more commonly seen in patients with GPA. Sensorineural hearing loss is a clinical feature that can be observed in both conditions, although rarely in EGPA and more commonly in GPA.
The patient was treated with a combination of high-dose steroids (methylprednisolone 1 g e.v. daily for three days, followed by oral prednisone, 50 mg/daily) and cyclophosphamide following CYCLOPS protocol (15 mg/kg - maximum 1200 mg - at week 0, 2, 4 and then every 3 weeks for other 7 administrations). After the second administration of steroids hearing loss rapidly resolved.
Conclusions. It is important to identify patients with polyangiitis overlap syndrome of EGPA/GPA because the treatment modalities and prognosis are different. The majority of patients with EGPA achieve remission with corticosteroids alone, patients with GPA or polyangiitis overlap syndrome are usually treated with a combination of corticosteroids and immunosuppressive agents. Cyclophosphamide is the most commonly used. Polyangiitis overlap syndrome can cause irreversible multiple organ failure if not treated appropriately and promptly. As previously suggested, ANCA specificity seems the most important determinant of the clinical outcome.

POLICONDRITE RICORRENTE E MIELODISPLASIA: UN CASO DI SINDROME VEXAS

PO:12:200

Longhino S., Guella S., Occhipinti L., De Marchi G., Quartuccio L., De Vita S.
ASUFC - Ospedale Santa Maria della Misericordia - Clinica di Reumatologia, Udine

Introduzione. La Sindrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) è una rara malattia monogenica X-relata dell'età adulto-anziana causata da mutazioni somatiche del gene UBA1 nelle cellule progenitrici ematopoietiche. È caratterizzata da uno spettro clinico altamente eterogeneo in cui si sovrappongono manifestazioni autoinfiammatorie e dispoiesi midollare. L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e l'identificazione solo recente di questa entità nosologica rende spesso difficoltosa la diagnosi.
Caso clinico. G.P., 78 anni, da gennaio 2020 riportava comparsa di iperemia congiuntivale associata ad episodi parossistici e ricorrenti di dolore, tumefazione e iperemia a carico dei padiglioni auricolari e delle cartilagini del setto nasale. Tali episodi si risolvevano autonomamente in circa 30 giorni, tuttavia risultavano scarsamente responsivi allo steroide topico. Per il resto non vi era storia di febbre, artralgie, rash cutaneo, aftosi o di altre manifestazioni connettivitiche o vasculitiche. In seguito a valutazione reumatologica veniva posto il sospetto di policondrite ricorrente e venivano richiesti accertamenti per migliore inquadramento del caso. In particolare, veniva studiata l'autoimmunità (ANA, anti-ENA, ANCA ed HLA-B51) risultata negativa tranne per una positività a basso titolo degli anti-PR3 (18 U/L). Veniva richiesta, inoltre, un'ecocardiografia ed una TC per escludere interessamento valvolare ed aortico di malattia, entrambe risultate nei limiti di norma. Ciò che emergeva dagli esami ematici seriati era, invece, una persistente anemia macrocitica (Hb 11.8 g/dL con MCV 97.6) associata a piastrinopenia (64000/microL) e ad una flogosi cronica sistemica (PCR 30.3 mg/L). Visto il quadro ematologico suggestivo si inviava il paziente in visita specialistica dove veniva confermato il sospetto di sindrome mielodisplastica. Grazie all'integrazione dei dati clinico-laboratoristici si poneva il sospetto di sindrome VEXAS e si inviava un campione di sangue periferico del paziente in un centro specialistico per la ricerca di mutazioni patogenetiche del gene UBA1. Dal sequenziamento di tale gene emergeva la variante patogenetica c.122T.C;p.met41Thr che permetteva di confermare il nostro sospetto diagnostico. Attualmente il quadro clinico è stabile in assenza di terapia specifica e il paziente è in stretto follow up ematologico e reumatologico.
Conclusioni. La sindrome VEXAS è una patologia paradigmatica in cui multidisciplinarietà e integrazione di elementi clinici e laboratoristici risulta fondamentale nel processo diagnostico. In particolare, la coesistenza di policondrite ricorrente e mielodisplasia è uno degli elementi cardine per il sospetto di sindrome VEXAS e dovrebbe suggerire la ricerca delle mutazioni di UBA1 coerenti con la malattia. Una corretta identificazione della sindrome VEXAS permette di selezionare pazienti che a causa della stessa risultano poco responsivi alle terapie convenzionali ipometilanti e che possono beneficiare, fin dalle fasi iniziali, di un approccio più aggressivo comprendente il trapianto allogenico di midollo o, in alternativa, essere arruolati in protocolli di studio sperimentali.



RILIEVO DI MUTAZIONE TYK2 IN UN PAZIENTE CON ESORDIO DI PERIAORTITE E LESIONI GRANULOMATOSE DIFFUSE

PO:12:201

Raimondi M., Patrone M., Ciccia F., Tirri R.
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione. La periaortite è un'infiammazione cronica che si sviluppa dalla parete dell'aorta e si estende allo spazio periaortico. Può essere idiopatica o secondaria (1). Il gene TYK 2 codifica per la proteina Tyrosina kinase 2, che fa parte della famiglia delle proteine Janus Kinases (JAKs) coinvolte nei processi di immunoregolazione. Mutazioni a carico di TYK2 possono determinare una maggiore predisposizione ad infezioni da micobatteri (2). Descriviamo il caso di un paziente con pregressa TBC polmonare e successiva diagnosi di periaortite associata a granulomatosi diffusa e mutazione genica TYK2.

Caso clinico. A settembre 2021 si ricovera presso la nostra UOC di Reumatologia paziente (M) di anni 75 per aumento degli indici di flogosi (VES 52 mm/h, PCR 14.74 mg/dl), sinusite, poliposi nasale e pregressa diagnosi di periaortite. Nel 1996 in seguito ad infezione TBC era stato sottoposto a lobectomia superiore sinistra. Nel 2012 veniva posta diagnosi di periaortite (aumento di VES e PCR, perdita di peso, astenia e riscontro all'angio TC di manicotto di tessuto solido fibrotico che circondava il tratto sotto-renale fino alla biforcazione iliaca). Il paziente iniziava terapia con Prednisone (1 mg/kg) e Azatioprina (100 mg/die) sospesa nel 2017 per leucopenia. Ad

Fig. 1 Lesione del dorso

Fig. 2 Lesione retroauricolare destra Settembre 2021

Fig. 3 Lesione retroauricolare destra Aprile 2022

aprile 2020 il paziente eseguiva biopsie cutanee di una lesione del dorso (Fig. 1), trattata chirurgicamente, e di una lesione retroauricolare destra ulcerativa (Fig. 2) con evidenza in entrambi le sedi di cellule giganti multinucleate granulomatose. Dopo 3 mesi per un progressivo peggioramento del quadro cutaneo, praticava nuova biopsia della lesione dorsale con diagnosi di Pioderma Gangrenoso e iniziava terapia con Adalimumab. Durante il ricovero presso la nostra UOC nel sospetto di una malattia da IgG4 eseguiva biopsia della lesione retroauricolare con evidenza di un rapporto IgG4+/IgG <20% e l'esame microscopico per la ricerca di Bacilli alcol-acido resistenti e PCR per ricerca di micobatteri tipici risultavano negativi. Su campione di pus si eseguiva l'identificazione da coltura di specie micobatteriche con evidenza di Mycobacterium intracellulare. L'introduzione di terapia antibiotica specifica determinava dopo 6 mesi netto miglioramento della lesione retroauricolare (Fig. 3). L'angio-RM eseguita durante il ricovero mostrava una formazione al polo superiore del rene sinistro e nessuna evidenza di periaortite. L'agoaspirato della formazione evidenziava processo infiammatorio con componente cellulare multinucleata granulomatosa.

Considerato il complesso quadro clinico, sono state eseguite indagini di sequenziamento genico con evidenza di mutazione in eterozigosi di TYK2 (c.3310C<G), suggestiva di una maggiore predisposizione alle micobatteriosi.

Conclusioni. Nel nostro paziente, la periaortite pregressa e le lesioni granulomatose diffuse ci hanno indotto ad indagare una maggiore predisposizione alle infezioni da micobatteri, confermata dalla mutazione del gene TYK2. Tale indagine dovrebbe essere considerata in pazienti con ripetute infezioni da batteri intracellulari.

BIBLIOGRAFIA

1 Marvisi C, et. al. Presse Med. 2020 Apr.
2. Wanru G, et al. Infection and drug resistance. 2020 Dec.

LA NECESSITÀ AGUZZA L'INGEGNO: IL CASO CLINICO DI UN PAZIENTE AFFETTO DA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA STADIO TERMINALE IN DIALISI CRONICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE IN FASE ATTIVA.

PO:12:202

Crotti C.[1], Cincinelli G.[2], Caporali R.[2], Varenna M.[1]
[1]Dipartimento di Reumatologia - ASST-Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità - Università Statale degli Studi di Milano

Scopo del Lavoro. Il trattamento delle spondiloartriti assiali prevede in I linea l'uso di FANS e, in mancata risposta, farmaci biologici (bDMARDs). In real-life esiste una quota di pazienti non eleggibili a bDMARDs. Per questi pazienti esistono poche opzioni terapeutiche, tra cui i bisfosfonati (BPs) che, oltre all'azione antiosteoclastica, riducono i livelli di citochine proinfiammatorie (IL1, IL6 e TNFα). I BPs sono controindicati da scheda tecnica per filtrato glomerulare< 30 mg/ml e i dati di letteratura sulla loro efficacia e sicurezza in insufficienza renale cronica severa e nei pazienti dializzati sono scarsi.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di un uomo affetto da End-Stage Renal Disease (ESRD) in terapia dialitica soggetto a riacutizzazione di spondilite anchilosante (SA), trattato con neridronato (Ner) 50 mg in 250 cc di soluzione fisiologica 0.9% in infusione lenta a cadenza settimanale, previa supplementazione con calcio carbonato 1 g per os.
Risultati. Paziente maschio, 47 anni, affetto da SA HLAB27+, associata a rettocolite ulcerosa. In passato trattato con salazopirina 2 g/die e steroide a basso dosaggio cui, per incompleto controllo di malattia, nel 6/2006 veniva associato infliximab (350mg; 5 mg/kg) con beneficio. La terapia veniva interamente sospesa per remissione a 3/2009. Nel 2017 veniva posta diagnosi di glomerulonefrite membranosa atipica, trattato con boli steroidei e, dal 2018 con emodialisi a cadenza trisettimanale. Il paziente è attualmente in lista trapianto da circa 2 anni e mezzo. A 8/2021, in seguito a polmonite da Covid19, riferiva ripresa della dorsalgia a cadenza infiammatoria e rigidità mattutina di oltre 30 minuti per cui assumeva FANS e analgesici, sospesi per inefficacia.
Giungeva alla nostra attenzione a 10/2021, i dati di laboratorio e strumentali erano i seguenti: VES 59 mm, PCR 0.75 mg/dL, PTH 366 pg/mL (vn<88), nella norma ALP, calcemia, fosforemia, emocromo, funzione epatica; RMN del rachide e bacino: edema osseo dei somi di D6-D7-D8–D9, sindesmofiti lombari e fusione delle sacroiliache senza segni di attività. L'esame obiettivo mostrava un rachide molto dolente alla digitopressione sui somi dorsali, functio laesa del rachide lombare, manovre per le sacroiliache negative, distanza trago-muro 20 cm, VAS assiale 6.5/10, ASDASPCR 3.3.
Dopo discussione collegiale con il nefrologo, previa firma del consenso informato, il paziente veniva sottoposto a 4 infusioni di Ner 50 mg a cadenza settimanale. Dopo la II infusione sviluppava reazione di fase acuta, gestita con Metilprednisolone 4 mg x 3 gg con vantaggio. Il monitoraggio dei parametri di laboratorio relativi alla funzionalità renale e agli elettroliti non mostrava variazioni significative post-terapia infusiva.
A distanza di 30 giorni dall'ultima infusione il paziente riferiva completa risoluzione della sintomatologia dolorosa, VAS 0/10, la RMN mostrava netta riduzione dell'edema osseo a livello dei somi dorsali, BASDAI PCR 0.67.
Conclusioni. Il caso clinico dimostra l'efficacia e la sicurezza della terapia con Ner in SA, considerando un aggiustamento posologico necessario in ragione delle comorbidità che controindicavano terapia con bDMARDs.

QUANDO LA DIAGNOSI DI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE SEVERA DA LES COMPLICA LA GRAVIDANZA

PO:12:204

Gerardi M.C.[1], Ammirati E.[2], Baltaro F.[3], Benedetti S.[3], Corbella P.F.[3], D'Angelo L.[2], Di Cicco M.[1], Filippini D.[1], Garascia A.[2], Masciocco G.[2], Meroni M.G.[3], Mondino M.G.[4], Verduci E.[1], Epis O.M.[1]

[1]Reumatologia, ASST G.O.M. Niguarda, Milano; [2]Cardiologia 2 - Insufficienza Cardiaca e Trapianti, ASST G.O.M. Niguarda, Milano; [3]Ostetricia e Ginecologia, ASST G.O.M. Niguarda, Milano; [4]Anestesia e Rianimazione CardioToracoVascolare, ASST G.O.M. Niguarda, Milano

Scopo del Lavoro. Ci sono pochi dati sulla gestione della gravidanza in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) con ipertensione arteriosa polmonare (PAH), una condizione caratterizzata da elevata mortalità. Descriviamo il caso di una donna con severa disfunzione ventricolare destra (VD) secondaria a PAH esordita in gravidanza come prima manifestazione di LES.

Risultati. A febbraio 2022 una donna peruviana di 28 anni veniva trasferita presso la Cardiologia del nostro ospedale per scompenso cardiaco acuto in corso di gravidanza alla 14° settimana di gestazione (SG). Riferiva astenia, dispnea da sforzo e artralgie delle mani da giugno 2021. In anamnesi 1 morte endouterina, 1 aborto spontaneo <12°SG, 1 gravidanza esitata in parto vaginale a termine senza complicanze materno-neonatali. All'ingresso la paziente si presentava in labile compenso emodinamico. L'ecocardiogramma mostrava una severa dilatazione e ipocinesia del ventricolo destro (VD) con pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) stimata di 85mmHg e versamento pericardico e conservata funzione del ventricolo sinistro (VS). Una TC torace ed una scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria escludeva l'origine tromboembolica e il cateterismo cardiaco destro confermava una PAH pre-capillare. Il trattamento iniziale includeva supporto con inotropo, diuretico endovena, epoprostenerolo, e ossigenoterapia. Gli esami ematochimici mostravano ANA 1:2560, positività per anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP e anti-ku, C3 e C4 ridotti (Tab 1). Ai controlli ecocardiografici si assisteva a un progressivo incremento del versamento pericardico (max 25 mm). Si poneva diagnosi di LES con possibile overlap tipo Connettivite Mista e iniziava Metilprednisolone ev 500mg/die per 5 giorni, seguito da prednisone (PDN) 1 mg/kg/die, idrossiclorochina (HCQ) e sildenafil. Si osservava riduzione del versamento pericardico e comparsa di versamento pleurico sinistro e transitoria ipocinesia segmentaria del VS. La valutazione multidisciplinare cardiologi-ginecologi-anestesisti-reumatologi concludeva per una gravidanza ad altissimo rischio considerato la PAH severa condizionante insufficienza refrattaria del VD associata a nuova diagnosi di LES. La paziente, informata dei rischi legati alla situazione clinica, chiedeva interruzione terapeutica della gravidanza. Il travaglio abortivo veniva indotto a 18 SG con somministrazione di mifepristone e misoprostolo. Subito dopo si iniziava IVIg 0,4 gr/kg/die per 5 giorni e ciclofosfamide (CyC) ev 0,5g/m^2 in associazione a macitentan con progressivo miglioramento del quadro clinico. Proseguiva PDN, HCQ, sildenafil e macitentan 10 mg. A maggio 2022 (III infusione di CyC) la paziente presentava una stabilità del quadro clinico, con un miglioramento dei dati di PAPs e di funzione del VD.

Conclusioni. La gravidanza nelle pazienti con LES con PAH severa è ancora una condizione ad elevata mortalità materno-fetale. La difficile decisione dell'interruzione di gravidanza, la gestione polispecialistica integrata e l'avvio di multiple terapie hanno permesso la sopravvivenza della paziente.

Tabella 1. Esami ematochimici

ESAMI EMATOCHIMICI	febbraio 2022	marzo 2022	aprile 2022
Hb, g/dL	8.7	10.2	12.1
MCV, fL	91	93	90
Globuli bianchi, 10^9/L	10.11	7.42	9.35
Piastrine,10^9/L	188	457	305
Creatinina, mg/dL	0.43	0.4	0.6
AST, U/L (0-40)	36	31	18
ALT, U/L (3-45)	29	23	20
Esame urine	non sedimento attivo	-	-
LDH, U/L	242	-	184
Proteinuria 24 ore, g/24h	0.18	-	-
Pro-BNP, ng/L	6028	4000	3414
VES, mm/1 ora (2-20)	126	30	11
PCR, mg/dl (<0.5)	13.8	0.2	0.3
Procalcitonina, ng/mL	0.35	-	-
C3, mg/dL (90-180)	65	86	91
C4, mg/dL (10-40)	5.3	9	11
ANA, titolo(fluorescenza)	1:2560 (granulare)	-	-
Anti-dsDNA, UI/ml (<15, FEIA)	4	-	-
Anti-ENA screening, ratio (<0.7, FEIA)	positivi	-	-
anti-SS-A/Ro, U/mL (<10, FEIA)	>240	-	-
anti-SS-B/La, U/mL (<10, FEIA)	108	-	-
anti-RNP, U/mL (<10, FEIA)	>240	-	-
anti-sm, U/mL (<10, FEIA)	0.5	-	-
anti-Scl70, U/mL (<10, FEIA)	0.5	-	-
anti-Jo1, U/mL (<10, FEIA)	0.4	-	-
anti-CENP-B, U/mL (<10, FEIA)	0.5	-	-
LAC	assente	-	-
Anti-Beta2Glicoproteina IgG, U/mL (<7, FEIA)	1.6	-	-
Anti-Beta2Glicoproteina IgM, U/mL (<7, FEIA)	0.6	-	-
Anti-cardiolipina IgG, GPL (<10, FEIA)	2.1	-	-
Anti-cardiolipina IgM, MPL (<10, FEIA)	2	-	-
Ab-Ag associati alle Miositi	anti-Ku , anti-RO-52	-	-
Ab-Ag associati alle Sclerosi	anti-Ku , anti-RO-52	-	-
HIV-Ab	negativi	-	-

PRESENTAZIONE DI UN MYXOMA ATRIALE COME ARTRITE SIERONEGATIVA PO:12:205

Bonomi F., Orlandi M., Conforti M.L., Matucci Cerinic M., Guiducci S.
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione. Il mixoma atriale (AM) è un'eteroplasia rara, ma il più comune tumore cardiaco primario. La clinica d'esordio include l'embolia, l'ostruzione intracardiaca, manifestazioni costituzionali (febbre, artromialgie, fatigue).
Case report. Descriviamo il caso di una donna di 31 anni ricoverata presso il nostro reparto per accertamenti in lesioni cutanee simil vasculitiche agli arti inferiori e riacutizzazione di entesoartrite sieronegativa. Da circa un anno la paziente lamentava artralgie a carattere infiammatorio alle metatarsofalangee, caviglie, e tendiniti recidivanti a carico degli arti confermate da esami ecografici, responsive a terapia antinfiammatoria assunta a cicli. Successivamente, comparsa di lesioni purpuriche a livello plantare bilaterale e a carico delle dita dei piedi, trattate dal curante con terapia corticosteroidea per os con parziale beneficio. Venivano eseguiti accertamenti con rilievo di lieve incremento degli indici di flogosi (PCR 12, limite superiore di normalità (ULN) 10, VES 22, ULN 15), pannello anticorpale, fattore reumatoide, anti-CCP e criglobuline negativi, così come la sierologia per virus epatici. All'ecografia articolare si riscontrava fascite plantare bilaterale e versamento delle metatarsofalangee. Veniva posta diagnosi di early arthritis ed iniziata terapia con steroide a basse dosi e Metotrexate 7.5 mg/sett, senza miglioramento.
Il quadro si complicava con peggioramento delle lesioni purpuriche, comparsa di parestesie ai 4 arti e di dispnea per sforzi lievi con cardiopalmo. La paziente veniva ricoverata presso il reparto di Reumatologia dove eseguiva elettromiografia risultata nella norma, esami ematici che mostravano rialzo degli indici di flogosi (VES 52 (ULN 15), PCR 17 (ULN 5)), capillaroscopia nella norma, ENA e antifosfolipidi negativi e RX di mani, polsi, piedi e caviglie nella norma. Per la dispnea eseguiva ecocolordoppler cardiaco con riscontro di massa atriale sinistra, peduncolata, di diametro 4.2x2.3 mm, che impegnava gran parte dell'orifizio mitralico, compatibile con MA. La paziente veniva trasferita presso la cardiochirurgia per intervento di asportazione della massa. Successivamente all'intervento, si assisteva a completa risoluzione della sintomatologia articolare e cutanea con sospensione della terapia con Metotrexate e Urbason.
Discussione. Manifestazioni articolari sono possibili fenomeni paraneoplastici registrati in letteratura. Il MA è una neoplasia cardiaca rara che si associa alla secrezione di citochine infiammatorie (eg. IL-1, IL-6, TNF-a) che contribuiscono alla crescita del tumore e allo sviluppo di sintomi infiammatori, eg. febbricola, artralgie. Tali citochine sono state correlate in alcuni casi allo sviluppo di sintomi reumatologici come fenomeno di Raynaud o vasculite. Lesioni cutanee da embolizzazione della massa sono rilevate in più di 1/3 dei casi con sviluppo di lesioni purpuriche ricorrenti a livello palmo-plantare.
Conclusioni. Il caso clinico descritto risulta in linea con le manifestazioni possibili da MA riportate in letteratura e sottolinea l'importanza di escludere cause paraneoplastiche all'esordio di artriti anche in pazienti di giovane età.

SINDROME DI RAMSAY-HUNT IN UNA PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON RITUXIMAB

PO:12:206

Lucchetti R., La Marra F., Fenicchia M., De Carolis A., Tomaello M.C., Cioci A., Proia S., Sottosanti G., Iori A., Cipriani R.
UOC Medicina Interna, ASL Frosinone, Frosinone

Donna caucasica di 67 anni, affetta da AR dal 2001. Da circa due anni in terapia con rituximab con attuale beneficio (DAS28-VES 3.12), dopo fallimento terapeutico di farmaci anti-TNF. Per la comparsa di ipogammaglobulinemia secondaria, la paziente aveva effettuato terapia con immunoglobuline sottocute, continuando la terapia con rituximab (ultima infusione a Novembre 2021). A Marzo 2022 accedeva presso il PS per la comparsa di vertigini, vomito ed instabilità posturale da circa 4 giorni. Presentava, inoltre, eritema vescicolare a livello del padiglione auricolare sinistro. Gli esami ematochimici mostravano linfopenia (968/mmc), aumento delle α2-globuline (16%, proteine totali 7 g/dl), ipogammaglobulinemia (γ-globuline 9.1%), VES e PCR nella norma; il tampone molecolare per SARS-CoV-2 risultava negativo e la TC encefalo senza mdc, nella norma. Nel corso della degenza compariva paralisi periferica di IV grado del nervo facciale. Venivano quindi ripetute una TC encefalo al basale e dopo 24 ore che non mostravano eventi ischemici/emorragici acuti. L'esame audiometrico rilevava ipoacusia neurosensoriale bilaterale, maggiore a sinistra. Eseguiva pertanto RM encefalo con mdc che mostrava enhancement post-contrastografico a livello del pacchetto facio-stato-acustico sinistro, deponente per fenomeni flogistici. Nel sospetto di sindrome di Ramsay-Hunt, veniva effettuata sierologia per virus della varicella zoster (VZV-IgM 1.1-valori normali <0.80, VZV-IgG 23.5 - valori normali < 2.0), che confermava la riattivazione virale e, per lo studio dei fattori predisponenti, dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgM 27 mg/dl, IgG 608 mg/dl, IgA nella norma) e sottopopolazioni linfocitarie (deficit di linfociti B e T CD4+). Confermata la diagnosi, veniva iniziata terapia con aciclovir 800 mg 1 cp x 4 e prednisone 25 mg 1 cp/die, con graduale miglioramento clinico. La sindrome di Ramsay-Hunt è una rara patologia, causata dalla riattivazione acuta del VZV a livello del ganglio genicolato. La presentazione clinica include un rash vescicolare a livello di orecchio e mucosa orale, accompagnato da paralisi periferica acuta del nervo facciale. Nel 50% dei pazienti possono comparire sintomi neurologici legati al danno a livello del nervo vestibolococleare. Come noto, i pazienti affetti da AR hanno un rischio aumentato di contrarre l'infezione da VZV pari a 2-5 volte rispetto alla popolazione generale (Marra F et al. Open Forum Infect Dis.2020). Ben stabilito è inoltre il ruolo dell'immunità cellulo-mediata nel contenere la riattivazione virale. In letteratura sono descritti casi di sindrome di Ramsay-Hunt in pazienti con AR in terapia con infliximab, tocilizumab, tofacitinib (Nagayama et al.Case Rep Rheumatol.2014; Kobak S.Curr Drug Saf. 2021; Mimata et al.Int J Rheum Dis. 2013). Il rituximab (anti-CD20), interferendo con il cross talking tra linfociti B e linfociti T-CD4+, potrebbe determinare una condizione predisponente all'infezione, andando ad inficiare l'immunità cellulo-mediata oltre che quella umorale. Il ruolo del clinico è fondamentale per individuare precocemente la patologia e indirizzare il paziente al miglior iter diagnostico-terapeutico.

COESISTENZA DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE E MICOBATTERIOSI ATIPICA: DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE ED INSIDIE TERAPEUTICHE

PO:12:207

Dichiara J., Morandi V., Delvino P., Monti S., Codullo V., Rossi S., Manna E., Grignaschi S., Brandolino F., Montecucco C.
UOC Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. La granulomatosi con poliangioite (GPA) e le micobatteriosi atipiche (MA) possono condividere aspetti clinici, strumentali ed istopatologici, rendendo difficile la diagnostica differenziale. La loro coesistenza è raramente descritta in letteratura ed implica difficili scelte terapeutiche.
Materiali e Metodi. Descrizione di un caso di GPA associata a concomitante MA.
Risultati. Donna indiana di 43 anni. Esordio a luglio 2021 con naso a sella, otite cronica colesteatomatosa bilaterale e tumefazione parotidea destra con paralisi periferica del faciale Ad RMN evidenza di materiale amorfo ad orecchio medio bilateralmente, flogosi del ganglio genicolato sinistro e necrosi della parotide destra (istologicamente infiltrato plasmacellulare e istiocitario). A TC torace multipli addensamenti polmonari ai lobi inferiori con cavitazioni e raccolte ascessuali in sede paravertebrale destra (da D11 a L1). Agli esami ematochimici: PCR 4,43 mg/dl, VES 58 mm/h, positività C-ANCA in IFI con PR3 EIA borderline (2.6 U/ml). Effettuati esami ai fini di una diagnosi differenziale tra malattie granulomatose ed infezioni, incluse micobatteriosi e actinomicosi: biopsie e colturali della parotide; FBS con biopsia transbronchiale ed esami colturali su BAL; biopsia del corpo vertebrale di D12 (sede di iperdensità a TC addome). Al BAL isolamento di Aspergillus Niger e Klebsiella Pneumoniae ESBL, per cui effettuata terapia con ciproflxacina e isavuconazolo. Per peggioramento della sintomatologia ORL e progressione RMN delle lesioni, circondan-

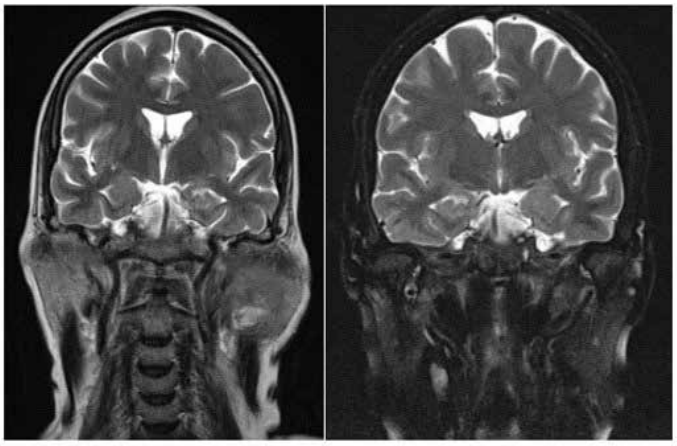


Figura 1: RM encefalo prima e dopo terapia steroidea e anti-MA

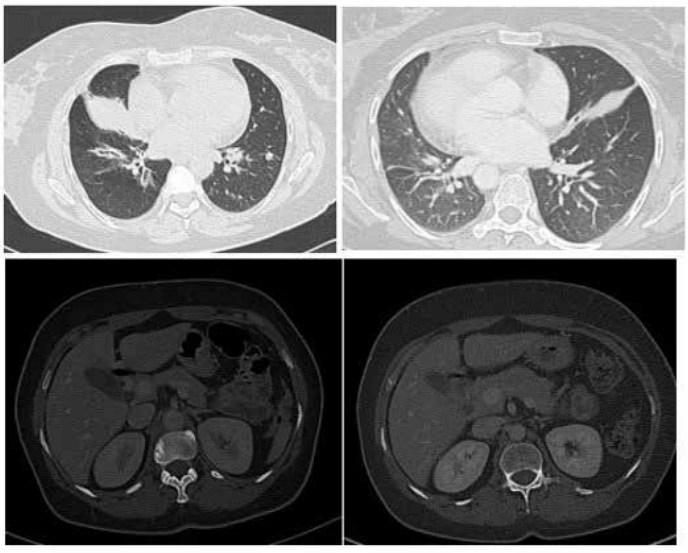


Figura 2: scansioni di TC total body prima e dopo terapia steroidea e anti-MA

Figura 3: naso a sella e segni di paralisi periferica del faciale

ti le porzioni extracraniche di carotidi e giugulari, nel sospetto di GPA, si avviava terapia con boli steroidei con beneficio sulla sintomatologia cranica, regressione dei reperti parotidei e polmonari, ma incremento del tessuto paravertebrale con compressione sull'aorta addominale. Tre settimane dopo si isolava su BAL Mycobacterium Avium multiresistente, con successivo avvio di terapia con claritromicina e rifabutina. In corso di tapering steroideo a 25 mg/die, peggioramento di otalgia, ipoacusia bilaterale e cefalea, incremento degli indici di flogosi e riscontro RMN di lesioni flogistiche del ganglio di Gasser, interessamento del V bilaterale e granuloma della radice del naso. Una TC addominale eseguita 3 mesi dopo l'avvio della terapia anti-micobatterica mostrava totale regressione del manicotto periaortico e perivertebrale.

Nel sospetto di GPA ad interessamento ORL in peggioramento dopo riduzione dello steroide, si introduceva terapia con metotressato 15 mg/settimana, con miglioramento della sintomatologia cranica e negativizzazione degli indici di flogosi.

Conclusioni. Il caso clinico mostra la difficile diagnosi differenziale tra le patologie granulomatose, data la potenziale positività degli ANCA nei processi infettivi e l'impatto negativo delle terapie immunosoppressive sui processi infettivi opportunistici. L'opposta risposta delle lesioni alla terapia eseguita ha permesso di distinguere gli interessamenti di natura vasculitica da quelli di origine infettiva. La severità del coinvolgimento ORL impone una scelta immunosoppressiva di secondo livello, limitata, tuttavia, dalla concomitante infezione.

UN CASO DI ALGODISTROFIA AD INSORGENZA POST V.I.T.T. (VACCINE-INDUCED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIA)

PO:12:208

Volpe P., Berardicurti O., Finucci A., Raspa A.C., Zicolella R., Gabini M.
UOC Reumatologia P.O. Spirito Santo, Pescara

Introduzione. L'algodistrofia (detta anche Complex Regional Pain Syndrome di tipo 1 - CRPS-1) è una patologia caratterizzata da interessamento algico invalidante, a insorgenza dopo un trauma anche di modesta entità, un'immobilizzazione prolungata, o altra problematica (ad esempio neoplastica o infartuale), a carico prevalentemente delle mani e dei piedi, a carattere continuo, urente, che risulta aggravato dal carico, associato ad edema, ad alterazioni cutanee e ad evidenza strumentale di osteoporosi loco-regionale.
La sindrome VITT (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) è un raro evento avverso, recentemente descritto dopo vaccinazione anti SARS COV 2 con vaccino a vettore adenovirale di tipo Vaxzevria.
Caso clinico. Paziente di 54 anni di sesso femminile, collaboratrice scolastica, effettuava vaccinazione anti SARS COV 2 con vaccino Vaxzevria a fine Marzo 2021.
A inizio Aprile 2021 veniva ricoverata presso il nostro nosocomio per insorgenza di «VITT» (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia), senza trombosi venosa centrale, complicata da necrosi parenchimale splenica e conseguente necessità di prolungato allettamento. La paziente veniva sottoposta a trattamento efficace con IVIG.
Giungeva alla nostra valutazione nel Luglio 2021, per insorgenza da Maggio di algie ingravescenti al piede destro, associate a tumefazione locale e a limitazione funzionale, in assenza di rialzo degli indici di flogosi, scarsamente responsive a terapia analgesica/antinfiammatoria; deambulazione possibile con ausilio.
Recava in visione Rx piede, che documentava «in corrispondenza del primo raggio e delle ossa medio-tarsiche disomogenea osteopenia con presenza di lacune circolari di riassorbimento osseo». Veniva richiesta RMN piede e caviglia dx, che segnalava «ampie aree di edema della spongiosa ossea della testa e del collo dell'astragalo, sull'apofisi calcaneare anteriore, sul cuboide, solo parzialmente dello scafoide e sul II-III cuneiforme, infine sulla base del II-III-IV-V MTF. Edema sottocutaneo perimalleolare». Veniva pertanto posta diagnosi di algodistrofia; si avviava la paziente a terapia con Neridronato ev secondo schema (100 mg ev/die ogni 3 giorni in infusione ev lenta, per un totale di 400 mg di neridronato). La paziente presentava miglioramento parziale delle algie con riduzione della tumefazione al piede dx. Al controllo RMN a 4 mesi risultava riduzione dell'edema intraspongioso, senza scomparsa dello stesso. La paziente veniva pertanto sottoposta a nuovo ciclo terapeutico infusionale con neridronato secondo schema precedente. Dopo ulteriori 3 mesi si rivalutava la paziente a controllo, con sostanziale miglioramento clinico, deambulazione autonoma e scomparsa dell'edema intraspongioso ad una successiva RMN di controllo.
Conclusioni. Abbiamo descritto un caso di algodistrofia insorta secondariamente a VITT (Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) dopo vaccinazione per SARS COV 2 con vaccino a vettore adenovirale Vaxzevria; nel caso specifico, oltre al prolungato allettamento, potrebbe essere ricercato un ruolo eziologico anche nella componente ischemica post-trombotica.

PO:13:209 – PO:13:229 SESSIONE POSTER 13

CASI DIFFICILI (2)

SPLENOMEGALIA, PANCITOPENIA, POLINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA, COMPONENTE MONOCLONALE, ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI E C-ANCA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA TOSSICITÀ DA PROPILTIOURACILE.

PO:13:209

Di Lernia M., Bottazzi F., Marazzi E., D'Onofrio B., Franchi G., Delvino P., Monti S., Montecucco C., Biglia A.
Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Scopo del Lavoro. Il propiltiouracile (PTU) è un farmaco antitiroideo che può associarsi ad un'ampia gamma di effetti collaterali come citopenie, splenomegalia, febbre, perdita di peso, artralgie, nonché indurre sindromi autoimmuni quali sindromi lupus-like, vasculiti cutanee/sistemiche con positività degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA).
Materiali e Metodi. Caso di donna caucasica di 52 anni giunta alla nostra attenzione dopo 18 mesi di terapia con PTU per morbo di Basedow. Nei 9 mesi precedenti presentava rialzo persistente di VES e PCR, febbre intermittente fino a 39°C, pancitopenia e displasia trilineare alla biopsia osteomidollare (BOM), splenomegalia massiva, un episodio di vasculite leucocitoclastica ad arti superiori, rash malare, fenomeno di Raynaud (FdR), calo ponderale di 27 kg. Ad autoimmunità: ANCA pattern citoplasmatico (c-ANCA) con anti-proteinasi3 (anti-PR3) 33 U/ml, ANA 1:320 citoplasmatico, anti-cardiolipina (aCL) IgM, anti-B2-glicoproteina (anti-β2GPI) IgM e lupus anti-coagulant (LAC).
Risultati. Presso altro centro nel sospetto di lupus eritematoso sistemico, la paziente veniva trattata con metilprednisolone 125 mg/die a scalare e mediante splenectomia con risoluzione delle citopenie e della febbre. Alla sospensione dello steroide ripresa della febbre, rialzo di VES (54 mm/h) e PCR (14 mg/dl) e comparsa di parestesie ed ipostenia agli arti inferiori, con compromissione della deambulazione, per cui accedeva al nostro reparto. L'esame obiettivo rivelava ipoestesia ai 4 arti, ipostenia agli arti inferiori, riflessi patellari ed achillei aboliti. Agli esami evidenza di neutropenia, lieve ipercalcemia e componente monoclonale (CM) sierica IgMkappa di nuovo riscontro. Si riconfermava l'autoimmunità già evidenziata. Venivano escluse infezioni da HIV, HBV, HCV, HSV, EBV, CMV, HZV, Parvovirus B19, Treponema pallidum, Toxoplasmosi, Brucella, Leishmania. Emo- ed urinocolture risultavano negative. Date la neuropatia, le alterazioni ematologiche, la CM, l'ipercalcemia, il FdR, la splenomegalia e tireopatia, nel sospetto di sindrome POEMS si dosava VEGF sierico che risultava elevato. La TC total body escludeva però lesioni osteosclerotiche/osteolitiche suggestive. Venivano escluse neoplasie ematologiche (ripetuta BOM, negative mutazioni di JAK2, calreticulina e MPL) e solide (mammografia, colonscopia, EGDS e 18-FDG PET-TC). L'elettromiografia rivelava polineuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori da danno assonale diffuso, come da mononeurite multipla.
Conclusioni. Nel sospetto di sindrome autoimmune indotta da farmaco (vasculite ANCA associata/sindrome lupus-like) si sospendeva il PTU con pronta risoluzione della febbre, negativizzazione degli indici di flogosi e lento miglioramento della neuropatia. Veniva quindi dimessa con terapia steroidea a scalare. A 8 mesi dalla dimissione la paziente presenta buone condizioni generali e ripristino del peso corporeo abituale. Persiste minima allodinia ai piedi con, tuttavia, risoluzione dei deficit stenici e ripresa della deambulazione. Il titolo degli anti-PR3 è diminuito (17 U/ml), mentre non sono più rilevabili aCL IgM, anti-β2GPI IgM e la CM sierica.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLE PATOLOGIE INFIAMMATORIE DELL'ORBITA

PO:13:210

Baccano G.[1], Visalli E.[1], Amato G.[1], Dal Bosco Y.[1], Foti R.[1], Gagliano C.[2], Privitera G.[3], Foti R.[1]
[1]UOSD Reumatologia P.O. San Marco AOU Policlinico Catania; [2]UOC Oculistica P.O. San Marco AOU Policlinico, Catania; [3]UOC Radiodiagnostica P.O. San Marco AOU Policlinico, Catania

Le patologie infiammatorie dell'orbita vengono distinte in forme primarie e secondarie. Le forme primarie comprendono l'infiammazione idiopatica ed il coinvolgimento dell'orbita in patologie sistemiche (tireopatie, vasculiti, sarcoidosi, connettiviti, malattia da IgG4, miosite a cellule giganti) mentre le secondarie includono infezioni, tumori, malformazioni congenite, traumi, malattia di Erdheim-Chester, istiocitosi X. L'approccio multidisciplinare tra oculista, reumatologo, radiologo, otorinolaringoiatra ed anatomopatologo è importante per definire il coinvolgimento delle strutture oculari, per la diagnosi differenziale ed il monitoraggio dell'efficacia terapeutica.
Presentiamo il caso clinico di una paziente di 42 anni che nel settembre 2017 riferiva rinosinusite mucopurulenta con aspetto granuleggiante settale e sinusale, otite media sub-acuta purulenta, positività c-ANCA, incremento indici di flogosi, TC torace negativa; formulata diagnosi di granulomatosi con poliangioite veniva trattata con steroidi ed azatioprina con beneficio.
A gennaio 2018 comparsa di dolore oculare, diplopia, proptosi e strabismo occhio sinistro; alla RM riscontro di opacamento dei seni mascellari, ipertrofia dei turbinati della mucosa nasale con obliterazione delle fosse ed enhancement seni paranasali. Nonostante la terapia steroidea si assisteva a peggioramento del quadro clinico con insorgenza di oftalmoplegia, grave ipovisus e midriasi fissa a sinistra. La RMN mostrava ispessimento ed edema dei muscoli retto inferiore e mediale con impegno dell'apice orbitario e compressione del nervo ottico. Agli esami ematici ANCA PR3 61 UI/ml, VES 46 mm/h, PCR 7.1 mg/dl, IgG4 68 mg/dL. All'esame istologico riscontro di tessuto necrotico flogistico con componente granulomatosa e gigantocellulare e numerose plasmacellule la maggioranza delle quali IgG4 immunoreattive. La HRTC evidenziava una formazione solida nel LID, piccoli noduli al polmone destro ed aree a vetro smerigliato. Riscontro a livello della porzione pre-istmica dell'arco aortico di immagine lineare ipodensa di probabile natura infiammatoria.
Veniva confermata diagnosi di granulomatosi con poliangioite e sospetta overlap con malattia da IgG4; veniva intrapresa terapia con ciclofosfamide 15 mg/kg (2 boli a giugno 2018) e da luglio 2018 con Rituximab 1 gr (in atto praticato). A novembre 2020 la RM mostrava riduzione del corpo adiposo dell'orbita sinistra con retrazione del globo oculare e del tessuto granulomatoso, quadro invariato all'ultimo controllo di novembre 2021.
Questo caso potrebbe confermare la possibile presenza di overlap fra vasculiti ANCA associate e malattia da IgG4.

COMPLESSO CASO DI DERMATOMIOSITE ANTI-TIF1 GAMMA IN OVERLAP A VASCULITE DEI GROSSI VASI

PO:13:211

D'Alessandro F., Mosca M., Talarico R., Elefante E., Tani C., Ferro F., Mazzantini M., Cazzato M., Maffi M., De Mattia G., Fattorini F., Valevich A., La Rocca G., Moretti M., Cigolini C., Laurino E.
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del Lavoro. La dermatomiosite è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge cute e apparato muscolare. Colpisce più frequentemente gli adulti di età compresa tra 50-60 prediligendo il sesso femminile. Inoltre, comporta un aumentato rischio di malignità che varia dal 5,5 al 42%.
In particolare, la positività anti-TIF1-γ aumenta di circa nove volte il rischio che vi possa essere un tumore maligno nei tre anni precedenti e seguenti alla diagnosi. Lo scopo del lavoro è di illustrare un caso di difficile gestione diagnostico-terapeutica di dermatomiosite anti-TIF1-y in overlap con vasculite dei grossi vasi.
Materiali e Metodi. Donna di 79 anni, trasferita presso il nostro reparto per disfagia ingravescente, marcata ipotonia muscolare, rash cutaneo a livello periorbitale, toracico e presenza di papule di gottron sulle mani.
Agli esami rialzo delle CPK e degli indici di flogosi, associati a pancitopenia e positività ad alto titolo di anti-TIF1-y, PL12 e Ro52.
Al fine di escludere una sindrome paraneoplastica veniva eseguita colonscopia, con asportazione di 2 polipi con displasia di I grado. La biopsia osteomidollare, eseguita per indagare l'origine della pancitopenia, escludeva mielofibrosi. Per persistenza dell'astenia, della pancitopenia e per negatività degli ulteriori esami strumentali (TC torace e addome, gastroscopia e RM encefalo) si richiedeva PET, mostrante patologico aumento della captazione del radiofarmaco a livello del tratto ascendente-arco dell'aorta toracica e di entrambe le succlavie (scala semiquantitativa di Meller et al grado 3). Veniva posta diagnosi di dermatomiosite in overlap con vasculite dei grossi vasi ed impostata terapia glucocorticoidea ad alte dosi in bolo associata a immunoglobuline e ciclofosfamide endovenosa.
Conclusioni. Il caso clinico descritto è quello di un'anziana signora in cui si è posta diagnosi di dermatomiosite anti-TIF1 gamma con contestuale vasculite dei grossi vasi. Il nostro rappresenta il primo caso descritto di dermatomiosite in overlap a vasculite dei grossi vasi, poiché in letteratura non sono riportati casi simili. La scelta terapeutica è stata inizialmente limitata dal quadro ematologico, che, in considerazione dei reperti della BOM e della presenza di vasculite attiva, è stato successivamente interpretato come espressione di una marcata attività infiammatoria sistemica.
Data la severità del quadro clinico e l'assenza di dati clinici in letteratura, è stata presa la decisione di somministrare una terapia di associazione con boli di glucocorticoide, immunoglobuline e ciclofosfamide endovenosa, al fine di un miglior controllo dell'attività di malattia.

UN CASO DI POLICONDRITE RICORRENTE ASSOCIATA A PANCOLITE

PO:13:212

Goegan F.[1], Pettiti G.[1], Serale F.[1], Gollé G.[2], Bracco C.[2], Melchio R.[2], Romeo N.[1]
[1]SSD Reumatologia A.O. S. Croce e Carle, Cuneo; [2]SC Medicina Interna A.O.S. Croce e Carle, Cuneo

Scopo del Lavoro. La policondrite ricorrente (PR) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da episodi ricorrenti di infiammazione dei tessuti cartilaginei e ricchi di proteoglicani, con progressiva deformazione anatomica e compromissione funzionale. I criteri classificativi sono esposti in Tabella I. La diagnosi di PR è spesso ritardata a causa della sua natura pleomorfa e dei sintomi non specifici. In caso di resistenza alla terapia con steroidi e immunosoppressori di prima linea, si possono utilizzare farmaci biologici, in particolare anti-TNF, con risultati molto variabili (1).
Materiali e Metodi. Presentiamo il caso di un uomo di 76 anni inizialmente ricoverato per febbre, artrite di mani e polsi, anemizzazione, eritema cutaneo e sclerite, proteina-C reattiva (PCR) 152 mg/L, trattato con terapia antibiotica e poi dimesso a domicilio con diagnosi di stato settico. A due mesi nuovo ricovero per peggioramento dell'anemia e comparsa di condrite biauricolare: PCR e velocità di eritrosedimentazione (VES) elevate, procalcitonina, esami colturali e sierologici negativi per infezione; ANA positivo a medio titolo, p-ANCA atipici, fattore reumatoide e anti-CCP negativi. Eseguita biopsia auricolare con istologico compatibile con la diagnosi di policondrite. Impostata terapia con prednisone 50mg/die. A due settimane dalla dimissione (prednisone 37.5 mg/die) importante diarrea mucosa. Alla colonscopia pancolite: ricerca di Citomegalovirus su biopsia colica negativa e reperto non patognomonico per malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI). Peggioramento clinico: ricomparsa di poliartrite alle mani e alle ginocchia, febbre e diarrea ingravescente (20-30 scariche/die), con striature ematiche e scadimento delle condizioni generali. Ripetuta colonscopia, con reperto istomorfologico di colite attiva focale con lesioni attribuibili a vasculite dei piccoli vasi. Considerato il quadro sistemico e la necessità di una rapida risposta antinfiammatoria, è stato collegialmente deciso (gastroenterologi e reumatologi) di avviare infliximab (IFX) 5 mg/kg ev.
Risultati. Già nei giorni successivi alla prima somministrazione di IFX si è osservato netto miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, con risoluzione sia della diarrea che dell'artrite e netta riduzione degli indici di flogosi.
Conclusione. L'associazione tra la PR e le MICI è descritta raramente, in particolare è più frequente con la malattia di Chron (2). In questo caso di PR associata a pancolite, l'esame istologico colonscopico non è invece caratteristico di MICI ed è presente il dato di sospetta vasculite, rendendo l'associazione nel complesso piuttosto atipica. Le manifestazioni intestinali sono comparse successivamente agli altri sintomi peculiari della PR, in assenza di altre cause, anche infettive, e non hanno risposto in modo adeguato a terapia steroidea ad alte dosi, mentre hanno avuto un'ottima risposta dopo avvio di IFX.

BIBLIOGRAFIA

1. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. Kemta Lekpa, et al. Semin Arthritis Rheum 2012.
2. Co-existence of relapsing polychondritis and Crohn disease treated successfully with infliximab. Hye-In Jung, et al. Univ J Med 2021.

Autore, anno	Criteri proposti
Mc Adam et al., 1976	Almeno tre caratteristiche cliniche tra: condrite auricolare, poliartrite infiammatoria non erosiva, condrite nasale, infiammazione oculare, condrite delle vie respiratorie, danno audiovestibolare; conferma istologica non richiesta
Damiani and Levine, 1979	Almeno una delle sei caratteristiche cliniche suggerite da Mc Adam et al., con conferma istologica *oppure* due delle sei caratteristiche cliniche suggerite da Mc Adam et al., con risposta positiva alla somministrazione di corticosteroidi o dapsone
Michet et al., 1986	Infiammazione confermata in due delle tre cartilagini tra auricolare, nasale o laringotracheale *oppure* infiammazione comprovata in una delle cartilagini sopra elencate più altri due criteri minori tra perdita dell'udito, infiammazione oculare, disfunzione vestibolare, artrite sieronegativa

Tabella 1 Criteri diagnostici per policondrite ricorrente

ARTRITE REATTIVA DA ISTILLAZIONE VESCICALE DI BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) CON ESPRESSIVITÀ SISTEMICA SPICCATA: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:13:213

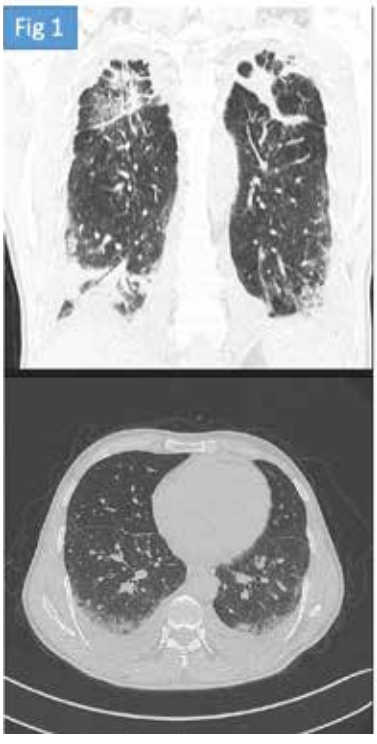
Bezzi A. [1], **Focherini M.C.** [1], **Mascella F.** [1], **Boschi A.** [2], **Biagetti C.** [2]
[1]*Medicina Interna e Reumatologia, Rimini;* [2]*Malattie Infettive, Rimini*

Scopo del Lavoro. Descrizione di un caso di artrite reattiva secondaria ad instillazione vescicale del Bacillus Calmette-Guerin (BCG) per il trattamento di tumore vescicale. Revisione della letteratura.
Materiali e Metodi. Paziente di 73 anni ricoverata per comparsa di sintomatologia caratterizzata da febbre elevata, reazione eritematosa cutanea diffusa al tronco e al dorso, congiuntivite bilaterale e oligoartrite con localizzazione alle ginocchia e tibiotarsica destra. La sintomatologia artritica esordiva dopo circa 10 giorni dal completamento di ciclo di instillazione di BCG (6 instillazioni), persistente la febbre che non aveva risposto a due linee di terapia antibiotica.
Il caso clinico è stato confrontato con i casi descritti in letteratura; è stata condotta una ricerca della letteratura scientifica consultando il motore di Ricerca PubMed e utilizzando le seguenti parole chiave: "Reactive Arthritis (all fields)"; "Bacillus Calmette-Guerin (all fields)"; "intravesical BCG (all fields)"Si è fatto inoltre riferimento alle indicazioni sulla gestione degli eventi avversi riportata nella Scheda tecnica del Farmaco e all'Alert di AIFA del 28 febbraio 2020.
Risultati. Il quadro clinico di presentazione iperacuto manifestatosi con febbre, reazione eritematosa cutanea diffusa, congiuntivite bilaterale associata ad oligoartrite, elevazione delle transaminasi ha richiesto un esteso studio clinico per verificare una severa reazione sistemica e/o eventuale disseminazione del BCG.
Gli accertamenti condotti durante la degenza hanno permesso di escludere queste ipotesi mostrando in sintesi i reperti di seguito descritti: Leucocitosi neutrofila con spiccata elevazione degli indici di flogosi (PCR 314 mg/dl) lieve elevazione delle transaminasi (ALT 48 UI/L poi regredite durante la degenza); Colturale artrocentesi ginocchia: negativo germi comuni e BK; Emocolture e Urincoltura: negativi, Tac torace e addome: negativa per linfoadenopatie o patologie organospecifiche, non segni di disseminazione da BCG. Cistoscopia con prelievo bioptico vescicale e colturale (negativo per BK).
La terapia stabilita di concerto con l'infettivologo è stata steroidea sistemica ed infiltrativa combinata con triplice per micobatteri, quest'ultima sospesa all'arrivo dei colturali e dell'andamento clinico della paziente.
Conclusioni. L'artrite reattiva è una complicanza rara dell'instillazione vescicale da BCG con incidenza riportata dal 0,5-2%; la terapia comunemente utilizzata prevede assunzione di steroidi e FANS e il decorso è solitamente benigno. Quando lo stato flogistico è severo come nel caso presentato si deve seguire un iter diagnostico tempestivo per escludere la evoluzione verso forme infiammatorie sistemiche severe e/o la diffusione bacillifera. La sensibilità delle colture per micobatteri e dei test sierologici è limitata. In una rewiew di 282 casi di infezione da BCG la sensibilità delle metodiche di indagine non superara il 41% dei casi.
Il trattamento di queste forme iperacute non può prescindere dall'impiego di corticosteroidi e da una valutazione infettivologica che può indicare un trattamento antimicobatterico protratto.

SCLERODERMA RENAL CRISIS SINE SCLERODERMA? PO:13:214

Gioia C., Izzo R., Rossi E., Accapezzato D., Pignatelli P.
Sapienza Università di Roma

Aim of Study. Scleroderma Renal Crisis (SRC) is a rare, potentially life-threatening complication that affects 2–15% of patients with systemic sclerosis (SSc). SRC typically presents in patients with early, rapidly progressive, diffuse cutaneous SSc within the first 3-5 years after the onset of a non-Raynaud sign or symptom. Predictive factors for SRC include anti-RNA polymerase III antibodies, diffuse cutaneous disease, tendon friction rubs, and arthritis; glucocorticoid treatment is a risk factor for SRC.
We report the case of a 43-year-old man with an acute onset of malignant arterial hypertension and rise of in serum creatinine levels.
Methods. A Romanian man, with history of potus and arterial hypertension with hypertrophic cardiomyopathy, presented at the age of 43 with a rapid increase in blood pressure (200/120 mmHg) and serum creatinine values (from 2.2 to 6.7 mg/dl; eGFR 9 ml/min/1.73 m2), in the absence of other signs and symptoms. His physical examination revealed only puffy fingers, with no story of Raynaud phenomena, digital ulcers, and skin sclerosis. Proteinuria, but not active sediment, was detected at urine analysis; 24-hour proteinuria was about 750 mg/24 h. Secondary hypertension causes (pheochromocytoma, renal artery stenosis, hyperaldosteronism, hypercortisolism, etc…) were excluded. First autoimmunity detection showed p-ANCA positivity. HRCT (ground glass thickening in posterior basal region of the lower lobes; parenchymal consolidation with bilateral apical calcifications) (Fig. 1) and renal biopsy were performed. This exam showed global sclerosis of some glomeruli, mesangial and endocapillary hypercellularity without crescents, marked neutrophilic granulocyte inflammatory infiltrate in the interstitium, thickening of the media and neutrophilic infiltration of small calibre vessels with fibrinoid necrosis. Diagnosis of microscopic polyangiitis was made e glucocorticoid treatment started. Legs oedema, renal function worsening and neck infection lead to glucocorticoid discontinuation. Haemodialysis was started and a second autoimmunity analysis was performed, with ENA screening and anti Scl-70 positivity (>670 U/mL) detection. Capillaroscopy did not show microhaemorrhages, mega capillaries but only slight irregularity of the capillary loops (Fig.2). A SRC was suspected, so ramipril was started with optimisation of blood pressure value, but haemodialysis was continued due to impaired renal function.
Results. Scleroderma Renal Crisis usually complicates patients dc-SSc within the first years of the disease. In this case differential diagnosis was difficult for mild symptoms and signs of SSc (absence of Raynaud phenomena, no diagnostic alterations on capillaroscopy) and for overlapping with renal vasculitis for some clinical, serological, and histological characteristics.
Conclusions. SRC is a rare SSc complication; even rare but not to be excluded as onset manifestation of SSc, especially in young male patients. Even difficult SRC should be differentiated from ANCA-positive, rapidly progressive glomerulonephritis, as treatment regimens and patient management are different.



LESIONI PETECCHIALI SU BASE CARENZIALE: UNO STRANO CASO DI SCORBUTO.

PO:13:215

Marangoni A., Rizzo M., Massara A., Govoni M.
Università degli Studi di Ferrara

Introduzione. La diagnosi differenziale delle lesioni petecchiali rappresenta una sfida per il reumatologo nel sospetto di vasculite. Presentiamo un caso di particolare interesse per l'attenzione che pone su una connettivopatia ad etiologia carenziale e non immunologica: lo scorbuto, malattia potenzialmente fatale con presentazione clinica variabile. Il deficit di acido ascorbico è infatti implicato nella sintesi del collagene. I sintomi più frequenti comprendono astenia, artralgie, ematomi spontanei e gengivorragia.
Caso clinico. Una donna di 56 anni giungeva alla nostra attenzione per lombalgia, artralgie e tumefazione delle caviglie. In anamnesi: psoriasi cutanea, sindrome ansioso-depressiva, poliallergie. Inizialmente inquadrata come artropatia psoriasica, alle visite successive comparivano lesioni cutanee discromiche infiltrate alle caviglie, una chiazza iperpigmentata alla coscia destra (biopticata: istologico compatibile con paniculite ad impronta granulomatosa e depositi emosiderinici dermo-ipodermici), inizialmente responsiva a ciclo steroideo; coesistevano petecchie agli arti inferiori. Al cavo orale presentava tumefazioni gengivali, sanguinanti, risultate epulidi vascolari all'istologico. Per lombalgia ingravescente condizionante allettamento della paziente si disponeva ricovero. All'ingresso presentava petecchie, ipotrofia muscolare e voluminoso ematoma sottocutaneo alla gamba sinistra. Agli esami ematici si riscontrava anemia normocromica e normocitica necessitante emotrasfusione, ipoalbuminemia, deficit di zinco e rialzo della PCR. Negativa la ricerca di ANCA, crioglobuline, anomalie coagulative, sierologie virali; complemento non consumato. All'RX rachide crolli vertebrali multipli dorso-lombari. Dall'anamnesi emergeva una condotta alimentare restrittiva,

Fig. Dall'alto, da sinistra a destra: Lesioni petecchiali ed epulidi, completa risoluzione del quadro dopo 3 mesi di terapia reintegrativa

totalmente priva di frutta e verdura per riferite allergie alimentari. Data la clinica suggestiva per malattia carenziale è stata iniziata "ex adjuvantibus" terapia reintegrativa con Vitamina C 1000mg/die con pronta regressione delle lesioni gengivali e petecchiali. Per problemi tecnico-organizzativi non è stato possibile dosare la Vitamina C sierica, ma a una revisione della letteratura l'istologia risultava compatibile con un quadro di scorbuto. A 3 mesi dalla dimissione il quadro cutaneo si è completamente risolto e la paziente ha ripreso a deambulare autonomamente.

Conclusioni. Il caso in questione è esemplificativo di come una buona raccolta anamnestica sia cruciale per la risoluzione di casi di difficile interpretazione o talora fuorvianti. Nei pazienti con gittate purpurico/petecchiali, escluse le cause più frequenti di competenza reumatologica (es. vasculiti) e coagulopatie, l'anamnesi deve esplorare anche possibili stati carenziali come nel caso descritto: la dieta anomala della paziente ha permesso di sospettare la diagnosi di scorbuto che il miglioramento clinico ha permesso di confermare. Lesioni cutanee simil-panniculitiche sono riportate come una possibile presentazione atipica dello scorbuto. La carenza di acido ascorbico è una malattia dimenticata, ma in ripresa a causa del ricorso sempre più diffuso a condotte restrittive alimentari, spesso autoprescritte.

RISOLVERE LA SFIDA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA: UN APPROCCIO CENTRATO SUL PAZIENTE

PO:13:216

Castelnovo L.[1], Pioltelli P.E.[3], Mariani C.[4], Acquati M.[3], Monti G.[2]
[1]ASST Ovest Milanese, Legnano; [2]ASST Valle Olona, Saronno; [3]ASST Monza, Monza; [4]ATS Insubria, Saronno

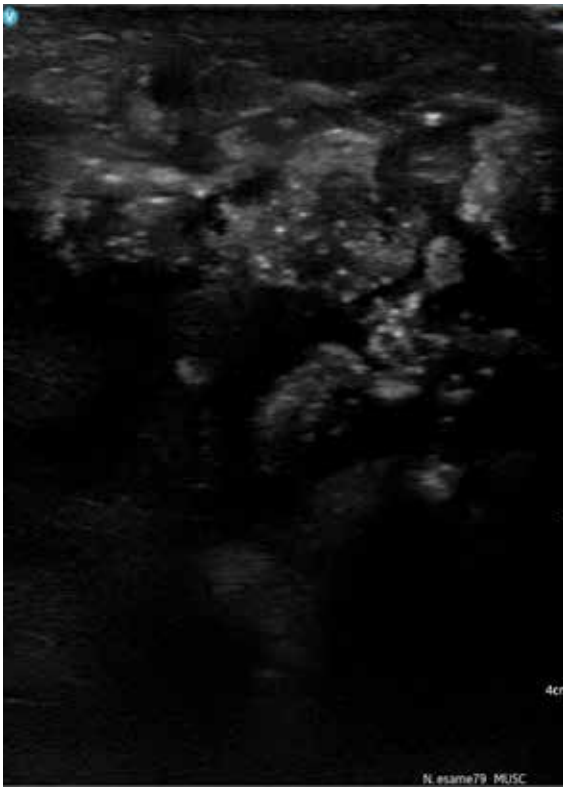
Introduzione. Arrivare ad una diagnosi e terapia concordata e valida di un problema clinico è importante sia per il paziente che per il Medico, ma le variabili nella pratica generale sono così ampie e la probabilità a priori che ogni malattia sia presente è così piccola che questo processo spesso assume i caratteri di una vera e propria sfida.
Caso clinico. Descriviamo il caso di un paziente di 75 anni che negli anni '90 contraeva una infezione da HCV complicata da una severa sindrome crioglobulinemica. Dopo tentativi terapeutici inefficaci, nel 2011 veniva trattato con successo con triplice terapia: PEG-interferone, ribavirina e boceprevir, con eradicazione virale e risoluzione delle manifestazioni vasculitiche. Era presente allora una psoriasi lieve. Dopo un prolungato periodo di benessere assoluto, nel novembre 2020 subiva un lungo ricovero per polmonite interstiziale da COVID19 con necessità di ventilazione non invasiva e terapia steroidea ad alto dosaggio, a seguito della quale compariva un diabete metasteroideo. Dopo prima vaccinazione antiCOVID9, al follow up si documentava la comparsa di linfoadenopatie multiple e lesioni polmonari, epatiche, tiroidee, cerebrali e surrenaliche compatibili con secondarismi da melanoma a sede occulta. Si avviava quindi a trattamento con farmaci antiBRAF ed antiMEK (dabrafenib + trametinib) con ottima risposta oncologica, ma transitoria comparsa di eritema nodoso alle gambe con artropatia satellite, responsivi a terapia steroidea a medio dosaggio (PND 12,5 mg/die a scalre in circa 2 mesi). La combinazione terapeutica dabrafenib/trametinib causava però iperpiressia peristente (effetto collaterale tipico) per cui, nonostante la risposta al trattamento si rendeva necessaria la riduzione quindi la sospensione del trattamento stesso e la sostituzione con encorafenib + binimetinib. Dopo circa 2 mesi ricomparivano minime lesioni psoriasiche ed artrite di mani e polsi, ginocchio dx e tibiotarsica dx con componente polimialgica (rigidità dolorosa dei cingoli scapolare e pelvico), incremento degli indici di flogosi e quadro ecografico di entesite infiammatoria e tendinopatia compatibile con artropatia psoriasica. Riprendeva quindi terapia steroidea (PDN 30 mg/die a scalare) e, per iniziale assenza di risposta clinica, COXIB e methotrexate 12,5mg/settimana con progressivo miglioramento clinico e persistenza ottimale della risposta oncologica.
Conclusioni. La complessa storia clinica reumatologica del paziente (sindrome crioglobulinemica, eritema nodoso, polimialgia reumatica, artrite psoriasica) è intrigante ed è stata valutata da più specialisti. L'associazione con MTX non ha dato interferenze negative con antiBRAF ed antiMEK; anzi è segnalato in letteratura che MTX sembrerebbe risensibilizzare ad encorafenib i melanomi divenuti refrattari. Ciò mostra come nei casi complessi, per arrivare al successo, sia fondamentale l'approccio multidisciplinare, al fine di poter sfruttare al meglio conoscenze e competenze di ogni Specialista e metterle a disposizione del paziente difficile.

UN RARO CASO DI TUBERCOLOSI CUTANEA IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:13:217

Milone A.[1], Irace R.[1], Ciancio A.[1], Patrone M.[1], Padula S.[2], Cuomo G.[1], Ciccia F.[1]
[1]U.O. Di Reumatologia, Dipartimento Di Medicina di Precisione, Università Degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]ASL, Napoli

Scopo del Lavoro. I pazienti affetti da artrite reumatoide presentano un rischio più elevato di sviluppare infezioni a causa dell'attività di malattia, delle comorbidità e delle terapie effettuate con corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biotecnologici (anti-TNF).
Materiali e Metodi. Giunge alla nostra attenzione nel mese di Aprile donna di 47 anni affetta da artrite reumatoide, con recente comparsa di una vistosa tumefazione a carico del dorso del piede sinistro. La diagnosi veniva posta circa 15 anni fa, sulla base di poliartrite bilaterale e simmetrica di mani, polsi e gomiti associata a positività del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-peptidi citrullinati. La paziente era stata sottoposta a terapia con steroidi a basse dosi fin dall'esordio della malattia (ancora in corso quando giunge alla nostra attenzione), idrossiclorochina, metotressato (interrotto per inefficacia) e certolizumab pegol (ant-TNF con profilo di sicurezza maggiore per chi vuole intraprendere una gravidanza).
La paziente, circa due mesi prima di giungere alla nostra attenzione, sospendeva la sua terapia biologica per la comparsa di linfoadenomegalia ascellare e cervicale. Successivamente compariva una vistosa tumefazione in regione dorsale del piede sinistro; la lesione si presentava di consistenza semi-dura e di colorito violaceo, non dolente, di dimensioni di 6 cm di diametro, parzialmente fistolizzata, con fuoriuscita di materiale lattescente/sieroematico. La paziente non riferiva presenza di ulteriori segni e/o sintomi sistemici. All'esame obiettivo erano presenti epatomegalia, linfoadenomegalie ascellari e latero-cervicali subcentrimetriche, nessuna articolazione dolente e/o tumefatta. Gli esami ematochimici mostravano linfopenia, negatività del test Quantiferon; veniva praticato tampone della ferita con esame colturale negativo. All'ecografia muscolo tendinea si evidenziava un'area iperecogena a margini irregolari inglobante i tendini del comparto anteriore della caviglia e l'articolazione tibiotalare e talo-navicolare; alla risonanza magnetica veniva refertata una estesa alterazione di tipo litico a carico dello scheletro del mesopiede, presenza di tessuto disomogeneo inglobante lo scafoide, la articolazione astragalo-calcaneare e tibio astragalica.
Risultati. Si eseguiva biopsia incisionale della lesione per l'esecuzione di esame colturale di germi comuni e miceti, esame microscopico diretto, PCR e colturale per BK, esame istologico. Si evidenziavano i seguenti risultati: l'esame microscopico per bacilli alcool-acido resistenti (colorazione di Ziehl-Neelsen) mostrava esito positivo per M. Tubercolosis complex; l'esame istologico descriveva materiale necrotico fibrinoide con infiltrato linfoistiocitario. La paziente riceveva diagnosi di tubercolosi cutanea ed iniziava terapia antibiotica.
Conclusioni. La tubercolosi cutanea secondaria è una evenienza rara che può manifestarsi in pazienti affetti da artrite reumatoide in terapia con corticosteroidi e anti-TNF; Il trattamento cronico con glucocorticoidi può determinare una falsa negatività del Quantiferon-tb gold in tutte le fasce di età, e non esclude quindi la diagnosi di tubercolosi.



POLIANGIOITE MICROSCOPICA E VASCULITE DA IGA: UN CASO CLINICO. PO:13:219

Cavalli S.[1], Suardi I.[1], Carrea G.[1], Rindone A.[1], Argolini L.M.[2], Murgo A.[2], Gerosa M.[1], Moroni G.L.[3], Caporali R.[1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]UOC di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [3]Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Humanitas, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano

Introduzione. La diagnosi differenziali delle vasculiti dei piccoli vasi (LVV), nonostante il supporto di esami di laboratorio e istologici, rappresenta spesso una sfida per il clinico.
Case report. Descriviamo il caso di una paziente di 61 anni, di origini filippine, che esordiva a ottobre 20 con febbre, porpora agli arti inferiori e sindrome nefritica (IPA, ematuria, creatinina 4.3 mg/dl). Agli esami emergeva positività per anti-MPO (3205 U.A./ml); alla biopsia renale era descritta necrosi capillare focale e segmentaria con aspetti di proliferazione extracapillare e diffusi depositi mesangiali di IgA (+) e C3 (+). Veniva posta diagnosi di nefropatia da IgA (IgA-N) e a vasculite ANCA-associata e la paziente riceveva 3 boli di steroide e rituximab (RTX, 1 gr x 2 a 0 e 15 giorni). A febbraio 2021 la paziente giungeva alla nostra attenzione per riacutizzazione di malattia con poliartrite, porpora ed interstiziopatia polmonare, associati a sedimento urinario attivo: si richiedevano ricerca degli ANCA (positiva) e biopsia cutanea, che mostrava vasculite leucocitoclastica ma assenza di depositi di IgA. Si poneva diagnosi di poliangioite microscopica e si somministravano ulteriori 3 boli di steroide, con remissione di malattia. Seguivano II ciclo di RTX (a 7 mesi dal precedente) e, III ciclo con dosaggio di mantenimento (500 mg x 2 a 0 e 15 giorni a 6 mesi dal precedente). Dopo 2 mesi, in seguito ad infezione paucisintomatica da SARS-CoV2, si assisteva a relapse renale (creatinina 3.21 mg/dL), per cui, dopo 3 boli di steroide, si stabiliva di introdurre Ciclofosfamide 75 mg die per os.
Discussione. Le LVV hanno una clinica in gran parte sovrapponibile tra loro; pertanto, la loro diagnosi differenziale rappresenta spesso una sfida. Nonostante i quadri clinici e le caratteristiche istologiche delle glomerulonefriti (GN) ANCA associate e da IgA siano ben differenziate, in letteratura si ritrovano alcuni casi, paragonabili al nostro, di GN con istologia compatibile con IgA-N e associata positività per anti-MPO o anti-PR3 (con o senza vasculite sistemica). Nonostante sia complesso trarre conclusioni per l'esiguo numero di casi descritti, la risposta alle terapie in caso di tale overlap sembra differente rispetto a quella dimostrata nelle due entità cliniche indipendenti. In particolare, nei quadri di IgA-N con caratteristiche necrotizzanti e/o semilune, i casi con ANCA positività sembrano rispondere meglio alle terapie immunosoppressive rispetto ai negativi. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per corroborare questo dato e definire se tali conclusioni possano essere estese a tutte le varianti istologiche di IgA-N.
Conclusioni. Il caso proposto conferma i casi riportati in letteratura secondo cui, anche in presenza di lesioni istologiche compatibili con nefropatia da IgA, è utile la ricerca degli anticorpi anti-MPO e anti-PR3 per un migliore approccio diagnostico e terapeutico. Non è ancora chiaro come questo dato possa impattare sull'outcome, sebbene la positività per gli ANCA potrebbe rappresentare un fattore prognostico positivo di risposta alle terapie.

PEGGIORAMENTO DELLE CONDIZIONI CLINICHE DI UN PAZIENTE IRANIANO CON PROBABILE DEFICIT DI DOCK8, SOTTOPOSTO A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT) DA DONATORE FAMILIARE, COMPLICATO IN MALATTIA DEL TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE (GVHD)

PO:13:220

Ridolfi I., Teocchi M., Brussino L.
Università degli Studi di Torino - AO Mauriziano Umberto I, Torino

Scopo del Lavoro. La mutazione di DOCK8 è associata alla Sindrome Autosomica Recessiva da Iper IgE (AR-HIES o Sindrome di Job). Tale patologia è estremamente rara ed è caratterizzata da elevati livelli di IgE sieriche, ascessi polmonari e cutanei ricorrenti da Staphylococcus aureus, ipereosinofilia, suscettibilità ad infezioni virali, alterazioni del sistema nervoso centrale, difetti delle cellule T ed elevata mortalità.
Metodi. A.R. è un uomo iraniano di 29 anni in follow-up presso il nostro centro: sulla base dell'anamnesi, segni e sintomi clinici e dei risultati di laboratorio suggestivi (in assenza di conferma attraverso analisi genetica) è stata stabilità l'ipotesi diagnostica di AR-HIES. I dati sono stati acquisiti dalla cartella clinica.
Risultati. Nell'infanzia il paziente ha presentato infezioni cutanee, meningiti gravi, infezioni da Herpes Zoster Virus e due polmoniti con ospedalizzazione. Successivamente sono stati diagnosticati tumori a cellule basali (cute peri-orale e dorso del naso) e uno a cellule squamose (scrotale).
All'età di 20 anni A.R. è stato sottoposto a HSCT da donatore familiare: la remissione delle manifestazioni cliniche è durata 16 mesi, fino al riscontro di un'eruzione lichenoide associata a GVHD, trattata con 4 infusioni di immunoglobuline endovena. Attualmente il paziente presenta asma, onicomicosi, congiuntiviti ricorrenti, ulcere al labbro inferiore, gengiviti, xeroftalmia e xerostomia; la spirometria mostra un'ostruzione respiratoria grave ed iperinflazione alveolare, con una lieve riduzione della DLCO. All'HRTC sono evidenti bronchiectasie.
I valori dei linfociti e delle cellule B-switched-memory risultano normali, i linfociti T CD8 elevati, le cellule B-transizionali ridotte (0.6%), le cellule B-marginali ridotte (1.6%) ed i valori di IgE elevati (1156 UI/mL).
Conclusioni. La combinazione di una GVHD cronica ed un HSCT parzialmente risolutivo ha determinato una situazione clinica unica; la conferma diagnostica genetica è in corso. Attualmente A.R. necessita di uno screening continuativo per il rischio di infezioni ricorrenti, neoplasie e malattie autoimmuni associate, tuttavia sarà necessaria una strategia terapeutica risolutiva.

FASCITE EOSINOFILA ASSOCIATA AD IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE ED INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: CASE REPORT

PO:13:221

Grimaldi A., Costanza D., Muratore M., Quarta L., Ricciardi M.R., Quarta E.
U.O.Reumatologia P.O. V.Fazzi, Lecce

Scopo del Lavoro. Descrivere il percorso diagnostico/terapeutico in un caso di fascite eosinofila (EF), evidenziando l'insolita associazione con manifestazioni polmonari.
Background. La EF è una rara malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da alterazioni cutanee simil-sclerodermiche, eosinofilia periferica, iper-globulinemia ed elevata VES; l'assenza di fenomeno di Raynaud e sclerodattilia la distingue dalla sclerosi sistemica. Tipico reperto istologico è l'infiltrato flogistico cronico della fascia profonda con linfociti, istiociti e talora eosinofili; clinicamente, è patognomonico il segno di Groove, consistente in depressioni lineari lungo il decorso di vene superficiali nelle regioni distali degli arti; non vi è generalmente impegno di organi interni.
Caso clinico. Donna di 63 anni, giunta nel 2018 per l'esordio ingravescente, mesi prima, di tumefazione dolorosa simmetrica, poi evoluta in marcata sclerosi, a livello di arti, tronco ed addome, con importante limitazione funzionale; assente il Raynaud.
Nell'obiettività si evidenziava indurimento legnoso degli arti, particolarmente di avambracci e gambe, con riscontro del segno di Groove; nelle sedi prossimali, l'aspetto era di una sclerosi anch'essa lignea a buccia d'arancia; mammelle ed addome erano tesi e di consistenza dura; risparmiati mani, piedi e volto.
Tra gli esami, marcato aumento indici di flogosi, eosinofilia periferica (WBC 9000/mm³, E 10%), assenza ANA.
La RM arti inferiori evidenziava ispessimento con enhancement contrastografico, bilateralmente, dei piani fasciali adiacenti al gran trocantere e ai muscoli glutei e dei piani fasciali posteriori di gamba, inoltre marcato ispessimento dei setti connettivali del cellulare adiposo sottocutaneo di coscia/gamba.
Nella HRCT torace, ispessimento interstiziale perilobulare bilaterale prevalentemente mantellare; reperti funzionali da lieve deficit restrittivo.
La biopsia, malgrado specifica richiesta, non è stata purtroppo condotta sino alla fascia;è stata comunque formulata diagnosi di EF, secondo i criteri diagnostici.
La paziente è stata sottoposta a terapia steroidea ad alte dosi; per la scarsa risposta clinica, è stato introdotto, a distanza di 3 settimane, metotrexato (MTX)-20 mg/settimana, da cui ha riportato iniziale beneficio, divenuto, nel prosieguo, sempre più evidente; attualmente, a distanza di~3 anni, in cui la dose di MTX è stata gradualmente ridotta sino a 7,5 mg/10 giorni, si è pervenuti alla regressione quasi completa del quadro.
Nel followup, la paziente ha manifestato dispnea per sforzi di grado modesto e le indagini cardiologiche, culminate nel cateterismo cardiaco dx, hanno portato al riscontro di ipertensione arteriosa polmonare precapillare, per cui è in terapia con macitentan-riociguat-selexipag.
Stabili, nel monitoraggio, i dati respiratori.
Conclusioni. Il caso presentato si è caratterizzato per la coesistenza di massiva ed estesa EF con ipertensione arteriosa polmonare ed interstiziopatia polmonare: eccezionale impegno d'organo nell'ambito della connettivite o semplice associazione?
Altro aspetto caratterizzante è la nettissima risposta del quadro nella sua entità al trattamento con MTX, che ha consentito alla paziente il recupero di una normale qualità di vita.

MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE IN DUE CASI DI AIG PLURIREFRATTARIE

PO:13:222

D'Alessandro F., Laurino E., Cazzato M., Mosca M.
Università di Pisa

Introduzione. L'artrite idiopatica giovanile (AIG) non è una singola malattia ma una diagnosi che si applica a tutte le forme di artrite cronica di origine sconosciuta, la cui diagnosi è di esclusione, che iniziano prima dei 16 anni e persistono per più di 6 settimane. Nonostante oggi vi sia una miglior gestione terapeutica della malattia, la percentuale di pazienti che raggiungono la remissione a lungo termine non supera il 50%. Nel complesso, ciò significa che una elevata percentuale di pazienti necessiterà di follow-up reumatologico dopo l'adolescenza. Lo scopo del lavoro è illustrare la similarità nell'evoluzione di due casi di AIG plurirefrattarie.
Primo caso clinico. Donna di 58 anni, ricoverata presso la nostra UO per anemizzazione severa, con pregressa diagnosi di AIG, uveiti recidivanti, alvo irregolare e ripetuti fallimenti terapeutici. In considerazione del riscontro di positività HLAB27 e del sospetto di malattia cronica intestinale, si eseguiva colonscopia che evidenziava substenosi di natura infiammatoria con aree di erosioni ed ulcerazioni. Si poneva diagnosi di enteroartrite HLAB27+ e si introduceva terapia con adalimumab, con successiva remissione clinica e laboratoristica.
Secondo caso clinico. Donna di 57 anni, con diagnosi di AIG, accedeva presso il nostro reparto per anemizzazione severa, alvo stitico e ripetuti fallimenti terapeutici dopo la perdita di efficacia dell'infliximab. Al fine di determinare la causa dell'anemia veniva eseguita EGDS con riscontro di esofagite di grado B. A causa del persistente incremento degli indici di flogosi e decadimento generale il quadro veniva approfondito con PET che mostrava accumulo del radiofarmaco a livello del sigma, con calprotectina fecale fortemente positiva (negativa nell'anno precedente). Si dimetteva, pertanto, la paziente, programmando ecografia mirata delle anse intestinali e successiva valutazione gastroenterologica, al fine di reintrodurre terapia immunosoppressiva.
Conclusioni. I due casi clinici descritti sono quelli di due donne valutate nel sospetto di malattia cronica intestinale per alvo irregolare e anemizzazione, entrambe con pregressa diagnosi di AIG e ripetuti fallimenti terapeutici. Gli esami strumentali hanno permesso di rilevare l'infiammazione del tratto intestinale, indirizzando verso la diagnosi di enteroartrite e ottimizzando la terapia immunosoppressiva. Come riportato in letteratura ed anche nella nostra esperienza, i pazienti con AIG difficilmente raggiungono la remissione e necessitano di stretto follow up anche in età adulta: pertanto, deve essere garantito un adeguato percorso di transizione fra pediatra e reumatologo.

VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA POST-VACCINICA IN PAZIENTE CON GAMMOPATIA MONOCLONALE A CATENE LEGGERE K

PO:13:223

Angelelli C., Molinaro F., Rampolli F., Inglese M., D'Agruma A., De Cata A.
Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

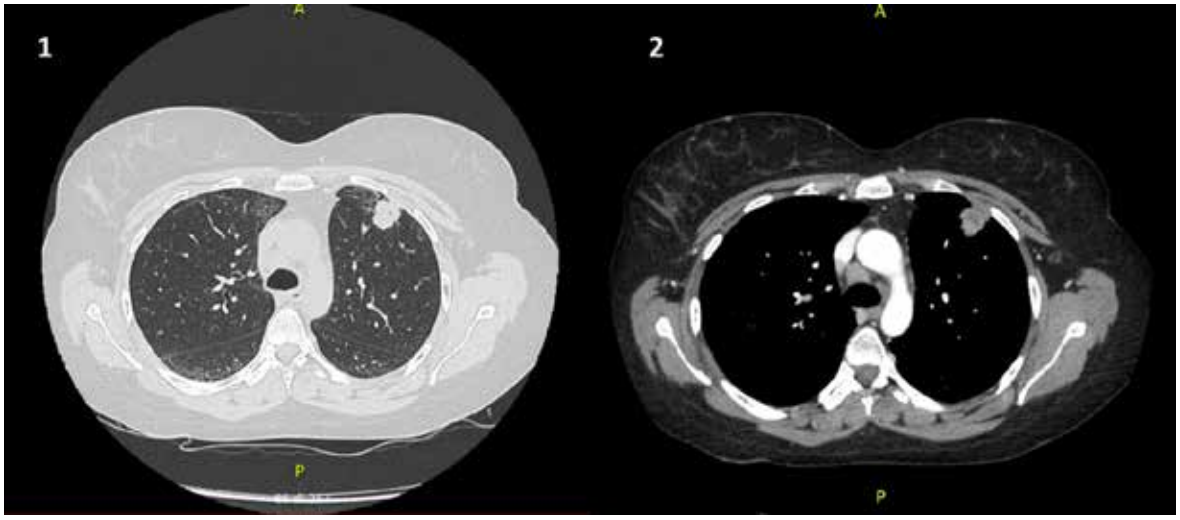
Scopo. L'immunogenicità del vaccino anti-SARS COV2 è stata valutata in pazienti con crioglobulinemia mista (MC) in un recente studio osservazionale multicentrico che ha analizzato il rischio di flare in pazienti con MC correlata a Epatite C (HCV), a Linfoma non Hodgkin (LNH) e MC essenziale (EMC).
Da tale studio è emerso che i flare sono più frequenti in pazienti con EMC (3 di 8, 37%) rispetto a quelli con HCV-MC o MC-NHL (p=0.023) e sono caratterizzati da lesioni purpuriche che persistono per 1-2 settimane talora associate a neuropatia periferica. Descriviamo il caso di un paziente con gammopatia monoclonale cronica a catene leggere K che ha presentato vasculite crioglobulinemica dopo iniezione di prima e seconda dose di vaccino BioNTech anti-SARS COV2.
Caso clinico. Uomo di 62 anni. In anamnesi: pregressa infezione da SAR-COV 2 a novembre 2020 complicata da polmonite interstiziale e insufficienza respiratoria acuta che ha necessitato di cure intensive, scompenso cardiaco congestizio in cardiopatia dilatativa con severa disfunzione diastolica, gammopatia monoclonale in follow-up ematologico. A dicembre 2021 presentava la comparsa di lesioni purpuriche diffuse agli arti inferiori insorte dopo due settimane dall'iniezione di vaccino BioNTech. Il paziente riferiva episodio analogo dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Gli esami ematochimici mostravano: flogosi assente, ANA, ENA negativi, Fattore Reumatoide 168 UI/ml, crioglobuline 1%, anti-HCV negativo, HBcAg positivo con HBV-DNA negativo, riduzione di C3 e C4. La sierologia per SARS-COV 2 evidenziava: RBD IgG >2080 BAU/ml, anti spike 1 e 2 rispettivamente >3520 BAU/mL e 76 U/ml, anti N IgG 122 BAU/ml. Durante la degenza il paziente veniva sottoposto a terapia con glucocorticoidi (GCC) e.v. (metilprednisolone 40 mg/die) con lento miglioramento delle lesioni cutanee. Veniva dimesso con diagnosi di vasculite criobulinemica (CV) e indicazione a décalage di GCC fino alla sospensione alla completa risoluzione del quadro, avvenuta dopo circa tre mesi. A maggio 2022 il paziente presentava riaccensione delle lesioni cutanee in assenza di sintomi prodromici, stavolta meno evidenti e localizzate anche su tronco. Si somministravano nuovamente GCC ad alto dosaggio e nel sospetto di malattia linfoproliferativa, il paziente eseguiva biopsia osteomidollare che concludeva per linfoma a cellule B.
Conclusioni. Le raccomandazioni provvisorie per la vaccinazione per SARS-COV 2 nei pazienti con CV raccomandano maggiore attenzione nei pazienti con vasculite severa. Il tasso complessivo di riacutizzazione post-vaccinazione osservato in pazienti con MC è simile a quello riportato in altre malattie reumatiche. Il rischio di riattivazione dovuto alla vaccinazione è considerato meno rilevante rispetto a quello associato all'infezione di SARS COV 2 e inoltre, come nel caso del nostro paziente, i flare si manifestano con lesioni cutanee che si risolvono spontaneamente in poche settimane.

NEOFORMAZIONE POLMONARE IN PAZIENTE AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA: IL RASOIO DI OCCAM DEL GRANULOMA POLMONARE

PO:13:225

Cincinelli G.[1], Cavalli S.[1], Minniti A.[2], Caporali R.[1], Del Papa N.[2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche Pediatriche e dell'Adulto, Università degli Studi di Milano; [2]Scleroderma Clinic, Divisione di Reumatologia Clinica, ASST G. Pini - CTO, Milano

Scopo dello Studio. I pazienti affetti da sclerodermia (SSc) presentano un aumentato rischio di sviluppare neoplasie rispetto alla popolazione generale. In particolare, la neoplasia polmonare sembra essere una delle più – se non la più frequente in questa popolazione.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di un riscontro di nodulo polmonare in una paziente affetta da SSc.
Risultati. Donna di 37 anni affetta da dcSSc anti-Scl70+, diagnosticata nel 2004. La malattia è caratterizzata da impegno cutaneo e vascolare severo con interstiziopatia polmonare ed è stata trattata inizialmente con Iloprost, bosentan, cardioaspirina, metotrexato e steroide a basso dosaggio. Da settembre 2019, per la progressione della malattia cutanea e polmonare, è stata sottoposta a due cicli di rituximab. Nel luglio 2021, per comparsa di ischemia critica al II raggio mano destra, veniva posta indicazione a intervento di lipofilling alle mani. Ad una TC torace con mdc pre-operatoria si riscontrava una lesione solida submantellare al lobo superiore sinistro, a contorni irregolari, con tessuto periferico riccamente vascolarizzato e porzioni centrali colliquate (Figura 1). Eseguiva PET-TB con patologico accumulo di radiofarmaco in corrispondenza della lesione polmonare e a carico dei linfonodi mediastinici, ed EBUS-TBNA linfonodale, che escludeva la presenza di cellule tumorali, esame colturale negativo per batteri, funghi e micobatteri. Sulla base del riscontro istologico di linfoadenite granulomatosa, veniva posto il sospetto di malattia granulomatosa polmonare (possibile sarcoidosi). Durante il follow-up pneumologico, per l'accrescimento dimensionale della lesione, veniva eseguita biopsia TC-guidata della lesione con esito istologico di carcinoma spinocellulare, per cui la paziente è stata sottoposta a segmentectomia al lobo superiore sinistro con linfadenectomia ilo-mediastinica.
Discussione: In base alla letteratura, il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) di neoplasia polmonare in corso di SSc varia da 4.2 a 5.9. Oltre alla presenza di anticorpi anti-Scl70, una malattia di lunga durata e un'età precoce alla diagnosi, l'interstiziopatia polmonare costituisce un importante fattore di rischio legato a meccanismi patogenetici comuni di danno epiteliale ripetuto e aumentata proliferazione fibroblastica. Non solo la SSc sembra favorire lo sviluppo di neoplasie, ma la relazione tra le due condizioni è valida anche nella direzione opposta. Infatti, meccanismi di autoimmunità tumore-relati sono proposti come elemento patogenetico nella cosiddetta "SSc paraneoplastica". Infine, l'immunosoppressione indotta da rituximab, oltre a favorire l'insorgenza di infezioni polmonari da patogeni atipici, come micobatteri e funghi, ed in casi eccezionali reazioni granulomatose simil-sarcoidosi, potrebbe favorire meccanismi tumorali di immuno-evasione, sebbene il rischio di sviluppo di neoplasie in corso di terapia con anti-CD20 sia stato ridimensionato in pazienti affetti da artrite reumatoide.
Conclusioni. Il riscontro di un nodulo polmonare in corso di SSc impone una diagnostica differenziale accurata sia in senso neoplastico che infettivo.



INFEZIONE DA BRUCELLA: RARO MIMICKER DELLA VASCULITE DA IgA

PO:13:226

Milanesi A. [1], **Bartoletti A.** [1], **Sorace D.** [1], **Bogliolo L.** [2], **Montecucco C.** [2], **Monti S.** [1]
[1]Università degli Studi di Pavia; [2]IRCCS San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Descrivere tramite un case report quanto la diagnosi differenziale tra malattie reumatologiche e infettive sia da sempre una sfida: un'anamnesi accurata e un work-up volto ad escludere infezioni, anche rare, sono fondamentali prima di impostare una terapia immunosoppressiva potenzialmente dannosa per il paziente.
Materiale e Metodi. O.B. è un giovane allevatore di animali di grossa taglia originario dell'Albania che, nell'arco di un mese, sviluppa febbre, sudorazioni notturne, dispnea, addominalgie, diarrea e vomito seguiti dalla comparsa di porpora agli arti inferiori e artrite di caviglia bilaterale.
Risultati. Gli esami ematochimici mostrano una lieve pancitopenia, un rialzo della PCR(2,48mg/dl) e delle IgA(576 mg/dL). La biopsia cutanea mostra una vasculite leucocitoclastica e all'immunofluorescenza diretta si conferma una debole positività per IgA, IgM e fibrinogeno sui vasi del derma superficiale. L'esame urine evidenzia ematuria e proteinuria non nefrosica, mentre la creatinina è nei limiti. Una TC addome mostra una splenomegalia con multiple lesioni spleniche e numerosi linfonodi di aspetto reattivo, mentre alla TC torace si evidenziano numerosi sfumati micronoduli polmonari sospetti per lesioni infettive/vasculitiche.
Durante la degenza sono state escluse altre patologie infettive (tra cui borrelia, tubercolosi, bartonella, rickettsia). Dalle emocolture effettuate durante picco febbrile veniva isolata Brucella Melitensis. Veniva quindi impostata una terapia antibiotica con doxiciclina e rifampicina per sei settimane con progressiva risoluzione della febbre, della porpora e scomparsa degli ascessi splenici.
Conclusioni. La Brucellosi è una delle zoonosi più frequenti nel Mediterraneo (1, 2). Solitamente si manifesta con sintomi sistemici, artralgie ed epato-splenomegalia (2), ma fino a un terzo dei casi può presentarsi con sintomi neurologici, muscolo-scheletrici, genito-urinari, ematologici o cardiaci, comportando una prognosi più sfavorevole (3). L'interessamento cutaneo è invece osservato nell'1-14% dei pazienti (4), in genere come papule purpuriche-eritematose o con lesioni simil-eritema nodoso (2). La diagnosi di questa infezione può risultare complessa per la varietà delle sue manifestazioni cliniche che possono essere misinterpretate come sintomi di una malattia reumatologica. Le malattie infettive devono sempre essere considerate nel work up di un paziente con sospetta vasculite, specialmente prima dell'avvio di una terapia immunosoppressiva che potrebbe invece aggravare l'infezione.

BIBLIOGRAFIA

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, V Tsianos E. The new global map of human brucellosis. The Lancet infectious diseases. 2006; 6(2): 91-99.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2007; 7(12): 775-786. doi:10.1016/S1473-3099(07)70286-4
3. Yilmaz M, Arslan F, Başkan O, Mert A. Splenic abscess due to brucellosis: a case report and a review of the literature.Int J Infect Dis. 2014; 20: 68-70. doi:10.1016/j.ijid.2013.11.010
4. Dean AS, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6(12): e1929. doi:10.1371/journal.pntd.0001929

Figure 1 A) porpora non palpabile associata ad edema di caviglia; B) TC addome con evidenza di lesione splenica

REUMATOLOGIA VS RADIOLOGIA: UN CASO DI "SINDROME DA OVERLAP EPATITE AUTOIMMUNE-COLANGITE BILIARE PRIMITIVA" PO:13:227

D'Agruma A., Angelelli C., Rampolli F., Molinaro F., Inglese M., De Cata A.
Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

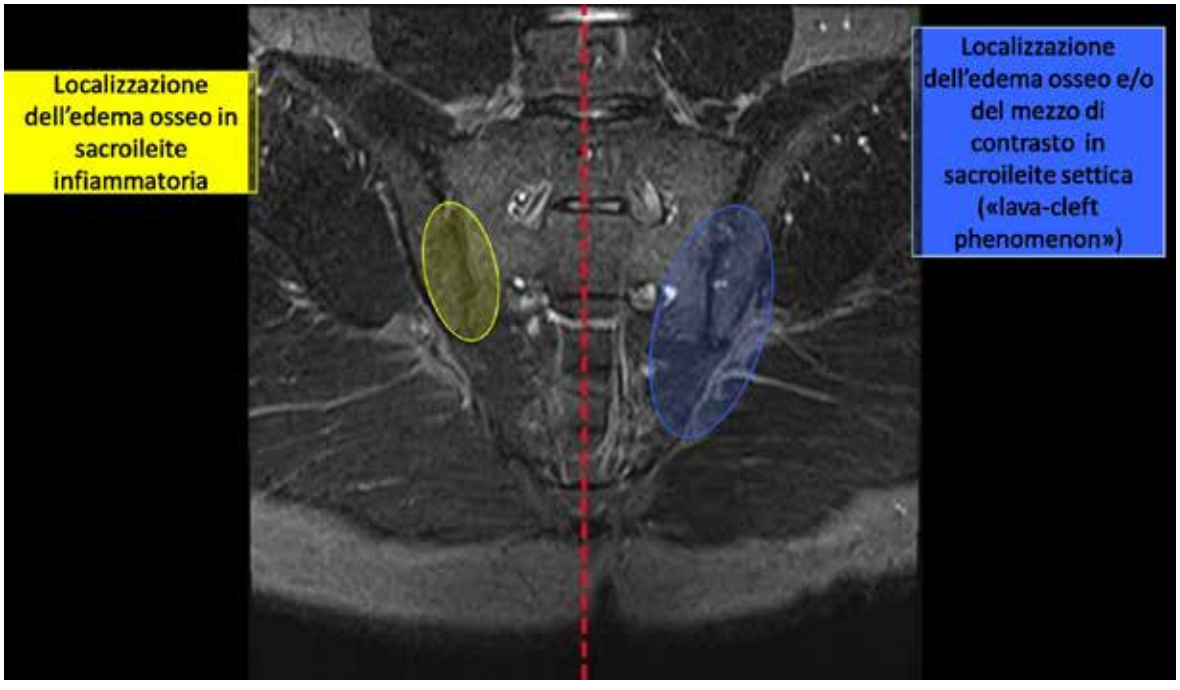
Scopo. L'epatite autoimmune (AHI) può associarsi a numerose altre condizioni in particolare a colangite biliare primitiva (CBP) e colangite sclerosante primitiva (CSP) ma anche a epatiti indotte da farmaci, alcoliche e non alcoliche (NASH) o virali. Tutte queste condizioni costituiscono delle vere e proprie sfide terapeutiche e diagnostiche. La colangite biliare primitiva (CBP) si presenta di solito associata a minima attività di epatite lobulare e dell'interfaccia, tuttavia è stato stimato che circa l'8-10% dei pazienti presentano caratteristiche tipiche di epatite autoimmune (AHI). Questa forma è definita "sindrome da overlap AHI-PBC"
Descriviamo un caso clinico di sindrome/variante da overlap AHI-CBP esordito con caratteri di epatite autoimmune.
Caso clinico. Paziente di 61 anni, casalinga. In anamnesi obesità di primo grado, ipertensione arteriosa. Si ricoverava a febbraio 2022 per rialzo di AST 1560 UI e ALT 1349 UI e bilirubina 12.1 mg/dl, diretta 7.2 mg/dl, con GGT e fosfatasi alcalina (PLA) nella norma. L'elettroforesi proteica evidenziava marcata ipergammaglobulinemia (41%). Eseguiva risonanza magnetica dell'addome che mostrava "fegato aumentato di dimensioni, a segnale ed enhancement disomogenei, con aspetto stirato delle strutture vascolari venose, scarso delle vene sovraepatiche". Il radiologo consigliava angio-TC nel sospetto di Sindrome di Budd-Chiari, che veniva poi esclusa dato il quadro TC sostanzialmente nella norma. Durante la degenza si acquisivano esami riguardanti l'autoimmunità che evidenziavano positività ANA e ASMA ad alto titolo e IgG elevate 3540 mg/dl, AMA ed ENA negativi. Veniva avviata terapia con glucocorticoidi (GCC) ovvero metilpredisolone 40 mg e.v. per cui si riscontrava immediato miglioramento degli indici di citolisi con un graduale peggioramento degli indici di colestasi (GGT 299 UI/l e PLA 300 UI/l). La paziente veniva sottoposta a biopsia epatica che confermava il quadro di epatite dell'interfaccia, associato ad interessamento dei dotti biliari con anomalie sia di forma sia di numero; si concludeva per "epatite cronica attiva ad impronta colangiopatica". Si dimetteva la paziente a domicilio con indicazione a prosecuzione di terapia con GCC e acido ursodesossicolico in attesa di risultato di prelievo genetico per valutare deficit di tiopurinametiltransferasi al fine di impostare terapia con azatioprina.
Conclusioni. La patogenesi di tali forme da overlap risulta essere ancora poco conosciuta. Alcuni studi suggeriscono che le caratteristiche di AHI si sviluppano in pazienti con una suscettibilità genetica legata a HLA DR3 o DR4. L'epatite si presenta di solito in maniera simultanea o successiva alla colangite e nella maggior parte dei casi è possibile definire la patologia dominante che più frequentemente è la CBP. Nel nostro caso la paziente ha presentato dapprima un quadro di epatite autoimmune con successivo peggioramento degli indici di colestasi per cui si è resa necessaria esecuzione di biopsia del fegato, che è uno strumento indispensabile sia per la diagnosi sia per le scelte terapeutiche.

CASO CLINICO DI SACROILEITE SETTICA E SPONDILOARTRITE COMPARSA DOPO VACCINAZIONE ANTI-SARS-COV2 IN UN PAZIENTE DI 21 ANNI – NON È TUTTO ORO CIÒ CHE LUCCICA

PO:13:229

Germinario S.[1], Cincinelli G. [1], Biggioggero M. [2], Favalli E.G. [1], Caporali R. [1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche Pediatriche e dell'Adulto, Milano; [2]UOC Reumatologia Clinica, ASST G. Pini - CTO, Milano

Scopo dello Studio. L'infezione dell'articolazione sacro-iliaca (SI) è una rara presentazione di artrite settica. La presenza di sintomi sfumati può mimare una sacroileite infiammatoria in corso di spondiloartrite, specialmente in soggetti ad alto rischio.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di un uomo di 21 anni, studente, fumatore, giunto alla nostra attenzione a marzo 2022 per una storia di lombalgia acuta con sciatica mozza destra insorta a ottobre 2020 dopo trauma diretto in regione lombare, inizialmente interpretata presso altro centro come sacroileite infiammatoria. Per il riscontro di un'impregnazione dei tessuti molli peri-articolari alla risonanza magnetica (RMN) con mezzo di contrasto (figura 1), il paziente veniva sottoposto a biopsia con riscontro di sacroiletie settica da Micrococcus luteus multisensibile e veniva impostata terapia con levofloxacina con beneficio completo. Ad agosto 2021, il giorno successivo alla prima dose di vaccino a mRNA anti-SarsCoV2, comparivano lombalgia e glutalgia sinistra acute con rigidità al risveglio prolungata e beneficio parziale dall'assunzione di FANS. Negava interessamento articolare periferico, storia personale o familiare di psoriasi, dattilite o uveite, non clinica suggestiva per patologia infiammatoria cronica intestinale, non febbre o sintomi correlabili a eventi infettivi antecedenti. All'obiettività solo una positività ai test di provocazione del dolore alla SI destra. Gli esami ematici risultavano nella norma, con presenza dell'allele HLA-B27. Alla RMN di controllo edema dell'osso subcorticale su entrambi i versanti articolari della SI destra senza interessamento dei tessuti molli para-articolari. Veniva posta diagnosi di sacroileite destra in spondiloartrite assiale HLA-B27+ e avviato il paziente a terapia biologica con anti-TNFα.
Risultati. L'infezione dell'articolazione SI è una rara presentazione di artrite settica sostenuta principalmente da S. aureus, P. aeruginosa ed enterococchi, di cui rappresenta circa l'1% dei casi. Età pediatrica, una recente gravidanza, abuso di sostanze per via endovenosa, infezioni contigue o sistemiche rappresentano i principali fattori predisponenti. Il microrganismo isolato nel nostro paziente è un commensale della cute, associato ad un solo caso di artrite settica riportato in letteratura. La risonanza magnetica, attraverso il riconoscimento di una localizzazione suggestiva dell'edema osseo e dell'enhancement al mezzo di contrasto (il cosiddetto "lava-cleft sign"), ha permesso la giusta interpretazione diagnostica discriminando tra una subdola sacroileite settica e una sacroileite puramente infiammatoria. Sottolineiamo, inoltre, la stretta correlazione temporale tra l'esordio di sacroileite infiammatoria e la vaccinazione anti-Sars-CoV2, un'evenienza descritta in letteratura che rappresenta una minoranza tra le manifestazioni muscoloscheletriche post-vaccino.
Conclusioni. Questo caso presenta inconsuete manifestazioni di sacroileite settica post-traumatica e un coinvolgimento muscoloscheletrico dopo vaccinazione anti-sars-Cov2 descritte separatamente nello stesso paziente, rinforzando il ruolo dell'imaging nella diagnostica differenziale.



PO:14:231 - PO:14:245 SESSIONE POSTER 14

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)

EFFICACIA DI ANIFROLUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LES PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI: POST-HOC ANALISI DEI DATI PROVENIENTI DA 2 STUDI CLINICI DI FASE III

PO:14:231

Dagna L. [1], **Furie R.** [3], **Morand E.** [4], **Kalunian K.** [5], **Psachoulia K.** [6], **Maho E.** [7], **Roccatagliata P.** [2], **Lindholm C.** [8], **Tummala R.** [6]

[1]Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]AstraZeneca S.p.A, Milano; [3]Division of Rheumatology, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, United States of America; [4]Faculty of Medicine, Nursing & Health Sciences, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia; [5]Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of California, San Diego, La Jolla, United States of America; [6]Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, United States of America; [7]Biometrics, Statistics, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; [8]Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

Scopo del Lavoro. Dagli studi clinici di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2 è emerso che anifrolumab, anticorpo monoclonale legante il recettore dell'IFN1, conferisce un importante beneficio clinico in pazienti con LES (1, 2). Dai dati aggregati è stato valutato se una precedente esposizione a farmaci biologici possa aver avuto un impatto su efficacia e tollerabilità di anifrolumab.

Materiali e Metodi. Questa analisi ha incluso pazienti che hanno ricevuto anifrolumab 300 mg endovena o placebo ogni 4 settimane per 48 settimane negli studi della durata di 52 settimane TULIP-1 e TULIP-2. I pazienti eleggibili soddisfacevano i criteri ACR 1997 per LES, presentavano LES moderato/severo e potevano aver assunto in precedenza farmaci biologici con un periodo di washout di 3-6 mesi. Le manifestazioni cliniche, l'efficacia e la tollerabilità erano confrontate tra pazienti esposti ai biologici e pazienti naïve al biologico. Si è valutato: risposta BICLA alla settimana 52 (W52); SLE responder index 4 (SRI[4) alla W52; riduzione sostenuta dei glucocorticoidi (GC) orali (≤7,5 mg/die di prednisone o equivalenti, W40-52, se ≥10 mg/die al basale) e del tasso di flare annuali alla W52. Gli endpoints binari e la sicurezza venivano esaminati con il metodo Cochran-Mantel-Haenszel. Il tasso di flare annuali era analizzato con un modello di regressione binomiale negativa con trattamento, fattori di stratificazione per la randomizzazione e studio come covariate.

Risultati. 145 pazienti erano stati trattati con biologici (anifrolumab n=75; placebo n=70), e 581 erano naïve (anifrolumab n=285; placebo n=296). Il maggior utilizzo di biologici antecedente lo studio riguardava belimumab (n=70), epratuzumab (n=49), tabalumab (n=18) o rituximab (n=14). Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano analoghe tra i gruppi. Rispetto ai pazienti naïve, quelli pre-trattati con

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e patologiche e trattamenti al basale in pazienti con LES esposti ai biologici o naïve per i biologici negli studi TULIP-1 e TULIP-2

Pazienti, n (%)[a]		Esposti ai biologici (n=145)	Biologici naïve (n=581)
Età media (intervallo), anni		45 (19-69)	41 (18-69)
Donne		134 (92,4)	540 (92,9)
Razza	Bianca	95 (65,5)	354 (60,9)
	Nera	22 (15,2)	73 (12,6)
	Asiatica	13 (9,0)	92 (15,8)
	Altro	15 (10,3)	62 (10,7)
Provenienza geografica	Asia Pacifico	10 (6,9)	69 (11,9)
	Europa	35 (24,1)	202 (34,8)
	America Latina	15 (10,3)	101 (17,4)
	Nord America	79 (54,5)	193 (33,2)
	Resto del mondo	3 (1,8)	17 (2,9)
Caratteristiche di malattia al basale, n (%)[a]			
Punteggio SLEDAI-2K ≥10		101 (69,7)	419 (72,1)
Punteggio BILAG-2004	≥1 A	73 (50,3)	283 (48,7)
	0 A e ≥2 B	61 (42,1)	271 (46,6)
	0 A e <2 B	11 (7,6)	30 (5,2)
Punteggio di attività CLASI ≥10		56 (38,6)	165 (28,4)
≥ 8 articolazioni tumefatte e ≥ 8 articolazioni dolenti		63 (43,4)	291 (50,1)
Punteggio globale SDI ≥1[b]		64 (44,1)	181 (31,2)
Tempo medio dalla diagnosi di LES alla randomizzazione (intervallo), mesi		120 (16-503)	74 (6-553)
Sierologia	IFNGS alto[c]	118 (81,4)	477 (82,1)
	Anti-dsDNA positivo	72 (49,7)	253 (43,5)
	C3 ridotto	54 (37,2)	213 (36,7)
	C4 ridotto	33 (22,8)	130 (22,4)
Trattamenti per il LES al basale, n (%)			
GC Orali[d]	Qualsiasi	121 (83,4)	475 (81,8)
	≥10 mg/die	71 (49,0)	306 (52,7)
Antimalarici		103 (71,0)	407 (70,1)
Immuno-soppressori	Qualsiasi[e]	70 (48,3)	280 (48,2)
	Azatioprina	20 (13,8)	103 (17,7)
	Metotrexato	28 (19,3)	101 (17,4)
	Micofenolato[f]	24 (16,6)	75 (12,9)
FANS		28 (19,3)	124 (21,3)

Anti-dsDNA, *anti–double-stranded DNA*; BILAG-2004, *British Isles Lupus Assessment Group 2004*; C3, complemento 3; C4, complemento 4; CLASI, *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*; GC, glucocorticoidi; IFNGS, *Interferon Gene Signature*; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; SDI, *SLICC Damage Index*; SLE, lupus eritematoso sistemico; SLEDAI-2K, *SLE Disease Activity Index 2000*.

[a]I valori sono n (%) di pazienti se non diversamente specificato;

[b]Un punteggio ≥1 è indicativo di danno d'organo;

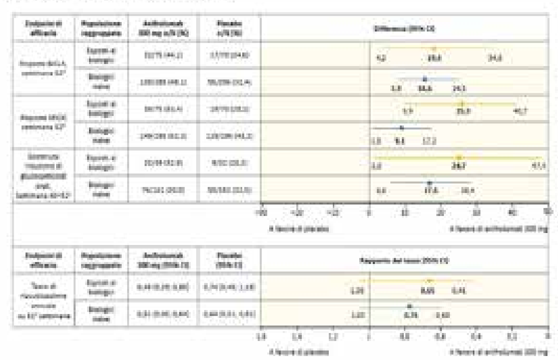
[c]Allo screening piuttosto che al basale;

[d]Prednisone o equivalenti;

[e]Immunosoppressori includono azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetile, acido micofenolico e mizoribina;

[f]Micofenolato o acido micofenolico.

Figura. *Forest plot* dei principali endpoints di efficacia in pazienti con LES esposti ai biologici e in pazienti naïve nei dati aggregati di TULIP-1 e TULIP-2



BICLA, *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; CI, intervallo di confidenza; n, numero di pazienti che raggiungono l'endpoint; N, numero di pazienti nel gruppo; SRI(4), *SLE Responder Index* ≥4.

I tassi di risposta, la differenza nei tassi di risposta e negli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati utilizzando un metodo stratificato Cochran-Mantel-Haenszel con fattori di stratificazione quali punteggio SLEDAI-2K allo screening, dosaggio di glucocorticoidi orali al basale, stato IFNGS *Interferon gene signature* e studio.

[a]Risposta BICLA: Riduzione di tutti i punteggi BILAG-2004 A e B al basale in B/C/D e C/D rispettivamente e nessun peggioramento in altri sistemi ed apparati. BILAG-2004 (un peggioramento è definito come ≥ 1 di un nuovo elemento BILAG-2004 A o ≥ 2 di nuovi elementi BILAG-2004 B), nessun aumento nel punteggio SLEDAI-2K (*SLE Disease Activity Index 2000*) dal basale, nessun aumento ≥ 0.3 punti nel punteggio PGA (*Physician's Global Assessment*) dal basale, nessun utilizzo di farmaci al di sopra della soglia consentita dal protocollo e nessuna interruzione del prodotto di sperimentazione.

[b]Risposta SRI(4): riduzione ≥4 punti nello SLEDAI-2K, <1 nuovo punteggio BILAG-2004 A o <2 nuovi punteggi BILAG-2004 B del dominio d'organo, <0,3 punti di aumento del PGA dal basale; nessun utilizzo di farmaci al di sopra della soglia consentita dal protocollo e nessuna interruzione del prodotto di sperimentazione.

[c]Definito come riduzione del dosaggio di glucocorticoidi orali a ≤7,5 mg/die dalla settimana 40 alla 52 in pazienti con dosaggio al basale ≥10 mg/die di prednisone o equivalente.

[d]Una riacutizzazione è definita come ≥1 di nuovo elemento BILAG-2004 A o ≥2 nuovi elementi BILAG-2004 B rispetto alla visita precedente.

Tabella 2. Sicurezza in pazienti con LES esposti ai biologici e naïve per i biologici nei dati aggregati dagli studi clinici TULIP-1 e TULIP-2.

Categoria AE, n (%)	Esposti ai biologici		Biologici naive	
	Placebo (n=69)	Anifrolumab 300 mg (n=75)	Placebo (n=296)	Anifrolumab 300 mg (n=285)
Qualsiasi AE	61 (88,9)	68 (90,7)	234 (79,2)	250 (87,8)
Qualsiasi SAE*	16 (23,3)	12 (15,7)	44 (14,9)	28 (9,9)
Qualsiasi AE che abbia comportato la discontinuazione del farmaco sperimentale	5 (7,4)	4 (5,4)	13 (4,5)	13 (4,6)
Qualsiasi AESI	9 (13,3)	9 (12,8)	27 (9,2)	37 (13,0)
Gravi infezioni non opportunistiche	7 (10,3)	3 (4,2)	15 (5,1)	13 (4,6)
Infezioni opportunistiche	0	0	0	1 (0,4)
Anafilassi	0	0	0	0
Malignità	1 (1,3)	0	2 (0,7)	3 (1,1)
Herpes zoster	1 (1,6)	4 (5,7)	4 (1,4)	19 (6,7)
Tubercolosi [inclusa latenza]	0	0	1 (0,3)	2 (0,7)
Influenza	1 (1,6)	1 (1,5)	7 (2,4)	5 (1,7)
Vasculite (non-LES)	0	0	0	0
Eventi avversi cardiovascolari maggiori	0	1 (1,5)	0	0

AE, evento avverso; AESI, evento avverso di speciale interesse; SAE, evento avverso serio.
*Sono inclusi gli eventi con esito di morte.

biologici avevano tempi più lunghi dalla diagnosi di LES, maggiori probabilità di provenire da USA/Canada, di avere un indice di danno SLICC/ACR ≥1, anticorpi anti ds-DNA, alta gene signature per l'interferone e minor probabilità di presentare un numero di articolazioni tumefatte ≥6 e dolenti ≥6 (Tab. I). Si sono registrate minori risposte al placebo (malattia potenzialmente più refrattaria) nei pazienti pre-trattati con biologici rispetto ai pazienti naïve (Fig.). Anifrolumab era associato a risposte confrontabili o maggiori rispetto a placebo nei pazienti pre-trattati con biologici rispetto a quelli naïve nei vari endpoints, inclusi BICLA (Δ=19,4 vs Δ=16,6), SRI(4) (Δ=25,3 vs Δ=9,1), e riduzione di GC (Δ=24,7 vs Δ=17,5). Il tasso di incidenza di eventi avversi gravi era più elevato nei pazienti esposti ai biologici rispetto ai naïve sia con anifrolumab che con placebo (Tab. II). L'incidenza di Herpes zoster era maggiore con anifrolumab rispetto a placebo sia nei pazienti trattati con biologici che naïve.

Conclusioni. Anifrolumab 300 mg dimostra un beneficio clinicamente significativo rispetto al placebo nei vari endpoint di efficacia e risulta generalmente ben tollerato, indipendentemente da una precedente esposizione ai farmaci biologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Lancet Rheumathol. 2019; 1: e208-19.
2. NEJM. 2020; 382: 211-21.

THE ROLE OF CD137 AXIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PO:14:232

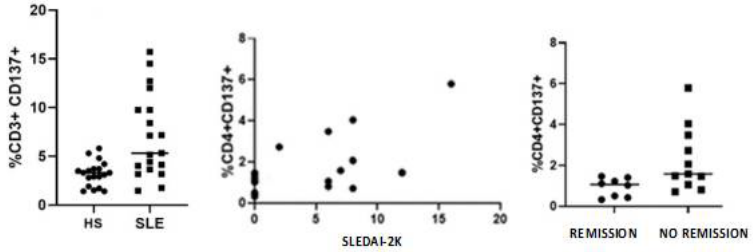
Natalucci F.[1], Di Filippo A.[2], Ceccarelli F.[1], Zizzari I.G.[2], Oliveri G.[1], Cristiano A.[1], Nuti M.[2], Conti F.[1]
[1]*Lupus Clinic, Department of Clinical, Internal, Anesthesiologic and Cardiovascular Science, Sapienza University Rome;*
[2]*Laboratory of Tumor Immunology and Cell Therapy, Department of Experimental Medicine, Policlinico Umberto I., Rome*

Objectives. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by a wide autoantibodies production, exerted by B cells. Nonetheless, the role of T cells in disease pathogenesis has recently gained attention. Co-stimulatory molecules are membrane proteins strictly associated with TCR, exerting their function by activating or inhibiting T cells and Antigen Presenting Cells (APC) through direct and reverse signaling, thus becoming responsible for the development of effector T cells (TE) or Regulatory T cells (Treg). The primary objective of the present case-control study was to evaluate the cell membrane expression of CD137 on T cells and the serum concentration of CD137 (sCD137) in a SLE cohort.
Methods. We enrolled SLE patients (2019 ACR/EULAR criteria) and sex/age-matched healthy subjects (HS). Disease activity was assessed by SLEDAI-2K. By application of flow-cytometry, we evaluated the expression of CD137 on CD4+ and CD8+ lymphocytes. ELISA test was performed to evaluate serum levels of sCD137.
Results. Twenty-one SLE patients [M/F 1/20; median age 48 years (IQR 17; median disease duration 144 months (IQR 204) were evaluated. SLE patients showed %CD3+CD137+ cells significantly higher compared to HS [median 5.32 (IQR 6.11) versus 3.3 (IQR 1.8), p=0.001; 1A. When focusing on SLE patients, %CD4+CD137+ cells positively correlated with SLEDAI-2k (p=0.0082, r=0.58; CI 0.15-0.82; figure 1B); indeed, %CD4+CD137+ cells were significantly lower in SLE patients with a remission status (defined as SLEDAI-2k=0) compared to those not reaching this condition [median 1.07 (IQR 0.91) versus 1.58 (IQR 2.42), p=0.013; figure 1C. Accordingly, sCD137 levels were significantly lower in remission status [31.30 pg/mL (IQR 102.2 versus median 122.8 pg/mL (IQR 536); p=0.03 and correlated with %CD4+CD137+ [p=0.012; r=0.60 CI (0.15-0-84).
Conclusion. Our results suggest a possible involvement of CD137-CD137L axis in SLE pathogenesis, as demonstrated by higher expression of CD137 on CD4+ cells in SLE patients compared with HS. Furthermore, the positive correlation between SLEDAI-2k and membrane CD137 expression on CD4+ cells as well as soluble CD137, indicates a possible use as biomarkers for disease activity.

Table 1. Clinical and laboratory features and previous therapy

Clinical and Laboratory Features	
Mucocutaneous	80.9%
Articular	76.1%
Serositis	19.0%
Kidney	23.8%
Haematological	48.2%
CNS/PNS	9.5%
Thrombotic events	4.7%
anti-dsDNA	68.4%
anti-SSA/anti-SSB	47.6%
anti-RNP	19.0%
anti-Sm	33.0%
Antiphospholipid antibodies	14.2%
Low C3/C4	57.1%
Previous Therapy	
Glucocorticoid	90.5%
Hydroxychloroquine	95.2%
Methotrexate	23.8%
Mofetil Mycophenolate	33.3%
Ciclosporin	28.5%
Cyclophosphamide	9.5%
Azathioprine	33.3%
Rituximab	14.3%
Antiplatelet	23.8%
Anticoagulant therapy	4.7%

Figure 1. A) %CD3+137+ in HS and SLE patients ; B) Correlation between %CD4+CD137+; C) %CD4+CD137+ stratified by disease activity.

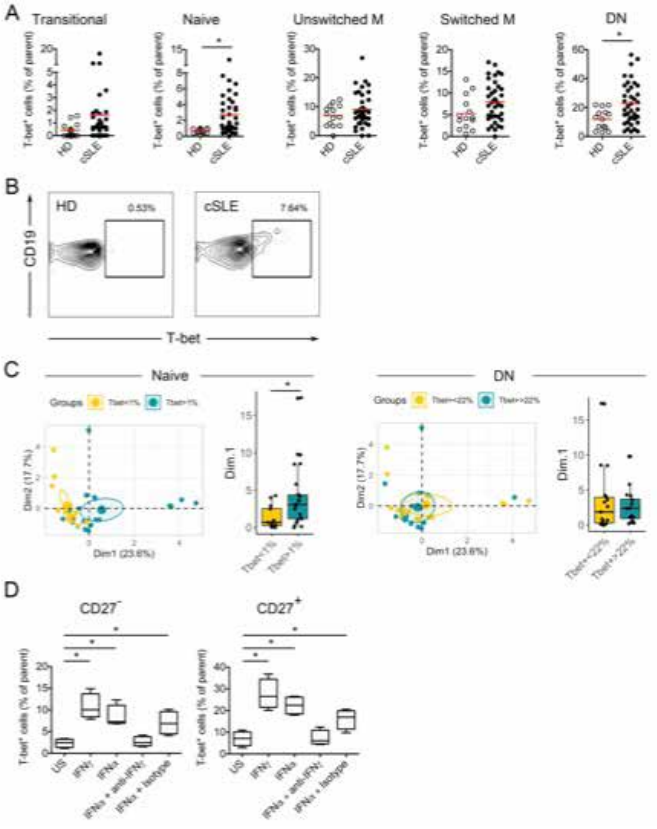


ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF T-BET IN B LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

PO:14:233

Marasco E., Moneta G.M., Bracaglia C., Caiello I., Carsetti R., De Benedetti F.
Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

Objectives. The aim of our work is to analyze the expression and regulatory mechanisms of the transcription factor T-bet in B cells of patients with systemic lupus erythematosus (SLE).
Materials and Methods. The intracellular expression of T-bet was evaluated by flow cytometry in the different subsets of B lymphocytes of SLE patients and controls (HD). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were stimulated in vitro with IFNγ and IFNα and the expression of T-bet was evaluated by flow cytometry. The clinical characteristics of patients were analyzed by Multiple Factor Analysis (MFA). The analysis was carried out with the software R.
Results. We performed B cell staining and assessed the expression of T-bet in B cell subsets in patients with SLE and HD. We observed a significant expansion of naïve B cells and double negative (DN) B cells expressing T-bet in patients with SLE compared to HD (Figure 1A-B). An expansion of T-bet+ naïve B cells above the 99th percentile of HD (>1% of total naïve B cells) was evident in 68% of patients; 47% of patients showed an expansion of T-bet+ DN B cells above the 99th percentile of HD (>22% of total DN B cells). We assessed if patients with expanded T-bet+ naïve or DN B cells showed significant clinical differences from patients without the expanded subpopulations. To this end we collected clinical and laboratory parameters (SLEDAI, organ involvement as classified in the BILAG, damage with SDI, autoantibody profile, treatment and disease duration) and performed a multiple factor analysis (MFA). The aim of this analysis was to reduce the dimensionality of the complex data to few variables without losing information. The first 4 dimensions of MFA explained 58% of the total variance. The first dimension accounted for 23.6% of variance, and it was mostly driven by therapy and BILAG scores; the second dimension accounted for 17.7% of the variance and it was mostly driven by SLEDAI, SDI and serology. Patients with expanded T-bet+ naïve B cells, distributed differently from patients with no expansion of T-bet+ naïve B cells (Figure 1C). The first dimension was the most informative in separating the two groups of patients: significantly higher values were reported for patients with expanded T-bet+ naïve B cells. No differences were observed for patients with and without expanded T-bet+ DN B cells (Figure 1C).
We investigated in vitro if the expression of T-bet in B cells was driven by interferons. We stimulated PBMCs of HD with IFNγ or IFNα and assessed the frequency of T-bet+ B cells: both interferons induced the expression of T-bet in naïve (CD19+CD27-) and memory (CD19+CD27+) B cells (Figure 1D). Interestingly, when cells were stimulated with IFNα in the presence of IFNγ-blocking antibodies the expression of T-bet was not induced.
Conclusions. Altogether, T-bet+ naïve B cells are expanded in patients with SLE and define a group of patients with clinically different disease from patients without expanded T-bet+ Naïve B cells. The expression of T-bet is induced specifically by IFNγ and not by IFNα.



STUDIO PROSPETTICO SU OUTCOMES CLINICI A LUNGO TERMINE DI PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA TRATTATI CON UN PROTOCOLLO INTENSIFICATO DI DEPLEZIONE DI CELLULE B SENZA TERAPIA DI MANTENIMENTO

PO:14:234

Roccatello D., Sciascia S., Naretto C., Alpa M., Fenoglio R., Ferro M., Quattrocchio G., Rubini E., Rahbani E., Modena V., Rossi D.
Università di Torino

Scopo. Valutazione di sicurezza ed efficacia di una terapia di induzione di deplezione delle cellule B intensificata (IBCDT) senza regime di mantenimento immunosoppressivo rispetto allo standard di cura in nefrite lupica (LN) comprovata da biopsia.
Materiali e Metodi. A 30 pazienti è stato somministrato un IBCDT (4 rituximab settimanali [RTX 375 mg/m2 e altre 2 dosi dopo 1 e 2 mesi; 2 infusioni di 10 mg/kg di ciclofosfamide [CYC, 3 impulsi di metilprednisolone), seguite da prednisone orale (ridotto a 5 mg/giorno al terzo mese). Non è stata somministrata alcuna terapia immunosoppressiva di mantenimento. Come controlli sono stati selezionati 30 pazienti con LN in base a classe ed età: 20 hanno ricevuto 3 giorni di impulsi di metilprednisolone seguiti da prednisone orale e micofenolato mofetile (MMF) da 2 a 3 g/g, mentre 10 hanno ricevuto l'Euro Lupus CYC. MMF (1-2 g al giorno) o azatioprina (AZA, 1-2 mg/kg giorno) sono stati somministrati per >3 anni come terapia di mantenimento.
Risultati. A 12 mesi, la remissione renale completa è stata osservata nel 93% dei pazienti sottoposti a IBCDT, nel 62.7% di coloro trattati con MMF e nel 75% di coloro trattati con CYC (P=0.03); la dose di prednisone orale era inferiore nel gruppo IBCDT (media ±SD 2.9±5.0 mg/dl) rispetto al MMF (10.5±8.0 mg/d, P<0.01) o al gruppo CYC (7.5± 9.0 mg/d, P<0.01). Il follow-up medio dopo il trattamento è stato di 44.5 mesi (IQR 36-120 mesi), 48.6 mesi (IQR 36-120 mesi) e 45.3 (IQR 36-120 mesi) rispettivamente per IBCDT, MMF e CYC. Durante la loro ultima visita di follow-up, non sono state osservate differenze significative in proteinuria e creatinina sierica, né nella frequenza di nuovi flares tra i 3 gruppi.
Conclusioni. Nella Nefrite Lupica comprovata da biopsia, il IBCDT senza ulteriore terapia di mantenimento immunosoppressiva ha mostrato un'efficacia paragonabile al regime convenzionale di MMF o CYC seguito da >3 anni di mantenimento o MMF o regime AZA. Inoltre, l'uso di IBCDT è stato associato a una marcata riduzione della dose cumulativa di glucocorticoidi.

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA CUTANEA CLASI IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATI CON BELIMUMAB

PO:14:235

Depascale R.[24], Gatto M.[24], Zen M.[24], Tincani A.[1], Emmi G.[2], Scarpato S.[3], Conti F.[4], Govoni M.[5], Mosca M.[6], Gerosa M.[7], Bozzolo E.[8], Canti V.[8], Gabrielli A.[9], Gremese E.[10], De Vita S.[11], Ciccia F.[12], Salvarani C.[13], Rossini M.[14], Faggioli P.[15], Laria A.[16], De Paulis A.[17], Gerli R.[18], Brunetta E.[19], Mathieu A.[20], Selmi C.F.[21], De Angelis R.[22], Negrini S.[23], Doria A.[24], Iaccarino L.[24]

[1]ASST Spedali Civili di Brescia, Clinical and Experimental Sciences, Brescia; [2]University of Florence, Experimental and Clinical Medicine, Florence; [3]Ospedale M. Scarlato, Rheumatology, Salerno; [4]La Sapienza University, Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari (SCIAC), Roma; [5]Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - Ferrara, Rheumatology, Ferrara; [6]University of Pisa, Rheumatology, Pisa; [7]Gaetano Pini Hospital, Clinical Sciences and Community Health, Milan; [8]IRCCS Ospedale San Raffaele, Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milan; [9]Università politecnica delle Marche, Scienze Cliniche e Molecolari, Ancona; [10]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Rheumatology, Rome; [11]University of Udine, Rheumatology, Udine; [12]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Precision Medicine, Napoli; [13]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Rheumatology, Reggio Emilia; [14]University of Verona, Rheumatology, Verona; [15]ASST OVEST Milanese presidio di Legnano, Rheumatology, Legnano; [16]ASST OVEST Milanese presidio di Magenta, Rheumatology, Magenta; [17]University Federico II, Scienze Mediche Traslazionali e Centro di Ricerca Immunologia Base e Clinica (CISI), Napoli, Italy, Napoli, Italy, [18]University of Perugia, Rheumatology, Perugia; [19]Humanitas, Rheumatology, Milan; [20]University of Cagliari, Rheumatology, Cagliari; [21]IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rheumatology and Immunology, Milan; [22]Università Politecnica delle Marche, Clinical and Experimental Sciences, Ancona; [23]University of Genova, Internal Medicine, Genova; [24]University of Padova, Unit of Rheumatology, Padova

Scopo del Lavoro. Nell'ambito della coorte multicentrica (BeRLiSS) di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) trattati con belimumab erano già stati valutati i fattori predittivi di remissione cutanea (CLASI=0). In questo lavoro l'obiettivo è quello di valutare i fattori predittivi di risposta CLASI50 e CLASI70.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato le caratteristiche al baseline di pazienti con manifestazioni muco-cutanee attive (CLASI>0). Successivamente sono stati identificati i fattori clinici e bioumorali al baseline predittivi di CLASI50 e CLASI70 sia a 24 settimane che a 52 settimane attraverso un'analisi di regressione logistica. Infine, è stata condotta un'ulteriore sub-analisi sui pazienti con baseline CLASI≥5.

Risultati. Tra i pazienti della coorte BeRLiSS, 172 presentavano interessamento cutaneo attivo al baseline (CLASI>0). Di questi pazienti, 124 che avevano un periodo di follow-up di almeno dodici mesi sono stati inclusi nell'analisi statistica. L'end-point primario CLASI50 a 24 settimane e a 52 settimane è stato osservato rispettivamente in 77 (62.1%) ed in 91 (77.8%) pazienti; 87 pazienti (70.2%) hanno conseguito CLASI70 a 24 settimane e 99 (79.8%) a 52 settimane.

Tra i fattori registrati al baseline, sono risultati predittori negativi di CLASI50 a 24 settimane il CLASI-damage (CLASI-d) (OR [95%CI, p); (0,79 [0,65-0,98 0,03) e la durata di malattia (0,93[0,86-0,99, 0,011). Non sono stati identificati fattori predittivi di CLASI70 a 24 settimane. Abbiamo tuttavia osservato che aver conseguito CLASI50 a 24 settimane risulta predittivo delle risposte CLASI50 e CLASI70 a 52 settimane. Nel sottogruppo di pazienti con CLASI≥5, una lunga durata di malattia e CLASI-d>0 al baseline sono risultati predittori negativi di CLASI50 a 24 settimane. Nello stesso sottogruppo, l'utilizzo dei farmaci antimalarici al baseline (6,61 [1,20-36,29 0,032) è associato positivamente con CLASI 70 a 24 settimane, mentre il fumo di sigaretta (0,15 [0,03-0,83, 0,034) è predittore negativo di CLASI70 a 24 settimane.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da LES con impegno cutaneo trattati con belimumab, l'utilizzo del farmaco biotecnologico in fase precoce di malattia, specie quando ancora non vi è stato accumulo di danno e in associazione con l'uso dell'idrossiclorochina, potrebbe massimizzare il conseguimento della risposta muco-cutanea. La risposta muco-cutanea precoce è associata con il mantenimento della stessa anche a più lungo termine.

BIOMARCATORI ISTOLOGICI DI REMISSIONE NEI PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA.

PO:14:236

Di Mario C.[1], Varriano V.[2], Paglionico A.[3], Petricca L.[4], Urciolo F.[5], Gigante M.R.[4], Bruno D.[6], Perniola S.[3], Alivernini S.[7], Stefano C.[5], Tolusso B.[1], Gremese E.[2]

[1]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]UOSD di Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]UOSD di Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]UOC di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [5]UOC di Nefrologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [6]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [7]UOC di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del Lavoro. La biopsia renale rappresenta ad oggi il gold standard per la diagnosi e la classificazione della nefrite lupica(NL) in corso di Lupus Eritematoso Sistemico(LES) offrendo supporto alla scelta della strategia terapeutica; non fornisce tuttavia sufficienti informazioni sull'outcome clinico. Lo scopo dello studio è quello di individuare nell'ambito delle caratteristiche istologiche della NL possibili biomarcatori di remissione.

Metodi. Sono stati arruolati 100 pazienti con NL in fase renale attiva (età media 43.5±12.0 anni). Quaranta pazienti con NL presentavano un interessamento renale all'esordio della malattia lupica (Early-LES) mentre 60 pazienti presentavano NL successivamente alla diagnosi di LES(Long-LES). All'arruolamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale per la definizione della classe nefritica (ISN/RPS del 2003, rivista nel 2018) e sono stati registrati gli score degli indici istologici renali di attività (AI:0-24) e cronicità (CI:0-12). Le biopsie con più di 10 glomeruli sono state ritenute idonee per lo studio. Per ogni paziente, sono stati raccolti i dati demografici, clinici e laboratoristici, l'attività di malattia globale (SLEDAI-2K) e renale (items renali dello SLEDAI-2K tot) al basale e al dodicesimo mese di follow-up.

Risultati. L'intera coorte di pazienti presentava alla valutazione istologica scores di AI e di CI pari a 6.0±4.8 e 2.3±2.2 rispettivamente, con valori sovrapponibili tra i gruppi di pazienti suddivisi sulla base dell'esordio renale ([AI Early- vs Long-LES: 6.1±5.2 vs 6.0±4.6; p=0.91) (CI Early- vs Long-LES: 1.9±1.9 vs 2.5±2.3; p=0.36). Sulla base della positività per gli autoanticorpi, i pazienti antidsDNA+ mostravano AI score più elevato rispetto ai pazienti antidsDNA- (6.6±4.8 vs 2.8±3.5; p=0.01) dato riscontrato anche nel gruppo di pazienti positivi per almeno uno degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) rispetto ai pazienti aPL-(6.8±4.8 vs 5.1±4.8; p=0.05). Considerando l'intera coorte di pazienti, il 60.9% dei pazienti con NL ha raggiunto la remissione entro 12 mesi. Non si sono evidenziate differenze significative negli score istologici al basale in chi ha raggiunto la remissione rispetto a chi non l'ha raggiunta. Valutando i singoli items inclusi negli indici, la presenza di semilune fibro-cellulari e di glomerulosclerosi, e la positività per almeno uno degli anticorpi anti-aPL, emergono quali fattori associati al fallimento nel raggiungimento della remissione clinica [glomerulosclerosi OR:0.1 (95% CIs:0.01-0.8); semilune fibro-cellulari OR:0.2(95% CIs:0.04-1.0); APLpos OR:0.3 (95% CIs: 0.1-0.8)

Conclusioni. Le caratteristiche istologiche relative al danno renale rappresentano una fattore chiave nella NL, indipendentemente dal momento dell'interessamento renale nel corso della patologia e la presenza di specifiche lesioni istologiche di danno attivo e cronico, possono fornire, in aggiunta ad altri fattori, quali la positività per gli anticorpi anti-aPL, ulteriori informazioni sul raggiungimento della remissione clinica, caratterizzando una popolazione di pazienti con maggior probabilità di fallimento terapeutico e per cui si rende necessaria una strategia terapeutica più adeguata.

SUBSETS B E T CELLULARI COME BIOMARKERS DI COINVOLGIMENTO RENALE E PROGNOSI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO RENALE E NON RENALE

PO:14:237

Varriano V.[1], Di Mario C.[2], Paglionico A.[3], Petricca L.[4], Gigante M.R.[4], Bruno D.[5], Perniola S.[3], Alivernini S.[6], Tolusso B.[2], Gremese E.[1]

[1]UOSD di Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]UOSD di Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]UOC di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [5]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [6]UOC di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. Le cellule B e T svolgono un ruolo chiave nella patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), tuttavia la definizione di un immunofenotipo B e T cellulare che caratterizzi il coinvolgimento renale (LES-NL) rispetto alla malattia non renale (LES-NR) o che definisca gruppi di pazienti con prognosi peggiore è ancora oggetto di ricerca. Scopo dello studio è stato quello di analizzare i subsets B e T cellulari nel sangue periferico di pazienti con LES in fase attiva suddivisi sulla base del coinvolgimento d'organo in LES-NL e LES-NR rispetto ad un gruppo di controlli sani, e valutarli in relazione ai parametri clinici, laboratoristici ed alla prognosi in termini di remissione precoce.

Metodi. 23 pazienti con NL (età media 41.0±11.7 anni) e 13 LES-NR (41.9±10.7 anni) sono stati inclusi nello studio. Per ogni paziente sono stati raccolti dati laboratoristici ed indici di attività di malattia (SLEDAI-2K) al basale(T0) e al sesto mese di follow-up (T6). Per ogni paziente è stato registrato l'outcome clinico in termini di remissione SLEDAI al T6. Mediante citofluorimetria sono stati valutati ad ogni time point i subsets B cellulari del sangue periferico utilizzando la classificazione IgD/CD27, mentre sulle cellule mononucleate (PBMCs) è stata analizzata la percentuale di cellule CD4pos classificate in Treg[CD4posCD25posCD127low(Treg1) e CD4posCD25pos-Foxp3high(Treg2) e Th17. 37 soggetti sani sono stati arruolati come gruppo di controllo.

Risultati. Considerando le sottopopolazioni di cellule B nel sangue periferico, nella coorte totale di pazienti si osservava, al basale, una percentuale di cellule CD19+ inferiore (8.0±5.1% vs 10.5±3.5%; p=0.01) e di cellule di memoria IgD+CD27+ rispetto ai controlli (5.5±6.4% vs 15.3±8.0%; p<0.001) ed una maggiore percentuale di plasmablasti e di cellule di memoria doppio negative [(IgD+CD38+:2.3±5.0% vs 1.0±0.5%; p=0.01); (IgD-CD27-:11.2±7.1% vs 4.1±1.9%; p<0.001), indipendentemente dalla presenza di NL. Considerando le sottopopolazioni T cellulari, non sono emerse differenze significative nella distribuzione delle cellule Treg nella coorte totale e nei due gruppi di pazienti rispetto ai controlli, mentre i pazienti con NL presentavano una maggiore percentuale di cellule Th17 rispetto ai controll (0.6±0.5% vs 0.2±0.1%; p=0.03). Inoltre, i pazienti con NL che raggiungevano la remissione al T6 presentavano, al basale, una maggiore percentuale di cellule IgD-CD27- e di plasmacellule CD138+ ed una minore percentuale di cellule naive IgD+CD27- rispetto ai pazienti che non raggiungevano l'outcome clinico [(IgD-CD27:20.0±5.0% vs 8.7±5.0%; p=0.01);(CD138+:4.6±6.5% vs 2.1±4.8%; p=0.04); (IgD+CD27-:72.4±18.2% vs 54.6±14.2%; p=0.04). Al contrario non si sono evidenziate differenze significative tra i subset T in relazione al raggiungimento della remisione al T6.

Conclusioni. I pazienti con LES presentano un caratteristico assetto B cellulare di memoria rispetto alla popolazione di controllo. Un caratteristico fenotipo dei linfociti B circolanti si associa, al basale, nei pazienti con NL ad una buona prognosi al sesto mese supportando l'ipotesi del cruciale ruolo dei linfociti B nella fisiopatologia della NL.

IL MOCA TEST NELLA VALUTAZIONE DEI DEFICIT COGNITIVI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RISULTATI PRELIMINARI SU UNA COORTE MONOCENTRICA.

PO:14:238

Serafini C.[1], Chessa E.[2], Pintus E.[3], Perra A.[3], Floris A.[1], Angioni M.M.[1], Congia M.[2], Mathieu A.[1], Cauli A.[1], Carta M.G.[3], Piga M.[2]

[1]Università e AOU Cagliari – UOC Reumatologia, Dipartimento delle Scienze Mediche e Salute Pubblica, Cagliari;
[2]AOU Cagliari - UOC Reumatologia, Cagliari; [3]Università di Cagliari, Dipartimento delle Scienze Mediche e Salute Pubblica, Cagliari

Scopo del Lavoro. Il deficit cognitivo nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una tra le manifestazioni neuropsichiatriche più frequenti. Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) è un test di rapida esecuzione per individuare la presenza di deterioramento cognitivo.
L'obiettivo primario di questo studio è stato valutare se il MoCA test sia uno strumento valido di screening nei pazienti affetti da LES. L'obiettivo secondario è stato discriminare quali fattori potessero eventualmente influenzare l'alterazione del MoCA.
Materiali e Metodi. Tra Aprile 2019 e Febbraio 2020 è stato condotto uno studio cross-sectional in cui sono stati reclutati pazienti adulti affetti da LES che soddisfacevano i criteri ACR/EULAR 2019. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici, sierologici (che includevano il dosaggio degli anticorpi anti Rib-P e degli anti-DWEYS), della terapia in atto (Tabella I). Il MoCA test è stato eseguito da un medico (CS) in possesso di certificato MoCA valido. I pazienti sono stati inoltre sottoposti a una batteria di test neuropsicologici (figura di Rey, parole di Rey, TMT, Digit Symbol Test, FAB, FAS, STROOP) interpretata da un neuropsicologo, esploranti 8 domini cognitivi; la depressione è stata valutata con il Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D).
Risultati. Sono stati arruolati 46 pazienti (91,3% donne, età media 42,8 anni) (Tabella I), nella metà dei quali il MoCA test è risultato alterato (punteggio <26 su 30).
I valori di MoCA hanno mostrato una correlazione statisticamente significativa con le alterazioni riscontrate nei domini di memoria, delle funzioni esecutive, dell'attenzione complessa e del problem solving (Parole di Rey immediata p=0,014, Riconoscimento p=0,043, Stroop Test p=0,010, FAB p=0,005, Digit Symbol p=0,018). I valori elevati del MoCA inoltre correlavano con l'assenza di deficit cognitivi (media 26,86 +-1,86, p=0,012), mentre bassi valori correlavano col riscontro di deficit in almeno 2 domini (media 22,75 +-4,13, p=0,021). Non è stata identificata invece una correlazione significativa tra il MoCA e la presenza di alterazioni in un singolo dominio.
I fattori che influenzano il punteggio MoCA sono risultati il basso livello di istruzione (<8 anni, p=0,005), l'età (r=0,605, p<0,001), il titolo di anti-Rib-P (R=-0,341, p=0,025). Non sono emerse associazioni con il CES-D o la presenza di anti-NR2.
Dopo correzione per età, durata di malattia, SLEDAI, dose di Prednisone, anti-Rib-P, PGA, all'analisi multivariata si conferma la correlazione del MoCA Test con l'età (β=-0,580, p<0,001) e con il titolo di anti Rib-P (β=-0,301 U/ml, p=0,015).
Conclusioni. Il nostro studio preliminare ha mostrato che il test MoCA è utile per identificare i deficit cognitivi nei pazienti affetti da LES in particolare in presenza di più di un dominio cognitivo alterato. L'età e il titolo degli anti-Rib-P sono fattori indipendentemente associati alle alterazioni MoCA. Questi risultati suggeriscono il potenziale ruolo del MoCA come strumento di screening di deficit cognitivi nei pazienti affetti da LES.

Tabella 1. Dati demografici, clinici, terapeutici e sierologici dei partecipanti (N=46)

Genere, F (%)	42 (91,3%)
Età, media (DS)	42,8 (±12,4)
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	7,1 (2,9-13,5)
Scolarizzazione <8 anni, N (%)	15 (27,9%)
SLEDAI-2K, mediana (IQR)	2 (0-6)
PGA, mediana (IQR)	0,5 (0-0,98)
SLICC-DI, mediana (IQR)	0,5 (0-1)
Anti-dsDNA, mediana (IQR)	6 (2-35)
Anti-Rib-P, N (%)	7 (15,2%)
Anti NR2, N (%)	16 (34,8%)
Dislipidemia, N (%)	13 (28,3%)
Dose PDN mg/die, mediana (IQR)	5,6 (3,6-9,7)
Idrossiclorochina, N (%)	34 (73,9%)
Immunosoppressori, N (%)	40 (86,9%)
MoCA test, media (DS)	25 (±3,5)
CES-D, media (DS)	15 (±10.2)

VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA DELL'INFIAMMAZIONE SINOVIALE IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO RISPETTO AD ALTRE MALATTIE DEL TESSUTO CONNETTIVO E ALL'ARTRITE REUMATOIDE.

PO:14:239

Petricca L.[1], Di Mario C.[2], Gigante M.R.[1], Paglionico A.[3], Varriano V.[4], Perniola S.[3], Bruno D.[5], Tolusso B.[2], Alivernini S.[6], Gremese E.[4]

[1]UOC Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Immunology Research Core Facility - Gemelli Science and Technology Park (GSTeP) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]UOSD di Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]UOSD di Immunologia Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [5]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona; [6]UOC di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. I pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) possono sviluppare un'artrite clinicamente simile ad altre forme di artrite cronica. Tuttavia, ad oggi, non è stata eseguita alcuna analisi sistematica della composizione istologica della membrana sinoviale in corso di LES. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il grado di infiammazione e la composizione istologica sinoviale di pazienti con LES rispetto ad altre malattie del tessuto connettivo (CTD) e all'Artrite Reumatoide (AR).

Metodi. 75 pazienti con CTD [n=30 LES, n=13 Sindrome di Sjogren (SS), n=19 Connettiviti Indifferenziate (UCTD), n=13 altre CTD con artrite attiva e 35 pazienti con AR naive alla terapia sono stati sottoposti a biopsia sinoviale mini-invasiva ecoguidata. Ogni tessuto è stato processato per la valutazione semiquantitativa dell'infiammazione sinoviale attraverso lo score di Krenn (KSS) (1) implementata con la determinazione della presenza di linfociti, plasmacellule e di aggregati linfocitari.

Risultati. Nell'intera coorte, i pazienti con LES hanno mostrato un'infiammazione sinoviale comparabile in termini di KSS rispetto a SS e alle altre CTD (p>0,05 per entrambi). Tuttavia, il tessuto sinoviale dei pazienti con LES presenta un'infiammazione più lieve rispetto ai pazienti con AR naive (p=0,0023) e più grave rispetto alla UCTD (p=0,0091), principalmente in termini di infiltrato infiammatorio (p=0,0153). Inoltre, nella coorte dei pazienti con LES, i 4 pazienti con Rhupus presentano un KSS più elevato rispetto alla SS (p=0,0341), principalmente per l'iperplasia sinoviale (p=0,0167) e un'infiammazione sinoviale comparabile rispetto ai pazienti con AR naive (p>0,05). Considerando la composizione dell'infiltrato infiammatorio, il tessuto sinoviale dei pazienti con LES è arricchito di linfociti rispetto al tessuto sinoviale di SS (p=0,0028), UCTD (p=0,0142) e di altre CTD (p=0,018), risultando simile al tessuto sinoviale dei pazienti con AR naive (p>0,05). Inoltre, i pazienti con LES presentano, a livello di tessuto sinoviale, un tasso più alto di plasmacellule rispetto a SS (p=0,038) nonostante significativamente inferiore ai pazienti con AR naive (p=0,0074). È interessante notare che nell'intera coorte con LES, il tessuto sinoviale dei pazienti con Rhupus è arricchito di plasmacellule rispetto al tessuto sinoviale dei pazienti con LES (p=0,044). Infine, considerando l'organizzazione microanatomica dell'infiammazione sinoviale, i pazienti con LES hanno mostrato un tasso di aggregati sinoviali inferiore rispetto ai pazienti con AR naive al trattamento (p=0,0318), quest'ultimo con un tasso di aggregati linfocitari simile rispetto ai pazienti con Rhupus (p=0,2276).

Conclusioni. La sinovite in corso di LES, nonostante sia più lieve che nell'AR naive, è caratterizzata da caratteristiche istologiche più gravi rispetto ad altre CTD. In particolare, i pazienti con Rhupus hanno un grado di infiammazione sinoviale e organizzazione microanatomica paragonabile ai pazienti con AR naive supportando la necessità di identificare le vie patogenetiche che guidano questo fenotipo clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Alivernini S, et al. A&R 2021.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: THE ROLE OF THERAPY ON ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

PO:14:240

Cilona M.B.[1], Canti V.[2], Dalpiaz I.[1], De Lorenzo R.[1], Inguscio G.[1], Asperti C.[1], Rosa S.[2], Castiglioni M.T.[2], Rovere-Querini P.[1]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]IRCCS San Raffaele, Milano

Background. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a heterogeneous multisystemic autoimmune disease with higher prevalence on female population, affecting mainly young women during childbearing age. Although affected patients do not show reduced fertility, pregnancy is still considered at high risk as it is associated with an increased frequency of adverse pregnancy outcomes (APO) including spontaneous abortion, stillbirth, small for gestational age (SGA) infants, prematurity, gestational hypertension and preeclampsia. SLE patients at increased risk of APO are those with high disease activity with flares occurrence during pregnancy, history of nephropathy, chronic hypertension, and presence of antiphospholipid antibodies (aPL).
Objectives. To investigate whether treatment in SLE patients during pregnancy may influence the occurrence of APO events and, in particular, the birth of SGA infants.
Methods. We performed a monocentric observational study in SLE pregnant patients prospectively followed at the 'Pregnancy at risk' multidisciplinary outpatient clinics at San Raffaele Hospital, Milan, Italy from January 2003 to June 2021. We collected data from 79 pregnancies in 58 patients with a diagnosis of SLE.
Results. 13/79 (16%) pregnancies ended in a spontaneous abortion. In the other 66/79 (84%) APOs occurred in 29/66 (44%) pregnancies. 17 of the 66 (26%) pregnancies that did not end in spontaneous abortion ended with the birth of SGA infants. Glucocorticoid administration at medium-high doses (e.g. prednisone ≥5 mg) was associated with increased risk for APO (OR 4.431, p-value 0.018) and for birth of SGA infants (OR 4.401, p-value 0.019). Preterm delivery (7/43, 16% versus 7/23, 30%), hypertension and/or preeclampsia (4/43, 9% versus 5/23, 22%) were observed with low incidence in pregnancy followed since 2010 than before 2010, even if without reaching statistical significance.
Conclusions. Our study supports that medium-high doses of glucocorticoids during pregnancy adversely affect pregnancy outcome with an increased risk of both APO and birth of SGA infants. These data can be related to a direct effect of medium-high dose steroid therapy on maternal-fetal outcome and to the presence of a scarce control over disease activity. The comparison between pregnancies followed before 2010 and since 2010 conducted in our study shows that the introduction of drugs such as hydroxychloroquine and azathioprine from the beginning of the pregnancy can reduce the frequency of APO in general. These medications could represent a safer therapeutic strategy both for the mother and for the fetus in order to achieve to a better control of autoimmune disease for the entire course of pregnancy minimize the occurrence of complications.
Further studies on larger numbers of placentas in antiphospholipid syndrome patients will be needed to confirm our findings.

ESITI A BREVE E LUNGO TERMINE DEL BLOCCO CARDIACO CONGENITO AUTOIMMUNE IN BAMBINI TRATTATI CON UNA TERAPIA COMBINATA MATERNO-NEONATALE. UNO STUDIO DI CONFRONTO.

PO:14:241

Favaro M.[1], Tonello M.[1], Del Ross T.[1], Calligaro A.[1], Grava C.[2], Zen M.[1], Hoxha A.[3], Ruffatti A.[4]

[1]Dipartimento di Medicina, DIMED, UOC di Reumatologia, Azienda Ospedale-Università, Padova; [2]Dipartimento di Medicina, UOD di Reumatologia, Ospedale San Martino, Belluno; [3]Dipartimento di Medicina, DIMED, UOC di Medicina Interna Generale, Azienda Ospedale-Università, Padova; [4]Dipartimento di Medicina, DIMED, Azienda Ospedale-Università, Padova

Scopo del Lavoro. Il blocco cardiaco congenito (BCC) autoimmune è una malattia causata dalla trasmissione placentare di autoanticorpi materni anti-SSA/Ro e/o SSB/La. Sebbene non ci siano prove che l'uso prenatale di corticosteroidi fluorinati da soli possa migliorare la morbilità o la mortalità del BCC essi costituiscono attualmente il trattamento più usato. In questo studio sono stati confrontati gli esiti a breve e a lungo termine del BCC nei bambini delle madri trattate con un protocollo di terapia combinata materno-neonatale con quelli nei bambini dei controlli trattati con altre terapie includenti principalmente steroidi fluorinati da soli.

Materiali e Metodi. I criteri di inclusione dello studio erano i seguenti:

1) positività materna agli anticorpi anti-SSA/Ro ± anti-SSB/La;
2) rilevamento ecocardiografico intrauterino di BCC fetale di 2° o 3° grado;
3) somministrazione della terapia dal momento in cui veniva rilevato il BCC fino al parto.

Le madri nel gruppo di studio sono state trattate con betametasone orale (8 mg/die) per tre giorni consecutivi al momento della diagnosi di BCC fetale, poi 4 mg/die fino alla 28a settimana di gestazione, poi 2 mg/die fino al parto. Inoltre, sono state somministrate continuativamente sedute di plasmaferesi settimanali ed è stata eseguita un'infusione di immunoglobuline endovena (IVIG) (1 g/kg) dopo la plasmaferesi ogni 15 giorni. I loro neonati sono stati trattati dopo la nascita con un'infusione di IVIG (0,8 g/kg/die) per due giorni consecutivi. Il protocollo di trattamento del gruppo di controllo era limitato esclusivamente alla terapia materna che consisteva nella maggior parte dei casi in desametasone o betametasone (8 mg/die) somministrati per tre giorni consecutivi al rilevamento del BCC, poi ridotti a 4 mg/die fino al parto. In pochi casi sono stati aggiunti o un bolo di IVIG o sedute settimanali di plasmaferesi.

Risultati. Sedici madri (il gruppo di studio), tra gennaio 2009 e dicembre 2019, sono state trattate con la terapia combinata materno-neonatale, mentre 19 (il gruppo di controllo), tra giugno 2000 e novembre 2015, con le altre terapie. Le caratteristiche cliniche, i profili anticorpali, la settimana gestazionale media al rilevamento del BCC e il tempo di follow-up dei bambini dopo la nascita non erano significativamente differenti nei due gruppi. Rispetto ai casi trattati con le altre terapie quelli in terapia combinata hanno mostrato nei feti un tasso di progressione del BCC dal 2° al 3° grado significativamente inferiore, un aumento significativo della frequenza cardiaca alla nascita e un numero di impianti di pacemaker significativamente inferiore durante il follow-up post-natale. Ci sono stati tre esiti negativi, tutti in bambini trattati con le altre terapie. Non sono stati registrati effetti collaterali importanti legati all'uso di plasmaferesi o IVIG nelle madri, nei feti o nei neonati.

Conclusioni. La terapia combinata ha prodotto risultati migliori a breve e lungo termine rispetto alle altre terapie studiate.

PRE-CONCEPTIONAL COMPLEMENT LEVELS IN PREGNANCIES WITH ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME, POLIABORTIVITY AND RECURRENT IMPLANTATION FAILURE: PREDICTIVE ROLE OF LOW C3 AND C4 SERUM LEVEL IN PREGNANCY COMPLICATIONS

PO:14:242

De Lorenzo R., Andorno G., Canti V., Cilona M.B., Pasi F., Girardelli S., Castiglioni M.T., Rovere-Querini P.
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy and Università Vita-Salute San Raffaele, Milan

Background. Complement activation (C3/C4) is known to be associated with adverse obstetric events in APAS. Whether pre-conceptional C3/C4 consumption has a prognostic role on adverse pregnancy outcomes was investigated in a large cohort of primary APAS patients, while in recurrent pregnancy loss (RPL) and recurrent implantation failure (RIF) has never been clinically studied. Additionally, the influence of hydroxychloroquine (HCQ) and LMWH on complement modulation at a molecular level has already been accepted, while few clinical studies on these drugs and their influence and benefits on gestation have been published up to date.
Aim of the Study. The aim of the study is to investigate whether C3/C4 levels represent a risk factor for pregnancy outcomes in a population of patients with APAS, RPL and RIF. Moreover, the study tries to investigate the beneficial effects of therapies during pregnancy (LDA, LMWH, HCQ and their combinations).
Materials and Methods. We collected data of 183 patients (40 APAS, 93 RPL, 50 RIF) prospectively followed in the "Recurrent pregnancy loss and Recurrent implantation failure clinic" of "Centro Scienze della Natalità" in San Raffaele Hospital from September 2018 to May 2022. For all the patients, serum C3/C4 levels were determined at OSR local laboratory.
Results. Within all the pregnancies followed in our cohort, 41/183(22%) patients had pre-conceptional complement consumption. Anamnestic history of past adverse pregnancy outcomes and foetal live births was compared between the two groups: adverse pregnancy outcomes seemed to occur more frequently in C-consumed patients (≥2 abortions: 33/41,80%-vs105/142,74%). Similar results were obtained when considering patients who had a pregnancy prospectively followed in OSR centre (105/183): patients with pre-conceptional complement consumption had a higher foetal birth rate (20/27,74% vs 45/78,58%) but also more complications during pregnancy (5/27,19%vs5/78,6%). Considering patients who delivered successfully from the beginning of the follow-up (56/183), there were not differences in the neonatal outcomes of C-consumed patients compared to non-C-consumed ones. Hypocomplementemia was associated with a significantly higher ($p<0.05$) probability of treatment during pregnancy: these evaluation could explain the uniformity in gestational outcomes between the two groups.
Conclusions. Measurement of pre-conceptional complement level is a quick and cheap procedure, which could be useful tool to identify those patients at a higher risk of adverse gestational outcomes. Moreover, the presence of consumed pre-conceptional C3/C4 levels might represent an indication to strengthen therapy in those pregnant patients with RPL, RIF and APAS. Of note, the safety profile of HCQ was strengthened by the neonatal outcomes of the women treated in this clinic during gestation. This study underlines the importance of a personalized diagnostic-therapeutic approach in patients with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure, independently of the presence of an anti-phospholipid antibody syndrome. Further studies in larger cohorts with RPL and RIF will be needed to confirm these findings.

ANTI-RO/SSA-ANTIBODIES AND ELECTROCARDIOGRAPHIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYHEMATOSUS (SLE): PRELIMINARY DATA OF A MULTIDISCIPLINARY STUDY IN A MONOCENTRIC COHORT

PO:14:243

Pedretti E.[1], Bertocchi S.[1], Rovelli R.[3], Drera A.[2], Ravasio F.[2], Riccardi M.[2], Serafini L.[2], Vizzardi E.[2], Cavazzana I.[1], Fredi M.[1], Franceschini F.[1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia; [2]Cardiology, ASST Spedali Civili, University of Brescia; [3]University of Brescia

Purpose. Cardiovascular involvement is common in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and heart rhythm disorders are frequent in addition to the manifestations included in the classification criteria ACR/EULAR 2019. Previous studies provided evidence that anti-Ro/SSA-positivity is an indipendent risk factor for marked QTc prolungation; suggesting that subjects who are anti-Ro/SSA-positive may represent a subgroup with an increased predisposition to ventricular arrhythmias, particularly when other QT-prolonging risk factors are concomitantly present (1).

The aim of this study is to estimate the prevalence of QTc-prolongation in a monocentric cohort and to evaluate possible correlation with the presence of anti-Ro/SSA-antibodies and other QT-prolonging risk factors.

Methods. An electrocardiographic study (ECG) was proposed to patients affected by SLE consecutively attending our Lupus Clinic from November 2021 to March 2022. All subjects were tested for anti-Ro/SSA-antibodies. Exclusion criteria included: severe valvulopathies, hypertrophic or dilated cardiomyopathy, previous implantation of pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator.

QTc measurement was calculated using the Bazett's formula and QTc-prolongation was defined according to American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) recommendations (QTc>470 ms for males, QTc>480 ms for females) (2). Quantitative variables were compared with T-test.

Results. 120 patients with SLE, consecutively attending our clinic, accepted to undergo an ECG: 109 (91%) females, 11 (9%) males; 106 (88%) Caucasians (median age 53.2 [IQR 42.3-58.7, median disease duration 20.0 years [12.0-28.2).

Fifty-four (45%) patients were positive for anti-Ro/SSA-antibodies. Median QTc was 408.4 [IQR 389.1-428.3 ms; only 2/120 (2%) had a prolonged QTc (one female negative for anti-Ro/SSA-antibodies and one female positive for anti-Ro/SSA-antibodies, with respectively a QTc of 488 ms and 492 ms).

No significant differences were observed between anti-Ro/SSA-positive vs. negative patients in term of QTc intervals (409.0 [390.1-427.2 ms vs 407.0 [389.2-430.4 ms; p=0,791).

Other electrocardiographic alterations were found: 3 (3%) first-degree atrioventricular blocks, 15 (13%) bundle branch blocks (BBB) (13 right BBB and 2 left BBB), 32 (27%) repolarization anomalies, 1 (1%) Wolff-Parkinson-White; none of these patients had a QTc-prolongation.

Conclusions. These preliminary data show a lower prevalence of QTc prolongation compared to previous studies [1, with no differences between anti-Ro/SSA-positive and anti-Ro/SSA-negative patients.

Further analyses will be available with: data from 24-hours-ECG, characterization of anti-Ro/SSA-antibodies (isotypes and titers) and pharmacological therapies.

BIBLIOGRAFIA

1. Lazzerini, et al, Journal of the American Heart Association, 2021.
2. Drew BJ, et al. Circulation, 2010.

STABLE UCTD: DISEASE BURDEN AND COMORBIDITIES IN A LONG-TERM MONOCENTRIC INCEPTION COHORT

PO:14:244

Trentin F., Tani C., Parma A., Carli L., Cascarano G., Elefante E., Ferro F., Gualtieri L., Schilirò D., Signorini V., Stagnaro C., Valevich A., Zucchi D., Mosca M.
UO Reumatologia, Pisa

Objectives. "Undifferentiated connective tissue disease" (UCTD) is a term that describes a variety of conditions characterized by signs and symptoms of autoimmunity but do not satisfy the classification criteria for any defined connective tissue disease (CTD). As most of previous studies have focused on the risk of progression, little is known about long-term outcome and disease burden in patients with a stable disease. Aim of our study is to describe characteristics, comorbidities, therapy, and damage accrual in stable patients.

Materials and Methods. Longitudinal retrospective study on an inception cohort (diagnosis-first visit in our center ≤2 years) of patients diagnosed with UCTD. To avoid an uneven sample, only patients that fulfilled the following criteria for stable UCTD were selected: signs and symptoms suggestive of a CTD, positive antinuclear antibodies (ANA) on 2 separate measurements, and ≥3 years of disease. Exclusion criteria were short follow-up (<3 years) and early (<3 years) fulfillment of the following classification criteria: ACR/EULAR 2019 for SLE, ACR/EULAR 2016 for SjS, ACR/EULAR 2017 for IIM, VEDOSS for early SSc, and/or ACR/EULAR 2010 for RA. Demographic and clinical features, comorbidities, cumulative therapy, and damage were recorded. Damage was defined as "nonreversible change, not related to active inflammation, occurring since disease onset". Due to the lack of a specific index for UCTD, the SLICC/ACR Damage Index (SDI) for SLE was employed. Etiology and type of damage were classified in "disease-related", "therapy-related", "cancer", and "unrelated to disease or therapy" according to clinical judgement.

Results. 176 patients were consecutively enrolled. 56 were excluded from the analysis for the following reasons: 5 were ANA negative, 6 had a follow-up <3 years, 1 was reclassified in undifferentiated arthritis, 44 fulfilled ≥1 classification criteria (30 SLE, 1 SLE+APS, 2 SLE+SSj, 10 SSj, 1 early SSc), (Figure 1). The analysis was run on 120 patients with stable UCTD (98.3% females; 96.7% Caucasian; median age 47 years, IQR 39-57; median follow up 8.5 years, IQR 5-14) ; clinical characteristics are summarized in Table I. The most common comorbidities were autoimmune thyroiditis (24.2%), fibromyalgia (22.5%), hypertension (13.3%), osteoporosis (11.7%), other organ-specific autoimmune diseases (10%), solid tumors (5%), hematologic malignancies (4.1%). 11.7% of patients had been treated with DMARDs, 26.7% with GCs, and 83.3% with HCQ. During the follow-up, 8.3% evolved to a definite CTD (Figure 1) after a median disease duration of 14 years (IQR 9-25, min 5- max 35). 27 patients (22.5%) accrued ≥1 damage after disease onset: 9.2% cancer, 4.2% disease-related damage, 0.8% therapy-related damage, 9.2% damage unrelated to disease or therapy (Table 2). Median time to first damage was 8 years (IQR 5-10.5).

Conclusions. This study confirms that stable UCTD is generally a mild disease and the rate of late evolution to CTD is low but not negligible. However, more than 20% of patients has developed damage during the disease course, highlighting the importance of a long-term follow-up of these conditions.

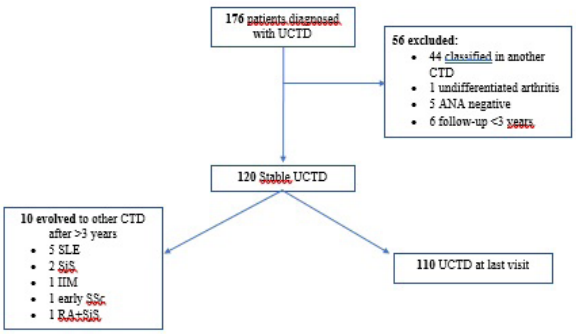
Table 1: Demographic and clinical characteristics in stable UCTD population

	Total (n=120)
Gender, n (%) Female Male	 118 (98.3%) 2 (1.7%)
Ethnicity, n (%) Caucasian Non-Caucasian	 116 (96.7%) 4 (3.3%)
Age at last visit, median (IQR), years	47 (39-57)
Age at diagnosis, median (IQR), years	36.5 (30-47.5)
Disease duration, median (IQR), years	8 (5-11), min 3, max 35
Follow-up duration, median (IQR), years	8.5 (5-14), min 3-max 35
Presenting symptoms	61 (50.8%) Raynaud phenomenon 54 (45%) Inflammatory arthralgias 20 (16.7%) Constitutional symptoms 16 (13.3%) Skin rash 15 (12.5%) Hematologic abnormalities 6 (5%) Arthritis 3 (2.5%) Serositis
Cumulative symptoms	82 (68.3%) Raynaud phenomenon 54 (45%) Sicca syndrome 25 (20.8%) Skin rash (6 ACLE, 3 SCLE, 0 DLE, 16 other) 24 (20%) Arthritis 6 (5%) Serositis (2 pleuritis, 4 pericarditis)
Comorbidities, n (%)	29 (24.2%) autoimmune thyroiditis 27 (22.5%) fibromyalgia 16 (13.3%) hypertension 14 (11.7%) osteoporosis 6 (5%) solid tumors 3 (2.5%) coeliac disease 3 (2.5%) skin psoriasis 3 (2.5%) MGUS 2 (1.7%) LNH 2 (1.7%) inflammatory bowel disease 2 (1.7%) autoimmune gastritis 1 (0.8%) type I diabetes 1 (0.8%) primary biliary cholangitis 1 (0.8%) LH 1 (0.8%) myelodysplastic syndrome
Cumulative therapy DMARDs ever, n (%) GC ever HCQ ever	 14 (11.7%) 32 (26.7%) 100 (83.3%)
≥1 damage at last visit, n (%)	27 (22.5%)
Time to damage, median (IQR), years	8 (IQR 5-10.5), min 0-max 30

Table 2: Type of damage during follow-up

Disease-related damage, n (%)	5 (4.2%) 2 cognitive impairment 1 ventricular disfunction 1 skin scars 1 splenectomy
Therapy-related damage, n (%)	1 (0.8%) osteoporosis with vertebral fracture
Cancer, n (%)	11 (9.2%) 2 breast cancer 2 Non-Hodgkin lymphoma 2 thyroid cancer 1 non-melanoma skin cancer 1 ovarian cancer 1 Hodgkin lymphoma 1 chronic myeloid leukemia 1 myelodysplastic syndrome
Damage unrelated to disease or therapy, n (%)	11 (9.2%) 4 ocular damage (1 cataracts, 4 retinopathy) 1 postherpetic neuralgia 1 chemotherapy-induced neuropathy 1 epilepsy 1 hemicolectomy for ovarian cancer 1 premature gonadal failure 1 Osteoporosis with fractures in anorexia nervosa 1 tendon rupture

Figure 1: Stable UCTD population



THE USE OF BELIMUMAB BEFORE AND DURING PREGNANCY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: AN ITALIAN MULTICENTER CASE-SERIES

PO:14:245

Crisafulli F.[1], Gerardi M.C.[2], Urban M.L.[3], Zen M.[4], Padovan M.[5], Canti V.[6], Praino E.[7], Nalli C.[1], Saccon F.[8], Fredi M.[1], Ruffilli F.[5], Moschetti L.[1], Emmi G.[3], Iaccarino L.[4], Doria A.[4], Santo L.[7], Franceschini F.[1], Andreoli L.[1], Tincani A.[1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia; [2]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia and Rheumatology Unit, ASST G.O.M. Niguarda, Milan; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [4]Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova; [5]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Ferrara; [6]Division of Immunology, IRCCS San Raffaele Institute, Milan; [7]Rheumatology Unit, Presidio Ospedaliero 'Mons. Dimiccoli', DSS4, Barletta; [8]Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova; Fondazione Villa Salus, Mestre, Venezia

Objective. Belimumab (BEL) is an anti-BLyS monoclonal antibody approved for SLE treatment. As few data about BEL use with regard to pregnancy are available, the aim of this study is to describe pregnancies exposed to BEL either pre-conceptionally or during pregnancy.

Methods. Data of prospectively-followed pregnancies (2014-2021) in SLE patients treated with BEL in 6 Italian centers where retrospectively collected, focusing on disease activity and outcome. Continuous data were reported as median (inter-quartile range).

Results. Twenty-one pregnancies in 21 SLE patients were collected (median age at conception: 34 [31-38 years; 13 in pri-

Table1: disease features and pregnancy outcome in 21 SLE patients, according to the time of BEL discontinuation

	BEL STOP AT PRECONCEPTION (3)	BEL STOP AT + PREGNANCY TEST (9)	BEL STOP DURING PREGNANCY (9)
DISEASAE FEATURES (cumulative)			
Renal	1/3 (33%)	5/9 (56%)	6/9 (67%)
Muco-cutaneous	2/3 (67%)	8/9 (89%)	9/9 (100%)
Articular	3/3 (100%)	8/9 (89%)	7/9 (78%)
Neurological	0/3	3/9 (33%)	1/9 (11%)
Hematological	2/3 (67%)	6/9 (67%)	7/9 (78%)
Serositic	2/3 (67%)	5/9 (56%)	1/9 (11%)
Anti-dsDNA positivity	3/3 (100%)	9/9 (100%)	8/9 (89%)
Antiphospholipid Ab positivity	1/3 (33%)	1/9 (11%)	4/9 (44%)
Antiphospholipid Ab profile			
single positivity	0/3	0/8	1/9 (11%)
double positivity	0/3	0/8	3/9 (33%)
triple positivity	1/3 (33%)	1/9 (11%)	0
Antiphospholipid Syndrome	0/2	1/9 (11%)	2/9 (22%)
DISEASE ACTIVITY			
Median SLEDAI at preconception	4 (3-4)	2 (0-3)	4 (4-4)
Flare during pregnancy	0/3	3/9 (33%)	0/9
PREGNANCY COMPLICATIONS AND OUTCOME			
Pre-eclampsia	0/3	0/9	2/9 (22%)
HELLP Syndrome	0/3	0/9	0/9
Eclampsia	0/3	0/9	1/9* (11%)
Gestational Diabetes	0/3	1/9 (11%)	0/9
IUGR	0/3	2/9 (22%)	3/9* (33%)
pPROM/PROM	0/3	0/9	1/9 (11%)
Live birth	**1/3 (33%)**	**9/9 (100%)**	**8/9 (89%)**
Severe pre-term birth (≤ 34thweek)	0/1	0/9	1/8* (13%)
Late pre-term birth (<37thweek)	0/1	3/9 (33%)	1/8 (13%)
Small for Gestational age neonate	0/1	5/7 (71%)	3/8 (38%)
Pregnancy loss	**2/3 (67%)**	**0/9**	**2/9* (14%)**
Early miscarriage (≤ 10thweek)	1/3 (33%)	0/9	0/9
Late miscarriage (>10thweek)/intrauterine fetal death	1/3 (33%)	0/9	1/9 (11%)
Perinatal death	0/3	0/9	1/9* (11%)
Neonatal Intensive Care Unit	0/1	2/9 (22%)	2/8* (25%)
Other neonatal complications	0/1	0/9	3§/8 (38%)

*in the same patient (history of thrombotic and obstetric APS and lupus nephritis) who underwent to Assisted Reproductive Technologies (embryo donation).

§ sepsis with urine infection at 2 months of life (moderate calico-pyelic and ureteral dilatation in pre-term birth); 21-trisomy with atrial-ventricular defect; cryptorchidism

migravidae (62%); 16 planned (76%); 18 spontaneous (86%)). BEL (14 intravenous, 7 subcutaneous) was stopped in 3 cases preconceptionally, in 9 at positive pregnancy test and in 9 during pregnancy (4 during the 1st trimester, 3 during the 2nd trimester and 2 during the 3rd trimester) (Table I). The use of BEL during pregnancy had been agreed with the patient during preconception counselling.

Other treatments during pregnancy were: prednisone (90%); antimalarials (81%); azathioprine (48%); calcineurin-inhibitors (29%); low-dose acetylsalicylic acid (86%); low molecular weight heparin (57%).

At preconception visit, the median SLEDAI was 4 [2-4.

Three pregnancies had a flare (1 during the 2nd and the 3rd trimester; 2 during the 3rd trimester), all in patients who withdrew BEL at positive pregnancy test.

Live-births were 86%.

Two miscarriages (at 7th and 11th week) and 1 intrauterine fetal death (at 37th week; 21-trisomy with atrio-ventricular defect) occurred. One perinatal death occurred (in a patient with thrombotic+obstetric APS and lupus nephritis who underwent heterologous assisted reproductive technology – embryodonation - and developed eclampsia with cerebral haemorrage at 25thweek; an urgent cesarean section was performed and the newborn died after 3 days).

Two pre-eclampsia were registered: 1 at 38th week in a patient with history of lupus nephritis, double aPL positivity and active disease and 1 at 33th week in a patient with cardiovascular risk factors (hypertension, obesity, cigarette smoke) and a history of pre-eclampsia in a previous pregnancy.

Four newborns were hospitalized in Intensive Care Unit (1 milk protein intolerance; 1 desaturation; 2 prematurity). One urine infection with sepsis occurred at 2 months in a baby with calico-pyelic and ureteral dilatation at birth (pre-term birth).

Eleven newborns received vaccinations according to national schedule (7 missing data).

Conclusions. In this case series, the use of BEL during pregnancy was discussed with some patients with a severe disease phenotype and at high risk of having a flare during pregnancy, in order to favor disease remission. While more data are needed, the timing of discontinuation should be individualized according to the single patient's characteristics and preferences, with a risk-benefit evaluation.

PO:15:246 – PO:15:260 SESSIONE POSTER 15

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (2)

MALATTIA DI BREVE E LUNGA DURATA: IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA SALUTE-CORRELATA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

PO:15:246

Gualtieri L., Elefante E., Stagnaro C., Signorini V., Zucchi D., Trentin F., Schilirò D., Carli L., Ferro F., Tani C., Mosca M.
U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del Lavoro. Analisi dell'impatto della durata di malattia sulla qualità della vita salute-correlata (HRQoL) e sulla percezione della malattia in una coorte monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Materiali e Metodi. Studio osservazionale trasversale in cui sono stati arruolati pazienti ambulatoriali consecutivi con diagnosi di LES. Sono stati analizzati dati demografici e clinici: impegno d'organo attivo e cumulativo, attività di malattia (SELENA-SLEDAI) e danno d'organo (SLICC-DI); comorbidità e terapie concomitanti. Sono state applicate le definizioni di Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)1 e la nuova definizione di remissione secondo DORIS2.
All'arruolamento, ogni paziente ha compilato i seguenti Patient Reported Outcomes (PROs): SF-36, FACIT-F, Lupus Impact Tracker (LIT), SLAQ, "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS).
I risultati dei PROs sono stati analizzati in funzione della durata di malattia distinguendo malattia di lunga (≥5 anni) e breve (<5 anni) durata.
Risultati. Sono stati arruolati 255 pazienti con LES (92.1% femmine, 96.8% caucasici), di cui 205 (80.3%) con malattia di lunga durata e 50 con malattia di breve durata. La durata media di malattia nei due gruppi è risultata essere di 16.8±9.3 e 2.5±1.2 anni rispettivamente (p<0.0001). I pazienti con malattia di lunga durata presentavano una maggiore prevalenza di impegno renale cumulativo (p=0.04) rispetto ai pazienti con malattia di breve durata. Inoltre, a fronte di uno SLEDAI medio minore tra i pazienti con malattia di lunga durata (p=0.03), una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo "breve durata" soddisfaceva i nuovi criteri per la remissione (p= 0.013). È importante osservare che entrambi i gruppi presentavano un basso danno d'organo cumulativo, senza una differenza significativa tra loro (SLICC-DI 0.6±1.1 vs 0.99±1.6, p=0.11).
Sebbene, in entrambi i gruppi, i pazienti fossero in terapia con una dose media giornaliera di steroide inferiore a 5 mg/die, i pazienti con malattia di lunga durata assumevano una dose giornaliera significativamente minore (p<0.01). Nessun'altra differenza è emersa relativamente alle terapie in atto.
Confrontando i risultati dei PROs tra i due gruppi, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa.
Le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati sono riassunte in Tabella I.
Conclusioni. È noto che la HRQoL nei pazienti con LES è influenzata da molteplici fattori anche non strettamente correlati all'attività di malattia. Nella nostra coorte di pazienti adulti con LES, le caratteristiche demografiche non sembrano influenzare in modo significativo la qualità della vita dei pazienti. In particolare, in pazienti che accumulano poco danno d'organo, la lunga durata di malattia non sembra correlare con una peggiore qualità della vita o con un impatto negativo della malattia sulla vita quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

1. Franklyn K, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75(9): 1615-21.
2. van Vollenhoven RF, et al. Lupus Sci Med. 2021; 8(1): e000538.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti all'arruolamento.

	Malattia breve durata (n=50)	Malattia lunga durata (n=205)	p-value
Età (anni) ± DS	40.3±12.3	45.7±12.6	0.006
Durata di malattia (anni)	2.5±1.2	16.8±9.3	<0.0001
SLEDAI ± DS	2.74±2.3	1.94±2.3	0.03
SLICC ± DS	0.6±1.1	0.99±1.6	0.11
Fibromialgia, n (%)	41 (82%)	175 (85.3%)	0.55
LLDAS, n (%)	37 (74%)	169 (82.4%)	0.17
REMISSIONE, n (%)	23 (46%)	57 (27.8%)	0.013
Dose steroide mg (media) ± DS	3.06±4.15	1.78±2.18	0.003
Terapia steroidea, n (%)	31 (62%)	102 (49.7%)	0.12
Terapia con Idrossiclorochina, n (%)	45 (90%)	170 (82.9%)	0.21
Terapia con immunosoppressore, n (%)	23 (46%)	87 (42.4%)	0.64
Terapia con farmaco biologico, n (%)	10 (20%)	31 (15.1%)	0.40
SF-36 PCS ± DS	46.2±8.4	47.7±10.2	0.31
SF-36 MCS ± DS	43.6±11.8	42.8±12.4	0.67
FACIT-F ± DS	39±13.1	39.2±12.7	0.92
LIT ± DS	26.6±17.3	25.7±22.0	0.82
SLAQ ± DS	9.9±7.5	9.77 ±7.9	0.87
HADS-ansia ± DS	6.4±3.7	6.99±4.0	0.45
HADS-depressione ± DS	4.9±3.4	5.6±3.6	0.30

CD 38, UN NUOVO TARGET TERAPEUTICO NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO PILOTA

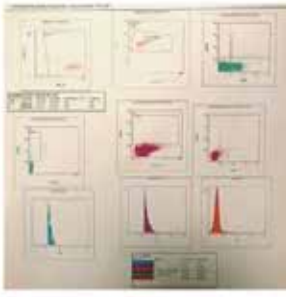
PO:15:247

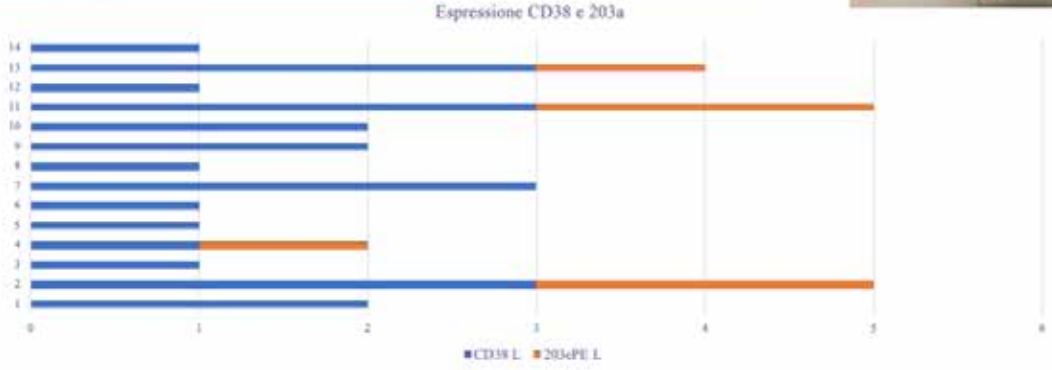
Parisi S.[2], Ditto M.C.[2], Peroni C.L.[2], Lo Sardo L.[2], Realmuto C.[2], Ricotti E.[2], Malavasi F.[1], Fusaro E.[2]
[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Lupus Clinic, Torino

Scopo del Lavoro. Il CD38 è una glicoproteina di tipo II altamente espressa su plasmablasti e plasmacellule. I livelli trascrizionali di CD38 sono sovraespressi in numerose patologie infiammatorie come l'Artrite Reumatoide (AR) e il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), senza tuttavia che ne siano state chiarite le implicazioni patogenetiche e cliniche. Il Trattamento con Daratumumab, inibitore del CD38, utilizzato per il mieloma multiplo ha evidenziato un miglioramento della sintomatologia articolare ed un rallentamento nella progressione della malattia in modelli animali di artrite e in pazienti affetti da AR. L'iperespressione del CD38 nell'ambito di patologie infiammatorie autoimmuni lo rende un potenziale bersaglio terapeutico al fine di inibire la produzione anticorpale plasmacellulare. Lo studio pertanto si propone essere un'analisi preliminare al fine di comprendere meglio il ruolo e l'espressione del CD38 in queste malattie, soffermandosi in particolare sui fattori che regolano l'espressione del CD38, sui meccanismi alla base dell'infiammazione citochine-mediata e sui possibili effetti derivanti dalla modulazione dell'espressione del CD38.
Materiali e Metodi. In questa prima fase dello studio (osservazionale e prospettivo) sono stati selezionati pazienti affetti da LES. Nei pazienti con LES, l'espressione di CD38 nelle cellule T è significativamente maggiore rispetto ai soggetti normali ed è correlata ai livelli circolanti di diverse citochine. L'espressione di CD38 è analizzata sui PBMC ottenuti da prelievo di sangue periferico rispettivamente alla visita basale (T0), prima di iniziare la terapia secondo pratica clinica e dopo 6 mesi di osservazione (T6). I pazienti sono sottoposti al (T0) e al (T6) alle valutazioni cliniche, clinimetriche e laboratoristiche atte, secondo pratica clinica, a valutare l'attività di malattia e l'impegno d'organo.
Risultati. Nella pathway di genesi dell'infiammazione che coinvolge il CD38, l'ATP viene metabolizzato in Adenosina partendo da CD39 e via CD73. Il CD38 metabolizza NAD+ in cADPR e ADPR. Se presente l'ectoenzima CD203a (ENPP1), anche CD38 può portare alla sintesi di Adenosina, un potente immunosoppressore prodotto da CD73 (altro ectoenzima che funziona da connessione tra le 2 vie). Al momento attuale sono stati reclutati 15 Pazienti (3M/12F) consecutivi affetti da LES in trattamento farmacologico con immunomodulanti con età media pari a 51,67 anni (DS 18,76).
Quello che emerge da una nostra prima valutazione esplorativa è che, i pazienti con un esordio più acuto di LES (es neurologico) ovvero la cui attività di malattia è inizialmente più grave, presentano valori di CD38 più elevati nelle popolazioni linfocitarie esaminate. La presenza anche dell'ectoenzima CD203e sembra essere significativa nei pazienti non trattati inizialmente con farmaco di fondo come l'Idrossiclorochina, suggerendo un probabile effetto modulante di questa molecola anche in questa via di attivazione (Fig. 1)
Conclusioni. Se verrà confermata l'ipotesi di studio potrà essere avviata un'analisi su un gruppo più numeroso di pazienti che potrebbe essere la base di partenza per uno studio che preveda il CD38 come target terapeutico.

ANALISI PRELIMINARE CD38

Caratteristiche pazienti	Valore
Età (m±ds)	51,67±18,76
Durata Malattia (m±ds)	10,63±12,28
Terapia (n)	
HCQ	13/15
AZA	4/15
BLY	6/15
RTX	3/15
SLEDAI (m±ds)	17,23±6,72





TOLLERABILITÀ E IMPATTO SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA DEL VACCINO ANTI-SARS-CoV-2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO GIOVANILE

PO:15:248

Suardi I. [1], Chighizola C.G. [1], Gattinara M. [2], Carrea G. [1], Cavalli S. [1], Marino A. [2], Argolini L.M. [3], Gerosa M. [1], Caporali R. [1]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [2]UOC Reumatologia Pediatrica ASST Pini-CTO, Milano; [3]UOC Reumatologia Clinica ASST Pini-CTO, Milano

Scopo del Lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) nel 10-20% dei casi esordisce in età giovanile (LESg) e spesso presenta andamento recidivante-remittente. Tra i potenziali fattori responsabili di flare di malattia sono descritti infezioni e vaccini, inclusa la vaccinazione antiSars-CoV2. L'obiettivo di questo studio consiste nel valutare effetti avversi e flare di malattia dopo ciclo vaccinale primario anti-Sars-CoV2 (I e II dose) e booster (III dose) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LESg.
Materiali e Metodi. I dati clinici sono stati estratti retrospettivamente dalle cartelle cliniche dei pazienti affetti da LESg con esordio prima dei 18 anni, seguiti presso il nostro Centro. Sono stati raccolti dati demografici, caratteristiche cliniche e sierologiche, terapia in corso, vaccinazione anti-Sars-CoV2, effetti collaterali e flare. Lo stato di bassa attività di malattia (LLDAS) è stato definito in base allo SLEDAI, mentre il flare come un nuovo punteggio BILAG A o B in qualsiasi dominio. Le variabili continue sono espresse come mediana, mentre le variabili categoriche come percentuali. L'associazione tra variabili categoriche è stata analizzata tramite test chi-quadrato o test esatto di Fisher; sono state effettuate analisi di regressione logistica univariata.
Risultati. 65 pazienti affetti da LESg su un totale di 70 (93%) hanno ricevuto almeno una dose di vaccino (75% Pfizer-BioNtech, 25% Moderna); di questi 46 pazienti hanno completato il ciclo vaccinale con la dose booster (46% Pfizer, 26% Moderna, 28% eterologa). In 28 casi (43%) sono stati segnalati eventi avversi almeno dopo due dosi, mentre dopo la III dose 24 pazienti su 46 (52%) hanno avuto effetti collaterali. Gli eventi avversi più frequenti sono stati febbre (26%), astenia (23%), dolore in sede di iniezione (21%) e artromialgie (23%). Una frequenza maggiore di eventi avversi è stata rilevata nei pazienti con pregresso interessamento muscolo-scheletrico (p=0.066). Il concomitante trattamento con immunosoppressori e in particolare la terapia con belimumab sono associati ad aumentato rischio di eventi avversi (odds 2.88, p=0.04 e odds 5.5, p=0.03 rispettivamente). Un flare di malattia è stato osservato in 7 pazienti (10.7%), di cui 5 dopo il ciclo primario (71%) e 2 dopo il booster (28%), ad un tempo mediano rispettivamente di 41 e 27 giorni, con interessamento prevalentemente renale (71%) o articolare (28.6%). Valutando l'attività di malattia prima dell'inizio del ciclo vaccinale, 5 soggetti che hanno avuto un flare avevano un'attività di malattia moderata, mentre 2 erano in remissione; complessivamente, nei pazienti con LLDAS pre-vaccino si è evidenziato un tasso inferiore di flare (p=0.022, $\chi 2$ =5).
Conclusioni. I nostri dati confermano che la vaccinazione anti-Sars-COV2 sia ben tollerata nei pazienti con LESg, sebbene i pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori e/o belimumab mostrino un aumentato rischio di eventi avversi. Nella nostra coorte, riacutizzazioni di malattia si sono verificati nel 10% dei casi, in linea con il tasso di 3-12% riportato in letteratura; le riacutizzazioni sono rare nei pazienti con LLDAS al momento della vaccinazione.

Sesso (F, %)	95%	93%
Età all'esordio [mediana (IQR)]	15 (12-16)	15 (12-16)
Durata di malattia alla I dose [mesi, mediana (IQR)]	192 (109-332)	229 (143-345)
Età alla I dose [anni, (IQR)]	32 (25-41)	33 (26-45)
Interessamento muscolo-scheletrico, n	50	33
Interessamento cutaneo, n	50	36
Interessamento renale, n	31	25
Sindrome antifosfolipidi, n	7	6
Anticorpi antifosfolipi, n	37	25
Anticorpi Anti-dsDNA, n	54	39
Ipocomplementemia, n	49	36
Terapia immunosoppressiva, n	25	18
Terapia con belimumab, n	9	9

ANTICORPI ANTI-β2-GPI CARBAMILATA NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI "SIERONEGATIVA"

PO:15:249

Capozzi A.[1], Truglia S.[2], Recalchi S.[1], Riitano G.[1], Manganelli V.[1], Mancuso S.[2], Alessandri C.[2], Longo A.[1], Mattei V.[3], Garofalo T.[1], Misasi R.[1], Sorice M.[1], Conti F.[2]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università "Sapienza" di Roma; [2]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Interne, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università "Sapienza" di Roma; [3]Biomedicine and Advanced Technologies Rieti Center, Sabina Universitas, Rieti

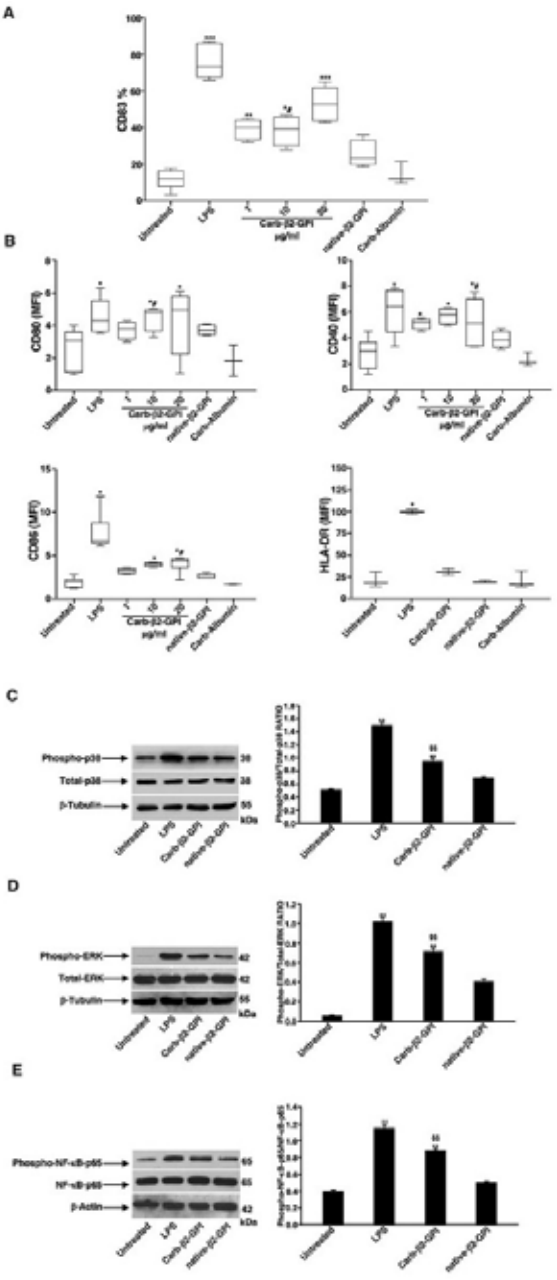
Scopo del Lavoro. La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da trombosi (arteriose e/o venose), problematiche della gravidanza e anticorpi antifosfolipidi (aPL) circolanti nel siero dei pazienti. Gli aPL sono un gruppo eterogeneo di autoanticorpi i cui principali antigeni "target" sono rappresentati da fosfolipidi, proteine o complessi proteine/fosfolipidi. Tuttavia, gli anticorpi anti-β2-Glicoproteina I (β2-GPI) sono i principali autoanticorpi utilizzati per la diagnosi di APS. Nella pratica clinica, è molto frequente vedere pazienti con le manifestazioni cliniche dell'APS, ma persistentemente negativi ai criteri diagnostici di laboratorio; per questi casi è stata introdotta la definizione di "APS sieronegativa" (SN-APS). Recentemente, sono state descritte diverse patologie autoimmuni come conseguenza di modificazioni post-traduzionali (PTMs) dei loro autoantigeni "target". In questo lavoro è stato svolto uno studio clinico e sperimentale per analizzare il ruolo della carbamilazione nella generazione di neoepitopi con l'obiettivo finale di testare la β2-GPI carbamilata (β2-GPI-Carb) come un nuovo autoantigene dell'APS.

Materiali e Metodi. La β2-GPI è stata carbamilata utilizzando il cianato di potassio ed è stata utilizzata in esperimenti "in vitro" per valutarne l'effetto sulla maturazione e sull'attivazione funzionale di cellule dendritiche. I sieri di: 60 pazienti con APS, 114 pazienti con SN-APS, 20 pazienti con Artrite Reumatoide, 20 pazienti con pregressi eventi trombotici non riconducibili all'APS e 50 donatori sani sono stati analizzati per il dosaggio di anticorpi anti-β2-GPI-Carb mediante ELISA.

Risultati. I dati di questo studio dimostrano che la β2-GPI-Carb è in grado di attivare le cellule dendritiche immature, inducendo una "up-regolazione" delle molecole CD80, CD86 e CD40. Inoltre, è evidente un aumento della fosforilazione di ERK, p38 MAP-chinasi e NF-kB (Figura 1), così come del rilascio della citochina IL-12p70.

I risultati sierologici mostravano che 23/60 pazienti con APS (38,33%) e 37/114 pazienti con SN-APS (32,45%) risultavano positivi per anticorpi anti-β2-GPI-Carb. È stato interessante riscontrare che i pazienti con SN-APS, positivi per anticorpi anti-β2-GPI-Carb, mostravano una maggiore prevalenza di trombocitopenia (p=0,04, likelihood positive ratio di 3,9).

Conclusioni. I dati ottenuti, sia dai test funzionali sulle cellule dendritiche che dai test immunologici, indicano la β2-GPI-Carb come un "nuovo" bersaglio antigenico nell'APS. In particolare, gli anticorpi anti-β2-GPI-Carb hanno mostrato una potenziale utilità nell'identificazione di una percentuale significativa di pazienti con SN-APS. Inoltre, poiché i pazienti risultati positivi per anticorpi anti-β2-GPI-Carb hanno riportato un alto rischio di trombocitopenia, questo test può essere proposto come una nuova indagine appropriata nella valutazione clinica della SN-APS.



EFFICACIA DI ANIFROLUMAB IN PAZIENTI CON LES STRATIFICATI PER DURATA DI MALATTIA: POST-HOC ANALISI DEI DATI OTTENUTI IN 2 STUDI CLINICI DI FASE III

PO:15:250

Doria A. [1], **Kalunian K.** [3], **Dall'Era M.** [4], **Furie R.** [5], **Morand E.** [6], **Psachoulia K.** [7], **Maho E.** [8], **Nori E.** [2], **Lindholm C.** [9], **Tummala R.** [7]

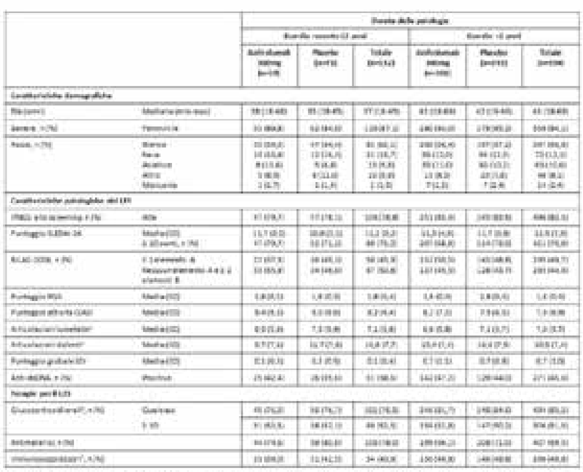
[1]Università degli Studi di Padova; [2]AstraZeneca S.p.A, Milano; [3]Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of California, San Diego, La Jolla, United States of America; [4]Lupus Clinic, University of California San Francisco, San Francisco, United States of America; [5]Division of Rheumatology, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, United States of America; [6]Faculty of Medicine, Nursing & Health Sciences, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia; [7]Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, United States of America; [8]Biometrics, Statistics, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; [9]Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

Scopo del Lavoro: Negli studi clinici di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2, anifrolumab, un anticorpo monoclonale che lega il recettore dell'IFN di tipo I, ha dimostrato un beneficio clinico significativo in pazienti con LES (1,2). Utilizzando i dati aggregati degli studi TULIP, è stata confrontata l'efficacia di anifrolumab in pazienti con esordio recente rispetto a pazienti con LES di più lunga durata (definito dal tempo trascorso dalla diagnosi).

Materiali e Metodi. TULIP-1 (NCT02446912) e TULIP-2 (NCT02446899) sono studi clinici randomizzati controllati vs placebo della durata di 52 settimane, sull'utilizzo di anifrolumab 300 mg somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane per 48 settimane. I pazienti inclusi nello studio rispettavano i criteri ACR 1997 e presentavano LES da moderato a grave nonostante la terapia standard (1, 2). Le caratteristiche al basale e la risposta BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) (3) alla 52° settimana per anifrolumab 300 mg vs placebo sono state confrontate tra pazienti che al momento della visita iniziale presentavano un LES esordito entro i 2 anni (esordio recente) vs pazienti con diagnosi da più di 2 anni. L'efficacia è stata analizzata con un metodo di stratificazione Cochran-Mantel-Haenszel che considerava lo studio e i fattori di stratificazione per la randomizzazione.

Risultati. Dei 726 pazienti inclusi negli studi TULIP-1 e TULIP-2 (anifrolumab n=360; placebo n=366), 594 avevano all'inizio degli studi una malattia di durata >2 anni (anifrolu-

Tabella. Caratteristiche demografiche, cliniche e terapia al basale nei dati aggregati degli studi TULIP-1 e TULIP-2



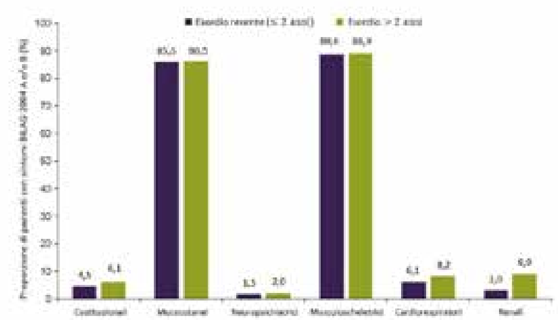
CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFNGS, interferon gene signature; n, numero di pazienti ; *PGA, Physician's Global Assessment;* SD, deviazione standard; SDI, *SLICC/ACR Damage Index;* WHO-DD SDG, *World Health Organization-Drug Dictionary Standardised Drug Groupings.* Le percentuali sono basate su tutti i pazienti nel gruppo completo di analisi all'interno del rispettivo gruppo di trattamento. I dati aggregati includono i due studi di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2 (ad eccezione del gruppo anifrolumab 150 mg da TULIP-1).

ª Il conteggio delle articolazioni è basato su 28 articolazioni.

ᵇ I glucocorticoidi orali includono prednisone o equivalente. Sono definiti come farmaci orali elencati nel WHO-DD SDG "Corticosteroidi".

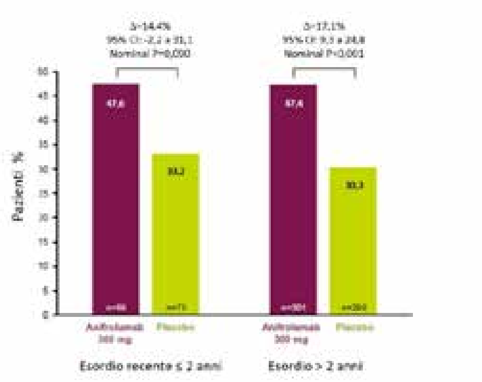
ᶜImmunosoppressori: azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetile, acido micofenolico e mizoribina.

Figura 1. Frequenza di BILAG-2004 A o B al basale in base alla durata della malattia.



Le percentuali si basano su tutti i pazienti all'interno del rispettivo gruppo stratificati per durata di malattia, trattati con anifrolumab 300 mg o placebo. I coinvolgimenti d'organo gastrointestinale, oftalmico ed ematologico non sono stati inclusi nel grafico, poiché <1% dei pazienti aveva un punteggio BILAG 2004 A o B in entrambi i gruppi.
I dati aggregati includono i due studi di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2 (ad eccezione del gruppo anifrolumab 150 mg da TULIP-1).

Figura 2. Percentuale di pazienti con risposta BICLA alla Settimana 52 negli Studi TULIP-1 e TULIP-2.



mab n=301; placebo n=293) e 132 ≤2 anni (anifrolumab n=59; placebo n=73). I pazienti del primo gruppo avevano un'età media più alta (43 vs 37 anni), più probabilità di essere donne (94,1% vs 87,1%) e meno probabilità di essere di razza nera (12,1% vs 16,7%). Al basale, i pazienti con malattia di durata >2 anni avevano più probabilità di avere un'elevata interferon gene signature (83,5% vs 78,8%), anticorpi anti-dsDNA positivi (45,6% vs 38,6%), indice BILAG-2004 A ≥1 (49,7% vs 43,9%), più alto punteggio SDI globale medio (0,7 vs 0,1), assumevano più frequentemente glucocorticoidi orali (83,2% vs 76,5%) e immunosoppressori (49,8% vs 40,9%) ma non antimalarici (69,5% vs 78,0%) (Tabella). Il numero di BILAG-2004 A o B tra i vari organi al basale era analogo nei pazienti con malattia di durata >2 o ≤2 anni, ad eccezione dell'interessamento renale che era più frequente nei pazienti con malattia >2 anni (BILAG-2004 A o B; 8,9% vs 3,0%) (Figura 1). Si è osservato un beneficio terapeutico di anifrolumab vs placebo, dimostrato da una risposta BICLA alla 52° settimana, sia in pazienti con malattia >2 anni (Figura 2). (differenza [95% intervallo di confidenza (CI) 17.1% [9,3-24,8, P nominale <0.001) che in pazienti con malattia ≤2 anni (differenza [95% CI 14,4% [-2,2-31,1, P nominale =0,09).
Conclusioni: I dati degli studi clinici TULIP supportano l'efficacia di anifrolumab sia in pazienti affetti da LES con malattia di durata >2 anni che ad esordio recente.

BIBLIOGRAFIA

1. Furie RA. Lancet Rheumatol. 2019; 1: e208-19.
2. Morand EF. N Englj Med. 2020; 382: 211-21.
3. Wallace DJ. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 183-90.

MALATTIE IMMUNOREUMATOLOGICHE E TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA: STUDIO RETROSPETTIVO IN UN SINGOLO CENTRO DI TERZO LIVELLO LOMBARDO

PO:15:251

Pasi F.[1], Canti V.[1], Chiparo M.P.[2], Vanni V.S.[1], Castiglioni M.T.[1], Rovere-Querini P.[1]
[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Le malattie immunoreumatologiche sistemiche (SADs) spesso insorgono in giovani donne in età fertile e possono pertanto impattare sulla fertilità.

Scopo. Valutare la risposta alla PMA in pazienti affette da SADs sia in termini di riattivazione della patologia di base che in termini di outcome della PMA stessa.

Metodo. Sono stati inclusi 75 cicli di PMA in 34 pazienti afferenti all'ambulatorio di poliabortività del centro Natalità del San Raffaele tra Gennaio 2017 e Novembre 2021. 62/75 cicli di PMA sono stati effettuati in OSR e di questi sono stati raccolti retrospettivamente i dati relativi alle tecniche di PMA, ai farmaci utilizzati nelle stimolazioni e alle modalità di trasferimento embrionario in utero. 13/75 stimolazioni sono state effettuate presso altri centri pertanto non è stato possibile recuperare i dati relativi ai farmaci utilizzati e alle modalità di trasferimento embrionario.

Risultati. Il 45% delle stimolazioni (34/75) sono state effettuate in pazienti con APAS, il 12%(9/75) in pazienti con LES, il 7% (5/75) in pazienti con Connettivite Indifferenziata (UCTD), l'1% (1/75) in pazienti con Artrite Reumatoide(AR), il 3% (2/75) in pazienti con Artrite Psoriasica (ApS), il 3% (2/75) in pazienti con piastrinopenia autoimmune, il 12%(9/75) in pazienti con Sindrome di Sjögren e il 17% (13/75) in pazienti con multipla positività per aPL in assenza di storia clinica di APAS. Le pazienti avevano un'età media alla stimolazione di 37±3.9 anni e un BMI medio di 21.7±3.6. 20/75 (27%) avevano una storia di fumo attivo.

In 33/75(44%) stimolazioni le pazienti assumevano LDA, in 2/75 (3%) esclusivamente LMWH e in 35/75 (47%) delle stimolazioni LDA+LMWH. Inoltre in 30/75 (40%) era stata assunta terapia con idrossiclorochina, in 7/75 (9%) terapia steroidea e in 3/75 (4%) terapia immunosoppressiva.

Sono stati inoltre raccolti i dati relativi alle cause di infertilità. Per quanto riguarda l'outcome della PMA abbiamo osservato 42/75 (56%) betahCG negative, 10/75 (13%) aborto precoci, 3/75(4%) aborto tardivi, 16/75 (21%) hanno portato un bambino a termine, 2/75 (3%) un bambino pretermine e 2/75 (3%) hanno una gravidanza tutt'ora in corso. Il peso medio alla nascita è risultato di 2631±648g.

In due gravidanze seguite si è osservata una riattivazione della SAD: una paziente affetta da ApS ha manifestato un peggioramento dell'artrite periferica con necessità di incremento della terapia steroidea appena dopo il parto e una con LES ha esordito con nefrite al concepimento con necessità di avvio di terapia immunosoppressiva.

Conclusioni. In termini di riacutizzazione della patologia di base, le tecniche di PMA si sono rivelate sicure in 73/75 cicli da noi osservati. In 18/75 (24%) cicli si è osservata la nascita di un bambino nato vivo. I nostri dati preliminari sembrano pertanto incoraggianti nel dire che, qualora le pazienti affette da SADs presentassero problemi di infertilità, possono ricorrere in relativa sicurezza alla PMA valutando l'impostazione di una terapia con LDA e/o LMWH. Studi futuri su più ampie coorti di pazienti aiuteranno a fornire indicazioni più precise in merito alla sicurezza dei trattamenti e all'outcome delle tecniche di PMA in pazienti con SADs.

LUPUS BRAIN FOG: COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEPRESSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

PO:15:252

Fasano S. [1], Martina P. [1], Riccio F. [1], Milone A. [1], Sadile L. [2], Villano V.A. [1], Fabrazzo M. [2], Di Caprio E.L. [2], Tirri R. [1], Ciccia F. [1]
[1]Rheumatology Unit, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [2]Mental and Physical Health and Preventive Medicine, University of Campania"Luigi Vanvitelli", Napoli

Background. "Brain fog" is the colloquial term for the difficulties that many people with lupus face with concentration, memory and thinking. Lupus brain fog is strongly linked with cognitive and mood disorders which are common in SLE, but often misunderstood.
Purpose. To investigate the prevalence and main determinants of cognitive dysfunction, anxiety and depression in a cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE); to explore the coping strategies by psychiatric assessment and impact of these disorders on quality of life and function.
Methods. This observational cross-sectional study recruited patients who were diagnosed with SLE according to the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Criteria from February to May, 2022. Demographic and clinical data, disease activity (SLEDAI-2K), damage (SDI) and concomitant therapies were analyzed. At enrollment, each patient underwent a psychiatric evaluation completing the following questionnaires: Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales (HAM-D, HAM-A), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Coping Orientation to Problems Experienced (COPE) Inventory. Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) and The Short-Form (SF-36) Questionnaire were also performed. The Spearman test was used for linear correlation. Multivariate analysis was performed by multiple logistic regression.
Results. 134 consecutive patients with SLE were enrolled, the majority female (123; 91%) with a mean age of 45 years (Table I). The prevalence of cognitive dysfunction was 67%, even if mild in the majority of cases. Executive function and memory were the most affected domains. We found isolated anxiety in 1% and isolated depression in 18% of patients, even if mild. Regarding coping strategies, SLE patients reported higher scores on emotion-focused coping with respect to the other two coping strategies ($p<0.001$). Pearson's correlation analysis highlighted a relationship between higher levels of cognitive impairment and worse quality of life ($r = -0.38$, $p=0.002$) and between hypocomplementemia and depression ($r=-0.25$; $P=0.04$). AntidsDNA antibody positivity was slightly significant ($r=0.22$; $P=0.08$). In the multivariate analysis, higher scores on the HAM-D questionnaire (higher levels of depression) were found to be independently associated with a worse quality of life, irrespective of disease activity, age and fibromyalgia (OR=1.2; p=0.03). Moreover, patients with active disease tend to be more depressed compared to patients in remission (p=0.04). Fibromyalgia was independently associated with depression (OR=2.9 p=0.02).
Conclusion. Our study confirms the high prevalence of cognitive dysfunction and depressive symptoms in SLE patients and determine a strong negative impact on quality of life. People with active lupus are at higher risk of depression and tended to use passive emotional coping skills that are generally adopted for events perceived as nonmodifiable. In the context of a multidisciplinary management, collaboration with psychologists should be considered, to improve both coping strategies and quality of life.

Table 1. Baseline clinical and demographic features of patients enrolled

Sex female, n %	123, 91%
Age, years mean	45
Disease duration years mean	16.1
SLEDAI 2 K median, range	0, 0-3
SLICC damage index median, range	2, 0-8
Hydroxychloroquine, n %	102,77%
Azathioprine, n %	28,20%
Mycophenolate mofetil, n %	27, 20%
Belimumab, n %	15, 11%
Glucocorticoids, n %	79, 59%

DICKKOPF HOMOLOG 3 (DKK3) AS A PROGNOSTIC MARKER IN LUPUS NEPHRITIS: A PROSPECTIVE MONOCENTRIC EXPERIENCE

PO:15:253

Sciascia S., Barinotti A., Radin M., Cecchi I., Menegatti E., Terzolo E., Rossi D., Baldovino S., Fenoglio R., Roccatello D.
University of Turin, Turin, Italy

Aim. Lupus nephritis (LN) is a major cause of mortality/morbidity in patients affected by systemic lupus erythematosus (SLE). Reliable prognostic markers, especially related to the degree of interstitial fibrosis, are still lacking and renal biopsy still represents the gold standard. Recent data suggests a role of Dickkopf homolog 3 (DKK3) as a marker of tissue fibrosis in different diseases, however its role in autoimmune diseases still needs to be elucidated.
The aim of this work was to investigate DKK3 serum levels in SLE patients with and without LN, assessing its changes in relation to kidney function, flares and interstitial renal fibrosis, as well as its association with the IFN signature.
Materials and Methods. 132 SLE patients, 57 of whom diagnosed with LN, were included in this study, as well as 50 healthy donors. DKK3 and Myxovirus resistance protein 1 (MxA) were measured in serum samples, using enzyme-linked immunosorbent assays. Biopsies were evaluated for glomerular involvement, interstitial renal fibrosis and tubular atrophy according to 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification and the revised 2018 version. Patients were followed-up for at least 36 months.
Results. DKK3 serum levels were significantly higher in patients with biopsy-proven LN when compared to those without (median[min-max: 215ng/ml [81-341 vs 21.1 ng/ml [1-69, $p<0.01$). When focusing on patients with LN, DKK3 levels resulted to be associated with the presence of chronic kidney disease (OR: 4.31[C.I. 2.01-6.61 per DKK3 doubling, $p<0.01$), higher chronicity index at biopsy (OR: 1.75[C.I. 1.59-2.13 per DKK3 doubling, $p<0.01$) and flares rate (OR: 1.45[C.I. 1.1-5.71 per DKK3 doubling, $p<0.044$). DKK3 levels correlated with the IFN signature as expressed by MxA (correlation coefficient: 0.71, $p<0.037$).
Conclusions. While kidney biopsy remains the gold standard for diagnostic and prognostic assessment in LN, DKK3 could represent an additional useful prognostic tool to monitor SLE patients and eventually to guide therapeutic choices.

INCIDENCE AND PREVALENCE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS OVER THE LAST DECADE: DATA FROM A LARGE POPULATION-BASED STUDY IN NORTHEASTERN ITALY

PO:15:254

Zen M.[1], Salmaso L.[2], Barbiellini Amidei C.[3], Fedeli U.[3], Bellio S.[2], Iaccarino L.[1], Doria A.[1], Saia M.[2]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli studi di Padova; [2]Regione Veneto, Azienda Zero, UOC Governo Clinico Assistenziale, Padova; [3]Dipartimento di Epidemiologia, Azienda Zero, Regione Veneto, Padova

Objectives. Reported epidemiology of SLE widely varies across different countries, and is influenced by study design, population demographics, and ethnicity. Four studies had previously estimated the incidence and prevalence of SLE in Italy: incidence was 2.0-2.6/100,000 person-year (1-3), and prevalence 39.2-81/100,000 people (2-5). Neverthless, the aforementioned studies involved a small number of participants, and two of them were published more than fifteen years ago. Our aim was to estimate variations in trends of SLE incidence and prevalence between 2012 and 2020, in a large population-based study, looking at differences by age and sex.

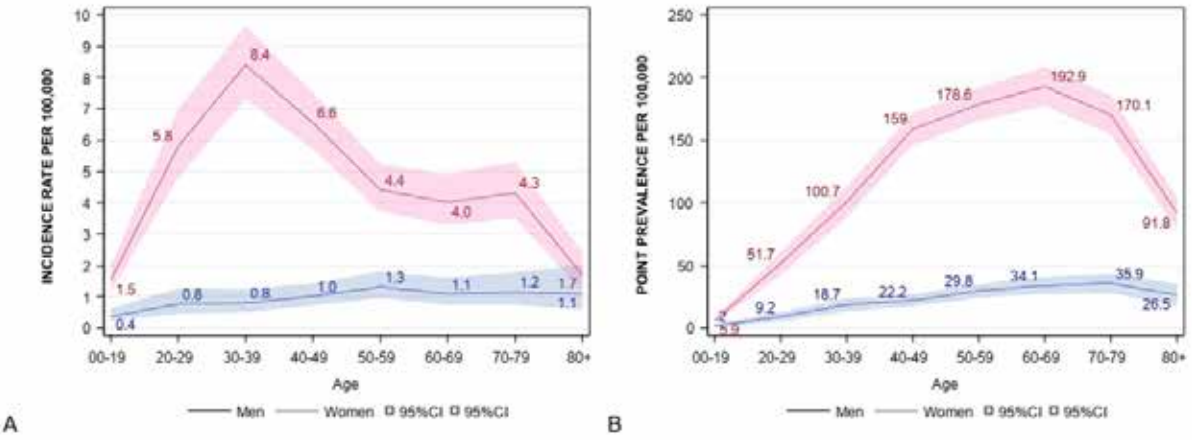
Methods. A retrospective population-based study was conducted in Veneto Region using the Population Registry, an administrative health database where all residents are recorded (about 4.9 million people). The population registry was linked with healthcare co-payments exemptions, hospital discharge records, and mortality records. SLE was defined by any hospital diagnosis of SLE (ICD-9-CM 710.0) or a healthcare copayment exemption for SLE (national registry code 028), whichever came first. Standardized incidence and prevalence were estimated per 100,000 people in the period 2012-2020 stratified by age, sex, and year. To identify prevalent SLE cases during the study period all healthcare co-payment exemptions available from January 1, 2012 were analysed up to December 31, 2020. All hospital discharge records between January 1, 2000 and December 31, 2020 were collected. Since the electronic health record database for healthcare co-payment exemption was established in 2012, to minimize the risk of prevalent cases with SLE being identified as incident cases, all prevalent cases before December 31, 2012 were excluded from the analyses. The date of incidence between 2013 and 2020 was defined as the earliest identifiable date among hospital discharge records and healthcare co- payment exemptions.

Results. During the study period, we identified 4,283 prevalent cases with SLE (85% female) of whom 1,092 were new cases. SLE incidence was 2.8 per 100,000 (95%CI 2.6-2.9), with an annual decline of 8% (p<0.0001). Incidence was 5-times higher among females (sex incidence rate ratios: 5.00 95%CI 4.25-5.87 p<0.0001), with a peak at 30-39 years for women. At diagnosis, women were significantly younger (45 years, IQR 33-58) than men (52, IQR 38-64). SLE standardized point prevalence increased from 66.7/100,000 (95%CI 64.3-69.0) in 2012 to 72.9/100,000 residents (95%CI 70.5-75.3) in 2020, with an annual increment of 1.4% (p<0.0001). The highest prevalence rate was observed in females aged 60–69 years. Age and sex-specific incidence rate 2013-2020 (A) and point prevalence in 2020 (B) are reported in Figure 1A/B.

Conclusions. Over the last decade, in northeastern Italy, SLE incidence has declined, while prevalence has increased. SLE onset occurred earlier in life among women, with the highest incidence in females aged 30-39 years.

REFERENCES

1. Tsioni V, et al. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33: 681-7.
2. Govoni M, et al. Lupus. 2006; 15: 110-3;3.
3. Benucci M, et al. Med Sci Monit. 2005;11:CR420-5.
4. Sardu C, et al. PLoS One. 2012; 7: e32487



SOTTO LA SIEROSA: CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'IMPEGNO POLMONARE SINTOMATICO NON-SIEROSITICO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

PO:15:255

Schilirò D., Elefante E., Stagnaro C., Signorini V., Zucchi D., Trentin F., La Rocca G., Carli L., Ferro F., Tani C., Mosca M.
Università di Pisa

Scopo del Lavoro. Descrivere le caratteristiche cliniche dell'impegno polmonare, sintomatico, non-sierositico in una coorte monocentrica di pazienti con LES.
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti con LES e storia di impegno polmonare malattia-correlato, sintomatico, non sierositico.
Per ogni paziente sono stati analizzati retrospettivamente: dati demografici, sierologici, attività di malattia, sintomi respiratori, parametri spirometrici e imaging (TC del torace ad alta risoluzione, HRTC), comorbidità, terapia ed esposizione al fumo di sigaretta alla comparsa dell'impegno polmonare LES-correlato. Sono stati esclusi pazienti con altre patologie polmonari (infezioni, enfisema, Bronco-Pneumopatia Cronica-Ostruttiva, asma bronchiale ecc.).
Risultati. 15 pazienti su 450 in regolare follow-up sono stati inclusi nello studio: 11 con interstiziopatia polmonare (ILD), 2 con polmonite lupica acuta (ALP), 1 con emorragia alveolare diffusa (DAH) e 1 con shrinking lung syndrome (SL). Il 40% aveva una storia di pregressa esposizione al fumo di sigaretta, cessata in media 9 anni prima della comparsa delle manifestazioni polmonari. In 3 casi (1 ILD e 2 ALP) l'impegno polmonare ha rappresentato l'esordio di malattia. Nei restanti casi, le manifestazioni polmonari sono comparse dopo 9±14.3 anni dall'esordio di malattia.
13/15 presentavano malattia attiva all'esordio polmonare (SLEDAI mediano di 10.5, IQR 6-13) e tutti i pazienti avevano sintomi respiratori (Tabella I).
Per tutti i pazienti è stata necessaria l'ospedalizzazione, 2 (1 ALP, 1 DAH) in terapia intensiva.
L'80% dei pazienti presentava anti-Ro60 positivi, il 53% anti-Ro52, il 40% anti-U1-RNP. Il 36% aveva Sindrome di Sjögren (SS) in overlap.
Nelle ILD, i pattern HRTC riscontrati sono stati: non-specific interstitial pneumonia (NSIP) (6/11), NSIP/organizing pneumonia (OP) (4/11), bronchiolitis obliterans/organizing pneumonia (BOOP) (2/11). La biopsia polmonare, eseguita su 2 pazienti, ha confermato il quadro radiografico (1 BOOP, 1 NSIP).
Alla spirometria, 7 pazienti presentavano un pattern restrittivo, 10 una riduzione significativa della DLCO.
L'impegno polmonare ha guidato la scelta terapeutica in 10/15 casi (1 DAH, 2 ALP, 1 SL e 7 ILD): 9 hanno effettuato terapia steroidea in boli, per 4/10 è stata scelta la ciclofosfamide come terapia di induzione. La paziente con SL (con SS in overlap) è stata trattata con Rituximab.
All'ultima visita (dopo un follow-up di 6 ± 8.15 anni dall'esordio polmonare), 11/15 non presentano sintomi respiratori, 5/15 hanno un quadro HRTC stabile e 4/15 migliorato rispetto all'esordio. Nessun paziente ha sviluppato insufficienza respiratoria; 1 paziente è deceduta per complicanze cardiovascolari.
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con LES l'impegno polmonare non-sierositico sembra essere raro (prevalenza 3.3%); l'ILD risulta la manifestazione più frequente, associata alla positività degli anti-SSA e anti U1-RNP. La bassa prevalenza potrebbe essere legata alla presenza di pazienti con impegno polmonare subclinico, per cui ulteriori studi sono necessari per identificare il fenotipo clinico di pazienti più a rischio di sviluppare manifestazioni polmonari.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche alla diagnosi di impegno polmonare

Sistemiche	Manifestazioni cutanee attive	33%
	Artrite	46%
	Febbre	40%
	Leucopenia	26%
	Ipocomplementemia	80%
	Positività Anti-dsDNA	66%
Respiratorie	Dispnea	60%
	Dispnea da sforzo	33%
	Tosse	40%
	Insufficienza respiratoria acuta	20%

ATTIVITÀ DI MALATTIA E QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI COMPARATIVA DI UNA COORTE ITALIANA ED UNA SVEDESE

PO:15:256

Pezzella D.[1], Spinelli F.R.[1], Lindblom J.[2], Ceccarelli F.[1], Garufi C.[1], Natalucci F.[1], Truglia S.[1], Pirone C.[1], Gomez A.[2], Orefice V.[1], Emamikia S.[2], Parodis I.[2], Conti F.[1]

[1]Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Reumatologia, Roma; [2]Division of Rheumatology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Scopo del Lavoro. Lo studio ha indagato l'impatto dei singoli domini di attività del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) sulla qualità della vita (QoL) in una italiana ed una svedese, per verificare se un particolare dominio possa influenzare più di altri la QoL o se tutti i domini abbiano lo stesso impatto.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati demografici e clinici di due coorti di pazienti affetti da LES. La QoL e l'attività di malattia sono state indagate attraverso specifici questionari: il Lupus Quality of Life (LupusQoL) e il Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ). I dati sono stati presentati come numero (percentuale) o media ± deviazione standard (SD). Per il confronto di dati continui è stato utilizzato il test di Mann-Whitney e per le associazioni tra variabili binomiali il test di Pearson. Sono stati considerati significativi valori di $p<0.05$.

Risultati. Sono stati arruolati 288 pazienti (88 italiani e 200 svedesi). L'analisi comparativa è stata condotta su due gruppi di 88 pazienti appaiati per età e sesso. La Tabella 1 riassume i dati clinici e demografici delle coorti studiate. I pazienti italiani avevano un BMI significativamente maggiore ed erano più frequentemente fumatori. I pazienti svedesi assumevano più frequentemente glucocorticoidi ad un dosaggio significativamente maggiore. Comparando le due popolazioni appaiate è emerso i pazienti italiani riportavano punteggi significativamente superiori nei domini del LupusQoL "dolore" (p=0.009), "astenia" (p=0.001), "immagine corporea" (p=0.027) e "pianificazione" (p=0.007); al contrario, il punteggio dei sintomi era significativamente superiore nella coorte svedese (p=0.034). I pazienti svedesi riportavano punteggi SLAQ significativamente superiori rispetto alla corte italiana nei domini costituzionale (p=0.001), polmonare (p<0.001), tegumentario (p<0.001) e reticoloendoteliale (p=0.023). È emersa una correlazione significativa tra i domini LupusQoL e i punteggi di attività generale della malattia [Patient Global Assessment, Numeric Rate Scale e punteggio dei sintomi). Ognuna delle manifestazioni cliniche esplorate dallo SALQ correlava negativamente con i diversi aspetti del LupusQoL fatta eccezione per i domini cardiovascolare e reticoloendoteliale (Figura 1). Il punteggio del dominio muscoloscheletrico dello SLAQ correlava negativamente con tutti i domini del LupusQoL, in particolare con quello relativo al dolore, in entrambe le coorti (-0.83 e -0.68 nelle coorti italiana e svedese, p<0,001); nelle due coorti, il dominio neuropsichiatrico correlava negativamente con i domini "salute fisica" (-0.66 e -0.52, p<0.01) e "salute emotiva" (0.54 e 0.66, p<0.01).

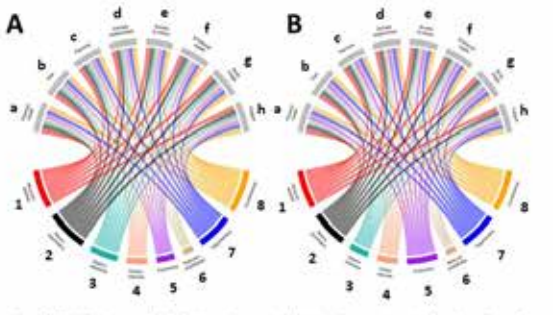
Conclusioni. Questo è il primo che ha confrontato attività di malattia e qualità della vita, valutate dai pazienti con LES, in due popolazioni diverse dal punto di vista socio-culturale, evidenziando un profilo di malattia simile. Tuttavia, l'analisi compartiva delle due coorti ha evidenziato una malattia più attiva e l'utilizzo di dosi maggiori di prednisone nella coorte svedese e una migliore qualità della vita, testimoniato da una minore compressione di alcuni domini del LupusQoL, nei pazienti italiani.

Tabella 1. Dati demografici e clinici delle coorti italiana e svedese.

	Coorte italiana (n=88)	Coorte svedese (n=200)	Coorte svedese appaiata (n=88)
Età (meda ± DS)	44.8 ± 13.1	52.8 ± 18.5***	45.9 ± 13.1
Durata di malattia, anni (media ± DS)	15 ± 10.4	15.4 ± 13.3	14.0 ± 10.7
Sesso femminile, n(%)	79 (89.8)	173 (86.5)	79 (89.8)
BMI (media ± DS)	23.3 ± 3.6	24.9 ± 4.8**	25.3 ± 5.5**
Fumatori, n(%)	28/87 (32.2)	9/200 (4.5)***	3/88 (3.4)***
Terapia con PDN, n(%)	24 (27.3)	107 (53.5)	45 (51.1)
Dose di PDN (mg/die) (media ± DS)	1.3 ± 2.6	3.1 ± 4.6	2.7 ± 4.2
Fibromialgia, n(%)	6 (18.2)	18 (9)*	8 (9.1)
Depressione, n(%)	9 (10.2)	13 (6.5)	7 (8)
Ipertensione, n(%)	15 (17)	58 (29)	20 (22.7)
Diabete, n(%)	3 (3.4)	9 (4.5)	3 (3.4)
Osteoporosi, n(%)	12 (3.6)	20 (10)	4 (4.5)
Artrosi, n(%)	5 (5.7)	36 (18)*	6 (6.8)
Artrite Reumatoide, n(%)	1 (1.1)	10 (5)	6 (6.8)
Sindrome di Sjogren, n(%)	8 (9.1)	47 (23.5)*	14 (15.9)
APS, n(%)	16 (18.2)	17 (8.5)***	11 (12.5)

DS=deviazione standard, BMI = body mass index, PDN = prednisone, APS=antiphospolipid syndrome - sindrome da anticorpi anti fosfolipid
**p<0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001*

Figura 1. Relazione tra i domini dello SLAQ (1-8) e gli aspetti della qualità della vita indagati con il LupusQol (a-h) nelle coorti italiana (A) e svedese.



Domini SLAQ: *1=muscoloscheletrico, 2=neuropsichiatrico, 3=gastrointestinale, 4=cardiovascolare, 5=polmonare, 6=reticoloendoteliale, 7=tegumentario, 8=costituzionale.*

Domini LupusQol: *a=salute fisica, b=dolore, c=pianificazione, d=relazioni intime, e=onere per gli altri, f=salute emozionale, g=immagine corporea, h=astenia*

COUNSELUP: UN NUOVO APPROCCIO NEL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE PER LA PIANIFICAZIONE DELLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI AFFETTE DA LES

PO:15:257

Fornero V., Tappari E., Chessa E., Floris A., Piga M., Cauli A.
Università di Cagliari, Cagliari

Scopo del Lavoro. Nel presente studio preliminare ci proponiamo di valutare in donne, affette da LES, il grado di conoscenza e consapevolezza dei possibili ostacoli che si incontrano nella pianificazione di una gravidanza. L'obiettivo di questo studio è volto a migliorare il counseling pre-concezionale e a ridurre il numero di possibili eventi avversi che potrebbero determinare gestazioni a rischio o gravidanze indesiderate.

Materiali e Metodi. Nello studio sono state incluse pazienti di sesso femminile, affette da Lupus Eritematoso Sistemico (secondo i criteri ACR/EULAR 2019), di età compresa tra i 19 e i 49 anni, in età fertile, che avessero effettuato almeno due visite ambulatoriali negli ultimi sei mesi. Sulla base dell'HOP STEP-Lupus Pregnancy americano (1), è stato creato il "CounseLup", un questionario educativo/investigativo autosomministrato. Nel nostro campione è stata analizzata la volontà di pianificare una gravidanza nei successivi 12 mesi e la percezione della propria patologia, soffermandosi su:

a) consapevolezza della compatibilità della gravidanza con le terapie farmacologiche assunte,
b) principali comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete mellito, infezione da HPV),
c) fattori LES-correlati associati ad aggiuntivi rischi in gravidanza (SSA, antifosfolipidi),
d) utilizzo dei metodi contraccettivi.

Sono stati inoltre registrati dati demografici, sierologici, attività di malattia (calcolata utilizzando SLEDAI-2k e PGA) presenti al momento della visita. I dati sono riportati come statistiche descrittive.

Risultati. In totale sono state valutate 65 pazienti donne, età media (DS) 36.7 (8.48) anni, durata media di malattia 12.1 (21.9) anni (tabella). Di queste, 8 (12.3%) sono intenzionate a intraprendere una gravidanza, 57 (87.7%) non lo sono [39(68.4%) poiché non interessate, 7 (12.3%) per mancanza di partner, 7 (12.3%) a causa della malattia e 4 (7%) per controindicazioni dello specialista. Di 8 donne intenzionate ad avere una gravidanza, 4 (50%) assumono farmaci teratogeni e non utilizzano contraccezione e tra queste, 2 (50%) ne sono consapevoli. Di 57 pazienti che non pianificano una gravidanza, 31 (54.3%) non utilizzano contraccettivi, 16 (51.6%) delle quali assumono farmaci teratogeni, e di esse 7 (43.7%) non sono consapevoli della teratogenicità della terapia assunta. I metodi contraccettivi utilizzati dalle restanti pazienti sono rappresentati in (Figura 1). Circa un terzo delle pazienti non era a conoscenza dello stato di positività sierologica per SSA e antifosfolipidi (Figura 2).

Conclusioni. Nel presente studio preliminare si conferma la necessità di ottimizzare il counseling pre-gravidanza nelle pazienti con LES. Il questionario CounseLup è stato utile nell'evidenziare il grado di consapevolezza di questa coorte e si è dimostrato un valido strumento nell'educazione delle pazienti ad una attenta pianificazione della gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. www.lupuspregnancy.org

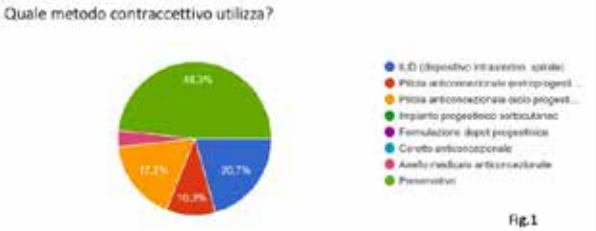


Fig.1

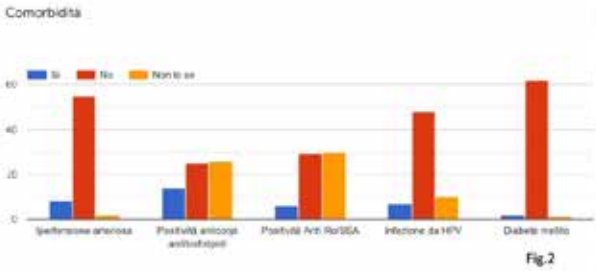


Fig.2

Sesso F	65
Età media	36.7 ± 8.48
Durata media di malattia	12.1 ± 21.92
Titolo di studio	Scuola media: 7 (10.8%)
	Parte delle scuole superiori: 9 (13.8%)
	Diploma: 31 (47.7%)
	Laurea o superiore: 18 (27.7%)
Lavoro	Disoccupato: 29 (46%)
	Lavoratore: 36 (54%)
Gravidanze pregresse	No: 37 (56.9%)
	Si: 28 (43.1%)
Numero gravidanze	n.1 gravidanza: 16
	n.2 gravidanze: 9
	n.3 gravidanze: 1
	n.4 gravidanze: 1
Aborti spontanei	No: 59 (90.8%)
	Si: 6 (9.2%)
Numero di gravidanze a termine	n.1 figlio: 16
	n.2 figli: 6
	n.3 figli: 2
Malattia attiva	8 (12.3%)
SLEDAI- 2K	4 ± 2
PGA	0.6 ± 0
Anti-dsDNA	Positivi: n.18 (27.7%)
	Negativi: n.47 (72.3%)
Ipocomplementemia	Riduzione C3 + C4: 14 (21.5%)
	Riduzione C3: 25 (38.5%)
	Riduzione C4: 17 (26.1%)
Positività anti-SSA/Ro	28 (43%)
Positività anti-SSB/La	7 (10.7%)
Positività anti-SSA e anti-SSB	7 (10.7%)
Anti-RNP	21 (32.3%)
Anti-SM	14 (21.5%)
LAC	9 (13.8%)
Anti- β2 glicoproteina I	10 (15.4%)
ACL	9 (13.8%)

EFFICACIA DI ANIFROLUMAB IN PAZIENTI CON LES IN RELAZIONE ALLE TERAPIE STANDARD AL BASALE IN 2 STUDI CLINICI DI FASE III

PO:15:258

Sarzi-Puttini P.[1], Manzi S.[3], Furie R.[4], Morand E.[5], Tanaka Y.[6], Abreu G.[7], Modoni F.[2], Lindholm C.[8], Tummala R.[9]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]AstraZeneca S.p.A, Milano; [3]Lupus Center of Excellence, Autoimmunity Institute, Allegheny Health Network, Pittsburgh, United States of America; [4]Division of Rheumatology, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/ Northwell, Great Neck, United States of America; [5]Faculty of Medicine, Nursing & Health Sciences, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia; [6]The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; [7]Biometrics, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; [8]Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; [9]Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, United States of America

Scopo del Lavoro. Anifrolumab, anticorpo monoclonale che lega il recettore dell'IFN di tipo I, negli studi di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2 ha mostrato un beneficio clinico significativo in pazienti con LES da moderato a severo rispetto alla terapia standard con GC, antimalarici e/o immunosoppressori (1,2). In base ai dati aggregati di TULIP-1 e TULIP2, sono state valutate le terapie standard precedenti agli studi e se tali terapie al basale abbiano impattato l'efficacia di anifrolumab.
Materiali e Metodi. In TULIP-1 (NCT02446912) e TULIP-2 (NCT02446899) i pazienti erano trattati per via endovenosa con anifrolumab 300 mg o placebo ogni 4 settimane per 48 settimane. I pazienti inclusi negli studi rispettavano i criteri LES ACR 1997, presentavano un LES da moderato a severo (SLEDAKI-2K≥6, ≥1 A o ≥2 B BILAG-2004, PGA≥1) ed erano in trattamento con almeno una delle seguenti terapie standard: GC orali, antimalarici, immunosoppressori (azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetile, acido micofenolico e/o metotrexato). I pazienti erano divisi in sottogruppi in base alle terapie assunte al basale e l'esito del BICLA alla 52° settimana è stato confrontato tra sottogruppi utilizzando un metodo Cochran-Mantel-Haenszel stratificato.

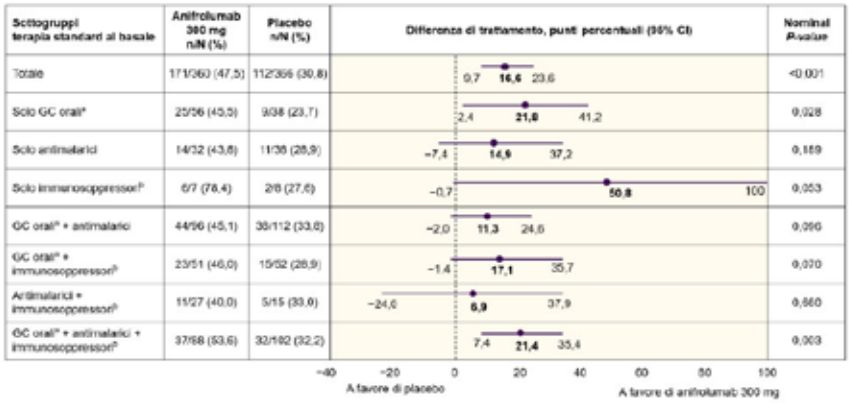
Risultati. Su 726 pazienti che hanno partecipato agli studi TULIP-1 e TULIP-2, 360 hanno ricevuto anifrolumab 300 mg e 366 placebo. Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano bilanciate tra i gruppi. Il tempo mediano dalla diagnosi di LES alla randomizzazione era di 84,5 mesi durante i quali la maggior parte dei pazienti ha assunto GC (89,5%), antimalarici (84,3%), immunosoppressori (68,0%) e rispettivamente il 100%, 34.3% o 57.3% di pazienti ha ricevuto una terapia o una combinazione di 2 o 3 terapie immunomodulanti per il LES. Al basale i pazienti erano trattati con GC (82,0%), antimalarici (70,2%) e/o immunosoppressori (48,2%); la maggior parte dei pazienti riceveva più di un trattamento in combinazione (Tabella). Anifrolumab 300 mg ha dimostrato un più elevato tasso di risposta BICLA rispetto al placebo all'interno di tutti i sottogruppi stratificati per differente terapia standard al basale (Figura); non è stato valutato l'impatto dei diversi dosaggi delle terapie al basale. Le differenze di risposta a favore di anifrolumab variano tra il 6,9% (antimalarici + immunosoppressori) e il 50.8% (solo immunosoppressori), ma l'interpretazione di queste differenze deve tenere conto delle ridotte dimensioni dei gruppi (n=42 e n=15 rispettivamente).

Tabella. Regimi terapeutici standard precedenti e al basale in TULIP-1 e TULIP-2

Terapie standard per il LES		Antecedenti al basale[a]		Al basale[b]	
		Anifrolumab 300 mg (n=360)	Placebo (n=366)	Anifrolumab 300 mg (n=360)	Placebo (n=366)
Qualsiasi GC orale[c]		325 (90,3)	325 (88,8)	291 (80,8)	304 (83,1)
	Solo GC orali	28 (7,8)	21 (5,7)	56 (15,6)	38 (10,4)
	GC orali + antimalarici e/o immunosoppressori	297 (82,5)	304 (83,1)	235 (65,3)	266 (72,7)
Qualsiasi antimalarico		299 (83,1)	313 (85,5)	243 (67,5)	267 (73,0)
	Solo antimalarici	28 (7,8)	27 (7,4)	32 (8,9)	38 (10,4)
	Antimalarici + GC orali e/o immunosoppressori	271 (75,3)	286 (78,1)	211 (58,6)	229 (62,6)
Qualsiasi immunosoppressore		248 (68,9)	246 (67,2)	173 (48,1)	177 (48,4)
	Azatioprina	121 (33,6)	113 (30,9)	62 (17,2)	61 (16,7)
	Ciclofosfamide	50 (13,9)	39 (10,7)	-	-
	Leflunomide	9 (2,5)	9 (2,5)	-	-
	Metotrexato	104 (28,9)	135 (36,9)	56 (15,6)	73 (19,9)
	Micofenolato[d]	82 (22,8)	79 (21,6)	54 (15,0)	45 (12,3)
	Tacrolimus	18 (5,0)	23 (6,3)	-	-
	≥2 immunosoppressori differenti	103 (28,6)	102 (27,9)	3 (0,8)	5 (1,4)

GC, glucocorticoidi
[a] Include qualsiasi terapia standard usata per il LES a partire dalla diagnosi di LES con data di inizio antecedente alla randomizzazione
[b]Il basale è definito come l'ultima misurazione antecedente alla randomizzazione e alla somministrazione del farmaco sperimentale al giorno 1
[c]Prednisone o equivalente
[d]Micofenolato o acido micofenolico

Figura. *Forest Plot* della risposta BICLA in accordo alla terapia standard al basale in pazienti con LES negli Studi Clinici TULIP-1 e TULIP-2



BICLA, BILAG-based Lupus Assessment; CI, intervallo di confidenza; GC, glucocorticoidi; n, numero di rispondenti; N, numero di pazienti nel gruppo.

[a]Prednisone o equivalente. [b]immunosoppressori erano ≥1 tra: azatioprina, metotrexato, micofenolato o acido micofenolico.

Risposta BICLA: Riduzione di tutti i punteggi BILAG-2004 A e B al basale in B/C/D e C/D rispettivamente e nessun peggioramento in altri sistemi ed apparati

BILAG-2004 (un peggioramento è definito come ≥ 1 di un nuovo elemento BILAG-2004 A o ≥ 2 di nuovi elementi BILAG-2004 B), nessun aumento nel punteggio SLEDAI-2K (*SLE Disease Activity Index 2000*) dal basale, nessun aumento ≥ 0.3 punti nel punteggio PGA (*Physician's Global Assessment*) dal basale, nessun utilizzo di farmaci al di sopra della soglia consentita dal protocollo e nessuna interruzione del prodotto di sperimentazione.

I tassi di risposta, la differenza nei tassi di risposta e negli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati usando un metodo stratificato Cochran-Mantel-Haenszel con fattori di stratificazione del punteggio SLEDAI-2K allo screening, (<10 vs ≥10), del dosaggio al basale di GC orale (<10 vs ≥10 mg/die di prednisone o equivalente) e dello stato IFNGS *Inteferon Gene Signature* (alto vs basso).

Significative differenze di risposta a favore di anifrolumab 300 mg vs placebo si sono osservate nei 190 pazienti che verosimilmente erano affetti da una malattia refrattaria o severa poiché trattati con GC + antimalarici + immunosoppressori al basale (53,6% vs 32,2%; Δ=21,4%; 95% CI: 7,4-35).

Conclusioni. Nei 2 studi clinici di fase 3, anifrolumab 300 mg ha mostrato tassi di risposta BICLA maggiori rispetto al placebo, indipendentemente dalla terapia standard al basale, anche in pazienti con LES potenzialmente più refrattario al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Furie RA. Lancet Rheumatol. 2019; 1: e208-19.
2. Morand EF. N Engl J Med. 2020; 382: 211-21.

THE BENEFICIAL EFFECTS OF MEDICATION ON OBSTETRICAL OUTCOMES AND PLACENTAL HISTOLOGY IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES SYNDROME: THE EXPERIENCE OF A SINGLE ITALIAN REFERENCE CENTER

PO:15:259

Canti V., Inguscio G., Nazario P.T., Lucianò R., Girardelli S., Pozzoni M., Cavoretto P.I., Castiglioni M.T., Rovere-Querini P.
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, and Università Vita-Salute San Raffaele, Milan

Background. Abnormal placentation plays a crucial role in the pathogenesis of obstetric morbidity in antiphospholipid antibodies syndrome (APAS). The placenta is the main target of aPL in obstetric APAS, as it induces inflammatory responses and placental thrombosis and dysfunction. Standard treatment for APAS patients during pregnancy includes low-dose aspirin (LDA) plus low molecular weight heparin (LMWH) and, in refractory cases, additional medication such as hydroxychloroquine (HCQ). A systematic review of the literature has found five main pathological lesions in the placenta of APAS patients: placental infarction, decidual vasculopathy, decidual inflammation, increase of syncytial knots due to syncytiotrophoblast death, and decrease in vasculosyncytial membranes.

Aim of the Study. To analyze pregnancy outcomes and histopathological feature of placentas in patients with APAS prospectively followed in a single Italian reference center.

Materials and Methods. We collected data in 130 APAS patients prospectively followed in the 'Pregnancy at risk' multidisciplinary outpatient clinics at San Raffaele Hospital from January 2006 to December 2021. In a subgroup of 25 spontaneously conceived pregnancies histological analysis of the placenta was carried out after delivery and placental tissues were examined for histopathological findings.

Results. 19/25 (76%) patients had primary APAS, while 6 patients had APAS secondary to systemic lupus erythematosus (SLE). All patients were treated with LDA+LMWH. HCQ was added in a group of patients with concomitant SLE or in refractory APAS. Mean placental weight was 441±129g. Histological analysis of placental tissues revealed increased syncytial knots in 17/25 (68%) placenta, decreased vasculosyncytial membranes in 11/25 (44%), infarction in 8/25 (32%), presence of macrophages and decidual inflammation in 2/25 (8%), and atherosis or reduction of spiral arteries remodelling in 3/25 (12%) placenta. Moreover, we observed 2 or more concomitant placental lesions in 12/25 (48%) placentas.

We found a positive correlation between mean titer of aCL IgG, a 2GPI IgG, aPS/PT IgM and/or IgG and number of placental lesions, and a significant association between aPS/PT both IgM/IgG mean titer and presence of infarcted areas at placental histology. Moreover, in the placenta of patients treated with HCQ we did not observe any decidual inflammation at histology.

Conclusions. Standard therapy certainly improves obstetrical outcome, however at least 20% of APAS patients continues to have obstetrical complications despite the medications. In our study we found relevant clinical-pathological correlations between placental histology, clinical evaluations and treatment received during pregnancy. Specifically, it is tempting to speculate that HCQ may have beneficial effects on refractory APAS to standard therapy in part for a direct effects in reducing inflammations in placental histology.

Further studies in larger cohorts of APAS with specific examination of placental histology will be needed to confirm these findings.

ENDOTHELIAL FUNCTION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: IMPACT OF CAFFEINE CONSUMPTION ON ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS SURVIVAL

PO:15:260

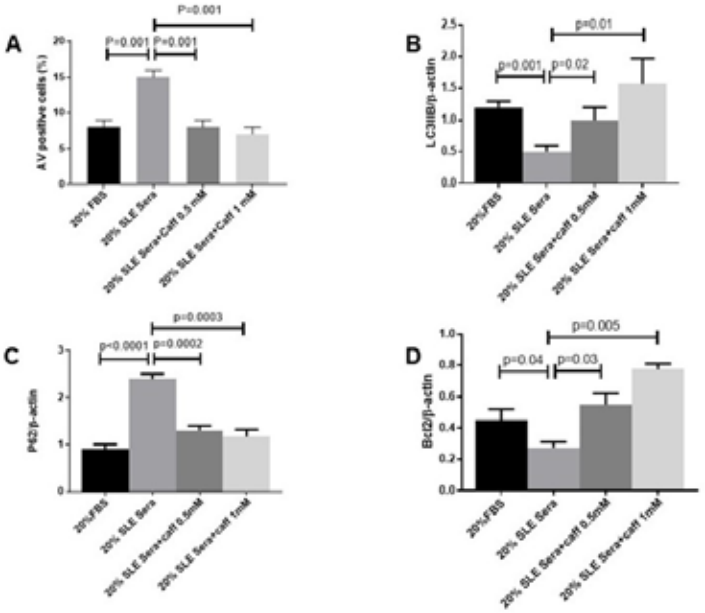
Orefice V., Ceccarelli F., Barbati C., Pirone C., Alessandri C., Conti F.
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

PURPOSE. Circulating endothelial progenitor cells (EPCs) are widely demonstrated biomarkers of endothelial function. Their frequency and function varied in systemic lupus erythematosus (SLE) patients, with a significant association with subclinical atherosclerosis (1). Caffeine, one of the most widely consumed products in the world, seems to improve endothelial cells number and EPCs migration in coronary artery disease both in mouse models and in patients (2). The purpose of this study was to evaluate the role of caffeine intake on endothelial function in SLE patients, by assessing its effect on number and function of EPCs both ex vivo in SLE patients and in vitro in healthy donors (HD) treated with SLE sera.
Methods. We performed a cross-sectional study enrolling SLE patients and excluding patients with history of traditional cardiovascular risks factors. Caffeine intake was evaluated using a 7-day food frequency questionnaire. At the end of questionnaire filling circulating EPCs were detected by using a flow cytometry analysis. Subsequently, EPCs pooled from 6 HD were co-cultured with caffeine at 0.5 mM and 1 mM with and without SLE sera. After 7 days, we evaluated the cells morphology and the ability to form colonies. Moreover, we analyzed for the percentage of annexin V-positive (AV) apoptotic cells by flow cytometry analysis and for levels of autophagy and apoptotic markers LC3-II, p62 and Bcl2 by western blot. Finally, EPCs were also treated with SLE sera, alone or in combination with caffeine at 1 mM, in the presence of protease lysosomal inhibitors E64d and Pepstatin A.
Results. We enrolled 31 SLE patients (F:M 30:1, median age 43 years, IQR 18; median disease duration 144 months, IQR 180). We found a EPCs median percentage of 0.03% (IQR 0.04) observing a positive correlation between caffeine intake and EPCs percentage (p=0.03, r=0.4). Moving on in vitro experiments, HD EPCs treated with SLE sera and caffeine showed an improvement in morphology and in number of EPCs-CFU in comparison with those incubated with SLE sera without caffeine (p=0.0003). Moreover, the colonies treated with SLE sera were poorly organized in comparison with HD; the addition of caffeine restored the colony structure. After treated HD-EPCs with SLE sera we observed an increase in AV positive cells and p62 values and a reduction of LC3-II and Bcl2 values; the addition of caffeine was able to significantly reduce AV positive cells and p62 values and to significantly increased LC3-II and Bcl2 values (Fig. 1A-D), without any significant differences between caffeine 0.5 mM and 1 mM treatment. Finally, in the presence of protease inhibitors, we didn't observe any significant difference in the autophagy and apoptotic markers values, compared to condition without inhibitors.
Conclusions. Our data demonstrated the ability of caffeine in increasing the number of circulating EPCs in SLE patients. Moreover in vitro experiments seem to suggest a protective role of caffeine on EPCs survival and vitality through the promotion of autophagy and the inhibition of apoptosis.

REFERENCES

1. Westerweel, et al. Ann Rheum Dis 2007.
2. Spyridopoulos, et al. Art. Thromb Vasc Biol. 2008.

Figure 1. Percentage of AV (A), LC3II (B), p62 (C), Bcl2 (D) positive cells in HD-EPCs co-cultured with caffeine at 0.5 mM and 1 mM with and without SLE sera



PO:16:261 – PO:16:274 SESSIONE POSTER 16

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (3)

PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE): ASSOCIATION WITH DEMOGRAPHIC, IMMUNOLOGICAL FEATURES AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

PO:16:261

Bertocchi S.[1], Pedretti E.[1], Rovelli R.[2], Cavazzana I.[1], Fredi M.[1], Franceschini F.[1]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia; [2]University of Brescia

Aim of the Study. Cardiovascular (CV) events occur more frequently and with earlier onset in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) compared with healthy individuals (1), indeed CV items are included both in the classification criteria ACR/EULAR 2019 and in the SLICC/ACR Damage Index. CV disease in SLE is associated with increased morbidity and mortality and SLE patients may present with diverse cardiac manifestations including: pericarditis, myocarditis, valvular disease, atherosclerosis, thrombosis, and arrhythmias (2).
The aim of this study was to estimate the prevalence of CV involvement in a cohort of patients affected by SLE and to evaluate an association with CV risk factors, demographic and immunological features.
Materials and Methods. 120 patients with SLE, consecutively attending our Lupus Clinic from November 2021 to March 2022, were enrolled. Demographic, clinical and immunological data were collected from medical records. Cumulative organ damage was calculated using SLICC/ACR Damage Index. Qualitative variables were compared with Chi-Squared or Fisher's exact test, quantitative variables with Mann-Whitney test.
Results. One hundred and twenty patients with SLE were enrolled: 109 (91%) females, 11 (9%) males; 106 (88%) Caucasians (median age 53.2 [IQR 42.3-58.7, median disease duration was 20.0 years [12.0-28.2).
In our cohort the prevalence of classical CV risk factors was: 41% hypertensive, 30% smokers, 29% of patients presented dyslipidemia, 14% were obese, 7% had a diagnosis of Diabetes Mellitus and 3% were affected by metabolic syndrome. Eighty-eight patients were in treatment with CV drugs such as: antihypertensives (52%); antiarrhytmics (5%) and anticoagulants/antiplatelets (84%). At the last evaluation, 79% of patients were in treatment with hydroxychloroquine, 62% with cDMARDs and 17% with bDMARDs.
At least one CV event since the diagnosis and during the follow-up occurred in 41/120 (34%) patients: 23 pericarditis, 11 valvular diseases, 7 arrhythmias (one Wolff-Parkinson-White), 6 acute myocardial infarctions, 1 myocarditis and 1 pulmonary hypertension.
Among the 41 patients that had at least one CV manifestation. 7 (17%) patients presented a manifestation included in the SLICC/ACR damage Index: 6 myocardial infarction, 1 valvular disease. CV risk factors, demographic and immunological features of patients with or without CV involvement are described in Table I.
Conclusions. According to literature, the most frequent CV adverse event observed in our cohort is pericarditis (2). Among 41 patients with a CV involvement only 7 (17%) had a cardiovascular organ damage.
BMI of patients with at least one cardiovascular manifestation is major than other patients' (p=0.045), no other statistical differences were observed between the two groups.
The data presented in this work are cumulative, further analysis will be required, in particular with a detailed characterization of cardiovascular risk factors, disease activity and drugs at the time of CV adverse event.

REFERENCES

1. Skaggs, et al. Nat Rev Rheumatol. 2012.
2. Wars, et al. Cardiol Rev. 2022.

	Cardiovascular Involvement (n: 41)	No Cardiovascular Involvement (n: 79)	p value
DEMOGRAPHIC FEATURES			
Gender male/female: n/n	6/35	5/74	0.135
Ethnicity Caucasian/other: n/n	37/4	71/8	1.000
Age at diagnosis: median (IQR)	55 (40-58)	53 (43-58)	0.721
Duration of follow up: median (IQR)	25 (14-31)	20 (13-30)	0.472
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS			
Smoking yes/no: n/n	10/31	26/53	0.334
Body Mass index: median (IQR)	25 (21-29)	23 (20-26)	**0.045**
Diabetes Mellitus yes/no: n/n	4/37	4/75	0.443
Arterious hypertension yes/no: n/n	19/22	30/49	0.377
Metabolic Syndrome yes/no: n/n	2/39	1/78	0.269
Dyslipidemia yes/no: n/n	15/26	20/59	0.198
IMMUNOLOGICAL FEATURES			
Anti-Ro/SSA-antibodies positive/negative: n/n	19/22	35/44	0.831
Other anti-ENA-antibodies positive/negative: n/n	13/38	30/49	0.497
Anticardiolipin-antibodies positive/negative: n/n	13/28	28/51	0.682
Anti-β2-glycoprotein-I-antibodies positive/negative: n/n	15/26	36/43	0.345
Lupus anticoagulant positive/negative: n/n	17/24	27/52	0.432
Triple antiphospholipid positivity yes/no: n/n	10/31	19/60	0.967
SLICC*: median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.774

Variables were compared with Chi-Square, Fisher's exact or Mann-Whitney test; *p< 0.05* was considered significant
*: SLICC was calculated with the exclusion of scores related to cardiovascular damage

Table 1: *Analysis of cardiovascular risk factors, demographic and immunological features of SLE patients with or without cardiovascular involvement.*

AGREEMENT BETWEEN LLDAS AND EXPERT ASSESSMENT IN IDENTIFYING SLE PATIENTS WITH LDA: STUDY ON A REAL-WORLD COHORT OF CAUCASIAN PATIENTS

PO:16:263

Cruciani C., Zen M., Arru F., Davanzo F., Rahmé Z., Depascale R., Gasparotto M., Gatto M., Iaccarino L., Doria A.
Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

Purpose. Both lupus low disease activity state (LLDAS) and remission have been proven to be good and achievable targets in the management of SLE. Nevertheless, considerable overlap between LLDAS and remission exists: an average of 80% of patients in LLDAS also meet the definition of remission in different cohorts worldwide, raising the question whether LLDAS definition is too close to definition of remission. Our aim was to evaluate the performance of LLDAS in identifying patients in LDA, defined according to gold standard, which is physician judgement.

Patients and Methods. We prospectively collected data of SLE patients attending our outpatient clinic from October 2021 to January 2022. Each patient received a complete clinical evaluation and review of recent laboratory tests by a rheumatologist expert in SLE, who classified patients in the following states: remission, LDA, active disease. Each category was mutually exclusive. The definitions of LLDAS and remission were also applied. LLDAS was defined, according to Franklyn et al., as SLEDAI-2k≤4 without major organ activity, no new disease activity, PGA≤1 (0-3), stable immunosuppressive therapy and prednisone equivalent dose up to 7.5 mg/day. Remission was defined according to the DORIS definition as clinical SLEDAI-2k=0 and PGA <0.5 in patients treated with standard immunosuppressive therapy and a prednisone equivalent dose ≤5 mg/die. In addition, patients fulfilling the definition of LLDAS but not that of remission (LLDAS/no remission) were identified. Cohen's kappa coefficient was used to assess the agreement between expert definition of LDA and LLDAS.

Results. During the follow-up we enrolled 207 patients with SLE (mean±SD age 46±12.9 years, mean±SD disease duration 9±6 years, 84.5 % female). Among them, 154 (74.4%) were in LLDAS, of which 29 (14%) were in LLDAS/no remission, meaning an overlap between LLDAS and remission consisting of 125 (81.2%) patients. According to expert opinion, LDA was observed in 45 (21.7%) and remission in 128 (61.8%) patients. The agreement between expert opinion and LLDAS in discriminating active patients from LDA+remission was overall good (Cohen's k 0.67). However, definition of LLDAS failed to discriminate patient in LDA from patients in remission as identified by the experts (Cohen's k -0,02). We also analyzed the agreement after removing from the pool of LLDAS patients in remission (LLDAS/no remission): the agreement between expert definition of LDA and LLDAS/no remission markedly improved (Cohen's k 0,68). Notably, 16 patients recognized by the expert as in LDA were not categorized as such by the LLDAS since showing minimal renal, serosal, or articular involvement.

Conclusions. Our analysis shows that LLDAS is effective in discriminating patients with active diseases from those in LDA/remission. However, the great majority of patients in LLDAS are in remission and some patients with LDA are not identified by LLDAS. Thus, LLDAS should be implemented to capture all patients in LDA and to discriminate patients in LDA from those in remission.

	Expert LDA (%)	LLDAS/no rem (%)	Expert LDA/rem (%)	LLDAS* (%)
N° of patients	45 (21.7)	29 (14)	173 (84)	154 (74)
Articular manifestations	19 (40.4)	17 (58.6)	19 (10.3)	17 (11)
Cutaneous manifestations	9 (19.1)	5 (17.2)	9 (5.1)	5 (3.2)
Renal manifestations	7 (14.9)	-	7 (4)	-
Hematological manifestations **low WBC** **low PLT**	8 (17): • 6 (12.7) • 2 (4.2)	7 (24.1) • 5 (17.2) • 2 (6.9)	8 (4.5) • 6 (3.4) • 2 (1.1)	7 (4.5) • 5 (3.2) • 2 (1.3)
Serositis	2 (4.2)	-	2 (1.1)	-
No clinical activity (cSLEDAI=0)	-	-	128 (73.2)	125 (80.6)
Serological activity	27 (61.7) positive serology: • 11 (23.4) dsDNA only • 6 (12.7) C3/C4 only • 10 (25.5) both 18 (38.3) none	17 (58.6) positive serology • 10 (34.5) dsDNA only • 3 (10.3) C3/C4 only • 4 (13.7) both 12 (41.4) none	94 (54.9) positive serology: • 29 (16.6) dsDNA only • 30 (17.1) C3/C4 only • 35 (21.1) both 79 (45.1) none	85 (54.8) positive serology 28 (18) dsDNA only 27 (17.4) C3/C4 only 30 (19.3) both 69 (45.1) none
PDN daily dose	3.48±5.1 (median 2.5, IQR 0-5) • **PDN=0:** 5 (10.6) • **PDN≤5:** 41 (87.2) • **PDN 5-7.5:** 1 (2.1) • **PDN ≥7.5:** 1 (2.1)	3.56±1.91 (median 3.75, IQR 2.5-5.0) • **PDN=0:** 2 (6.9) • **PDN≤5:** 26 (89.6) • **PDN 5-7.5:** 1 (3.5) • **PDN ≥7.5:** 0	2.1±2.6 (median 0, IQR 0-5) • **PDN=0:** 90 (51.4) • **PDN≤5:** 83 (47.4) • **PDN 5-7.5:** 1 (0.56) • **PDN ≥7.5:** 1 (6.6)	1.7±2.3 (median 0, IQR 0-3.75) • **PDN=0:** 88 (57.1) • **PDN≤5:** 65 (42.2) • **PDN 5-7.5:** 1 (0.7) • **PDN ≥7.5:** 0
PGA>1	0	0	0	0

cSLEDAI: clinical Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, LDA: Low Disease Activity, LLDAS: Lupus Low Disease Activity State, PDN: prednisone or prednisone equivalent dose, PGA: Physician Global Assessment, PLT: platelets, Rem: DORIS Remission, WBC: white blood cells

INFECTIOUS EVENTS IN PATIENTS AFFECTED BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ASSESSING SEX-BASED DIFFERENCES WITH REAL-LIFE DATA

PO:16:264

Borrelli R. [1], **Rashidy N.** [1], **Meli F.** [1], **Saracco E.** [1], **Corradi F.** [2], **Badiu I.** [2], **Lo Sardo L.** [2], **Nicola S.** [3], **Brussino L.** [1]
[1]University of Turin; [2]Mauriziano Hospital, Torino; [3]PO Beauregard, Aosta

Objectives. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disorder that displays a significant clinical and immunological variability. It mainly affects women of childbearing age as its F: M ratio is approximately 9:1. The risk of infections in adult patients with SLE is higher when compared to the general population; however, few studies tried to assess it by using real-life use data and even fewer managed to evaluate the impact of sex on such a relevant risk.

Methods. A retrospective study was performed by gathering real-life data; one hundred twenty-nine patients (N=129) were enrolled and divided into two groups according to sex. A comparison of their infectious events (IE) was performed as well as a subgroup analysis to check for differences based on therapies and age. Logistic regression was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) in the risk factors analysis; Haldane-Anscombe correction was performed when required.

Results. One hundred and nineteen patients (n=119) met the inclusion criteria (Fig. 1); among these, 89.9% (107 patients) were female, and 11.1% (12 patients) were male (Fig. 2). The frequency of infectious events was comparable as 50% of male patients had at least one infectious event vs 45.8% of female patients. The odds ratio showed a slightly increased risk of infection for male patients (OR=1.18); however, this result was not statistically significant [CI95% (0.36; 3.91) (Fig. 3). A similar outcome was observed for male patients in therapy with biological drugs as their risk of infection was over three times as high (OR = 3.57) but failed to be statistically significant [CI 95% (0.11; 111.71), despite the difference in the use of biological therapies (Fig. 4A-B). Age distribution for the infectious events showed similar results between the two sexes since both groups peaked their risk at 50 to 60 years old; however, male patients had the highest risk at 59±11.2 years, while females peaked at 52±13.8 years (Fig. 5). The infections observed in the groups were rather comparable; male patients usually had upper respiratory tract infections (URTI, 50%), strictly followed by pharyngitis (33.3%) and skin infections (16.7%). Similarly, female patients with SLE usually displayed URTI (34.7%), urinary tract infections (UTI, 18.4%), fungal infections (14.3%) and other infective conditions (Fig. 6).

Conclusions. In this study, real-life data proved essential in assessing the impact of sex on the risk of infections among patients affected by SLE. Male patients were associated with an increased risk of infectious events, but it failed to be statistically significant, thus indicating sex might have a smaller impact than previously thought on infections. A difference in the usage of biologics was observed, implying male patients are affected by SLE less frequently than women but with more severe forms of the disease; however, the risk of infection was comparable as the both groups showed a prevalence of URTI. This study has some limitations (limited number of enrolled patients, different definitions of infectious events), which need further evaluations to be properly assessed

Fig 1. Exclusion criteria

Active malignancies or chemotherapy in the last 2 years, usage of prednisone equivalents ≥7.5 mg a day, non stable psychological disorders, age under 18 or over 85, diagnosis of immunodeficiency, HIV, major surgeries right before and/or after infective events, decompensated diabetes, urinary tracts abnormalities, substance abuse, misdiagnosis

Fig 2. general demographics

n=119	no. of patients	%	age (mean, SD)
M	12	11.1	55 ± 13.6
F	107	89.9	52 ± 13.7

Fig 3. infectious events (IE) in the two groups

	IE	IE (%)	No IE	No IE (%)	tot
M	6	50	6	50	12
F	49	45.8	58	54.2	107

OR= 1.18, CI 95%(0.36; 3.91)

Fig 4A. patients in therapy with biological drugs Belimumab) or conventional therapies (conv)

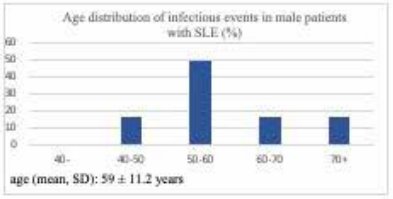
	Bio	Bio (%)	Conv	Conv (%)	tot
M	2	16.7	10	83.3	12
F	11	10.3	96	89.7	107

Fig 4B. patients in therapy with biological drugs and IE

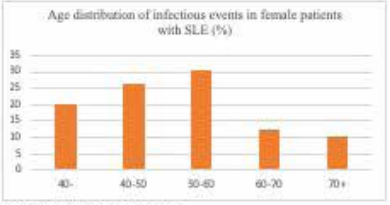
	IE	No IE	tot
M	2	0	2
F	3	2	5

OR= 3.57 CI 95%(0.11; 111.71); the Haldane-Anscombe correction was performed

Fig 5. age distribution for the infectious events

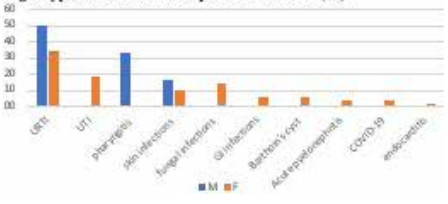


age (mean, SD): 59 ± 11.2 years



age (mean, SD): 52 ± 13.8 years

Fig 6. types of IE observed in patients with SLE (%)



CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: COMPARISON BETWEEN QRISK AND AGAPSS SCORES

PO:16:265

Barinotti A., Radin M., Cecchi I., Foddai S.G., Baldovino S., Menegatti E., Rossi D., Modena V., Roccatello D., Sciascia S.
University of Turin

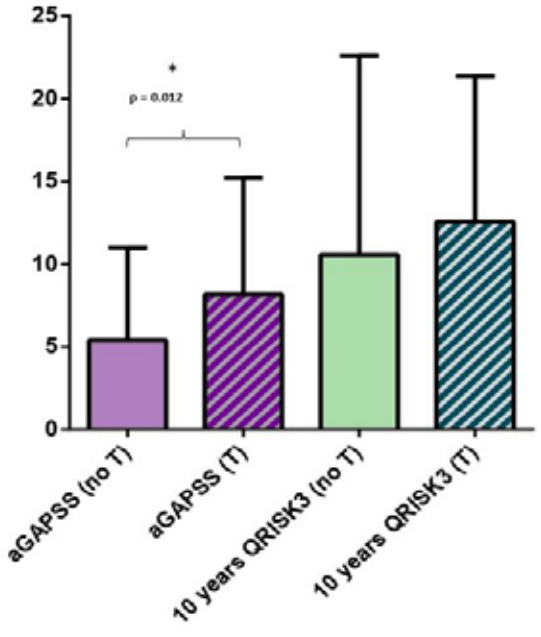
Objectives. Cardiovascular diseases (CVDs) represent one of the most life-threatening conditions that can affect SLE patients. Assessing the potential CVD risk of these patients is still a challenge and an important aspect in the clinical practice. Recently the QRISK3 score has attempted to encompass for SLE augmented thrombotic risk by adding items (such as corticosteroid use) that are missing in traditional CVD risk scores. The aim of this work was to apply and compare the QRISK3 and the adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score (aGAPSS), a validated score to assess CVD and overall thrombotic risk in aPL positive patients, in a cohort of SLE patients with and without a concomitant diagnosis of APS.

Materials and Methods. During a period of 6 months (Sep 2019 - Feb 2020) 25-85 years old patients with a confirmed diagnosis of SLE (2019 ACR/EULAR classification criteria) and/or a diagnosis of SAPS (Sidney criteria) were recruited. QRISK3 has been calculated using the official online calculator (https://qrisk.org/). aGAPSS has been calculated using the validated point values based on aPL profile and independent risk factors: aCL=5, aβ2GPI=4, LA=4, aPS/PT=3, hyperlipidemia=3, hypertension=1.

Results. The analysis included a cohort of 142 SLE patients: 34 SAPS (23.9%) and 108 SLE patients without APS (76.1%), with a mean age of 48±12.9 (SAPS=51.6±12.8/SLE without APS=46.9±12.8). Table 1 summarizes patients characteristics. When focusing on cerebrovascular/coronary events, we found a statistical significance with respect to aGAPSS (pt with event =10.1±6.2 vs pt without event=5.8±6.1; p=0.007), but not QRISK3. Also, a significant association was observed between the occurrence of these events and high risk aGAPSS: p=0.03 for aGAPSS≥8, p=0.01 for aGAPSS ≥9, p=0.008 for aGAPSS ≥10. Moreover, the aGAPSS but not the QRISK3 resulted to strongly correlate with the occurrence of any thrombotic event, both at the uni- and multivariate analysis (univariate: pt with event =8.17±7.1 vs pt without event =5.41±5.6; p=0.012 / multivariate: p=0.009) (Figure 1). The same was observed for gender: male gender resulted to correlate with the occurrence of any thrombotic event at both uni- and multivariate analysis (p=0.017 and p=0.03, respectively). Finally, when focusing on aPL profile, regardless the diagnosis, we found a statistical significance only with respect to aGAPSS (aPL+ =9.6±6.3 vs aPL- =4.1±5.1; p<0.001).

Conclusions. By encompassing factors that can contribute to CVD development in complex/autoimmune diseases, QRISK3 has been shown to be more accurate than traditional risk score in predicting SLE patients CVD risk. Nonetheless, the results of this analysis showed how the aGAPSS still seems to be the most valuable tool for this purpose when facing SLE patients. Moreover, the significance observed when focusing on patients' aPL profile, suggests that adding this item to the QRISK3 could be a useful strategy to improve the management.

PATIENTS CHARACTERISTICS	
Age (m±sd)	Tot=48±12.87
	SAPS=51.61±12.82
	SLE w/o APS=46.87±12.83
Females, n (%)	Tot=120/142 (84.5%)
	SAPS=22/34 (64.7%)
	SLE w/o APS=98/198 (90.74%)
THROMBOTIC EVENTS	
Thrombotic event, n (%)	Tot=48/142 (33.8%)
	SAPS=33/48 (68.75%)
	SLE w/o APS=15/48 (31.25%)
Arterial thrombosis, n (%)	Tot=22/142 (15.49%)
	SAPS=19/22 (86.36%)
	SLE w/o APS=3/22 (13.64%)
Venous thrombosis, n (%)	Tot=32/142 (22.53%)
	SAPS=18/32 (56.25%)
	SLE w/o APS=14/32 (43.75%)
Stroke, n (%)	Tot=13/142 (9.15%)
	SAPS=13/13 (100%)
	SLE w/o APS=0/13 (0%)
TIA, n (%)	Tot=6/142 (4.22%)
	SAPS=6/6 (100%)
	SLE w/o APS=0/6 (0%)



RELAZIONE TRA DENSITÀ VASCOLARE RETINICA RILEVATA MEDIANTE TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA-ANGIOGRAFIA (OCTA),SPESSORE MEDIO INTIMALE E FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UN POTENZIALE MARKER DI COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:16:266

Ferrigno S.[3], Conigliaro P.[3], Longo S.[2], Nesi C.[1], Di Stefano A.[1], Santilli E.[1], Clarissa G.[1], Triggianese P.[3], Rizza S.[2], Cesareo M.[1], Federici M.[2], Bergamini A.[3], Chimenti M.S.[3]

[1]Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; [2]Medicina Interna, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; [3]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del Lavoro. Valutare la correlazione tra densità vascolare retinica, spessore medio intimale (IMT)carotideo e fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e malattia-correlati in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico.

Materiali e Metodi. Studio trasversale su pazienti LES arruolati in accordo con i criteri classificativi EULAR/ACR 2019. Pazienti con storia di altre malattie reumatiche, oftalmologiche, diabete o eventi cardiovascolari maggiori sono stati esclusi. Sono stati raccolti i dati demografici e clinici dei pazienti, i quali sono stati sottoposti a valutazione oftalmologica comprendente l'esecuzione dell'OCTA, una nuova tecnica diagnostica non invasiva che permette una stima della densità vascolare retinica, e ad un'ecografia carotidea con valutazione dell'IMT. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il T test di Student/test U di Mann-Whitney o il coefficiente di correlazione Pearson/Spearman quando appropriato.

Risultati. Sono stati arruolati 53 pazienti; i dati demografici, clinici e ultrasonografici sono riportati in tabella I.

È stata rilevata una correlazione negativa tra IMT e densità vascolare foveale a livello del plesso retinico superficiale e profondo (p=0.0001, r=-0.4 e p=0.0001, r=-0.4 rispettivamente).

La presenza di placche carotidee è stata evidenziata in 10 pazienti (18.8%), i quali presentavano una riduzione della densità vascolare a livello del plesso retinico profondo rispetto al gruppo con assenza di placche (p=0.004).

9 pazienti (24.3%) presentavano ipertensione arteriosa non controllata. Questo gruppo ha mostrato un IMT più alto rispetto ai pazienti con valori di PA normali (p=0.04), ma anche un'area avascolare foveale (FAZ) aumentata (p=0.03).

L'IMT è risultato correlarsi positivamente con fattori di rischio cardiovascolare tradizionali quali età (p <0,0001, r=0,7), BMI (p=0,007, r=0,3), PA sistolica (p=0.001, r=0.4).

Confrontando i valori OCTA con i dati clinici e laboratoristici dei pazienti, la PCR ha mostrato una correlazione negativa con la densità vascolare foveale (p=0.008, r=-0.3) e positiva con la FAZ (p =0.0001, r=0,5), mentre i trigliceridi sono risultati correlare positivamente con i valori di IMT (p=0.002, r=0.4) e negativamente con la densità vascolare retinica (p=0,01, r=-0,3). La durata di malattia è risultata essere correlata ad una ridotta densità vascolare foveale (p=0.008, r=-0.3), mentre i pazienti con elevata dose cumulativa di prednisone (PDN) hanno mostrato una riduzione della densità vascolare foveale e un aumento della FAZ (p=0.008, r=-0.3 e p=0.002, r=0.4 rispettivamente). Infine, è stata evidenziata una correlazione positiva tra SLICC-DI e IMT (p = 0.0007, r=0.4).

Conclusioni. La riduzione della microvascolarizzazione retinica nel LES risulta associata all'IMT, alla presenza di placche aterosclerotiche e a fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione, ipertrigliceridemia e PCR. Inoltre, fattori malattia-correlati come la durata di malattia e la dose cumulativa di PDN sembrano correlarsi al danno vascolare retinico. L'OCTA potrebbe essere un utile strumento di valutazione del coinvolgimento cardiovascolare preclinico in pazienti affetti da LES.

Tabella1. Dati della popolazione di studio

Sesso femminile, n(%)	48 (90.5)
Età, anni	52±14
Fumatori, n(%)	14 (26.4)
BMI	24.5±4.6
PA sistolica, mmHg	117±15
PA diastolica, mmHg	71.7±11.3
Colesterolo totale mg/dl	187±43.4
LDL, mg/dl	105.4±38.8
HDL, mg/dl	59.4±22
Trigliceridi, mg/dl	107±45
PCR, mg/dl	0.36±0.9
IMT, mm	574.7±135.6
Durata di malattia, mesi	204±130
C3, mg/dl	94.7±21.4
C4, mg/dl	20.1±9
Ab anti-dsDNA, n(%)	22 (41.5)
aPL, n(%)	17(32)
SLEDAI-2K	3.1±2
SLICC-DI	1.3±1.3
Dose cumulativa di PDN, g	21±18

BMI: body mass index; PA: pressione arteriosa; PCR: proteina C-reattiva; IMT: intima medial thickness; aPL: anticorpi anti-fosfolipidi; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics-Damage Index; PDN: prednisone.

INFLUENZA DELLA PANDEMIA DA SARS-COV-2 SULL'ADERENZA ALLE VISITE DI FOLLOW-UP IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:16:267

Picciariello L., Ceccarelli F., Natalucci F., Olivieri G., Pirone C., Orefice V., Garufi C., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. La pandemia da SARS-CoV-2 e il conseguente lockdown disposto il 9 marzo 2020 ha determinato restrizioni notevoli nell'attività ambulatoriale, con ripercussioni anche sui pazienti affetti da patologie autoimmuni, quali il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). A due anni dal primo lockdown, col presente studio abbiamo valutato l'influenza della pandemia sull'aderenza alle visite programmate di una coorte monocentrica di pazienti con LES, identificando i soggetti persi al follow-up a partire da marzo 2020 e indagando i possibili fattori demografici o clinici implicati.
Materiali e Metodi. Nel presente studio retrospettivo abbiamo confrontato le visite effettuate nei 24 mesi precedenti il lockdown (T0) con quelle effettuate nei 24 mesi successivi (T1), includendo pazienti in follow-up da almeno 24 mesi rispetto a marzo 2018. Presso la nostra Lupus Clinic, le visite sono programmate ogni 4-6 mesi, o in accordo con il decorso clinico del paziente; ad ogni visita è fissato l'appuntamento successivo. Per la presente analisi sono state registrate le visite effettuate nei periodi T0 e T1 e sono stati raccolti dati demografici, clinici e terapeutici. Sono stati definiti persi al follow-up i pazienti che non hanno effettuato alcuna visita nel periodo T1, in presenza di almeno una visita nel secondo semestre 2019, o i pazienti che avevano eseguito una sola visita nel 2020.
Risultati. Abbiamo valutato 203 pazienti [M/F 15/188, età mediana 50 anni (IQR 19), durata di malattia mediana 15 anni (IQR 15). Sono stati esclusi 10 pazienti trattati con belimumab, poiché la necessità di ritirare il farmaco avrebbe potuto influire sull'aderenza alle visite. Tra i 193 pazienti rimanenti, abbiamo osservato una riduzione significativa del numero mediano di visite nel periodo T1 rispetto al T0 [T1: 3 (IQR 2), T0: 4 (IQR 1.5), p<0.0001; figura 1. Sono risultati persi al follow-up 30 pazienti (15.5%) con un'età mediana significativamente più elevata rispetto alla popolazione in follow-up [55.5 anni (IQR 30.5) vs 50 (IQR 17), p 0.04. Fra i pazienti persi al follow-up, solo quattro (13.3%) assumevano farmaci immunosoppressori, percentuale significativamente più bassa rispetto a chi eseguiva i successivi controlli (p 0.012). Dieci pazienti persi al follow-up erano residenti fuori regione, 6 pazienti avevano un'età superiore ai 75 anni e/o multiple comorbidità. Di rilievo, 29 pazienti (15.0%) avevano eseguito una televisita fra aprile e luglio 2020. Questi ultimi presentavano un'età mediana inferiore [42 anni (IQR 18) vs 52 (IQR 19.7), p 0.0003 e una durata di malattia mediana più bassa [10 anni (IQR 15) vs 15 (IQR 16), p 0.006 rispetto ai pazienti che non avevano effettuato televisite. La figura 2 riassume l'evoluzione della nostra coorte relativamente alle visite di follow-up.
Conclusioni. Il nostro studio evidenzia un impatto significativo della pandemia da SARS-CoV-2 sull'aderenza al follow-up in pazienti affetti da LES, seguiti nell'ambito di un ambulatorio dedicato. Nonostante la possibilità di effettuare televisite, è stato perso al follow-up il 15.5% dei pazienti, risultati mediamente più anziani e con minore assunzione di terapie immunosoppressive.

Figura 1. Box e whisker plot relativi al numero mediano di visite nel periodo T0 e T1.

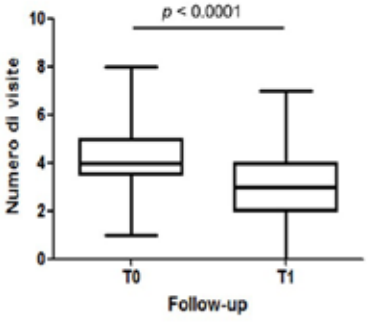
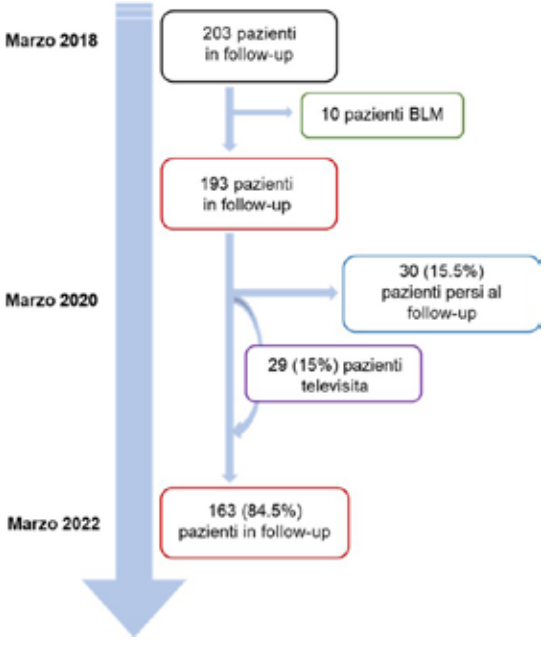


Figura 2. Follow-up della coorte in studio



RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-ALPHA1ANTITRIPSINA OMOCISTEINILATA COME POTENZIALE BIOMARCATORE DI COINVOLGIMENTO ARTICOLARE IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

PO:16:269

Ciancarella C., Natalucci F., Ceccarelli F., Colasanti T., Olivieri G., Ucci F.M., Balbinot E., Tripodi G., Pirone C., Orefice V., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.

UOC Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma

Scopo del Lavoro. Il coinvolgimento articolare è una delle manifestazioni più frequenti nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e si caratterizza per una notevole eterogeneità. Il danno erosivo articolare è riscontrabile nel 20% circa dei pazienti con manifestazioni articolari ed è stato associato, in questa patologia come nell'artrite reumatoide (AR), alla presenza di anticorpi diretti contro proteine citrullinate (ACPA) e carbamilate (anti-CarP). Di recente, anticorpi diretti contro l'alpha1antitripsina omocisteinilata (anti-HATA) sono stati identificati nei pazienti con AR anche sieronegativa. L'obiettivo di questo studio è stato valutare la prevalenza degli anti-HATA in pazienti con LES e coinvolgimento articolare e l'associazione con i diversi fenotipi di tale manifestazione.

Metodi. Abbiamo arruolato pazienti con LES e storia di coinvolgimento articolare (artralgia/artrite). L'attività di malattia è stata valutata mediante DAS28. I partecipanti allo studio sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso per la ricerca di Fattore Reumatoide (FR), ACPA (commercial ELISA kit, Delta Biologicals), anti-CarP e anti-HATA (home-made ELISA). È stata inoltre eseguita ecografia delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali, per indagare la presenza di erosioni. Come gruppo di controllo abbiamo arruolato 40 pazienti affetti da artrosi e 41 controlli sani (CS).

Risultati. Abbiamo valutato 76 pazienti con LES [M/F 6/82, età mediana 47 anni (IQR 17), durata mediana di malattia 156 mesi (IQR 180). Sessantasei pazienti (86.8%) avevano presentato artrite durante la malattia e i rimanenti dieci (13.2%) artralgie a carattere infiammatorio. Al momento dell'arruolamento si registrava un valore mediano di DAS28 di 3.75 (IQR 1.9) e 29 pazienti (38%) presentavano artrite clinicamente evidente. Ventotto pazienti (36.8%) risultavano positivi per anti-HATA IgG. Tale prevalenza era significativamente maggiore rispetto ai pazienti con artrosi e ai CS [15.0% (p<0.001), 0% (p<0.0001) rispettivamente; figura 1A. La prevalenza degli anti-HATA è risultata significativamente maggiore nei soggetti con artrite rispetto ai pazienti con artralgia [46.1% versus 11.1%, (p=0.02); figura 1B. Inoltre, la presenza di anti-HATA correlava positivamente con un'anamnesi positiva per artrite [r=0.31 IC 0.09–0.51 p=0.005. La prevalenza degli anti-CarP e ACPA era rispettivamente del 9.1% e 6.5% mentre il FR veniva identificato nel 36.4% dei pazienti. Il danno erosivo era presente nel 21.4% dei pazienti con anti-HATA e non correlava con tali anticorpi (R 0.03 IC -0.2-0.26 p= 0.78), né con il FR (R -0.1 IC -0.3-0.1 p=0.37), al contrario di quanto emerso per anti-CarP e ACPA [rispettivamente R 0.3 IC 0.07-0.49 p=0.0086 e R 0.3 IC 0.1-0.5 p=0.0039. Infine, non è stata identificata alcuna correlazione tra gli anti-HATA e FR, ACPA e anti-CarP.

Conclusioni. Nel presente studio abbiamo valutato per la prima volta la presenza di anti-HATA in una coorte di pazienti con LES e coinvolgimento articolare. I nostri risultati ne suggeriscono il possibile ruolo come biomarcatore di un fenotipo più severo, caratterizzato dalla presenza di artrite clinicamente evidente.

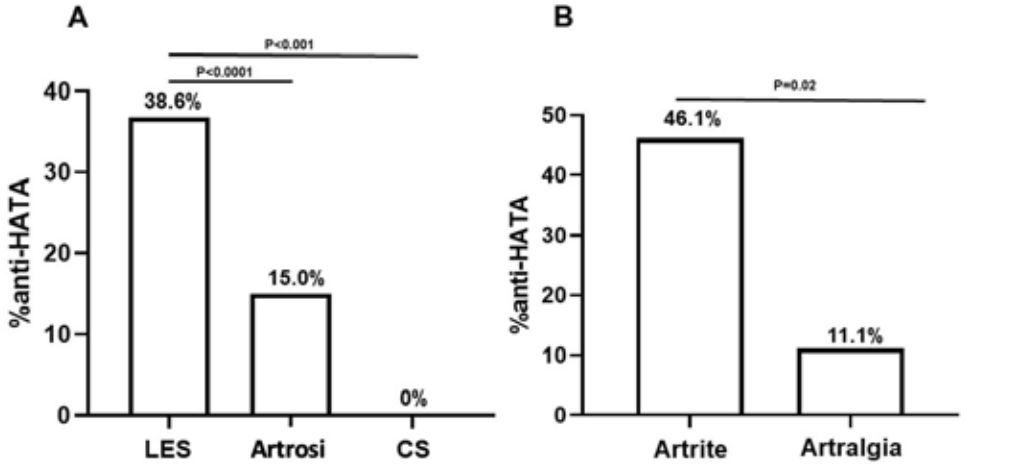


Figura 1. (A) Prevalenza degli anti-HATA nelle tre coorti analizzate (LES, N=76; Artrosi, N=40; CS, N=41) (B) Prevalenza degli anti-HATA nei pazienti affetti da LES con artrite o artralgia.

UNMET NEEDS IN MANAGEMENT OF FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

PO:16:270

Maffi M., Cascarano G., Scagnellato L., Elefante E., Ferro F., Carli L., Signorini V., Stagnaro C., Trentin F., Zucchi D., Tani C., Mosca M.
AOUP, Pisa

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous disease which can affect various organs and is characterized by different clinical phenotypes. Despite the treatment being quite standardized, especially for renal manifestations, several patients don't obtain clinical remission.
Aims of The Study. To describe disease flares in terms of clinical phenotypes, outcomes and treatment in SLE patients.
Materials and Methods. This study is a longitudinal retrospective analysis from a monocentric cohort of SLE patients who experienced a disease flare between 2015 and 2020. Each flare was followed for one year and was classified according to the BILAG definition of flare calculated for major organ involvement. At baseline and at 3, 6,12 months the following variables were collected: disease activity (SELENA-SLEDAI score), ongoing IS therapy, cumulative doses of 6-methylprednisolone (6MP) and disease state (DORIA definition of remission). Demographic data and previous organ involvement were also retrieved from clinical charts.
Results. 101 flares were investigated. 85.5% of flares were in female patients and the mean duration of disease was 6 years. 33.7% of flares were classified as renal flares, 33.7% as musculoskeletal, 15.8% as mucocutaneous, 6.9% as constitutional, 5.9% as hematological, 2.9% as cardiopulmonary and 1% as neuropsychiatric. 29.7% were treated with 6MP pulses, while the others with oral glucocorticoid therapy. An immunosuppressive (IS) treatment was prescribed in 70% of cases. In terms of remission rate after 12 months (T12), mucocutaneous flares had the lowest rate of remission (Table I). At T12 renal flares received higher doses of 6MP than other flares (p 0.000) while, among extra-renal flares, cardiopulmonary ones received higher doses than the others (p 0.033). Besides, therapy with hydroxychloroquine (HCQ) tends to be associated with a highest rate of remission at T12 (p 0.026), while therapy with an immunosuppressant is not. At the multivariate analysis the value of SLEDAI at baseline tends to be associated with a lowest rate of remission at T12 (p 0.069), while HCQ therapy tends to be associated with a highest rate of remission (p 0.082).
Conclusions. These data suggest that, in a real-life setting, the clinical response rate to therapy of patients with an extra-renal flare, especially mucocutaneous and cardiopulmonary, is not satisfactory thus identifying an unmet need in the treatment of SLE. In fact, in our study, mucocutaneous flares have the lowest rate of remission at T12. Besides, renal flares require higher doses of GC than the others and, as largely reported in literature, timely treatment with HCQ is associated with a lowest rate of remission at T1.

characteristics	whole cohort	remission T12	NOT remission T12	P value
mean disease duration (yr +/- SD)	9.05 +/- 8.6	8.8 +/- 8.7	9.5 +/- 8.5	0.672
remission T3 (%)	18.8	29.4	70.6	0.003
remission T6 (%)	32.7	51	49	0.000
mean cum GC T12 (mg +/- SD)	2443 +/- 1949	2074 +/- 1297	2836 +/- 2415	0.0542
mean dose GC T12 (mg +/- SD)	4.5 +/- 5.2	2.9 +/-1.8	6.3 +/- 6.9	0.0013
renal (%)	33.7	52.9	47.1	0.837
mucocutaneous (%)	15.8	31.3	68.9	0.076
muscoloskeletal (%)	33.7	62.5	37.5	0.131
constitutional (%)	6.9	57.1	42.9	0.757
cardiopulmonary (%)	2.9	33.0	66.0	0.522
hematological (%)	5.9	50.0	50.0	0.939
HCQ T0 (%)	81	90.2	9.8	0.026
IS T0 (%)	70	50.0	50.0	0.639

ANALISI DELLA FREQUENZA E DELL'IMPATTO SULLA GRAVIDANZA DELLA POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI IN DONNE GRAVIDE E CON INFEZIONE DA SARS-COV-2: STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

PO:16:271

Gozzoli G.I.[1], Piovani E.[1], Negri B.[2], Mascherpa M.[2], Orabona R.[2], Zanardini C.[2], Zatti S.[2], Piantoni S.[1], Lazzaroni M.G.[1], Prefumo F.[2], Sartori E.[2], Franceschini F.[1], Tincani A.[1], Andreoli L.[1]

[1]U.O Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; [2]U.O. Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia

Background e Obiettivi. Sin dalla comparsa del virus SARS-CoV-2 ci si è chiesti se l'infezione potesse avere impatti sulla gravidanza e se avesse la capacità di indurre autoanticorpi ex novo. Ben presto è apparso chiaro che la trombosi venosa profonda e la tromboembolia polmonare sono manifestazioni della malattia da COVID19; pertanto la possibile comparsa di anticorpi antifosfolipidi (aPL) come conseguenza dell'infezione ha suscitato l'interesse della ricerca. Il nostro obiettivo è stato quello di sottoporre a screening per la presenza di aPL le pazienti in gravidanza positive per SARS-CoV-2 e ricoverate presso il nostro Presidio.

Metodi. Nello studio sono state consecutivamente arruolate, tra marzo 2020 e luglio 2021, 151 donne in gravidanza risultate positive al tampone nasofaringeo e ricoverate nel nostro reparto di Ostetricia COVID per un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 oppure per altri motivi (complicanze ostetriche, travaglio e parto). Queste pazienti sono state sottoposte alla ricerca degli aPL: le IgG/IgM anti-cardiolipina (aCL) e anti-beta2glicoproteina I (aB2GPI) sono state rilevate mediante chemiluminescenza, il Lupus Anticoagulant (LAC test) è stato eseguito secondo le linee guida ISTH utilizzando il test con veleno di vipera di Russel diluito (dRVVT) e il silica clotting time (SCT). Alle positive è stato poi chiesto di ritestare gli aPL dopo almeno 12 settimane.

Risultati. Sedici donne (11%) sono risultate positive agli aPL, per lo più a basso titolo. Tra le sintomatiche, la polmonite è stata diagnosticata in 20 donne (5 aPL positive) e 5 pazienti hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva (2 aPL positive). Le complicazioni ostetriche si sono verificate in 10/16 (63%) pazienti positive agli aPL e in 36/135 (27%) pazienti negative. Sindrome HELLP e preeclampsia hanno presentato un'associazione statisticamente significativa con la positività degli aPL (p=0,002). Un unico caso di trombosi materna si è invece verificato in una donna aPL negativa. Gli aPL sono stati ri-testati dopo almeno 12 settimane in 7/16 donne (44%): 3 si sono negativizzate; 2 si sono confermate positive (1 IgG aB2GPI + IgG aCL; 1 IgM aB2GPI); 1 è rimasta positiva per IgG aCL ma è diventata negativa per aB2GPI; 1 è diventata negativa per LAC ma ha mostrato una nuova positività per IgG aCL ad alto titolo. I risultati e le caratteristiche delle 16 pazienti positive sono dettagliati nelle tabelle allegate.

Conclusioni. La frequenza di aPL positività nelle donne con infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza è risultata bassa nella nostra coorte e simile a quella descritta nella popolazione ostetrica generale. Infatti, sono state riscontrate per lo più singole positività con aPL a basso titolo e transitori. Il tasso di complicanze ostetriche è risultato più elevato nelle donne aPL positive rispetto a quelle negative, in particolare per quanto riguarda i disturbi ipertensivi della gravidanza. La causalità di questa associazione è però difficile da valutare, in quanto possono aver contribuito altri fattori di rischio, tra cui appunto il complesso quadro infiammatorio legato al COVID19.

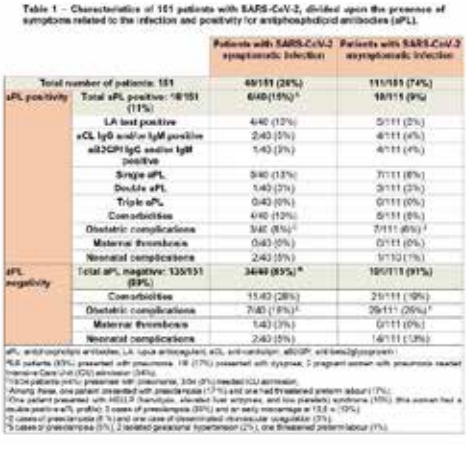


Table 1 – Characteristics of 151 patients with SARS-CoV-2, divided upon the presence of symptoms related to the infection and positivity for antiphospholipid antibodies (aPL).

		Patients with SARS-CoV-2 symptomatic infection	Patients with SARS-CoV-2 asymptomatic infection
Total number of patients: 151		40/151 (26%)	111/151 (74%)
aPL positivity	Total aPL positive: 16/151 (11%)	6/40 (15%)[1]	10/111 (9%)
	LA test positive	4/40 (10%)	5/111 (5%)
	aCL IgG and/or IgM positive	2/40 (5%)	4/111 (4%)
	aB2GPI IgG and/or IgM positive	1/40 (3%)	4/111 (4%)
	Single aPL	5/40 (13%)	7/111 (6%)
	Double aPL	1/40 (3%)	3/111 (3%)
	Triple aPL	0/40 (0%)	0/111 (0%)
	Comorbidities	4/40 (10%)	6/111 (5%)
	Obstetric complications	5/40 (8%)[2]	7/111 (6%)[3]
	Materna thrombosis	0/40 (0%)	0/111 (0%)
	Neonatal complications	2/40 (5%)	1/110 (1%)
aPL negativity	Total aPL negative: 135/151 (89%)	34/40 (85%)[4]	101/111 (91%)
	Comorbidities	15/40 (38%)	25/111 (19%)
	Obstetric complications	7/40 (18%)[5]	29/111 (26%)[6]
	Materna thrombosis	1/40 (3%)	0/111 (0%)
	Neonatal complications	2/40 (5%)	14/111 (13%)

aPL: antiphospholipid antibodies; LA: lupus anticoagulant; aCL: anti-cardiolipin; aB2GPI: anti-beta2glycoprotein I.
[1]5/6 patients (83%) presented with pneumonia. 1/6 (17%) presented with dyspnea; 2 pregnant women with pneumonia reached Intensive Care Unit (ICU) admission (34%).
[2]13/20 patients (65%) presented with pneumonia, 3/20 (5%) needed ICU admission.
Among these, one patient presented with preeclampsia (1/7%) and one had threatened preterm labour (1/7%).
[3]One patient presented with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome (1/6%); this woman had a double positive aPL profile); 3 cases of preeclampsia (30%) and an early miscarriage < 13,0 w (10%).
[4]2 cases of preeclampsia (5 %) and one case of disseminated intravascular coagulation (3%).
[5]5 cases of preeclampsia (5%), 2 isolated gestational hypertension (2%), one threatened preterm labour (1%).

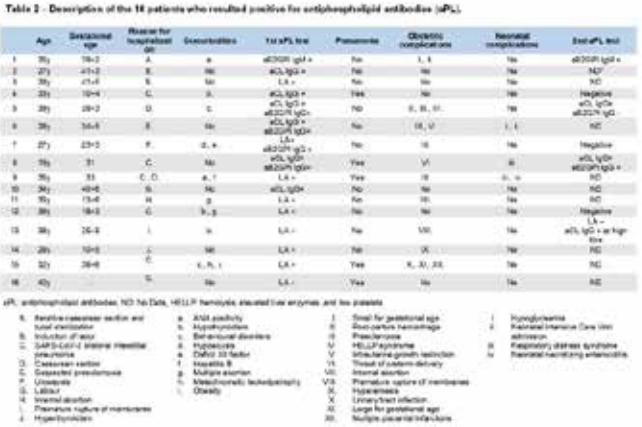


Table 2 – Description of the 16 patients who resulted positive for antiphospholipid antibodies (aPL).

	Age	Gestational age	Reason for hospitalization	Comorbidities	1st aPL test	Pneumonia	Obstetric complications	Neonatal complications	End aPL test
1	35y	19w3	A	a	aB2GPI IgM +	No	1, 4	No	aB2GPI IgM +
2	27y	41w3	B	No	aCL IgG +	No	No	No	ND
3	39y	41w6	B	No	LA +	No	No	No	ND
4	33y	10w4	C	b	aCL IgG +	Yes	No	No	Negative
5	28y	28w2	D	c	aCL IgG + aB2GPI IgG+	No	5, 6, 11	No	aCL IgG+ aB2GPI IgG
6	38y	34w5	E	No	aCL IgG + aB2GPI IgG+ LA+	No	10, V	1, 5	ND
7	27y	23w3	F	d, e	aB2GPI IgG + aB2GPI IgG+	No	10	No	Negative
8	19y	31	C	No	aCL IgG+ aB2GPI IgG+	Yes	VI	III	aCL IgG+ aB2GPI IgG +
9	35y	33	C, D	a, f	LA +	Yes	10	1, 5	ND
10	34y	40w6	G	No	aCL IgG+	No	No	No	ND
11	30y	13w6	H	g	LA +	No	10	No	ND
12	38y	18w3	C	b, g	LA +	No	No	No	Negative
13	38y	26w3	I	a	LA -	No	VII	No	LA – aCL IgG + at high titre
14	28y	10w5	J	b6	LA +	No	IX	No	ND
15	32y	28w6	C	c, h, i	LA +	Yes	X, XI, XII	No	ND
16	40y		G	No	LA -	Yes	No	No	ND

aPL: antiphospholipid antibodies; ND: No Data; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets

A. Sensitive caesarean section and tubal sterilization	a. ANA positivity	I. Small for gestational age	i. Hyponatremia
B. Induction of labor	b. Hypothyroidism	II. Blood-carriers haemorrhage	ii. Neonatal intensive Care Unit admission
C. SARS-CoV-2 bilateral interstitial pneumonia	c. Behavioural disorders	III. Preeclampsia	iii. Respiratory distress syndrome
D. Caesarean section	d. Hypokalemia	IV. HELLP syndrome	iv. Neonatal necrotizing enterocolitis
E. Suspected preeclampsia	e. Deficit 10 factor	V. Infarcting growth restriction	
F. Urosepsis	f. Hepatitis B	VI. Threat of preterm delivery	
G. Labour	g. Multiple abortion	VII. Internal abortion	
H. Internal abortion	h. Metachromatic leukodystrophy	VIII. Premature rupture of membranes	
I. Premature rupture of membranes	i. Obesity	IX. Hyperemesis	
J. Hyperkalemia		X. Urinary tract infection	
		XI. Surgic for gestational age	
		XII. Multiple prenatal infections	

ELEVATI LIVELLI DI INTERLEUCHINA-24 IN PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA PO:16:272

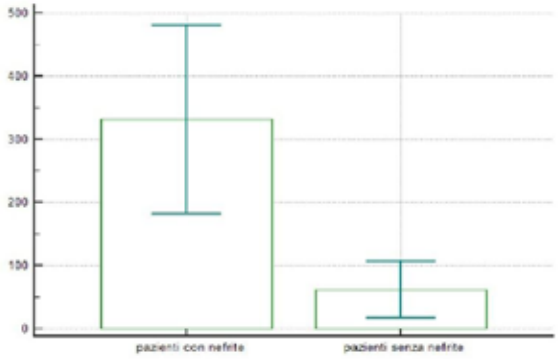
Riccio F., Milone A., Mauro D., Fasano S., Ciccia F.
UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del Lavoro. Questo studio mira a valutare i livelli di interleuchina-24 (IL-24), citochina multifunzionale coinvolta nei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria e dell'omeostasi tissutale, frequentemente elevati in alcune patologie autoimmuni (1), e la loro associazione con le manifestazioni cliniche nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 20 pazienti affetti da LES secondo i criteri classificativi ACR 1997, afferenti ai nostri ambulatori. Sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia e l'attività di malattia valutata mediante Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). I livelli sierici di IL-24 sono stati misurati mediante saggio immunoenzimatico (ELISA). Sono stati utilizzati il test del chi quadrato per confrontare la variabile categoriale e il test t parametrico di Student per confrontare i valori medi di dati normalmente distribuiti. Un valore di $p<0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.
Risultati. I pazienti inclusi in questo studio avevano un'età media di 47.6 anni ed erano per la maggior parte di sesso femminile (85%). Dieci di questi pazienti presentavano interessamento renale, in atto o pregresso. La durata media di malattia era di 19.84 anni. Tutti i pazienti arruolati erano in terapia con idrossiclorochina, mentre nove dei pazienti con diagnosi di nefrite lupica assumevano anche un farmaco immunosoppressore (in particolare, cinque pazienti erano in terapia con micofenolato mofetile, tre con azatioprina e uno con belimumab). Tra i pazienti senza coinvolgimento renale, due erano in terapia anche con azatioprina. Il dosaggio medio equivalente di prednisone era di 5.86 mg/die. Il punteggio SLEDAI-2K medio era di 2.42. Il 40% dei pazienti di entrambi i gruppi presentava positività per anticorpi anti-dsDNA (Tabella I).
È stata valutata la relazione tra i livelli sierici di IL-24 e le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti con LES. I dieci pazienti con diagnosi di nefrite lupica presentavano livelli di IL-24 più elevati (330.90 (182.22 – 479.59) pg/ml) rispetto a quelli che non avevano mai manifestato interessamento renale (61.58 (16.70 – 106.47) pg/ml) ($p=0.002$, Figura 1). Non è stata evidenziata nessun'altra correlazione tra i livelli di IL-24 e le altre caratteristiche cliniche di malattia.
Conclusioni. L'interleuchina-24 risulta essere aumentata nei pazienti con glomerulonefrite lupica e potrebbe essere coinvolta nella patogenesi di questa manifestazione di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Y. Zhong, et al. Int J Mol Sci. 2022; 23(2): 627.

Caratteristiche dei pazienti in studio	Pazienti totali (n=20)	Pazienti con nefrite (n=10)	Pazienti senza nefrite (n=10)	p-value
Età media (y)	47.6	46.85	48.56	0.33
Sesso femminile	n=17; 85%	n=8; 80%	n=9; 90%	0.54
Durata media di malattia (y)	19.84	16	24.11	0.06
SLEDAI-2K medio	2.42	2.8	2.1	0.33
SDI medio	0.35	0.5	0.4	0.40
HCQ	n=20; 100%	n=10; 100%	n=10; 100%	>0.05
PDN </= 7.5 mg/die	n=10; 50%	n=5; 50%	n=5; 50%	>0.05
PDN > 7.5 mg/die	n= 3; 15%	n=2; 20%	n=1; 10%	>0.05
Immunosoppressori	n=11; 55%	n=9; 90%	n=2; 20%	0.005
Anticorpi anti-dsDNA	n=8; 40%	n=4; 40%	n=4; 40%	>0.05



LE MANIFESTAZIONI CUTANEE NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES): ANALISI DELL'IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA E SULLA PERCEZIONE DELLO STATO DI SALUTE.

PO:16:273

Elefante E., Signorini V., Stagnaro C., Zucchi D., Trentin F., Schilirò D., Gualtieri L., Carli L., Ferro F., Tani C., Mosca M.
U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del Lavoro. Analizzare l'impatto delle manifestazioni cutanee sulla qualità della vita salute-correlata (HRQoL), sui sintomi d'ansia e depressione e sulla percezione dell'attività di malattia in una coorte monocentrica di pazienti con LES.
Materiali e Metodi. Studio osservazionale trasversale in cui sono stati arruolati pazienti ambulatoriali con LES con impegno cutaneo attivo. La severità delle manifestazioni cutanee è stata valutata attraverso l'indice CLASI. Pazienti ambulatoriali con LES con almeno una manifestazione attiva di malattia ma senza impegno cutaneo attivo o danno muco-cutaneo irreversibile sono stati arruolati come gruppo di controllo.
Sono stati analizzati dati demografici e clinici; l'attività di malattia (SLEDAI-2K) e il danno d'organo (SLICC-DI); comorbidità e terapie. All'arruolamento, ogni paziente ha compilato i seguenti Patient Reported Outcomes (PROs): SF-36, FACIT-F, Lupus Impact Tracker (LIT), SLAQ, "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS). Inoltre, i pazienti con impegno cutaneo, hanno compilato lo SKINDEX-16 (questionario specifico per la valutazione della HRQoL nei pazienti con malattie dermatologiche).
Risultati. Sono stati arruolati 72 pazienti consecutivi con LES, 38 con impegno cutaneo attivo ("gruppo cute") e 34 senza lesioni cutanee attive o croniche ("gruppo no-cute"). L'età media all'arruolamento era di 43.9±12.2 anni e la durata mediana di malattia di 11.5 (IQR 7-18.5) anni. Nel "gruppo cute" il CLASI attività è risultato essere di 5 (IQR 3-7.5) e il CLASI danno di 1 (IQR 0-4). Nel "gruppo no-cute", una percentuale maggiore di pazienti rispetto al "gruppo cute" presentava impegno ematologico e renale attivi ($p<0.01$). Nessuna altra differenza significativa è emersa tra i due gruppi.
Confrontando i risultati dei PROs tra i due gruppi, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa per i punteggi dell'SF-36, del LIT e del FACIT-F. I pazienti nel "gruppo cute" presentavano punteggi di SLAQ significativamente più alti dei pazienti nel "gruppo no-cute" ($p<0.01$), nonostante nessuna differenza fosse emersa tra lo SLEDAI dei due gruppi.
Per il questionario HADS, disponibile per 50 pazienti, quelli con lesioni cutanee attive presentavano punteggi più alti relativamente ai sintomi della depressione rispetto ai pazienti senza impegno cutaneo ($p=0.01$).
Infine, nel "gruppo cute" non è stata riscontrata una correlazione significativa tra il CLASI attività e i punteggi dei PROs utilizzati. Lo SKINDEX-16, globale e funzionamento, ha dimostrato di avere una forte correlazione con i punteggi dei questionari LES-specifici: LIT (rho =0.4, $p<0.0001$) e SLAQ (rho =0.3, $p<0.001$).
Conclusioni. Sebbene l'impegno cutaneo non sia considerato classicamente una manifestazione severa del LES, dal punto di vista del paziente sembra essere associato alla percezione di una maggiore attività di malattia e ai sintomi dello spettro depressivo. Questo studio sottolinea come l'impegno cutaneo rappresenti un unmet need nella gestione dei pazienti con LES, potendo determinare un impatto negativo sulla percezione dello stato di salute, sulla vita quotidiana e sul grado di soddisfazione del paziente per le cure ricevute.

Tabella 1. Risultati dei PROs nel "gruppo cute" *vs* gruppo no-cute".

	Gruppo cute	Gruppo no-cute	p
SF-36 PCS	43.9 ± 9.6	47 ± 9.2	p=0.19
SF-36 MCS	42.8 ± 9.2	43.1 ± 10.3	p=0.87
LIT	32.7 ± 22.1	28.5 ± 20.3	p= 0.47
FACIT-F	33.7 ± 12.4	36.6 ± 10.8	p= 0.34
SLAQ	20.8 ± 11.3	12.1 ± 8.2	**p< 0.01**
HADS Ansia	7.2 ± 2.8	6.1 ± 3.8	p= 0.27
HADS Depressione	6.7 ± 3.5	4.1 ± 3	**p= 0.01**

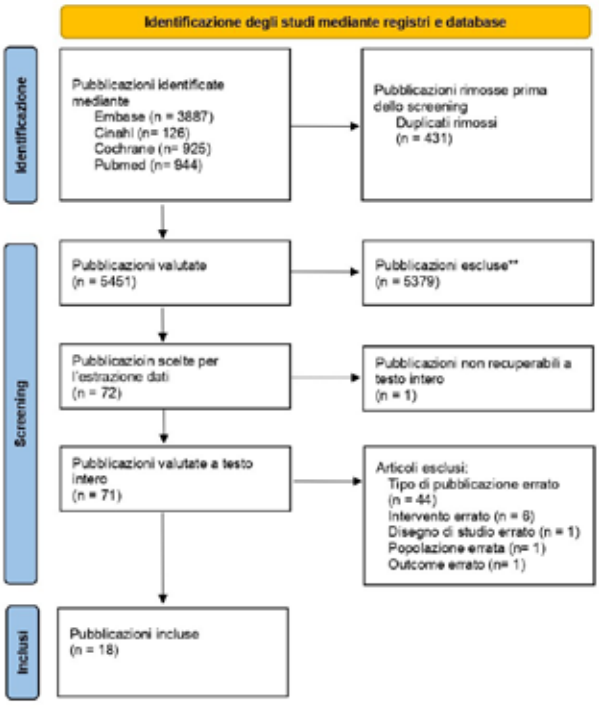
APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON LES: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:16:274

Galoppini G.[1], Cirilli F.[1], Marangoni A.[1], Ruffilli F.[1], Govoni M.[1], Scirè C.A.[2], Silvagni E.[1], Bortoluzzi A.[1]
[1]Unità di Reumatologia, Azienda ospedaliero-universitaria S. Anna, Cona, Ferrara, [2]Unità di Reumatologia, Università di Milano Bicocca, Milano

Scopo del Lavoro. Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica multisistemica autoimmune il cui trattamento si pone come obiettivo la remissione o la bassa attività di malattia; l'approccio multidisciplinare potrebbe concorrere al raggiungimento di tale scopo. La strategia di gestione multidisciplinare è già utilizzata in ambito oncologico, migliorando la prognosi del paziente. Scopo di questa revisione sistematica della letteratura (RSL) è analizzare le evidenze disponibili sulla gestione multidisciplinare nel LES al fine di valutarne l'impatto sulla malattia.
Metodi. La RSL è stata condotta in accordo alle raccomandazioni PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Da PubMed, Embase, Cinahl e Cochrane Library sono stati recuperati articoli in italiano e inglese (senza restrizioni temporali) che riguardassero l'approccio multidisciplinare nel LES. Quattro revisori hanno effettuato indipendentemente la selezione degli studi ed il recupero dei dati. Tutti i dati sono stati estratti usando un modello standard.
Risultati. Di 5,447 abstract valutati, 18 studi sono stati inclusi nella RSL (5 trial randomizzati controllati, 11 studi di coorte, 1 serie di casi e 1 studio osservazionale) coinvolgenti 2,199 pazienti, principalmente di etnia caucasica e afroamericana, con età media di 37.6 (±DS 10) anni, durata media di malattia di 313 (±321) mesi, seguiti per 191 (±418) mesi (Fig. 1). L'approccio multidisciplinare nel LES è stato più spesso applicato nel contesto della gravidanza, seguito dall'interessamento neuropsichiatrico. La composizione del gruppo multidisciplinare prevedeva la presenza del reumatologo in tutti gli studi eccetto in 1 studio di coorte, ginecologo (in 10 studi), psicologo (3 studi), infermiere (3 studi) e altri professionisti sanitari. Gli interventi del team multidisciplinare consistevano soprattutto in visite programmate o contatti telefonici (10 studi), seguiti da sessioni di psicoterapia di gruppo (3 studi); in 8 studi i pazienti sono stati sottoposti a esami strumentali (87.5% correlati alla gravidanza). Per attestare l'effetto degli interventi, 8 studi hanno valutato l'attività di malattia attraverso indici quali SLEDAI e/o SLAMR, mentre solo 2 hanno riportato il danno cumulativo espresso come SLICC-SDI. 5 studi hanno considerato la prospettiva del paziente valutata attraverso specifici questionari (come SLEQoL). Ulteriori misure di esito comprendevano le riacutizzazioni di malattia, eventi tromboembolici e altre complicanze correlate alla gravidanza (e.g. eclampsia, parto pretermine, abortività).
Conclusioni. Nonostante un approccio multidisciplinare sia raccomandato da linee guida internazionali per malattie sistemiche come il LES, la nostra revisione sottolinea la scarsità di dati in letteratura a supporto di tale strategia e perlopiù limitati all'ambito ostetrico. Pertanto, è auspicabile l'implementazione di gruppi interdisciplinari coinvolgenti diversi specialisti per migliorare la gestione delle manifestazioni organo-specifiche del LES e il decorso clinico di malattia.

Fig.1. diagramma di flusso PRISMA degli studi inclusi.



PO:17:275 – PO:17:291 SESSIONE POSTER 17

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (4)

SINDROME CATASTROFICA DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (CAPS): UN CASO CLINICO ASSOCIATO A POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI "NON CRITERIA"

PO:17:275

Bottazzi F., Mauric E., Codullo V., Rossi S., Zanframundo G., Cavagna L., Montecucco C.
Università degli Studi di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, U.O.C. Reumatologia, Pavia

Scopo del Lavoro. La sindrome catastrofica da anticorpi anti-fosfolipidi è una grave condizione secondaria alla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) che porta allo sviluppo di trombosi disseminata ed insufficienza multiorgano (1). Si presenta il caso di un paziente con CAPS e positività degli anticorpi "non criteria" IgA anticardiolipina (antiCL) e IgA anti-beta2glicoproteinaI (antiB2GPI).

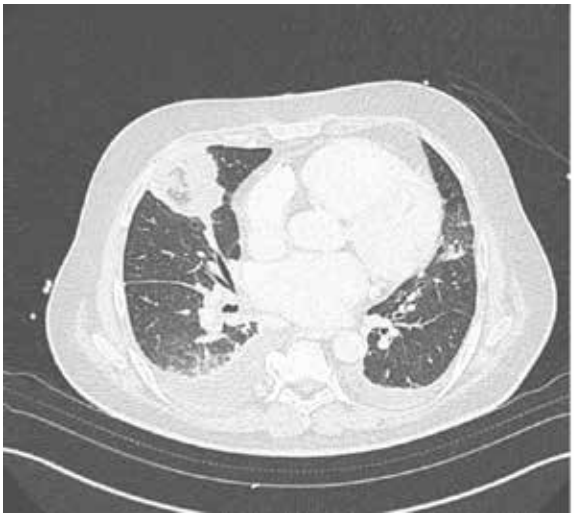
Materiali e Metodi. Uomo di 47 anni, anamnesi remota muta. Giungeva in Pronto Soccorso per dispnea e comparsa da circa una settimana di edemi declivi. Agli esami di imaging eseguiti si rilevava una marcata riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE 20 %) con asimmetria nella contrattilità ventricolare, una trombosi venosa delle vene gemellari bilaterali e una trombo-embolia polmonare bilaterale con infarti polmonari, versamento pleurico e trombosi endocavitaria biventricolare (Fig. 1). Veniva quindi avviata terapia anticoagulante con eparina non frazionata e antibioticoterapia per sospetta infezione. Il paziente veniva trasferito presso il nostro Ospedale per ulteriori accertamenti. Dopo pochi giorni dal ricovero il paziente sviluppava disartria e deficit stenico agli arti superiori: la RM encefalica mostrava multiple lesioni ischemiche acute.

Risultati. Venivano indagate ed escluse ulteriori cause neoplastiche (esofagogastroduodenoscopia, biopsia osteomidollare, PET-TC), infettive (esami colturali, tampone per SARS-CoV2, Quantiferon, HHV-8, HIV, HBV, HCV) e genetiche di trombofilia (mutazione fattore V, V Leiden e II, proteina C ed S, presente mutazione C677T omozigote MTHFR con valori di omocisteina in range). Lo studio completo dell'autoimmunità rivelava esclusivamente la presenza di IgA antiCL (33 U/ml), IgM antiB2GPI (123 U/ml) e IgA antiB2GPI (32 U/ml) (riconfermati poi dopo 12 settimane). Si poneva quindi diagnosi di CAPS (trombosi di 3 distretti contemporaneamente, aPL+, esclusione di altre cause), si avviava warfarin e plasma exchange in associazione con steroide (boli di metilprednisolone 1 mg/kg ev) seguiti da ciclofosfamide ev con buona risposta clinica. Per riscontro di stenosi coronarica multivasale (stenosi prossimale coronaria dx del 75%, del 90% al tratto medio) si eseguiva posizionamento di stents medicati. Alla dimissione il paziente era in buon compenso di circolo, asintomatico. Non si sono verificati nuovi eventi trombotici e si è assistito a risoluzione delle lesioni ischemiche presenti con riduzione del titolo anticorpale. Nei mesi successivi il paziente ha necessitato impianto di ICD per cardiomiopatia dilatativa ipocinetica post-ischemica.

Conclusioni. Nonostante gli attuali criteri classificativi della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi non prendano in considerazione le sottoclassi IgA (per mancanza di standardizzazione nel metodo utilizzato per il dosaggio) (2), molti studi mostrano una correlazione tra la loro positività e lo sviluppo di trombosi (3). Questo caso clinico mette in luce l'associazione tra sviluppo di CAPS e la presenza di aPL di tipo IgA.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera, Jour of Autoimmunity. 2018.
2. Tebo, Clinica Chim Acta. 2016.
3. Cabrera-Marante, Intern Jour of Molec Sciences. 2020.



SICUREZZA CARDIACA DEI VACCINI A MRNA ANTI-COVID-19 IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E CONDIZIONI AFFINI CON STORIA DI MIOCARDITE

PO:17:276

Batani V.[3], Ramirez G.A.[3], Moroni L.[3], De Luca G.[1], Pizzetti G.[2], Sala S.[2], Peretto G.[2], Campochiaro C.[3], Della Torre E.[3], Bozzolo E.P.[4], Dagna L.[3]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases - Università Vita Salute San Raffaele, Milan; [2]Unit of Cardiology, Ospedale S. Raffaele di Milano; Università Vita Salute S. Raffaele, Milano; [3]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS Ospedale San Raffaele; Università Vita Salute S. Raffaele, Milano; [4]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Obiettivo. Recenti evidenze suggeriscono un potenziale ruolo dei vaccini anti-COVID-19 a mRNA nello scatenamento di eventi avversi immuno-mediati, tra cui la miocardite. Non esistono dati relativi al profilo di sicurezza di tali farmaci in pazienti con anamnesi di miocardite, specie nel contesto di patologie infiammatorie sistemiche come le malattie del connettivo. Al fine di definire il profilo di sicurezza dei vaccini a mRNA in questa categoria di soggetti, abbiamo condotto uno studio osservazionale in una coorte di pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e condizioni affini noti per pregressa miocardite autoimmune e sottoposti a vaccinazione anti-COVID-19.

Metodi. Lo studio ha coinvolto pazienti affetti da LES, malattia mista del tessuto connettivo (MCTD) o connettivite indifferenziata (UCTD) con pregressa storia di miocardite non virale, vaccinati con almeno due dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (mRNA-1273 o BNT162b2). Sono stati raccolti dati relativi alle caratteristiche cliniche dei pazienti e ai trattamenti in atto nel corso delle visite di routine eseguite prima e dopo il ciclo primario di vaccinazione. L'attività di malattia è stata misurata attraverso la scala BILAG (British Isles Lupus Assessment Group). Lo sviluppo di sintomi sospetti per miocardite è stato regolarmente monitorato prima della vaccinazione e dopo la somministrazione di ogni dose di vaccino, in parallelo all'assetto emocromocitometrico e all'andamento degli indici di flogosi e di marker di danno cardiaco (troponina T, proBNP).

Risultati. Sono stati arruolati 13 pazienti, 11 con LES, uno con UCTD e uno con MCTD. Sette pazienti erano in terapia immunosoppressiva. È stato riscontrato un aumento significativo dei livelli di troponina T rispetto ai livelli basali dopo 13 (6-20) giorni dalla prima dose (p= 0,046) e 17 (4-29) giorni dopo la seconda dose (p=0,013). I livelli di proBNP sono aumentati in modo concorde con quelli di troponina T, senza tuttavia dimostrare variazioni significative rispetto ai livelli basali. I livelli di troponina T sono progressivamente diminuiti entro 3 (1-6) mesi in assenza di sintomi o segni tipici di miocardite. Si è osservata una transitoria elevazione del numero di eosinofili circolanti dopo la prima e la seconda dose. Nei pazienti con LES è stato riscontrato un lieve ma significativo aumento di attività di malattia nel dominio costituzionale della scala BILAG (p=0,046). Tuttavia, nessun paziente ha richiesto una modifica del trattamento. I pazienti con UCTD e MCTD non hanno manifestato alcuna riacutizzazione della malattia dopo la vaccinazione.

Conclusione. I vaccini anti-SARS-CoV-2 a mRNA possono apparentemente essere somministrati in modo sicuro a pazienti con LES e condizioni affini con pregressa miocardite, nonostante il potenziale aumento subclinico e transitorio di marcatori di danno cardiaco.

PROGETTO LUREC (PROGETTO EPIDEMIOLOGICO SUL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO). DATI PRELIMINARI.

PO:17:277

Pagano M.G.[1], Caminiti M.[1], Caminiti R.[2]
[1]UOSD Reumatologia-Gom, Reggio Calabria; [2]Reumatologia "Madonna dello Scoglio", Cotronei

Scopo del Lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune, infiammatoria cronica multisitemica. L'eziologia è sconosciuta, si ritiene che sia di tipo multifattoriale con componenti di tipo genetico, ormonale ed ambientale. Diversi studi epidemiologici sono stati effettuati sul LES a livello mondiale e dimostrano che è una malattia presente nelle donne nel 80-90%.Premesso che la UOD di Reumatologia del GOM è l'unico centro di riferimento presente nella zona, verosimilmente i pazienti affetti da LES e residenti in queste zone afferiscono al questo centro.Non vi sono dati epidemiologici sulla prevalenza e incidenza del LES nella provincia di Reggio Cal.La popolazione dell'area geografica della città Metropolitana di Reggio Cal. è di circa 548.000 abitanti.Ci si propone di effettuare uno studio epidemiologico con la collaborazione del medici di medicina generale (MMG).Scopo del progetto è di: 1.Stimare la prevalenza e l'incidenza del LES nella popolazione della provincia di Reggio Cal. 2.Descrivere le caratteristiche cliniche (danno d'organo). 3.Valutare l'attività di malattia. 4.Terapia praticata in atto
Materiali e Metodi. Abbiamo diviso il territorio della città Metropolitana di Reggio Cal. in 5 zone (Tauro-Costa Viola, Reggio Cal., Locride, Grecanica). Sono stati coinvolti, in totale, 55 MMG; sono stati contattati via mail e, invitati ad un incontro, per presentare e spiegare il progetto. È stato loro fornito un questionario. Ai medici collaboranti è stato chiesto di indicare, in maniera anonima, i pazienti affetti da LES, indicare i dati anagrafici, sesso, zona di provenienza, anno di diagnosi, danno d'organo, terapia. I 55 medici, che hanno partecipato al progetto, coprono una popolazione di circa 65.000 abitanti dai 14 anni in su.
Risultati. Il coinvolgimento dei colleghi di medicina generale ha avuto il vantaggio di poter ottenere una "fotografia" il più possibile precisa del territorio in analisi. Dati preliminari: ha risposto il 92% dei MMG. Sono stati inseriti i dati di 124 pazienti, 90.9% di sesso femminile. La zona di provenienza dei pazienti è la città di Reggio Cal. il 45.5%, seguita dalla zona Tauro e area grecanica entrambe con il 10.9%. Le manifestazioni cliniche ematologiche prevalenti sono nel 65.8% la leucopenia, nel 60.5% la piastrinopenia, nel 10.5% anemia emolitica autoimmune. La depressione è presente nel 50%. Versamento pleurico e/o pericardico nel 75%, l'interessamento renale era presente nel 87.5%, con proteinuria >0.50 gr, nel 62.5% era presente una glomerulonefrite. Il 70.9% dei pazienti è in terapia steroidea, il 94.5% in terapia con idrossiclorochina, il 45.9% in terapia con belimumab, 1% e 5% rispettivamente azatioprina, rituximab.
Conclusioni. Questo progetto epidemiologico, a nostra conoscenza, è il primo studio epidemiologico del LES nella provincia di Reggio Cal. Rappresenta la prima indagine in un'area della Calabria ben definita geograficamente e territorialmente. L'utilizzo di fonti da parte del MMG è vantaggioso per una stima precisa della reale presenza sul territorio dei soggetti affetti da LES. Il progetto pone le basi per una collaborazione tra il nostro centro e i colleghi della medicina generale.

PREVALENZA E FENOTIPIZZAZIONE DELLE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:17:278

Piovani E.[1], Gozzoli G.I.[1], Lupo R.[3], Bezzi F.[3], Taglietti M.[1], Cappelli C.[2], Franceschini F.[1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; [2]U.O. Medicina a indirizzo Endocrino-Metabolico, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; [3]Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Obiettivi. Le sindromi poliendocrine autoimmuni (APS) comprendono un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche caratterizzate dall'alterazione funzionale di una o più ghiandole endocrine e spesso associate ad altre patologie autoimmuni sistemiche. Sono stati descritti 4 tipi di APS. APS-1 è una rara malattia autosomica recessiva dovuta a mutazione del gene AIRE e caratterizzata da almeno due delle seguenti manifestazioni: candidosi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e Malattia di Addison (AD). APS-2 è caratterizzata da almeno due endocrinopatie tra DM1, malattia tiroidea autoimmune e AD. APS-3 prevede l'associazione di tiroidite autoimmune e altre manifestazioni autoimmuni organiche o sistemiche, ad esclusione di ipoparatiroidismo e di AD. APS 4 comprende tutte le associazioni non descritte nelle precedenti tre forme. Ad oggi in letteratura i dati inerenti alla prevalenza di un determinato fenotipo di APS risultano essere scarsi, specialmente in ambito Reumatologico. Lo scopo primario del lavoro è descrivere la prevalenza delle APS in una coorte di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e afferenti al nostro Centro. L'obiettivo secondario è descrivere il timing di comparsa delle diverse patologie autoimmuni e la presenza di comorbidità associate e/o parametri "sentinella" che possano predire lo sviluppo dell'APS.

Metodi. Questo studio retrospettivo osservazionale iniziato a maggio 2022 presso la nostra U.O. di Reumatologia prevede la raccolta di dati anamnestici, biochimici e immunologici di pazienti con età maggiore di 18 anni afferenti all'ambulatorio LES.

Risultati. La coorte finora analizzata comprende 330 pazienti. I dati preliminari mostrano la presenza di APS in 30/330 pazienti, 29 donne e 1 uomo, con un'età media di 48 anni. Il tipo di APS più rappresentato è l'APS-3 (18/30), seguito da APS-4 (10/30) e APS-2 (2/30). 26 pazienti presentano l'associazione di due patologie autoimmuni, 3 ne presentano tre e 1 quattro. La tiroidite di Hashimoto (HT) è l'endocrinopatia più rappresentata, in 20/30 (67%) pazienti; 4/30 (13%) presentano DM1; 4/30 (13%) miastenia gravis; 2/30 (7%) celiachia; 2/30 (3%) vitiligine; 1/30 (3%) malattia di Graves Basedow; 1/30 (3%) rettocolite ulcerosa; 1/30 (3%) orticaria autoimmune. Non sono stati trovati casi di AD, gastrite cronica atrofica, ipoparatiroidismo cronico, mutazione AIRE, cirrosi biliare primitiva, epatite autoimmune e sclerosi multipla. In 8/30 (27%) pazienti il LES è stata la prima malattia autoimmune diagnosticata; in 3/30 (10%) le patologie si sono manifestate contemporaneamente; 13/30 (43%) hanno sviluppato prima una patologia endocrina e poi il LES. Mediamente l'età d'esordio è 33 anni per il LES e 31 anni per la seconda manifestazione. Familiarità per patologie autoimmuni, prevalentemente materna, è presente in 7/30 (23%) pazienti.

Conclusioni. Nella coorte bresciana di pazienti con LES la prevalenza di APS è discretamente elevata (9%). APS-3 (60%) e APS-4 (33%) sono le APS più rappresentate. HT (67%) e DM1 (13.3%) le endocrinopatie più frequenti. L'esordio di LES ha preceduto la comparsa di endocrinopatie nel 27% dei casi mentre è comparso successivamente nel 43% dei casi.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE COME MANIFESTAZIONE PRECOCE IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:17:279

Patrone M., Scoppetta E., Milone A., Ruggiero A.R., Marchesano M.L., Ciccia F., Cuomo G.
UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione-Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Introduzione. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune che può coinvolgere organi e apparati, con gravità variabile. Tra le manifestazioni pleuropolmonari l'Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH) ha una bassa prevalenza nei pazienti con LES ma ha una prognosi peggiore. Descriviamo il caso di una paziente con recente diagnosi di LES associata ad un precoce sviluppo di PAH secondaria.
Caso clinico. Nel febbraio 2021 giungeva in ambulatorio la paziente M.D. con quadro clinico esordito a settembre 2020 con febbre, fatigue, rash malare, lupus eritematoso cutaneo subacuto, pericardite, poliartralgie e livedo reticularis agli arti inferiori associati ad ANA positività e anti-Ro positività. Veniva posta diagnosi di LES e veniva sottoposta alla seguente terapia: prednisone a medie dosi e idrossiclorochina, per il persistere della sintomatologia cutanea e articolare veniva introdotto belimumab. Nell'agosto 2021, ad un controllo clinico la paziente riferisce perdita di peso di circa 10 kg negli ultimi sei mesi, persistenza delle artralgie infiammatorie, comparsa di noduli sottocutanei agli avambracci, spalle, natiche e defluvium capillorum per cui si decideva di intraprendere terapia con boli di metilprednisolone. Da novembre 2021 per dispnea ingravescente la paziente veniva indirizzata a centro specialistico per studio dell'Ipertensione arteriosa Polmonare. Nel mese di febbraio 2022 praticava ecocardiografia che evidenziava una PAPs stimata di 45 mmHg (40+5), veniva posta indicazione all'esecuzione di cateterismo cardiaco destro, effettuato dopo 15 giorni, che evidenziava una PAPm di 34 mmHg, associata ad una PVR di 4,2 per cui veniva posta diagnosi di "ipertensione arteriosa polmonare precapillare con conservata gittata cardiaca" e veniva introdotto in terapia riociguat. Ad aprile 2022 effettuava ecocardiogramma di controllo che evidenziava miglioramento della PAPs pari a 35 mmHg e veniva riferito un miglioramento della dispnea. A febbraio 2022, la condizione clinica della paziente si complica con una ischemia critica del terzo raggio del piede destro per cui effettuava ecocolordoppler arterioso che evidenziava un ridotto afflusso nella medesima sede. Ha perciò praticato cicli mensili con prostanoidi e terapia farmacologica con eparina a dosaggio terapeutico. A maggio 2022 praticava angiotc degli arti inferiori che evidenziava una normalizzazione del flusso arterioso.
Conclusioni. La PAH è una rara complicanza del LES con un'incidenza a 5 anni di circa l'1,8%. Il 70% dei casi si verifica entro i primi 5 anni dall'esordio della patologia. A differenza di quanto accade nella più diffusa PAH associata alla Sclerosi Sistemica, in cui la sopravvivenza a 3 anni è del ~50%, nella PAH associata al LES la sopravvivenza è maggiore, pari al 74%, soprattutto se tempestivamente diagnosticata e trattata. Pertanto, sarebbe opportuno monitorare sintomi associati alla PAH, attenzionare i pazienti che presentano fattori di rischio associati allo sviluppo di PAH e predisporre test di screening appropriati nei primi 5 anni dalla diagnosi di LES.

TIMOMA ED AUTOIMMUNITÀ: CHE COSA POSSONO NASCONDERE GLI ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (APL)? DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

PO:17:280

Guerini M., Bottazzi F., Milanesi A., Sorace D., Pelizza J., Cuzzocrea F., Manna E., Bogliolo L., Codullo V.
UOC Reumatologia, Università degli Studi di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Essendo il timo l'organo deputato alla differenziazione dei linfociti T e al mantenimento della self-tolerance, le patologie timiche possono associarsi a manifestazioni autoimmuni, miastenia gravis (MG) in primis. Si descrive il caso di un paziente con anemia, trombocitopenia ed evento cerebrovascolare acuto con LAC positivo, cui veniva posta diagnosi di timoma.
Materiali e Metodi. L.C., uomo, 60 anni, giungeva in Pronto Soccorso ad aprile 2022 per improvvisa ipostenia agli arti inferiori, scotoma al campo visivo superiore destro bilateralmente, non perdita di coscienza; da alcune settimane lamentava astenia, APR muta. Si effettuava angio-RMN encefalo mostrante lesione ischemica occipitale sinistra recente (Fig. 1a). Agli esami ematochimici si riscontrava severa anemia (Hb 3.4 g/dl) normocitica iporigenerativa con valori elevati di ferritina, coesisteva piastrinopenia moderata (fino a 98000/ul) e rialzo degli indici di flogosi (PCR 1.79 mg/dl). Al profilo autoimmune ANA 1:320 omogeneo e LAC positivo ad alto titolo (in assenza di altri fattori protrombotici). A RX torace riscontro di enlargement mediastinico caratterizzato alla TC (Fig.1b) come massa mediastinica calcifica associata a lesione pleurica omolaterale di sospetto significato ripetitivo. In toracoscopia si eseguivano biopsie della massa e della lesione pleurica, entrambe compatibili all'esame istologico con timoma stadio B1 WHO. Per il deficit stenico lamentato all'ingresso, nota la natura della massa mediastinica, nel sospetto di MG si dosavano gli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, risultati tuttavia borderline.
Risultati. Si poneva diagnosi di timoma stadio WHO B1 e Masaoka IV A, associato ad aplasia pura della serie eritroide (non effettuata biopsia osteomidollare ma reperti emocromocitometrici compatibili), trombocitopenia e sindrome da aPL condizionante evento cerebrovascolare acuto occipitale. Si effettuavano quattro trasfusioni di globuli rossi concentrati e si impostava terapia con metilprednisolone 1 mg/kg/die e fondaparinux con progressiva normalizzazione dei valori piastrinici e di Hb (fino a 10 g/dl), in assenza di nuove lesioni ischemiche. Il paziente è in attesa di terapia neoadiuvante ed intervento di timectomia.
Conclusioni. Nel caso descritto si segnala un'associazione tra timoma e sindrome da aPL con ANA positività. In letteratura si trova un solo caso di sindrome da aPL associata a neoplasia timica (iperplasia follicolare timica) (1), mentre sono stati descritti casi di timoma in corso di lupus eritematoso sistemico (LES) o di LES sviluppatosi successivamente a timectomia (2, 3). È importante considerare sempre che alcune patologie, seppur rare, possano mimare un LES e che positività di LAC e ANA possano essere spia di problematiche timiche. Resta tuttavia necessario un adeguato follow-up reumatologico post timectomia alla luce della possibile successiva slatentizzazione di patologie reumatologiche, tra cui il LES.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Carragoso, et al., ACTA REUMATOL PORT. 2009; 34: 251-255
2. E. Bozzolo, et al., Lupus, 2000; 9(2): 151-154,
3. A. Mollaeian, et al., Clin Rheumatol, 2020; 39(7): 2227-2234,

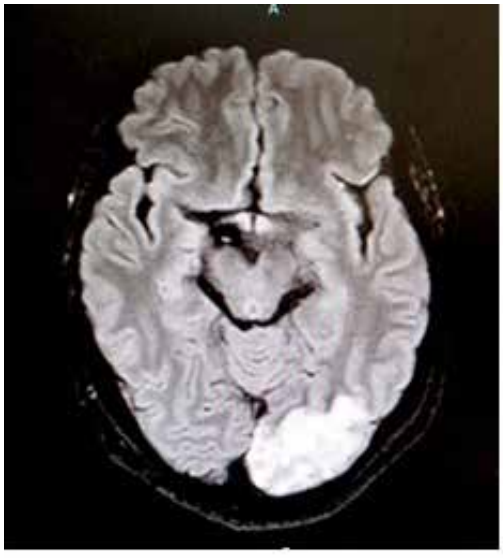


Fig. 1a

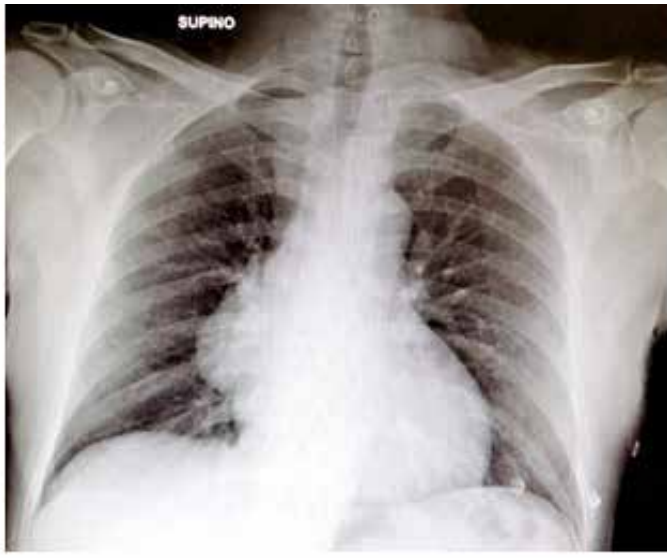


Fig. 1b

VALUTAZIONE DI UNA POTENZIALE INDUZIONE DI AUTOANTICORPI IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON TRIPLICE POSITIVITA' PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI A SEGUITO DI VACCINAZIONE ANTI-SARS-COV2

PO:17:281

Semeraro P.[1], Bertocchi S.[1], Piantoni S.[1], Andreoli L.[1], Franceschini F.[1], Garrafa E.[2], Tincani A.[1]
[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia; [2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Brescia

Scopo del Lavoro. La vaccinazione anti-SARS-CoV2 ha dimostrato buona efficacia nel prevenire le forme severe di COVID-19. La sua capacità di indurre autoanticorpi non è stata ben definita (1). Un recente studio ha dimostrato un incremento del titolo autoanticorpale a seguito della vaccinazione anti-SARS-CoV2 unicamente in pazienti con una preesistente positività (2).
Scopo dello studio è stato di valutare la potenziale induzione di autoanticorpi a seguito della vaccinazione anti-SARS-CoV2 in una coorte di pazienti con triplice positività per anticorpi anti-fosfolipidi (aPL)
Materiali e Metodi. I campioni di siero sono stati raccolti precedentemente alla prima dose di vaccino anti-SARS-CoV2 (T0) e almeno un mese dopo la seconda dose (T1). Un ampio pannello di autoanticorpi è stato valutato con metodiche di routine.
Risultati. Sono stati arruolati 18 pazienti. 17 pazienti erano femmine; l'età mediana era pari a 52 anni (IQR=42-57). 5 pazienti erano affetti da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria (PAPS), 5 da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) con Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi associata e 8 pazienti erano aPL carriers (1 Malattia di Behçet, 1 LES, 4 Connettiviti Indifferenziate, 2 in assenza di malattia autoimmune sistemica). 16 pazienti erano stati sottoposti a vaccinazione con BNT162b2, 1 con mRNA-1273 ed 1 con Gam-COVID-Vac.
Nessuno dei pazienti ha sviluppato alcun sintomo o segno ulteriore di malattia autoimmune in concomitanza della vaccinazione. La maggior parte dei pazienti non ha mostrato alcuna nuova positività autoanticorpale (Tabella I). Alcune variazioni sono state osservate in 3 pazienti:

1) un paziente aPL carrier che presentava negatività per anticorpi antinucleo (ANA) a T0 è stato identificato come ANA positivo a T1, nonostante la negatività per anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNA) e anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA); questo paziente era caratterizzato da una positività per ANA nella propria storia clinica;
2) un paziente aPL carrier affetto da LES, che presentava una positività sia di tipo IgM che IgG per gli anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e di tipo IgG per gli anticorpi anti-beta2-glicoproteina I (aB2GPI) a T0, ha evidenziato una positività per IgM e IgA aB2GPI a T1;
3) un paziente aPL carrier affetta da Malattia di Behçet, che presentava positività per IgM aCL e per IgM aB2GPI a T0, ha evidenziato una positività per IgA aCL e IgA aB2GPI a T1.
Tutti gli aPL emergenti erano a basso titolo. Nessuno dei pazienti ha evidenziato un incremento degli aPL da basso a titolo medio-alto.
Conclusioni. La vaccinazione anti-SARS-CoV2 non ha indotto alcun segno clinico di autoimmunità in questa coorte di pazienti con triplice positività per anticorpi antifosfolipidi. La sierologia per autoanticorpi è rimasta stabile nella maggior parte dei pazienti. Alcuni pazienti hanno mostrato l'emergenza di un basso titolo di aPL, possibilmente in virtù di una attesa variazione fra le analisi effettuate, più che in ottica di una effettiva evoluzione ed induzione dell'assetto sierologico da parte della vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Ishay Y, et al. Int Immunopharmacol. 2021.
2. Thurm C, et al. medRxiv 2021.

Tabella 1. Titolo autoanticorpale prima (T0) e dopo (T1) la vaccinazione anti-SARS-CoV2.

Autoanticorpi	Valori pre-vaccino (T0)	Valori post-vaccino (T1)	p-value*	Pazienti positivi a T0	Pazienti positivi a T1	p-value°
Anti-dsDNA (v.n. <27 U/ml)	28.7 (21.8-64.5)	25.8 (15.9-68.5)	0.163	7/18 (38.9%)	6/18 (33.3%)	0.729
aCL IgG (v.n. <20 CU)	88.1 (27.1-218.9)	68.2 (18.8-181.3)	0.118	15/18 (83.3%)	13/18 (72.2%)	0.691
aCL IgG (v.n. <12 U/ml)	11.9 (11.2-77.2)	11.2 (11.2-24.5)	0.432	9/18 (50%)	7/18 (38.9%)	0.502
aCL IgM (v.n. <20 CU)	20.8 (5.9-35.9)	8.9 (3.3-21.6)	**0.006**	9/18 (50%)	5/18 (27.8%)	0.171
aCL IgM (v.n. <12 U/ml)	30.4 (18.1-170.8)	23.8 (11.2-82.3)	**0.029**	14/18 (77.8%)	12/18 (66.7%)	0.457
aCL IgA (v.n. <12 U/ml)	11.7 (11.2-30.9)	11.2 (11.2-17.6)	**0.029**	8/18 (44.4%)	6/18 (33.3%)	0.494
aβ2GPI IgG (v.n. <20 CU)	230.4 (110.1-971.1)	242.3 (33.7-652.9)	0.083	16/18 (88.9%)	14/18 (77.8%)	0.658
aβ2GPI IgG (v.n. <20 U/ml)	9.3 (9.3-128.1)	19.4 (9.3-126.9)	0.844	8/18 (44.4%)	9/18 (50%)	0.738
aβ2GPI IgM (v.n. <20 CU)	16.9 (3.6-51.3)	6.8 (1.5-23.1)	**0.041**	7/18 (38.9%)	5/18 (27.8%)	0.480
aβ2GPI IgM (v.n. <20 U/ml)	19.8 (11.1-78.8)	9.9 (9.3-52.4)	0.109	8/18 (44.4%)	7/18 (38.9)	0.735
aβ2GPI IgA (v.n. <20 U/ml)	20.8 (9.3-39.9)	9.3 (9.3-37.8)	0.080	10/18 (55.6%)	7/18 (38.9%)	0.317

Gli anticorpi antifosfolipidi sono stati determinati con metodiche di laboratorio quali la Chemiluminescenza (CU) ed un ELISA home-made (U/ml). I valori pre e post vaccinazione sono espressi come mediana (IQR). In grassetto sono riportati i confronti statisticamente significativi.
*È stato applicato il test dei segni per ranghi di Wilcoxon per variabili appaiate.
°È stato applicato il test del Chi-quadrato o il test esatto di Fisher.
dsDNA=DNA a doppia elica; aCL: anti-cardiolipina; aβ2GPI: anti-beta2-glicoproteina I; v.n.: valore normale

ICTUS CRIPTOGENETICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA: UN CASO CLINICO

PO:17:282

Rapino L., De Michele M., Mancuso S., Truglia S., Capozzi A., Berto I., Alessandri C., Toni D., Manganelli V., Sorice M., Conti F.
La Sapienza Università di Roma

Introduzione. L'ictus ischemico giovanile è una frequente manifestazione della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), gravata da elevati tassi di mortalità e morbilità.
In un terzo dei casi, nonostante un accurato iter diagnostico, l'ictus ischemico giovanile è criptogenetico. In tali pazienti la ricerca di anticorpi antifosfolipidi (aPL) non convenzionali potrebbe rappresentare un ulteriore strumento per individuare i casi attribuibili all'APS nonostante la persistente negatività degli aPL "convenzionali", ovvero la cosiddetta APS "sieronegativa" (APS-SN).
Caso clinico. Donna di 25 anni con storia di livedo reticularis ed emicrania, presentava un ictus ischemico da occlusione dell'arteria cerebrale media (ACM), durante la terapia con estroprogestinici. Dall'iter diagnostico emergeva pervietà del forame ovale e mutazione del gene MTHFR in omozigosi con incremento dell'omocisteinemia. Il rimanente screening trombofilico genetico risultava negativo, così come la ricerca autoanticorpale (ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, anti-cardiolipina (aCL), anti-beta2glicoproteina I e lupus anticoagulant). Pertanto, veniva sottoposta a intervento di chiusura del forame ovale, si sospendeva la terapia estroprogestinica e iniziava supplementazione di acido folico.
All'età di 27 anni la paziente andava incontro ad una morte fetale, mentre l'anno successivo portava a termine una gravidanza con l'assunzione di eparina a basso peso molecolare. Sei anni dopo si verificava un nuovo ictus ischemico in sede capsulo-lenticolare sinistra, con evidenza all'esame ecocolordoppler di placca stenosante al 30% a livello della carotide interna destra. Si escludevano le diagnosi di dislipidemia, diabete mellito e malattia di Fabry. Pertanto veniva posta indicazione a cardioaspirina a basso dosaggio.
Due anni dopo, nonostante la terapia antiaggregante, la paziente presentava un nuovo ictus ischemico da occlusione dell'arteria carotide interna sinistra esteso fino al segmento M1 dell'ACM, trattato mediante trombectomia meccanica con ricanalizzazione del vaso e stenosi residua dell'ACM sinistra (Figura 1). Nei successivi 5 e 8 mesi presentava due nuove lesioni ischemiche a carico dell'emisfero cerebrale sinistro, senza esiti rilevanti. Dal momento che erano state escluse altre cause di trombofilia, vista la storia gravidica e le manifestazioni extracriterio si sospettava una APS-SN. La ricerca degli aCL mediante cromatografia a strato sottile (TLC-immunostaining), risultava positiva, mentre gli anticorpi anti-cardiolipina/vimentina (aCL/Vim) e anti-protrombina/fosfatidilserina (aPS/PT) con tecnica ELISA, erano negativi. Tale risultato si confermava a distanza di 12 settimane. Pertanto, si sostituiva la terapia antiaggregante con anticoagulante dicumarolico e nei tre anni di follow-up non si registravano nuovi eventi.
Conclusioni. Il presente caso clinico suggerisce che la ricerca di anticorpi antifosfolipidi non convenzionali nell'ictus criptogentico mediante l'utilizzo di nuove tecniche (TLC) potrebbe contribuire all'identificazione di casi di APS-SN, fornendo un ulteriore dato utile alla corretta gestione terapeutica di questi pazienti.

Figura 1. Ricanalizzazione per via endovascolare del tratto terminale dell'arteria carotide interna sinistra (freccia bianca in **A**) prima (**A**) e dopo (**B**) la procedura, con stenosi residua del tratto M1 dell'arteria cerebrale media sinistra (freccia bianca in **B**). **C** Area infartuale ed encefalomalacia della regione frontale e periventricolare sinistra alla RM con sequenze fluid attenuated inversion recovery. **D** Stenosi focale del tratto M1 dell'arteria cerebrale media sinistra (freccia gialla) alla RM con sequenze time of flight.

CARATTERISTICHE CLINICHE E IMMUNOLOGICHE DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) MILD

PO:17:283

Bottazzi F.[1], Dourado E.[2], Palermo B.L.[1], Montecucco C.[1], Zanframundo G.[1], Cavagna L.[1]
[1]Università degli Studi Pavia e IRCCS Policlinico San Matteo, U.O.C. Reumatologia, Pavia; [2]Centro Hospitalar Universitario Lisboa Norte, Centro Academico de Medicina de Lisboa, Portugal

Scopo del Lavoro. Lo scopo del lavoro è descrivere la nostra coorte di pazienti con forme lievi di LES (mild LES) ed indagarne le caratteristiche epidemiologiche e cliniche all'esordio della malattia.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti e valutati retrospettivamente i dati clinici dei pazienti affetti da LES mild afferenti presso il nostro centro da gennaio a dicembre 2021.
Definiamo mild una forma di LES con bassa attività di malattia (low disease activity, LDA) o in remissione per almeno 24 mesi in accordo con gli scores SLEDAI-2k e/o SLEDAS, in terapia con solo idrossiclorochina (HCQ) e/o prednisone (fino a 5 mg/die).
Risultati. 81 (33.8%) dei 240 pazienti affetti da LES del nostro centro sono stati inclusi. Di questi la maggioranza (93.8%) era di sesso femminile con una età mediana all'ultimo follow-up di 54 anni (range interquartile 44.0-67.0) e di 35 anni (23.5-48.5) alla diagnosi. L'81.3% dei pazienti rispettavano i criteri SLICC e il 75.3% rispettavano i criteri 2019 EULAR/ACR per il LES. I valori massimi registrati di SLEDAI-2k e SLEDAS sono stati rispettivamente 7 (5.0-8.0) e 8.00 (5.59 - 11.72), generalmente riscontrati all'esordio della malattia. All'ultimo follow-up, i pazienti in remissione erano il 45% in accordo con lo SLEDAI-2k e il 95% in accordo con lo SLEDAS, mentre erano in LDA il 55% secondo lo SLEDAI-2k e il 5% secondo lo SLEDAS. Tutti i pazienti erano ANA positivi (100%) e gli anti-Ro erano gli anticorpi più comunemente presenti nella coorte (49.4%), seguiti dagli anti-dsDNA (28.4%). I pazienti inclusi presentavano più frequentemente una storia di lupus cutaneo (74.1%), di artralgie infiammatorie (71.6%) o artrite (44.4%). È certamente da sottolineare che in una quota di questi pazienti la malattia è esordita con manifestazioni severe quali la nefrite lupica (13.6%) e l'interessamento del sistema nervoso centrale (4.9%). Trattamenti precedentemente effettuati includevano ciclofosfamide (11.7%), micofenolato (6.5%) e rituximab (2.5%).
Conclusioni. Il fenotipo LES mild è caratterizzato da coinvolgimento prevalentemente cutaneo e articolare ma si può ritrovare anche in pazienti con pregresso interessamento renale o del sistema nervoso e precedentemente sottoposti a terapie immunosoppressive.

BIBLIOGRAFIA

1. Petri M. Arthritis Rheum 2012.
2. Aringer M. Annals of the Rheumatoc Diseases. 2019.
3. Jesus D. Lupus. 2019.
4. Jesus D. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021.

ASCITE CRONICA LUPICA, UNA RARA MANIFESTAZIONE GASTROINTESTINALE IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:17:284

Virelli G., Bixio R., Rotta D., Morciano A., Orsolini G., Rossini M.
Università degli Studi di Verona

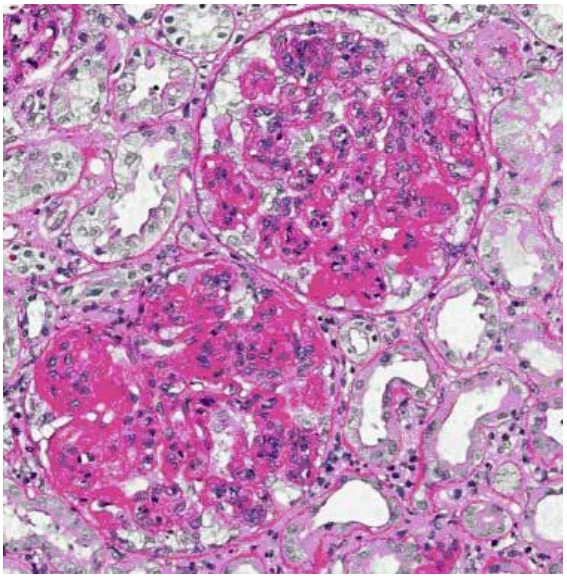
Scopo del Lavoro. L'ascite lupica è una rara manifestazione gastrointestinale in corso di lupus eritematoso sistemico (LES), causata da sierosite peritoneale. In questo articolo si descrive un caso clinico di ascite cronica e revisione della letteratura disponibile.
Materiali e Metodi. Descrizione di caso clinico attraverso revisione della documentazione sanitaria del paziente e della letteratura su PubMed.
Risultati. La paziente, donna di 58 anni affetta da LES a interessamento articolare e cutaneo dall'età di 43 anni, si presentava in remissione prolungata in terapia con MMF 1 g/die e HCQ 200 mg/die, sospesi a febbraio 2020 per comparsa di infezione da VZV e maculopatia. Presentava persistente benessere e aveva sospeso il follow-up. A ottobre 2021 cominciava ad accusare dolore e gonfiore addominale, per cui veniva ricoverata, con riscontro di ascite e versamento pleurico. Si eseguivano multipli accertamenti radiologici (PET-TC, RM addome, EGDS) che, associati a riscontro di livelli di CA125 aumentati, ponevano il sospetto di carcinosi peritoneale. Eseguiva quindi paracentesi, toracentesi e laparoscopia esplorativa, con appendicectomia ed annessiectomia, negativi per ricerca di lesioni neoplastiche. La paziente presentava inoltre ipoalbuminemia, senza alterazioni delle transaminasi, e peggioramento della funzionalità renale con proteinuria di lieve entità (<1 g/24h), per cui si conduceva biopsia renale con riscontro di GMN lupica tipo IV. Si concludeva quindi, escluse altre cause di ascite, per riacutizzazione di LES caratterizzata da glomerulonefrite e peritonite cronica lupica con ipoalbuminemia da perdita intraperitoneale e renale.
La paziente ha quindi avviato terapia con boli di steroide, Ciclofosfamide e Belimumab associata a diuretico e anti-aldosteronico. Dopo un iniziale miglioramento clinico, si è reso necessario rimodulare la terapia diuretica per peggioramento della funzionalità renale, con nuovo incremento dell'ascite; persistono inoltre ipocomplementemia e anti-dsDNA positivi.
Conclusioni. Nel caso clinico descritto emerge la difficoltà nella diagnosi di questa rara manifestazione di malattia. L'iter diagnostico richiede un work up complesso per escludere altre possibili cause, in particolare neoplastiche nelle forme croniche, associate ad aumento del CA125, e infettive o chirurgiche nelle forme di peritonite acuta. Nel nostro caso inoltre è stato necessario escludere la genesi unicamente renale del versamento ascitico, descritta in caso di glomerulonefrite, ma con valori di proteinuria più marcati. Sono emerse notevoli difficoltà anche nella gestione della terapia, accentuate dal concomitante flare renale che ha contribuito alla formazione di ascite marcata e refrattaria al trattamento. Non sono descritti in letteratura casi simili di peritonite lupica associata a flare renale, tuttavia ci sono alcune evidenze a supporto dell'efficacia di RTX o MMF, due possibili alternative terapeutiche che abbiamo preso in considerazione per la nostra paziente nel caso in cui dovesse persistere attività di malattia. Un case report descrive inoltre il ruolo patogenetico di IL-6 suggerendo un ulteriore possibile target terapeutico.

RELAZIONE TRA ATTIVITÀ DI MALATTIA, DURATA DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 E RIDOTTA RISPOSTA ANTICORPALE IN UNA PAZIENTE CON NEFRITE LUPICA.

PO:17:285

Riccio F., Fasano S., Pellegrino A., Liakouli V., Ciccia F., Tirri R.
UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del Lavoro. Diversi studi hanno analizzato le manifestazioni cliniche del COVID-19 nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico. Presentiamo il caso di una paziente affetta da nefrite lupica che, in seguito ad infezione asintomatica da SARS-CoV-2 durata 53 giorni, presentava assenza di reattività al test sierologico quantitativo per IgM e IgG anti-SARS-CoV-2.
Materiali e Metodi. Nel mese di ottobre 2021 la paziente AC, 47 anni, praticava biopsia renale, con evidenza di nefrite lupica di classe IV (Figura 1). Il quadro clinico era esordito da qualche mese con ipertensione arteriosa e edema improntabile agli arti inferiori. Gli esami di laboratorio mostravano ipocomplementemia, anticorpi anti-dsDNA ad alto titolo, ipogammaglobulinemia (0.3 g/dl) e proteinuria nelle 24 ore elevata (12 g). Il punteggio SLEDAI-2K era di 20.
La paziente iniziava terapia con prednisone (0.5 mg/kg/die) e micofenolato mofetile (3 g/die). A novembre, pochi giorni dopo la somministrazione della prima dose di vaccino anti-SARS-CoV-2 a mRNA, veniva ricoverata presso la nostra Unità di Reumatologia per ulteriore peggioramento dei valori di proteinuria ma, per comparsa durante il ricovero di cellulite da Staphylococcus Aureus, veniva sospeso il MMF fino alla risoluzione del processo infettivo, avvenuta dopo tre settimane. Alla reintroduzione del farmaco si osservava parziale miglioramento dei valori di proteinuria (7 g), con invariati valori delle gamma-globuline. A dicembre, la paziente contraeva infezione da SARS-CoV-2 e veniva trasferita presso una Unità COVID, dove si sospendeva nuovamente l'assunzione di MMF. La paziente risultava negativa dopo 53 giorni, con decorso asintomatico nonostante l'evidenza ai tamponi molecolari RT-PCR di alta carica virale per i primi 45 giorni. Dopo 70 giorni dal contagio, eseguiva test sierologico quantitativo in chemiluminescenza per IgM e IgG anti-SARS-CoV-2, risultate entrambe <7 BAU/ml (reattività: ≥33.8 BAU/ml).
Risultati. La paziente, nonostante l'elevata attività di malattia e la terapia immunosoppressiva, non ha manifestato sintomi d'infezione da SARS-CoV-2, ma ha sviluppato scarsa risposta anticorpale. Nonostante sia stato osservato maggiore rischio di ospedalizzazione nei pazienti in terapia con corticosteroidi a dosaggio >10 mg/die o con alcuni immunosoppressori, tra cui



il MMF, in letteratura è riportata maggiore incidenza d'infezione con decorso asintomatico in caso di sospensione temporanea della terapia (1). I dati relativi alla durata dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti con LES sono pochi, ma quanto da noi osservato correla con la positività di lunga durata e la ridotta risposta anticorpale riscontrate nei pazienti oncologici con ipogammaglobulinemia secondaria (2).
Conclusioni. Nei pazienti affetti da nefrite lupica, la durata dell'infezione da SARS-CoV-2 e la risposta anticorpale potrebbero essere influenzate dall'attività di malattia, mentre il decorso può essere condizionato dalla terapia immunosoppressiva in atto.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Zen, et al. J Autoimmun. 2020; 112: 102502.
2. V. Avanzato, et al. Cell. 2020; 183(7): 1901-1912.e9.

CORRELATION BETWEEN ANTI DS-DNA AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY

PO:17:286

Petromilo J.[1], Ajasllari N.[1], Ruci D.[1], Uruçi M.[1], Selhanej S.[1], Ajasllari A.[2]
[1]Mother Teresa University Hospital Center, Tirana, Albania; [2]Polyclinic of Specialties nr.1, Department of Nephrology, Tirana, Albania

Objectives. To determine the correlation between serum anti-dsDNA titre and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity

Introduction. Lupus is a chronic inflammatory autoimmune disease, that affects more women than men and has a peak incidence at the reproductive age. Serological tests are used to determine the activity of the disease and predict the precipitation of the condition. Ds-DNA antibodies are found in high levels in the patient's serum with LES flare, but also in patients with other autoimmune disease such as discoid lupus erythematosus, chronic hepatitis or rheumatoid arthritis. Usually during the high activity of the disease, the complement is decreased and the anti ds-DNA levels are increased.

Methods. There are 42 patients included in the study, with an average age of 25-35 years old and with the highest percentage of them being female (40 females and 2 males). The double stranded ds-DNA antibody serum was measured. The disease activity was evaluated by SLEDAI evaluation. The SLEDAI is a global index, that was developed and introduced in 1985 as a clinical index for the assessment of lupus disease activity in the preceding 10 days. It consists of 24 weighted clinical and laboratory variables of nine organ systems.

Results. The growth of anti-ds DNA was observed in all patients with a flare of disease. Positive correlation was observed between SLEDAI and anti-dsDNA levels. It was observed that this correlation was significant between the anti-ds-DNA titer and the SLEDAI activity r=0.52 ($p<0.0001$).

Conclusion. The implementation of SLEDAI is a clinically important tool for evaluating patients with LES. Serial measurement of anti-ds DNA can help us diagnose lupus flare and make the right therapeutic decision for patients with SLEDAI high points.

QENDRA SPITALORE UNIVERSITARE
"NËNË TEREZA"

LA GESTIONE DELLA TERAPIA CON LEFLUNOMIDE IN EPOCA PRECONCEZIONALE: UN CASO CLINICO.

PO:17:288

Pata A.P., Garcia Gonzalez E., Baldi C., Gentileschi S., Bardelli M., Vallifuoco G., D'Ignazio E., Bellisai F., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia le Scotte Siena

Scopo del Lavoro. La leflunomide (LFN) è controindicata in gravidanza in quanto si ritiene che possa causare gravi anomalie congenite nel feto1. In considerazione della sua lunga emivita, per donne in età fertile in terapia con LFN e che hanno desiderio di gravidanza si raccomanda uno dei seguenti atteggiamenti: periodo di attesa finché la concentrazione plasmatica raggiunga livelli inferiori a 0.02 mg/L (fino a 2 anni) oppure eventuale procedura di washout.
Materiali e Metodi. Si riporta il caso clinico di una paziente affetta da artrite reumatoide (AR) ed esposta a LFN nel periodo preconcezionale.
Risultati. Paziente donna di 32 anni, affetta da AR dal 2011, trattata in passato con metotrexate 15 mg ogni 7 giorni per circa un anno, sospeso per inefficacia, e in seguito con LFN 20 mg (1 cp al giorno) con beneficio. Quest'ultima era stata sospesa a novembre 2021 per desiderio di gravidanza. La paziente giungeva presso il nostro centro dopo 4 mesi dalla sospensione di LFN ma già alla 9° settimana di gestazione. Si effettuava counselling congiunto con il servizio di ginecologia, informando la paziente del potenziale teratogeno del farmaco anche quando assunto in epoca preconcezionale, in ragione della sua lunga emivita. In particolare, si considerano potenzialmente tossiche concentrazioni di LFN superiori a 0.02 mg/L. Si eseguiva, inoltre, ecografia ostetrica che confermava gravidanza iniziale in evoluzione e confermava la datazione presunta. La paziente decideva comunque di portare avanti la gravidanza. Esaminando la letteratura disponibile sull'argomento, abbiamo considerato uno studio prospettico in donne incorse in gravidanza durante il trattamento con LFN, assunto per non più di tre settimane dopo il concepimento e che hanno attuato la procedura di eliminazione del farmaco; in tali pazienti non sono state osservate differenze significative nel tasso globale di difetti strutturali maggiori rispetto al gruppo di controllo2. Sulla base di questa esperienza, nonché come indicato dalle linee guida ACR 2020, anche noi abbiamo proposto la procedura di washout del farmaco alla nostra paziente. Si contattava, quindi, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del farmaco, in modo da ottenere lo specifico kit di dosaggio plasmatico del farmaco, che prevedeva due prelievi a distanza di 14 giorni l'uno dall'altro. Si eseguiva, quindi, un primo dosaggio, che mostrava un valore di LFN pari a 0.04 mg/L (al di sopra dei valori ritenuti sicuri per intraprendere una gravidanza). Contestualmente, si intraprendeva procedura di washout con colestiramina 8 g per 3 volte al giorno per 11 giorni completi. A distanza di 14 giorni si eseguiva un nuovo dosaggio di LFN che mostrava una concentrazione plasmatica pari a 0.01 mg/L (al di sotto della soglia ritenuta non sicura).
Conclusioni. Le pazienti in età fertile dovrebbero ricevere un adeguato counselling preconcezionale che tenga in considerazione l'attività della malattia e i farmaci assunti3. Nello specifico, nel caso di assunzione di LFN nel periodo preconcezionale, è opportuno eseguire il dosaggio plasmatico del farmaco ed intraprendere la strategia di washout.

SVILUPPO DI MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE IN SOGGETTI SANI POSITIVI PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: STUDIO LONGITUDINALE A 12 ANNI

PO:17:289

Olivieri G.[1], Ceccarelli F.[1], Natalucci F.[1], Pirone C.[1], Picciariello L.[1], Spinelli F.R.[1], Alessandri C.[1], Chistolini A.[2], Conti F.[1]
[1]Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]Ematologia, Sapienza Università di Roma

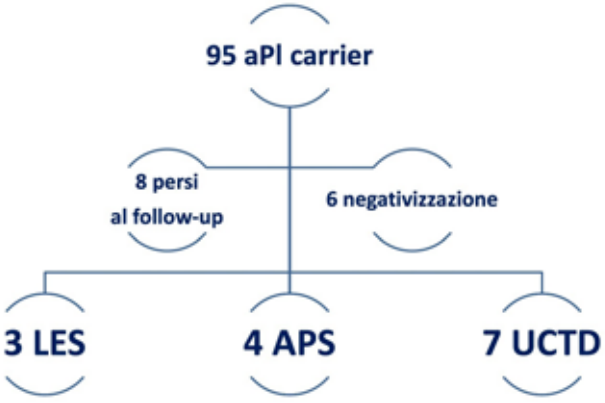
Scopo del Lavoro. Come noto le malattie autoimmuni sistemiche sono caratterizzate da una fase pre-clinica contraddistinta dalla presenza di autoanticorpi i quali possono comparire anni prima dell'esordio delle manifestazioni cliniche. Obiettivo del presente studio longitudinale è stato quello di valutare lo sviluppo di malattie autoimmuni sistemiche in una coorte di soggetti sani persistentemente positivi per anticorpi antifosfolipidi (aPL).

Materiali e Metodi. A partire dal 2010 abbiamo visitato in maniera consecutiva soggetti sani che risultavano positivi, in almeno due determinazioni consecutive eseguite a distanza di 12 settimane, per uno o più aPL anti-Cardiolipina(aCL) IgM/IgG, anti-Beta2Glicoproteina I (aB2GPI) IgM/IgG, Lupus Anticoagulant (LAC). Tali individui avevano eseguito la ricerca degli aPL su consiglio ginecologico, ematologico, per familiarità per malattie autoimmuni o durante esami di routine. Tutti i soggetti sono stati valutati ogni sei mesi, o in accordo al decorso clinico del paziente, allo scopo di registrare lo sviluppo di caratteristiche cliniche e di laboratorio suggestive di malattie autoimmuni sistemiche.

Risultati. Abbiamo arruolato 95 soggetti aPL + [M/F 20/75, età mediana 64 anni (IQR 19). Trentatré soggetti (34.7%) risultavano positivi per un solo aPL [15 (15.8%) per aCL, 15 (15.8%) per LAC e 5 (5.3%) per aB2GPI; 37 (38.9%) presentavano una duplice positività [32 (33.6%) per aCL e aB2GPI; 5 (5.3%) per aCL e LAC, 23 (24.2%) una triplice positività. Tali soggetti sono stati seguiti per un periodo mediano di 72 mesi (IQR 84). Durante il periodo di osservazione 8 (8.4%) soggetti venivano persi durante il follow-up mentre 6 (6.3%) divenivano persistentemente negativi dopo un periodo mediano di 21 mesi (IQR 43.5). I pazienti sono stati trattati a seconda del profilo di rischio cardiovascolare e/o della presenza di segni laboratoristici di possibili malattie autoimmuni quali la presenza isolata di ipocomplementemia, piastrinopenia o ANA. In dettaglio, 60 pazienti (63,1%) sono stati trattati con aspirina a basso dosaggio (LDA), 2 (2,1%) con idrossiclorochina (HCQ), 7 (7.3%) pazienti con LDA più HCQ; mentre 26 soggetti (27.3%) non hanno ricevuto alcun trattamento.

Durante il follow-up (periodo di osservazione: 7692 mesi/persona) abbiamo identificato un rischio assoluto di sviluppo di malattie autoimmuni sistemiche pari a 1.8%. In particolare, 14 (14.7%) pazienti hanno sviluppato una patologia sistemica: in 4 pazienti (4.2%), dopo sviluppo di un evento trombotico, è stata posta diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, 7 (7.4%) pazienti hanno sviluppato una connettivite indifferenziata mentre 3 (3.1%) pazienti potevano essere classificati come affetti da Lupus Eritematoso Sistemico secondo i criteri ACR/EULAR 2019. L'evoluzioni dei pazienti è riassunta in figura 1.

Conclusioni. Il presente studio longitudinale evidenzia che circa il 15% dei soggetti sani aPL+ sono a rischio di sviluppare una patologia autoimmune sistemica. Pertanto, tali soggetti richiedono un monitoraggio periodico al fine di porre una diagnosi precoce.



INTERAZIONE TRA AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA E ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: GLI ANTICORPI ANTI-TIREOPEROSSIDASI POSSONO CONTRIBUIRE AL RISCHIO DI EVENTI AVVERSI IN GRAVIDANZA?

PO:17:290

Della Pina S.E.L.[2], Lini D.[2], Nalli C.[1], Fontana G.[2], Crisafulli F.[2], Filippini M.[1], Fredi M.[2], Lazzaroni M.G.[2], Taglietti M.[1], Semeraro P.[2], Andreoli L.[2], Tincani A.[2], Franceschini F.[2]

[1]U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia; [2]U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del Lavoro. Gli anticorpi anti-tireoperossidasi (aTPO) rientrano tra i criteri diagnostici della tiroidite di Hashimoto, ma possono essere riscontrati anche in individui eutiroidei e senza segni ecografici di tiroidite cronica. Si possono infatti rilevare in una percentuale fino all'11,3% della popolazione sana. Sappiamo da dati presenti in letteratura che gli aTPO sono un fattore di rischio per eventi avversi in gravidanza (Adverse Pregnancy Outcomes, APO). Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono autoanticorpi patogeni che notoriamente possono causare APO. Lo scopo del nostro studio è stato valutare retrospettivamente un possibile contributo degli aTPO negli APO in una coorte di pazienti che presentavano positività degli aPL prima e durante la gravidanza.

Materiali e Metodi. Abbiamo esaminato le cartelle cliniche delle pazienti seguite in gravidanza presso la nostra Pregnancy Clinic dal 2018 al 2021 e, in seguito, selezionato 53 gravidanze in 50 pazienti con positività per aPL confermata e con un risultato noto del test per l'individuazione degli aTPO. Sono stati poi valutati gli esami di funzionalità tioridea e l'esito gestazionale, con particolare attenzione alla presenza di APO, definiti come morte fetale, ritardo di crescita intrauterino (Intra Uterine Growth Restriction, IUGR), parto pretermine, rottura prematura delle membrane (Premature Rupture Of Membrane, PROM), feto piccolo per età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA).

Risultati. Tutte le donne si presentavano in eutiroidismo durante le 53 gravidanze valutate. 9 (17%) pazienti erano in terapia con Levotiroxina. Gli aTPO sono risultati positivi in 17/53 gravidanze (32%). Il profilo degli aPL presente nelle pazienti aTPO positive e aTPO negative era rispettivamente: singola positività in 8 e 17, duplice positività in 7 e 10, triplice positività in 2 e 9. I livelli di ormone tireostimolante (Thyrotropin Stimulating Hormone, TSH) sono stati considerati secondo le linee guida dell'American Thyroid Association del 2017 che raccomandano di mantenere il TSH <2,5 mU/L in donne gravide con aTPO positivi e il TSH <4 mU/L per le donne in gravidanza aTPO negative. Tutte le gravidanze sono state trattate con terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio; in 37 (70%) di esse è stata inoltre somministrata eparina a basso peso molecolare.

Conclusioni. Gli aTPO si possono riscontrare frequentemente in pazienti con positività per aPL e associarsi a valori anormali di TSH, in particolare durante la gravidanza. Nella nostra casistica la presenza di APO non si è dimostrata significativamente associata né a positività per aTPO né a valori di TSH non in range. Tuttavia, l'approccio terapeutico multidisciplinare e individualizzato, associato a uno stretto follow-up della paziente con patologia autoimmune in gravidanza, ha dimostrato portare ad outcome gravidici più favorevoli nonostante la presenza di autoanticorpi associati a possibili complicanze gravidiche. In tal modo risulta ragionevole pensare che questi risultati possano essere influenzati dal trattamento individualizzato delle singole pazienti che quindi dovrebbe essere riconosciuto come possibile effetto confondente.

	aTPO pos (n=17)			aTPO neg (n=36)		
	In-range TSH (n=13)	Out-of-range TSH (n=4)	p	In-range TSH (n=35)	Out-of-range TSH (n=1)	p
APO +	5 (38%)	2 (50%)	ns	12 (34%)	0	ns
APO -	8 (62%)	2 (50%)	ns	23 (66%)	1 (100%)	ns

Tabella 1. APO in relazione ai valori di TSH durante il primo trimestre di gravidanza e alla positività per aTPO.

SINDROME DI ATTIVAZIONE MACROFAGICA E ASPERGILLOSI POLMONARE IN PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:17:291

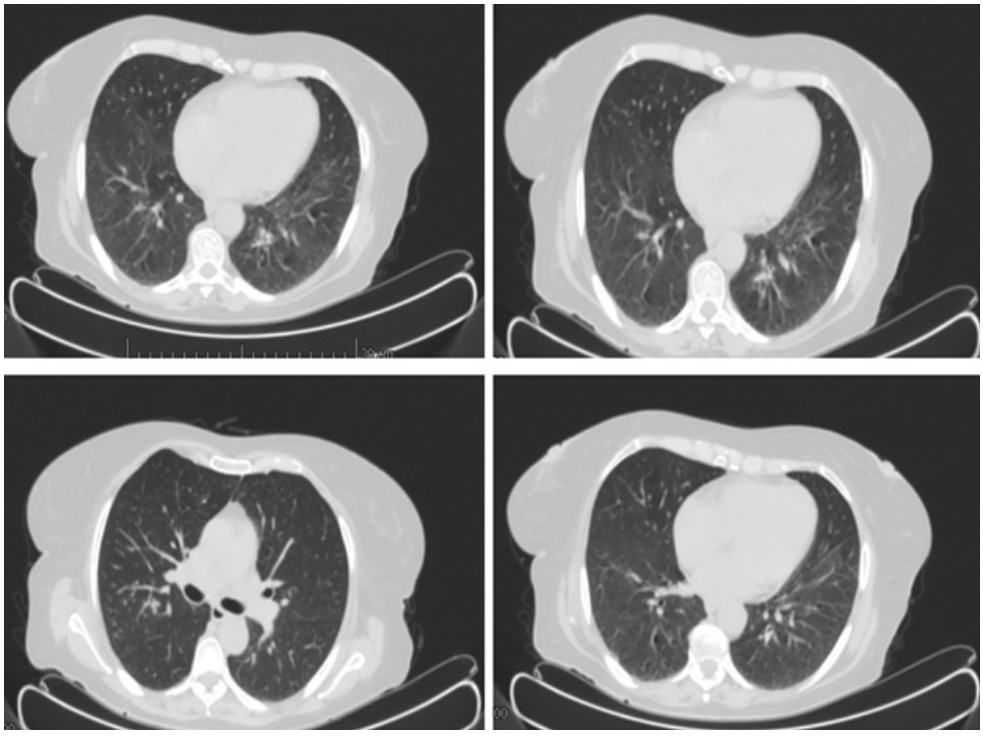
Mostacciuolo E.[1], Luppino J.M.[2], Ugoccioni V.[1], Oriente A.[1], Tasso M.[1], Caso F.[1], Del Puente A.[1]

[1]Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Napoli Federico II Scuola di Medicina e Chirurgia, Napoli; [2]Clinica reumatologica "Madonna dello Scoglio", Crotonei

Scopo. Descriviamo il caso clinico di una donna di 58 anni con Sindrome di attivazione Macrofagica (MAS), Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e concomitante Aspergillosi polmonare.

Descrizione. Il caso clinico riguarda una donna di 58 anni con anamnesi reumatologica muta e storia di inappetenza, malessere e febbricola da alcune settimane non responsiva ad antibiotico terapia. All'esame obiettivo si evidenziava rash eritematoso-desquamativo su zone foto-esposte, telengectasie sul volto, afte al cavo orale e linfoadenopatia ascellare bilaterale. Le indagini di laboratorio mostravano ANA 1:160 pattern granulare, AntiSSA 640 UA/ml, antidsDNA 600 IU/ml, QPE con ipergammaglobulinemia 24.8% su 6,1 g/dL proteine totali, C3 0,328 g/l (0.9-1.8), C4 <0,018 g/l (0.1-0.4), piastrine 37.000 uL, GB 2200/uL, anemia (Hb 11.80) normocromica normocitica, trigliceridi 305 mg/dl, AST 131 U/L (34), ALT 65 U/L (65), LDH 796 (125-243), VES 50, PCR 0,69 mg/dl (0,5 mg/dl), Ferritina 12256 ng/ml, Fibrinogeno 286 mg/dl (160-350). La Rx torace, l'ecocardiogramma e l'eco-addome non mostravano nulla di rilevante tranne una lieve epatomegalia. Nel sospetto di MAS e LES veniva impostata terapia con prednisone 50 mg/die e ciclosporina 50 mg b.i.d. Nonostante un lieve miglioramento delle condizioni cliniche, dopo 5 giorni dalla degenza, comparivano nuovi picchi febbrili con temperatura corporea di 38°C, tosse produttiva e disfagia con pseudomembrane oro-faringee. L'emocolture seriate al picco, e altre indagini infettivologiche risultavano negative. Si riscontrava positività del Beta-D-Glucano (BDG) e del Galattomannano e all'esame colturale dell'espettorato isolamento di colonie di Aspergillus fumigatus. La PET/TAC total body mostrava una diffusa linfoadenopatia reattiva e millimetrici irregolari addensamenti polmonari al segmento dorsale del lobo superiore, a sede parailare destra, al segmento anteriore del lobo superiore di sinistra e al segmento lingulare. (Figure 1A-F). L'immagine alla PET/TAC unito al risultato dell'espettorato e del BDG e Galattomanno sierico era compatibile con la diagnosi di Aspergillosi polmonare. Alla terapia con steroidi e ciclosporina veniva aggiunto voriconazolo 4mg/kg b.i.d. con netto miglioramento delle condizioni cliniche e laboratoristiche.

Conclusioni. Il caso clinico sin da subito suggeriva un sospetto di LES. Inoltre la paziente soddisfaceva i criteri classificativi per MAS di Ravelli: FUO non responsiva a terapia antibiotica, aumento della ferritina oltre i 500 ug/mL, leucopiastrinopenia, aumento dei trigliceridi e dell'AST e normofibrinogenemia. Il LES e l'infezione fungina potrebbero essere stati il trigger dello sviluppo della MAS. Tuttavia, è anche possibile che l'aspergillosi si sia sviluppata successivamente per la condizione di compromissione immunitaria della paziente. Il caso clinico vuole contribuire a migliorare l'approccio a queste condizioni iperinfiammatorie sottolineando l'importanza di una valutazione estensiva anche a infezioni concorrenti, non solo batteriche o virali.



PO:18:293 – PO:18:307 SESSIONE POSTER 18

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

MULTIPLE AUTOINFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE FEATURES IN FAMILIES WITH HAPLOINSUFFICIENCY OF A20

PO:18:293

Giovannini I.[1], Levantino L.[2], Cabas N.[1], Pastore S.[3], Biscaro F.[4], Girardelli M.[3], Tesser A.[3], Martelossi S.[4], De Vita S.[1], Zabotti A.[1], Tommasini A.[2]

[1]Clinica di Reumatologia, Università di Udine c/o Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [2]Dipartimento Universitario Clinico Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste; [3]Dipartimento di Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; [4]Dipartimento di Pediatria, ospedale Santa Maria di Ca' Foncello, Treviso

Introduction. Haploinsufficiency of A20 (HA20) is an immune dysregulation disease due to heterozygous loss-of-function mutation in TNAFIP3, encoding A20, a crucial negative regulator of the NF-kB/TRAF6 pathway. HA20 leads to an imbalance in both innate and adaptive immunity, with high penetrance but variable expressivity. As a result, the phenotype of HA20 may feature both autoinflammatory and autoimmunity disorders.
Objective is to describe phenotypes, response to treatments, and natural history of HA20 in children and adults.

Methods. We performed a retrospective analysis of a case series with HA20 currently cared for at three rheumatologic centres in Northeastern Italy.

Results. Overall seven patients from three unrelated Italian families with a genetic diagnosis of HA20 were included in the study. Four were female (57%) and the median age was 10 years (range 1-62). All patients were symptomatic, showing clinical manifestations with an early onset in infancy and a relapsing-remitting course. Previous diagnoses included PFAPA, Behçet's disease, Hashimoto's disease, IBD, celiac disease, autoimmune hepatitis, and SLE. In all cases, a history of recurrent aphthous was present since infancy. Other clinical features were recurrent fever (6/7), recurrent upper respiratory infections (4/7), gastrointestinal symptoms (3/7), arthritis/arthralgia (4/7), skin involvement (2/7), psychiatric complaints (4/7), and autoimmune disorders (3/7, including celiac disease, thyroiditis, hepatitis). About laboratory findings, acute-phase reactants were elevated in 100% of patients and ANA/ENA autoantibodies were positive in one; IFN score was high in 85% of cases and in two cases it increased during anti-TNF treatment. All patients had been received corticosteroids; six of them needed other treatments including colchicine, adalimumab, apremilast and tofacitinib. More details in the Table.

Conclusion. HA20 is an heterogeneous immune disorder characterized by both autoinflammation, tending to develop in early childhood, and autoimmunity, usually appearing from late childhood/adolescence. The "amplifier" role of A20 deficiency on distinct pathways in the lifetime may challenge therapeutic and preventive approaches.

FAMILY	PATIENT	GENDER	AGE	ONSET	COURSE	CLINICAL MANIFESTATIONS	LABORATORY FINDINGS	PREVIOUS DIAGNOSES	TREATMENTS
1	#1	F	62y	early childhood	relapsing-remitting	RA, RF > CD, thyroiditis > arthritis/arthralgia, psychiatric complaints	CRP/ESR ↑, ANA/ENA +, IFN-score -	CD, HD, SLE	Steroids > Tofacitinib (+ Levothyroxine, Gluten-free diet, Tonsillectomy)
	#2	F	32y	early childhood	relapsing-remitting	RA, RF, RI > CD, hepatitis, thyroiditis > arthritis/arthralgia, skin involvement, psychiatric complaints	CRP/ESR ↑, ANA/ENA -, IFN-score +	CD, AH, HD	Steroids > Azathioprine (+ Levothyroxine, gluten-free diet, tonsillectomy)
	#3	M	10y	<1y	relapsing-remitting	RA > CD	CRP/ESR ↑, IFN-score +	none	Steroids > Colchicine (+ Gluten-free diet)
	#4	M	8y	<1y	relapsing-remitting	RA, RF, RI > gastrointestinal symptoms > psychiatric complaints	CRP/ESR ↑, IFN-score +	PFAPA, IBD, BD	Steroids > Adalimumab (+ Neuroleptics)
	#5	F	1y	<1y	relapsing-remitting	RA, RF, RI	CRP/ESR ↑, IFN-score +	none	Steroids
2	#6	M	22y	<1y	relapsing-remitting	RA, RF, RI > gastrointestinal symptoms > arthritis/arthralgia, psychiatric complaints	CRP/ESR ↑, ANA/ENA -, IFN-score +	PFAPA, IBD, BD	Steroids > Adalimumab > Apremilast (+ Tonsillectomy, Appendectomy)
3	#7	F	2y	<1y	relapsing-remitting	RF, gastrointestinal symptoms > arthritis/arthralgia, skin involvement	CRP/ESR ↑, IFN-score +	IBD	Steroids > Anakinra > Infliximab + Methotrexate

F, female; M, male; y, years; RA, recurrent aphthous; RF, recurrent fever; RI, recurrent infections; CD, celiac disease; HD, Hashimoto disease; AH, autoimmune hepatitis; BD, Behçet's disease.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ADULT AND JUVENILE ONSET STILL'S DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY FROM A TERTIARY REFERRAL CENTER

PO:18:294

Giudice L., Posio C., Suardi I., Cavalli S., Cincinelli G., Ingegnoli F.A., Caporali R.F.
ASST-Pini-CTO, Milano

Objectives. Our main objective is to describe and analyze the differences in our tertiary care center cohort of patients with AOSD and sJIA.
Methods. This retrospective cohort study involved all patients who were referred to our tertiary rheumatology center between January 2000 and June 2021 with a diagnosis of AOSD (1) or sJIA (2). Demographic, clinical and laboratory data were collected retrospectively from medical reports. Descriptive statistics were used to summarize data by using median, interquartile range, absolute numbers, and percentages. Spearman's correlation coefficient was used for non normal variables.
Results. The study includes 39 patients (18 male, 21 female); among these 23 had AOSD and 16 sJIA. The median age of diagnosis was 22 years [IQR11,5-43. The disease was monocyclic in 16/39 (41%) of cases, polycyclic in 22/39 (56,4%) and chronic progressive in 1/39 (2,6%). In particular, 16/39 (41%) of patients did not relapse, 10/39 (25,6%) had 1 relapse, and 13/39 (33,3%) had 2-6 relapses. Signs, symptoms, and laboratory findings at disease onset in adult and juvenile disease are reported in the table below. During the disease course, considering the AOSD patients, steroids were used in 21/23 (91.3%), NSAIDS in 4/23 (17.4%), while in the sJIA group, steroids were prescribed in 14/16 (87.5%), NSAIDS in 7/16 (43.8%). In addition to corticosteroid treatment different glucocorticoid-sparing agents were added. Considering the adult onset,csDMARDs monotherapy (methotrexate, hydroxychloroquine and cyclosporine A) was used in 5/23 (21.7%), the combination of a csDMARDs with a bDMARDs in 14/23 (60.9%) and bDMARDs monotherapy (Tocilizumab) in 2/23 (8.7%). Considering the sJIAs, csDMARDs monotherapy (methotrexate and cyclosporine A) was used in 2/16 (12.5%), the combination of a csDMARDs with a bDMARDs in 8/16 (50%) and bDMARDs monotherapy in 4/16 (25%). As for the latter, Anakinra was used in 3/16 (18.75%) and Tocilizumab in 1/16 (6.25%). The median Pouchot score at diagnosis was 3.5 [IQR 1.25-5 in sJIA patients and 3 [IQR 3-5 in AOSD patients. No significant correlation was observed between Pouchot score and number of relapses.
Conclusion. In conclusion, the most common presenting symptoms in our AOSD and sJIA cohort were arthralgia and fever. This highlights the need for including AOSD/sJIA in the differential diagnosis of fever of unknown origin and recently onset inflammatory joint involvement. Most patients had either a polycyclic or monocyclic pattern of disease showing the importance of an adequate immunosuppression on controlling the disease course. Corticosteroid was the main treatment used in our cohorts, most commonly associating a steroid sparing agent. In both groups, the majority of patients was under the association of a csDMARDS and a bdMARDs. Biologic monotherapy was used more frequently in the pediatric cohort (both Anakinra and Tocilizumab) than in the adult one (only one case treated with Tocilizumab). No correlation was observed between disease activity at diagnosis and relapses.

Table 1. The presenting signs and symptoms of patients.

Clinical manifestation at disease onset	AOSD (No. 23)	sJIA (No. 16)
Pericarditis	3 (13%)	2 (12.5%)
Pleuritis	4 (17.4%)	2 (12.5%)
Splenomegaly	3 (13%)	1 (6.3%)
Hepatomegaly	2 (8.7%)	1 (6.3%)
Abdominal pain	3 (13%)	3 (18.8%)
Myalgia	5 (21.7%)	2 (12.5%)
Lymphoadenopathy	5 (21.7%)	4 (25%)
Pharyngodynia	11 (47.8%)	5 (31.3%)
Odynophagia	0 (0%)	0 (0%)
Rash	12 (52.2%)	10 (62.5%)
Arthritis	13 (56.5%)	9 (56.3%)
Arthralgia	19 (82.6%)	14 (87.5%)
Fever	17 (73.9%)	12 (75%)
Ferritin elevation	14 (60.9%)	8 (50%)
CRP elevation	14 (60.9%)	9 (56.3%)
ESR elevation	14 (60.9%)	8 (50%)
ANA & FR -	19 (82.6%)	14 (87.5%)
Altered liver enzymes	5 (21.7%)	2 (12.5%)
Neutrophils >80%	9 (39.1%)	6 (37.5%)
WBC > 10,000	9 (39.1%)	6 (37.5%)

EFFICACIA E SICUREZZA DI TOCILIZUMAB NELLA MALATTIA DI STILL: DATI REAL-LIFE DA UNO STUDIO MULTICENTRICO DEL REGISTRO AIDA

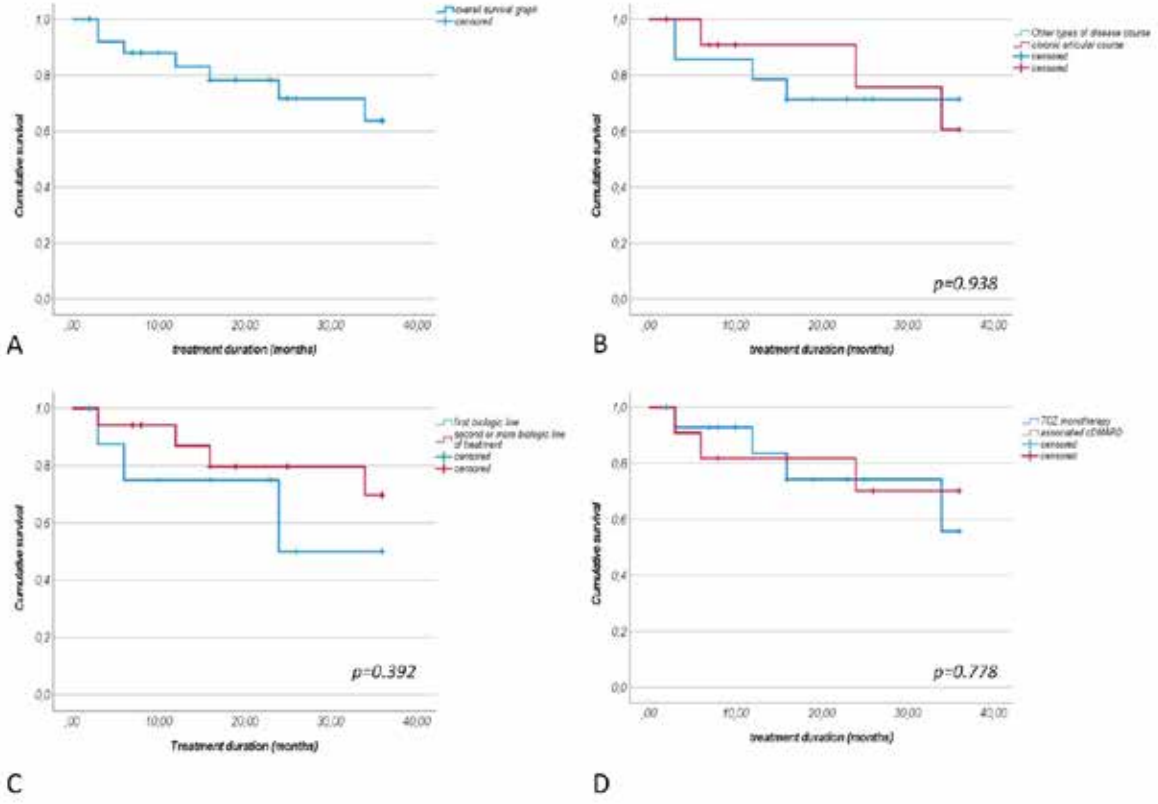
PO:18:295

Sota J.[1], Vitale A.[1], Lopalco G.[2], Pereira R.M.R.[3], Makowska J.[4], Ruscitti P.[5], Govoni M.[6], Sfikakis P.[7], Ragab G.[8], Gentileschi S.[1], Gaggiano C.[1], La Torre F.[9], Maier A.[10], Emmi G.[11], Marino A.[12], Ciccia F.[13], Sfriso P.[14], Maggio M.C.[15], Bartoloni E.[16], Lomater C.[17], Ogunjimi B.[18], Sebastiani G.D.[19], Giacomelli R.[20], Del Giudice E.[21], Ruffili F.[6], Olivieri A.N.[22], Tufan A.[23], Cipriani P.[5], Wiesik-Szewczyk E.[24], Di Cola I.[5], Cardinale F.[9], Della Casa F.[25], Fabiani C.[26], Frediani B.[1], Balistreri A.[27], Rigante D.[28], Cantarini L.[1]

[1]Unità di Reumatologia, Siena; [2]Unità di Reumatologia, Bari; [3]Rheumatology division, Sao Paolo, Brazil; [4]Rheumatology Department, Lodz, Poland; [5]Unità di Reumatologia, L'Aquila; [6]Unità di Reumatologia, Ferrara; [7]Joint academic Rheumatology program, Atene, Greece; [8]Clinical immunology and rheumatology unit, Cairo, Egypt; [9]Dipartimento di Pediatria, Bari; [10]Unità di Reumatologia, Bolzano; [11]Dipartimento di Medicina Clinical e Sperimentale, Firenze; [12]Reumatologia Pediatrica, Milano; [13]Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli; [14]Unità di Reumatologia, Padova; [15]University Department PROMISE, Palermo; [16]Unità di Reumatologia, Perugia; [17]Academic Rheumatology Centre, Torino; [18]Dipartment of Paediatrics, Antwerp, Belgium; [19]U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma; [20]Unità di Clinica Medica, Immunologia e Reumatologia, Campus Bio-Medico, Roma; [21]Dipartimento di Medicina Infantile e Scienze Urologiche, Università La Sapienza, Roma,, Italy, [22]Unità di Reumatologia, Napoli; [23]Division of Rheumatology, Ankara, Turkey; [24]Department of Internal Medicine, Pulmonology, Allergy and Clinical Immunology, Warsaw, Poland; [25]Dipartimento di Scienze Medico Traslazionali, Sezione di Immunologica Clinica, Università Federico II, Napoli; [26]Unità di Oftalmologia, Siena; [27]Bioengineering and Biomedical Data Science Lab, Siena; [28]Rare Diseases and Periodic Fevers Research Centre, UCSC, Roma

Introduzione. I dati sull'efficacia e sulla sicurezza di tocilizumab (TCZ) nella malattia di Still derivano principlamente da piccoli studi retrospettivi e report di singoli pazienti. Nel presente studio internazionale multicentrico viene riportata l'esperienza real-life sull'impiego di TCZ nei pazienti affetti da malattia di Still, arruolati nel registro AIDA.

Materiali e Metodi. Sono stati confrontati i dati clinici in termini di score di Pouchot e di parametri laboratoristici quali proteica C-reattiva, velocita di eritrosedimentazione e la ferritinemia, tra il baseline e l'ultima visita di follow-up. Le curve di sopravvivenza in terapia sono state studiate con il metodo di Kaplan-Meier. L'analisi di regressione di Cox è stata impiega-



ta per individuare potenziali fattori predittivi di sospensione della terapia.

Risultati. Sono stati individuati 31 pazienti (15 maschi e 16 femmine) resistenti alle terapie convenzionali e trattati con TCZ. La durata media del trattamento ± DS è risultata pari a 24.32±20.57 mesi. Lo score di Pouchot veniva significativamente ridotto tra il baseline 2.00 (4.00) e l'ultima visita di follow-up 0.00 (0.00), (p=0.003). Ugualmente, i parametri di laboratorio quali VES, PCR e ferritinemia subivano una riduzione significativa tra il baseline e l'ultima valutazione. La retention rate cumulativa di TCZ a 12, 24 e 36 mesi risultava pari a 83.1%, 71.7% e 63.7%, rispettivamente, senza differenze significative tra i pazienti naive per farmaci biologici e coloro precedentemente trattati con altri farmaci biologici (p=0.329). Nessuna differenza significativa si evidenziava tra i pazienti che presentavano il fenotipo sistemico e i pazienti con la forma cronica articolare (p=0.938), e tra i pazienti trattati con solo TCZ e il sottogruppo che eseguiva terapia di combinazione con immunosoppressori convenzionali (p=0.778). All'analisi di regressione di Cox non venivano identificate variabili associate ad un più alto rischio di interruzione della terapia. Infine, l'assunzione giornaliera di glucocorticoidi si riduceva significativamente tra il baseline (18.36 ± 24.72 mg) e l'ultima visita di follow-up (4.02 ± 4.99 mg), (p=0.003).

Conclusione. La terapia con TCZ somministrato endovena o sottocute, in monoterapia o in combinazione con immunosoppressori convenzionali, permette un ottimo controllo dell'attività di malattia nonché la normalizzazione dei parametri sierologici quali VES, PCR e ferritina sierica, nei pazienti affetti da malattia di Still, sia nella forma sistemica che in quella cronica articolare. In aggiunta, TCZ mostra un'eccellente persistenza a lungo termine e allo stesso tempo consente un effetto risparmiatore di steroidi minimizzando pertanto i rischi associati al loro impiego cronico.

IMPIEGO DI CANAKINUMAB IN PRIMA LINEA BIOLOGICA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL CON PATTERN CRONICO-ARTICOLARE

PO:18:296

Vitale A.[1], Caggiano V.[1], Sota J.[1], Lopalco G.[2], Navarini L.[3], Bartoloni Bocci E.[4], Fabiani C.[5], Gerli R.[4], Maggio M.C.[6], Emmi G.[7], Iannone F.[2], Giacomelli R.[3], Frediani B.[8], Cantarini L.[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Centro di Ricerca sulle Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche, Clinica della Malattia di Behçet e Centro Uveite Collaborativo Oftalmologia-Reumatologia Università di Siena, Università di Siena; [2]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Università di Bari, Bari; [3]Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia; [5]Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena; [6]Dipartimento universitario PROMISE "G. D'Alessandro", Università di Palermo; [7]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; [8]Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Scopo dello Studio. Gli inibitori dell'interleuchina (IL)-1 si sono dimostrati altamente efficaci in pazienti con malattia di Still. Tuttavia, le attuali evidenze suggeriscono l'impiego degli inibitori dell'IL-6 come prima linea biotecnologica in pazienti con quadro cronico-articolare. Lo scopo di questo studio è stato, dunque, valutare l'efficacia di canakinumab (CAN), inibitore selettivo dell'IL-1beta, impiegato in prima linea biotecnologica, identificando eventuali differenze di risposta tra i pazienti con forma cronico-articolare e i pazienti con forma sistemica di malattia di Still.

Materiali e Metodi. Al momento dell'analisi (4 giugno 2022) sono stati valutati 201 pazienti arruolati sul registro AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05200715, dedicato alla malattia di Still. Di questi, 43 erano stati trattati con CAN, di cui 21 in prima linea biotecnologica. I dati retrospettivi relativi all'efficacia di CAN sono stati valutati nel loro complesso e in base al diverso pattern di malattia (sistemico vs cronico-articolare). I pazienti soddisfacevano i criteri classificativi di Yamaguchi.

Risultati. L'età media all'esordio di AOSD nei 21 pazienti (14 donne, 5 ad esordio pediatrico) arruolati era 32.52±15.84 anni; l'età media alla diagnosi era 33.47±15.68 anni. Il tempo medio tra l'esordio e l'inizio di CAN era di 25 mesi (IQR=50.5). I pazienti con pattern sistemico erano 14 (67%); i pazienti con pattern cronico-articolare erano 7. La durata della terapia con CAN era di 24.8±16.4 mesi; 3 pazienti sospendevano la terapia, due per remissione a lungo termine e uno per perdita di efficacia dopo 6 mesi.

Lo score sistemico di malattia era 4.0 all'inizio del trattamento, 0.82 dopo 3 mesi, 0.53 alla valutazione a 6 mesi, 0.46 all'ultima visita ($p<0.0001$). Il dosaggio medio dei glucocorticoidi (prednisone o equivalente) era di 42.5 (IQR=39.15) mg/die all'inizio della terapia, 5 (IQR=6,25) mg/die dopo 3 mesi, 3.75 (IQR=3) mg/die alla valutazione di 6 mesi, 2.5 (IQR=2,5) mg/die alla visita di 12 mesi e 2.5 (IQR=2,5) mg/die all'ultima valutazione ($p=0.001$).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative ($p>0.05$) a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio di CAN in base al pattern di malattia nella riduzione:

i) dello score di attività di malattia di Pouchot;
ii) nella disease activity score su 28 articolazioni (DAS28);
iii) nella frequenza di impiego dei glucocorticoidi e nel dosaggio giornaliero degli steroidi;
iv) nella frequenza di impiego degli immunosoppressori convenzionali.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative a 3 mesi dall'inizio della terapia tra i pazienti con malattia di Still sistemica rispetto a quelli con malattia di tipo cronico-articolare nella diminuzione dei livelli di ferritina sierica ($p=0.76$), della velocità di eritrosedimentazione ($p=0.88$), della proteina C reattiva ($p=0.29$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella persistenza dell'incremento degli indici di flogosi ($p>0.99$).

Conclusioni. CAN impiegato in prima linea risulta essere efficace sia nei pazienti con malattia di Still sistemico che nella forma cronico-articolare.

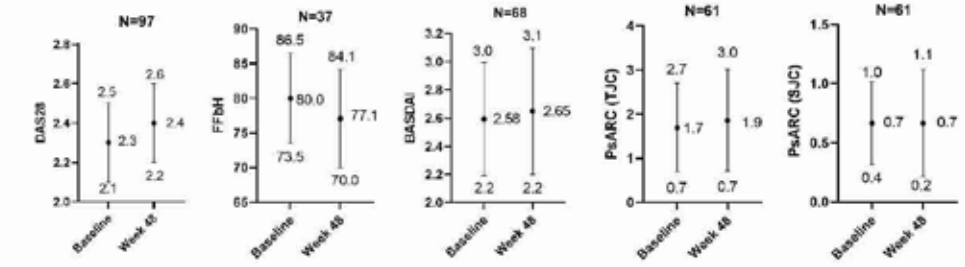
THE PROPER STUDY: A 48-WEEK ANALYSIS OF A PAN-EU REAL-WORLD STUDY OF SB5 BIOSIMILAR FOLLOWING TRANSITION FROM REFERENCE ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, AXIAL SPONDYLOARTHRITIS OR PSORIATIC ARTHRITIS

PO:18:297

Muller-Ladner U.[1], Gaffney K.[2], Deepak J.[3], Matucci-Cerinic M.[4], Chamizo E.[5], Addison J.[6]
[1]Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim, Germany, [2]Norfolk and Norwich University Hospital NHS Foundation Trust, Norwich, United Kingdom; [3]Cambridge University Hospitals NHSFT, Cambridge, United Kingdom; [4]Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; [5]Hospital General de Mérida, Mèrida, Spain; [6]Biogen Idec, Maidenhead, United Kingdom

Aim. SB5, a biosimilar to reference adalimumab (ADL), received EU marketing authorisation in 2017, based on pre-clinical and clinical phase I and III studies that demonstrated bioequivalence and comparable efficacy, safety and immunogenicity to ADL. The real-world study 'PROPER' was designed to provide insights into outcomes of the transition from ADL to SB5 outside the randomised, controlled, clinical trial setting.
Materials and Methods. Under an umbrella design, 1000 patients with immune-mediated inflammatory disease were enrolled at centres in Belgium, Germany, Ireland, Italy, Spain and the UK, and followed for 48 weeks post-transition. Eligible patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), axial spondyloarthritis (axSpA), psoriatic arthritis (PsA), ulcerative colitis or Crohn's disease had been transitioned to SB5 as part of routine treatment following a minimum of 16 weeks' treatment with ADL. Data were captured from patient charts retrospectively for 24 weeks prior to and prospectively and/or retrospectively up to 48 weeks after SB5 initiation. This analysis of the rheumatology cohort reports clinical characteristics, disease scores, persistence on SB5, clinical management and safety up to the closing date of November 30th, 2021.
Results. Of the 496 patients included in this analysis, the majority were enrolled in UK (n=174), Germany (n=145) and Spain (n=73); Italy, Ireland and Belgium enrolled 45, 44 and 15 patients respectively. At study close, 487 patients had completed 48 weeks of follow-up; 397 of those remained on SB5 throughout.
Methotrexate was received as concomitant therapy by 37% of patients and 20% had received a biologic therapy prior to reference ADL. Most patients (89.3% of RA, 92.1% of axSpA, 97.3% of PsA) transitioned to SB5 at the same dose regimen received for ADL.
Clinical characteristics, SB5 dose and flare are detailed in Table I, disease scores in Figure 1.

Figure 1: Disease scores (paired patients), mean (95% CI)



BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAS28, Disease Activity Score 28; FFbH, Hannover Functional Ability Questionnaire; PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; SJC; Swollen Joint Count; TJC, Tender Joint Count;

Table 1: Patient clinical characteristics, SB5 dose, flare

	RA (N=207)		axSpA (N=127)		PsA (N=162)	
Age at SB5 initiation (years), mean (SD); IQR	60.1 (11.8)	53.0, 68.0	50.3 (13.4)	38.0, 61.0	53.3 (12.0)	45.0, 62.0
Duration of disease (years), mean (SD); IQR	13.3 (11.4)	5.0, 19.5	18.8 (13.5)	9.0, 25.0	12.2 (9.9)	4.0, 19.0
	n	%	n	%	n	%
Women	150	72.5	40	31.5	73	45.1
Patients receiving SB5 40mg Q2W						
Baseline	152	73.4	115	90.6	149	92.0
Week 48	132	72.5	93	87.7	124	91.9
Episodes of Flare						
0	187	90.3	107	84.3	139	85.8
1	20	9.7	18	14.2	20	12.3
2	0	0.0	2	1.6	3	1.9
How was Flare recognised						
Disease score	11	55.0	7	31.8	10	38.5
Patient-reported symptoms	19	95.0	22	100.0	26	100.0
Secondary Loss of Response	3	15.0	0	0.0	7	26.9
Action taken for Flare						
Biologic therapy dose adjusted	4	20.0	2	9.1	5	19.2
Non-biologic therapy dose adjusted	8	40.0	3	13.6	9	34.6
Clinical investigation	0	0.0	1	4.5	3	11.5
Other*	9	45.0	13	59.1	16	61.5

*Includes cessation of therapy, prescription of corticosteroids, physical exercise, no action.

Fifteen patients each experienced one unrelated Serious Adverse Event (SAE): 2 in the axSpA cohort [tachycardia, intracranial haemorrhage; 6 in the PsA cohort [myocardial infarct (2), breast carcinoma, COVID-19, gallbladder calculus, dyspnoea; 7 in the RA cohort [facial numbness, depression, COVID-19, pneumonia, diverticulitis, parvovirus, coronary occlusion. Two patients reported SAEs considered causally related to SB5: Herpes zoster and pneumonia (RA cohort), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with worsening (PsA cohort).

Conclusions. This analysis of a large, contemporary cohort of EU patients with established RA, axSpA or PsA shows that treatment effectiveness is maintained at 48 weeks after switching from ADL to SB5, with most patients remaining on the therapy with SB5 Q2W. Patients-reported symptoms were important in recognising the low number of flares recorded. No new safety signals were observed.

Acknowledgements: Statistical services were provided by FGK Clinical Research GmbH, Munich, Germany. Data management services were provided by Worldwide Clinical trial, NC, USA. Funding was provided by Biogen International GmbH.

DECORSO E OUTCOME DELL'INFEZIONE DA COVID-19 IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE IN TERAPIA CON INIBITORI DI IL-1 E COLCHICINA

PO:18:298

Bindoli S., Della Mora S., Doria A., Sfriso P.
UOC Reumatologia, Università degli Studi di Padova

Scopo del Lavoro. I pazienti affetti da malattie reumatologiche sono notoriamente ad alto rischio di infezione a causa dello squilibrio immunitario e delle terapie immunosoppressive in atto. Tuttavia, alcuni farmaci anti citochinici come gli inibitori dell'Interleuchina-1 si sono rivelati efficaci nel contrastare il cosiddetto "cytokine storm", talvolta conseguenza di alcune patologie, tra cui l'infezione da COVID-19. Lo scopo dello studio è stato valutare il decorso clinico e l'outcome del COVID-19 in un gruppo di pazienti con malattia autoinfiammatoria in terapia con inibitori di IL-1 e colchicina.
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 32 pazienti (33 episodi per un caso di re-infezione) affetti da diverse malattie autoinfiammatorie che hanno contratto l'infezione da SARS-COV-2, diagnosticata mediante tampone molecolare o test rapido di terza generazione, tra marzo 2020 ed aprile 2022. Sono stati confrontati il decorso e l'outcome di malattia nei pazienti in terapia con anti IL-1 (gruppo-1) e nei soggetti trattati con colchicina (gruppo-2). Un'ulteriore analisi ha incluso anche i pazienti precedentemente trattati con glucocorticoidi o colchicina. Il software GraphPad Prism 5 è stato utilizzato per l'analisi statistica.
Risultati. Il decorso della malattia è stato favorevole nel 96.8% dei casi (31/32 pazienti); 5/32 hanno contratto il COVID-19 dopo aver ricevuto almeno due dosi di vaccino (a mRNA), mentre 6/32 hanno contratto l'infezione dopo la dose booster; i restanti si sono ammalati prima di ricevere la vaccinazione. Tutti hanno proseguito il trattamento in atto, eccetto 3 pazienti (7,3%). Due pazienti sono stati ospedalizzati per riscontro di polmonite interstiziale: il primo, in terapia continuativa con anakinra, ha presentato una rapida risoluzione dei sintomi. La seconda paziente, in terapia con colchicina sospesa alla diagnosi del COVID-19, ha sviluppato una grave insufficienza respiratoria ad esito infausto. Riguardo i "sintomi maggiori" (febbre ≥38 C°, tosse, dispnea, sintomi gastro-intestinali severi) non è stata notata alcuna differenza tra i due gruppi (p=0.199); nonostante i pazienti del gruppo-1 abbiano ricorso meno a farmaci per trattare il COVID-19 rispetto al gruppo-2, la differenza non è risultata significativa (p=0.676). Nessuno dei 32 pazienti ha manifestato sintomi da long-COVID, né ha presentato una ripresa di malattia o un peggioramento dello stato ante COVID-19.
Conclusioni. Nonostante la bassa numerosità, questo studio rafforza l'ipotesi che gli inibitori dell'asse di IL-1 possano prevenire il rilascio citochinico e contrastare l'iperinfiammazione. Sia gli anti IL-1 che la colchicina sono terapie a elevato profilo di sicurezza che non aggravano l'infezione né ritardano la guarigione. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se il fenotipo lieve di COVID-19 osservato sia dovuto all'effetto "protettivo" della terapia o se l'età, la predisposizione genetica e il rapido riconoscimento dei sintomi abbiano avuto un ruolo nel prevenire le complicanze. Di certo le diverse varianti di SARS-COV-2 emerse nel corso dei mesi e la campagna vaccinale potrebbero aver influito positivamente sul decorso clinico di molti pazienti.

CANAKINUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO RESISTENTE AGLI IMMUNOSOPPRESSORI CONVENZIONALI E BIOLOGICI

PO:18:300

Farina N., Tomelleri A., Campochiaro C., De Luca G., Cavalli G., Baldissera E., Dagna L.
Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del Lavoro. La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una rara malattia autoinfiammatoria che può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Nonostante gli steroidi rappresentino la prima linea terapeutica nell'AOSD, non sempre sono sufficienti per ottenere un adeguato controllo di malattia. In questi casi, è necessario somministrare immunosoppressori (DMARDs), convenzionali (cs-) o biologici (b-). Tuttavia, non esistono linee guida che indichino univocamente come approcciare tale evenienza. Qualora i pazienti non rispondano a una prima linea terapeutica con DMARD, si configura un'ulteriore complessa sfida terapeutica. Canakinumab (CNK) - un anticorpo monoclonale diretto contro interleuchina 1beta - è stato utilizzato sempre di più negli ultimi anni nella terapia dei pazienti con AOSD con ottimi risultati. Sono tuttavia necessari più dati per una miglior impostazione dell'algoritmo terapeutico nell'AOSD refrattaria.

Materiali e Metodi. Abbiamo identificato retrospettivamente i pazienti con AOSD afferenti al nostro centro trattati con CNK dopo almeno una linea di terapia con cs- o b- DMARDs. Ne abbiamo poi raccolto i dati demografici, le caratteristiche di malattia e trattamento. L'efficacia terapeutica di CNK è stata valutata sulla base delle variazioni delle dosi di cortisone somministrate, dei livelli degli indici di fase acuta e ferritina, e dei Pouchot scores. Abbiamo infine calcolato il retention rate di CNK a 24 mesi e la relativa curva di sopravvivenza.

Risultati. Nella nostra coorte di pazienti abbiamo identificato 22 pazienti trattati con CNK dopo almeno un precedente tentativo con altro DMARD. Le loro caratteristiche sono mostrate nella Tabella I. La durata del follow-up è 26 (mediana; IQR 15-35) mesi. Prima dell'avvio di CNK, la maggior parte (82%) dei pazienti era stata trattata con un csDMARD, mentre 11 (50%) erano stati sottoposti a trattamento con altro bDMARD. Anakinra è il farmaco biologico che più frequentemente è stato somministrato prima di CNK. L'indicazione più comune (82%) all'inibizione di ILbeta è stata il non adeguato controllo di malattia. La dose di cortisone (prednisone-equivalenti) all'avvio di CNK era 14 (mediana; IQR 9-21) mg die. Inoltre, 17 (77%) pazienti sono stati trattati con questo farmaco in associazione con csDMARD. CNK ha permesso di ottenere una remissione completa di malattia in tutti i pazienti tranne uno (Paziente 15), e si è associato a una riduzione significativa dei Pouchot scores, dei livelli dei biomarcatori e della dose di cortisone (Figura 1). Non è stato osservato nessun evento avverso di rilievo correlato a tale terapia biologica. Il retention rate di CNK a 24 mesi è risultato 93%; la relativa curva di sopravvivenza è riportata in Figura 2.

Conclusioni. Il nostro studio conferma - in una grande coorte monocentrica - l'efficacia terapeutica di CNK nei pazienti refrattari a pregresse linee terapeutiche con immunosoppressori, sia convenzionali che biologici. Ciò è supportato dal significativo miglioramento clinico e laboratoristico evidenziato nei nostri pazienti, così come da un retention rate a 2 anni superiore al 90%.

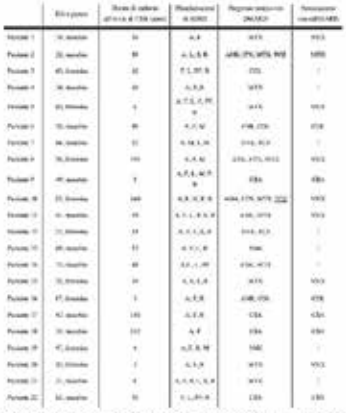


Tabella 1. *Caratteristiche demografiche e cliniche dei nostri pazienti con malattia di Still dell'adulto trattati con canakinumab dopo almeno una pregressa linea terapeutica con immunosoppressore.*
A, artrite; ADA, adalimumab; ANK, anakinra; CNK, canakinumab; COL, colchicina; CSA, ciclosporina A; ET; etanercept; F, febbre; IFX, infliximab; L, linfoadenopatia; M, mialgie; MTX, metotrexate; P, faringodinia; R, rash; PP, pleuropericardite; S, splenomegalia; TCZ, tocilizumab.

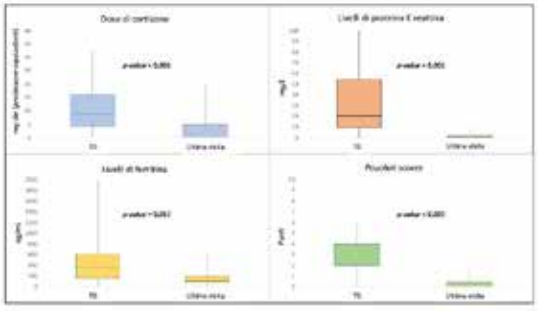


Figura 1. *Boxplots* rappresentanti le variazioni delle dosi di cortisone, valori di proteina C reattiva e ferritina, e *Pouchot score* dopo l'avvio di canakinumab (T0). I *p-values* riportati sono stati calcolati con il test di Mann-Whitney.

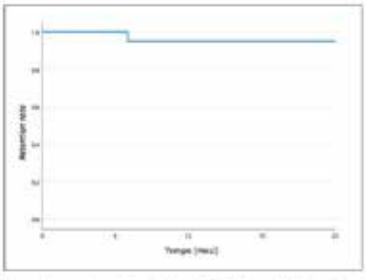


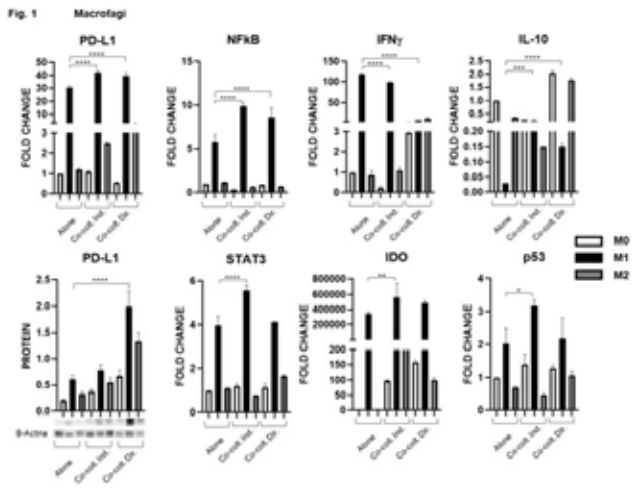
Figura 2. Curva di sopravvivenza di canakinumab a 24 mesi – calcolata con il metodo di Kaplan Meier – nei pazienti con malattia di Still dell'adulto della nostra coorte.

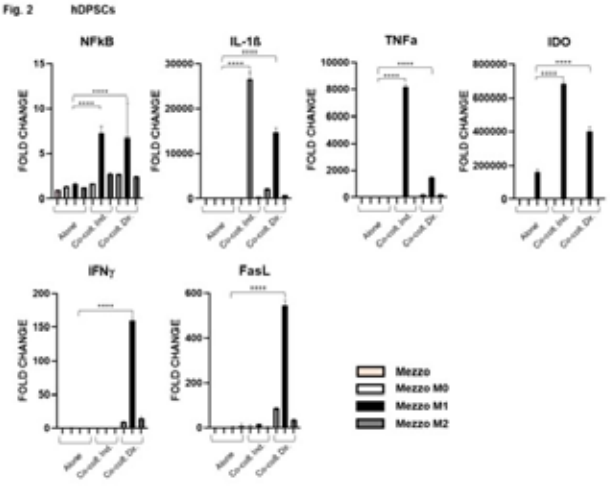
RUOLO DEI MACROFAGI IN CONDIZIONI PRO- ED ANTI-INFIAMMATORIE E MECCANISMI DI REGOLAZIONE INDOTTI DALLE HDPSCS

PO:18:301

Maccaferri M., Pisciotta A., Di Tinco R., Bertani G., Bertoni L., Carnevale G., Salvarani C., Pignatti E.
Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico, e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo. I macrofagi rappresentano un fattore chiave nella patogenesi di diverse malattie autoimmuni cooperando con altre cellule del sistema immunitario allo scopo di controllare le fasi del processo infiammatorio (iniziazione, risoluzione e riparazione del tessuto danneggiato). Diversi studi hanno dimostrato che le cellule staminali della polpa dentale umana (hDPSCs) sono cellule mesenchimali con potenziali proprietà immuno-modulatorie in grado di regolare la funzionalità dei macrofagi. Lo scopo della nostra ricerca è quello di studiare i meccanismi molecolari alla base della transizione da macrofagi pro- (M1) ad anti-infiammatori (M2), selezionati da soggetti sani, mediante l'interazione con hDPSCs. Tali dati saranno utilizzati, in seguito, per confrontarli con quelli ottenuti da modelli in vitro di patologie autoimmuni quali artrite reumatoide, arterite a cellule giganti e artrite psoriasica.
Materiali e Metodi. Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) sono state selezionate da donatori sani, indotte al differenziamento a macrofagi M0 mediante M-CSF, polarizzate a macrofagi M1 mediante LPS e IFNγ e M2 mediante IL-4 e IL-13. I macrofagi ottenuti sono stati messi in coltura diretta ed indiretta in rapporto 1:1 con le hDPSCs per 48h. I campioni sono stati analizzati in Real Time-PCR, Western Blotting, immunofluorescenza e i rispettivi surnatanti mediante tecnica ELISA per la determinazione delle citochine.
Risultati. Dopo 48 ore di co-coltura con le hDPSCS, nei macrofagi M1 è stato osservato un aumento di espressione di diversi geni immuno-modulatori tra i quali il ligando di morte programmata PD-L1, il fattore di trascrizione nucleare NFkB, la citochina antinfiammatoria IL-10 e una diminuzione di espressione della citochina pro-infiammatoria IFNγ sia dopo co-coltura diretta che indiretta mentre, l'aumento di espressione di IDO, enzima chiave per la proliferazione della linea linfocitaria, e dei fattori di trascrizione STAT3 e p53 è stato osservato solo dopo co-coltura indiretta (Fig. 1).
L'ambiente infiammatorio induce nelle hDPSC un aumento di espressione di NFkB, delle citochine pro-infiammatorie IL-1β e TNFα (Fig. 2) che potrebbero essere responsabili dell'aumento della migrazione e chemiotassi dei macrofagi e, di IDO (Fig. 2), quale possibile induttore di apoptosi mediata da p53 come osservato nei macrofagi M1 (Fig. 1). Solo in seguito a co-coltura diretta, nelle hDPSCs abbiamo osservato un aumento di espressione della citochina pro-infiammatoria IFNγ e del ligando citotossico Fas-L (Fig. 2) a conferma del possibile ruolo immunomodulatorio delle cellule staminali.
Conclusioni. I macrofagi pro-infiammatori M1 sono indotti a morte sia per effetto dell'ambiente infiammatorio, che per azione diretta delle hDPSCs via FAS-L ed indiretta mediante p53. Le hDPSCs sono inoltre in grado di modulare l'azione dei macrofagi inducendo riduzione dell'espressione di IFNγ, aumento di IL-10 e attivazione di IDO sia per contatto diretto che per azione paracrina.





VEXAS: NUOVA CHIAVE DI LETTURA PER DILEMMI IRRISOLTI? DUE CASI CLINICI ESEMPLARI.

PO:18:302

Brandolino F.[1], Ferrari J.[2], Gallì A.[2], Malcovati L.[2], Montecucco C.[1], Monti S.[1]
[1]UOC di Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Ematologia e Oncologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La sindrome VEXAS (Vacuoles, E1-enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic), associata a mutazione somatica del gene UBA1 nei progenitori ematopoietici, è una nuova entità clinica da prendere in considerazione per la diagnosi di casi clinici di competenza ematologica e reumatologica di difficile gestione. Esponiamo il caso di due pazienti, seguiti presso la nostra SC, per cui è stata posta diagnosi a distanza di anni basandosi su clinica e genetica.

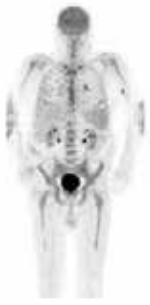
1) SM (uomo caucasico, nato nel 1943). Dal 2015 lesioni cutanee compatibili con vasculite leucocitoclasica, tumefazioni in sede cervicale posteriore, rialzo degli indici di flogosi e febbre (max 38,5 °C). Escluse cause infettive/neoplastiche. Successiva comparsa di anemia macrocitica (con necessità di trasfusioni) e piastrinopenia. Buona risposta alla terapia steroidea. In seguito alla valutazione midollare di settembre 2016 posta diagnosi di MDS-MLD (classificazione WHO 2016); presenza di vacuoli nei precursori mieloidi ed eritroidi. A PET-CT iperaccumulo di tracciante a livello midollare e linfonodale. Si poneva diagnosi di sd. autoinfiammatoria determinante deplezione midollare. Nel gennaio 2017 avvio di Anakinra con buona risposta, interrotto per reazione cutanea al farmaco. Nel marzo 2017 riscontro di MGUS IgG-lambda per cui si poneva diagnosi di sd. di Schnitzler. Nel maggio 2017 avvio di Canakinumab, senza beneficio. Il paziente è deceduto nel 2018 per citopenie ingravescenti e ictus emorragico.
2) EE (uomo caucasico, nato nel 1960). Dal 2017 episodi febbrili ogni 15 giorni (max 40 °C), lesioni cutanee compatibili con vasculite leucocitoclasica, edema periorbitario, irritazione congiuntivale con episodio di sclerite, artromialgie diffuse, rialzo degli indici di flogosi, progressivo calo dei valori di emoglobina (con necessità di trasfusioni) e neutropenia. Buona risposta a dosi medio-alte di prednisone (>12,5 mg/die). Escluse patologie infettive/eteroproduttive. Alla valutazione midollare presenza di vacuoli nei precursori mieloidi ed eritroidi con note di displasia, in assenza di criteri certi per diagnosi di MDS. A PET-CT captazione midollare diffusa come da flogosi cronica. Posta diagnosi di verosimile malattia autoinfiammatoria. Avviata terapia a base di colchicina e a seguire ciclosporina, senza beneficio. Paziente perso a follow-up per pandemia COVID19. Alla luce di rivalutazione genetica posta diagnosi di sd. VEXAS. Attualmente in cura presso altro centro dal 2021.

Su campioni di sangue congelato per valutazione genetica è stata eseguita ricerca per mutazione UBA1 nel 2021 presso la nostra Ematologia, con esito positivo.

1) SM (2016): mutazione somatica UBA1 c.T122C p.M41T con allele burden=74%.
2) EE (2018): mutazione somatica UBA1 c.A121G p.M41V con allele burden=32%; a nuovo prelievo nel 2022 allele burden=87,9%.

Risulta necessario rivalutare, anche a distanza di anni, la diagnosi di quei quadri clinici caratterizzati da impegno infiammatorio ed ematologico che risultano dubbi o irrisolti o con risposta inadeguata alla terapia, considerando la possibilità di sindrome VEXAS. La prognosi di questi pazienti infatti pare essere fortemente dipendente dalla durata di malattia.

Paziente SM. PET-CT del 2017 che mostra intenso segnale ipermetabolico a livello midollare localizzato allo sterno, scapole, ossa lunghe, rachide e bacino (SUVbw max 8.6 a livello del rachide).



Paziente EE. Chemosi congiuntivale con edema palpebrale.

LINFOMA T SOTTOCUTANEO DA ISTIOCITOSI MACROFAGICA COMPLICATA DA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA. PO:18:303

Occhipinti L., Pillon M., Cacioppo S., Guella S., Cabas N., Di Poi E., Sacco S., Quartuccio L., De Vita S.
ASUFC, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Clinica Reumatologica, Udine

Background. La panniculite istiocitica citofagica è istologicamente caratterizzata da una panniculite globulare e segmentale con una proliferazione di istiociti citofagici apparentemente benigni. In alcuni casi, la panniculite può progredire a linfoma T sottocutaneo (1% di tutti i linfomi a cellule T periferico) caratterizzato da una proliferazione maligna di linfociti T a livello dell'ipoderma sottocutaneo.
Caso clinico. A. M. è un paziente maschio di 30 aa affetto da panniculite istiocitica citofagica dal 2012. La malattia è esordita con febbre, cefalea, astenia, calo ponderale, adenopatie superficiali documentate alla TAC e cellulite al fianco destro. In seguito è stata riscontrata positività alla Leishmania su sangue midollare, possibile trigger della patologia. Giunto alla nostra attenzione a gennaio 2014 è stato rimesso in discussione il suo caso escludendo possibili cause infettive e neoplastiche. Dopo aver eseguito due biopsie cutanee e PET TC che ha evidenziato un'anomala concentrazione del radiofarmaco con SUV max 18.1 in corrispondenza del tessuto sottocutaneo al fianco destro, è stata formulata la diagnosi di panniculite istiocitica citofagica. Somministrati alti boli di steroide, è stata impostata terapia di fondo con ciclosporina e anakinra. La malattia è rimasta in buon controllo ad eccezione di lievi riattivazioni (2015, 2018, 2020) trattate con boli steroidei e successivo decalage. Nel 2022 il paziente ha presentato un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche caratterizzato da picchi febbrili giornalieri, anemia (Hb 9.8 g/dl), linfopenia (L 100), piastrinopenia (PLT 90.000), iperferritinemia (3617 ng/ml), ipertrigliceridemia (427 mg/dl) e comparsa di noduli sottocutanei diffusi soprattutto in regione dorsale. Il quadro è stato inizialmente interpretato come riacutizzazione di malattia complicata da sindrome da attivazione macrofagica (MAS). Sono stati eseguiti boli steroidei e raddoppiati i dosaggi di Anakinra a 200 mg/die e ciclosporina a 200 mg/die. Soltanto al raggiungimento del TDM della ciclosporina di efficacia terapeutica si è assistito ad un progressivo miglioramento sia clinico che laboratoristico. Durante la degenza è stata eseguita una PET-TC che ha rilevato una anomala concentrazione del radiofarmaco in corrispondenza di ispessimenti tissutali nel contesto di tessuti sottocutanei (SUV max 7.5) e di linfonodi (SUV max 3.1), confermando così l'attività metabolica della malattia. È stata quindi effettuata una biopsia cutanea il cui referto istologico ha dimostrato la progressione della malattia e la comparsa di "quadro compatibile con un linfoma sottocutaneo a cellule T simil-panniculitico" per la presenza, a livello dell'ipoderma, di proliferazione di cellule linfoidi T CD3+ atipiche, di grandi dimensioni, prevalentemente CD8 positive, disposte attorno ai lobuli adipocitari e di necrosi adipocitaria.
Conclusioni. La panniculite istiocitica citofagica è una patologia molto rara che, in una piccola percentuale, può progredire a linfoma maligno, che deve essere sempre escluso all'esordio della malattia e anche durante il follow-up in caso di recidive.

SINDROME VEXAS: AUTOINFIAMMAZIONE E MIELODISPLASIA SI INCONTRANO. DESCRIZIONE DI UN CASO

PO:18:304

Scali B.[1], Quarti Trevano F.[1], Bettini L.R.[2], Cazzaniga G.[2], L'Imperio V.[3], Pagni F.[3], Borin L.[4], Pozzi M.R.[5]
[1]Clinica Medica Università Milano Bicocca, Monza; [2]Genetica Medica Dip. Medicina e Chirurgia Università Milano Bicocca, Monza; [3]Anatomia Patologica ASST Monza Ospedale San Gerardo, Monza; [4]Ematologia ASST Monza Ospedale San Gerardo, Monza; [5]Reumatologia ASST Monza Ospedale San Gerardo, Monza

La sindrome VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) è stata recentemente descritta (1) La mutazione somatica missense (p.Met41Thr ,p.Met41Val, p.Met41Leu) del gene UBA 1 (forma principale dell'enzima E1 che inizia il processo di ubiquitilazione, situato su cromosoma X) ristretta ai precursori mieloidi, è stata associata a sindromi infiammatorie ad esordio in età adulta nel sesso maschile,con citopenie, displasia midollare, infiammazione neutrofilica di cute e polmoni, condrite, vasculite, elevazione di indici di fase acuta e presenza di caratteristici vacuoli nei precursori mielodi ed eritroidi. Le manifestazioni cliniche soddisfano talora i criteri diagnostici-classificativi per malattie infiammatorie (soprattutto policondrite ricorrente). Descriviamo il caso di un uomo di 78 anni, affetto da IRC stadio 3. Non etilismo. Manifestazione all'esordio 7 mesi prima della diagnosi, una cellulite orbitaria sin. associata ad attivazione infiammatoria ed anemia normocitica, trattata con terapia antibiotica con risoluzione. Dopo un mese anemia macrocitica, artrite delle caviglie, stato infiammatorio ed addensamenti polmonari bilaterali con insufficienza respiratoria rapidamente progressiva e necessità di IOT: non risposta a 5 linee di antibioticoterapia. Nel BAL nessun isolamento microbiologico, ma granulociti neutrofili. Diagnosi di Cryptogenic Organizing Pneumonia e rapida e completa risposta a steroide ad alta dose. Trombosi venosa superficiale gamba des. e transitoria piastrinopenia. Alla TC linfoadenopatie mediastiniche reattive. Dimissione a risoluzione degli addensamenti polmonari in terapia steroidea, sospesa dopo 4 mesi. Quasi immediata cellulite orbitaria des, confermata da RMN, apiressia,anemia macrocitica, attivazione infiammatoria marcata con iperferritinemia (2500 ng/ml) senza aumento di procalcitonina ed isolamenti colturali. Negativo il pannello autoanticorpale esteso, non deficit di B12 e folati, non emolisi. Alla PET-TC con FdG diffuso uptake a livello di scheletro e milza. Alla BOM: ipercellularità con aspetti di dismielopoiesi e dimostrazione di vacuoli nei precursori mieloidi ed eritroidi. In assenza di criteri per una definita malattia infiammatoria (parziali per policondrite ricorrente), viene effettuata ricerca di mutazione di UBA-1 su sangue midollare con identificazione di mutazione missense p.Met41Val. Le malattie sistemiche autoinfiammatorie sono caratterizzate da episodi ricorrenti di infiammazione sistemica, assenza di autoimmunità, possibile risoluzione spontanea degli episodi: la diagnosi deve essere considerata dopo almeno 6 mesi e il riscontro in 3 diverse occasioni di elevati indici infiammatori. È nota la complessa associazione bidirezionale tra mielodispalsia e condizioni infiammatorie ad esordio adulto, che può essere spiegata dal ruolo delle cellule mieloidi nella immunità innata. VEXAS definisce come una mutazione somatica di UBA1(cruciale per l'ubiquitilazione che regola processi cellulari essenziali) nei precursori mieloidi ne comporti proliferazione clonale ed attivazione della cascata infiammatoria, stabilendo un ponte tra sindromi mielodisplastiche e malattie autoinfiammatorie.

MODULAZIONE DEI MONOCITI NEI PROCESSI INFIAMMATORI CON IL CONTRIBUTO DELLE CELLULE STAMINALI DELLA POLPA DENTALE UMANA (HDPSC).

PO:18:305

Pignatti E. [1], **Maccaferri M.** [1], **Pisciotta A.** [1], **Di Tinco R.** [1], **Bertani G.** [1], **Bertoni L.** [1], **Croci S.** [2], **Bonacini M.** [2], **Carnevale G.** [1], **Salvarani C.** [1]

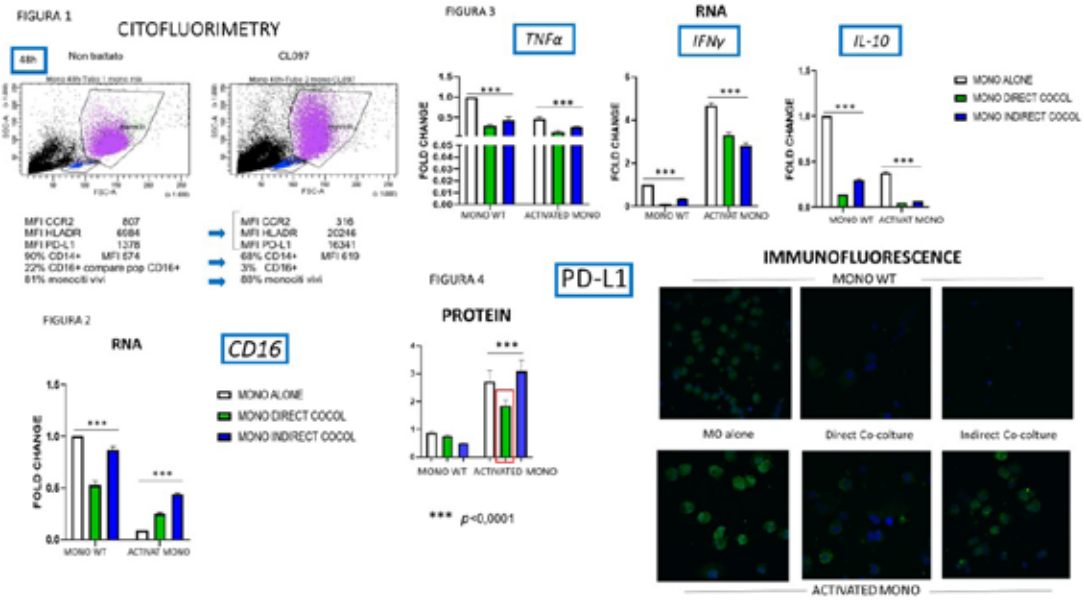
[1]Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico, e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Struttura Semplice di Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia

Scopo. Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie rare, ad esordio precoce, caratterizzate da un'aberrante risposta infiammatoria che porta all'attivazione cronica del sistema immunitario con infiammazione dei tessuti in individui geneticamente predisposti. Nelle patologie autoinfiammatorie sono i monociti-macrofagi ad essere responsabili di infiammazione e danno. In base all'espressione di specifici marcatori di superficie, CD14 e CD16, i monociti vengono suddivisi in tre sottogruppi: monociti classici, non classici ed intermedi. Queste sottopopolazioni entrano in gioco in fasi diverse dell'infiammazione e svolgono funzioni differenti, che vanno dall'attivazione della risposta immunitaria alla risoluzione della lesione. Tuttavia, un'eccessiva attivazione dei monociti può portare ad infiammazione cronica potenzialmente dannosa causando sindromi autoinfiammatorie e talvolta malattie autoimmuni. Lo scopo di questo studio è quello di comprendere i meccanismi alla base dell'azione monocitaria nella risoluzione dei processi infiammatori sfruttando le capacità immunomodulatorie ed antinfiammatorie delle cellule staminali della polpa dentale (hDPSC). Lo studio vuole anche determinare eventuali differenze nell'azione esercitata dalle hDPSC mediante il contatto diretto cellula-cellula e/o attraverso l'attività paracrina in grado di contribuire alla modulazione dell'infiammazione mediata dai monociti.

Materiali e Metodi. I monociti ottenuti da donatori sani sono stati attivati con CL097, un'imidazo-chinolina che funge da agonista del Toll-Like Receptor 7/8. I monociti attivati sono stati coltivati in presenza e assenza di hDPSC. Le azioni, diretta e paracrina, delle hDPSC sono state valutate in immunofluorescenza, real-time PCR, e western blot. L'espressione di CD14 e CD16 nei monociti è stata determinata mediante analisi citofluorimetica e di immunofluorescenza, e la suddivisione in sottogruppi verificata in real-time PCR.

Risultati. L'attivazione con CL097 non modifica in modo significativo la vitalità dei monociti (Fig. 1). Dopo co-coltura diretta e ancora di più, a seguito dell'azione paracrina delle hDPSC per 48 ore, si è osservato un aumento dell'espressione di CD16 ($p<0.0001$) (Fig. 2). Le cellule staminali hanno avuto effetto anche nella riduzione dell'espressione di alcune tra le principali citochine pro-infiammatorie quali TNFa, IFNγ e di IL-10 ($p<0.0001$) (Fig. 3); si ha invece un effetto diverso della co-coltura diretta ed indiretta delle hDPSCs sull'espressione di IL-6. L'espressione della proteina ACE2 nei monociti, confermata sia in real-time che in western blot, è ridotta e al contrario la proteina PD-L1, importante check point immunitario, è significativamente aumentata in seguito all'azione paracrina delle hDPSC ($p<0.0001$) (Fig. 4).

Conclusioni. Le hDPSC, tramite azione diretta e in misura maggiore paracrina, contribuiscono a ridurre l'ambiente infiammatorio causato dai monociti attivati. I risultati di questo studio saranno messi a confronto con i dati di uno studio successivo, condotto nelle medesime condizioni sperimentali, in cui però si utilizzeranno i monociti di pazienti affetti da patologie autoinfiammatorie.



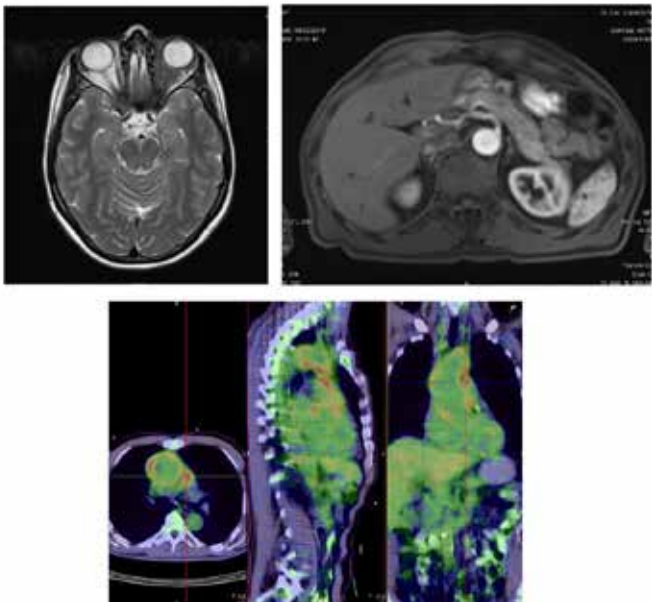
IgG4-RELATED DISEASE: CASE SERIES MONOCENTRICA ED EFFICACIA DI RITUXIMAB

PO:18:306

Cacioppo S., Del Frate G., Agarinis R., Pillon M., De Marchi G., Di Poi E., De Vita S., Quartuccio L.
Clinica reumatologica, ASUFC, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Background. La malattia correlata ad IgG4 (IgG4-RD) è una patologia fibro-infiammatoria su base autoimmune che si associa ad incremento sierico e/o tissutale di IgG4, epifenomeno della malattia. Dal punto di vista anatomo-patologico si caratterizza per un infiltrato linfoplasmocitico ricco in plasmacellule IgG4+, associato a fibrosi storiforme e a flebiti obliteranti. Può colpire qualsiasi organo, sotto forma di lesioni formanti masse. La terapia di prima linea è rappresentata dallo steroide; nelle forme refrattarie o recidivanti vengono utilizzati numerosi DMARDs, tra cui Rituximab (RTX) è il farmaco con le maggiori evidenze scientifiche.
Scopo del Lavoro. Descrivere una casistica monocentrica di pazienti affetti da malattia correlata ad IgG4 e le relative strategie terapeutiche
Risultati. La casistica si compone di 11 casi (3 donne e 8 uomini), con età media all'esordio di 57 anni. In 4/11 casi la diagnosi è stata posta entro il 1° anno dall'esordio; in 4/11 casi dopo 10 anni dall'esordio. Sei casi mostravano unaa singola localizzazione mentre 5 un interessamento multiorgano. In 2 casi la patologia ha esordito con tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, entrando in diagnosi differenziale con la Sindrome di Sjogren. In un caso a localizzazione endorbitaria e con dosaggio IgG4 sierico nella norma, la biopsia deponeva in prima ipotesi per linfoma MALT; la rivalutazione istologica ha permesso di porre la diagnosi corretta. In 8/11 casi le IgG4 sieriche erano elevate al basale (>135 mg/dl). Tutti i pazienti avevano una biopsia compatibile con IgG4-RD. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia d'induzione con steroide ad alte, con risposta iniziale in 10/11 casi. Tre pazienti hanno presentato una ricaduta durante il tapering dello steroide e 3 alla sospensione. RTX è stato utilizzato in 10/11 casi ed è risultato efficace in 8/10. Un paziente è risultato refrattario al RTX ed è stato effettuato trattamento con Ciclofosfamide seguito da Azatioprina. Un paziente è in remissione senza terapia mentre gli altri assumono terapia di mantenimento; tra questi 7 effettuano ritrattamenti periodici con RTX, un paziente assume Azatioprina, uno Micofenolato e uno Tacrolimus. Da segnalare lo sviluppo di ipogammaglobulinemia post-RTX in 2 pazienti, di cui una complicata da eventi infettivi severi.
Conclusioni. La casistica conferma la prevalenza della malattia nel sesso maschile e nei soggetti di età avanzata. Potendo colpire tutti gli organi, la sintomatologia varia da caso a caso. Le IgG4 sieriche non sempre risultano elevate mentre la biopsia si è dimostrata indispensabile e dirimente. Lo steroide si conferma farmaco di scelta per l'induzione ma vi è un'alta tendenza alla recidiva di malattia durante il decalage. RTX si è dimostrato efficacie nella maggior parte dei casi. La durata e lo schema di mantenimento con RTX vanno tuttavia individualizzati in base della risposta clinica.

Esempi imaging di alcuni pazienti della nostra casistica (dall'immagine in alto a sinistra, procedendo in senso orario)
- interessamento endo-orbitario;
- interessamento pancreatico con sovvertimento del parenchima pancreatico;
- aortite associata a ispessimenti tissutali/linfoadenopatie nel mediastino anteriore alla emergenza dei vasi epiaortici di destra, finestra aorto-polmonare ed a ridosso del tronco comune dell'arteria polmonare.



UN CASO DI MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO SENZA FEBBRE, TRATTATO CON CANAKINUMAB.

PO:18:307

Pagano M.G. [1], **Caminiti M.** [1], **Caminiti R.** [2]
[1]UOSD Reumatologia - GOM, Reggio Calabria; [2]Reumatologia Madonna dello Scoglio, Crotone

Scopo del Lavoro. La M. di Still a esordio nell'età adulta (AOSD) è una rara malattia infiammatoria sistemica. L'insorgenza della malattia è spesso segnalata tra i giovani adulti (16-35 anni). La prevalenza in Europa è compresa tra 0,1 e 0,4 casi ogni 100.000 persone. La sintomatologia è caratterizzata da febbre (60-100% dei casi, picchi a 39°C), rash cutaneo (evanescente di colore rosa salmone al tronco e agli arti prossimali) artralgia/artrite, faringodinia. Il ritardo della diagnosi è di circa 4 anni. La diagnosi è soprattutto clinica e necessita l'esclusione di altre malattie (infezioni, neoplasie, linfomi, vasculiti). I criteri classificativi utilizzati sono quelli di Yamaguchi. Si descrive il caso di un uomo di 32 anni, giunto alla nostra attenzione nel febbraio 2021, il quale presentava un quadro clinico caratterizzato da lesioni cutanee, artromialgie, faringodinia, in assenza di febbre. La particolarità del caso è proprio la m. di Still in assenza di febbre.

Materiali e Metodi. Paziente uomo di anni 32, con atromialgie, faringodinia, rash cutaneo. Test di laboratorio iniziali riportati come segue: Hb 10,4 g/Dl, MCV 60 fl, fibrinogeno 651 mg/dL, VES 48 mm/ora, PCR 100 mg/L, ALP 104 U/L, TSH 1 mU/L, Ab TG 25 UI/mL, Anticorpi ANA ed ENA negativi. Dopo 23 giorni, il 26 marzo 2021 le prove di laboratorio riportavano i seguenti valori Hb 9.7 gr/dl, MCV 60 fl, GB 18100 µL, neutrofili 82%, ferritina 1172 ng/mL VES 65 mm/ora, Procalcitonina 0,1 ng/mL, PCR 126 mg/L, Amiloide sierica A 23 ng/mL, marcatori negativi per HBV e HCV, ANA, ENA negativi. Ad aprile 2021, sulla base dei dati di laboratorio (leucocitosi neutrofila) rash cutaneo tipico artralgie, faringodinia, FR e ANA negativi, esclusione di infezioni e malattie neoplastiche, è stata posta diagnosi di M. di Still dell'adulto. A questo punto è stato stabilito il trattamento con canakinumab 4mg/Kg (2 fiale da 150 mg per via sottocutanea 1 volta ogni 4 settimane).

Risultati. Dopo tre mesi, il paziente ha effettuato gli esami di laboratorio di follow up. I risultati hanno mostrato un innegabile miglioramento, come di seguito dettagliato: Hb 11 g/dL, GB4820/µL, ferritina 259 ng/mL, Fibrinogeno 186 mg/dL. Cinque mesi dopo, a dicembre 2021, il paziente è giunto con risoluzione dei sintomi clinici. Inoltre, gli esami di laboratorio hanno mostrato un evidente miglioramento PCR 3 mg/dl, Ratest 10 UI/ml, GB 4720/µL, Hb 10,6 g/dL, VES 4 mm/ora, Fibrinogeno 216 mg/dL.

Conclusioni. Canakinumab si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento della malattia di Still, è un anticorpo monoclonale completamente umano anti-IL-1β umano ad alta affinità che neutralizza l'IL-1β e consente l'inibizione della cascata infiammatoria nelle malattie autoimmuni. Il nostro paziente è venuto alla nostra attenzione con lesioni cutanee, artromialgia e faringodinia, in assenza di febbre. Dopo la diagnosi di Malattia di Still ed è stato stabilito il trattamento con canakinumab 4 mg/kg (2 fiale per via sottocutanea 1 volta ogni 4 settimane), con un progressivo miglioramento degli esami di laboratorio e la scomparsa di sintomi clinici. Ad aprile 2022 il paziente, in perfette condizioni di salute, presenta una completa remissione del quadro clinico.

PO:19:308 – PO:19:323 SESSIONE POSTER 19

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

OSTEOPOROSIS MANAGEMENT AND TREATMENT ACCORDING TO DISEASE SEVERITY: APPROPRIATENESS OF REFERRAL TO A THIRD LEVEL CENTER IN THE FIRST THREE YEARS OF APPLICATION OF AN INTEGRATED DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC CARE PATHWAY BETWEEN HOSPITALS AND TERRITORY.

PO:19:308

Grignaschi S.[1], Franchi G.[1], Bellis E.[2], Milanesi M.[1], Caffetti M.C.[3], Giuffrè G.[4], Montecucco C.[1], Bogliolo L.[1]
[1]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino; [3]ASST Pavia, Voghera; [4]ATS Pavia

Aim. Osteoporosis (OP) and fragility fractures (FF) represent a complex disease continuum characterized by, to date, inadequate management. Less than 20% of Italians with femoral FF receive appropriate treatment resulting in institutionalization, disability, and mortality (1). In order to improve the management of patients with bone fragility, a multidisciplinary team in the Pavia area created a diagnostic and therapeutic care pathway (PDTA) based on the Fracture Liaison Service (FLS) model and AIFA Note 79. According to the PDTA, the most severe and complex patients are referred to a Bone Specialist (BS) in a second/third level outpatient clinic (2).
We evaluated the appropriateness of referral to our third-level outpatient clinic in the first three years of PDTA implementation (Feb. 1st, 2019 - Jan. 31st, 2022).
Materials and Methods. We retrospectively evaluated first visits to our outpatient clinic and considered them appropriate, according to the PDTA severity criteria, in the presence of:

1. Three or more FFs, re-fractures undergoing OP therapy, T-score ≤ -4, chronic steroid therapy plus one FF;
2. Need for second-line therapy according to AIFA Note 79 due to inefficacy, intolerance or side effects;
3. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) disease, undergoing solid organ transplantation (TOS) or hormone blockade therapy for breast or prostate cancer.

We report that since 2020, BS assessment has become an integral part of the PDTRA of our hospital's Breast Unit (BU).
Results. There were 307 first visits, of which 90% were women with mean age 62.6 years (SD 12.7). Appropriateness of referral was 81%, and 40 patients (13%) had more than one severity criterion (Table).
65% of patients were prescribed II-line therapies: 12% Teriparatide, 38% Denosumab, 15% Zoledronate ev. The remaining 107 were set oral bisphosphonate therapies (21%), vitamin D supplementation (11%) or nothing (3%).
Most patients were referred by oncologists (39%), followed by GPs (16%), rheumatologists and physiatrists (10% both). Since the implementation of the BU PDTRA, referrals by oncology specialists have increased significantly each year (3 vs 10 vs 107 referrals in the years 2019-2020-2021, $p < 0.05$). In contrast, during the pandemic period, referrals from GPs decreased significantly (26 vs 7 in years 2019-2020, $p < 0.05$) (Figure).
Conclusions. In the first 3 years after PDTA implementation, we observed 81% satisfactory referral appropriateness, and two hundred patients (65%) received II-line therapy. The application of a shared PDTA helps to improve collaboration between specialists and the territory and reduce inappropriate referrals by optimizing resources and therapies.

REFERENCES

1. Fragility Fractures in Italy. Burden, management and opportunities: EU6 Summary Final report, 2018-06-26. http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Materila/Press-Releases/Broken-Bones-Broken-Lives-Press-release-ITALY.pdf
2. Caffetti C, et al. Multidisciplinary model for hospital-territory integrated management of patient with bone fragility: primary and secondary prevention of fractures according to severity and complexity. Reumatismo. 2020; 72(2), 75-85.

		Mean (SD)	Total 307 (%)
Days to first visit		50,8 (41,8)	
Age (years)		62,6 (12,7)	
Sex F			277 (90)
Appropriateness			248 (81)
	≥ 3 fragility fractures		13 (4)
	Re-fracture under OP treatment		6 (2)
	T-score ≤ -4		10 (3)
	Chronic steroid usage & FF		5 (2)
	Hormone blocking therapy		143 (47)
	I line treatment controindications		16 (5)
	HIV		0 (0)
	Solid organ transplantation		16 (5)
	≥ 2 criteria		40 (13)
Appropriateness of exams (I level Blood Chem. And X-Rays)			159 (52)
	I level Blood Chemistry		252 (82)
	II level Blood Chemistry		71 (23)
	Column X-Rays		173 (56)

Table. Cohort characteristics and PDTA criteria fulfillment.

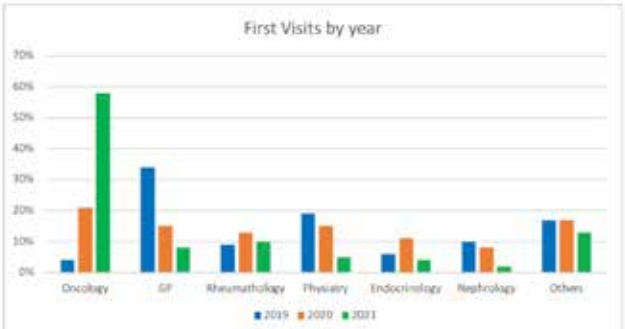


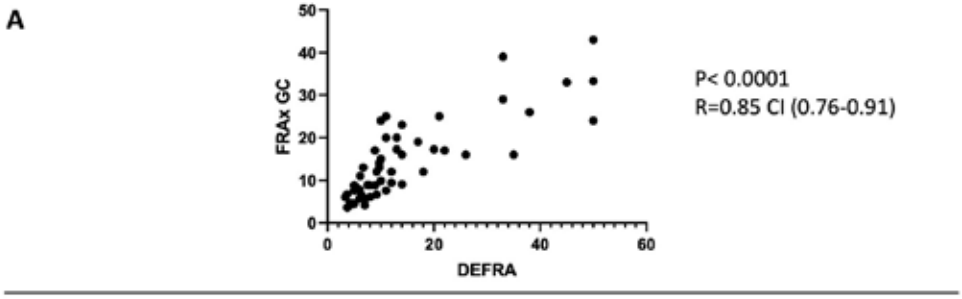
Figure. Sending specialists in years. * indicates a statistically significant difference from the previous year ($p < 0.05$).

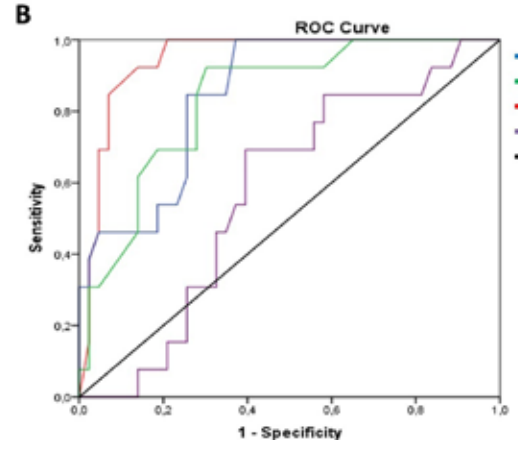
LUPUS E OSTEOPOROSI: APPLICAZIONE E CONFRONTO DI QUATTRO ALGORITMI DI PREDIZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURE DA FRAGILITÀ

PO:19:309

Olivieri G., Ceccarelli F., Orefice V., Natalucci F., Picciariello L., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. L'osteoporosi (OP) e le fratture da fragilità (FF) sono comorbidità note nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare (1) la prevalenza di tali condizioni in una coorte di pazienti con LES, (2) i fattori di rischio associati alle FF e (3) confrontare l'accuratezza prognostica di quattro diversi algoritmi di valutazione del rischio di FF per identificarne il più performante e contribuire a determinarne l'utilità in questa specifica popolazione di pazienti.
Materiali e Metodi. In questo studio trasversale sono state arruolate donne adulte affette da LES, che avevano eseguito, nei tre mesi precedenti all'ultima visita, una valutazione della densità minerale ossea mediante dual-energy X-ray absorptiometry. Sono stati registrati dati epidemiologici, antropometrici, clinici e informazioni relative alle precedenti linee terapeutiche. La presenza di FF è stata valutata mediante l'esecuzione di metodiche di radiologia convenzionale. Il rischio a 10 anni di fratture osteoporotiche maggiori è stato stimato mediante l'utilizzo di quattro algoritmi differenti: DeFRA, FRAX [corretto per il dosaggio di glucocorticoidi (GC), GARVAN E QFRACTURE. Il confronto di questi strumenti di calcolo è stato stimato mediante l'analisi delle curve ROC.
Risultati. Sono state arruolate 86 pazienti affette da LES [età mediana 56 anni (IQR 12,1), età mediana alla diagnosi 34 anni (IQR 17,2); durata mediana di malattia 227 mesi (IQR 228), valore di SDI 1 (IQR 2). Il valore mediano di T-score registrato a livello femore e lombare è stato rispettivamente -1,6 (IQR 0,9) e -1,7 (IQR 1,1). Trentatre pazienti (38,4%) presentavano un quadro di OP, complicata dalla presenza di FF in 13 pazienti (15,1%). Il 61,9% delle pazienti con età >60 anni presentava un quadro di OP; tuttavia, tale comorbidità si riscontrava anche nel 40% delle pazienti più giovani (età 25-39 anni). Come atteso i pazienti con FF presentavano valori di T-score significativamente più bassi rispetto ai pazienti senza FF [femore -2 vs -1.5 (p=0.001); colonna lombare -2,5 vs -1,6 (p=0.004). All'analisi univariata la presenza di FF si associava a piastrinopenia (p=0.01), anemia emolitica (p=0.0001) e all'utilizzo di ciclosporina A (p=0.002), ciclofosfamide (p=0.006) e rituximab (p=0.001).
I valori mediani dei 4 algoritmi di calcolo erano i seguenti: DeFRA 9,85 (IQR 8,6); FRAX GC 8,8 (IQR 11,7); GARVAN 12 (IQR 8,2); QFRACUTURE 4.1 (IQR 5,8). Si evidenziava una correlazione significativa (p <0.0001) fra tutti gli strumenti valutati; in particolare, la correlazione migliore è stata registrata tra il FRAX GC e il DeFRA (r=0,85, figura 1A). Confrontando la AUC delle curve ROC dei quattro algoritmi di rischio di FF, il migliore strumento di calcolo è risultato il DeFRA [AUC 0.94, p<0.0001, CI (0.88-1), figura 1B.
Conclusioni. Il nostro studio mostra che l'OP è una comorbidità frequente nel LES anche nelle pazienti in premenopausa. Le FF sembrano essere più frequenti nei pazienti con citopenie. Il confronto fra i quattro algoritmi utilizzati dimostra una migliore accuratezza per il DeFra suggerendone l'applicazione nelle pazienti con LES.





	AUC	CI
FRAXGC	0,84	0,74-0,95
GARVAN	0,83	0,71-0,94
DeFRA	0,94	0,88-1,0
QFRACTURE	0,57	0,41-0,73

L'IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID 19 SULLA PERSISTENZA IN TERAPIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI IN TRATTAMENTO CON DENOSUMAB: ANALISI RETROSPETTIVA MONOCENTRICA SU 347 PAZIENTI.

PO:19:310

Crotti C.[1], Orsini F.[2], Di Taranto R.[2], Zucchi F.[1], Caporali R.[2], Varenna M.[1]
[1]Divisione di Reumatologia, ASST-Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità- Università di Milano

Scopo del Lavoro. La pandemia da COVID-19 ha temporaneamente cambiato il modo di erogare prestazioni ambulatoriali, poichè durante la I ondata sono state sospese tutte le visite in presenza, e poichè, nelle ondate successive, si è cercato di limitare l'accesso alle strutture ospedaliere ai pazienti anziani e ai più fragili. Tra i farmaci a disposizione per il trattamento dell'osteoporosi alcuni sono soggetti a piano terapeutico. Denosumab (DMAB) è un farmaco di provata efficacia nel trattamento dell'osteoporosi; tuttavia, la sua sospensione va gestita con attenzione per via del possibile effetto rebound, ovvero un rapidissimo e significativo aumento di incidenza di fratture da fragilità.
Lo scopo dello studio è valutare l'aderenza al trattamento con Denosumab in corso di pandemia da COVID-19, indagando eventuali possibili fratture in caso di sospensione della terapia dovuta alla mancata erogazione del piano terapeutico.
Materiali e Metodi. Abbiamo retrospettivamente valutato i pazienti affetti da osteoporosi, in trattamento con DMAB, tra 12/2019 e 5/2022, identificando coloro che hanno sospeso il trattamento in ragione dell'impossibilità di accedere alla visita ambulatoriale, nonostante le deroghe AIFA alla prosecuzione della terapia. Abbiamo ricontattato telefonicamente i pazienti persi al follow up per conoscere se la terapia fosse proseguita presso un altro Centro o interrotta definitivamente e abbiamo esplorato eventuali eventi fratturativi in coloro che avevano sospeso la terapia.
Risultati. Dei 584 pazienti seguiti c/o il nostro Centro, sono stati finora analizzati i dati di 347 pazienti: donne 331 (94.5%), età media±DS 75.4±10.1 anni, durata media della terapia con DMAB 41±19.4 mesi. Di questi, 255 (73.5%) pazienti hanno proseguito la terapia con DMAB durante la pandemia. 92 (26.1%) pazienti non hanno effettuato valutazione ambulatoriale nell'intervallo di tempo analizzato per ottenere il rinnovo della terapia con DMAB, per diverse ragioni: 30 (32.6%) pazienti sono stati persi al follow-up, 8 (8.7%) hanno proseguito la terapia con DMAB su prescrizione MMG, in base a deroga AIFA, 11 (12%) non ha proseguito per timori connessi alla situazione sanitaria, 11 (12%) pazienti sono deceduti, 16 (17.4%) pazienti sono passati ad altra terapia e 16 (17,4%) sono stati presi in carico c/o altro Centro. Gli 11 pazienti che hanno sospeso la terapia con DMAB hanno avuto 6 fratture, di cui 2 femorali, 3 vertebrali e 1 frattura costale.
Conclusioni. L'emergenza sanitaria connessa alla pandemia da Covid-19 e le problematiche emerse nella gestione della prescrizione di DMAB ci hanno consentito di confermare che la sospensione di DMAB comporta un aumentato rischio di frattura se non viene adeguatamente gestita al fine di mantenere soppresso il turnover scheletrico.

LA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY): UN APPROCCIO INNOVATIVO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DELL'OSSO IN DONNE AFFETTE DA OSTEOARTROSI AL RACHIDE

PO:19:311

Giglio E., Mondillo C., Manzana G., Al Refaie A., De Vita M., Tomai Pitinca M.D., Caffarelli C., Gonnelli S.
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del Lavoro. La densità minerale ossea (BMD) misurata mediante dual energy X-ray absorptiometry (DXA) rappresenta il gold standard per la diagnosi di osteoporosi. È noto che la presenza di osteoartrosi determina una sovrastima della BMD a livello del rachide lombare determinando una limitazione nell'utilizzo della DXA in questa categoria di pazienti. Recentemente è stato introdotto e clinicamente validato un nuovo approccio ecografico per la diagnosi di osteoporosi, definito Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS). Questa nuova metodica, essendo in grado di eliminare gli artefatti (osteofiti, calcificazioni ecc.) legati all'artrosi, potrebbe rappresentare una valida alternativa per la valutazione dello stato osseo.
Questo studio ha l'obiettivo di valutare se l'uso della tecnica REMS può migliorare l'identificazione dell'osteoporosi nei soggetti con osteoartrosi a carico del rachide lombare.
Materiali e Metodi. In una coorte di 110 donne in postmenopausa (63.2±11.3 anni) affette da osteoartrosi della colonna lombare è stata valutata la BMD a livello del rachide lombare, del collo del femore e del femore totale mediante metodica DXA; inoltre in tutte le donne arruolate è stata eseguita una valutazione ecografica degli stessi siti anatomici mediante tecnica REMS. La presenza e la gravità dell'artrosi è stata valutata mediante radiografia secondo la classificazione di Kellgren e Lawrence.
Risultati. I valori medi di BMD a livello del rachide lombare, espressi come T-score, ottenuti mediante metodica REMS sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti mediante metodica DXA ($p<0.01$). Analogamente, ma con livelli di significatività minore ($p<0.05$), i valori medi di T-score ottenuti mediante REMS a livello di tutte le sotto-regioni femorali risultavano significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti mediante tecnica DXA.
Inoltre, la percentuale di donne classificate come "osteoporotiche" in base ai valori di T-score ottenuti con la REMS risultava maggiore rispetto alla percentuale di quelle riscontrate mediante DXA (35.1% vs 9.3%,rispettivamente). Al contrario, la percentuale di donne classificate come osteopeniche o normali mediante DXA era maggiore rispetto a quelle identificate mediante REMS (67.4% e 23.3% vs 60.4% e 4.5%, rispettivamente).
Conclusioni. Il nostro studio conferma come l'osteoartrosi del rachide lombare, una patologia frequente nelle donne in post-menopausa, influenza i risultati della BMD del rachide, determinando una sovrastima della stessa. La metodica REMS essendo in grado di escludere i più comuni artefatti a livello del rachide lombare potrebbe rappresentare un utile approccio diagnostico per una corretta valutazione dello stato osseo nelle pazienti affette da osteartrosi.

OSTEOPOROSI TRANSITORIA DELL'ANCA: CARATTERISTICHE INSOLITE DELL'IMAGING E POSSIBILI NUOVE FRONTIERE TERAPEUTICHE.

PO:19:312

Biglia A. [1], Maggiore F. [1], Bogliolo L. [1], Cavagna L. [1], Montecucco C. [1], Sammarchi L. [2]
[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Radiologia e Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Descrizione di un caso di Osteoporosi transitoria dell'anca (TOH), esordita con edema del muscolo otturatore interno e responsiva a terapia con Iloprost.
Materiali e Metodi. Maschio, 48 anni, anamnesi muta. Insorgenza subdola di coxalgia destra con limitazione funzionale. Parziale regressione del dolore con FANS. Non alterazioni radiografiche di rilievo. Alla Risonanza magnetica (MRI) del bacino, evidenza di importante edema del muscolo otturatore interno, versamento articolare e modesto edema osseo della testa del femore. Ad esami PCR 1,09 mg/dL, VES 30 mm/h, autoimmunità tutta negativa, HLA-B27 assente, LAC positivo, screening trombofilico negativo. Per escludere artropatia infiammatoria, effettuata artrocentesi in articolazione coxofemorale; liquido sinoviale ricco di emazie, ma assenza di leucociti. Negativi gli esami colturali. Dopo 5 settimane, veniva ripetuto Rx bacino, che stavolta mostrava osteopenia focale di testa e collo del femore destro. Posta quindi diagnosi di TOH, consigliato arto in scarico e avviato trattamento con Neridronato ev e magnetoterapia. Dopo 12 settimane, nessun miglioramento clinico e la MRI di controllo mostrava un peggioramento dell'edema osseo nonché la comparsa di iniziale necrosi avascolare della testa del femore (AVN). Venivano quindi effettuate, off label, 5 infusioni di Iloprost ev. Inoltre, dopo aver riconfermato la positività del LAC, veniva posta diagnosi di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e prescritta terapia anticoagulante.
Risultati. Miglioramento della coxalgia già dopo la 4° infusione di Iloprost; seguivano una lenta e graduale ripresa del carico e della mobilizzazione dell'arto inferiore. La MRI di controllo a 4 mesi ha mostrato la quasi scomparsa delle alterazioni algodistrofiche; ancora visibile, in esiti, la piccola lamella di osteonecrosi.
Conclusioni. La TOH, inizialmente descritta in donne gravide o nel post-partum, si è visto essere presente anche tra maschi di mezza età. Tra i fattori di rischio ricordiamo traumi, fumo, alcol, corticosteroidi ad alte dosi e il danno ischemico. Spesso si autolimita, ma a volte l'edema osseo può progredire causando fenomeni compressivi, con AVN. La radiografia è spesso negativa nelle fasi iniziali, ma può successivamente mostrare osteopenia focale. La MRI rappresenta invece il gold standard, poiché può evidenziare edema osseo già 48 ore dopo l'esordio dei sintomi. Solitamente, è presente un contestuale versamento articolare e può essere presente un edema dei tessuti molli circostanti. Nel nostro caso l'esordio è stato caratterizzato dalla presenza di un edema del muscolo otturatore interno, fino ad ora non descritto in letteratura; peraltro, l'associazione di sinovite coxo-femorale e edema del muscolo otturatore è presente nella piomiosite infettiva, più tipica dell'età infantile. Il meccanismo che è alla base di questi reperti muscolari non è chiaro, ma si ipotizza essere un danno microangiopatico. Questo, unito al riscontro di LAC positivo, sono stati i motivi per cui è stato somministrato Iloprost. Dai pochi studi presenti in letteratura, tale farmaco sembrerebbe essere promettente sia nei pazienti con TOH che con AVN.

RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY (REMS) AND DUAL-ENERGY X-RAYS ABSORPTIOMETRY FOR THE EVALUATION OF BONE MINERAL DENSITY IN A PERITONEAL DIALYSIS SETTING

PO:19:313

Fassio A.[1], Andreola S.[2], Gatti D.[1], Bianco B.[2], Gatti M.[1], Gambaro G.[2], Rossini M.[1], Viapiana O.[1], Negrelli R.[3], Adami G.[1]
[1]UOC Reumatologia, Verona; [2]UOC Nefrologia, Verona; [3]UOC Radiologia, Verona

Background. Radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) is a novel ultrasound-based technique that has shown good reliability in the assessment of bone mineral density (BMD).
Purpose. The aim of this study was to compare the performance of the REMS BMD assessment with dual-energy X-rays absorptiometry (DXA) in a cohort of patients affected by end-stage renal disease undergoing peritoneal dialysis (PD).
Methods. Consecutive patients referring to the PD clinic of our hospital were enrolled. Lumbar spine and proximal femur REMS scans were performed, and lumbar spine (anteroposterior and laterolateral) and proximal femur DXA scans were performed as well. Clinical data were extracted from medical records. The risk assessment outputs of two fracture risk algorithms (FRAX® and DeFRA®), calculated upon the worst BMD obtained from either technique were compared as well. Analysis of variance (ANOVA) with post hoc analysis (Bonferroni) and a two-sided Student's t-test were used to estimate the absolute differences between groups.
Written informed consent was obtained from all participants included (protocol 1483 CESC).

Results. 41 total patients were enrolled (21 females, 29 males), median age [IQR 62 [52-73. Median BMI 25 kg/m^2 [22-27.8 Median duration of the PD: 10 months [3-24. 15% subjects showed vertebral fractures ad vertebral fracture analysis, with a total of 15 fractures in the overall cohort.
No significant differences were documented between the BMD T-scores measured through DXA or REMS at the proximal femur. At the lumbar spine, the DXA laterolateral T-score was not significantly different from that of REMS, while the DXA anteroposterior T-score was significantly higher than both the anteroposterior DXA and the REMS measurements (Figure 1; panel a, b). When either DXA or REMS was adopted, no significant difference in the fracture risk estimate was found for both algorithms (figure 1; panel c, d).
Conclusions. Our data showed a good agreement, in a real-life PD setting, between the DXA and REMS-derived BMDs and in the consequent fracture risk assessment obtained with the FRAX® or DeFRA® tools.

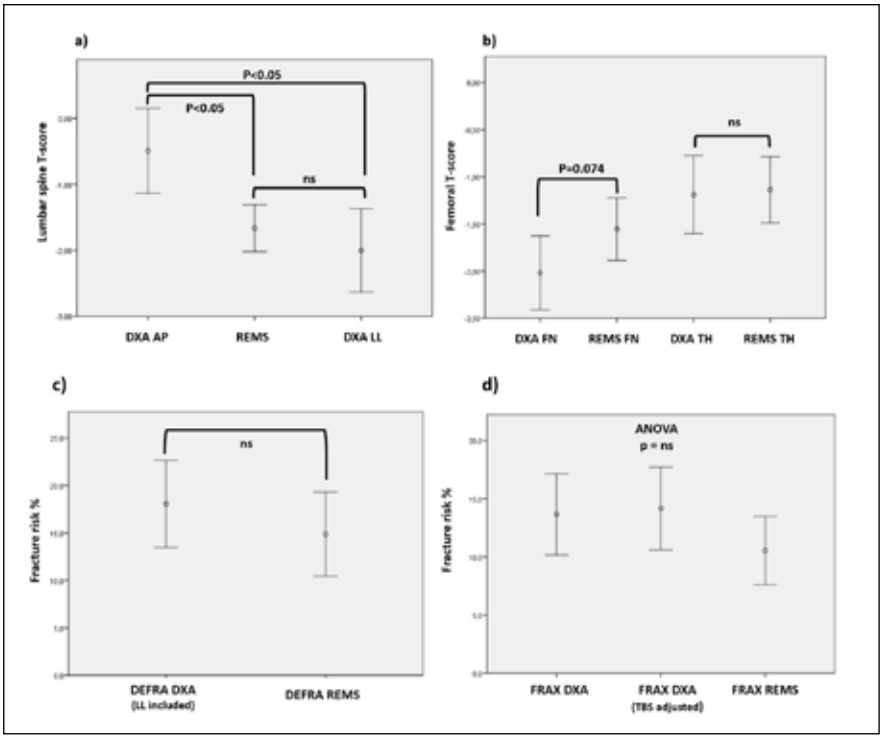


Figure 1 - Comparison of the mean T-scores (error bars represent 95%CI) measured with DXA and REMS at the lumbar spine (panel A), and at the femur (panel B). Comparison between the DeFRA® DXA and REMS-derived outputs (panel C) and FRAX® DXA and REMS-derived outputs (panel D) raw and after correction for TBS. DeFRA, FRAX-derived risk assessment tool; FRAX, Fracture Risk Assessment tool; AP, anteroposterior; LL, laterolateral; TH, total hip; FN, femoral neck; TBS, trabecular bone score. AP, anteroposterior; LL, latero-lateral; TH, total hip; FN, femoral neck; 95%CI, 95% confidence interval.

RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) COME NUOVA ALTERNATIVA PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

PO:19:314

Pisani P. [1], **Lombardi F.A.** [1], **Natale A.** [2], **Conversano F.** [1], **Antelmi L.** [2], **Muratore M.** [3], **Casciaro S.** [1]
[1]*Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica Lecce;* [2]*Dipartimento Ricerca e Sviluppo, Echolight SpA, Lecce;* [3]*Ospedale Vito Fazzi, ASL-LE, UOC di Reumatologia, Lecce*

Introduzione. La perdita di densità minerale ossea (BMD) è una delle principali complicanze della menopausa e questa perdita è strettamente associata alla massa grassa (FM). La relazione tra FM, distribuzione del grasso (FD) e BMD nelle donne in post-menopausa, tuttavia, rimane ancora incompleta.1 Gli studi di letteratura sono controversi, alcuni suggeriscono che la massa magra (LM) e la FM contribuiscano allo stesso modo all'aumento della massa ossea nelle donne in post-menopausa2, altri suggeriscono che la FM mostra un impatto benefico sull'aumento di BMD rispetto alla LM3, altri riportano l'esatto opposto4. Di conseguenza un'accurata valutazione della composizione corporea risulta fondamentale anche nella prevenzione dell'osteoporosi.
Scopo del Lavoro. Lo scopo del presente studio è determinare l'accuratezza della tecnologia Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) nella valutazione della composizione corporea nelle donne in post-menopausa, rispetto all'analisi effettuata mediante Bioimpedenziometria convenzionale (BIA).
Materiali e Metodi. Un gruppo di 131 donne in post-menopausa con età superiore a 60 anni, è stato sottoposto a valutazione della composizione corporea mediante scansione REMS transaddominale e BIA. La percentuale di grasso corporeo (BFP) e il metabolismo basale (BMR) sono stati misurati in tutti i soggetti presi in esame.
Risultati. Le caratteristiche antropometriche per i pazienti analizzati sono riportati in tabella I. Utilizzando BIA, il valore mediano di BFP era del 40.3% (intervallo interquartile IQR: dal 35.3% al 45.0%), che era simile al valore ottenuto da REMS, pari al 40.8% (IQR: dal 36.5% al 45.6%), con un p=0.6. Analogamente, il BMR mediano misurato con BIA era 1318.0 kcal/giorno (IQR: dal 1254.5 al 1390.5 kcal/giorno), simile ai risultati ottenuti con REMS, per il quale il BMR mediano era 1307.0 kcal/giorno (IQR: dal 1255.0 al 1397.5 kcal/giorno), con p=0.7. Inoltre, la concordanza diagnostica tra le due tecnologie è stata valutata calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson per i due parametri presi in esame (BFP e BMR), che è risultato r=0.95 (p<0.0001) e r=0.97 (p<0.0001), rispettivamente per BFP e BMR.

Caratteristiche	Media ± SD
Età (anni)	68.41±5.6
Peso (kg)	65.18±10.6
Altezza (cm)	155.86±6.7
Body Mass Index (kg/m^2)	20.91±3.3

Conclusioni. La tecnologia REMS ha dimostrato di essere in grado di fornire un'accurata valutazione della composizione corporea, al pari della BIA convenzionale. Pertanto, tale metodo può essere utilizzato nella routine clinica come alternativa alla tecnica convenzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Fan J, et al. Associations of Fat Mass and Fat Distribution With Bone Mineral Density in Non-Obese Postmenopausal Chinese Women Over 60 Years Old. Frontiers in Endocrinology. 2022; vol. 13.
2. Ho-Pham LT, et al. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: A study in postmenopausal women. BMC Musculoskelet. Disord. 2010; 11: 59.
3. Namwongprom S, et al. Effect of fat mass and lean mass on bone mineral density in postmenopausal and perimenopausal Thai women. Int. J. Womens. Health. 2013; 5: 87-92.
4. Kim JH, et al. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. Osteoporos. Int. 2012; 23: 2009-2016.

VALUTAZIONE E PREVENZIONE DELL'IPOVITAMINOSI D IN UNA POPOLAZIONE CARCERARIA

PO:19:315

Pistone G. [1], Santangelo M.G. [2], Di Grigoli A. [2]
A.R.N.A.S Civico e Benfratelli, Palermo; [1]Responsabile U.O.S Reumatologia; [2]U.O.S.D Medicina Penitenziaria

Scopo del Lavoro. Valutazione dosaggio vitamina D nei pz in regime carcerario, afferenti presso Medicina Penitenziaria (MP), indipendentemente dall'età anagrafica, e con anamnesi negativa per malattie osteo-metaboliche, ed endocrinologiche.
Materiali e Metodi. A 64 pazienti, 55 uomini, 9 donne (non in menopausa), afferenti, in ordine temporale, alla M P, è stato eseguito il dosaggio della vit D. L'età media 53 anni (67-27). I pz hanno effettuato prelievo ematico, e somministrato un questionario di auto compilazione (Fig. 1), atto a valutare i tempi di esposizione ai raggi solari sufficienti all'attivazione del processo di produzione del precursore della vit D, e l'eventuale storia di fratture spontanee. Le società scientifiche SIOMMMS, ES, e AGS, definiscono ottimali i livelli sierici di vit D maggiori o uguali a 30 ng/ml, ritenendo valori inferiori, condizione di carenza/insufficienza (Tabella I).
Risultati. Il 99,9%, dei pz, secondo tutte le linee guida (Tabella I) è risultato nella condizione di grave carenza di vit D, valori inferiori a 12 ng/L (Fig. 3). L'elaborazione del questionario autosomministrato (Fig. 1) ha evidenziato che il 90% dei pz non ha una adeguata esposizione al sole (Fig. 2), nei tempi e nei modi (Fig. 4).
Conclusioni. il 90% del fabbisogno della Vit D, si ottiene per la sintesi a livello cutaneo, grazie all'esposizione solare. Nell'impossibilità di eseguire una dose" di esposizione solare sicura e al tempo stesso sufficiente (esposizione al sole di 15 minuti, tre volte alla settimana, braccia, testa e collo scoperti fig. 4), dato il numero di variabili in gioco, orario di esposizione, colore della pelle, superficie esposta, stagione, caratteristiche degli istituti penitenziari, si consiglia la supplementazione con vitamina D per os (Tabella II).
Visto il nostro particolare riscontro, di ipovitaminosi D in pz in regime carcerario, si comunicheranno tali riscontri al Garante nazionale dei Detenuti (per la tutela del diritto alla salute del detenuto), al fine di poter somministrare, livelli adeguati di colecalciferolo.
L'originalità del nostro studio, è stata quella di valutare il dosaggio della vit D in pz anche giovani e in regime carcerario. Riscontrando una grave carenza di vit D. La letteratura scientifica non aveva preso in considerazione, finora tale popolazione.

Figura 4: tempi di adeguata esposizione al sole

Tabella 2 - Dose giornaliera raccomandata (DGR) e dosi consigliate per la supplementazione di vitamina D, in base ai livelli sierici rilevati, secondo le società scientifiche e istituti internazionali

nmol/L	ng/mL	SIOMMS Dose terapeutica[1] - dose di mantenimento[2]	ES Dose terapeutica[1] dose - di mantenimento[2]	NAM-NIH DGR	AGS DGR[9]	SACN-PHE DGR[4]	NOS Dose terapeutica[5] dose di mantenimento
<25	<10	600.000[6] UI -2.000 UI	400.000 UI- 1.500-2.000 UI[7,8]	600 UI[9]	4.000 UI[10]	-	300.000 UI -800-2.000 UI
25-50	10-20	400.000[6] UI -1.000 UI	400.000 UI- 1.500-2.000 UI[7,8]	600 UI[9]	4.000 UI[10]	400 UI[11]	NP-400 UI[12]
50-75	20-30	100.000[6] UI -800 UI	NP-1.500-2.000 UI[7,13,14]	600 UI[9]	4.000 UI[10]	400 UI[11]	NP-400 UI[12]
75-125	30-50	NP/800 UI[15]	NP-1.500-2.000 UI[13,14]	600 UI[9]	4.000 UI[10]	400 UI[11]	NP-400 UI[12]
125-250	50-100	-	NP-1.500-2.000 UI[13,14]	-	-	-	-
>250	>100	-	-	-	-	-	-

AGS (American Getriatrics Society), USA; ES (Endocrine Society), USA; NAM (National Academy of Medicine (precedentemente denominata "Institute of Medicine", IOM), USA; NIH (National Institute of Health), USA; NOS (National Osteoporosis Society), UK; NP (Non prevista); PHE (Public Health England), UK; SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro); UI (Unità Internazionali).

CONFRONTO DEGLI EFFETTI SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA E RETENTION RATE DI DENOSUMAB TRA PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI IN CORSO O MENO DI MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE: UNA CASISTICA REAL-LIFE

PO:19:316

Bertelle D., Gatti D., Fracassi E., Zanetti G., Viapiana O., Adami G., Rossini M., Fassio A.
AUOI Verona, UOC Reumatologia, Verona

Scopo del Lavoro. Le malattie reumatiche infiammatorie (AIIRDs) costituiscono uno dei maggiori fattori di rischio per la perdita minerale ossea con un conseguente aumentato rischio di osteoporosi (OP) e di fratture da fragilità. Una compliance subottimale al trattamento per OP è stata descritta per bifosfonati, teriparatide e denosumab, con risvolti negativi in termini di efficacia. Per denosumab viene in particolare riportata un'aderenza di terapia a medio lungo termine (12-36 mesi) rispettivamente del 91-82% in pazienti con OP primaria, tuttavia i dati nei soggetti con forme di OP secondaria ad AIIRDs sono scarsi. Questo studio ha lo scopo di valutare se la retention rate di denosumab sia condizionata da concomitanti AIIRDs e gli eventuali fattori predittivi di discontinuation della terapia, valutandone anche la differenza di efficacia sulla densità minerale ossea (BMD) tra i pazienti con e senza malattie reumatiche infiammatorie.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente i pazienti che hanno avviato denosumab presso il nostro Centro da Gennaio 2014 a Ottobre 2021, ponendo come criteri di inclusioni quelli espressi dalla "nota AIFA 79". Abbiamo collezionato i dati demografici, le caratteristiche dei pazienti, la BMD (espresso come T-score lombare e femorale) e i motivi dell'interruzione della terapia antiriassorbitiva.

Risultati. 363 pazienti sono stati inclusi nello studio (265 OP primaria vs 98 OP in corso di AIIRDs, con una mediana di follow-up di 44 mesi); i dati demografici della popolazione sono riassunti in tabella 1. Abbiamo osservato un'aderenza a denosumab dell'85% a medio termine e del 75% a lungo termine. 69 pazienti hanno interrotto la terapia (62 persi al follow-up, 4 per volontà del paziente, 3 per motivi clinici). Non è emersa una differenza in termini di retention rate tra i pazienti con OP primaria ed OP secondaria ad AIIRDs. L'analisi multivariata (tabella 2) ha evidenziato come fattori predittivi di discontinuation l'età avanzata all'avvio di denosumab (aOR 1.11, 95%CI 1.04-1.19, p=<0.01) e più bassi livelli basali di vitamina D (aOR 0.96, 95%CI 0.93-0.99, p=<0.01), come probabile indice di una generale scarsa compliance alle terapie. Un guadagno di BMD è stato evidenziato in entrambi i gruppi di pazienti, senza differenze significative.

Conclusioni. La nostra casistica real-life evidenzia che le AIIRDs non costituiscono un fattore di rischio per una peggiore compliance alla terapia con denosumab, con una retention rate sovrapponibile tra pazienti con OP con e senza malattie reumatiche infiammatorie. Non abbiamo osservato differenze in termini di aumento di BMD nei due gruppi di pazienti.

Tabella 1

	Overall (N=363)	Not AIIRD (N=265)	AIIRD (N=98)	p not AIIRD vs AIIRD
Females %	88.8%	89.2%	87.9%	Ns
Age at initiation	74 [66-80]	75 [67-79]	76 [67-80]	Ns
BMI	24 ± 4.8	24.1 ± 4.5	24.3 ± 5.6	Ns
FF history	74.4%	83.8%	53.1%	<0.01
Baseline 25(OH)D (ng/mL)	39 [28-64.5]	38 [28-62.5]	45 [27-78.5]	Ns
Vitamin D supplementation	99.1%	98.8%	99.1%	Ns
Monthly vitamin D supplementation dose (IU)	50,000 [30,000-100,000]	38,750 [30,000-64,750]	45,000 [30,000-100,000]	Ns
GCs treatment	30.3%	9.7%	73.5%	<0.01
Previous BPs	65.5%	73.2%	53.1%	<0.01
Previous BPs treatment duration (years)	3 [1.75-5.25]	3 [1-6]	3 [2-6]	Ns
Previous TPTD	4.9%	5.2%	5.1%	Ns
Months of FU	44 [24-59]	49 [24.5-63.5]	38 [24-51]	0.03
Baseline T-score LS	-2.79 ± 1.24	-2.86±1.20	-2.53±1.34	0.073
Baseline T-score TH	-2.30 ± 0.96	-2.3±0.95	-2.25±1.02	Ns

Tabella 2

	Univariable		Multivariable	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Age at initiation	1.045 [1.014-1.077]	<0.01	1.111 [1.037-1.191]	<0.01
Gender	0.68 [0.32-1.47]	Ns		
BMI	1.049 [0.986-1.115]	Ns		
Diagnosis of AIIRD	0.946 [0.522-1.714]	Ns		
FF history	0.682 [0.607-2.145]	Ns		
Baseline 25(OH)D	0.974 [0.955-0.993]	<0.01	0.958 [0.930-0.988]	<0.01
GCs treatment	0.873 [0.488-1.560]	Ns		
Previous BPs	1.403 [0.777-2.532]	Ns		
New incident fracture	0.717 [0.157-3.281]	Ns		
Baseline LS T-score	1.158 [0.907-1.478]	Ns		
Baseline TH T-score	1.102 [0.819-1.484]	Ns		

VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN GRAVIDE AL TERMINE MEDIANTE TECNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY)

PO:19:317

Degennaro V.A.[1], Brandi M.L.[2], Cagninelli G.[1], Casciaro S.[3], Conversano F.[3], Di Pasquo E.[1], Gonnelli S.[4], Lombardi F.A.[3], Pisani P.[3], Ghi T.[1]

[1]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Ostetricia e Ginecologia, Università di Parma; [2]Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Firenze; [3]Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica di Lecce; [4]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Introduzione. Durante la gravidanza, nella donna si osserva una perdita netta di massa ossea a causa del trasferimento di calcio dalla madre al feto. Tale condizione, rende le donne più vulnerabili al verificarsi di fragilità ossea, che in alcuni casi culmina nell'osteoporosi gravidica e da allattamento. Tale sindrome, è caratterizzata da perdita di massa ossea e da fratture da fragilità, più frequentemente a carico del rachide ma, in misura molto minore, anche a livello del femore.

Scopo dello Studio. Questo studio mira a determinare lo stato di salute ossea in donne in gravidanza con la tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry) rispetto a donne non in gravidanza con le stesse caratteristiche antropometriche.

Materiali e Metodi. Una coorte di 80 donne in gravidanza almeno a 37 settimane di gestazione sono state confrontate con un gruppo di riferimento di donne non in gravidanza di pari etnia (caucasica e non caucasica), età e BMI. Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti ad un esame sul femore prossimale utilizzando la tecnologia REMS. Successivamente, è stato eseguito un t-test per valutare la differenza di BMD a livello del collo femorale tra i due gruppi in esame, inoltre sono state utilizzate analisi di regressione per studiare l'associazione tra la BMD e le caratteristiche dei pazienti.

Risultati. La BMD media del collo femorale misurata nelle donne in gravidanza era significativamente inferiore rispetto ai controlli (0.770±0.093 vs. 0.832±0.100 g/cm^2, p=0.0001). Dalla regressione lineare univariata, la BMD femorale è risultata positivamente correlata con la BMI (p<0.001) e negativamente correlata con l'età (p=0.040). Mentre la parità non ha influito sulla BMD femorale.

Conclusioni. In questo studio è stata oggettivamente dimostrata una significativa riduzione della BMD nelle donne in gravidanza rispetto a quelle non in gravidanza mediante la tecnologia REMS. Grazie alla natura non ionizzante, questa tecnologia si propone come la prima tecnica che può essere utilizzata in sicurezza durante la gravidanza per un efficace monitoraggio dei cambiamenti dello stato osseo. Tale ricerca, apre la strada allo sviluppo di curve di riferimento che consentiranno di prevedere la perdita ossea durante la gravidanza e l'allattamento.

RELATIONSHIP BETWEEN AORTIC CALCIFICATIONS AND DXA AND RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY (REMS) ACQUISITIONS

PO:19:318

Fassio A.[1], Andreola S.[2], Gatti D.[1], Bianco B.[2], Gatti M.[1], Gambaro G.[2], Rossini M.[1], Viapiana O.[1], Negrelli R.[3], Adami G.[1]
[1]UOC Reumatologia, Verona; [2]UOC Nefrologia, Verona; [3]UOC Radiologia, Verona

Background. Data on the relationship between peritoneal dialysis (PD), BMD and aortic calcifications (AOC) are lacking.
Purpose. To study the relationship between the degree of AOC and DXA and Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) acquisitions.
Methods. Consecutive patients referring to the PD our clinic were enrolled. Lumbar spine (LS) and proximal femur REMS scans were performed, and LS (anteroposterior and laterolateral) and proximal femur DXA scans were performed as well. The degree of AOC was assessed through the semiquantitative score described by Kauppila et al. (1), and applied to the laterolateral LS DXA scans. To test for correlations between different variables, we used the Pearson's correlation for continuous variables and Spearman's rho for discrete variables. Multiple regression analysis was performed to adjust for age and body mass index (BMI) the correlation between BMD and the CKD duration. Written informed consent was obtained from all participants (protocol 1483CESC).
Results. 41 total patients were enrolled (21 females, 29 males), median age [IQR 62 [52-73. Median BMI 25 kg/m^2 [22-27.8 Median duration of the PD: 10 months [3-24. 15% subjects showed vertebral fractures ad vertebral fracture analysis, with a total of 15 fractures in the overall cohort.
We found a statistically significant positive correlation of moderate strength between the total calcification score and the difference between the DXA AP T-score and the DXA LL T-score at the LS ($p<0.01$, Spearman's rho = 0.402), figure 1.
Conclusions. Our study confirmed that the overestimation of DXA BMD assessed with the anteroposterior scan is indeed influenced by AOC.

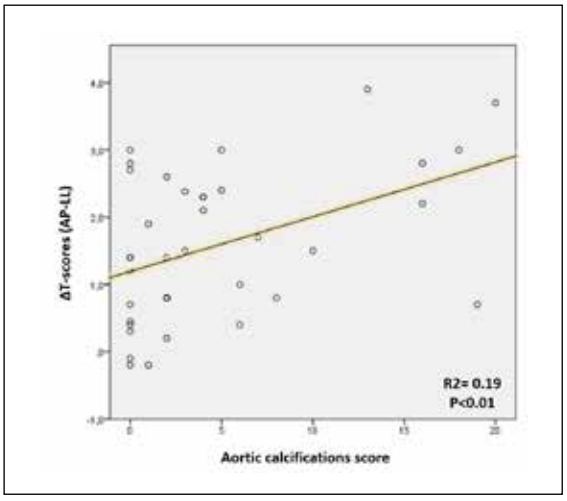


Figure 1 - Scatter plot reporting the relationship between the difference between the AP and LL T-scores and the aortic calcifications score. AP, anteroposterior; LL, laterolateral.

REFERENCE

1. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. Atherosclerosis. 1997; 132(2): 245-50.

TERIPARATIDE A GIORNI ALTERNI: UNA STRATEGIA TERAPEUTICA EFFICACE?

PO:19:319

Palermo B.L. [1], Chiricolo C.S.[1], Biglia A. , Milanesi M. [2], Montecucco C. [1], Bogliolo L. [2]
[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia; [2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Teriparatide è l'unica terapia anabolica approvata nella prevenzione secondaria dell'osteoporosi, alla dose di 20 µg/die per 24 mesi. Oltre ad una transitoria e lieve ipercalcemia post somministrazione legata alla farmacocinetica, tra gli effetti avversi sono riportati casi di persistente ipercalcemia, talora severa. In questi pazienti una strategia potrebbe essere la somministrazione a giorni alterni; tuttavia, l'efficacia di tale posologia non è nota.
Materiali e Metodi. Presentiamo il caso di una paziente trattata con teriparatide a giorni alterni e la revisione delle evidenze esistenti in letteratura.
Caso clinico. R.P., donna di 66 anni affetta da rettocolite ulcerosa e osteoporosi severa condizionante doppia frattura del collo femorale sinistro, nel 1998 e nel 2015, entrambe in corso di terapia con alendronato prescritto in altra sede dove, a Marzo 2019, avviava denosumab, sospeso per reazione allergica. Valutata nel nostro centro a Giugno 2020: alla densitometria a raggi X (DXA) T-score femorale -3.2 con densità minerale ossea (BMD) 0.491 g/cm^2, T-score vertebrale -4.1 con BMD 0.598 g/cm^2. Ad Agosto 2020 iniziava teriparatide 20 µg/die. Al baseline calcemia 10.3 mg/dl, ormone paratiroideo (PTH) 25 ng/L, 25-OH vitamina D 45 ng/ml. Nei successivi 6 mesi comparsa di incontinenza urinaria, nausea, dolori ossei e riscontro di ipercalcemia (più determinazioni >10.5 mg/dl, valore massimo 11.7 mg/dl) non correlabile alla cinetica del farmaco. Creatinina, PTH, ormone tireotropo (TSH), fosfatasi alcalina (FA), Angiotensin-converting Enzyme (ACE), elettroforesi sieroproteica nella norma. A Febbraio 2021 si sospendeva per un mese la terapia con normalizzazione dei valori; rivalutata a Marzo 2021, si riprendeva quindi teriparatide 20 µg a giorni alterni. Ai controlli successivi calcemia nella norma e risoluzione dei sintomi. Dopo 12 mesi si ripeteva DXA: T-score femorale -3.1 con BMD 0.509 g/cm^2, T-score vertebrale -3.5 con BMD 0.659 g/cm^2. Nei primi 18 mesi di terapia non si verificavano nuove fratture.
Discussione. Le evidenze supportano l'efficacia di teriparatide 20 µg/die nell'aumentare la BMD e ridurre il rischio di fratture vertebrali. Nella nostra paziente abbiamo osservato un miglioramento del 10,2% della BMD vertebrale già a 12 mesi e, come atteso, una stabilità nella BMD femorale. La ricerca della letteratura non ha evidenziato studi su pazienti trattati con intervalli di somministrazione differenti da quelli riportati in scheda tecnica, ma in modelli murini teriparatide a giorni alterni ha dimostrato di accelerare la formazione del callo osseo (1) e favorire la produzione di trabecole più spesse e compatte, combinando meccanismi di bone remodeling e minimodeling (2, 3). Sulla scorta di questi dati e della nostra, seppur ancora limitata, esperienza clinica real-life, la somministrazione a giorni alterni sembra mantenere l'efficacia terapeutica del farmaco e può essere considerata nei pazienti che manifestano effetti avversi con la dose abituale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ohata T, et al. J Orthop Surg Res. 2015; 10: 88.
2. Takakura A, et al. Bone Res. 2017; 5: 17002.
3. Yamamoto T, et al. Endocrinology. 2016; 157(7): 2604-20.

SICUREZZA ED EFFICACIA DI TERIPARATIDE NELLA GAMMOPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO (MGUS): DESCRIZIONE DI UNA "CASE SERIES" E REVISIONE DELLA LETTERATURA.

PO:19:320

Sorace D.[2], Quadrelli V.[2], Delvino P.[2], Milanesi M.[3], Mangiacavalli S.[4], Montecucco C.[1], Bogliolo L.[3]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, [2]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [3]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Division of Haematology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. La Gammopatia Monoclonale di Significato Indeterminato (MGUS) è la più comune forma di discrasia plasmacellulare nella popolazione con più di 50 anni, spesso diagnosticata per riscontro occasionale agli esami di una componente monoclonale (CM). Più del 70% dei pazienti muore per cause non correlate alla gammopatia, che tuttavia ha un rischio di progressione a mieloma multiplo (MM) dell'1% per anno. Il rischio di progressione a 20 anni è basato sui livelli della CM, sull'isotipo e sul rapporto delle catene libere (FLC) sieriche (Tabella I). MGUS è anche un fattore di rischio per osteoporosi (OP) e fratture da fragilità (FF), a loro volta gravate da un aumento di morbi-mortalità. Tra i farmaci usati per il trattamento delle FF, teriparatide si è dimostrato superiore ai farmaci anti-riassorbitivi nel ridurre il rischio di fratture e nel migliorare la BMD vertebrali. Presentiamo una serie di 14 pazienti con MGUS e FF con elevato rischio di ri-frattura, trattati con terapia anabolica secondo Nota AIFA 79, e le attuali evidenze della letteratura.

Materiali e Metodi. I dati clinici e anagrafici e gli esami ematochimici di 14 pazienti (11 donne e 3 uomini, età media 72 anni) con nota MGUS, OP severa e FF sono stati valutati alla prescrizione di teriparatide (T0) (Tabella IIa), al termine dei 24 mesi di terapia (T1) e all'ultimo follow-up (T2). Al T0 e T1 sono stati valutati anche la Densitometria ad assorbimento di

Fattori di rischio di progressione in base ai criteri della Mayo Clinic	Numero di fattori di rischio	Rischio di progressione
Proteina M > 1,5 g/dL (15 g/L)	0	MGUS a basso rischio (rischio assoluto 5% a 20 anni)
Isotipo non-IgG (IgA o IgM)	1	MGUS a basso-medio rischio (rischio assoluto 21% a 20 anni)
Rapporto FLC < 0.26 o > 1.65	2	MGUS a medio-alto rischio (rischio assoluto 37% a 20 anni)
	3	MGUS ad alto rischio (rischio assoluto 58% a 20 anni)

Tabella 1 *Fattori di rischio di progressione a Mieloma Multiplo dell'MGUS in base ai criteri della Mayo Clinic FLC= free-light-chains. Adattato da Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005 Oct;80(10):1371-82*

Anagrafica e indicazione prescrittiva				Esami ematochimici all'avvio della terapia							
ID Paziente	Sesso (M/F)	Età all'avvio della terapia (anni)	Indicazione secondo Nota 79 AIFA	PTH (pg/mL)	Ca (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Fosfatasi Alcalina (mU/L)	25 OH Vitamina D (ng/mL)	CM >1,5 (g/dL) (si/no)	Isotipo non IgG (si/no)	Rapporto FLC <0,26 o >1,65 (si/no)
1	F	74	>= 1 frattura + 12 mesi prednisone >= 5mg/die	51	8,90	0,58	57,00	28,60	NO	NO	NO
2	F	70	>= 1 frattura + 12 mesi prednisone >= 5mg/die	55	9,87	1,16	59,00	37,30	NO	NO	NO
3	M	73	>= 3 fratture	52	9,70	1,55	51,00	28,00	NO	NO	NO
4	F	69	>= 3 fratture	23	9,40	0,86	96,00	46,00	NO	NO	NO
5	F	76	>= 1 frattura + 12 mesi prednisone >= 5mg/die	52	8,50	0,95	58,00	41,00	NO	NO	NO
6	F	70	>= 1 frattura + 12 mesi prednisone >= 5mg/die	53	9,00	0,90	60,00	25,00	NO	NO	NO
7	F	77	>=1 frattura + T-score <=4	55	8,80	0,88	53,00	29,80	SI	NO	NO
8	F	83	>= 3 fratture	65	9,10	0,62	68,00	29,50	NO	NO	NO
9	M	55	>= 1 frattura + 12 mesi prednisone >= 5mg/die	39	8,90	0,70	60,00	30,00	NO	NO	NO
10	F	73	>= 3 fratture	34	9,50	1,07	59,00	110,00	NO	NO	NO
11	F	82	>= 3 fratture	3	9,60	0,88	50,00	28,80	NO	NO	NO
12	F	75	>= 3 fratture	55	8,60	0,63	55,00	37,50	NO	NO	NO
13	M	74	>= 1 frattura + 12 mesi prednisone >= 5mg/die	41	8,30	0,94	104,00	16,00	NO	SI	NO
14	F	60	>= 3 fratture	40	9,30	0,87	60,00	44,70	NO	SI	NO

Tabella 2a *Descrizione della coorte ed esami ematochimici all'avvio della terapia. PTH=ormone paratiroideo; Ca= calcio; CM=componente monoclonale; FLC=free-light-chains*

Tabella 2b *Rischio fratturativo e rischio di progressione a Mieloma Multiplo alla prescrizione (T0) e al termine (T1) della terapia con Teriparatide. DXA=Dual-energy X-ray Absorptiometry; BMD=Bone Mineral Density; DeFRA= Derived FRAX, FRAX= Fracture Risk Assessment Tool; MOF= Major Osteoporotic Fracture*

raggi X (DXA) e gli algoritmi di stima del rischio di frattura. Tutti i pazienti al T0 avevano un basso o medio rischio di progressione a MM a 20 anni secondo i criteri della Mayo Clinic.
Risultati. Nessuno dei 14 pazienti ha mostrato una progressione in MM al termine della terapia anabolica; in 11 pazienti la BMD vertebrale migliorava come atteso, mentre un solo paziente non mostrava variazioni e 2 pazienti non erano valutabili per pregressa chirurgia vertebrale. Due pazienti hanno avuto una nuova frattura non femorale/non vertebrale accertata radiologicamente durante il follow-up (Tabella IIb).
Conclusioni. La MGUS è una condizione benigna solo potenzialmente a rischio di evolvere in MM, nello stesso tempo gravata da OP e FF. In letteratura sono descritti esclusivamente due casi di pazienti con MGUS trattati con farmaco anabolico che hanno sviluppato un MM, tuttavia gli stessi autori sottolineano come non sia possibile stabilire un rapporto causa-effetto fra terapia e progressione di malattia. Inoltre, in una recente coorte di 12 pazienti affetti da MM con severe fratture vertebrali da OP, l'uso di teriparatide non ha determinato alcuna progressione di malattia. Dal punto di vista fisiopatologico, l'azione pulsata di teriparatide, stimolante il "remodeling", potrebbe avere un impatto sulla crescita delle cellule di mieloma e sulla progressione della malattia ma, ponderando il rischio di evoluzione in MM ed il rischio di ri-frattura, il trattamento con teriparatide, nei pazienti con MGUS sembra essere sicuro oltre che efficace. Studi su casistiche più ampie e con un follow-up più prolungato saranno tuttavia necessari per confermare i nostri primi dati "real life".

Wnt-3A E WNT-5A: RUOLO MOLECOLARE NELLA PATOGENESI DI ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE

PO:19:321

Berlengiero V., D'Alessandro R., Al Khayyat S.G., Lorenzini S., Baldi C., Gentileschi S., Bardelli M., Fabbroni M., Falsetti P., Conticini E., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia Policlinico Le Scotte, Siena

Scopo del Lavoro. Il sistema di segnalazione proteico del Wingless-related integration site (Wnt) ha un importante ruolo nella regolazione del metabolismo osseo. Wnt-3a e Wnt-5a, in particolare, sono coinvolti nel rimodellamento osseo in corso di artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (ARPS) e spondiloartrite (SpA). Chiarire i meccanismi che regolano il pathway Wnt-3a, Wnt-5a ed i loro inibitori potrebbe aprire la strada verso nuovi trattamenti farmacologici. Obiettivo dello studio era valutare le differenze tra i valori sierici di Wnt-3a, Wnt-5a ed interleuchina (IL)-17 in pazienti affetti da AR, ARPS e SpA e in controlli sani e la correlazione del Wnt con gli indici di attività di malattia.
Materiali e Metodi. Sono stati valutati i dati clinici e laboratoristici di pazienti affetti da AR, ARPS e SpA, non in terapia biologica da almeno 3 mesi, afferenti al nostro centro. Sono stati valutati i seguenti parametri: velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), numero di articolazioni dolenti e tumefatte, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Patient Reported General Health (PaGH) e Physician Reported General Health (PrGH). Tutti i pazienti venivano sottoposti a prelievo sierologico per analisi del Wnt tramite Elisa Kit della DBA Italia® e per analisi dell'IL-17 tramite Elisa Kit della Life Technologies Italia®. Per l'analisi statistica veniva utilizzato il programma Jamovi®.
Risultati. Venivano arruolati 79 soggetti, di cui 19 affetti da AR, 20 da SpA e 20 da ARPS; 20 i controlli sani. Il gruppo AR comprendeva 14 (73.7%) femmine e 5 (26.3%) maschi; il gruppo ARPS 15 (75%) femmine e 5 (25%) maschi; il gruppo SpA 12 (60%) femmine e 8 (40%) maschi. Tra i controlli sani 16 (80%) erano femmine e 4 (20%) maschi. I valori medi di Wnt-5a espressi in ng/ml erano 0.64±0.17, 0.22±0.12, 0.67±-0.09 e 0.75±0.13 rispettivamente in AR, ARPS, SpA e controlli sani. I valori medi di Wnt-3a espressi in ng/ml erano 1.01±0.38, 0.98±0.26, 1.07±0.25 e 1.36±0.26 rispettivamente in AR, ARPS, SpA e controlli sani. I valori di IL-17 in pg/ml erano 13.1±11.6, 9.67±1.8, 12.0±5.37 e 15.7±6.8 in AR, ARPS, SpA e controlli sani, rispettivamente. Wnt-5a risultava significativamente aumentato in AR (p=0.027) e ARPS (p=0.036) rispetto ai controlli sani. Wnt-3a risultava significativamente ridotto in AR (p<0.001), ARPS (p=0.004) e SpA (p=0.016) rispetto ai controlli sani. IL-17 risultava significativamente superiore in AR (p=0.015) e ARPS (p=<0.001) rispetto ai controlli sani e in ARPS rispetto a SpA (p=0.041). Nel gruppo ARPS emergeva una correlazione negativa, significativa, tra WNT-3a e valori di BASDAI (p=0.036) e IL-17 (p=0.029) e tra i valori di Wnt-5a e PaGH (p=0.031).
Conclusioni. I valori di Wnt-5a, in soggetti affetti da AR e ARPS, potrebbero rappresentare un fattore indicativo di attività di malattia. Contrariamente, i valori di Wnt-3a potrebbero rappresentare un fattore protettivo nei soggetti sani, mentre la loro sottoespressione nei soggetti malati potrebbe avere un ruolo pro-infiammatorio.

EFFICACIA DEL NERIDRONATO NELL'OSTEOPOROSI REGIONALE MIGRANTE

PO:19:322

D'Alessandro R., Berlengiero V., Falsetti P., Gentileschi S., Baldi C., Bardelli M., Cantarini L., Frediani B.
Università degli Studi di Siena

Scopo del Lavoro. Descrivere un caso di osteoporosi regionale migrante (RMO), trattato con successo con Neridronato per via endovenosa (ev) presso il nostro centro.
Materiali e Metodi. Raccolta retrospettiva di dati clinici, laboratoristici e strumentali, di un paziente affetto da RMO.
Descrizione del Caso. Descriviamo il caso di un paziente maschio di 37 anni, di professione meccanico, in apparente benessere, con una storia di coxalgia sinistra esordita nel Maggio 2013. Nel sospetto di una patologia articolare dell'anca, il paziente veniva sottoposto ad una Risonanza magnetica (RM) dell'anca, che mostrava un quadro di edema osseo (BME) diffuso a testa e collo del femore sinistro (Fig.1). Veniva posta, nonostante la normalità di indici di flogosi e degli altri esami ematochimici di routine, diagnosi di artrite sieronegativa ed avviato trattamento con conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs e terapia riabilitativa. Nonostante la terapia, 3 mesi dopo, il dolore all'anca sinistra scompariva, migrando verso l'anca destra. Successivamente, 3 mesi dopo, compariva anche un nuovo dolore a carico della caviglia destra. Diciotto mesi dopo l'inizio della sintomatologia, il paziente veniva riferito presso il nostro centro per una rivalutazione, alla luce della persistenza delle artralgie, in particolare a carico sempre di anca e caviglia destra. Decidevamo allora di eseguire una RM della caviglia ed anca destra che mostravano un quadro di diffuso BME di caviglia ed acetabolo destro (Fig.1). Nel sospetto di una malattia osteometabolica, veniva eseguita una scintigrafia ossea che mostrava un uptake del radiotracciante nei distretti precedentemente riportati (Fig.1). Dopo una rivalutazione della storia clinica ed alla luce dei reperti strumentali, ponevamo diagnosi di RMO. Decidevamo allora di trattare il paziente con neridronato 100 mg ev per un totale di 4 infusioni in 10 giorni, associato a supplementazione orale di Calcio e Vitamina D. Prima della terapia venivano eseguiti degli accertamenti ematici di base comprensivi di funzionalità renale e calcemia, risultati nella norma. Nell'arco di un mese assistevamo ad un miglioramento della mobilità dell'anca e della Visual-analogue-scale (VAS) dolore da 70/100 mm a 40/100 mm. Tale schema terapeutico veniva ripetuto 30 giorni dopo l'ultima infusione, determinando una scomparsa totale del dolore (VAS dolore: 0 mm), una ripresa totale della motilità articolare ed una risoluzione del BME alla RM di controllo dell'anca eseguita 1 anno dopo la terapia. Ad una rivalutazione del gennaio 2022 il paziente non riportava alcuna sintomatologia dolorosa né sintomi attribuibili ad un osteonecrosi femorale.
Conclusioni. I bisfosfonati potrebbero aver un ruolo nel trattamento della RMO riducendo l'attività osteoclastica presente in questi casi, dimostrata da studi istopatologici. In particolare, il Neridronato ev è risultato efficace e sicuro nel trattamento della RMO, anche a lungo termine. Un maggior numero di infusioni potrebbe essere necessario nei casi di refrattarietà e per ottenere una guarigione completa. A nostra conoscenza, il nostro è il primo caso di RMO trattato con Neridronato ev.

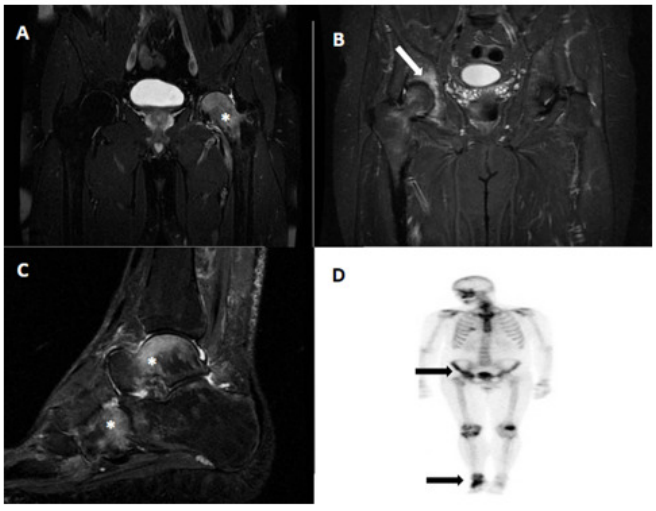


Figura 1:

A: Immagine coronale in sequenza STIR, di una Risonanza magnetica (RM) del bacino, che mostra edema osseo diffuso a carico di testa e collo del femore sinistro (asterisco bianco) eseguita nel marzo 2013. **B:** sequenza STIR di RM del bacino, che mostra edema osseo a carico dell'acetabolo destro (freccia bianca), eseguita nel novembre 2014. **C:** Sequenza sagittale STIR di RM della caviglia destra, che mostra diffuso edema osseo in talo, meso piede ed ossa metatarsali (asterisco bianco). **D:** scintigrafia ossea che mostra up-take del radio tracciante a carico di caviglia ed acetabolo destro (Freccia nera). 1C e 1D sono state eseguite nel novembre 2014.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO A ESORDIO POLIARTRALGICO: L'IMPORTANZA DI UNA BUONA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

PO:19:323

Sette M.[1], Murgo A.[2], Gerosa M.[1], Caporali R.F.[1]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]UOC di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini - CTO, Milano

Introduzione. Al giorno d'oggi in Europa l'iperparatiroidismo primario (IP) è una condizione di riscontro sempre meno frequente, la cui diagnosi rappresenta una sfida difficile specie quando il quadro clinico di presentazione è aspecifico. Sebbene di competenza endocrinologica, il reumatologo non è esentato dal riconoscere le manifestazioni dell'IP, soprattutto quelle muscoloscheletriche, tra le quali una delle più comuni è l'osteite fibroso-cistica (OFC).

Caso clinico. Uomo di 62 anni, giunto alla nostra attenzione per poliartralgie, calo ponderale di 8 kg in 3 mesi, nausea post-prandiale, inappetenza e stipsi. In anamnesi un calcolo calcifico nel bacinetto renale sinistro con idronefrosi. Si riscontrava ipostenia dei muscoli dei cingoli scapolare e pelvico e ipotrofia dei quadricipiti femorali. Agli esami ematochimici risultavano anemia normocromica normocitica, ipercalcemia severa (15.6 mg/dL), ipofosforemia lieve (2.3 mg/dL) e insufficienza renale di stadio IIIa (eGFR 45 ml/min/1,73 m^2). Nel sospetto di mieloma multiplo si effettuavano radiografie, con riscontro di multiple lesioni ossee litiche (diam. max 1.7 cm in diafisi tibiale destra [A) compatibili con tumori bruni da IP. Tale diagnosi veniva confermata da paratormone (PTH) 967 pg/mL e fosfatasi alcalina (ALP) 550 UI/L e rafforzata dal riscontro ecografico di noduli compatibili con adenomi paratiroidei. Si trattava quindi il paziente con acido zoledronico 5 mg ev, soluzione fisiologica e furosemide fino a normalizzazione della calcemia. Dopo esecuzione di screening MEN, con riscontro di ipogonadismo normogonadotropo e ipotiroidismo centrale, il paziente veniva trasferito per esecuzione di paratiroidectomia.

Discussione. L'IP è un disturbo caratterizzato da ipercalcemia e livelli di PTH elevati o normali rispetto alla calcemia. Pur essendo una condizione di interesse endocrinologico, anche il reumatologo deve saperne riconoscere le manifestazioni cliniche, dal momento che l'IP può manifestarsi con quadri aspecifici come artromialgie diffuse, che nel caso del nostro paziente potevano essere confuse con un esordio di polimialgia reumatica, o più specificamente con l'OFC. Clinicamente, l'OFC si può presentare con dolori ossei diffusi o fratture patologiche (comunemente vertebrali), mentre a livello radiografico si può riscontrare demineralizzazione, fibrosi e lesioni litiche o cistiche conosciute come tumori bruni.

Conclusioni. Questo caso sottolinea l'importanza di eseguire sempre una diagnosi differenziale accurata e precisa e quindi la necessità di prendere in considerazione tutte le possibili opzioni diagnostiche quando ci si approccia a un quadro clinico che, a una prima valutazione superficiale, può sembrare aspecifico. Dal nostro caso emerge anche che una diagnosi di esecuzione potenzialmente semplice può trasformarsi in un caso complesso, specie quando la causa sottostante – ed è il caso dell'iperparatiroidismo primario – non è una patologia di riscontro comune nella pratica clinica di routine.

PO:20:324 - PO:20:339 SESSIONE POSTER 20

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (1)

SPECIFICITY AND SENSITIVITY OF POWER DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSIS AND MONITORING OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

PO:20:324

Conticini E., Falsetti P., Grazzini S., Baldi C., D'Alessandro R., Al Khayyat S.G., Biasi G., Bellisai F., Bardelli M., Gentileschi S., Garcia Gonzalez E., Volpi N., Barbagli S., Fabbroni M., D'Alessandro M., Bargagli E., Cantarini L., Frediani B.
Università degli Studi di Siena

Scopo Del Lavoro. Ancora non esistono line guida in merito all'impiego delle procedure di imaging alla diagnosi e durante il monitoraggio dei pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM).
Recentemente, abbiamo proposto uno score ecografico composto da tre items (edema, atrofia e Power Doppler) in pazienti affetti da dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) o sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS). Scopo del presente studio è valutare l'accuratezza diagnostica di questo score, applicato su una coorte di pazienti affetti da IIM ed una coorte di controllo, nonché di valutare la sua utilità durante il monitoraggio.
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi prospetticamente tutti i pazienti valutati presso l'ambulatorio miositi del nostro centro da giugno 2020 a dicembre 2021 ed affetti da DM, PM o ASS. Tutti i pazienti si sono sottoposti ad ecografia delle cosce in scansione longitudinale e trasversale e, ove clinicamente richiesto, hanno ripetuto l'ecografia fino ad ulteriori due volte (T1 e T2).
Come gruppo di controllo, abbiamo incluso i pazienti affetti da dermatomiosite amiopatica e seguiti nel nostro ambulatorio, nonché i pazienti sottoposti a biopsia muscolare o blot per miositi ma che hanno ricevuto una diagnosi differente da un'IIM, quali miopatia da steroidi, rabdomiolisi post-infettiva e patologie neurologiche degenerative.
Sono stati raccolti i principali dati laboratoristici e clinici, quali Manual Muscle Test (MMT), Physician Global Assessment (PhGA) e Myositis Damage Index (MDI).

Risultati. Abbiamo arruolato 45 pazienti affetti da IIM e 24 controlli. La curva ROC è stata in grado di distinguere pazienti e controlli in base a ∑PD, ∑edema e ∑atrofia e PCR, con un valore di cut-off pari a 0.5 per ∑PD, 1.5 per ∑edema e 1 per ∑atrofia, quando i pazienti sono stati suddivisi tra casi e controlli ed infine tra miosite in fase di attività ed in remissione (PhGA ≥2). L'analisi di regressione logistica ha mostrato come le variabili che più influenzavano la diagnosi di IIM erano ∑PD e ∑edema (p=0.017 e p=0.013, rispettivamente). L'atrofia ha mostrato una correlazione diretta con MDI, età del paziente e durata di malattia, mentre PD ed edema con PhGA. Durante il periodo osservazionale, 17 ed 11 pazienti hanno ripetuto l'ecografia una e due volte, rispettivamente. ∑edema e ∑PD si sono ridotti in maniera statisticamente significativa rispetto a T0, alla pari di PhGA, mentre sono incrementati MMT e MDI. Un'analisi di correlazione ha mostrato una correlazione diretta tra ΔPhGA e Δedema e ΔPD, mentre ΔPD è risultato correlare negativamente con ΔMMT.
Conclusioni. I nostri dati mostrano che l'ecografia con PD è uno strumento diagnostico affidabile nella diagnosi differenziale tra IIM e miopatie non infiammatorie. Inoltre, essa può essere impiegata anche durante il monitoraggio dei pazienti affetti da IIM. Una riduzione dell'attività di malattia, misurata con il PhGA, ha portato ad una concomitante riduzione sia dell'edema che del PD, che ad esse risultavano direttamente correlate. Ciò sottolinea la stretta correlazione che esiste tra i reperti clinici ed ecografici, non solo alla diagnosi ma anche durante il follow-up.

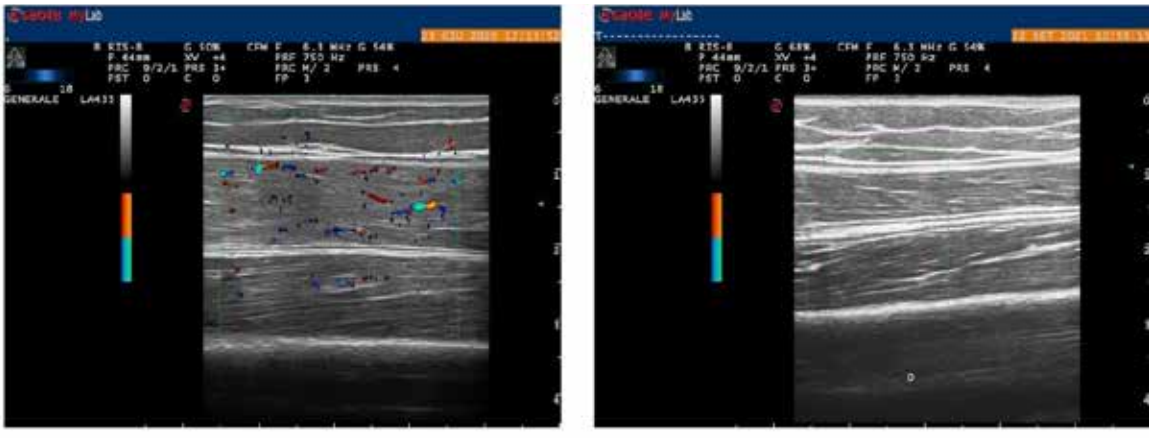


Figure 1. Patient affected by anti-Mi2 positive dermatomyositis, before (a) and after (b) treatment with Methotrexate

ADVANTAGES OF ULTRA-HIGH RESOLUTION ULTRASOUND GUIDED BIOPSY OF LABIAL SALIVARY GLANDS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND IMPACT ON LYMPHOPROLIFERATIVE LESIONS DETECTION

PO:20:325

Fulvio G.[1], Izzetti R.[2], Ferro F.[1], Fonzetti S.[1], La Rocca G.[1], Navarro Garcia I.C.[1], Mosca M.[1], Donati V.[3], Baldini C.[1]
[1]UO Reumatologia - Aziena Ospedaliero Universitaria Pisa; [2]UO Odontostomatologia e Chirurgia del Cavo Orale - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisa; [3]UO Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Background. Labial salivary gland (LSG) biopsy is a key feature in the classification of primary Sjogren's syndrome (pSS) and in patient stratification. Ultra-High Frequency Ultrasonography (UHFUS) achieve tissue resolution up to 30 μm, opening up new possibilities for the study of LSG. Ultrasound-guided biopsy of major salivary glands represents an accurate and safe tool for pSS diagnosis and lymphoma detection. However less is known about UHFUS-guided biopsy of minor salivary glands

Objects. Superiority of UHFUS-guided LSG biopsy over non UHFUS-guided LSG biopsy in:

1) tissue sampling (i.e biopsy adequacy, glandular surface area),
2) identification of typical histological assessment of SS-related inflammation (number of foci, focus score, ectopic lymphoid structure),
3) detection of atypical or lymphoproliferative lesions.

Methods. Consecutive UHFUS guided (US-g) LSG biopsies of pSS patients were read according to a standardized protocol by an expert pathologist (Jan 2021 to Jan 2022). The same reading protocol was used to re-read consecutive non UHFUS guided (nUS-g) LSG biopsies (Jan 2017-Jan 2018). The following histological findings were assessed: biopsy adequacy, surface area, number of foci, focus score, ectopic germinal center structure, atypical and lymphoproliferative lesions. UHFUS of LSG was performed with a 70 MHz probe, scanning first the central compartment of the inferior lip, and then both peripheral compartments. UHFUS imaging was used to locate the LSG with the worst inhomogeneity for the US-guided biopsy.

Results. 100 pSS patients, fulfilling ACR/EULAR 2016 criteria, were included in the study: 43 patients from January 2017 to January 2018 underwent non UHFUS-guided LSG biopsy (nUS-g patients), 57 patients from January 2021 to January 2022 underwent UHFUS-guided LSG biopsy (US-g patients). Key features were equally distributed between the two groups (age, sex, ESSDAI, ESSPRI, complement levels, rheumatoid factor, cryoglobulins, cytopenia, Schirmer's test, unstimulated salivary flow rate). Biopsy adequacy of the LSG biopsy was higher in US-g patients (52/57, 91.2%) than in nUS-g patients (28/43, 65.11%) [p-value 0.002; likewise medium total area was higher in the first group (6.5±13.95 vs 8.93±4.15) [p-value 0.005. LSG biopsy features were differently distributed between the two groups: ectopic lymphoid structures (ELS) were 2.35±2.98 in US-g patients and 1.00±1.37 in nUS-g patients [p-value 0.009; number of foci and focus score, similarly, were higher in US-g patients although did not reach statistical significance. Notably, atypical or lymphoproliferative lesions were detected in 5/57 (8.77%) patients undergoing LSG UHFUS-guided biopsy and in none of nUS-g patients [p-value 0.044. Atypical or lymphoproliferative lesions, compared to "typical" inflammatory infiltrate, presented specific suspicious features: very hypoechoic areas and high perilesional Doppler signal.

Conclusions. US-g LSG biopsies, compared to nUS-g biopsies, improved tissue sampling and ELS recognition. In addition, US-g LSG biopsies may detect atypical and lymphoproliferative lesions in pSS patients at diagnosis.

BARICITINIB MODULA L'INFIAMMAZIONE DELLE GHIANDOLE SALIVARI DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN ATTRAVERSO UN DUPLICE EFFETTO SULLE CELLULE EPITELIALI E SUGLI INFILTRATI INFIAMMATORI

PO:20:326

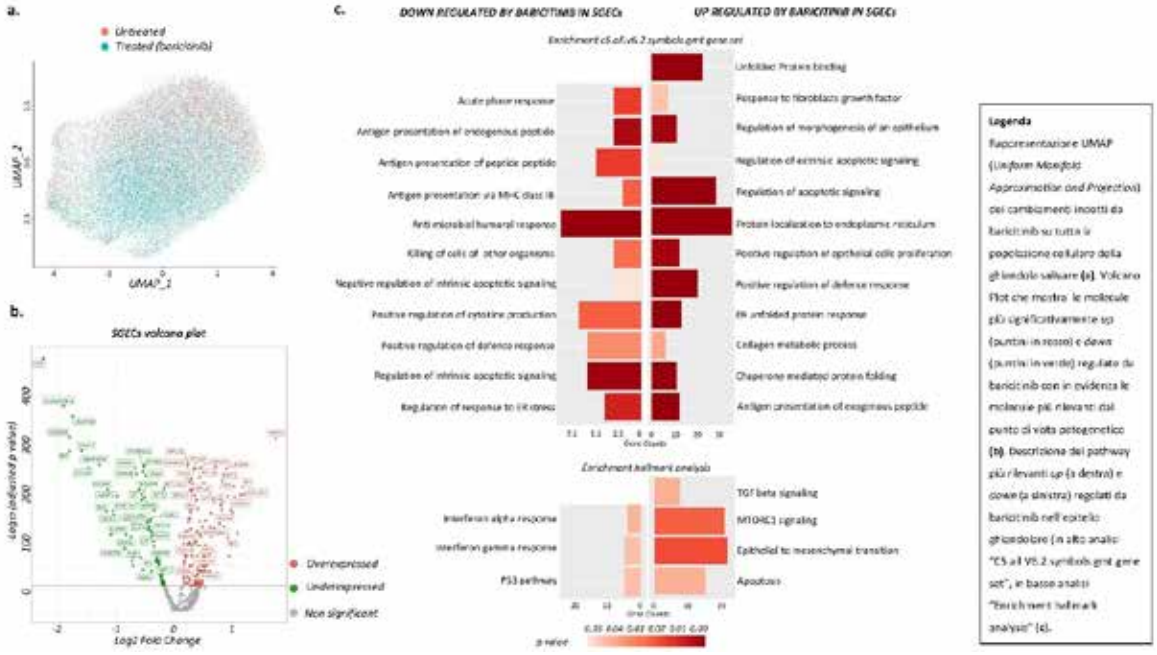
Colafrancesco S.[1], Barbati C.[1], Giardina F.[1], Buoncuore G.[1], Izzo R.[1], Gattamelata A.[1], Spinelli F.R.[1], Scarpa S.[1], Fusconi M.[1], Merelli I.[2], Cavalli G.[3], Alessandri C.[1], Priori R.[4], Conti F.[1]

[1]Università di Roma Sapienza, Roma; [2]Istituto di Tecnologie Biomediche (ITB), CNR Milano-Segrate, Milano; [3]Università Vita Salute San Raffaele, Milano; [4]Università UniCamillus Roma

Scopo del Lavoro. In corso di Sindrome di Sjögren (SS), le cellule epiteliali delle ghiandole salivari (SGECs) presentano una aberrante attivazione autofagica che ne favorisce la sopravvivenza e sostiene l'attivazione (1). La maggior parte dei farmaci in studio per la SS ha come target i linfociti infiltranti le ghiandole salivari con conseguente limitato effetto sull'epitelio ghiandolare. In considerazione della capacità dell'asse JAK-STAT di modulare l'autofagia (2), ipotizziamo che il trattamento con baricitinib possa ridurre il processo infiammatorio ghiandolare in corso di SS esercitando un duplice effetto sia sull'epitelio ghiandolare che sugli infiltrati infiammatori.
Materiali e Metodi. Le SGECs isolate da ghiandole salivari di pazienti con SS sono state analizzate mediante citofluorimetria, western blot (WB) ed immunofluorescenza (IF) al fine di valutare cambiamenti nella espressione di autofagia (LC3I-IB, p62, LC3B+/LAMP1+ staining), apoptosi (annessina V/PI, Bcl-2) e attivazione (ICAM-1) a seguito del trattamento in vitro con baricitinib. I cambiamenti del trascrittoma ghiandolare, prima e dopo trattamento con baricitinib, sono stati inoltre analizzati mediante single cell analysis su una ghiandola salivare di un paziente con SS.
Risultati. Nelle SGECs (n=8), il trattamento con baricitinib è in grado di ridurre l'attivazione autofagica come dimostrato da una riduzione di LC3IIB (p=0.014) e un aumento di p62 (p=0.014) in WB e da una riduzione della presenza di autofagolisosomi (LC3B+/LAMP1+ staining) in IF. In linea con tale dato, baricitinib determina un aumento dell'apoptosi [aumento di annessina V/PI (p=0.022) e riduzione di Bcl2 (p=0.021) ed una riduzione dell'attivazione epiteliale (riduzione di ICAM-1, p=0.015). I dati di single cell analysis confermano una down regolazione dell'autofagia e della attivazione epiteliale e dimostrano un effetto sia riparativo (aumento del TGFβ e della transizione epitelio-mesenchimale) che immunosoppressivo (riduzione degli infiltrati) di tale trattamento (Figura).
Conclusioni. I dati sul trattamento in vitro delle ghiandole salivari con baricitinb suggeriscono una potenziale efficacia di questo farmaco nella SS. Nello specifico, baricitinib sembrerebbe in grado di espletare un effetto sia anti-infiammatorio che riparativo grazie alla capacità di interferire con l'autofagia e l'attivazione epiteliale, di ridurre gli infiltrati ghiandolari e di stimolare la componente riparativa tissutale.

BIBLIOGRAFIA

1. Colafrancesco S, et al. Maladaptive Autophagy in the Pathogenesis of Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2022.
2. Liangkun Y, et al. The role of STAT3 in autophagy. Autophagy 2015.



CASI INCERTI DI LINFOMA MALT NELLA SINDROME DI SJÖGREN: IL RUOLO DELLA CONFLUENZA DELLE CELLULE CENTROCITOSIMILI E DELLA CLONALITÀ B CELLULARE NELL'OTTICA DI UNA MIGLIORE STRATIFICAZIONE DI MALATTIA

PO:20:327

Longhino S.[1], Scott C.A.[2], Fabro C.[1], Quartuccio L.[1], De Vita S.[1]
[1]ASUFC - Ospedale Santa Maria della Misericordia - Clinica di Reumatologia, Udine; [2]ASUFC - Ospedale Santa Maria della Misericordia - Istituto di Anatomia Patologica, Udine

Introduzione. La Sindrome di Sjögren Primaria (pSS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da infiammazione cronica delle ghiandole salivari maggiori (MSG) da cui possono emergere cloni neoplastici secondo un processo multistep in cui, partendo da una forma linfoproliferativa totalmente benigna (MESA), si può giungere ad una lesione chiaramente maligna (linfoma MALT o MALT-NHL), passando per forme "pre-linfomatose". Lo scopo del nostro studio è definire le caratteristiche istopatologiche e molecolari dei pazienti con pSS ad alto rischio linfoproliferativo con diagnosi incerta di MESA/MALT-NHL e, sulla base del follow-up, identificare i fattori predittivi per stratificare il rischio di evoluzione in linfoma conclamato.
Materiali e Metodi. Le biopsie delle MSG di 24 pazienti affetti da pSS con tumefazione persistente delle MSG sono state valutate da patologi esperti che hanno suddiviso le lesioni in: MESA, MALT-NHL e casi incerti MESA/MALT-NHL. Successivamente sono stati raccolti i dati patologici e molecolari di tutti i pazienti al basale per trovare elementi caratterizzanti i 3 gruppi e sono stati rivalutati i casi incerti alla luce della loro evoluzione o meno in MALT-NHL nel follow-up. Gli elementi patologici esaminati erano: lesioni linfoepiteliali (LEL), follicoli linfatici (LF) e grado semiquantitativo di confluenza delle cellule centrocito-simili (CCLC) (+, ++, +++). L'analisi molecolare ha riguardato la clonalità (poli, oligo e monoclonalità).
Risultati. L'analisi istologica ha permesso di identificare 6 MESA, 10 MALT-NHL e 8 casi incerti MESA/MALT-NHL. Tra gli elementi patologici studiati, abbiamo riscontrato che sia LEL che LF erano presenti in tutti i casi. Il CCLC era: + e ++ rispettivamente nell'83% e nel 17% del gruppo MESA; +, ++ e +++ rispettivamente nel 25%, 63% e 12% del gruppo incerto; ++ e +++ rispettivamente nel 20% e nell'80% del gruppo MALT-NHL (Tabella I). La biologia molecolare mostrava un infiltrato policlonale nel 100% delle MESA, oligoclonale nel 57% e monoclonale nel 43% dei casi incerti e infine monoclonale nel 100% dei casi MALT-NHL (Tabella II). Focalizzandosi sul follow-up dei casi incerti, 1 paziente è stato

	CCLC degree +	CCLC degree ++	CCLC degree +++
MESA	5/6 (83%)	1/6 (17%)	0/6 (0%)
MESA/MALT-NHL uncertain	2/8 (25%)	5/8 (63%)	1/8 (12%)
MALT-NHL	0/10 (0%)	2/10 (20%)	8/10 (80%)

Table 1. CCLC degree in MESA, MESA/MALT-NHL uncertain diagnosis and MALT-NHL groups.

	Molecular biology performed in	Polyclonal	Oligoclonal	Monoclonal
MESA	2/6 (33%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
MESA/MALT-NHL uncertain	7/8 (88%)	0/7 (25%)	4/7 (57%)	3/7 (43%)
MALT-NHL	8/10 (80%)	0/8 (0%)	0/8 (20%)	8/8 (100%)

Table 2. Molecular biology in MESA, MESA/MALT-NHL uncertain diagnosis and MALT-NHL groups

	MALT-NHL development (4)	No MALT-NHL development (3)
CCLC degree +	0/4 (0%)	1/3 (34%)
CCLC degree ++	3/4 (75%)	2/3 (66%)
CCLC degree +++	1/4 (25%)	0/3 (0%)

Table 3. CCLC degree in MESA/MALT-NHL uncertain patients who developed and did not develop overt MALT-NHL.

	MALT-NHL development (4)	No MALT-NHL development (3)
Polyclonal	0/4 (0%)	0/3 (34%)
Oligoclonal	1/4 (75%)	3/3 (66%)
Monoclonal	3/4 (75%)	0/3 (0%)

Table 4. Molecular biology in MESA/MALT-NHL uncertain patients who developed and did not develop overt MALT-NHL.

perso al follow-up, il grado CCLC ++ era presente rispettivamente in 3/4 dei pazienti che hanno sviluppato linfoma e in 2/3 di coloro che non lo hanno sviluppato, mentre il grado CCLC + ed il grado +++ erano presenti rispettivamente solo nei pazienti che non hanno sviluppato (1/3) e hanno sviluppato MALT-NHL (1/4). Per quanto riguarda i dati molecolari, la monoclonalità era presente specificamente nei casi incerti che hanno sviluppato MALT-NHL (3/4), viceversa l'oligoclonalità è stata osservata in tutti i casi che non hanno sviluppato MALT-NHL (3/3) e in 1/4 di coloro che lo hanno sviluppato (Tabella IV).

Discussione. Il grado CCLC e la biologia molecolare possono fornire una migliore stratificazione dei pazienti con pSS ad alto rischio linfoproliferativo. Casi incerti con grado CCLC più elevato e monoclonalità al basale sembrano essere maggiormente a rischio di evoluzione in franco linfoma. Queste caratteristiche potrebbero giustificare interventi terapeutici precoci in una fase pre-linfomatosa.

IL-1 ALPHA AND IL-1 BETA EXPRESSION IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME SALIVARY GLAND EPITHELIAL CELLS

PO:20:328

Izzo R.[1], Colafrancesco S.[1], Barbati C.[1], Buoncuore G.[1], Gattamelata A.[1], Giardina F.[1], Mastromanno L.[1], Simoncelli E.[1], Villa M.[1], Conti F.[1], Priori R.[2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, Unità di Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]Saint Camillus International University of Health Science, Unicamillus, Rome

Objectives. Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is an "autoimmune epithelitis" due to the crucial role played by 'activated' salivary gland epithelial cells (SGECs) in disease pathogenesis1. Despite evidences demonstrating a role of innate immunity in pSS onset and maintenance, the exact role of IL-1 pathway has still to be determined. IL-1α and IL-1β are two major players in IL-1 family cytokines. The alarmin IL-1α is released by damaged cells following inflammatory insults, conversely, IL-1β is actively expressed by different cells types upon inflammasome activation. Although a role of IL-1 pathway in pSS has been described2, the expression of IL-1β and IL-1α by pSS SGECs has never been investigated. Aim of this study is to investigate the expression IL-1α and IL-1β by SGECs of pSS in basal conditions.

Methods. Minor salivary glands (MSG) biopsies from consecutive patients with pSS (AECG criteria) and sicca syndrome (controls) referring to the Sjögren's Clinic of Sapienza University were collected. After collection, MSG were cultured in appropriate culture medium for SGECs growth. Supernatants from SGECs cultures were collected in order to determine the expression of IL- 1α and IL- 1β by ELISA.

Results. Forty MSG were cultured, 24 from pSS and 16 from sicca patients. The main clinical, laboratory and histological features are reported in table. No significant differences were detected in IL-1α and IL-1β levels between pSS and sicca (p=0.95, median 27.5 vs 25.8 pg/ml; p= 0.35, median 20.5 vs 19 pg/ml, respectively). Despite not significant, in samples from pSS patients with positive rheumatoid factor (RF) and anti-SSA antibodies, supernatants levels of IL-1α were higher compared to pSS patients with no positive antibodies (p=0.90, median 63 vs 22.4 pg/ml; p=0.31, median 63.2 vs 35.4 pg/ml). No correlation was observed between IL-1α and IL-1β levels and the focus score (p=0.68, r-0.11; p=0.33, r-0.16).

Conclusions. Our data, do not show a differential basal expression of IL-1Beta and IL-Alpha in SGECs from patients with pSS and sicca syndrome. However, in patients with more severe laboratory features, preliminary data suggest a higher concentration of IL-1Alpha. Functional experiments are currently ongoing to further investigate IL-1 expression in pSS SGECs.

	pSS	Controls
ANA, n (%)	20 (83)	8 (50)
Anti-SSA, n (%)	16 (66)	0 (0)
Anti-SSB, n (%)	7 (29)	0 (0)
RF, n (%)	9 (37.5)	2 (12.5)
FS, median (IQR)	1.9 (2.2)	0 (0.67)
CD21+, n (%)	13 (54)	-
ESSDAI, median (IQR)	0 (3.5)	0 (2)
Swollen salivary glands, n (%)	4 (16)	1 (6)
Arthritis, n (%)	3 (12.5)	1 (6)
Purpura, n (%)	2 (8)	1 (6)
Lymphoma, n (%)	0 (0)	0 (0)
Lymphadenopathy, n (%)	6 (25)	0 (0)
HypoC3/C4, n (%)	4 (16)	1 (6)
HyperY, n (%)	12 (50)	1 (6)
Leukopenia, n (%)	4 (16)	0 (0)

REFERENCES

1. Manoussakis. 2010.
2. Khalafalla. 2017.

IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI CON DIFFUSION WEIGHTED IMAGING (DWI) E DELL'ECOGRAFIA NELL'IDENTIFICAZIONE DEI LINFOMI MALT NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: UNO STUDIO CROSS SECTIONAL MONOCENTRICO.

PO:20:329

Governato G.[1], Fulvio G.[1], Fanni S.C.[2], Ferro F.[1], Roncella C.[2], Donati V.[3], Santoro A.[4], Fonzetti S.[1], La Rocca G.[1], Mosca M.[1], Aringhieri G.[2], Baldini C.[1]

[1]UO di Reumatologia, Pisa; [2]UO di Radiologia, Pisa; [3]UO di Anatomia Patologica 2, Pisa; [4]UO di Otorinolaringoiatria, Pisa

Introduzione. Il linfoma MALT (MALT-L) delle ghiandole salivari maggiori rappresenta una temibile complicanza della sindrome di Sjögren primitiva (SSp) spesso di difficile riconoscimento con le tecniche di imaging tradizionali anche al fine di orientare correttamente il processo bioptico.

Obiettivo dello studio

1) identificare caratteristiche morfologiche alla SGUS e alla risonanza delle ghiandole salivari maggiori (SGMR) con sequenze DWI dei pazienti con MALT-L.
2) identificare correlazioni tra SGUS e SGMR nei pazienti sottoposti a risonanza.

Materiali e Metodi. Trattasi di uno studio prospettico da settembre 2017 a Novembre 2021 in cui pazienti consecutivi con SSp (criteri 2016 ACR/EULAR) e sospetto linfoma sono stati sottoposti a SGMR e SGUS. Ecograficamente ogni ghiandola è stata valutata in B-mode secondo lo score semi-quantitativo OMERACT 2019 e valutazione power doppler (PD). In risonanza magnetica sono state acquisite con scanner da 1.5T, per ogni paziente, sequenze convenzionali (T1WI, T2WI, and STIR), scialo-RM e DWI a b-value 0-1000 con rispettivo calcolo delle ADC in specifiche regioni di interesse (ROI). Per ogni paziente sono stati raccolti dati clinico-laboratoristici ed istologici.

Risultati. Sono stati inclusi 45 pazienti con SSp. In 14/45 pazienti è stato confermato istologicamente MALT-L in 18/180 ghiandole salivari maggiori (17 parotidi e 1 ghiandola sottomandibolare). Le ghiandole con MALT-L presentavano alla SGUS score OMERACT 3 in 16/18 ghiandole e score 2 in 2/18 con valori statisticamente più alto rispetto a pazienti con SSp senza MALT-L (p=0,0001). Alla SGUS in B-mode i MALT-L si presentavano come macroaree ipoecogene con enhancement posteriore, presenza di setti o tratti iperecogeni intralesionali ed ipervascolarizzazione caotica e/o settale al PD. Alla SGMR 15/18 (83,3%) ghiandole con MALT-L presentavano lesioni solide: 9/15 (60%) erano solido-cistiche e 6/15 (40%) erano solide senza alterazioni cistiche. La frequenza delle lesioni solide nei pazienti con SSp senza linfoma era significativamente minore 3/124 (2,4%). 15/18 ghiandole con MALT-L presentavano sostituzione adiposa senza tuttavia differire dai pazienti senza MALT-L. L'ADC medio delle lesioni compatibili con MALT-L è risultato statisticamente inferiore rispetto ai pazienti senza MALT-L ($0.63\pm0.07x10^{-3}$ mm²/s vs $1.13\pm0.19x10^{-3}$ mm²/s, p=0.001). È stata riscontrata una correlazione negativa tra lo score OMERACT alla SGUS e il valore medio di ADC (r=-0.776, p<0.001). I pazienti con score OMERACT 3 presentavano valori di ADC più bassi rispetto ai pazienti con score OMERACT 0-2.

Conclusioni. Lo score semi-quantitativo OMERACT alla SGUS e la SGMR con DWI rappresentano strumenti complementari per la corretta tipizzazione delle lesioni sospette per MALT-L in previsione di biopsia mirata. Le aree a maggiore restrizione in DWI, con valori di ADC medio più basso, rappresentano il principale target bioptico per massimizzare la possibilità diagnostica di MALT-L. Le aree ipoecoiche alla SGUS necessitano di adeguata caratterizzazione in B-mode e PD; i pazienti con OMERACT score 3 alla SGUS necessitano di screening per complicanze linfoproliferative.

CARATTERISTICHE CLINICHE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA MDA5 POSITIVA

PO:20:330

Ienna L., Gatto M., Iaccarino L., Zanatta E., Doria A.
Azienda ospedaliera di Padova, UOC di Reumatologia- DIMED, Padova

Scopo del Lavoro. Analizzare le caratteristiche cliniche dei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica MDA5 positiva in una coorte monocentrica, in particolare i sintomi d'esordio, l'interessamento d'organo ed il tipo di coinvolgimento polmonare.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati i pazienti con positività agli anticorpi anti-MDA5 in una coorte monocentrica di pazienti con diagnosi di miopatia infiammatoria idiopatica.
Sono stati considerati i sintomi di esordio della malattia e quelli osservati durante il follow-up, valutando in particolare l'impegno polmonare, articolare, cutaneo e muscolare.
È stata eseguita una HRCT all'esordio di malattia, per determinare la presenza di malattia interstiziale polmonare (ILD) e il pattern radiologico presentato, e durante il follow-up per valutare l'andamento radiologico. La presenza di manifestazioni cutanee ed articolari è stata determinata dal giudizio del clinico; il coinvolgimento muscolare è stato valutato, oltre che dal punto di vista clinico, anche con il dosaggio degli indici di miocitolisi. L'ILD rapidamente progressiva (RP-ILD) è stata considerata in presenza di dispnea associata a un peggioramento radiologico entro 3 mesi dall'esordio dei sintomi polmonari. Per ogni paziente è stato infine valutato inoltre l'approccio terapeutico e l'outcome clinico.
Risultati. Sono stati individuati 10 pazienti, 5 maschi e 5 femmine, di età compresa tra i 30 e i 68 anni (età media 55 anni ±10.9).
La manifestazione clinica d'esordio è stata cutanea nel 30% dei casi, polmonare nel 20% ed articolare nel 20%; inoltre il 20% di pazienti ha presentato manifestazioni cutanee associate alle polmonari e il 10% associate alle articolari. Nessuno ha avuto manifestazioni muscolari.
La manifestazione cutanea più frequente è rappresentata dalle papule di Gottron (50% dei casi), seguita dal rash eliotropo (nel 30% dei casi), in un caso le manifestazioni cutanee erano ulcerate. Tra i pazienti con interessamento articolare tutti avevano una poliartrite che coinvolgeva le mani.
Il 90% dei pazienti presentava una ILD ed il pattern radiologico più frequente era di OP (50%), seguito da OP/NSIP (20%), NSIP fibrosante (10%), ALI (10%). Nel corso della malattia il 50% dei pazienti ha sviluppato RP-ILD. Durante il follow-up il 30% dei pazienti ha sviluppato manifestazioni polmonari, il 20% articolari, il 10% cutanee ed il 20% sia cutanee che articolari.
Nel 50% dei casi è stata riscontrata la presenza di Ro52 associati a MDA5 (Tabella 1).
La terapia immunosoppressiva più utilizzata è stata la ciclofosfamide, utilizzata nel 70% dei casi, seguita da tacrolimus (40%), plasmaferesi (30%), micofenolato mofetile (10%). Si è assistito ad un miglioramento clinico e radiologico nel 70% dei casi. Due pazienti sono deceduti, uno per infezione da SARS-cov-2 e l'altro per insufficienza respiratoria.
Conclusioni. Le manifestazioni cutanee sono i sintomi d'esordio più frequenti. Nella quasi totalità del campione c'è un interessamento polmonare di tipo ILD che nel 50% dei casi si configura con una forma rapidamente progressiva. La ciclofosfamide è stata la terapia immunosoppressiva più utilizzata.

Pz	Sesso	Età	Anticorpi associati	Manifestazioni cliniche		ILD		Terapia					Outcome		
				All'esordio	Durante il follow-up	Pattern radiologico	RP ILD	Boli di Steroide *	N° infusioni Cyc **	MMF /die	Tacrolimus/die	Plasmaferesi (n° sedute)	Vivo	Migliorato	PM
1	F	51	Ro52 anti-CCP	Cutaneo (Ulcere)	Articolare		No	250 mg	-	-	-	-	Si	No	No
2	F	68	-	Articolare Cutaneo	-	f-NSIP	No	-	-	3 g	-	-	Si	Si	No
3	M	59	Ro52	Cutaneo	Polmonare	OP/NSIP	No	-	6	-	-	-	Si	Si	No
4	M	67	Ro52	Cutaneo Polmonare	-	OP/NSIP	Si	1000 mg	1	-	-	3	No	-	No
5	F	48	Ro52	Articolare	Cutaneo	OP	No	500 mg	6	-	-	-	Si	Si	Si
6	M	30	-	Cutaneo	Polmonare	OP	Si	500 mg	2	-	4 mg	-	Si	Si	Si
7	M	55	Ro52 FR anti-CPP	Polmonare Cutaneo	-	OP	Si	500 mg	1	-	4 mg	6	No	-	Si
8	F	61	-	Polmonare	Cutaneo Articolare	OP/NSIP	Si	500 mg	6	-	4 mg	5	Si	Si	No
9	F	56	-	Polmonare	Cutaneo Articolare	OP	No	125 mg	-	-	4 mg		Si	Si	No
10	M	60	FR anti-CCP	Articolare	Polmonare	ALI	Si	1000 mg	2	-	-	3	Si	Si	N

RP-ILD: malattia interstiziale polmonare rapidamente progressiva
NSIP: polmonite interstiziale non specifica
f-NSIP: polmonite interstiziale non specifica fibrotica
OP: polmonite organizzativa
ALI: danno polmonare acuto
Cyc: ciclofosfamide **750 mg/m2/mese
MMF: micofenolato mofetile
PM: pneumomediastino
*somministrati per tre giorni consecutivi

Tabella 1

CHARACTERIZATION AND CLINICAL CORRELATES OF EXTRACELLULAR VESICLES IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: DATA FROM A MONOCENTRIC COHORT

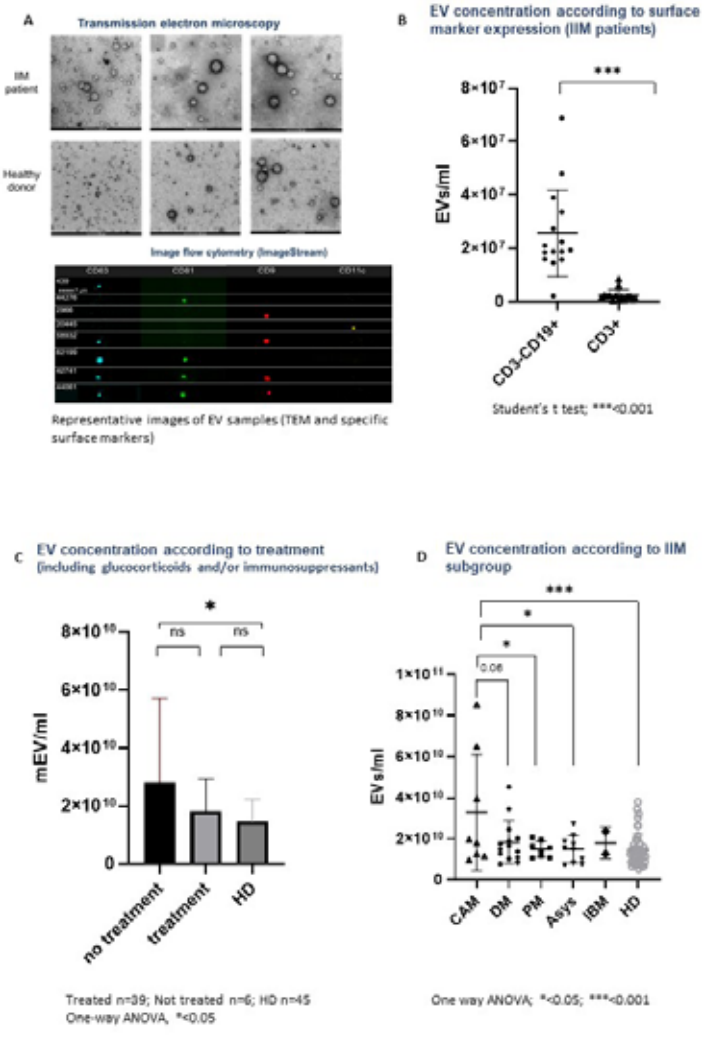
PO:20:332

Gatto M. [1], **Franco C.** [1], **Ghirardello A.** [1], **Bertazza L.** [2], **Doria A.** [1]
[1]*Unit of Rheumatology, University of Padova;* [2]*Unit of Endocrinology, University of Padova*

Background. Few biomarkers are currently available for monitoring of idiopathic inflammatory myopathies (IIM). Extracellular vesicles (EVs) are small lipid-bilayer particles involved in modulation of immune response, whose role in IIM has not been established.
Aim: to investigate correlates between plasma EVs and clinical and laboratory features of IIM patients.

Patients and Methods. Adult (≥18 years old) consecutive IIM patients (EULAR 2017 criteria) and age- and sex-matched healthy controls (HD) were included. EVs were isolated through size exclusion chromatography and ultra-filtration; particles morphology was observed via transmission electron microscopy (TEM). Nanoparticle tracking analysis (NTA) was performed to evaluate EVs concentration. Characteriza-

Figure 1



EV, extracellular vesicles; IIM, idiopathic inflammatory myopathies CAM, cancer associated myositis; DM, dermatomyositis; PM, polymyositis; Asys, anti-synthetase syndrome; IBM, inclusion body myositis; HD, healthy donors; TEM, transmission electron microscopy

tion of EVs surface markers was conducted by imaging flow cytometry (IFCM). Data were analyzed in a cross-sectional fashion; parametric Student-t test and one-way ANOVA with Bonferroni correction or non parametric tests were used as appropriate.

Results. We included 45 IIM patients (F:M ratio 2:1; mean age±SD 59.2±13.5 years) and 45 matched healthy controls. 14 patients (31.1%) were affected with dermatomyositis; 8 with polymyositis (17.8%); 2 with inclusion body myositis (4.4%); 8 with cancer-associated myositis (CAM, 17.8%); 10 with anti-synthetase syndrome (22.2%); in 3 cases the diagnosis remained unspecified. 39 (86.7%) patients were administered glucocorticoids and/or immunosuppressants at the time of blood sampling. Isolated EVs concentration values reached ~1010 EVs/mL at NTA. TEM images confirmed the intact and roundish morphology of EVs and IFCM highlighted expression of specific-EVs surface markers. Immunophenotyping revealed a significantly increased proportion of mEVs expressing surface CD19 (Figure 1A,1B), indicating a likely origin from B cells.

IIM patients displayed significantly increased mEV concentrations compared to HD (mean±SD [EVs/mL, 1.95x1010±1.47x1010 vs. 1.45x1010±7.82x109, p=0.025). EVs concentrations were significantly higher in treatment-naïve patients and decreased upon treatment (Figure 1C). Patients with recent onset IIM (≤6 months) displayed higher circulating levels of mEVs vs. patients with a longer disease duration (mean±SD [EVs/mL, 3.20x1010±2.42x1010 vs. 1.80x1010±1.80x1010, p=0.042). Seropositive patients showed higher levels of circulating mEVs vs. seronegative patients (mean±SD [EVs/mL, 2.09x1010±1.63x1010 vs. 1.49x1010±0.43x1010, p=0.063), yet no antibody specificity was singularly associated with mEVs increase. CAM patients displayed the highest levels of circulating mEVs (Figure 1D).

Conclusions. Circulating, B cell-derived mEVs are significantly increased in IIM patients, especially in recent-onset, seropositive, treatment-naïve disease. The remarkable increase of mEVs in CAM might be related to dysregulated antigen trafficking in paraneoplastic forms.

Our findings provide evidence of significant abnormalities in the circulating EVs pool in IIM which may associate with disease phenotypes and treatment response, thereby substantiating the role of plasma EVs as potential biomarkers for early diagnosis and surveillance of IIM patients.

CARATTERIZZAZIONE DELL'ASSOCIAZIONE TRA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:20:333

De Marchi G.[1], Baldini C.[2], Nano A.[1], Elefante E.[2], Colatutto D.[1], Navarro I.[2], Giovannini I.[1], Manfrè V.[1], Zabotti A.[1], Quartuccio L.[1], De Vita S.[1]

[1]Clinica di Reumatologia ASUFC, Udine; [2]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa

Obiettivo. Caratterizzare l'associazione tra la sindrome di Sjögren primaria (pSS) e il lupus eritematoso sistemico (LES).
Metodi. Abbiamo valutato tutti i pazienti con caratteristiche associate a pSS/LES, afferenti a due centri di reumatologia italiani. La selezione dei pazienti ha previsto una prima fase di riclassificazione dei pazienti mediante la riapplicazione dei più recenti criteri di classificazione pSS e LES; la sindrome overlap necessitava del soddisfacimento di entrambi i criteri. I dati clinici, funzionali, ecografici e istologici sono stati confrontati con coorti di controllo pSS e LES isolati.
Risultati. 45 pazienti con pSS/LES (F:M 44:1) sono stati confrontati con 79 pazienti pSS (F:M 72:7) e 83 pazienti LES (F:M 70:13) non selezionati.
1) pSS/LES rispetto a pSS. Rispetto ai controlli pSS, i pazienti pSS/SLE erano più giovani all'esordio (35,18 ± 10,77 contro 53,68 ± 11,41 anni; p <0,0001). La sicca soggettiva orale e oculare e il test di Schirmer erano paragonabili, mentre la sialometria non stimolata risultava più alterata nel gruppo pSS (82,3% vs 35,6%; p=0,0001). Non c'erano differenze in relazione alla tumefazione parotidea. I casi pSS/LES presentavano un maggiore coinvolgimento articolare (77,8% vs 53,9%; p=0,009), mucocutaneo (60,0% vs 13,2%; p<0,0001), renale (27,3% vs 5,3%; p=0,001) e sierositico (31,1% vs 3,9%; p<0,0001), mentre il gruppo pSS presentava una più alta prevalenza di tireopatia (39,2% vs 22,2%; p=0,053). Le alterazioni ecografiche nelle ghiandole salivari maggiori erano prevalenti nei controlli pSS. Al contrario, i reperti istologici delle ghiandole salivari minori erano simili, sia in termini di biopsia positiva (83,3% vs 85,2%; p=0,518) che di grado della biopsia (p=0,496). Inoltre, i casi pSS/LES presentavano una maggiore prevalenza di anti-SSA (100,0% vs 78,5%; p<0,0001) e una minor presenza di FR (19,5% vs 50,6%; p=0,008) e crioglobuline sieriche (4,8% vs 25,3%; p=0,035). L'indice ESSPRI era comparabile tra casi e controlli pSS mentre ESSDAI era significativamente più alto nei pSS/LES.
2) pSS/LES rispetto a LES. Rispetto ai controlli LES, pSS/LES erano più anziani (35,18±10, 77 contro 32,33 ± 16,07 anni; p=0,044). La frequenza delle manifestazioni extraghiandolari dei pSS/LES era simili rispetto ai LES, incluso il coinvolgimento renale. Solo il coinvolgimento sierositico era aumentato in pSS/LES (31,1% vs 15,7%; p=0,041). I pSS/LES mostravano una maggiore prevalenza di anti-SSA (100,0% vs 31,3%; p<0,0001), anti-SSB (57,8% vs 7,2%; p<0,0001), riduzione di C4 (40,0% vs 19,3%; p=0,011) e leucopenia (48,9% vs 28,9%; p=0,025). L'indice di attività SLEDAI-2k era più alto nei pSS/LES rispetto ai controlli LES (p=0,009).
Conclusioni. Questi dati supportano il concetto che il termine "pSS/LES" o "associazione" sia preferibile a quello di "pSS secondario", poiché in pSS/LES vengono mantenute molte caratteristiche cliniche distintive di entrambe le malattie. Merita ulteriore attenzione l'influenza reciproca delle singole malattie sul fenotipo dell'associazione pSS/LES. Questi dati, sebbene preliminari, possono stimolare ulteriori indagini e approcci terapeutici più mirati nei pazienti con pSS/LES.

PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 IN A COHORT OF PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME PATIENTS: AN EXPLORATORY ANALYSIS

PO:20:334

Perricone C.[1], Cafaro G.[1], Bianconi V.[2], Cosentini E.[2], Riccucci I.[1], Mannarino M.R.[2], Pirro M.[2], Gerli R.[1], Bartoloni E.[1]
[1]SC Reumatologia. Università di Perugia; [2]SC Medicina Interna, Università di Perugia

Aim. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9), a serine protease, has been recently identified as key regulator of low-density lipoprotein metabolism with pro-inflammatory immunological effects. Plasma levels of PCSK9 have been demonstrated to be down-regulated in patients with systemic autoimmune diseases, especially in disease remission, to directly correlate with disease activity and to play an immunological role. Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterized by higher cardiovascular risk. The role of plasma PCSK9 in relation to inflammation, immune activation, disease activity and atherosclerosis risk in pSS has never been explored.

Methods. Consecutive pSS patients fulfilling the 2016 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria and age- and sex-matched healthy controls (HC) were enrolled. Demographic, disease-related clinical and immunological features and standard lipid profile were assessed. Carotid intima-media thickness (cIMT), flow-mediated dilation (FMD) and aortic pulse wave velocity (aPWV) were evaluated as measures of subclinical atherosclerosis. Plasma PCSK9 levels were determined by ELISA. Disease activity was determined by EULAR SS disease activity index (ESSDAI) and disease damage by SSDDI.

Results. Fifty-two patients with pSS (mean age 56 years ± 11, 6% males) and 26 age- and sex-matched HC (mean age 53±14 years, 6% males) were enrolled. Plasma PCSK9 levels were significantly higher in pSS patients as compared to HC [162 (79-255) versus 40 (31-91), $p<0.001$. Patients were characterized by significant lower prevalence of dyslipidemia in comparison to HC. In HC, PCSK9 levels significantly correlated with lipid parameters, cIMT and mean systolic and diastolic blood pressure ($p<0.05$ for all). In pSS patients, no significant correlation emerged between plasma PCSK9 and C reactive protein, lipid profile, presence of either anti-Ro and/or anti/La antibodies, IMT, FMD or aPWV. Patients with high (ESSDAI ≥5) and low disease activity (ESSDAI <5) displayed similar plasma PCSK9 levels. Interestingly, plasma PCSK9 levels were higher in pSS untreated patients as compared to patients treated with corticosteroid therapy ($p=0.006$). No significant difference was detected according to other immunosuppressive therapies.

Conclusions. This is the first demonstration that pSS patients, despite lower prevalence of dyslipidemia, display significant upregulation of plasma PCSK9 in comparison to controls subjects. The lack of correlation between PCSK9 and lipid profile or parameters of atherosclerosis in patients, as, on the contrary, observed in HC, suggests a different role of PCSK9 beyond lipid regulation in pSS. Corticosteroid anti-inflammatory therapy may reduce PCSK9 levels. Further studies are needed to investigate the complex relationship between inflammation, immunological mechanisms, lipid metabolism, atherosclerosis and PCSK9 in pSS.

RENAL TUBULAR ACIDOSIS IN SJÖGREN'S SYNDROME: DISCREPANCY BETWEEN CLINICAL PRESENTATION AND HISTOLOGY. A RETROSPECTIVE SINGLE CENTER STUDY

PO:20:335

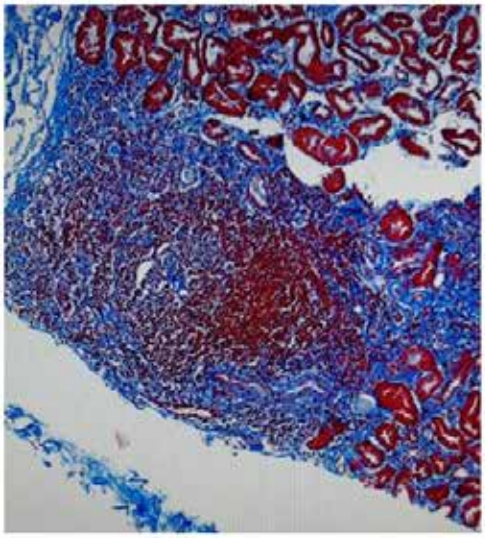
Giannese D., Ferro F., Fonzetti S., La Rocca G., Fulvio G., Elefante E., Tani C., Donati V., Bonadio A.G., Migliorini P., Mosca M., Baldini C.
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Background. The most frequent form of nephropathy in primary Sjögren syndrome (SS) is tubulointerstitial nephritis (TIN). TIN in SS is often pauci-symptomatic. In some patients however, may lead to end-stage renal disease. To date much of our understanding of the clinical presentation of renal involvement in SS is based on case reports and small retrospective cohorts.
Objectives. To describe the prevalence, clinical presentation and histopathology of SS-related TIN in a single center longitudinal cohort of patients. In those patients who had both labial salivary gland (LSG) and kidney biopsies (KB), we analyzed similarities and differences of the lymphocytic infiltrates.
Methods. Out of a cohort of 430 patients in active follow-up those with TIN were identified. TIN was defined on the basis of either: electrolyte abnormalities, tubular proteinuria and/or histological tubular injury. Clinical, immunologic, laboratory and pathologic data were collected and analyzed. KB was classified considering acute and chronic injury: both received a score from 1 to 3 according to the mild, moderate or severe pattern of damage. Presence of ectopic lymphoid structures (ELS) in KB was recorded. For each of the LSG specimens number of foci, focus score (FS) and ELS were assessed. Comparison between-groups was performed using Student "t" test and Chi-square test for categorical variables. A bivariate correlation analysis was performed to identify possible connections between data.

Results. Fourteen pSS with a TIN were identified (3.25%). Their demographic and clinical features are shown in table I. The standard urinalysis was negative (neither proteinuria, neither urinary cells or casts) and not useful for identifying tubular injury for 5 of these (35.7%). Instead, 13 patients (92,8%) developed electrolyte abnormalities as reported in table 1. Moreover, not considering urinalysis but presence of tubular proteinuria and/or electrolyte abnormalities, all of the patients showed one or more of these findings, even if 24 hours proteinuria was almost normal. Six patients underwent KB: we did not find any correlation between proteinuria and acute (r=-0,418, p=0,351) or chronic (r=-0,679, p=0,093) damage score, neither when we added the acute and chronic values (r=0,673, p=0,098). instead, the presence of cells in urinalysis, was find in patients with greater chronic damage (p=0,011). We did not find any correlation between serum creatinine, eGFR and creatinine clearance with proteinuria (p=0.546, p=0.863, p=0.914). Four patients had both minor salivary gland and kidney biopsies. The inflammatory infiltrate was similar between the two tissue specimens. ELS were detected in the LSG of all the 4 patients and in the KB of 2/4.
Conclusions. TIN is challenging to be diagnosed. In fact in our cohort urinalysis was negative in more than a third of patients. Moreover, laboratory findings did not correlate with the entity of the histological damage in the kidney. KB and LSG presented a similar inflammatory infiltrate underlying the main role of biopsy to predict the prognosis and to guide therapy.

Study population: Clinical, laboratory and histology features

	Total
PATIENTS	14
AGE (mean, S.D)	51.7±14.6
FEMALE SEX (n, %)	14 (100)
SERUM CREATININE mg/dl(mean, S.D)	1.29±0.59
eGFR ml/min/mq2(mean, S.D)	64.7±28.5
CREATININE CLEARENCE ml/min (mean, S.D)	70.7±26.9
PROTEINURIA mg/24 hours (mean, S.D)	722±537
ELECTROLYTES ABNORMALITY (n, %)	13/14 (92.8)
K (n, %)	8/14 (57.1)
Na (n, %)	2/14 (14.2)
HCO3 (n, %)	9/14 (64.2)
Ca (n, %)	1/14 (7.1)
URIC ACID mg/dl (mean, S.D)	6.1±1.6
UREA mg/dl (mean, S.D)	46.6±18.2
SEROLOGY (n, %)	
Ro52/Ro60 (n, %)	13/14 (92.9)
SSB (n, %)	9/14 (64.2)
SALVARY GLAND HISTOLOGY	
N° FOCI (mean, S.D)	6.37±4.77
FOCUS SCORE (mean, S.D)	3.91±3.45
ECTOPIC LYMPHOID STRUCTURES (mean, S.D)	3.12±2.29



THYROID DISORDERS ASSESSMENT: AN UNMET NEED IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES?

PO:20:336

Diomedi M. [1], Cardelli C. [1], Barsotti S. [2], Laurino E. [1], Tripoli A. [2], Carli L. [2], Mosca M. [1]
[1]Università di Pisa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana Reumatologia, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana Reumatologia, Pisa

Thyroid diseases (TD) might compromise health status of patients, owing to their possible impact on cardiovascular risk, bone mineral density (BMD) and muscle function. The prevalences of Hashimoto thyroiditis (HT), multinodular goiter (MNG) and Graves' disease (GD) in general population correspond respectively to about 12%, 10% and 1.3%. HT represents a risk factor for the development of thyroid papillary cancer (TPC) with a prevalence of 0.2% in general population. Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are rare systemic autoimmune disorders. TD are a known comorbidity of patients with connective tissue diseases; they might increase the risk of osteoporosis (OP) and fragility fractures (FF). A recent study described the association between IIMs and both hyper- and hypo-thyroidism. The aim of this study was to evaluate the prevalence of TD in a monocentric cohort of patients with IIMs, exploring possible correlations with serology, organ involvement and comorbidities.

We retrospectively analyzed medical records of patients diagnosed with IIM according the EULAR/ACR 2017 criteria and followed at our specialistic Myositis Clinic from January 2018 to March 2022. We collected data about demography, subset and duration of disease, organ involvement, serology, thyroid dysfunction and comorbidities. We registered the occurrence of HT, MNG, GD and TPC. Intergroups comparisons were assessed by using Chi-square, t-test and ANOVA. P values <0.05 were considered significant.

The clinical charts of 151 patients were examined: 101 (66,9%) were female, with a mean age of 65,1±14,0 years and a mean disease duration of 8,5±6,5 years. Clinical diagnosis werethe following: 69(45.7%) polymyositis, 59(39.1%) dermatomyositis, 11(7.3%) clinically amyopathic dermatomyositis, 10(6.6%) inclusion body myositis, 2(1.3%) juvenile dermatomyositis. Seventy-six patients (50.3%) had a TD; 40/151 (26.5%) had MNG, 34/151 (22.6%) had HT and 2/151 (1.3%) GD. One patient (0.7%) had a TPC. The presence of a TD was significantly related with esophagus' involvement (p=0.04), Raynaud's phenomenon (RP) (p=0.05), sicca syndrome (SiS) (p<0,001), OP (p<0,001) and cataract (p=0,02). HT and MNG occurrence was respectively associated with a higher risk of OP (p<0,001) and sicca syndrome (p<0,001). TD were significantly less frequent in patients with anti-Mi2beta autoantibodies and anti-Jo1 autoantibodies (p=0,03).

Our study showed nearly half of our IIMs patients had a TD, with a prevalence of both MNG and HT significantly higher than in general population. TD were associated with esophagus involvement, RP and SiS and were confirmed as a risk factor for a compromised BMD; in particular, HT was significantly associated with the occurrence of OP. Further studies are needed to corroborate our data in other cohorts of IIM and to explore if TD represent a risk factor for FF in IIM. Finally, it is important to highlight patients with IIM had a risk of TPC about 3.5 fold higher that of general population, thus further stressing the need to regularly screen IIM patients for thyroid function, aiming at optimizing their quality of care, both for activity and damage domains.

DRY EYE SYMPTOMS STRONGLY CORRELATE WITH OCULAR AND EXTRAOCULAR PAIN IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. INTERIM REPORT OF A PILOT CROSS-SECTIONAL MONOCENTRIC STUDY.

PO:20:337

Moroni L.[1], Ferrari G.[2], Bonelli F.[2], Batani V.[1], Bellone M.[1], Matucci-Cerinic M.[3], Dagna L.[1]
[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases - Ospedale San Raffaele, Milan; [2]Eye Repair Lab - Ospedale San Raffaele, Milan; [3]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence

Aims of the Study. Ocular involvement in primary Sjögren's Syndrome (pSS) has been traditionally assessed by Schirmer's test, Tear Break Up Time (TBUT) and Ocular Staining Score (OSS)1. The role of Ocular Surface Disease Index (OSDI), Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) and Numerical Rating Scale (NRS) in measuring ocular pain and discomfort in pSS have not been yet investigated in detail. The aims of the present study are to explore the prevalence of ocular pain in patients with pSS, and to investigate the potential correlations between dry eye, ocular pain, extraocular patient-reported outcomes and disease activity.

Matherials and Methods. In this ongoing cross-sectionally study, OSDI, VFQ-25 and NRS were administered to 19 consecutive patients with a definite diagnosis of pSS at our outpatient clinic. All patients signed an informed consent for the study. Pearson coefficients were obtained to assess correlation among EULAR Sjögren's Syndrome (SS) disease activity index (ESSDAI), EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), TBUT, OSDI, VFQ-25 and NRS.

Results. In the study, 19 consecutive patients have been enrolled so far. The sample demographics and disease-related features are representative of a typical pSS population (10% male sex, median age at diagnosis 49 [IQR 24, median ESSDAI =1 [IQR 6 being biological, haematological and glandular involvement the most represented). Prevalence of ocular pain of any grade (NRS>0) was 11/19 (58%): 6 patients (33%) reported severe ocular pain (NRS≥5). The correlation analysis was significantly strong for patient-reported dryness (ESSPRId), ocular surface-associated symptoms (OSDI), and stability of the tear film (TBUT) with NRS for ocular pain. Moreover, ocular pain also correlated with generalised pain (ESSPRIp) and fatigue (ESSPRIf), while a significant correlation was outlined for OSDI (but not TBUT) with ESSDAI and ESR. Detailed results are summarised in Table I.

Conclusions. Ocular pain may represent an additional criterion for pSS patient stratification. The unexpected association between ocular pain and extra-ocular symptoms is a novel datum which may suggest that nociceptive mediators could be involved in the genesis of symptoms in pSS2. Indeed, OSDI seemed to perform better than TBUT in assessing the sufferance of the ocular surface thus mirroring a systemic inflammatory activity.

REFERENCES

1. Ramos-Casals M. et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies, Ann Rheum Dis. 2020.
2. Gebreegziabher EA. et al. Neuropathic Pain in the Eyes, Body, and Mouth: Insights from the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance, Pain Pract. 2021

Table 1. Pearson r coefficients calculated for self-reported ocular pain (NRS), patient-reported outcomes (ESSPRI, OSDI, VFQ-25), physician-assessed dryness (TBUT), disease activity (ESSDAI) and erythrocyte sedimentation rate. *p<0.05 **p<0.01

	NRS	TBUT	ESSDAI	ESSPRId	ESSPRIp	ESSPRIf	OSDI	VFQ-25	ESR
NRS		-0.95**	+0.25	+0.73*	+0.69*	+0.59*	+0.68*	-0.54	+0.19
TBUT	-0.95**		+0.40	-0.56	-0.58	-0.64	-0.57	+0.24	-0.67
ESSDAI	+0.25	+0.40		+0.14	+0.43	+0.12	+0.77**	-0.33	+0.55*
ESSPRId	+0.73*	-0.56	+0.14		+0.73**	+0.36	+0.61*	-0.60*	+0.11
ESSPRIp	+0.69*	-0.58	+0.43	+0.73**		+0.53*	+0.51	-0.63*	+0.32
ESSPRIf	+0.59*	-0.64	+0.12	+0.36	+0.53*		+0.09	-0.31	+0.73
OSDI	+0.68*	-0.57	+0.77**	+0.61*	+0.51	+0.09		-0.60*	+0.56*
VFQ-25	-0.54	+0.24	-0.33	-0.60*	-0.63*	-0.31	-0.60*		+0.05
ESR	+0.19	-0.67	+0.55*	+0.11	+0.32	+0.73	+0.56*	+0.05	

Acronyms: NRS - Numerical Rating Scale (for ocular pain); TBUT - Tear Break Up Time; ESSDAI - EULAR Sjögren's Syndrome (SS) disease activity index; ESSPRI - EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (d= dryness; p=pain; f=fatigue); OSDI - Ocular Surface Disease Index; VFQ-25 - Visual Function Questionnaire-25; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

ANTICORPI MIOSITE SPECIFICI E MIOSITE ASSOCIATI NEI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: ASSOCIAZIONE CON FENOTIPO DI MALATTIA E POSSIBILI IMPLICAZIONI SULLA QUALITÀ DI VITA

PO:20:338

Cardelli C., Barsotti S., Licciardi F., Diomedi M., Di Battista M., Tripoli A., Carli L., Mosca M.
UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del Lavoro. La positività per anticorpi miosite specifici (AMS) e associati (AMA) caratterizza gran parte dei pazienti affetti da Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (MII) identificando distinti subset di malattia, con possibili implicazioni sia in termini prognostico-terapeutici che sulla qualità di vita (QdV). Scopo del lavoro è definire la prevalenza di AMS e AMA in una coorte monocentrica di pazienti con MII e valutarne l'associazione con fenotipi clinici di malattia e il possibile impatto sulla QdV.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati retrospettivamente pazienti consecutivi con diagnosi di MII (criteri EULAR/ACR 2017) seguiti presso il nostro ambulatorio specialistico da Gennaio 2018 a Marzo 2022, raccogliendo dati demografici, sierologici, clinici e sulla QdV valutata mediante Patient Reported Outcomes (PROs). AMS e AMA sono stati dosati mediante metodica immunoblotting.

Risultati. Abbiamo incluso 135 pazienti (63.7% donne, età media 63.0±13.2 anni, durata media di malattia 6.3±6.2 anni) con le seguenti diagnosi: 63 polimiosite (PM), 50 dermatomiosite (DM), 11 DM amiopatica, 2 DM giovanile, 9 miosite a corpi inclusi (MCI). Il 70.4% dei pazienti presenta positività per almeno un anticorpo (57.0% per almeno un AMS). La distribuzione di AMS e AMA è riportata in tabella. Valori di CPK e LDH significativamente più bassi si associano ad anti-Jo1, anti-PL7, anti-PM/Scl75 e anti-PM/Scl100 ($p \leq 0.04$); il Manual Muscle Testing score è significativamente superiore in pazienti anti-MDA5+ e anti-SAE1+ ($p \leq 0.03$); le mialgie sono meno frequenti nei pazienti anti-TIF1γ+ ($p=0.02$). Papule/segno di Gottron e rash eliotropo si associano ad anti-Mi2β e anti-TIF1γ ($p \leq 0.05$); i pazienti anti-MDA5+ e anti-NXP2+ sviluppano più spesso ulcere acrali ($p \leq 0.05$). Gli anti-Jo1 si associano a fenomeno di Raynaud ($p=0.02$). Nessun paziente anti-Mi2β+ presenta dispnea ($p=0.02$), significativamente più frequente nei pazienti anti-Jo1+ e anti-PL7+ ($p<0.05$); anti-PL12 e anti-Ro52 si associano a riduzione significativa di TLC ($p \leq 0.03$), DLCO ($p<0.01$) e KCO ($p<0.01$). Gli anti-NXP2 sono associati a disfonia ($p=0.03$). Riguardo ai PROs, i pazienti anti-MDA5+ presentano punteggi inferiori nel dominio fisico dello Short-Form 36 (SF36) ($p<0.01$). I pazienti anti-PL12+ presentano punteggi inferiori nei domini di salute mentale e funzionamento sociale dell'SF36 ($p \leq 0.01$) e maggior rischio di depressione valutato mediante Hospital Anxiety and Depression Scale ($p<0.01$).

Conclusioni. Oltre a confermare associazioni già note fra impegno clinico e positività autoanticorpali e a evidenziare la possibile associazione fra anti-NXP2 e disfonia, i dati della nostra coorte mostrano come la relazione fra impegno polmonare e anticorpi antisintetasi (in particolare anti-PL12) possa riflettersi in una maggior compromissione di vari ambiti della QdV e in un maggior rischio di sviluppare depressione. Emerge inoltre una correlazione fra anti-MDA5 e disabilità dei malati, potenzialmente associata allo sviluppo di lesioni acrali. Gli AMS potrebbero quindi permettere una stratificazione delle MII non solo di tipo clinico, ma anche con implicazioni sulla sfera emotiva e sulla funzione sociale dei malati.

	N° tot (% donne)	PM	DM	DM giovanile	DM amiopatica	MCI
Anti-Mi2α	5 (60.0%)	1	4	0	0	0
Anti-Mi2β	11 (54.5%)	3	8	0	0	0
Anti-TIF1γ	16 (81.3%)	3	9	0	4	0
Anti-MDA5	12 (83.3%)	3	5	0	4	0
Anti-NXP2	5 (60.0%)	1	3	0	1	0
Anti-SAE1	8 (50.0%)	3	4	0	1	0
Anti-Ku	8 (75.0%)	5	3	0	0	0
Anti-PM/Scl100	15 (73.3%)	5	9	0	1	0
Anti-PM/Scl75	10 (70.0%)	4	6	0	0	0
Anti-Jo1	12 (66.7%)	7	4	0	1	0
Anti-SRP	7 (42.9%)	5	1	0	1	0
Anti-PL7	15 (60.0%)	9	6	0	0	0
Anti-PL12	6 (33.3%)	6	0	0	0	0
Anti-EJ	5 (40.0%)	3	2	0	0	0
Anti-OJ	2 (50.0%)	2	0	0	0	0
Anti-SSA/Ro52	31 (64.5%)	14	14	0	2	1

CARATTERIZZAZIONE DELLA DISMOTILITÀ ESOFAGEA TRAMITE MANO-IMPEDENZIOMETRIA ESOFAGEA AD ALTA RISOLUZIONE NEI PAZIENTI AFFETTI DA DERMATOMIOSITE

PO:20:339

La Barbera L.[1], Rizzo C.[1], Barletta G.[2], Bonventre S.[2], Guggino G.[1]

[1]Dipartimento PROMISE UOSD Reumatologia AOUP P. Giaccone Università di Palermo; [2]Dipartimento di Chirurgia Generale d'Urgenza e dei Trapianti Unità di Chirurgia Generale e di Urgenza, Sezione Disturbi della Motilità Esofagea AOUP P Giaccone Università di Palermo

Scopo del Lavoro. L'esofagopatia è tra le manifestazioni cliniche più comuni in corso di miopatia infiammatoria (MI) e la disfagia è un sintomo di frequente riscontro nei pazienti affetti da dermatomiosite (DM) con notevole impatto sulla qualità di vita (1). Pertanto, una valutazione completa delle anomalie motorie esofagee è necessaria per l'ottimizzazione della gestione dei pazienti con DM. Negli ultimi anni, la mano-impedenziometria ad alta risoluzione (HRiM) ha migliorato l'accuratezza diagnostica della dismotilità esofagea, affermandosi come tecnica promettente nella sclerosi sistemica (2). Ad oggi, nessuno studio ha valutato l'uso dell'HRiM nella disfagia in corso di MI. Tale lavoro è finalizzato alla valutazione dell'esofagopatia tramite HRiM nella DM, con e senza disfagia, e alla correlazione con le principali caratteristiche immunologiche e cliniche.

Materiali e Metodi. 8 pazienti affetti da DM (5 con disfagia e 3 senza disfagia) sono stati arruolati tra febbraio ed aprile 2022. Dopo una valutazione reumatologica completa e della sintomatologia esofagea, tutti sono stati sottoposti a HRiM con valutazione dei seguenti parametri: pressione di rilassamento integrata (IRP), percentuale di rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (LES), integrale contrattile distale (DCI), latenza distale (DL), pressione dello sfintere esofageo superiore (UES) e tempo di transito esofageo.

Risultati. Il 62,5% presentava alterazioni dei parametri HRiM e, tra questi, 2 pazienti non riferivano alcun sintomo esofageo. Solo 1 presentava valori patologici di IRP (>15 mmHg) e in tutti si registrava un normale percentuale di rilassamento del LES (>40%). Al contrario, 3 pazienti mostravano un aumento della pressione dell'UES. Il 25% presentava una forza contrattile esofagea inefficace con peristalsi fallita in 2 pazienti (DCI <500) e clearing esofageo inefficiente in 3 pazienti. La DL media era di 6,07 sec (normale >4,5 sec) ed il tempo di transito esofageo era fisiologico (<5 sec) in 5, aumentato in 2 e non misurabile in 1 paziente per la mancata peristalsi. Non vi era correlazione tra la durata di malattia e le anomalie HRiM.

Clinicamente, tutti presentavano il tipico coinvolgimento cutaneo e l'ipostenia muscolare, ma nel subset con ulcere digitali e artrite si registrava un minor numero di reperti patologici esofagei. Al contrario, l'interstiziopatia polmonare e il fenomeno di Raynaud erano presenti nel 50% dei pazienti con anomalie HRiM.

Una tripla alterazione patologica dell'HRiM era registrata in 2 pazienti senza disfagia (Fig. 1). Dal punto di vista autoanticorpale, tutti presentavano anticorpi antinucleo (ANA) nel siero e la presenza di anticorpi anti-Ro52 si associava ad un aumento della pressione dell'UES.

Conclusioni. Il coinvolgimento esofageo è comune nella MI e l'HRiM può dimostrarlo precocemente in corso di DM, anche in assenza di disfagia. L'uso dell'HRiM nella pratica clinica potrebbe ottimizzare il workup dei pz con DM, definendo le diverse caratteristiche manometriche sulla base di specifici cluster clinici e sierologici e consentendo la diagnosi di dismotilità esofagea anche in fase subclinica.

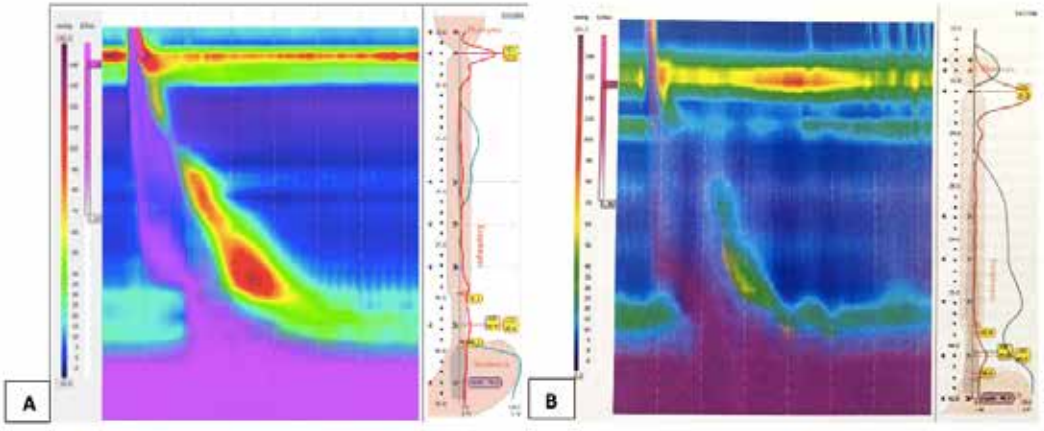


Fig.1 High resolution esophageal impedance-manometry plot in healthy control (A) and in dermatomyositis patient (B).

PO:21:340 - PO:21:355 SESSIONE POSTER 21

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (2)

LA TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE PER VIA SOTTOCUTANEA FACILITATA DA IALURONIDASI UMANA RICOMBINANTE NELLA MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO

PO:21:340

Palermo A.[1], Bettiol A.[1], Urban M.L.[1], Barilaro A.[2], Danieli M.G.[3], Capassoni M.[4], Guiducci S.[4], Campochiaro C.[5], Dagna L.[5], Brussino L.[6], Canti V.[7], Rovere-Querini P.[7], Cardelli C.[8], Mosca M.[8], Emmi G.[1]

[1]University of Firenze, Department of Experimental and Clinical Medicine, Firenze; [2]Careggi University Hospital, Neurology Unit 2, Firenze; [3]Polytechnic University of Marche, Clinica Medica, Department of Clinical and Molecular Sciences, Torrette di Ancona; [4]University of Firenze, Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Firenze; [5]IRCCS Ospedale San Raffaele and Vita-Salute San Raffaele University, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milan; [6]Department of Medical Sciences, Allergy and Clinical Immunology Unit, University of Torino & Mauriziano Hospital, Turin; [7]IRCCS San Raffaele Institute and Vita-Salute San Raffaele University, Division of Immunology, Transplantation & Infectious Diseases, Milan; [8]University of Pisa, Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa

Introduzione. Le immunoglobuline somministrate per via endovenosa (IVIg) sono emerse come una promettente terapia steroid-sparing nei pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM). Tuttavia, l'uso a lungo termine delle IVIg è complicato non solo dal fatto che la via endovenosa richiede la somministrazione del farmaco presso una struttura ospedaliera, con ripercussioni negative sulla qualità di vita dei pazienti, ma anche dall'aumentato rischio di effetti avversi sistemici, dalle difficoltà legate all'accesso venoso e dai costi elevati. Su queste basi, la somministrazione di Ig sottocutanee (SCIg) è stata considerata una possibile alternativa alle IVIg. L'uso di SCIg umana normale facilitata dalla ialuronidasi umana ricombinante (hf-SCIg) è attualmente approvato come terapia sostitutiva in pazienti affetti immunodeficienza primaria, mentre i dati di efficacia e sicurezza nelle miositi sono limitati.

Scopo dello Studio. Questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'hf-SCIg nei pazienti con IIM trattati in diversi centri Italiani di riferimento.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio multicentrico, retrospettivo, di coorte, arruolando pazienti adulti classificati come affetti da IIM secondo i criteri EULAR/ACR e trattati con hf-SCIg in base alla pratica clinica. L'efficacia della terapia è stata valutata in termini di variazioni dello score Medical Research Council (MRC), dei valori di creatinchinasi, degli indici di flogosi e del dosaggio giornaliero di prednisone. Sono stati inoltre raccolti anche dati sulla sicurezza.

Risultati. Sono stati inclusi 23 pazienti con IIM trattati con hf-SCIg (16/23 femmine, 70%; età mediana alla diagnosi di 61 anni (IQR 43-65)). Nella maggior parte dei pazienti (22/23, 96%), la malattia era stata inizialmente trattata con corticosteroidi ad alte dosi (+/- DMARD sintetici o biologici) e 20/23 pazienti (87%) avevano ricevuto un precedente trattamento con IVIg (12 per l'induzione della remissione e 8 per il mantenimento). La terapia con Hf-SCIg veniva introdotta dopo un tempo mediano di 2 anni (1-4) dalla diagnosi di IIM, principalmente per il mantenimento della remissione (18/23). Hf-SCIg veniva iniziata in associazione con corticosteroidi orali in 19/23 pazienti [83%, a una dose mediana di 5 mg/die (4-12,5) e/o con DMARD tradizionali o biologici (18/23, 78%). Al momento dell'introduzione delle hf-SCIg, il punteggio MRC mediano era 4 (3-4) e il livello mediano di creatinchinasi era 134 U/L (44-243). Dopo 6 mesi di trattamento, il punteggio MRC mediano era 4 (3-5), mentre la creatinchinasi era 130 U/L (84-222); non si osservavano variazioni significative in termini di dose giornaliera di corticosteroidi e di indici di flogosi. Nessun paziente aveva interrotto la terapia con hf-SCIg e solo in un caso è stato registrato un evento avverso lieve.

Conclusioni. La terapia con Hf-SCIg sembra efficace nel mantenere la remissione in un'alta percentuale di pazienti con IIM, mostrando inoltre un buon profilo di sicurezza nei primi 6 mesi di trattamento.

Efficacia e sicurezza di hf-ScIG in una coorte di 23 pazienti con miosite (follow-up a 6 mesi)

	hf-ScIg inizio	3 mesi	6 mesi
N pazienti con dati di follow up disponibili	23	20 *	19*
MRC score §	4 (3-4)	4 (4-5)	4 (3-5)
Creatinchinasi U/L §	134 (44-243)	118 (77-308)	130 (84-222)
Ves mm/h §	21 (15-28)	30 (25-43)	31 (23-39)
PCR, mg/dl §	0.2 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.3)
Dosaggio di prednisone, mg/day §	5 (4-12.5)	7.5 (5-10)	5 (5-7.5)
Eventi avversi	-	NA	1 **

*nessuno ha interrotto

**Una reazione nel sito di infusione

§ valore mediano (IQR)

CRP=proteina c reattiva; VES = velocità di eritrosedimentazione

GLI ANTICORPI ANTI-CN1A NELLA DIAGNOSI DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNO STUDIO MONOCENTRICO DI REAL-LIFE.

PO:21:341

Conticini E., D'Alessandro M., Porcelli B., Volpi N., Grazzini S., Bacarelli M.R., Bellisai F., Bargagli E., Cantarini L., Frediani B.
Università degli Studi di Siena

Scopo del Lavoro. La miosite a corpi inclusi (IBM) è una rara miopatia autoimmune a decorso progressivo che colpisce principalmente pazienti maschi di età superiore ai 50 anni. Gli anticorpi anti-cN1A sono stati recentemente proposti come biomarcatori affidabili per la diagnosi di IBM, ma il loro impiego di routine è fortemente limitato dall'incertezza in merito alla loro sensibilità e specificità, che oscillano rispettivamente dal 33 al 76% e dall'87 al 100%.
A tal proposito, scopo di questo studio è stato valutare la specificità degli anti-cN1A in una coorte di pazienti che si sono sottoposti a blot per miositi nel sospetto di miopatia infiammatoria idiopatica (IIM).
Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente tutti i pazienti che si sono sottoposti a blot per miositi (EUROLINE Test, Euroimmun, Lubeck, Germany) presso il nostro centro da agosto 2020 a dicembre 2021. In caso di positività del blot e disponibilità del siero, è stato eseguito anche un test ELISA di conferma. Criterio di esclusione dello studio era una precedente diagnosi di IBM o di qualsiasi altra IIM. Per ogni paziente, sono stati registrati i seguenti dati: età, sesso, diagnosi definitiva, data dell'esordio dei sintomi, data della diagnosi, fattori di rischio, caratteristiche cliniche, reperti bioptici, reperti di risonanza magnetica ed elettromiografia (quando disponibili) e profilo autoimmunitario.
Risultati. Durante il periodo osservazionale, un totale di 340 pazienti si è sottoposto al blot per miositi e 21 di essi (16 femmine, 5 maschi) sono risultati positivi per anti-cN1A. Le diagnosi definitive sono state le seguenti: 5 artriti sieronegative (una con panuveite), 4 polimiositi, 2 dermatomiositi, 2 IBM, 1 scleromiosite, 1 connettivite indifferenziata, 1 miastenia gravis, 1 condrocalcinosi, 1 polmonite da ipersensibilità (poi andata a trapianto), 1 sarcoidosi e 1 carcinoma pancreatico metastatico, mentre nell'ultima paziente non è stato possibile formulare alcuna diagnosi certa. Gli ANA sono risultati positivi in 8 pazienti, mentre 7 di essi hanno mostrato una concomitante positività per anti-CENP, AMA, RNA-POL-III, anti-SM ed anti-TPO (2). Diciassette pazienti si sono sottoposti anche a test ELISA, che è risultato positivo in 16.
Conclusioni. Al momento, questo studio rappresenta la più ampia coorte di pazienti anti-cN1A positivi senza una precedente diagnosi di IBM. Al contrario di quanto riportato in precedenza, il nostro studio ha mostrato una bassa specificità degli anti-cN1A nella diagnosi di IBM, in quanto solo 2/21 (9,5%) dei nostri pazienti ha avuto una diagnosi istologica di tale patologia. All'opposto, 7 di loro (33,3%) hanno comunque ricevuto una diagnosi di IIM e 14 (66,6%) di una patologia reumatologica autoimmune. I nostri risultati, unitamente a quelli che mostrano una certa prevalenza di anti-cN1A in numerose patologie autoimmuni come la sindrome di Sjögren ed il lupus eritematoso sistemico, non confermano l'elevata specificità di questo anticorpo nella diagnosi di IBM. Al contempo, l'elevata incidenza di malattie autoimmuni, anche del muscolo, in pazienti positivi per anti-cN1A impone un accurato work-up diagnostico.

RUOLO DEGLI ANTICORPI MIOSITE-ASSOCIATI E MIOSITE-SPECIFICI NEL MONITORAGGIO DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

PO:21:342

Conticini E.[1], Rizzo C.[2], Grazzini S.[1], La Barbera L.[2], D'Alessandro M.[1], Bergantini L.[1], Camarda F.[1], Bargagli E.[2], Guggino G.[1], Bacarelli M.R.[1], Porcelli B.[1], Cantarini L.[1], Frediani B.[1]
[1]Università degli Studi di Siena; [2]Università degli Studi di Palermo

Scopo del Lavoro. Gli anticorpi miosite specifici (MSA) e associati (MAA) sono riscontrati in una certa percentuale di pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) e si associano a ben specifici fenotipi di malattia.
D'altro canto, esistono ben pochi dati in merito al ruolo di MSA e MAA durante il monitoraggio.
Scopo del nostro lavoro è stato valutare se la negativizzazione di MSA e MAA, valutata con l'immunoblot, correli o meno ai reperti clinici, tra i quali anche l'outcome della neoplasia in pazienti affetti da cancer-associated myositis (CAM), alla terapia e al tipo di anticorpo.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato prospetticamente tutti i pazienti valutati presso l'ambulatorio "miositi" di due Ospedali Universitari italiani da novembre 2021 a maggio 2022. Criteri di inclusione erano una diagnosi di IIM, la positività di un MSA o MAA, una malattia attiva al momento dell'esecuzione del primo blot e una terapia con immunosoppressori della durata non inferiore a 6 mesi.
Tutti i pazienti si sono sottoposti a ripetizione dell'immunoblot e, al momento della valutazione, sono stati raccolti i principali dati clinici ed anamnestici.
Risultati. Sono stati arruolati 33 pazienti (15 DM, 3 CAM, 9 ASS, 6 PM). Sette mostravano positività degli anti-MDA5, 6 dei Jo-1, 4 dei TIF-1γ, 6 dei Mi-2, 4 dei Pm/Scl, 2 dei PL-7, 1 dei PL-12, 1 dei Ku, 1 dei cN1-a, 1 dei SAE, 1 degli RNP e 5 degli anti-SSA, da soli o in associazione ad altri MSA. Infine, 2 pazienti mostravano la positività di fattore reumatoide ed anti-CCP.
Al momento della rivalutazione, 12 hanno raggiunto la negativizzazione anticorpale: 11 erano in remissione, mentre una paziente ha sofferto di una recidiva nonostante la scomparsa degli anticorpi. In particolare, tutti i pazienti positivi per MDA-5, salvo uno, hanno raggiunto la contestuale remissione clinica e sierologica, laddove nessuno dei soggetti affetti da ASS, a prescindere dall'attività di malattia, è andato incontro a negativizzazione. Non si è evidenziata una correlazione tra terapia e dati di laboratorio.
Conclusioni. Il nostro studio rappresenta il primo a valutare la negativizzazione anticorpale, valutata con immunoblot, in una coorte di pazienti italiani affetti da IIM; in particolare, abbiamo riportato i primi dati su ASS differenti dagli anti-Jo-1, su immunosoppressori differenti dal Rituximab e sulla correlazione tra anticorpi ed outcome della neoplasia in caso di CAM.
Differentemente da quanto riportato in letteratura, nella nostra casistica nessun paziente affetto da ASS ha raggiunto la negativizzazione anticorpale, anche in caso di remissione prolungata, laddove invece nella maggioranza dei pazienti affetti da DM essa ha correlato con la remissione clinica.
Questo suggerisce che, all'interno delle IIM, le ASS probabilmente hanno una differente patogenesi e possono pertanto richiedere una terapia più prolungata, potenzialmente a vita.
Infine, nelle miositi paraneoplastiche, positive per anti- TIF-1γ, gli anticorpi sono variamente rimasti positivi o negativi, a prescindere dalla remissione o meno della miosite, mentre è sembrata emergere una forte correlazione con l'attività della neoplasia sottostante.

ANALISI DELLA PRODUTTIVITÀ IN PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE E RELAZIONE CON QUALITÀ DI VITA E SFERA EMOTIVA: DATI PRELIMINARI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:21:343

Cardelli C., Diomedi M., Barsotti S., Tripoli A., Carli L., Mosca M.
UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del Lavoro. Le Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (MII) sono patologie croniche, spesso causa di disabilità nei pazienti, associata sia all'attività di malattia che all'accumulo di danno; tale condizione, oltre a compromettere significativamente la qualità di vita (QdV) dei malati, può ridurne la working ability. Ad oggi sono scarsi i dati circa la produttività dei pazienti affetti da MII. Scopo del lavoro è stato valutare l'impatto delle MII sulla produttività sia in ambito lavorativo che extra-lavorativo, analizzando eventuali correlazioni con caratteristiche cliniche dei malati, condizioni emotive e QdV.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con diagnosi di MII (criteri EULAR/ACR 2017) seguiti presso il nostro ambulatorio specialistico da Febbraio a Maggio 2022, raccogliendo dati demografici e clinici. L'attività di malattia al momento della valutazione è stata determinata mediante gli items dell'International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. La produttività è stata valutata tramite somministrazione del Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). Sono state inoltre analizzate le correlazioni con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e con Patient Reported Outcomes (PROs) generici. Nell'analisi statistica, sono stati considerati significativi valori di $p<0.05$.
Risultati. Abbiamo incluso 45 pazienti (64.4% donne, età media 63.9±14.1 anni, durata media di malattia 6.3±5.3 anni) con le seguenti diagnosi: 24 dermatomiosite (DM, 53.3%), 17 polimiosite (37.9%), 2 DM amiopatica (4.4%), 1 DM giovanile (2.2%), 1 miosite a corpi inclusi (2.2%). Gli 11 pazienti (24.4%) che presentavano un'occupazione avevano un'età media significativamente più bassa ($p=0.008$). I tassi di assenteismo e presenteismo sono risultati rispettivamente 13.8% (±31.6) e 30% (±34.6), con un overall work impairment (OWI) del 35.6% (±39.1) e un activity impairment (AI) del 28.2% (±28.9). Un maggior tasso di presenteismo è emerso tra i pazienti con sindrome sicca ($p<0.001$). Maggiori presenteismo e AI correlavano positivamente con il Patient Global Assessment ($p\leq0.002$) e negativamente con il Manual Muscle Testing ($p\leq0.014$); inoltre, AI correlava positivamente con il punteggio dell'Health Assessment Questionnaire ($p<0.001$) e con il rischio di ansia e depressione valutato mediante HADS ($p\leq0.001$) e negativamente con tutti i domini relativi a salute fisica e mentale dello Short-Form 36 ($p\leq0.002$).
Conclusioni. I dati della nostra coorte, seppur preliminari, evidenziano significativi livelli di assenteismo e presenteismo e una significativa compromissione della produttività sia lavorativa che extra-lavorativa dei malati, con possibili ricadute sul costo sociale delle MII. In particolare, il presenteismo sembra dipendere dal grado di attività della malattia, mentre una ridotta produttività extra-lavorativa sembra impattare significativamente sulla sfera psicologica dei malati; entrambi si associano a una QdV peggiore. Emerge perciò l'opportunità di ottimizzare il controllo dell'attività di malattia, riducendo la disabilità dei malati e ottimizzandone la QdV sia dal punto di vista fisico che emotivo.

IL RISCONTRO SIEROLOGICO DI ANTI-RO/SSA POSITIVITÀ SI ASSOCIA A CARATTERISTICHE CLINICHE DI MALATTIA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE.

PO:21:344

Murru C., Floris A., Piga M., Cauli A.
AOU e Università di Cagliari – UOC Reumatologia, Dipartimento delle Scienze Mediche e Salute pubblica Cagliari

Scopo del Lavoro. Analizzare l'associazione degli anticorpi anti-Ro/SSA con le caratteristiche cliniche di malattia in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (MII).
Materiali e Metodi. Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche di una coorte monocentrica di pazienti con diagnosi di MII posta tra il 2007 e il 2021, rivalutata alla luce dei più recenti criteri classificativi e di una aggiornata rivalutazione sierologica. Per ogni paziente sono stati raccolti dati demografici, clinici, laboratoristici e strumentali. Inoltre il profilo sierologico è stato rivalutato per la presenza di anticorpi miosite specifici (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2, SRP, TIF1γ, NXP-2, MDA5, SAE) e miosite associati (PM-Scl, Ku, U1RNP) attraverso immunoblot (Euroimmun). I pazienti sono stati distinti in due gruppi: casi (antiRo/SSA+) e controlli (anti-Ro/SSA-) ed è stata valutata la distribuzione delle caratteristiche cliniche di malattia attraverso il test del Chi-quadro, o Fisher se necessario, ed il test t di Student per campioni indipendenti. Valori di $p<0.05$ sono stati considerati significativi.
Risultati. Sono stati analizzati i dati di 70 pazienti (età media all'esordio 54,5 anni; F:M ratio 2:1) con diagnosi di MII, distinti in: 24(34,2%) Sindrome da Anticorpi antisintetasi (ASS), 23 (32,8%) Dermatomiosite, 21 (31,4%) Polimiosite, 2 (2,8%) Miopatia Necrotizzante Immuno Mediata, 2 (2,8%) in overlap con Sclerosi sistemica; di essi 24 (34,3%) sono risultati positivi per anti-Ro/SSA. Il riscontro sierologico di anti-Ro/SSA+ è stato maggiore nel sottogruppo di pazienti affetti da Sindrome da Anticorpi Antisintetasi (14; 58,3%) (Tabella I). I casi anti-Ro/SSA+ hanno mostrato una maggiore prevalenza all'esordio di alopecia non cicatriziale (16% vs. 2%; p=0,043), ma non di altre manifestazioni cutanee. La manifestazione clinica che ha trovato una maggiore correlazione con l'anti-Ro/SSA è l'interstiziopatia polmonare (ILD) valutata attraverso HR-CT. In particolare, ILD era presente all'esordio clinico della malattia in 14 (82,3%) casi rispetto a 10 (41,6%) controlli (p=0,0432). Inoltre, l'anti-Ro/SSA si associava più frequentemente a una comparsa acuta/progressiva o subacuta dell'ILD: (70,5% vs. 33,3%; p=0,0202). All'imaging HR-CT, i pazienti anti-Ro/SSA+, hanno mostrato una maggiore prevalenza di pattern UIP rispetto ai pazienti anti-Ro/SSA- (35,3% vs. 8,3%; P=0,0340) sebbene il pattern NSIP fosse in assoluto il più frequente. Tra le manifestazioni sistemiche i casi hanno presentato una maggiore prevalenza di febbre rispetto al gruppo dei controlli anti-Ro/SSA- (33,3% vs. 10,0% P=0,0227).
Conclusioni. I pazienti affetti da MII con riscontro sierologico di anti-Ro/SSA presentano più frequentemente alcune manifestazioni cliniche tra cui alopecia non cicatriziale, febbre, un maggiore coinvolgimento polmonare con esordio acuto/subacuto. Inoltre è emersa un'associazione con il riscontro all'imaging HRCT di una maggiore prevalenza di pattern UIP.

Diagnosi	Anti-Ro/SSA positivi (n=24)	Anti-Ro/SSA negative (n=46)
ASSD	14 (58,3%)	10 (21,73%)
Dermatomoisite	5 (20,8%)	18 (39,13%)
Polimiosite	5 (20,8%)	16 (34,78%)
Miopatia Necrotizzante Immuno Mediata	0	2(4,34%)
MII in overlap con CTD	2 (8,3%)	0

RIPROGRAMMAZIONE METABOLICA DELLE CELLULE EPITELIALI DELLE GHIANDOLE SALIVARI DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN

PO:21:345

Colafrancesco S.[1], Barbati C.[1], Stefanoni D.[2], Buoncuore G.[1], Giardina F.[1], Izzo R.[1], Gattamelata A.[1], D'Alessandro A.[3], Alessandri C.[1], Cavalli G.[2], Conti F.[1], Priori R.[4]

[1]Università di Roma Sapienza, Roma; [2]Università Vita Salute San Raffaele, Milano; [3]University of Colorado, Biochemistry and Molecular Genetics (USA), Denver, United States of America; [4]Università UniCamillus, Roma

Scopo del Lavoro. La Sindrome di Sjögren (SS) è definita "epitelite autoimmune" grazie al ruolo svolto dalla attivazione delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari (SGECs) nella patogenesi della malattia. I meccanismi responsabili di tale attivazione sono ancora sconosciuti. Abbiamo recentemente dimostrato come nelle SGECs dei pazienti con SS vi sia una aberrante attivazione dei processi autofagici che suggerisce la presenza di profonde modifiche nel metabolismo cellulare (1). L'inibizione di tali processi sembrerebbe in grado di determinare un down regolazione della attivazione epiteliale (1). Scopo di questo studio è caratterizzare i cambiamenti metabolici delle SGECs in corso di SS e di approfondire il nesso tra questi cambiamenti e l'acquisizione di un fenotipo pro-infiammatorio.

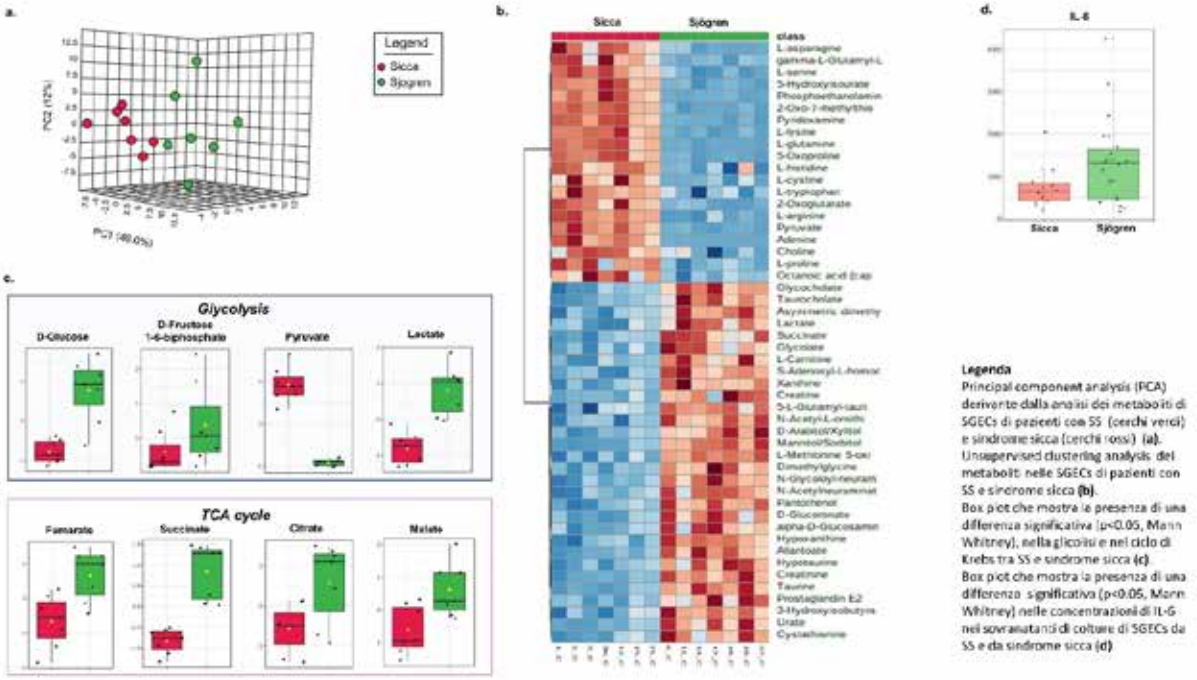
Materiali e Metodi. Mediante spettrometria di massa è stata effettuata una analisi del profilo metabolico di SGECs estratte da biopsie di ghiandole salivari minori di pazienti con SS; le SGECs derivanti da pazienti con sindrome sicca sono state utilizzate come controllo. Come conferma della presenza di uno status di "attivazione funzionale" sono stati raccolti i sovranatanti delle colture di SGECs ed è stato effettuato un test ELISA per la determinazione dell'espressione di IL-6.

Risultati. La principal component analysis (PCA) derivante dalla analisi del profilo metabolico delle SGECs derivanti da pazienti con SS (n=7) e sindrome sicca (n=7) ha mostrato la presenza di una separazione (component 1 axis 46.6% di varianza) indicativa di profonde differenze nel metaboloma intracellulare (Figura 1a). L'unsupervised clustering analysis ha confermato tali differenze nei metaboliti tra SS e sindrome sicca (Figura 1b). Nello specifico, nelle SGECs dei pazienti con SS sembrerebbe esservi uno shift verso un un aumento della glicolisi e del ciclo di Krebs (Figura 1c). I livelli di IL-6 nei sovranatanti delle colture di SGECs sono risultati significativamente più alti nella SS (n=21) rispetto alla sicca (n=14) (Figura 1d).

Conclusioni. In corso di SS l'epitelio ghiandolare presenta profonde alterazioni del profilo metabolico con evidenza di uno shift verso glicolisi e ciclo di Krebs. Tale riprogrammazione metabolica sembrerebbe sostenere lo status pro-infiammatorio delle SGECs dei pazienti con SS come confermato da una aumentata espressione di IL-6. Al fine di validare i nostri dati e chiarire il nesso tra i switch metabolico e acquisizione di un fenotipo pro-infiammatorio da parte delle SGECs in corso di SS, sono al momento in corso sia un ampliamento della casistica che una analisi approfondita del trascrittoma cellulare (RNA sequencing) delle medesime cellule.

BIBLIOGRAFIA

1. Colafrancesco S, et al. Maladaptive Autophagy in the Pathogenesis of Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2022; 74(4): 654-664.



DERMATOMIOSITE ANTI-TIF1GAMMA+ E ANTI-SSA+ CON IMPEGNO CUTANEO REFRATTARIO: EFFICACIA DI UNA TERAPIA MULTITARGET CON IL MICOFENOLATO MOFETILE.

PO:21:346

Rizzo M.T., Cabas N., Guella S., Longhino S., Sacco S., Quartuccio L., De Vita S.
Clinica di Reumatologia, presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine

La dermatomiosite (DM) rientra tra le miopatie infiammatorie idiopatiche. Si caratterizza per un impegno infiammatorio cronico che può coinvolgere la cute e il muscolo. A livello cutaneo le tipiche manifestazioni sono: le papule di Gottron, il segno di Gottron e il rash eliotropo; a livello muscolare è tipica la debolezza simmetrica e prossimale, il rialzo degli enzimi muscolari e le alterazioni alla biopsia muscolare. Tra le miositi distinguiamo le forme di miosite autoanticorpi-specifici e le forme di miosite autoanticorpi associati, ovvero relate ad altre possibili connettiviti in overlap. Questa distinzione aiuta il clinico nello studio di eventuali impegni d'organo correlati. Esistono inoltre quadri di DM associati a neoplasia, viene quindi raccomandato un adeguato screening soprattutto nei quadri non responsivi a terapia.

Caso clinico. E.S, donna di 59, è affetta da DM anti-TIF-1gamma+ e anti-SSA+ esordita in aprile 2018 con disfagia (tanto da richiedere PEG), astenia muscolare diffusa con rialzo del CPK fino a 10000 ul/L e severo impegno cutaneo con lesioni eritematose estese diffusamente a coinvolgere anche il cuoio capelluto e rash eliotropo. La paziente è stata trattata con steroide ad alte dosi ev e cicli di IVIG presso altro Centro; veniva poi avviato methotrexate (MTX). Giungeva alla nostra attenzione nel novembre 2018 con miglioramento dal punto di vista muscolare, dato confermato anche al laboratorio con enzimi muscolari nella norma, ma persistenza dell'impegno cutaneo, che rendeva la paziente dipendente da terapia steroidea (metilprednisolone >12 mg) e da cicli mensili di IVIG. Eseguivamo un PET-TC che escludeva mali moris e optavamo per avvio di Rituximab 1grx2 sospendendo il MTX per tossicità epatica e scarso beneficio. Alla luce della persistenza di impegno cutaneo si optava per introdurre ciclosporina che seppur efficace sulla cute veniva mal tollerata per importante ipertrofia gengivale. Alla sospensione della ciclosporina si notava fin da subito un peggioramento delle lesioni eritematose a coinvolgere tutto il soma per cui si riprogrammava infusione di Rituximab vista anche la replezione B, trattamento mantenuto ogni 6 mesi. Si introduceva pertanto tacrolimus off label, che tuttavia risultava poco efficace sull'impegno cutaneo e mal tollerato a livello gastroenterico. Veniva tentata anche idrossiclorochina con sviluppo di reazione avversa per comparsa di rash orticarioide. Ad agosto 2021 il quadro cutaneo risultava refrattario, con necessità di aumentare il dosaggio di metilprednisolone (MP) al fine di contenere le lesioni eritematose e il prurito; considerata la buona risposta ottenuta con la ciclosporina, sfruttando il meccanismo T cellulare, si decideva di avviare micofenolato.1 A +9 mesi dall'avvio di micofenolato la paziente non ha più presentato flares cutanei severi, sta proseguendo basse dosi di steroidi (MP 4 mg/die) ed è riuscita ad allungare gli intervalli fra le infusioni di IVIG.

Conclusioni. il micofenolato mofetile si dimostra una opzione terapeutica efficace nel trattamento dell'impegno cutaneo resistente in corso di dermatomiosite, come terapia add-on con rituximab e/o IVIG.

BIBLIOGRAFIA

1. doi: 10.1001/archderm.142.1.65

ANTI-MDA5 DERMATOMYOSITIS AFTER BNT162B2 VACCINATION

PO:21:347

Astorri D. [1], **Nalotto L.** [1], **Vaccaro E.** [1], **Bernardi L.** [1], **Carraro V.** [1], **Punzi L.** [2], **Bernardi C.** [1]
[1]*Unità Operativa di Reumatologia, Ospedale S.S. Giovanni e Paolo, Venezia;* [2]*Rheumatology Network, Veneto Region, Venezia*

Background. Anti-Melanoma Differentiation-Associated gene 5 (MDA-5) Dermatomyositis (MDA5, DM) is a rare systemic autoimmune disease, characteristically associated with Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease (RP-ILD) and cutaneous manifestations. Anti-MDA5 dermatomyositis may develop in genetically predisposed subjects after environmental exposure such as vaccines, infections and neoplasms (1).
Myalgia is one of the main symptoms related to SARS-COV2 infection and sometimes may occurs after COVID-19 vaccine administration (2). However, only few cases have reported the occurrence of severe inflammatory myopathies after COVID19 vaccine administration (3)

Methods. This is a case of a 44 year-old-patient affected by Anti-MDA5 Dermatomyositis occurred after BNT162b2 vaccination referred at a Center for Rheumatic Diseases in Northeast Italy.

Results. A 44 year-old-woman presented to the Center for Rheumatic Diseases in Venice, suffering from a cutaneus rash on her face, upper limbs, décolleté and lower limbs occurred two days after the first dose BNT162b2 vaccination. A few days after the second dose of the vaccine the rash got worse and myalgias, strength deficiency and fatigue occurred. Elevated inflammatory and myocytolysis parameters were detected (Tab 1). After chest HRCT a mild ILD was diagnosed.

Figure 1: A) Painful and itchy rash associated with calcinosis on gluteus ; B) Chest High-resolution CT showing mild interstitial lung disease; C) Lower limb predominant muscle hyperintensities on Axial STIR MRI images

Table 1 Clinical and laboratory characteristics of the patient

Age (years)	44
Sex	Female
Previous Rheumatological diagnosis	-
Previous Vaccination reaction	-
Time to onset COVID 19 vaccination	2 days
MMT-8*	124/150 (150/150)
Blood Tests	
Hb* (12-16 g/dl)	11,5 g/dl
CRP* (< 5 mg/L)	23,4 mg/L
AST* (31 U/L)	98 U/L
ALT* (1-34 U/L)	63 U/L
CPK * (10-145 U/L)	1085 U/L
Aldolase (0-7,6)	13,2 U/L
SARS-CoV-2 RT PCR	negative
Autoantibodies	
ANA*	1:1280 nucleolar
Myositis antibodies	Anti-MDA5
HLA- DRB1	03-04
HLA-DQB	02-03

MMT-8 MANUAL MUSCLE TESTING; Hb Hemoglobin; WBC withe blood cells count; CRP C-reactive protein; AST Aspartate amino transferase; ALT Alanine amino transferase; CPK creatinine phosphokinase; ANA anti nuclear antibodies, ENA extractable nuclear antigens; HLA Human Leukocyte Antigen

Muscle edema was detected with whole-body short tau inversion recovery (STIR)-MRI (Fig. 1).The Skyn biopsy showed features of dermatomyositis with perivascular inflammatory infiltrates. 1 mg/Kg/die of prednisone was administered and then cyclosporine 3mg/kg/die was associated with clinical benefit.

Conclusion. In rare cases COVID-19 vaccination could induce inflammatory myopathies (3). COVID-19 vaccine administration may have acted as a trigger for the myopathy driven by an autoimmune-mechanism. In such cases, it could be useful to investigate inflammatory myopathies, requiring blood tests (e.g. myocytolysis indices and anti myositis antibodies) and medical instrumental insights, in patients affected by skin manifestation and muscle pain occurred after vaccine administration. Although the association between vaccination and inflammatory myopathies is presumptive, the temporal proximity of the BNT162b2 vaccine to the onset of the signs and symptoms related to the inflammatory miopathies may suggest a possible relationship between these two events. To the best of our knowledge this is the first case of Anti-MDA5 Dermatomyositis occurred after BNT162b2 vaccination.

BIBLIOGRAFIA

1. Mehta P, Machado PM, Gupta L. Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry. Rheumatol Int. 2021; 41(6): 1021-1036.
2. Beatty AL, Peyser N.D, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olgin JE, Pletcher MJ, Marcus G.M. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study Lancet Infect Dis. 2021; 21: 939-49.
3. Maramattom BV, Philips G, Thoas J, Santhamma Nair S.G. Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination. The Lancet Rheumatology Volume 3, ISSU 11, e747-e749, Nov01.2021.

PLASMA PENTRAXIN 3 LEVELS AS POTENTIAL NEW BIOMARKER OF DISEASE ACTIVITY IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES.

PO:21:348

Fornaro M.[1], Carabellese G.[2], Cacciapaglia F.[1], Scioscia C.[1], Coladonato L.[1], Lopalco G.[1], Iannone F.[1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Emergence Medicine and Transplantation (DETO), Bari; [2]Rheumatology Clinic, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia Medical School, Foggia

Objective. Pentraxin-3 (PTX3) plays a role in the regulation of innate immune responses and different inflammatory reactions. No data of PTX3 levels in patients affected by idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) have been reported. The aim of this pilot study is to evaluate whether serum PTX3 levels may be a marker of disease activity in IIMs.
Methods. Twenty patients affected by IIM, 10 Dermatomyositis (DM) and 10 Polymyositis (PM), compared to 10 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 10 healthy blood donors (HDs) aged, sex and BMI matched were evaluated. Demographic and clinical characteristics were recorded at the time of evaluation. PTX3 levels were assessed using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit (Abcam). Disease activity in IIMs was assessed by Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale (MYOACT), while disease activity score on 28 joints whit erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) was used for RA patients.
Results. Clinical data of patient included into this study is reported in Table I. Mean serum PTX3 levels were significantly higher in IIM patients than HDs (518±260 pg/ml vs 275±114 pg/ml, p=0.009), while no significant difference was observed compared to RA patients (383± 146 pg/ml, p=0.14) (Figure 1). Linear regression analysis adjusted for age, sex and disease duration showed a direct correlation between PTX3 and CPK levels (Beta: 0.590), MYOACT score (Beta: 0.759) and phGA (Beta: 0.832) in IIM. No association between PTX3 levels and disease activity was found in RA. Furthermore, we performed a univariate linear regression analysis to assess the role of PTX3 in PM and DM patients, separately. We found that PTX3 levels were associated with phGA and MYOACT score both in DM (phGA: Beta: 0.756, p=0.01; MYOACT score: Beta: 0.711, p=0.02) and PM (phGA: Beta: 0.648, p=0.043; MYOACT score: Beta: 0.655, p=0.04).
Conclusion. In IIM patients, serum PTX3 levels were higher than HDs and correlate with disease activity, being a possible biomarker of disease activity.

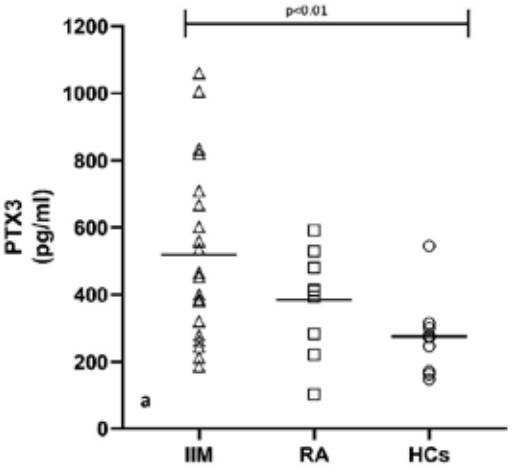
Table 1. Characteristics of patients affected with Idiopathic inflammatory myopathies, rheumatoid arthritis, and healthy controls

	IIM 20 pts. (10 DM, 10 PM)	RA 10 pts.	Healthy Controls 10pts.
Female, n. (%)	18 (90%)	9 (90%)	9 (90%)
Age	55.3 (7.8)	58.3 (5.9)	54.6 (6.5)
BMI	25.5 (4.1)	23.9 (3.1)	24.6 (3.5)
Duration of disease (years), median (IQR)	7.3 (4 – 12.8)	13.5 (10.5 – 18.5) *	-
Physician Global Assessment	2.1 (2.1)	2 (2.2)	-
Patient Global Assessment	4 (3.6)	2.7 (2.3)	-
Health Assessment Questionnaire	0.7 (0.8)	0.9 (0.9)	-
MYOACT global	0.12 (0.09)	-	-
Manual Muscle Testing 8	143 (11)	-	-
CPK, IU/L	247 (604)	-	-
DAS28-ESR	-	2.9 (1.1)	-
Skin involvement, n. (%)	10 (50)	-	-
Lung involvement, n. (%)	7 (35)	-	-
Dysphagia, n. (%)	11 (55)	-	-
Arthritis, n. (%)	4 (20)	-	-
Malignancies, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arterial hypertension, n. (%)	6 (30)	2 (20)	1 (10)
Current steroid therapy, mg/die	2,5 (0 – 5)	0 (0 – 3,8)	-
Smoking, n. (%)	6 (30)	2 (20)	3 (30)
Total cholesterol, mg/dl	203.3 (28.6)	215.0 (29.5)	216.2 (27.3)
HDL cholesterol, mg/dl	62.7 (14.7)	62.6 (14.2)	65.1 (18.2)
Triglycerides, mg/dl	119.3 (61.3)	124.1 (84.2)	87.8 (44.4)
ESR, mm/h	16.7 (12.2)	19 (11.7)	-
CRP, mg/l	2.9 (2.1)	4.1 (5)	-
Systolic blood pressure	130 (20)	128 (11)	136 (20.1)
Diastolic blood pressure	83 (12)	82 (7)	82 (14)
Pentraxin 3, pg/ml	518 (260)	383 (146)	275 (114) **

Data are expressed as "mean (SD)" where not otherwise specified. Abbreviations: BMI=body mass index; CPK=Creatine phosphokinase; CRP= C-reactive protein; DAS= disease activity index; DM= dermatomyositis; ESR= erythrocyte sedimentation rate; HDL= high-density lipoprotein; IQR= interquartile-range; MYOACT= myositis disease activity assessment visual analogue scales; PM= polymyositis.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs IIM

Figure 1. Values of PTX3 in IIMs, RA and HC subjects.



GRAVIDANZA E SINDROME DI SJÖGREN: OUTCOME MATERNO FETALE IN UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:21:349

Zucchi D.[1], Tani C.[2], Monacci F.[3], Strigini F.A.L.[3], Elefante E.[2], Carli L.[2], Camarda F.[4], Ferro F.[2], Gori S.[2], Baldini C.[2], Mosca M.[2]

[1]1 U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; 2 Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, 1 Pisa; 2 Siena; [2]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa; [3]U.O Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [4]U.O Reumatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza, Università di Palermo

Scopo del Lavoro. Valutare l'outcome materno fetale in caso di gravidanza in pazienti con sindrome di Sjögren (SS).

Materiali e Metodi. Sono state selezionate pazienti con diagnosi di SS definita secondo i criteri classificativi ACR-EULAR 2016 afferenti all'ambulatorio dedicato al monitoraggio della gravidanza in pazienti con malattie autoimmuni sistemiche. All'arruolamento, eseguito alla prima visita durante la gravidanza, per ogni paziente sono stati raccolti dati demografici, clinici, durata di malattia ed interessamento d'organo, e terapie assunte dalle pazienti. Come complicanze ostetriche sono state considerate: aborto spontaneo nel primo trimestre, parto pretermine <37 settimane, bambini piccoli per età gestazionale (SGA), rottura prematura delle membrane <37 settimane, basso peso alla nascita (<2500 grammi), diabete gestazionale, preeclampsia, ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e morte intrauterina (IUFD). È stato inoltre valutato l'eventuale sviluppo di flare di malattia durante la gravidanza o il puerperio, definito come peggioramento di manifestazioni preesistenti o di comparsa di nuove alterazioni correlabili alla malattia di base in base al giudizio del clinico.

Risultati. Sono state incluse 48 gravidanze in 38 pazienti verificatesi tra il 2001 e il 2022, e le caratteristiche della coorte sono riportate nella Tabella 1. All'arruolamento 21 pazienti (43.7%) presentavano storia di interessamento extra-ghiandolare di malattia e 5 (10.4%) positività per gli anticorpi antifosfolipidi. Al concepimento 4 pazienti (8.3%) presentavano una malattia attiva, e in 7 casi (14.6%) si è verificato un flare durante la gravidanza o il puerperio (2 casi di porpora, 3 casi di tumefazione parotidea e 1 caso di tumefazione parotidea ed aumento delle CPK in paziente con storia di interessamento muscolare). 12 pazienti (25.0%) durante la gravidanza assumevano terapia steroidea e 20 idrossiclorochina (41.7%) (Tabella I). In 12 casi (25.0%) si è verificata almeno una complicanza ostetrica, incluso 1 caso di preeclampsia (Tabella 1) e 1 caso di IUGR. Non si sono verificati casi di IUFD, e non è stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di flare o complicanze ostetriche e l'interessamento extraghiandolare di malattia all'arruolamento. Inoltre, si sono verificati due casi di blocco atrioventricolare congenito.

Tabella 1: caratteristiche della coorte (n=48)

Età al concepimento (anni, media±DS)	34.8±4.3
Durata di malattia al concepimento (media±DS)	6.0±5.4
Prima gravidanza (%)	24 (50.0)
Flare durante la gravidanza o il puerperio (%)	10 (12.5)
Autoanticorpi	
ANA (%)	47 (97.9)
anti-SSA (%)	43 (89.6)
anti-SSB (%)	24 (50.0)
altri anti-ENA (%)	5 (10.4)
FR (%)	32 (66.7)
ACLA IgM/IgG (%)	5 (10.4)
anti-beta2GPI IgM/IgG (%)	2 (4.2)
LAC (%)	1 (2.1)
Terapia durante la gravidanza	
Glucocorticoidi (%) Dose mediana di prednisone/die	12 (25.0) 5 mg
Idrossiclorochina (%)	20 (41.7)
Azatioprina (%)	1 (2.1)
Ciclosporina (%)	0 (0.0)
Immunoglobuline ev (%)	1 (2.1)
Eparina a basso peso molecolare (%)	4 (8.3)
Acido acetilsalicilico (%)	10 (20.8)
Comorbidità	
Ipertensione (%)	1 (2.1)
Tiroidite (%)	13 (27.1)
Obesità (%)	1 (2.1)
Outcome ostetrico	
Rottura prematura delle membrane <37 settimane (%)	3 (6.3)
Diabete gestazionale (%)	2 (4.2)
Preeclampsia (%)	1 (2.1)
SGA (%)	4 (8.3)
IUGR (%)	1 (2.1)
IUFD (%)	0 (0.0)
Parto pretermine <37 settimane (%) Età gestazionale mediana al parto (settimane) (IQR)	3 (6.3) 39 (37-40)
Parto pretermine <34 settimane (%)	1 (2.1)
Peso mediano alla nascita (IQR)	3000 (2810-3730)
Peso alla nascita <2500 grammi (%)	2 (4.2)
Peso alla nascita <1500 grammi (%)	1 (2.1)

Conclusioni. Nella nostra coorte non è stata evidenziata un'elevata incidenza di complicanze ostetriche severe (preeclampsia, ritardo di crescita intrauterino, basso peso alla nascita, SGA, parto pretermine <34 settimana e morte intrauterina), ma abbiamo osservato un modesto rischio di flare, seppur non severi. Si conferma pertanto la necessità di monitorare regolarmente la gravidanza sia dal punto di vista ostetrico che reumatologico.

INTERRELAZIONE FRA COMORBIDITÀ PSICHIATRICHE, ATTIVITÀ DI MALATTIA E COMPROMISSIONE DELLA QUALITÀ DI VITA NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: DATI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:21:350

Cardelli C., Diomedi M., Barsotti S., Di Battista M., Tripoli A., Carli L., Mosca M.
UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del Lavoro. Le Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (MII) impattano fortemente sulla qualità di vita (QdV) dei pazienti. Nonostante il ruolo di primaria importanza nella vita quotidiana, la valutazione dello stato emotivo del paziente da parte del medico può essere complessa. Come noto, i pazienti affetti da condizioni croniche presentano un maggior rischio di ansia (A) e depressione (D); i dati sulla prevalenza di tali entità nelle MII sono limitati. Scopo del lavoro è stato determinare la prevalenza del rischio di A e D in una coorte monocentrica di pazienti con MII, valutando possibili correlazioni con caratteristiche cliniche, attività di malattia e parametri della QdV.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi con diagnosi di MII (criteri EULAR/ACR 2017) seguiti presso il nostro ambulatorio specialistico da Gennaio 2018 a Maggio 2022, raccogliendo dati demografici e clinici. L'attività di malattia al momento della visita è stata valutata secondo i criteri dell'International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Per indagare i sintomi di A e D è stato somministrato ai pazienti l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), questionario validato per valutarne presenza e severità, contestualmente alla compilazione dello Short-Form 36 (SF36). Per entrambe le scale HADS-A e -D, i pazienti sono stati classificati a rischio per punteggi ≥8 (≥11 rischio elevato).

Risultati. Dei 73 pazienti arruolati (67% donne, età media 65.7±12.5 anni, durata media di malattia 7.8±6.2 anni), rispettivamente 26 (35.6%) e 26 (35.6%) avevano punteggi aumentati di A (media 10.8, min 8, max 17) e D (media 11.5, min 8, max 19); in particolare, 10 (13.7%) e 17 (23.3%) avevano alto rischio di sviluppare rispettivamente A e D. Se aumentati livelli sia di A che D emergevano in 17 pazienti (23.3%), 21 (28.8%) presentavano elevato rischio per almeno una delle due condizioni. Tra le comorbidità la fibromialgia si associava a punteggi più elevati solo sulla scala HADS-A ($p=0.05$). Un aumentato rischio di A e D correlava con punteggi significativamente più elevati di Patient Global Assessment (PGA) e Health Assessment Questionnaire (HAQ) ($p<0.001$), con punteggi inferiori in tutti i domini dell'SF36 ($p\leq0.001$) e con valori significativamente più bassi del Manual Muscle Testing (MMT, $p\leq0.04$). Inoltre, i valori di MMT correlavano con i punteggi di PGA, HAQ e SF36 ($p<0.05$).

Conclusioni. Più di un terzo della nostra casistica è risultato a rischio di A o D, oltre il 20% a rischio per lo sviluppo di entrambe le condizioni e quasi il 30% ad alto rischio per svilupparne almeno una. La fibromialgia sembra aumentare il rischio di A, mentre una scarsa QdV, sia nella componente fisica che emotiva, rappresenta una condizione fortemente favorente l'insorgenza di entrambe le problematiche psichiatriche. La compromissione motoria rilevata dall'MMT non solo peggiora la QdV, ma aumenta il rischio di sviluppare A e D. Tali dati, sebbene preliminari, sottolineano la necessità non solo di screenare i pazienti con MII per comorbidità psichiatriche, ma anche di ottimizzarne la preservazione della funzionalità muscolare, nell'ottica di migliorarne qualità di cura e QdV.

PROFILO AUTOANTICORPALE E COINVOLGIMENTO POLMONARE NELLA DERMATOMIOSITE DURANTE LA PANDEMIA COVID-19: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA.

PO:21:351

Cela E., Triggianese P., D'Antonio A., Kroegler B., Greco E., Bergamini A., Chimenti M.S.
Policlinico Tor Vergata, Roma

Scopo del Lavoro. Analisi del profilo autoanticorpale (MSA e MDA) e fenotipo clinico, inclusa ILD, in pazienti con diagnosi di DM di una coorte monocentrica di un centro di terzo livello. Possibile infezione da SARS-CoV-2 e stato vaccinale sono stati registrati ad integrazione.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da DM secondo i criteri EULAR/ACR 2017 con esordio dei sintomi a ≥18 anni. I dati clinici analizzati hanno incluso: sesso, età di insorgenza dei sintomi e diagnosi, clinica, pattern autoanticorpale ANA, MSA (anti-tRNA sintetasi, Jo1, PL7, EJ, MDA5, NXP2, SAE, Mi2) e MAA (anti-PM/Scl, Ro52, Ku, U1RNP), concomitante ILD e terapie.
Risultati. Dei soggetti arruolabili (n=30), i pazienti che hanno completato lo studio (n=21) erano quasi interamente donne (F=71.4%). L'età media all'esordio della DM era di 57.4 ± 12.4 anni con un ritardo diagnostico medio di 13±10.4 mesi. I sintomi prevalenti all'esordio risultavano: lesioni cutanee (80.9%), mialgie (66.7%), dispnea e tosse cronica (33.2%). Le comorbidità cardiovascolari erano registrate in rari casi (10.6%). La quasi totalità dei pazienti manifestava un titolo ANA≥1:160 (79%) con un titolo ≥1:5120 in casi isolati (9.5%). Tutti i pazienti (100%) hanno mostrato MSA positività senza significativa differenza nella distribuzione delle singole specificità: risultava un solo caso di doppia positività (anti-MDA5 e -NXP2). Nelle TC del torace si documentava una prevalenza dell'opacità a "vetro smerigliato" (66.6 % dei casi studiati radiologicamente e nel 16.7 % un interstiziopatia fibrosante. L'intera coorte aveva ricevuto terapia steroidea dall'inizio della DM e durante il follow-up con una durata media di 11.8± 9.1 mesi. Le terapie steroid-sparing includevano metotrexato (42.9%), immunoglobuline per via endovenosa (38.1%) e micofenolato mofetile (33,4%). L'infezione da SARS-CoV-2 è stata documentata nel 14.2% dei pazienti, con ricovero e successiva risoluzione; tutti i pazienti con ILD già presente e vaccinati per SARS-COV2 (last follow up, Maggio 2022). Al momento della positività i pazienti erano in terapia con MMF 2g/die, sospesa durante l'infezione. Il 65.2% della coorte ha ricevuto almeno una dose del vaccino mRNA anti- SARSCoV-2 (BNT162b2), di cui il 26% aveva completato con la dose booster. Nessun effetto avverso o flare associati alla DM post-vaccinazione. I pazienti con ILD risultavano positivi ai profili anticorpali MSA: anti JO1 (33%), Andi MDA5 (16.7%), anti SAE1 (16.7%), anti TIF1 (33.3%), e MAA: anti SSA 4 (66.6%). Non sono state documentate ad oggi nuove diagnosi di definita DM ad insorgenza post-COVID19.
Conclusioni. I nostri risultati preliminari supportano l'impatto rilevante del coinvolgimento polmonare nella DM. La disponibilità dei pattern di MSA può aiutare a stratificare i pazienti con DM per outcome di malattia e comorbidità. L'impatto degli MSA sulle ILD associate o meno a COVID-19 merita ulteriori indagini in una coorte più ampia di DM e per follow-up lungo dalla pandemia post-COVID-19.

STUDIO ECOGRAFICO DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN

PO:21:352

Giardina F., Gattamelata A., Colafrancesco S., Izzo R., Simoncelli E., Mastromanno L., Villa M., Conti F., Priori R.
UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori sta acquistando un ruolo sempre più importante nella valutazione dei pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS). Lo scopo di questo studio è valutare la correlazione tra caratteristiche ecografiche e clinico-laboratoristiche della malattia.
Materiali e Metodi. Pazienti affetti da pSS (criteri ACR/EULAR 2016) afferenti presso l'ambulatorio dedicato sono stati sottoposti ad ecografia delle ghiandole salivari maggiori. Sono stati raccolti dati relativi a stato socio-demografico, durata di malattia, caratteristiche sierologiche, attività di malattia attraverso il calcolo dell'ESSDAI, entità della sintomatologia soggettiva complessiva valutata mediante il calcolo dell'ESSPRI e valutazione soggettiva della secchezza oculare e orale tramite l'uso di scale VAS dedicate. La valutazione ecografica è stata eseguita mediante l'utilizzo di apparecchiatura Esaote MyLab™ Gamma con sonda lineare 4-13 Mhz. I dati ecografici sono stati valutati applicando i punteggi OMERACT (Grado da 0 a 3) e De Vita (Grado da 0 a 3). Sono state inoltre prese in considerazione la presenza di fibrosi e le dimensioni ghiandolari. Le variabili continue sono state riassunte come mediane (1° e 3° quartile), mentre le variabili categoriali come frequenze assolute e relative. Le correlazioni sono state effettuate utilizzando il test non parametrico di Spearman. Le principali analisi statistiche sono state eseguite utilizzando modelli di regressione lineare e logistica aggiustati per i principali confondenti clinici (livello di significatività=0.05).

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 35 pazienti (34 F, 1 M; età mediana 60) con pSS. Non sono state individuate correlazioni significative tra gli score OMERACT e De Vita e il rischio di tumefazione ghiandolare e leucopenia, così come non sono state evidenziate associazioni con durata di malattia, indice ESSDAI e VAS secchezza orale. È emersa un'associazione significativa ($p<0,05$) tra gli score ghiandolari e la presenza di anti-SSA, anti-SSB e fattore reumatoide (FR), nonché tra fibrosi ghiandolare, anti-SSB e fattore reumatoide. È stata inoltre individuata una correlazione significativa tra la presenza di ipergammaglobulinemia e lo score OMERACT parotideo. Infine, è stata identificata una correlazione inversa tra la sintomatologia soggettiva valutata mediante indice ESSPRI e gli score ecografici.
Conclusioni. Il nostro studio non mostra una correlazione tra l'attività di malattia e le caratteristiche ecografiche ghiandolari. Viceversa, la correlazione inversa tra l'entità del coinvolgimento ghiandolare e il valore dell'ESSPRI suggerisce come un maggiore impegno ghiandolare non sia necessariamente espressione dell'impatto che la sintomatologia ha sul paziente. L'evidenza di un'associazione tra punteggi ecografici e presenza di autoanticorpi, nonché tra fibrosi ghiandolare e anti-SSB e FR, suggerirebbe inoltre come specifici pattern ecografici ghiandolari permettano di identificare pazienti con fenotipi di malattia più aggressivi. Sono necessari ulteriori studi per convalidare questi dati su più ampie casistiche.

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-SINTETASI IN SEGUITO A VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV2

PO:21:353

Cannistrà C., Blagojevic J., Bellando S., Matucci Cerinic M., Guiducci S.
Università degli studi di Firenze, Firenze, Italy

Introduzione. La Sindrome da Anticorpi Anti-sintetasi (SAA) è rara patologia auto-immunitaria classificata tra le miositi infiammatorie. Si caratterizza per la triade clinica di artrite, miosite e interstiziopatia polmonare e la positività anticorpale per gli anticorpi miosite specifici anti-sintetasi più frequentemente associata agli anti-Jo11. Frequentemente sono presenti anche fenomeno di Raynaud e le così dette "mani da meccanico". Rispetto le altre miositi infiammatorie i due terzi dei pazienti con questa diagnosi necessitano dosi di corticosteroide più elevate e vanno incontro più spesso a fallimenti terapeutici2. Dopo una valutazione della letteratura non è ancora stato pubblicato nessun caso di SAA correlata con la vaccinazione anti-SARS-CoV2.
Case report. Descriviamo il caso di una donna di 60 anni affetta da ipertensione arteriosa sistemica, tiroidite autoimmune in controllo farmacologico e saltuario fenomeno di Raynaud monofasico da diversi anni. In seguito a vaccinazione anti-SARS-CoV2 ha sviluppato poliartralgie infiammatorie a carico delle mani, polsi e spalle, con successiva comparsa di dispnea per sforzi moderati e debolezza muscolare a carico dei quattro arti, e infine alterazioni riconducibili a "mani da meccanico". Agli esami ematici la paziente presentava ANA 1:320 con aspetto finemente punteggiato e positività per anti-Jo1 e anti-Ro52 positivi, oltre a marcata elevazione del CPK (5486 UI/L) e aldolasi (142 UI/L). L'elettromiografia ai quattro arti indicava un impegno miositico acuto, l'ecografia articolare mostrava un'artrite dei polsi e tenosinovite dei tendini estensori. Alla TC ad alta risoluzione del torace presentava un quadro di sospetto NSIP all'esordio con addensamenti a vetro smerigliato a distribuzione bibasale, la valutazione funzionale dimostrava lieve riduzione dei valori di DLCO (68 mL/min/mmHg). Veniva quindi posta diagnosi di SAA e iniziata terapia con boli di steroide ev seguiti da Micofenolato Mofetile come terapia di fondo e successivo scalaggio di steroide, con miglioramento della sintomatologia articolare, muscolare e miglioramento laboratoristico con normalizzazione degli indici di citolisi muscolare. Tuttavia, alla successiva valutazione, a seguito della terza dose di vaccino anti-SARS-CoV2 la paziente graduale insorgenza di astenia muscolare e dispnea; con nuovo rialzo degli enzimi di citolosi muscoalre (CPK 3670 UI/L, aldolasi 72 UI/L). Alla nuova TC del torace presentava progressione del quadro NSIP fibrosante alle basi e alle prove di funzionalità polmonare una riduzione dei volumi polmonari (FVC 75%, FEV1 80%, TLC 61%, DLCO 60 mL/min/mmHg, DLCO/Va 96). Data la progressione del quadro polmonare e muscolare alla paziente veniva consigliato di praticare terapia con Rituximab.
Conclusioni. Il caso clinico descritto risulta essere il primo caso riportato in letteratura di insorgenza di Sindrome da anticorpi anti-sintetasi insorta in seguito a vaccinazione da SARS-CoV2. Risulta quindi rilevante valutare l'opportuna correlazione tra la stimolazione del sistema immunitario, in seguito a vaccinazione, di soggetti predisposti e l'eventuale insorgenza di malattie autoimmunitarie.

DERMATOMIOSITE ANTI-TIF1-GAMMA+: QUANDO IL SISTEMA IMMUNITARIO INDICA LA NECESSITÀ DI RICERCARE UNA PATOLOGIA NEOPLASTICA SOTTOSTANTE

PO:21:354

Ghellere F., Lucchino B., Finucci A., Bortolotti M.E., Minichini L., Zaniboni G., Delfino L., Setti A., Fumaneri A., Tacchella G., Lombardi S.
AULSS 9, UOC Medicina Generale, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio (VR)

Scopo del Lavoro. Giovane donna di 43 anni si presenta in PS per tumefazione periorbitaria da 20 giorni e mialgie. Precedente valutazione non specialistica ipotizzava angioedema e consigliava terapia con prednisone 25 mg a scalare per una settimana. Dopo iniziale beneficio si manifestava peggioramento delle mialgie e comparsa di aree eritematose rilevate dolenti a livello delle mani.
Materiali e Metodi. Gli ematochimici eseguiti in PS riscontravano anemia microcitica (Hb 6.5 g/dL, MCV 50 fl), rialzo di CK (3124 U/L), PCR (13 mg/L) e transaminasi (AST 114 U/L, ALT 40 U/L). Risultavano nella norma Rx torace ed i restanti ematochimici. Veniva ricoverata e trasfusa con 4 unità di GRC. Alla visita si evidenziavano mialgie agli arti con deficit muscolare simmetrico, accentuato contro resistenza, eritema al decolleté e lesioni eritematose alle mani, in particolare sulle superfici estensorie delle dita. Si ipotizzava diagnosi di dermatomiosite dato il riscontro di rash eliotropo e papule di Gottron. Agli esami reumatologici risultava positività ANA (1:160 punteggiato fine) con presenza di Ab anti-trascrizione del fattore intermedio 1 (TIF1-γ) al blot miositi. Si eseguivano quindi: RM cosce (edema muscolare), EMG (miopatia senza segni di denervazione), ematochimici (sideropenia da flogosi cronica) e severo rialzo markers neoplastici (CA125 1136 KU/L, cromogranina A 136 ng/ml).
Risultati. Nel sospetto di manifestazione paraneoplastica si eseguiva TC stadiante con riscontro di neoformazione solida in vicinanza dell'ovaio sn. Veniva impostata terapia immunosoppressiva con boli di steroide (metilprednisolone 500 mg ev) per tre giorni, poi prednisone 1 mg/kg/die e Ig vena per 5 giorni con lento miglioramento delle lesioni cutanee, dei sintomi e normalizzazione di CK. Si sottoponeva ad isteroannessiectomia con emicolectomia sn e chemioterapia post-intervento. La diagnosi istologica evidenziava carcinoma sieroso di alto grado a primitività peritoneale; la biopsia muscolare risultava compatibile con la diagnosi reumatologica. Successiva valutazione a 6 mesi dall'evento constatava assenza di miopatia con normali markers ematochimici oncologici e muscolari.
Conclusioni. L'ipotesi di DM già al ricovero ha permesso la tempestiva esecuzione degli approfondimenti, arrivando alla conferma diagnostica. In letteratura si evidenzia una stretta correlazione tra la presenza di autoanticorpi anti-TIF1-γ e sottostante malattia oncologica. TIF1-γ è una proteina coinvolta in vari percorsi biologici iperespressa nel tessuto muscolare e cutaneo dei pazienti con DM. Recenti studi ipotizzano una mutazione alla base dell'iperespressione nel tessuto maligno. Si svilupperebbero quindi autoanticorpi cross-reagenti con antigeni nei muscoli e nella cute. Riscontri in letteratura evidenziano come la presenza di anticorpi anti-TIF1-γ sia da approfondire con esami specialistici appropriati anche qualora non si osservino significative alterazioni agli esami di screening standard, data l'elevata percentuale di malattie oncologiche associate. Una revisione dei pochi casi segnalati in letteratura ha evidenziato come un trattamento chirurgico precoce ottenga una migliore prognosi.

ANEMIA APLASTICA COME RARA MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DELLA SINDROME DI SJÖGREN.

PO:21:355

Vacchi C., Laneri A*, Tomassini C., Amati G., Manzini C., Forghieri F., Potenza L., Sebastiani M., Salvarani C., Manfredi A.
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Introduzione. L'identificazione eziologica della pancitopenia è sfidante considerata l'ampia gamma di possibili cause sottostanti. Descriviamo il caso di una paziente che ha sviluppato una pancitopenia secondaria ad anemia aplastica (AA). Il work-up diagnostico ha portato all'individuazione di una Sindrome di Sjogren primaria (pSS) all'esordio.

Caso clinico. Una donna di 65 anni ha presentato progressiva astenia e la comparsa di multipli ematomi spontanei. In anamnesi ipertensione arteriosa sistemica, disturbo di personalità mista. Agli esami bioumorali emergeva una severa pancitopenia pertanto la paziente veniva ricoverata presso il nostro Centro.

È stata impostata la terapia di supporto, in particolare granulokine e trasfusioni di emazie concentrate e piastrine. La biopsia osteomidollare (BOM) ha mostrato un quadro di AA con cellularità ridotta (10-15%) e infiltrato linfoplasmacellulare reattivo. L'assenza di incremento della trama reticolinica escludeva la mielofibrosi idiopatica. Si avviava quindi un approfondito work-up diagnostico multidisciplinare (Figura 1). Dagli esami inoltre emergeva positività per ANA (1:160 pattern fine speckled), ENA, anti-Ssa/Ro, anti Ro 60 kDa. La presenza di plasmocitosi policlonale e infiltrati linfocitari B e T alla BOM, unitamente al riscontro di markers autoimmunitari, poneva il sospetto di genesi autoimmune della AA. Si somministrava terapia steroidea e immunoglobuline endovena. Da un ulteriore approfondimento anamnestico emergeva la recente insorgenza di sindrome sicca. La positività del test del Schirmer (0 mm OO) e un focus score >1 all'istologia delle ghiandole salivari minori ha permesso la formulazione della diagnosi di pSS (criteri ACR-EULAR 2016).

A completamento, è stata eseguita una PET/TC che mostrava plurimi iperaccumuli midollari di radio-farmaco. Si decideva quindi di eseguire una seconda BOM, per escludere la natura disproliferativa delle captazioni. All'istologia è stata individuato un lieve incremento della cellularità (dal 10-15% dell'esame precedente al 30-40% di cellularità). Ciò è stato interpretato come una iniziale risposta alla terapia.

L'andamento dei valori emocromocitromerici in relazione alle terapie somministrate è descritto in figura 2.

Si decideva quindi di introdurre terapia immunosoppressiva con ciclosporina a scopo steroido-risparmiatore. Al momento si è ottenuta una iniziale stabilizzazione dei valori emocromocitometrici sebbene permanga una dipendenza dalla terapia di supporto e dalla terapia steroidea.

Le terapie in precedenza sospese sono state reintrodotte senza alcuna conseguenza sul quadro ematologico.

Discussione. Questo riportato è il primo caso clinico descritto in letteratura riguardante un paziente con AA secondaria a pSS, manifestazione che può quindi essere riconosciuta come una rara espressione d'esordio di questa connettivite. Ciò conferma la natura eterogenea della pSS, complessa patologia autoimmune la cui gestione è tuttora sfidante e mai scontata. Questo caso clinico sottolinea infine la necessità di una rete multidisciplinare nella gestione dei pazienti affetti da patologie di interesse reumatologico.

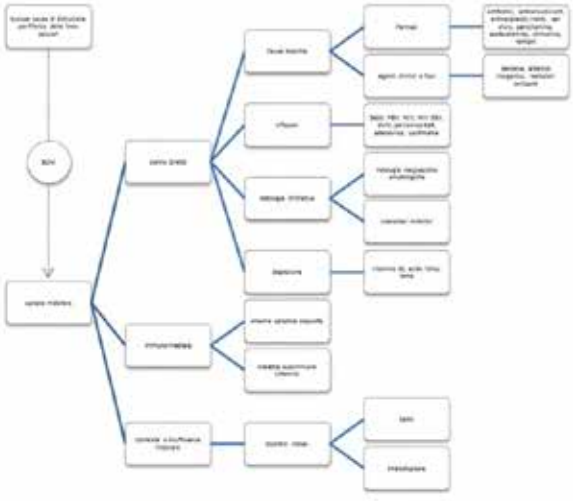


Figura 1 - work up diagnostico

Figura 2 – Andamento dei valori di piastrine, globuli bianchi ed emoglobina in relazione alle terapie somministrate

PO:22:356 – PO:22:372 SESSIONE POSTER 22

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (3)

UPDATE: CORRELAZIONE TRA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI ED ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI IN UNA CORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME Sicca.

PO:22:356

Vallifuoco G., Bardelli M., Falsetti P., Baldi C., Gentileschi S., D'Ignazio E., Pata A.P., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia AOUS, Siena, Italy

Scopo del Lavoro. Lo scopo del nostro studio è quello di verificare la possibile correlazione tra lo score ecografico EULAR-OMERACT delle ghiandole salivari maggiori (parotide e sottomandibolari) e gli aspetti istopatologici delle ghiandole salivari minori in pazienti con sindrome sicca. In un sottogruppo di pazienti abbiamo studiato inoltre la possibile correlazione fra la durata della sintomatologia (+/-3 anni) e l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS) secondo il medesimo score e fra la durata della sintomatologia e la biopsia.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 104 pazienti con Sindrome Sicca afferenti al day service diagnostico tra Luglio 2020 e Maggio 2022. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami ematochimici di routine, ANA, ENA, Schirmer test e SGUS volti a confermare/escludere la diagnosi di Sindrome di Sjogren (SS) in accordo con i criteri EULAR 2016 e utilizzando come gold standard per la diagnosi di SS il focus score >=1 alla biopsia delle ghiandole salivari minori e la presenza di Schirmer test positivo (≤ 5 mm/5 minuti in almeno un occhio). Non sono stati presi in considerazione i pazienti che presentavano già al basale positività per Ab anti Ro/SSA e Schirmer test positivo in quanto sarebbero stati già soddisfatti i criteri classificativi. La SGUS è stata eseguita sempre dallo stesso operatore che non era a conoscenza della storia clinica di ciascun paziente e mediante apparecchiatura MyLabTwice (Esaote, Genova, Italy) equipaggiata con sonda lineare 6-18 MHz. L'interessamento ghiandolare è stato stimato mediante lo score OMERACT compreso tra 0 e 3 sia per le parotidi che per le sottomandibolari (0=parenchima normale, 1=minimo cambiamento, 2=cambiamento moderato, 3=cambiamento severo). I 2 score OMERACT distrettuali sono stati sommati per ottenere un unico valore (ECO SOMMA). Sono state calcolate le correlazioni tra i parametri clinici, immunologici, strumentali e istopatologici.
Risultati. Abbiamo diagnosticato SS per 26 pazienti mentre per i restanti 78 è stata confermata la Sindrome Sicca. È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra esito istopatologico della biopsia delle ghiandole salivari minori ed ECO SOMMA (Pearson matrix (r)=0.430 con p<0,001); inoltre si osserva, come ulteriore dato, la correlazione statisticamente significativa tra titolazione ANA e biopsia (r=0.359 con p<0,001) e tra titolazione ANA ed ECO SOMMA (r=0.365 con p<001). In un sottogruppo di pazienti dei 104 totali, si sono notate correlazioni statisticamente significative tra la durata dei sintomi e biopsia (r=0,717 con p<0,001) e correlazione statisticamente significativa fra durata dei sintomi ed ECO SOMMA (r=0,524 con p=0,012).
Conclusioni. Esiste una correlazione tra SGUS score e positività della biopsia delle ghiandole salivari minori. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per comprendere meglio tale rapporto su un campione di soggetti più vasto ed eterogeneo. Inoltre, è indispensabile chiarire come la durata della malattia influenzi l'aspetto ecografico delle ghiandole. Ad oggi, la SGUS è un esame specifico ma poco sensibile per la SS.

ESORDIO DI TUMEFAZIONE PAROTIDEA E CONSEGUENTE SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA DOPO VACCINAZIONE ANTI ROSOLIA

PO:22:357

Manfrè V.[1], Fabro C.[1], Longhino S.[1], Rizzo M.T.[1], Giovannini I.[1], Pegolo E.[2], Zabotti A.[1], Quartuccio L.[1], De Vita S.[1]
[1]*Clinica di Reumatologia, presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine;*
[2]*Istituto di Anatomia Patologica, presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine*

Introduzione. La sindrome di Sjögren (pSS) è una malattia autoimmune cronica caratterizzata dall'infiltrazione linfocitaria e distruzione delle ghiandole esocrine, prevalentemente salivari e lacrimali, che risulta nella loro perdita di funzione, o sindrome sicca. Nel 30-50% dei casi si associano manifestazioni sistemiche extraghiandolari, nel 5-10% dei casi complicanze linfoproliferative, delle quali la tumefazione parotidea e la crioglobulinemia rappresentano i principali fattori di rischio (1). La patogenesi di pSS è multifattoriale, dovuta a fattori genetici, esogeni ed endogeni che contribuiscono a stimolare risposte autoimmuni aberranti. Fra i fattori esogeni, gli agenti infettivi, prevalentemente virali (es. EBV) hanno un sospetto ruolo causale nello sviluppo di pSS, così come il ruolo dei vaccini come trigger di patologia autoimmune nel contesto della sindrome ASIA è stato oggetto di dibattito, e la letteratura riporta rari casi di esordio di pSS dopo vaccinazione (es. HBV, H1N1) (2).
Caso clinico. Presentiamo il caso di una donna di origine Caucasica che ha sviluppato episodi ricorrenti di tumefazione parotidea dolorosa bilaterale di breve durata (<2 mesi; massimo 15 giorni, con frequenza ogni 3-6 mesi), in assenza di altre manifestazioni cliniche, per la prima volta dopo la vaccinazione anti rosolia effettuata all'età di 30 anni. Nessun altro trigger infettivo noto né altri fattori causali venivano segnalati. La paziente giungeva alla nostra attenzione 12 anni dopo il primo episodio, a fronte del ripetersi dell'evento, il progressivo sviluppo di xerostomia, il rilievo ecografico di disomogeneità parenchimale diffusa delle parotidi con incremento volumetrico e numerosi linfonodi intraparenchimali, e l'identificazione all'esame istologico di sialadenite cronica autoimmune su tessuto labiale prelevato per exeresi di un mucocele. Nessuna manifestazione clinica extraghiandolare veniva riportata alle nostre valutazioni. Nel sospetto clinico di pSS venivano richieste ulteriori analisi, che mostravano positività ANA, anti-SSA, anti-SSB, FR; ipergammaglobulinemia policlonale; lieve leuco-neutropenia; mai crioglobulinemia; negatività dei test oggettivi. L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori veniva ripetuta presso la nostra Clinica, con conferma dell'aumento volumetrico, diffusa disomogeneità parenchimale (OMERACT score grado 3), e aumentata vascolarizzazione delle parotidi, dati che innalzavano il sospetto di una evoluzione in senso linfoproliferativo. La paziente veniva sottoposta a biopsia ecoguidata della ghiandola parotide maggiormente tumefatta, con risultato istologico supportante la diagnosi finale di pSS (i.e.: sialadenite linfocitaria focale con Focus score =1,35 ed iniziale acquisizione di MALT).
Conclusione. Questo caso supporta la connessione causale fra trigger esogeni come infezioni virali e vaccini (es. vaccino vivo attenuato della Rosolia) e lo sviluppo di pSS. Inoltre, l'iter diagnostico descritto delinea un approccio razionale all'uso della biopsia ecoguidata in pazienti con pSS e tumefazione parotidea ricorrente.

BIBLIOGRAFIA

1. De Vita S, Gandolfo S. Expert Rev Clin Immunol. 2019
2. Colafrancesco, et al. J Autoimmun. 2014.

CARATTERIZZAZIONE DELLA SINDROME DI SJÖGREN SIEROPOSITIVA E SIERONEGATIVA SECONDO I CRITERI CLASSIFICATIVI 2016 ACR/EULAR

PO:22:358

Longhino S., Manfrè V., Rizzo M.T., De Vita S., Quartuccio L.
ASUFC - Ospedale Santa Maria della Misericordia - Clinica di Reumatologia, Udine

Introduzione. La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune e linfoproliferativa sistemica caratterizzata da elevata eterogeneità clinica e biologica. La presenza di anti-SSA e l'istopatologia delle ghiandole salivari minori sono i capisaldi dei criteri di classificazione ACR/EULAR 2016 per la SS. Lo scopo dello studio è confrontare l'attività di malattia secondo ESSDAI misurata alla diagnosi e durante il follow up, l'attività biologica alla diagnosi e lo sviluppo di linfomi tra pazienti SS sieronegativi e sieropositivi classificati secondo i Criteri ACR/EULAR 2016.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 217 pazienti affetti da SS. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati di autoanticorpi anti-SSA/SSB, dati demografici, i domini ESSDAI ed ESSDAI totali alla diagnosi, C3, C4, fattore reumatoide (FR), crioglobuline alla diagnosi, ESSDAI cumulativo all'ultima visita e l'evento "sviluppo del linfoma" durante il follow-up dalla diagnosi all'ultima visita. Abbiamo confrontato i dati utilizzando il test del chi quadrato o il test di Mann-Whitney per variabili non parametriche; le differenze sono state considerate significative per $p < 0,05$.
Risultati. Su 217 pazienti, 192 erano positivi per anti-SSA/SSB (gruppo 1, sieropositivo) e 25 erano negativi (gruppo 2, sieronegativo). Non sono state notate differenze nel tempo di follow-up tra il gruppo 1 e 2 (12,4+/-0,52 vs 11,4+/-1,4 anni p=0,26). Per quanto riguarda i dati demografici, il gruppo 1 ha mostrato un'età statisticamente più giovane alla diagnosi rispetto al gruppo 2 (51+/-2,2 vs 57+/-1 anno; p=0,03), mentre non sono state riscontrate differenze di genere (p=0,74). Non sono state riscontrate differenze nemmeno nei valori di C3, C4, FR e crioglobuline (rispettivamente p=0,08, p=0,76, p=0,53, p=0,55). Per quanto riguarda i domini ESSDAI alla diagnosi, vi erano differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi solo nei domini ematologici e biologici (p=0,02 e p=0,006, rispettivamente) ma non nei restanti; da notare, i domini ematologici e biologici erano più associati al gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (OR 4,74, CI 95% 1,1-20,7 e OR 3,59, CI 95% 1,4-9,4, rispettivamente). In particolare, l'ESSDAI totale alla diagnosi e l'ESSDAI cumulativo all'ultima visita erano simili tra i due gruppi (p=0,80 e p=0,069 rispettivamente). Infine, non sono state riscontrate differenze tra il gruppo 1 e il gruppo 2 nell'evento 'diagnosi di linfoma' (p=0,4).
Conclusione. Le SS sieronegative secondo i criteri di classificazione ACR/EULAR 2016 non risultano clinicamente diverse dalle SS sieropositive, mentre potrebbero essere biologicamente meno attive. Poiché il dominio biologico ESSDAI è strettamente legato all'iperattivazione dei linfociti B, questa caratteristica dovrebbe essere considerata nei disegni di studio per nuove opzioni terapeutiche.

EFFICACIA DI APREMILAST IN PAZIENTE AFFETTO DA DERMATOMIOSITE PARANEOPLASTICA AD IMPEGNO CUTANEO. PO:22:359

Pillon M., Occhipinti L., Cabas N., Sacco S., De Vita S., Quartuccio L.
ASUFC, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Clinica Reumatologica, Udine

Background. La dermatomiosite è una malattia autoimmune che comporta manifestazioni cutanee tra cui eritema cutaneo, teleangectasie, rash eliotropo, papule e segno di Gottron. Essa si può associare nel 20-25% dei casi a neoplasia, soprattutto nel primo anno dallo sviluppo dei sintomi. Apremilast è un farmaco che agisce inibendo l'enzima fosfodiesterasi 4 (PDE4) riducendo le manifestazioni cliniche tipiche della psoriasi e dell'artrite psoriasica; sono presenti evidenze in letteratura di potenziale utilità del farmaco anche nella dermatomiosite (1).

Caso clinico. P.E. è un paziente di 79 anni, affetto già da psoriasi, che giunge alla nostra attenzione a Febbraio 2021 per edemi agli arti superiori e al volto, prurito generalizzato, eritema al tronco, CPK 4126 UI/L, anticorpi anti-TIF1 gamma positivi e biopsia muscolare coerente con miosite. Veniva trattato con prednisone 50 mg/die a scalare con normalizzazione del CPK e miglioramento del quadro cutaneo. Alla TC torace si riscontrava area consolidativa parenchimale a margini mal definiti di circa 4,8x3,3 cm al lobo inferiore destro raddoppiata di dimensioni a distanza di un mese. Si eseguiva toracentesi TC guidata con esito istologico di carcinoma non a piccole cellule scarsamente differenziato. Veniva impostata terapia con carboplatino e pemetrexed riducendo prednisone a 25 mg con sostanziale stabilità della neoplasia e miglioramento della dermatomiosite. Si proseguiva decalage steroideo a 12,5 mg.
Da dicembre 2021 si assisteva a peggioramento dell'eritema cutaneo soprattutto al volto e al dorso, shawl sign, papule di Gottron, ulcere cutanee alle mani e peggioramento anche della psoriasi (CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index): Total Activity Score 42 e Total Damage Score [2. Si sospendeva momentaneamente la chemioterapia e si incrementava il prednisone a 50 mg/die per 3 giorni a scalare senza beneficio. Si proponeva quindi terapia con IVIG senza evidente miglioramento sul piano cutaneo. In considerazione della malattia neoplastica in ripresa di attività con necessità di avviare chemioterapia e della dermatomiosite attiva e refrattaria a terapia steroidea, in seguito a revisione della letteratura, si avviava apremilast off-label al dosaggio di 30 mg BID, considerato anche il buon profilo di sicurezza del farmaco. A due mesi e mezzo dall'avvio di apremilast si osservava netto miglioramento dell'impegno cutaneo dermatomiositico, soprattutto al volto e al dorso, e scomparsa delle ulcere cutanee digitali. Il paziente riferiva anche un netto miglioramento soggettivo del prurito [CDASI: Total Activity Score 16 e Total Damage Score [2. Al tentativo di riduzione del dosaggio di apremilast si osservava una iniziale ripresa dell'eritema al collo; il farmaco veniva pertanto riportato al dosaggio di 30 mg BID, tutt'ora in corso.

Conclusioni. Il caso clinico descrive il successo nell'uso di Apremilast nell'impegno cutaneo della dermatomiosite refrattaria a terapia steroidea e IVIG.

BIBLIOGRAFIA

1. Bitar C, et al. Apremilast as a potential treatment for moderate to severe dermatomyositis: A retrospective study of 3 patients. JAAD Case Rep. 2019; 5(2): 191-194.

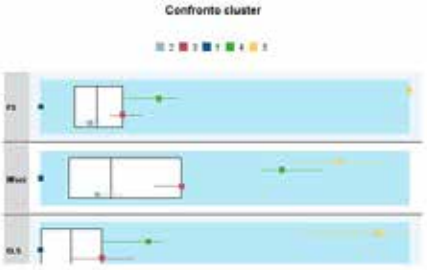
MINOR SALIVARY GLAND (MSGS) HISTOPATHOLOGY DRIVES CLUSTER PHENOTYPES IN NEWLY DIAGNOSED PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME (PSS).

PO:22:361

Ferro F., Elefante E., Fulvio G., La Rocca G., Fonzetti S., Navarro Garcia I.C., Signorini V., Mosca M., Donati V., Baldini C.
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Background. Minor salivary gland (MSGs) histopathology represents a gold standard for the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (pSS). However, the spectrum of MSGs histopathological patterns in pSS is quite heterogeneous, and only few studies have investigated the possible correlation between MSGs histopathology and pSS clinical picture.
Objectives. To determine how MSGs histopathology drives cluster phenotypes in newly diagnosed pSS.
Methods: Consecutive patients newly diagnosed with pSS (ACR 2016) were included in the study from January 2017. A standardized diagnostic work-up was performed in all patients including anti-Ro/SSA antibody detection, salivary flow measurement (UWS) and ocular tests. Patients' clinical, biological and salivary gland ultrasonographic (SGUS) features were prospectively collected. Extra-glandular manifestations were assessed according to the ESSDAI and the presence of fibromyalgia (FM) was also recorded. The following PROs were collected in all the cases: ESSPRI, VAS ocular, oral and global dryness, VAS fatigue, VAS pain, OSDI and OHIP. For each of the MSGs specimens number of foci, focus score (FS) and ectopic lymphoid structures (ELS) were assessed. We did cluster two step analysis using common histopathological findings (i.e number of foci, FS, presence of ELS) to identify subgroups in our cohort. We assessed demographic, clinical and biological differences between these subgroups, including SGUS abnormalities and PROs.

Results. We included 200 pSS patients (181 F:19 M; mean age 55.9±12.9 yrs; 157/200 (78.5%) anti-Ro/SSA+). We identified five subgroups in the cohort (FIG1.): cluster 1 with 0<FS<1, cluster 2 with 1≤FS<2, cluster 3 with 2≤FS<3, cluster 4 with 3≤FS<9, cluster 5 with FS>9. The most represented were clusters 2 (41.5%) and 3 (26.1%). Significant differences in laboratory and serological findings, clinical manifestations, ESSDAI and SGUS findings were observed between the subgroups, along with differentially expressed PROs (FIG1). Cluster 4 and 5 had the highest SGUS scores and the highest biological and clinical activity whereas Cluster 1 had the lowest. Noteworthy, regarding PROs patients in cluster 5 presented the lowest VAS pain scores and the highest VAS dryness scores whereas patients in cluster 1 had the highest VAS pain scores. MSGs histopathology parameters slightly correlated with VAS oral dryness (r=0.171*) and inversely correlated with VAS pain (r=-0.212**).
Conclusions. This study revealed distinct pathobiological clusters within pSS patients with significant implications for clinical management and therapeutic approaches. MSGs histopathology appears significantly associated with specific ESSDAI features including: constitutional, glandular, lymphadenopathy, renal, haematological and biological domains. By contrast, the severity of MSGs histopathology parameters was only slightly correlated with the severity of symptoms perceived by patients.



	Cluster 1 (19.9%)	Cluster 2 (41.5%)	Cluster 3 (26.1%)	Cluster 4 (9.1%)	Cluster 5 (3.4%)	p-value
Anti-Ro/SSA (%)	100	72.6	73.9	81.3	83.3	0.02
Anti-La/SSB (%)	18.2	19.4	23.9	57.1	50	0.02
SGUS ≥2 (%)	18.5	38.5	53.5	71.4	100	0.0001
ESSDAI (mean)	3.2	4.3	4.7	5.6	16	0.0001
Constitutional (%)	5.7	6.8	4.7	13.3	50	0.003
Lymph nodes (%)	14.3	17.8	23.3	20	83	0.004
Glandular(%)	2.9	6.8	11.6	33.3	50	0.0001
Renal (%)	0	1.4	2.3	13.3	16.7	0.02
Hematological (%)	5.7	8.2	22.7	0	16.7	0.04
Biological (%)	25.7	35.6	50	60	66.7	0.05
Schirmer's (mean)	5.9	7.6	5.2	5.6	1.7	0.04
VAS oral (mean)	5.9	5.4	6.1	7.4	8	0.07
VAS pain (mean)	6.6	5.5	6.1	4.7	2.5	0.01

L'EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA DI SJÖGREN PRIMARIA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE PIEMONTE

PO:22:362

Lo Sardo L.[1], Parisi S.[1], Ditto M.C.[1], Gnavi R.[3], Dalmasso M.[3], Brussino L.[2], Fusaro E.[1]

[1]SC Reumatologia Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italy, [2]SCDU Immunologia e Allergologia, A.O. Ordine Mauriziano di Torino, Torino, Italy, [3]Servizio sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte, Grugliasco, Italy

La sindrome di Sjogren è una malattia sistemica autoimmune, con interessamento prevalente di ghiandole esocrine lacrimali e salivari, classificata in primaria o secondaria sulla base dell'associazione con altre patologie reumatologiche. I dati epidemiologici in letteratura sono variabili a causa dell'eterogeneità delle popolazioni esaminate e dei differenti criteri classificativi utilizzati. In una recente revisione sistematica di Baodon Qin et al. il tasso di incidenza medio è risultato di 7 casi ogni 100000 persone/anno, mentre il tasso di prevalenza di 61 casi per 100000 abitanti (1).

È stata effettuata una ricerca epidemiologica al 31 dicembre 2020, attraverso l'analisi di tutti i pazienti adulti residenti in Piemonte con esenzione per Sindrome di Sjogren (cod. 030) e dell'eventuale associazione con altre esenzioni per patologie reumatologiche o per patologie considerate criterio di esclusione secondo i criteri classificativi EULAR/ACR del 2016; nello specifico sono state considerate le esenzioni per Artrite reumatoide(cod. 006), Colite Ulcerosa E Malattia Di Crohn (cod. 009), Epatite Cronica (Attiva) (cod. 016), Infezione da HIV (cod. 020), Soggetti affetti da patologie neoplastiche maligne, tumori di comportamento incerto (cod. 048), Lupus Eritematoso Sistemico (cod. 028), Tiroidite di Hashimoto (056), Connettiviti indifferenziate (cod. 067); Crioglobulinemia Mista (RC0110), Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (forma primitiva) (RC0220), Amiloidosi Primarie E Familiari (RCG130), Sindromi autoinfiammatorie ereditarie/familiari (RCG 161), Poliangioite Microscopica (RG0020), Poliarterite Nodosa (RG0030), Sarcoidosi (RH0011), Dermatomiosite (RM0010), Polimiosite (RM0020), Connettivite mista (RM0030), Sclerosi Sistemica progressiva (RM0120).

I pazienti con esenzione per Sindrome di Sjogren (cod. 030) al 31 dicembre 2020 sono risultati 3889, di cui 2611 con esenzione attiva. Il numero di assistiti in vita con la suddetta esenzione sono risultati 2601, mentre quelli con altre esenzioni in elenco 1020. Di questi pazienti 1581 presentavano la sola esenzione dal codice 030 al 31 dicembre 2020. Del totale dei pazienti con esenzione attiva 2442 erano di sesso femminile, mentre 159 di sesso maschile, con un rapporto donne/uomini di 15,3; la distribuzione per genere è riportata nella Tabella. In considerazione del fatto che la popolazione piemontese al 31 dicembre 2020 era di 4 274 945 abitanti (fonte ISTAT), il tasso di prevalenza stimato è risultato essere di 3.7 casi ogni 10000 abitanti.

Sulla base della nostra ricerca epidemiologica la sindrome di Sjogren Primaria risulta avere una prevalenza di 3,7 casi ogni 10000 abitanti. Tale ricerca presenta alcuni limiti, tra i quali il disegno retrospettivo e l'utilizzo di dati amministrativi che possono risentire della già citata difficoltà di classificazione. Secondo i dati derivanti dalla nostra ricerca la sindrome di Sjogren Primaria rientra nei criteri che definiscono una malattia rara, vale a dire una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ann Rheum Dis. 2015 Nov;74(11):1983-9. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Baodong Qin et al

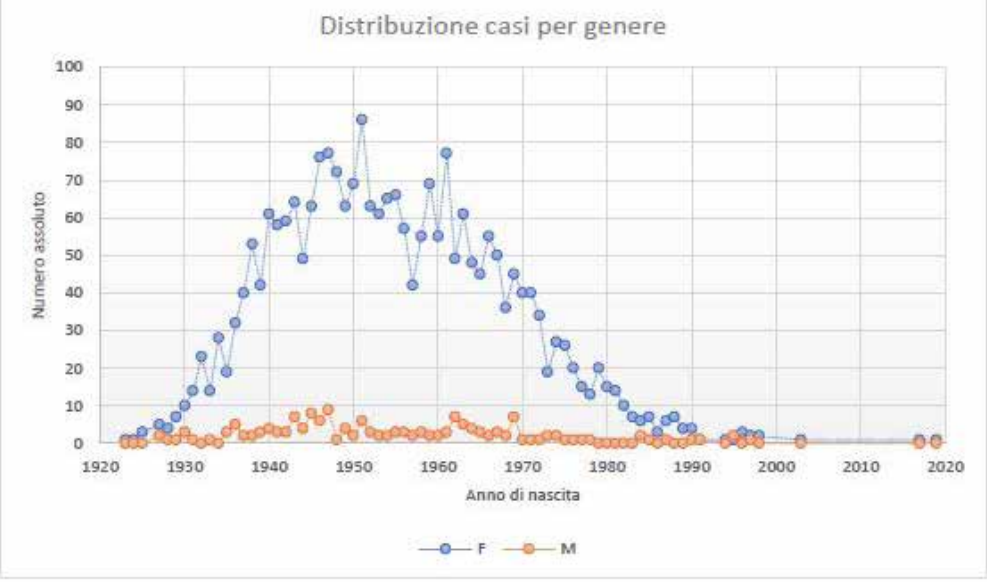


Tabella 3. Distribuzione per genere dei pazienti residenti in Piemonte con esenzione per Sindrome di Sjogren

JAK INIBITORI E BDMARDS NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNA CASE-BASED REVIEW

PO:22:363

Grazzini S.[1], Conticini E.[1], D'Alessandro R.[1], D'Alessandro M.[2], Bennett D.[2], Cameli P.[2], Bargagli E.[2], Cantarini L.[1], Frediani B.[1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; [2]UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Scopo. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) sono un gruppo eterogeneo di rare patologie autoimmuni che colpiscono la muscolatura striata. Classicamente, si suddividono in sindrome da anticorpi antisintetasi (ASS), miosite da corpi inclusi (IBM), polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM), con la rispettiva variante giovanile (JDM). Nessun farmaco è stato ancora autorizzato per il trattamento delle IIM. La terapia si basa sull'uso di conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), mentre le evidenze più rilevanti sui farmaci biologici (bDMARDs) sono limitate al Rituximab (RTX). Scopo dello studio è riportare la nostra esperienza con gli inibitori della Janus chinasi (JAKi) in pazienti con IIM e di eseguire una revisione della letteratura sull'uso di JAKi e bDMARDs.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici e laboratoristici di 4 pazienti affetti da IIM, trattati con JAKi presso il nostro centro. Su Pubmed, abbiamo condotto una revisione della letteratura delle evidenze disponibili sul ruolo dei JAKi e dei bDMARDs, utilizzando come parole chiave i nomi dei farmaci delle suddette categorie, combinati con le diverse IIM, ad esclusione del RTX.

Risultati. Presso il nostro centro, sono stati impiegati Tofacitinib (TOFA) e Baricitinib (BARI) rispettivamente in 2 DM anti-MDA5 con impegno polmonare, e in 1 DM Mi2 indotta da immunoterapia oncologica. Un altro paziente, trattato con BARI, presentava una sindrome da overlap ASS JO1+ e artrite reumatoide (AR). Tutti avevano avuto effetti avversi (EA) o mancata risposta ai csDMARDs, oppure presentava-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti trattai con JAKinibs e bDMARDs

FARMACO e PAZIENTI	PATOLOGIA (ANTICORPI)	REMISSIONI (%)
Tofacitinib, 69	**ASS** 1 (JO1) - **DM** 55 (30 MDA5, 1 Mi2, 5 TIF1γ, 3 NXP2) - **JDM** 12 (3 MDA5, 1 Mi2) - **PM** 1	67 (97%)
Ruxolitinib, 34	**DM** 7 (1 MDA5, 4 TIF1γ, 1 SAE) - **JDM** 27 (4 NXP2, 2 TIF1γ, 1 MDA5)	33 (97%)
Baricitinib, 12	**ASS** 1 (JO1) - **DM** 3 (1 MDA5, 1 Mi2) - **JDM** 8 (2 TIF1γ, 1 NXP2, 1 MDA5)	12 (100%)
Adalimumab, 24	**ASS** 1 (JO1) - **DM** 3 (1 JO1, 1 SAE), 1 DM-AR - **JDM** 19	22 (91,6%)
Etanercept, 51	**DM** 22 (3 JO1) - **JDM** 20 - **PM** 9 (1 SRP)	30 (58,8%)
Infliximab, 130	**DM** 34 (2 SAE1, 1 Mi2), 1 DM-MAS, 1 DM-UC - **IBM** 4 - **PM** 24 (2 JO1, 1 SRP), 1 PM-AR, 1 PM-MG ICI indotta - **JDM** 64 (20 TIF1γ, 7 NXP2, 2 PM/Scl, 1 MDA5, 1 Mi2, 1 SRP, 1 PL7, 1 HMGCR)	83 (63,8%)
Anakinra, 18	**ASS** 1 ASS-MAS (JO1) - **DM** 6 (1 MDA5, 1 DM-MAS) - **IBM** 5 - **PM** 6	9 (50%)
Canakinumab, 5	**IBM** 5	0 (0%)
Tocilizumab, 16	**ASS** 2 (JO1) - **DM** 9 (7 MDA5, 1 MDA5-MAS, 1 NXP2), 1 DM-AR - **PM** 4 (2 JO1, 1 PM-AR, 1 SRP)	14 (87,5%)
Ustekinumab, 2	**ASS** 1 (JO1) - **JDM** 1	2, impegno cutaneo (100%)
Abatacept, 26	**DM** 10 (1 TIF1γ) - **JDM** 6 - **PM** 15 (1 SRP), 1 PM-AR	20 (76,9%)
Apremilast, 7	**DM** 7	3, impegno cutaneo (42,8%)

Lista abbreviazioni: *AR* artrite reumatoide, *ASS* sindrome da anticorpi anti-sintetasi, *DM* dermatomiosite, *IBM* miosite da corpi inclusi, *ICI* inibitori del checkpoint immunitario, *JDM* dermatomiosite giovanile, *MAS* sindrome da attivazione macrofagica, *MG* miastenia gravis, *PM* polimiosite, *UC* connettivite indifferenziata

no controindicazioni al loro utilizzo. Nei casi con anti-MDA5, la terapia determinava un netto miglioramento della funzionalità respiratoria, in quello con Mi2 era in grado di ridurre l'impegno muscolare, mentre nel caso di overlap ASS/AR si otteneva un buon controllo globale di malattia. A causa di EA (tromboflebite e riattivazione di Zoster; diarrea), 2 pazienti interrompevano TOFA e BARI. Relativamente all'uso dei JAKi, sono stati selezionati 111 pazienti: 67 assumevano TOFA, 34 Ruxolitinib, 10 BARI. Le diagnosi di DM e JDM erano rispettivamente 62 e 47, 2 ASS ed 1 PM. Tutti i pazienti avevano fallito almeno 2 csDMARDs: in 108 avevano una buona risposta ai JAKi, dimostrata soprattutto dal miglioramento della forza muscolare e dell'impegno articolare e cutaneo, e in 15 presentavano EA non severi. I pazienti trattati con bDMARDs sono stati 279: i farmaci più utilizzati erano Infliximab (IFX) 130, Etanercept (ETN) 51 e Abatacept (ABA) 26, impiegati soprattutto per JDM, DM e PM rispettivamente. Le più alte percentuali di remissione sono state ottenute con Adalimumab 91,6%, Tocilizumab 87,5% e ABA 76,9%. Gli EA si presentavano più sovente con IFX ed ETN.

Conclusioni. I JAKi potrebbero avere un ruolo nel trattamento delle IIM, sia sul piano dell'efficacia che della sicurezza. I dati della letteratura relativi ai bDMARDs, sebbene con dei limiti, ne suggeriscono un uso promettente, nonostante sia ancora difficile suggerire un trattamento rispetto ad un altro. Sono necessari studi clinici randomizzati per individuare la terapia più adatta ad ogni caso.

DECORSO CLINICO DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA DERMATOMIOSITE anti-Mi2 POSITIVA

PO:22:364

Sabella D.V.A., Fornaro M., Coladonato L., Colella S., Abbruzzese A., Lopalco G., Iannone F.
D.E.T.O., Bari

Scopo del Lavoro. La dermatomiosite (DM) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da coinvolgimento muscolare e cutaneo. Ad oggi, diversi subset di DM sono riconosciuti in base alla diversa positività autoanticorpale. Tra questi, i pazienti con positività autoanticorpale anti-Mi2 rappresentano un gruppo abbastanza omogeneo caratterizzato dalle classiche manifestazioni cutanee e muscolari della DM (1). Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'andamento clinico e l'approccio terapeutico in una coorte di pazienti affetti da DM con positività autoanticorpale anti-Mi2 seguiti presso il nostro centro.
Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati inclusi pazienti affetti da DM che rispettavano i criteri ACR/EULAR 2017 per la diagnosi di Miopatia infiammatoria Idiopatica, subset DM, con positività autoanticorpale per anti-Mi2. I dati sono stati raccolti dal registro INMYRE. Sono stati analizzati i dati demografici, clinici e terapeutici durante il follow-up e valutati mediante statistica descrittiva. Le variazioni nel tempo delle variabili continue sono state analizzate mediante t-test per campioni appaiati.
Risultati. Dai dati inseriti nel registro INMYRE sono stati selezionati 14 pazienti affetti da DM anti-Mi2 positiva (F/M: 13/1, età media esordio 56±17, età media diagnosi 57±18) seguiti per 3.9±2 anni. Tutti i pazienti hanno presentato un coinvolgimento muscolare all'esordio, 3 (21%) presentavano disfagia, 2 (14%) interessamento polmonare e 4 (29%) artralgie infiammatorie. Tutti i pazienti sono stati trattati con farmaci immunosoppressori (10 MTX, 10 AZA, 3 MMF, 1 HCQ) e steroide. Per 3 (21%) pazienti si è ricorsi ad una linea di trattamento con farmaco biologico Rituximab (2 mancata efficacia muscolare, 1 mancata efficacia articolare). Due (14%) pazienti sono stati trattati con IGev per severo impegno disfagico non responsivo alle precedenti terapie. La forza muscolare al basale, valutata mediante MMT-8 (0-80), era 72±9. Si è osservato un progressivo miglioramento dei valori di MMT-8 a sei mesi [76±4 ($p<0.01$) che rimanevano stabili a 12 mesi [76±5 (p=ns). Il dosaggio medio dello steroide è passato da 20±12 mg/die PDNeq al basale a 3.8±3 mg/die PDNeq all'ultima visita di follow-up($p<0.001$). Undici (79%) pazienti hanno sospeso lo steroide definitivamente durante il follow-up. All'ultima osservazione, 4 (29%) pazienti erano in trattamento con MTX in monoterapia, 3 (21%) con MTX in combinazione con altro immunosoppressore (2 AZA ed 1 RTX), 3 (21%) pazienti in monoterapia con AZA, 1 (7%) paziente in monoterapia con MMF e 1 (7%) paziente in monoterapia con RTX. Nessun paziente ha continuato le IGev.
Conclusioni. La DM con positività per anticorpi anti-Mi2 si caratterizza per un severo impegno muscolare all'esordio, ma ottima risposta alla terapia con farmaci immunosoppressori classici. Il ricorso a farmaci biologici/IGev risulta invece efficace per il trattamento delle manifestazioni refrattarie.

BIBLIOGRAFIA

Fornaro M, Girolamo F, Cavagna L, et al. Severe muscle damage with myofiber necrosis and macrophage infiltrates characterize anti-Mi2 positive dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2021; 60: 2916-26.

MANIFESTAZIONI RARE IN SINDROME DI SJÖGREN ESORDITE SUCCESSIVAMENTE A DEPLEZIONE B LINFOCITARIA SECONDARIA A TRATTAMENTO CON RITUXIMAB: MODELLI UMANI DI PATOGENESI NON B MEDIATA?

PO:22:365

Del Frate G., Manfrè V., Rizzo M.T., Pillon M., Di Poi E., Quartuccio L., De Vita S.
Clinica di Reumatologia, Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine

Introduzione. La sindrome di Sjögren (pSS) è una malattia autoimmune che colpisce primariamente le ghiandole salivari; tuttavia sono descritti impegni extraghiandolari rari, la cui patogenesi rimane ignota.
Riportiamo due casi di pazienti affetti da pSS trattati con Rituximab (RTX) che hanno sviluppato, successivamente alla deplezione B CD20, manifestazioni autoimmuni a carico di distretti precedentemente non colpiti da malattia.
Casi clinici. C.R. è una donna di 75 anni affetta da pSS (sicca oro-oculare, parotidomegalia, positività di SSA e SSB, biopsia parotidea compatibile) dal 1992 in overlap ad artrite reumatoide FR e ACPA positiva a carattere erosivo. È stata trattata inizialmente con c-DMARDs e successivamente con 10 cicli di Rituximab, risultato efficace ma sospeso per sviluppo di ipogammaglobulinemia persistente. Nel 2007 la paziente presentava ipostenia, incremento del CPK, disfagia e dispnea in un quadro suggestivo per polimiosite secondaria a sindrome di Sjögren, che si confermava alla biopsia muscolare [assenti linfociti CD20+ (infiltrato infiammatorio costituito esclusivamente da elementi CD3+ e da sparsi elementi CD68+). Veniva trattata con methotrexate, ciclosporina, tacrolimus, IVIG, ciclofosfamide fino alla DC di 9 e azatioprina 100 mg/die in mantenimento per 5 anni. Per successiva riattivazione della poliartrite si avviava baricitinib, mantenendosi l'impegno muscolare in remissione.
G.G. è un uomo di 52 anni affetto da pSS dal 2011 (artralgie e sintomi costituzionali, SSA+/SSB+, sialoadenite cronica grado 1 all'istologia delle ghiandole salivari minori) e trattato inizialmente con idrossiclorochina. Dal 2016 ha presentato tumefazione parotidea ricorrente, sicca oro-oculare e poussè purpuriche agli arti inferiori in quadro di vasculite crioglobulinemica HCV-negativa; la biopsia parotidea mostrava sialoadenite linfocitaria con acquisizione di MALT e le indagini ematochimiche mostravano iperattività B linfocitaria (ipergammaglobulinemia , ANA, anti-SSA/SSB ad alto titolo, crioglobulinemia). Il paziente è stato quindi sottoposto a trattamento sequenziale con Belimumab e RTX (3 cicli). A gennaio 2022 si riscontrava rialzo di enzimi epatici; venivano escluse eziologie infettive e jatrogene e l'autoimmunità epatica organo-specifica risultava negativa; gli ANA erano presenti ad alto titolo con pattern granulare. La biopsia epatica ha evidenziato un quadro di epatite autoimmune tipo 1 [presente un numero esiguo di cellule CD20+, nettamente inferiore rispetto ai valori riportati in letteratura, che ha richiesto trattamento con prednisone.
Conclusioni. In entrambi i pazienti si è verificato un interessamento d'organo ex-novo in pSS (nel primo caso muscolare, nel secondo caso epatico) in corso di deplezione B linfocitaria periferica successiva a ripetuti trattamenti con rituximab. I casi esposti potrebbero rappresentare modelli umani di manifestazioni non primariamente mediate da linfociti B, esordite successivamente a trattamento con rituximab. Il nesso causale fra un determinato fenotipo clinico di pSS apparentemente non B-mediato e la terapia B-depletiva (possibile effetto su B reg) rimane da chiarire.

LA BIOPSIA ECOGUIDATA DELLA PAROTIDE NELLA DIAGNOSI DELLA SINDROME DI SJÖGREN

PO:22:366

Manfrè V.[1], Giovannini I.[1], Pegolo E.[2], Lorenzon M.[3], Zandonella Callegher S.[4], Del Frate G.[1], Agarinis R.[1], Quartuccio L.[1], De Vita S.[1], Zabotti A.[1]

[1]Clinica di Reumatologia, presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine;
[2]Istituto di Anatomia Patologica, presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine;
[3]Istituto di Radiologia Diagnostica, presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine;
[4]Dipartimento di Reumatologia, Ospedale di Brunico

Introduzione. La diagnosi istopatologica della sindrome di Sjögren primitiva (pSS) si basa sul riscontro istopatologico della biopsia labiale, mentre la biopsia chirurgica della ghiandola parotide è stata applicata principalmente nel caso di sospette complicanze linfoproliferative (1, 2).
Recentemente, l'interesse scientifico sta vertendo sulla possibilità di utilizzare prelievi tissutali di parenchima parotideo a fini diagnostici.
In questo contesto la biopsia parotidea mediante guida ecografica è una tecnica innovativa, sicura, ben tollerata, e accurata che ad oggi viene applicata principalmente per la diagnosi di linfoma parotideo in pazienti affetti da pSS con tumefazione delle ghiandole salivari maggiori (3). Il suo potenziale ruolo nella diagnosi di pSS non è ancora stato valutato.
Obiettivi. Lo studio mira ad esplorare il ruolo della biopsia ecoguidata della parotide come strumento di campionamento istologico a fini diagnostici in pSS.
Metodi. 28 pazienti con diagnosi clinica di pSS sono stati sottoposti a biopsia ecoguidata parotidea per tumefazione parotidea cronica o ricorrente sospetta per linfoma. In 27/28 pazienti il prelievo tissutale era adeguato per la diagnosi istologica. Ai fini dell'obiettivo dello studio, un paziente è stato escluso per una diagnosi alternativa e 15 per diagnosi di linfoma parotideo. In totale, 9 pazienti sono stati inclusi nello studio per valutare l'efficacia della biopsia parotidea ecoguidata nella diagnosi di pSS. Le seguenti caratteristiche istologiche sono state analizzate: focus score (FS); centri germinativi (GCs); lesioni linfoepiteliali (LELs); acquisizione di MALT; presenza di sialadenite linfocitaria focale (FLS) o mio/linfoepiteliale (MESA/LESA).
Risultati. 8/9 pazienti soddisfavano i criteri classificativi 2016 ACR/EULAR (4) per pSS alla diagnosi, 9/9 dopo la procedura. 3 casi hanno mostrato FLS, di cui 2/3 con FS ≥1, 1/3 con FS<1 ma con concomitanti GSc e acquisizione di MALT, supportando quindi la diagnosi di pSS. Gli altri 6 casi erano compatibili con MESA/LESA, con numerosi GCs e LELs; in tali casi il FS è stato considerato pari a 12. Il prelievo del paziente inizialmente non classificato come pSS era coerente con MESA/LESA, supportando la diagnosi di pSS. Dettagli dei risultati istologici e della procedura sono illustrati nell'immagine in allegato.
Conclusioni. La biopsia ecoguidata della parotide nei pazienti affetti da pSS ha dimostrato di fornire materiale istologico adeguato a supporto della diagnosi di Sindrome di Sjogren, suggerendo un possibile ruolo futuro della biopsia ecoguidata nella diagnosi/classificazione istopatologica di pSS anche in pazienti in cui la biopsia labiale non sia stata eseguita.

BIBLIOGRAFIA

1. Spijkervet FKL, et al. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2016.
2. Pijpe J, et al. Rheumatology (Oxford). 2007.
3. Giovannini I, et al. RMD Open. 2022.
4. Shiboski C, et al. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.). 2017.

TABELLA 1: CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELLE 9 BIOPSIE PAROTIDEE ECOGUIDATE EFFETTUATE IN PAZIENTI AFFETTI DA PSS

	FOCUS SCORE	LELs	GCs	ACQUISIZIONE DI MALT	MESA/ LESA	FLS
#1	12	✗	✗	✓	✓	✗
#2	1,35	✓	✓	✓	✗	✓
#3	12	✓	✓	✓	✓	✗
#4	0,465	✗	✓	✓	✗	✓
#5	12	✓	✓	✓	✓	✗
#6	1	✗	✗	✗	✗	✓
#7	12	✓	✓	✓	✓	✗
#8	12	✓	✓	✓	✓	✗
#9	12	✓	✓	✓	✓	✗

LELs: lesioni linfoepiteliali; GCs: centri germinativi; MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; MESA/LESA: sialadenite mio/linfoepiteliale; FLS: sialadenite linfocitaria focale.

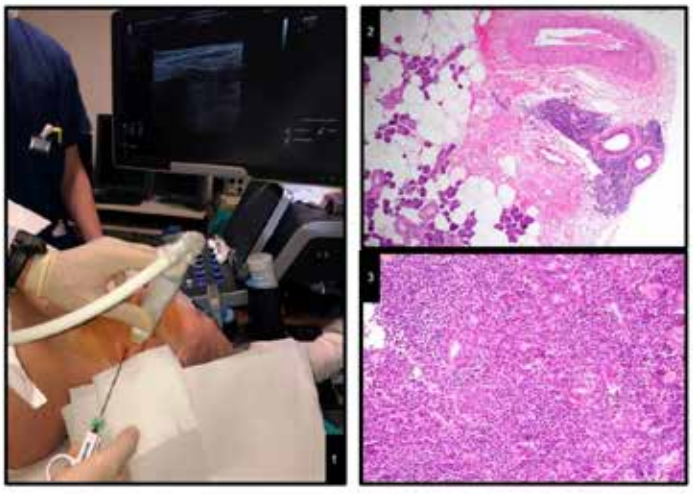


Tabella 1: Caratteristiche delle 9 biopsie parotidee ecoguidate effettuate in pazienti affetti da pSS
Immagine 1: dettaglio intraprocedurale di biopsia ecoguidata della parotide
Immagine 2: focus linfoide in sede periduttale in sezione istologica di biopsia parotidea ecoguidata (E&E; x20)
Immagine 3: MESA/LESA con denso infiltrato linfoide con formazione di centro germinativo (in fondo a sinistra) e LELs in sezione istologica di biopsia parotidea ecoguidata (E&E, x10)

ULTRA-HIGH FREQUENCY ULTRASONOGRAPHY OF LABIAL GLANDS IN PEDIATRIC SJÖGREN'S SYNDROME: A PRELIMINARY STUDY

PO:22:367

Marrani E.[1], Fulvio G.[2], Virgili C.[1], Izzetti R.[3], Dini V.[4], Oranges T.[5], Baldini C.[2], Simonini G.[1]

[1]Pediatric Rheumatology, AOU Meyer, Firenze; [2]Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [3]Dentistry and Oral surgery, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [4]Dermatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [5]Dermatology Unit, AOU Meyer, Firenze

Introduction. Sjögren's Syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease, primarily affecting lacrimal and salivary glands. Most common symptoms are dry eyes (keratoconjunctivitis sicca) and dry mouth (xerostomia). Diagnosis is based mainly on the 2016 American-European Consensus Group classification criteria, whose are not validated in childhood. Currently, paediatric patients may not fulfil these dataset. Therefore, the diagnosis of pediatric-onset SS mostly relies on clinical suspect, resulting in high risk of under-estimation and diagnostic delay. Recently, Ultra-High Frequency Ultrasound (UHFUS) of minor salivary glands has been proposed as a method in the diagnostic workup in adults with suspected SS.

Objectives. The aim of the study is to evaluate the potential role of UHFUS of minor salivary glands for the diagnosis of Sjogren's Syndrome in children

Methods. Consecutive paediatric patients with suspected diagnosis of SS seen at AOU Meyer were evaluated with UHFUS. To be eligible patients should be received a clinical diagnosis of Sjogren's Syndrome before the age of 16 years, according to a combined set of clinical, serological, and instrumental findings.

Intraoral UHFUS scan of the lip mucosa was performed with Vevo MD equipment, using a 70 MHz probe with a standardised protocol and the images were independently reviewed by two operators. LSG were assessed by using a four-grade semiquantitative scoring system (0-3), similar to the OMERACT scoring system used for major salivary glands.

Results. Twelve patients with paediatric SS were included in the study (F=11), with a median age at the diagnosis of 14.1 years (range 7.75-17) and a median disease duration of 13.5 months (range 1-94). Eleven patients were ANA positive; Ro/SSA were positive in 6/12 while none tested positive for LLA/SSB. Minor salivary gland biopsy was performed in 9/12, showing inflammatory chronic sialadenitis in 8/12. Treatment with hydroxychloroquine was ongoing in 11/12.

When applying UHFUS to this cohort of patients, all patients showed a UHFUS grade of ≥1 with 8/12 showing a mild glandular alteration (grade 1), 2/12 a moderate glandular alteration (grade 2) and finally 2/12 a severe glandular alteration (grade 3). A moderate intraglandular vascularization was seen in 9/12, with only 3/12 showing a mild intraglandular vascularization.

Due to limited size of the sample, the relationship between histological findings, autoantibodies status and UHFUS grade could not be performed

Conclusion. Paediatric SS is a rare condition, and its prevalence is under-estimated due to the lack of standardized diagnostic criteria and the subtle early clinical presentation. New approaches to a faster diagnosis are urgently needed in clinical practice. This preliminary pilot study seems to report UHFUS as feasibility technique to identify salivary gland alterations in children with a clinical suspect of SS. This technique might contribute to drive guided lip biopsy, thus reducing the rate of false negative. Further studies are currently in progress in our clinics to identify the exact role of UHFUS and its potential predictive role of the various patterns observed in pediatric SS.

PREVALENZA DELL'IPOACUSIA NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PO:22:368

Villa M.[1], Simoncelli E.[1], Colafrancesco S.[1], Gattamelata A.[1], Izzo R.[1], Giardina F.[1], Mastromanno L.[1], Mancini P.[1], Portanova G.[1], Mariani L.[1], Atturo F.[1], Conti F.[1], Priori R.[2]
[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Università Internazionale di Scienze della Salute San Camillo, UniCamillus, Roma

Scopo del Lavoro. Nei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren (SS) sono stati descritti casi di ipoacusia, causata dal coinvolgimento del nervo vestibolococleare o da danni a carico delle strutture dell'orecchio interno (1-3). Precedenti studi, che hanno valutato la prevalenza e l'incidenza della disfunzione uditiva nella SS, hanno mostrato tuttavia risultati contrastanti. Ad oggi, pertanto, l'esatta prevalenza non è stata stimata in modo approfondito. Scopo di questo studio è valutare la prevalenza di ipoacusia nei pazienti affetti da SS primaria (SSp).
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti di età ≥ 18 anni con diagnosi di SSp (criteri AECG). La funzione uditiva è stata indagata mediante:
1) Audiometria tonale pura (ATP);
2) Test della matrice di frasi (OLSA test) che valuta la comprensione verbale del paziente in condizioni di rumore (il risultato, espresso come valore continuo, è tanto migliore quanto più il valore è basso o addirittura sotto lo zero);
3) Questionario Hearing Handicap Inventory (HHI) composto da 10 domande che quantifica il grado di disabilità uditiva score da 0 (nessun handicap) a 40 (handicap massimo).

Tali test sono stati eseguiti al momento della visita ambulatoriale (T0). Ove effettuata, alla visita di follow-up (T1) sono stati ripetuti l'OLSA test ed il questionario HHI.
Risultati. Sono stati arruolati consecutivamente 25 pazienti con SSp, le caratteristiche cliniche e di laboratorio sono riportate in tabella. Al T0, l'ATP ha rivelato una perdita dell'udito in 17 pazienti (68%): in 15 pazienti (60%) di grado lieve, in un paziente (4%) di grado moderato ed in un paziente (4%) di grado severo. Il punteggio dell'OLSA test è risultato compreso tra -9,9 e 0,9 [mediana - 3,10 (-5.3, -2.2). Il punteggio del questionario HHI è risultato compreso tra da 0.0 e 68 [mediana 4 (0.0, 16). A causa delle restrizioni legate alla pandemia COVID-19, soltanto 10/25 pazienti hanno effettuato la visita di follow-up. In questi 10 pazienti, al T1 è stato osservato un lieve peggioramento dello score inerente il questionario HHI [mediana 12 (2, 44) (T0 vs T1, p=ns). Al contrario, i punteggi dell'OLSA test hanno mostrato un lieve miglioramento [mediana -4.75 (-6.25, -2.12) (T0 vs T1, p=ns).
Conclusioni. I risultati preliminari di questo studio suggeriscono come il coinvolgimento dell'udito in corso di SSp sia un riscontro comune. Se confermati su una più ampia coorte di pazienti con SSp (al momento in corso un ampliamento della casistica comprensiva di controlli sani), tali dati suggeriscono l'importanza di approfondire la possibile eziopatogenesi infiammatoria di tale disfunzione e di valutare in modo più assiduo, durante il follow-up, la presenza di tale complicanza al fine di monitorarne l'andamento e modulare la terapia.

	pSS (n=25)
***Età**, mediana (IQR)*	56,2 (49, 64)
***Sesso**, F/M*	24/1
***ESSDAI**, mediana (n/tot, %)*	1 (3/14, 21.4%)
***ESSPRI**, mediana (n/tot, %)*	7,1 (2/14, 14.3%)
***Focus Score**, mediana (n/tot, %)*	2,8 (10/14, 71.4%)
***Centri Germinativi**, n/tot (%)*	2/14 (14.3%)
***ANA**, n/tot (%)*	8/14 (57.1%)
***Anti-Ro/SSA**, n/tot (%)*	7/14 (50%)
***Anti-La/SSB**, n/tot (%)*	4/14 (28.6%)
***FR**, n/tot (%)*	6/14 (42.8%)
***Ipergammaglobulinemia**, n/tot (%)*	3/14 (21.4)
***Ipocomplementemia**, n/tot (%)*	0/14 (0%)
***Leucopenia**, n/tot (%)*	3/14 (21.4)
***Tumefazione ricorrente ghiandole salivari**, n/tot (%)*	1/14 (7.1%)
***Porpora**, n/tot (%)*	1/14 (7.1%)
***Linfoadenopatia**, n/tot (%)*	0/25 (0%)
Acufene, n/tot (%)	13/25 (52%)
Ovattamento, n/tot (%)	6/25 (24%)
Vertigine, n/tot (%)	18/25 (72%)
HCQ, si/no	9/16

BIBLIOGRAFIA

1. Seeliger T, et al. Hearing dysfunction in patients with Neuro-Sjögren: a cross-sectional study. doi: 10.21037/atm-20-1856.
2. Rajati M, et al. Immunology-Rheumatology Approach to Sudden Sensorineural Hearing Loss. doi: 10.2174/1573397111266616102922 1905.
3. Ziavra N, et al. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients. A comparative study.

CASE REPORT: EVOLUZIONE CLINICA IN QUADRO DI DERMATOMIOSITE SIERONEGATIVA CON POSITIVIZZAZIONE TARDIVA DEGLI ANTICORPI ANTI-MDA5

PO:22:369

Rotta D., Virelli G., Cappellari G., Bixio R., Orsolini G., Rossini M.
AOUI Verona

Scopo del Lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie ad interessamento multiorgano in cui l'espressione clinica correla con il pattern autoanticorpale. Lo scopo del lavoro è descrivere un caso di dermatomiosite (DM) sieronegativa in cui la positivizzazione autoanticorpale tardiva si è associata alla comparsa di nuove manifestazioni cliniche.
Materiali e Metodi. Descrizione del caso attraverso l'analisi della documentazione sanitaria del paziente disponibile da cartella elettronica.
Risultati. Si presenta il caso di un uomo di 64 anni con diagnosi di DM dal 2014 con interessamento cutaneo (confermato da biopsia), articolare, microvascolare (fenomeno di Raynaud), polmonare (sfumata interstiziopatia bibasale) e presenza di mialgie in assenza franca miosite. L'autoimmunità (ANA, anti-ENA, anti-dsDNA e immunoblot per anticorpi miosite-specifici e miosite-associati) risultava ripetutamente negativa. Si effettuava stadiazione estesa comprensiva di PET-TC con esclusione di una forma paraneoplastica. Veniva trattato con prednisone (PDN) (1 mg/kg a scalare) e Micofenolato Mofetile 2 g die con remissione della sintomatologia d'esordio. In anamnesi il paziente presentava inoltre sostituzione valvolare aortica con protesi biologica (2017), complicata da endocardite batterica su protesi (2019) ed MGUS (IgG kappa 5.5 g/L). A febbraio 2022 si assisteva a comparsa improvvisa di puffy hands, franco peggioramento del fenomeno di Raynaud con cianosi persistente di alcune dita, comparsa di ulcere digitali multiple e lesione necrotica al V dito della mano destra, astenia, disfonia, ripresa della componente cutanea e delle mialgie. Si ripeteva stadiazione che evidenziava un peggioramento dell'interstiziopatia all'HRCT, metabolicamente attiva alla PET-TC. L'ecocardiografia, unita alla negatività della PET-TC, escludeva inoltre un'endocardite e possibile microangiopatia da emboli settici. All'ecocolordoppler arterovenoso arti superiori si escludevano lesioni vascolari. All'autoimmunità compariva ex novo positività isolata degli anticorpi anti-MDA5 [Figura 1, negativi gli anticorpi antifosfolipidi e i restanti. Si impostava terapia immunosoppressiva con PDN 0.5 mg/kg/die e rituximab 2000 mg, vasodilatante con iloprost (1.8 ng/kg/min) per 15 giorni consecutivi e antiaggregante (cardioASA 100 mg/die) con significativo beneficio su astenia, mialgie, disfonia e risoluzione delle lesioni cutanee, ma persistenza della microangiopatia (Figura). Si effettuava rescue-therapy con immunoglobuline endovena (0.4 g/kg/die per 5 giorni) senza efficacia. All'ultima valutazione il paziente presentava ulteriore progressione della necrosi distale del V dito mentre si manteneva in stabile miglioramento sugli altri aspetti di malattia.
Conclusioni. Il caso esposto evidenzia l'utilità di rivalutare le positività autoanticorpali in corso di MII durante il follow up del paziente, soprattutto in caso di sieronegatività iniziale e comparsa di nuove manifestazioni cliniche, per una più completa analisi del fenotipo clinico e della prognosi.

COVID-19, A NEW POSSIBLE MIMICKER OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE RELATED TO PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: A CASE REPORT

PO:22:370

Laneri A., Cerri S., Della Casa G., Moretti A., Manfredi A., Sebastiani M., Salvarani C.
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Introduction. Acute exacerbation of interstitial lung disease (ILD) and COVID-19 pneumonia show many similarities, but also COVID-19 sequelae, mainly when fibrotic features are present, can be difficult to distinguish from chronic ILD observed in connective tissue diseases (CTD).
Here, we describe a patient with primary Sjögren's syndrome (pSS) who suffered COVID 19 acute respiratory failure (ARF) with persisting features of ILD at high-resolution computed tomography (HRCT).
Case report. In 2018, a 52-year-old woman, with history of hypertension, was diagnosed with pSS. Her disease was characterized by dry eyes and mouth, positivity for anti-SSA, anti-SSB, rheumatoid factor, and hypergammaglobulinemia. Complement was normal. The patient was treated with hydroxychloroquine (HCQ) until February 2020, then it was stopped for the appearance of myalgia related to the drug.
During March 2020, the patient was hospitalized for COVID-19 ARF. In June 2020, follow-up chest HRCT showed ground glass opacity (GGO) and interlobular interstitial thickening. Pulmonary function tests (PFT) showed slight restrictive deficit and mild reduction in diffusion lung of carbon monoxide (DLCO). The patient complained of asthenia and exertional dyspnoea. Multidisciplinary discussion including rheumatologist, pulmonologist, and thoracic radiologist didn't allow a definitive differential diagnosis between COVID-19 persisting abnormalities and a previous or new-onset pSS-ILD. Therefore, a wait and see approach was decided, monitoring clinical conditions, PFT and chest HRCT over time. Treatment with HCQ was proposed again.
Six months after acute onset of ILD, HRCT findings were stable. Eleven months later, PFT and DLCO were also comparable with that previously reported. Clinical symptoms were unchanged.
Only 2 years after the hospitalization, a slight improvement of clinical symptoms was reported; PFT also normalized, both forced vital capacity and DLCO; in May 2022, HRCT showed almost complete resolution of GGO and interlobular interstitial thickening also disappeared, confirming the diagnostic hypothesis of long-COVID lung manifestations.
Discussion. Interesting data reported that COVID-19 residual abnormalities, despite the presence of fibrotic features, usually resolved over time. CTD-ILD may present a slow progressive course or acute manifestations leading to severe deterioration of lung function. In the above-reported case report, 3 differential diagnoses were possible: a COVID-19 related ILD, a pre-existing pSS-ILD or a new-onset pSS-ILD triggered by COVID-19. Regardless of the diagnosis, the persistence of clinical and PFT alterations, suggested a chronic disease but, surprisingly, clinical and radiologic manifestations rapidly disappeared after about 2 years.
This case-report adds new knowledge in the clinical history of SARS-CoV2 lung involvement. First, COVID-19 sequelae may persist longer than previously observed; second, unlike other conditions, COVID-19 fibrotic lung disease can disappear also after a long time.
A last point remains unresolved, if SARS-CoV-2 can act like a trigger for ILD in predisposed patients, for example in rheumatoid arthritis or CTDs.

IPOGAMMAGLOBULINEMIA INDOTTA DA RITUXIMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO.

PO:22:371

Conticini E.[1], D'Alessandro M.[2], Grazzini S.[1], Cameli P.[2], Bennett D.[2], Bergantini L.[2], Falsetti P.[1], Bargagli E.[2], Chinoy H.[3], Cantarini L.[1], Frediani B.[1]

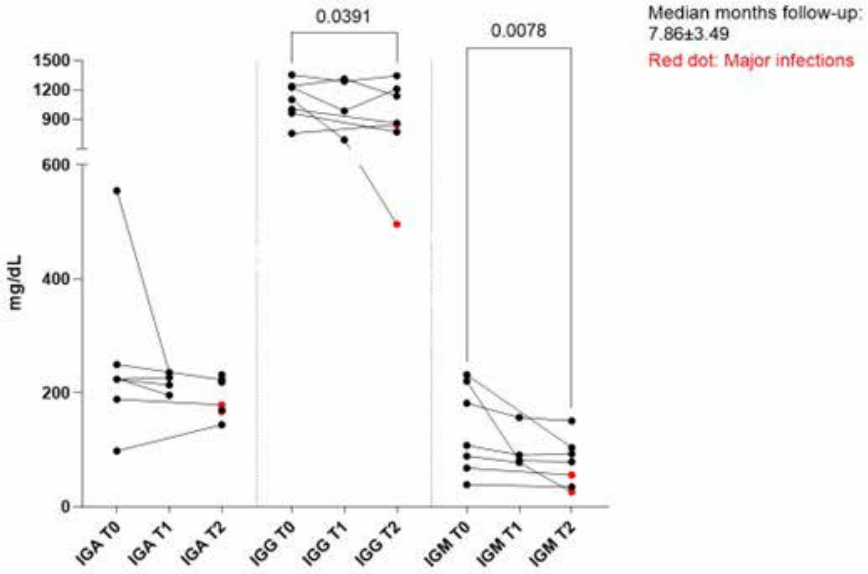
[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, Università degli Studi di Siena; [2]UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; [3]NIHR Manchester Musculoskeletal Biomedical Research Centre, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United Kingdom

Scopo del Lavoro. Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico che lega la molecola CD20 sulla superficie dei linfociti B. Il RTX, sebbene non autorizzato per le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM), è ampiamente utilizzato nella pratica clinica comune e rappresenta una terapia consolidata, in particolare in pazienti con malattia severa, scarsamente responsiva agli immunosoppressori sintetici (csDMARDs) e con coinvolgimento polmonare. L'esperienza real-world, relativa a patologie quali artrite reumatoide e vasculiti ANCA associate, ha dimostrato che l'ipogammaglobulinemia, che si instaura precocemente e in maniera transitoria dopo il trattamento con RTX, può essere multifattoriale, con un minimo aumento del rischio infettivo. D'altro canto, esistono pochi dati in letteratura relativi alle IIM: lo scopo dello studio è quello di analizzare le differenze nel tasso di ipogammaglobulinemia associata a RTX in una coorte di pazienti affetti da tali patologie.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati retrospettivamente i pazienti con diagnosi definita di IIM, seguiti presso il nostro centro e trattati con RTX da gennaio 2020 a settembre 2021. Per ogni paziente, sono stati raccolti i seguenti dati: pregressa e/o concomitante terapia con csDMARDs, dosaggio di corticosteroidi (CS), concentrazioni sieriche di Ig alla prima infusione (T0) e da 6 e 12 mesi dopo (T1 e T2), eventuali episodi infettivi. I livelli di Ig, misurati mediante nefelometria standard (range IgG 700-1600 mg/dL, IgM 40-240 mg/dL, IgA 70-400 mg/dL) sono stati considerati come parte della pratica clinica di routine. L'ipogammaglobulinemia è stata definita moderata per valori di IgG <600 mg/dL e severa per valori <400 mg/dL.

Risultati. Sono stati arruolati 7 pazienti (media±SD, 57.3±19.7 anni; 7 donne), di cui 3 avevano diagnosi di DM, 3 di ASS e 1 di PM. Il profilo anticorpale era 2 MDA5, 2 JO1, 1 TIF1γ, 1 PL7 e 1 PM/Scl. Tutti presentavano coinvolgimento di almeno due organi e 4 su 7 soffrivano di interstiziopatia polmonare. Prima del RTX, 3 e 4 pazienti rispettivamente avevano provato almeno uno e due csDMARDs, mentre tutti assumevano basse dosi di CS e 4 di loro erano in terapia con idrossiclorochina (2) e methotrexate (2). Non ci sono stati casi di ipogammablogulinemia severa, ma i livelli di IgG sono risultati statisticamente inferiori al T2 rispetto al baseline (p=0.0391), così come quelli di IgM (p=0.0078). Due pazienti hanno sviluppato infezioni severe, mentre altri 2 hanno avuto infezioni paucisintomatiche da Covid-19. Infine, la dose di CS è risultata inversamente correlata ai livelli di IgG al T2 (p=0.040, r=-0.919).

Conclusioni. L'ipogammaglobulinemia indotta da RTX non è frequente nelle IIM, ed è più comune in pazienti trattati con alte dosi di CS, csDMARDs ed esposti a ciclofosfamide. Monitorare le IgG dopo almeno 6 mesi dalla terapia può essere utile nello stratificare i pazienti, identificando quelli che richiedono un più stretto follow-up in termini di sicurezza e prevenzione di eventi avversi infettivi. Questi risultati sottolineano l'importanza della misurazione delle Ig prima di proseguire con le dosi di mantenimento di RTX.



LA QUALITA' DI VITA E LA PERFORMANCE FISICA/MENTALE IN DONNE E UOMINI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO SU 60 PAZIENTI INDAGATI TRAMITE QUESTIONARI VALIDATI

PO:22:372

Angeli F.[1], Nalli C.[1], Vojinovic T.[2], Andreoli L.[1], Franceschini F.[1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia; [2]Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche, Università di Genova, IRCCS Policlinico San Martino di Genova

Scopo del Lavoro. La fragilità è una condizione che si associa ad uno stato aumentata vulnerabilità in relazione a eventi stressanti, principalmente dovuta ad una riduzione delle riserve dei sistemi fisiologici. I dati presenti in letteratura relativi all'impatto della sindrome di Sjögren sulla fragilità e conseguentemente sulle attività di vita quotidiane sono pochi. Scopo di questo lavoro è quindi quello di valutare, in una coorte monocentrica di pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria (pSS), l'impatto della malattia sulla qualità di vita mediante questionari validati, e valutare se esista una differenza tra i pazienti uomini e i pazienti donne.

Materiali e Metodi. Tra Dicembre 2019 e Novembre 2021 ai pazienti in follow-up presso il nostro Centro per pSS, sono stati somministrati i seguenti questionari: "Profile of fatigue and discomfort questionnaire", Short-Form 12 (SF-12), l'indice di Comorbidità di Charlson (CCI), il Fragility Index (FI) e scala VAS tra 0-100 per secchezza, fatigue e dolore. Abbiamo quindi recuperato i dati clinici e di laboratorio dall'analisi delle cartelle cliniche al fine di calcolare alla diagnosi e al momento della visita l'ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) e l'ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index). Sono stati infine confrontati i dati relativi alla popolazione femminile e maschile. Le variabili continue espresse come media ± deviazione standard.

Risultati. Sono stati reclutati 60 pazienti, di cui 6 maschi. I dati demografici e i dati ottenuti dai questionari sono riportati in Tabella I, con un confronto tra la popolazione femminile e quella maschile.

Considerando l'analisi tra i due gruppi, l'unico dato ai limiti della significatività è rappresentato dalla componente fisica del questionario SF-12 (p=0.049), mentre i restanti confronti non sono risultati statisticamente significativi.

Conclusioni. Nella nostra coorte la maggior parte dei pazienti con pSS erano di sesso femminile (90%). Non sono state riscontrate differenze tra maschi e femmine per quanto riguarda età di insorgenza, durata di malattia, attività di malattia all'esordio e all'ultima valutazione clinica effettuata. Le manifestazioni cliniche della pSS e il suo carattere di cronicità hanno un impatto sulle attività di vita quotidiana risultando in fatica, dolore e secchezza moderati (media ESSPRI 5,1). Si è riscontrata una lieve riduzione nei due campi sia fisico che mentale, del questionario SF-12; in particolare la popolazione femminile mostra un punteggio significativamente peggiore. Studi su coorti più numerose sono necessarie per un confronto statisticamente significativo tra la popolazione femminile e quella maschile di pazienti affetti di pSS.

Tabella 1. Confronto dei parametri clinici e dei risultati dei questionari tra la popolazione femminile e quella maschile

	FEMMINE (n= 54) (media ± ds)	MASCHI (n= 6) (media ± ds)	p-value
Età alla diagnosi (anni)	46,5 ± 13,8	45,7 ± 14,1	ns
Durata di malattia (mesi)	165,4 ± 110,5	160 ± 111,1	ns
ESSDAI alla diagnosi	3,2 ± 3,2	3,6 ± 3,4	ns
ESSDAI all'inclusione	2,2 ± 3,1	2,6 ± 3,5	ns
VAS (0-100)			
Sicca	55,5 ± 27,8	50,9 ± 27,4	ns
Fatigue	49,1 ± 31,4	46,3 ± 30,8	ns
Dolore	39,3 ± 33,5	39,5 ± 33,2	ns
ESSPRI	5,1 ± 2,7	5,0 ± 2,8	ns
Fragility Index	0,137 ± 0,603	0,166 ± 0,705	ns
SF-12			
PCS	45,1 ± 9,8	46,2 ± 9,5	0.049
MCS	47,4 ± 10,6	48,3 ± 9,8	ns
Indice di Comorbidità di Charlson	1,51 ± 0,91	1,54 ± 0,92	ns

Ds: deviazione standard; ns: non significativo

PO:23:373 – PO:23:397 SESSIONE POSTER 23

MISCELLANEA (1)

ASSOCIATION BETWEEN LONG-TERM EXPOSURE TO AIR POLLUTION AND IMMUNE-MEDIATED DISEASES: A POPULATION-BASED COHORT STUDY

PO:23:373

Adami G., Fassio A., Viapiana O., Bertelle D., Gatti D., Rossini M.
Rheumatology Unit, University of Verona

Background. Environmental air pollution has been associated with disruption of the immune system at a molecular level. The primary aim of the present study is to describe the association between long-term exposure to air pollution and risk of developing immune-mediated conditions.
Methods. We conducted a retrospective observational study on a nation-wide dataset of women and men. Diagnoses of various immune-mediated diseases were retrieved. Data on the monitoring of PM10 and PM2.5 concentrations were retrieved from the Italian institute of environment protection and research (ISPRA). The long-term average PMs concentrations were the exposure of interest. Every study subject was linked to a PMs exposure value, which resulted from the average concentration of urban, rural and near-traffic stations of the subject residency from January 2013 to November 2020. Patients were linked to the nearest air quality station through ZIP code centroids. Generalized linear models were employed to determine the relationship between autoimmune diseases prevalence and PM. The fully adjusted model included age, body mass index (BMI), menopause, glucocorticoid treatment, treatment with adjuvant hormone therapy for breast or prostate cancer, specialty of the physician that entered the data and macro-area of residency (stratified as a categorical variable: northern Italy, central Italy and southern Italy
Results. 81,363 subjects were included in the study. We found a positive association between PM10 and the risk of autoim-

Figure 1. A. Prevalence of auto-immune diseases across Italy in the DeFRA database; B. Long-term exposure to particulate matter (PM) of less than 10 μm in Italy (2013-2019 average concentration μg/m3)

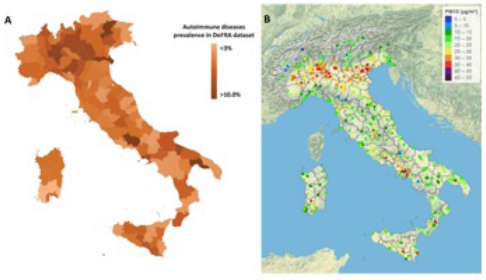


Figure 2. Risk of immune-mediated conditions at chronic exposure to PM10 ≥30 μg/m³

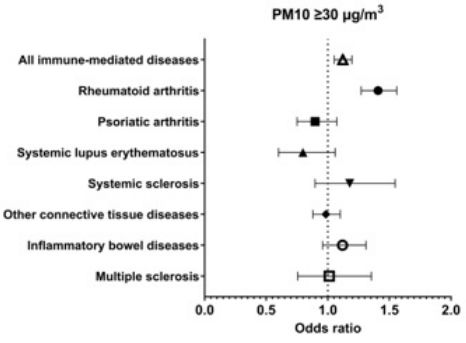
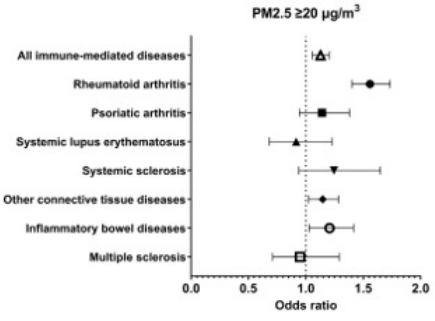


Figure 3. Risk of immune-mediated conditions at chronic exposure to PM2.5 ≥20 μg/m³



mune diseases (ρ+0.007, p 0.014). Every 10 µg/m3 increase in PM10 concentration was associated with an incremental 7% risk of having autoimmune disease. Exposure to PM10 above 30 µg/m^3 and PM2.5 above 20 µg/m^3 was associated with a 12% and 13% higher risk of autoimmune disease pooled together, respectively (aOR 1.12, 95% CI 1.05-1.20 and aOR 1.13, 95% CI 1.06-1.20). Exposure to PM10 was associated with an increased risk of rheumatoid arthritis (aOR 1.408, 95% CI 1.271-1.560) but no other autoimmune diseases, whereas exposure to high levels of PM2.5 were associated with an increased risk of rheumatoid arthritis (aOR 1.559, 95% CI 1.401-1.734), CTDs (aOR 1.147, 95% CI 1.024-1.286) and IBDs (1.206, 95% CI 1.028-1.415) but no other autoimmune diseases.

Conclusion. Long-term exposure to air pollution was associated with higher risk of developing autoimmune diseases, in particular rheumatoid arthritis, CTDs and IBD. Chronic exposure to levels above the threshold for human protection was associated with a 10% higher risk of developing immunemediated diseases.

VENOUS AND ARTERIAL THROMBOEMBOLIC RISK IN PATIENTS AFFECTED BY IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES TREATED WITH JAK INHIBITORS: A SYSTEMATIC REVIEW

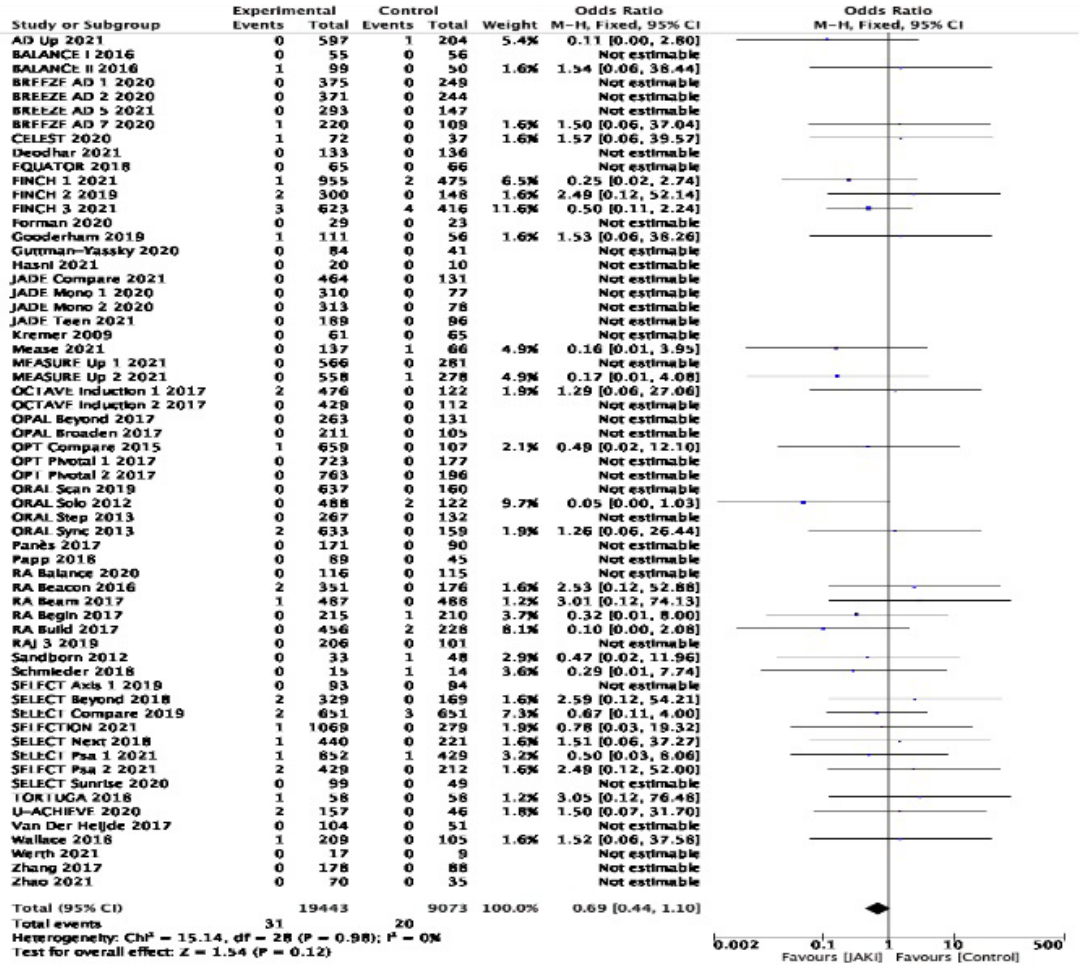
PO:23:374

Campanaro F.[3], Batticciotto A.[3], Zaffaroni A.[1], Cacioppo E.[1], Donadini M.P.[2], Squizzato A.[2], Cappelli A.[3]
[1]School of Medicine, University of Insubria, Varese; [2]Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese and Como, Varese; [3]ASST Sette Laghi - S.S.D. Reumatologia, Varese

Aim. We performed a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) with the aim to estimate the risk of venous and arterial thromboembolic events in patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) treated with JAK inhibitors (JAKi).

Materials and Methods. RCTs on the efficacy and safety of JAKi in IMIDs patients were identified by electronic search of the MEDLINE and EMBASE database until October 2021. Risk of bias was assessed according to Cochrane criteria. Venous and arterial thromboembolic events (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unusual site thrombosis, superficial venous thrombosis, stroke, transient ischemic attack, coronary ischaemic events and peripheral artery ischaemia) and major adverse cardiovascular events (MACE) were extracted from the reported safety analysis of the different RCTs. Studies which did not report any information on the cardiovascular safety profile in the paper or supplementary materials were excluded. Differences in thrombotic outcomes among groups were expressed as pooled odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval (CI). Statistical heterogeneity was evaluated using the I^2 statistic.

Results. One phase I, 21 phase II, 3 phase II-III and 36 phase III RCTs on Rheumatoid Arthritis (32.8%), Atopic Dermatitis (22.9%), Psoriasis (11.5%), Inflammatory Bowel Disease (11.5%), Psoriatic Arthritis (9.8%), Ankylosing Spondylitis (6.6%) and Lupus Erytheratosus (4.9%) were included, for a total of 19.443 patients in the JAKi group (Abrocitinib 100-200 mg, Baricitinib 1-2-4 mg, Brepocitinib 30 mg, Deucravacitinib 6-12 mg, Filgotinib 100-200mg, Ivarmacitinib 4-8 mg, Peficitinib 100-150mg, Tofacitinib 5-10mg and Upadacitinib 12-15-24-30-45 mg) and 9.073 in the control group. Thirty-one (unweighted rate 0.16%) thromboembolic events



were reported in the JAKi group and 20 (unweighted rate 0.22%) in the control group in a mean follow-up of 16.8 weeks. IMIDs patients treated with JAKi had not an increased thromboembolic risk compared to those treated with placebo (OR 0.69 [95% CI, 0.44-1.10, I2 0%) (Figure 1). No clinically relevant results were seen among different IMIDs, drugs and dosages. The ORs of venous and arterial thromboembolic events were respectively 0.61 (95% CI, 0.32-1.15, I2 0%) and 0.78 (95% CI, 0.41-1.48, I2 0%). For drugs at dosages approved by EMA and FDA, the ORs were respectively 0.90 (95% CI, 0.52–1.57, I2 0%) and 1.05 (95% CI, 0.52-2.10, I2 0%). The incidence of MACE was similar among the groups (OR 0.82 [95% CI, 0.48-1.40, I2 0%).

Conclusions. Despite our study has some limits like the short duration of the RCTs, the different inclusion criteria, permitted concomitant therapies, mean age and mean disease activity, we did not find any evidence that JAKi increase the risk of venous and arterial thromboembolic events and MACE. The performed sub-analysis did not find any correlation between the use of any JAKi and thromboembolic events in any considered inflammatory disease, even if the meta-analysis is likely underpowered to highlight statistically significant differences of the incidence of thromboembolic events between the groups.

ANALISI DELLE CORRELAZIONI TRA MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE NELLE MADRI E RISCHIO PER DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO NELLA PROLE: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

PO:23:375

Zucchi D.[4], Tani C.[1], Prosperi M.[2], Monacci F.[3], Calderoni S.[2], Elefante E.[1], Tancredi R.[2], Carli L.[1], Cagiano R.[2], Gori S.[1], Strigini F.A.L.[3], Muratori F.[2], Mosca M.[1]

[1]U.O Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italy, [2]Dipartimento di Neuroscienze dell'eta' evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa, Italy, [3]U.O Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italy, [4]1 U.O Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; 2 Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, 1 Pisa; 2 Siena, Italy

Scopo del lavoro: valutare il rischio di disturbi del neurosviluppo in bambini nati da madri con malattie autoimmuni sistemiche (MAS).

Materiali e Metodi. Sono state selezionate 62 pazienti con MAS che hanno portato a termine favorevolmente almeno una gravidanza e con figli di età compresa tra 4 e 18 anni al momento del reclutamento. Alle pazienti sono stati somministrati 4 questionari inerenti a ciascun figlio:

- Un questionario ad hoc composto da 19 domande relative alla cura del bambino nei primi mesi di vita, al suo processo di crescita e ad eventuali problematiche di salute;
- Child Behavior Checklist 1.5-5 e 6-18 (CBCL) per valutare i problemi emotivi e comportamentali;
- Social Communication Questionnaire (SCQ) per studiare le competenze di comunicazione sociale al fine di valutare il rischio per Disturbo dello Spettro Autistico (DSA);
- Conner's Rating Scale–Revised (CRS-R) per lo screening del Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività.

Risultati. Sono stati analizzati i risultati di 80 bambini/adolescenti (Tabella 1). A nessuno è stata diagnosticata una MAS, e 50 (62.5%) sono stati allattati al seno per una durata mediana di 3 mesi (IQR 0-6), durante i quali il 70% delle madri assumeva farmaci. Nel 10% delle pazienti si è registrato un flare di malattia durante la gravidanza. I bambini hanno iniziato a parlare e a muovere i primi passi ad un'età mediana di 12 mesi (IQR 10.5-15 e 11-14), e 3 (3.75%) avevano disturbi specifici dell'apprendimento certificati. Sei (7.5%) hanno presentato un punteggio all'SCQ ≥9, considerato da alcuni autori un valore soglia per una valutazione neuropsichiatrica per DSA, e lo sviluppo di un flare di malattia durante la gravidanza è risultato significativamente correlato a tale punteggio ($p<0.01$). Tre (3.75%) hanno ottenuto un risultato positivo al questionario CRS-R il cui punteggio maggiore era direttamente correlato al mancato allattamento al seno ($p=0.023$). Analizzando la CBCL, 7 (8.75%) hanno ottenuto un punteggio di rilevanza clinica nella scala dei problemi internalizzanti e 4 (5%) in quella dei problemi esternalizzanti, ed il basso peso alla nascita (LBW) è risultato correlato in modo significativo ad entrambi i punteggi ($p=0.019$ e $p=0.031$).

Conclusioni. Non emerge una correlazione tra aumentato rischio per disturbo del neurosviluppo nella prole e MAS materna seppure si evidenzi una significatività tra rischio per DSA e flare di malattia in gravidanza. Con il limite dell'utilizzo di strumenti di screening per valutare la psicopatologia, si conferma l'importanza di programmare la gravidanza durante una fase di remissione clinica di malattia, in quanto questi dati sembrano suggerire che uno stato infiammatorio durante la gravidanza possa avere ripercussioni sul neurosviluppo del bambino. Inoltre, confermiamo il dato già descritto in letteratura che il LBW è associato ad un aumentato rischio di psicopatologia.

Tabella 1: caratteristiche della coorte

Madri (n=62)	
Lupus Eritematoso Sistemico (%)	23 (37.1)
Connettivite indifferenziata (%)	23 (37.1)
Sindrome da Anticorpi Anti-fosfolipidi (%)	9 (14.4)
Artrite Reumatoide (%)	3 (4.8)
Sindrome di Sjögren (%)	3 (4.8)
Malattia di Behçet (%)	1 (1.6)
Positività per anticorpi anti-fosfolipidi	29 (47.5)
Positività per anticorpi anti-SSA	9 (15)
Età al concepimento (anni, media±DS)	33.7±3.5
Durata di malattia al concepimento (anni, media±DS)	6.0±5.6
Flare durante la gravidanza o il puerperio (%)	10 (12.5)
Bambini (n=80)	
Maschi (%)	46 (57.5)
Peso mediano alla nascita (IQR)	2970 (2700-3240)
Peso alla nascita <2500 grammi (%)	11 (13.75)
Peso alla nascita <1500 grammi (%)	2 (2.5)
Small for Gestational Age	12 (15)
Età alla valutazione (anni, media±DS)	10±4.14

LE VACCINAZIONI RACCOMANDATE NEL PAZIENTE ADULTO CON MALATTIA REUMATICA INFIAMMATORIA CRONICA SU BASE AUTOIMMUNE: PROPOSTA DI UN CALENDARIO VACCINALE

PO:23:376

Perricone C.[1], Sticchi L.[2], Gabutti G.[3], Piro A.F.[4], Setti M.[2], Stefanizzi P.[5], Doria A.[6]
[1]Università di Perugia; [2]Università di Genova; [3]Università di Ferrara; [4]ASST Brescia; [5]Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [6]Università di Padova

Introduzione. I pazienti con malattie reumatologiche sono a maggior rischio di infezioni e per tale motivo le vaccinazioni sono fondamentali come misura preventiva. Ad oggi non è presente una schedula vaccinale precisa per i pazienti con malattie reumatologiche.

Metodi. È stata convocata una task force composta da Reumatologi e specialisti in Igiene, Sanità Pubblica e Medicina Preveniva esperti in vaccinazioni ai fini di armonizzare la loro opinione e condurre alla formulazione di un calendario vaccinale per pazienti con malattie reumatologiche.

Risultati. In primo luogo, il gruppo ha formulato le domande chiave per la revisione sistematica della letteratura. Quindi, sulla base della letteratura e utilizzando una procedura di consenso, sono stati formulati dei principi cardine ed è stato sviluppato un calendario vaccinale.

I principi cardine ai fini della vaccinazione in pazienti con malattia reumatologica sono:

– Considerare lo stato di attività di malattia, il tipo e il dosaggio della terapia immunosoppressiva, il tipo di vaccinazione;
– Controllare lo stato vaccinale prima di iniziare la terapia immunosoppressiva.

Sono stati discussi inoltre alcuni punti da considerare:

– Per massimizzare la protezione vaccinale prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva è indicato utilizzare gli intervalli minimi tra le dosi di vaccino.
– Il ciclo vaccinale dovrebbe essere completato almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva in caso di vaccinazioni con vaccini inattivati.
– I vaccini vivi sono in genere non raccomandati e comunque devono trascorrere almeno 4 settimane prima del trattamento in caso di somministrazione di tali vaccini.
– I vaccini inattivati possono essere utilizzati durante il trattamento con immunosoppressori; tuttavia, a seconda del grado di immunosoppressione, potrebbero non elicitare un'adeguata risposta protettiva.
– Per migliorare il profilo di efficacia delle vaccinazioni con vaccini inattivati nei pazienti trattati, possono essere valutati degli aggiustamenti della terapia immunosoppressiva.

Qualora l'aggiustamento della terapia non fosse clinicamente fattibile, la somministrazione del vaccino inattivato può essere eseguita senza preoccupazioni in termini di sicurezza.

Sono state quindi proposte le vaccinazioni da raccomandare nei pazienti reumatologici in base alla fase della malattia, all'attività di malattia e alla terapia immunosoppressiva (Tabella I). Inoltre, sono state proposte le vaccinazioni da raccomandare nei conviventi e nei pazienti viaggiatori.

Conclusioni. Le schedule vaccinali così ottenute possono fornire una guida per il reumatologo, l'igienista e per qualsiasi medico vaccinatore. Si ritiene che la collaborazione fra Reumatologi ed Igienisti, così come attuato in questo lavoro per la prima volta in Italia, possa essere la via maestra per giungere a conclusioni condivise e definitive.

Patogeno	vaccino	Tipologia di vaccino	schedula	note
N. meningitidis	Tetravalente coniugato ACWY	Inattivato	Una singola dose Se già vaccinati in precedenza con il monovalente MenC, è opportuno rivaccinare con tetravalente MenACWY	
	Meningococco di gruppo B	Inattivato	Due dosi o tre dosi a seconda della scheda tecnica di prodotto	La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate Nella popolazione generale gli studi con MenACWY e Men B bivalente sono limitati alle fasce d'età fino a 65 anni; per MenB-4C fino a 50. Tuttavia, in base alle pur contenute evidenze e all'opinione degli esperti, il loro utilizzo è considerato appropriato anche in persone di età superiori a quelle indicate nelle schede tecniche.
S. pneumoniae	PCV13 +PPV23	Inattivati	-Soggetti naive alla vaccinazione: 1 dose di PCV13, seguita da 1 dose di PPV23 a distanza di 2-12 mesi -soggetti precedentemente vaccinati con PPV23: 1 dose di PCV13 a distanza di almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23. Nel caso in cui sia stata somministrata una sola dose di PPV23, è raccomandata un'ulteriore dose di PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23 e di almeno 2 mesi dalla somministrazione di PCV13	Una singola rivaccinazione con PPV 23 dovrebbe essere considerata dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.
H. influenzae tipo B	HiB	Inattivato	una singola dose	Non sono previsti richiami
Influenza		Inattivato	una singola dose	Rivaccinazioni annuali
Papillomavirus	HPV	Inattivato	3 dosi (0, 2, 6 mesi)	
Morbillo, Parotite, Rosolia	MPR	Vivo attenuato	2 dosi con un intervallo di almeno 4 settimane l'una dall'altra	Controindicato in caso di immunodepressione grave e nel caso di trapianto La vaccinazione contro il morbillo può essere eseguita anche per profilassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti entro 72 ore dal contatto
Varicella		Vivo attenuato	2 dosi con un intervallo di almeno 4 settimane l'una dall'altra	Controindicato in caso di immunodepressione grave e nel caso di trapianto La vaccinazione contro la varicella può essere eseguita anche per profilassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti entro 3-5 giorni dal contatto
Herpes Zoster	RZV	Inattivato	Nei soggetti con più di 18 anni di età 2 dosi con un intervallo di almeno 4 settimane l'una dall'altra	RZV è indicato in pazienti con storia pregressa di varicella o herpes zoster, non è indicato per la prevenzione della varicella. Evidenza di immunità verso la varicella include: anamnesi di pregressa infezione o screening sierologico in caso di anamnesi negativa o non conosciuta. RZV può essere somministrato a persone che hanno ricevuto in precedenza il vaccino contro la varicella. Se il paziente ha ricevuto recentemente il vaccino contro la varicella, aspettare almeno 8 settimane per la somministrazione di RZV.
SARS-COV-2		Inattivato	Secondo scheda tecnica	

THE FIRST ALGORITHM TO INTEGRATE ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSTIC PROCESS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY ARTHROPATHY IN CLINICAL PRACTICE: A WORK FROM THE MSUS STUDY GROUP OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

PO:23:378

Pacini G.[1], Sakellariou G.[2], Damiani A.[1], Adinolfi A.[3], Scirè C.[4], Pirondi S.[4], Sirotti S.[5], Sarzi-Puttini P.[5], Iagnocco A.[6], Filippou G.[5]

[1]Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence; [2]Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia; [3]Rheumatology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [4]School of Medicine, University of Milano-Bicocca, Milan, Società Italiana di Reumatologia, Epidemiology Research Unit, Milano; [5]Rheumatology Department, Luigi Sacco University Hospital, Milan; [6]Rheumatology University of Turin

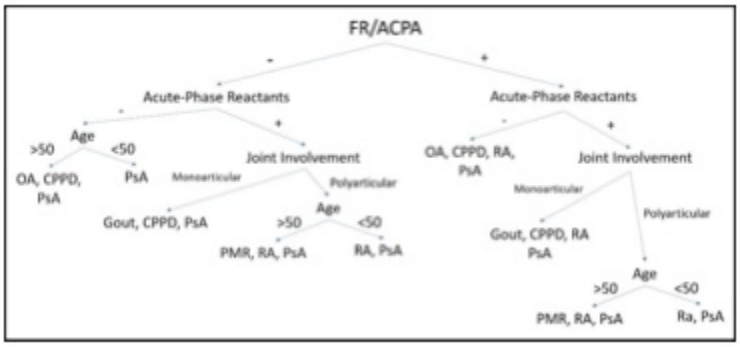
Objectives. usculoskeletal ultrasonography (MSUS) is a useful tool for the diagnosis of several Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (RMDs) but its role in the diagnostic pathways in clinical practice is still unclear as feasibility issues limit its application as a bed side technique.

Aim of this Study. Is to optimize the use of US in clinical practice, the MSUS Study Group of the Italian Society for Rheumatology aimed to develop an algorithm combining US with clinical and laboratory findings to improve the differential diagnosis among patients presenting with joint swelling.

Material and Methods. Based on a systematic literature review and experts' opinion, MSUS Study Group Members attempt to identify a set of statements including the main US elementary lesions useful for US scanning in the suspicion of Rheumatoid arthritis (RA), Psoriatic arthritis (PsA), Rheumatic Polymyalgia (PMR), Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition Disease (CPPD), Osteoarthritis (OA). Then, the MSUS Study Group defined through a survey and ranked in a 1000minds exercise the most important clinical/laboratory findings for the differential diagnosis of those diseases. Higher-ranked items were fitted in an algorithm driving the differential diagnosis of RMDs to a reduced spectrum of 2 to 4 possible diseases. Finally, the algorithm supported the performance of US according to the established scans for those specific diseases. To assess the algorithm's performance, a pilot study was conducted on 59 patients, comparing the algorithm-based diagnosis with the final diagnosis based on rheumatologist's experience and/or on classification criteria.

Results. Sets of elementary US lesions and a scanning protocol for each included pathology were created (Table 1), optimized towards high sensibility and specificity. Among the findings evaluated, the age (<50 / ≥50 years old), the number of the involved joints (monoarticular/polyarticular), the serol-

Disease	Sites to scan	US elementary lesions
RA	II-IV MCPs	Synovial Hypertrophy (SH), Power Doppler (PD), erosions
	Wrist	
	V MTP	
PsA	II-III MCPs	Peritendonitis
	PIPs	Enthesitis Soft tissue oedema
	Flexor tendons of the hands	Tenosynovitis Soft tissue oedema
	Achille's tendon enthesis	PD, erosions
	Proximal patellar tendon enthesis	
CPPD	Knees (menisci and Hyaline Cartilage)	CPP deposits
	Wrist (triangular fibrocartilage complex)	
	Any involved sites	CPP deposits, SH, PD
Gout	Knees	Double contour, tophi
	I MTP	
	Involved sites	SH PD
OA	Involved sites	Osteophytes Cartilage changes
PMR	Shoulders	Bursitis Arthritis Rotator cuff integrity



ogy (Rheumatoid Factor [RF and anti-citrullinated protein antibody [ACPA); the acute-phase reactants (C-reactive protein [CRP; erythrocyte sedimentation rate [ESR) reached the higher ranking in the survey and were introduced in the algorithm, showed in figure 1. In the pilot study, the algorithm-based diagnosis was consistent with the final diagnosis in 52 cases (accuracy 88.1%). Among the 7 cases in which the algorithm misclassified patients, four patients had a final diagnosis of OA (3 diagnosed by the algorithm as PMR/RA/PSA and one as PSA), one gout (algorithm diagnosis: OA/CPPD/PSA), one RA (algorithm diagnosis: Gout/CPPD/PSA) and one CPPD (algorithm diagnosis: PMR/RA/PSA).

Conclusions. The diagnostic algorithm produced in this pilot study correctly classified patients with the most prevalent RMDs in clinical practice. A longitudinal study on a large sample size is ongoing to evaluate the added value of US when implemented in this algorithm regarding diagnostic certainty, accuracy and early diagnosis.

ANAKINRA NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI

PO:23:380

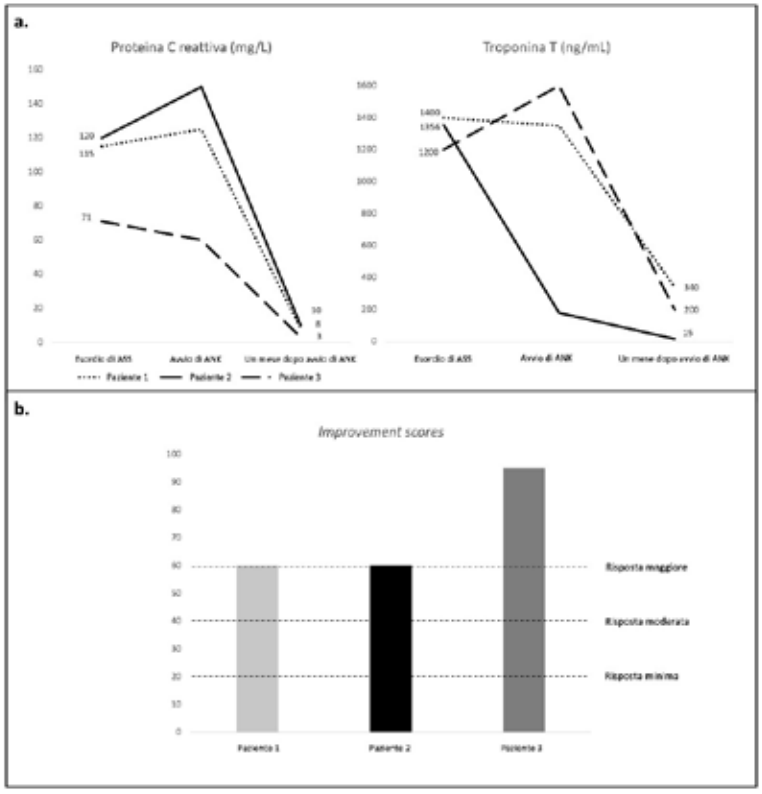
Farina N., Campochiaro C., De Luca G., Tomelleri A., Matucci-Cerinic M., Dagna L.
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del Lavoro. La sindrome da anticorpi antisintetasi (ASS) è una complessa entità nosologica la cui patogenesi è solo parzialmente nota. L'attuale approccio terapeutico all'ASS include glucocorticoidi, immunosoppressori tradizionali e, nei casi più gravi e/o recidivanti, farmaci biologici. Tra questi, rituximab riveste un ruolo di prim'ordine. Tuttavia, tale terapia si associa a importanti effetti avversi sul versante infettivo, incluse una peggiore prognosi in caso di infezione da SARS-CoV-2 e una ridotta risposta al vaccino contro il medesimo agente virale. Inoltre, nelle forme di ASS con marcata flogosi sistemica, rituximab può non essere sufficiente a ottenere un adeguato controllo clinico. L'antagonista recettoriale

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti con sindrome da anticorpi antisintetasi trattati con anakinra. AZA, azatioprina; CYC, ciclofosfamide; GC, glucocorticoidi; IFX, infliximab; ILD, interstiziopatia polmonare; IVIg, immunoglobuline endovena; MMF, micofenolato mofetile; MTX, methotrexate; NR, non riportato; RTX, rituximab.

	Autori	Sesso e età	Manifestazioni cliniche e profilo anticorpale	Indici di fase acuta e dsDNA	Terapia pre-anakinra	Dosaggio giornaliero di anakinra	Terapia concomitante ad anakinra
Casistica propria	*Paziente 1*	Maschio, 66	Artrite, febbre, ILD, pericardite anti-PL12+	Aumentati	GC	200 mg	GC
	Paziente 2	Maschio, 55	Febbre, ILD, miosite, rash, Raynaud's anti-PL12+	Aumentati	GC, AZA, MMF	200 mg	GC
	Paziente 3	Femmina, 54	Febbre, miocardite, miosite, rash anti-Jo1+	Aumentati	GC, IVIg, MTX	200 mg	GC, MTX
Revisione della letteratura	Farias et al, 2008	Femmina, 66	Artrite, febbre, ILD, miosite, rash anti-Jo1+	Aumentati	GC, CYA, CYC, MTX	200 mg	GC, MTX
	Zong et al, 2014	Maschio, 54	Manifestazioni cliniche ASS anti-Jo1+	NP	AZA, CYC, IFX, IVIg, MTX	100 mg	GC, AZA
	Mosha et al, 2009	Femmina, 55	Artrite, ILD, pericardite, miosite anti-Jo1+	NP	MTX, RTX	100 mg	GC, MTX
	Ahmad et al, 2020	Femmina, 62	Artrite, febbre, ILD, rash anti-Jo1+	Aumentati	AZA, RTX, MMF	100 mg	GC

Figura 1. Variazioni nel tempo di proteina C reattiva e troponina T (**a**), e *improvement scores* definiti sulla base delle indicazioni ACR/EULAR (**b**; le linee tratteggiate identificano le soglie per definire la risposta minima, moderata, e maggiore [≥ 20, 40, e 60, rispettivamente]) dopo l'avvio di anakinra nei nostri pazienti. ANK, anakinra. ASS, sindrome da anticorpi antisintetasi.



dell'interleuchina 1 anakinra, grazie all'ottimo profilo di sicurezza e alle spiccate proprietà antinfiammatorie che lo contraddistinguono, potrebbe rappresentare un'efficace alternativa terapeutica nelle forme gravi di ASS.

Materiali e Metodi. La casistica dei pazienti afferenti alla clinica dedicata alle miositi del nostro ospedale è stata analizzata per identificare i pazienti con diagnosi di ASS trattati con anakinra. Abbiamo quindi definito le caratteristiche demografiche, di malattia e trattamento di tali pazienti. L'efficacia terapeutica di anakinra è stata valutata, secondo le linee guida ACR/EULAR, sulla base delle variazioni degli IMACS set core measures. Successivamente, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura secondo le linee guida PRISMA sui database MEDLINE/PubMed e EMBASE per valutare i dati esistenti in merito all'efficacia di questa strategia terapeutica nell'ASS.

Risultati. All'interno della nostra coorte abbiamo identificato tre pazienti con ASS che sono stati trattati con anakinra. Le loro caratteristiche sono riportate nella Tabella 1. Tutti sono stati trattati con un dosaggio di anakinra maggiore allo standard (200 mg die) in virtù del coinvolgimento miocarditico in atto. Come evidenziato dalla Figura 1, anakinra in tutti i casi si è associato a una risposta clinica maggiore, senza effetti avversi di rilievo. Si è anche osservato un franco miglioramento dei valori di indici di flogosi e troponina T, che risultavano nettamente incrementati al momento della diagnosi in tutti i pazienti. In un solo caso (Paziente 2) si è osservata una recidiva di malattia al décalage della terapia steroidea sotto i 10 mg die. La recrudescenza dei sintomi è stata controllata efficacemente con l'avvio di tofacitinib. La revisione della letteratura ha poi identificato quattro pazienti con ASS trattati con anakinra (Tabella I). Anche in questi casi, si è osservata un'efficace azione terapeutica del farmaco in tutti i casi.

Conclusioni. Anakinra rappresenta una potenziale alternativa terapeutica nei pazienti con ASS. In particolare, la presenza di prominenti segni di infiammazione sistemica (febbre e rialzo degli indici di fase acuta) e organo-specifica (miocardite e interstiziopatia polmonare) potrebbero identificare i pazienti più sensibili all'inibizione di interleuchina 1. Naturalmente, sono necessari studi clinici ad hoc per confermare questa ipotesi.

RELIABILITY ASSESSMENT OF ULTRASOUND MUSCLE ECHOGENICITY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES: RESULTS OF A MULTICENTER INTERNATIONAL WEB-BASED STUDY.

PO:23:381

Di Matteo A.[1], Erica M.[1], Lommano M.G.[1], Cipolletta E.[1], Smerilli G.[1], Farah S.[1], Carrara G.[2], Rozza D.[2], Salaffi F.[1], Scirè C.A.[2], Zanetti A.[2], Grassi W.[1], Filippucci E.[1]

[1]Polytechnic University of Marche, Jesi (AN); [2]Epidemiology Unit, Italian Society of Rheumatology, Milan

Background and objectives of the study. An increased ultrasound (US) muscle echogenicity may represent an early indicator of muscle involvement associated with sarcopenia in patients with rheumatic diseases. Only a few studies have investigated the reliability of US muscle echogenicity in the assessment of muscle involvement in patients with rheumatic diseases. Our research group has recently developed a visual semi-quantitative scale for the evaluation of muscle echogenicity (Figure 1), which showed the ability to discriminate between healthy subjects and patients with SLE and to potentially identify patients with clinically relevant muscle involvement. The objectives of this study were threefold:

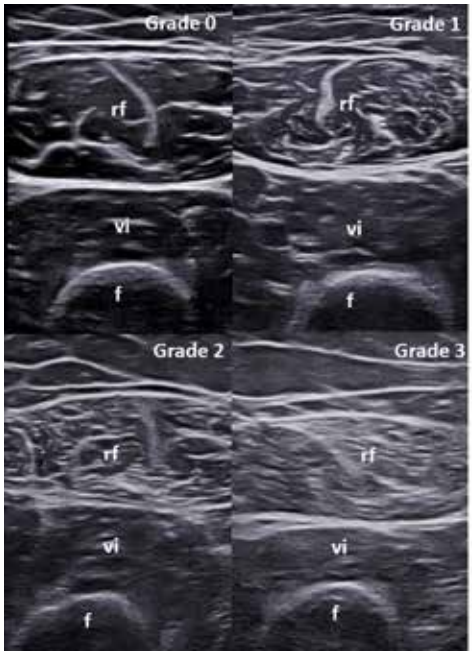
1) To explore, in a large group of physicians (mostly rheumatologists) who routinely perform musculoskeletal US, the reliability of the visual US semi-quantitative scale for muscle echogenicity which was recently developed by our research group.
2) To investigate the reliability of a quantitative visual scale for muscle echogenicity (from 0 to 100, 'VAS echogenicity').
3) To study the correlation between these two visual scales, and their correlation with a software for the analysis of images echo-intensity (ImageJ).

Methods. Forty-two rheumatologists and 2 radiologists from 13 countries participated in this web-based exercise. Participants were asked to assess muscle echogenicity in 80 images and 20 clips of the quadriceps muscle according to a visual semi-quantitative scale (0=normal, 1=mild, 2=moderate, 3=severe) and a continuous quantitative measurement ('VAS echogenicity'; 0=black to 100=white). Images were acquired in 64 patients with different rheumatic diseases (18 systemic sclerosis, 15 rheumatoid arthritis, 10 axial spondyloarthritis, 9 systemic lupus erythematosus, 6 osteoarthritis, 4 fibromyalgia, 2 gout) and 8 healthy subjects. The same assessment was repeated (at least >8 weeks after the first evaluation) to calculate the intra-observer reliability. Muscle echogenicity was also calculated by a research assistant using ImageJ blind to the participant's evaluations. Inter and intra reliability were assessed with Light's Kappa and correlations through Kendall's Tau and Pearson's Rho coefficients.

Results. The semi-quantitative scale showed a moderate inter-reliability [Light's kappa=0.57 (0.56-0.58), PABAK=0.58 (0.57-0.59) and a substantial intra-reliability [Cohen's kappa=0.70 (0.67-0.72), PABAK=0.71 (0.68-0.73). Lower reliability results were obtained for the single grades of the scale (i.e. fair to moderate in the inter-reliability evaluation, moderate to substantial in the intra-observer assessment).

The reliability of 'VAS echogenicity' was high both in the inter-reliability and intra-reliability assessment [ICC=0.80 (0.75-0.85) and ICC=0.88 (0.88-0.89), respectively. A significant correlation was found between the semi-quantitative scale and 'VAS echogenicity' (Tau=0.86), and between these two visual scales and ImageJ (Tau=0.76 and Rho=0.89, respectively).

Conclusions. US muscle echogenicity should be regarded as a reliable tool for the evaluation of muscle involvement in patients with rheumatic diseases.



Grade 0=normal (i.e., normal hypoechoic muscle)

Grade 1=mild (i.e., increased echogenicity in less than 1/3 of muscle tissue)

Grade 2=moderate (i.e., increased echogenicity in more than 1/3 but less than 2/3 of muscle tissue)

Grade 3=severe (i.e., increased echogenicity in more than 2/3 of muscle tissue).

f: femur; **rf:** rectus femoris muscle; **vi:** vastus intermedius muscle.

TWELVE-MONTH FOLLOW-UP OF A NON-MEDICAL SWITCH FROM ADALIMUMAB BIO-ORIGINATOR TO SB5 BIOSIMILAR AND FROM ABP501 ADALIMUMAB BIOSIMILAR TO SB5 IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES: AN OBSERVATIONAL STUDY

PO:23:382

Castellani C., Bevignani G., Mancuso S., Alessandri C., Ceccarelli F., Di Franco M., Priori R., Riccieri V., Sili Scavalli A., Spinelli F.R., Scrivo R., Conti F.

UOC Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma

Objectives. Data on the switch between different biosimilars of the same molecule are limited. This study evaluated the effectiveness of a non-medical switch from adalimumab (ADA) bio-originator to SB5 biosimilar and between two different ADA biosimilars in patients with inflammatory chronic arthritis.

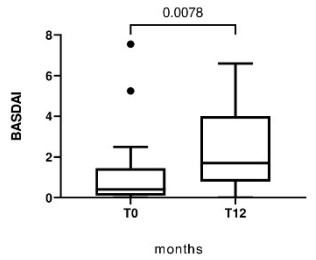
Methods. We enrolled consecutive adult patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS) classified according to standard criteria switched from ADA bio-originator or ABP501 biosimilar to SB5 biosimilar for administrative/economic reasons. The date of the switch was the baseline (T0) and patients were reassessed after 12 months (T12). At T0, data on demographic and clinical/laboratory features were registered. Also, patient-reported outcomes (PROs), including visual analog scale (VAS) for pain and global assessment (PGA) were used, together with disease-specific scores (DAS28-CRP for RA, DAPSA for PsA, ASDAS-CRP and BASDAI for AS). The same clinical and laboratory data were assessed at T12 or at the time of early discontinuation.

Results. One hundred and ten patients switched from ADA bio-originator to SB5 [33 RA, 40 PsA, 37 AS; F:M=49:61; median age 58 years (25th-75th percentile 49-66), median disease duration 144 months (84-210 months), median exposure to bio-originator 48 months (32-72 months). At T12, a worsening in the BASDAI score p=0.0078) at T12 in AS patients was found (Fig. 1).

Forty patients switched from ABP501 biosimilar to SB5 [11 RA, 25 PsA, 4 AS; F:M=24:16; median age 56 years (44.25-67), median disease duration 123 months (48-221 months), median exposure to previous biosimilar 11 months (7-18 months). At T12, higher levels of PGA (p=0.0313) and pain VAS (p=0.0098) were found in PsA patients (Fig. 2A and 2B). Disease activity at T0 and T12 and reasons for early discontinuation are reported in Table I.

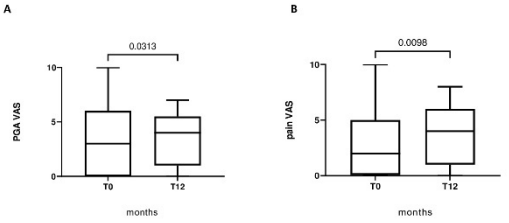
Conclusions. Our data in patients with chronic arthritis switching from ADA bio-originator to SB5 biosimilar and between two different ADA biosimilars show no differences in disease activity after 12 months. However, a significant worsening in the self-administered BASDAI questionnaire score in AS patients switching from the bio-originator to SB5 as well as a deterioration in PROs in PsA patients switching between the two ADA biosimilars was observed. The poor outcome in PROs addresses the attention to a possible nocebo response, which should encourage rheumatologists to privilege careful communication with patients.

Fig.1 – Change in the BASDAI score (0-10) in AS patients switched from adalimumab bio-originator to SB5



Data are shown as Tukey boxplots; lines represent the median level with 25th-75th percentile; data not included between the whiskers are plotted as outliers with dots.

Fig. 2 – Change in PGA VAS and pain VAS (0-10) in PsA patients switched from ABP501 adalimumab biosimilar to SB5



Data are shown as Tukey boxplots; lines represent the median level with 25th-75th percentile; data not included between the whiskers are plotted as outliers with dots.

Table 1 – Disease activity according to DAS28-CRP, DAPSA, and ASDAS-CRP at T0 and T12 and early drug discontinuation

Switch from ADA bio-originator to SB5						
	RA (n= 33)		PsA (n=40)		AS (n=37)	
	T0	T12	T0	T12	T0	T12
Remission/low disease activity, n (%)	28 (88%)	18 (54.5%)	28 (70%)	25 (62.5%)	20 (54.1%)	16 (43.2%)
Moderate/high disease activity, n (%)	2 (6%)	2 (6.1%)	1 (2.5%)	5 (12.5%)	4 (10.8%)	6 (16.2%)
Drug discontinuation and reason for discontinuation, n (%)	-	1 (3.1%): AE 1 (3.1%): LaE 3 (9%): LoE	-	5 (12.5%): LoE	-	4 (10.8%): AE 2 (5.4%): LoE
Data not available	2 (6%)	8 (24.2%)	11 (27.5%)	5 (12.5%)	13 (35.1%)	9 (24.3%)
Switch from ABP501 to SB5						
	RA (n=11)		PsA (n=25)		AS (n=4)	
	T0	T12	T0	T12	T0	T12
Remission/low disease activity, n (%)	7 (63.7%)	7 (63.7%)	12 (48%)	10 (40%)	1 (25%)	1 (25%)
Moderate/high disease activity, n (%)	1 (9%)	0	6 (24%)	3 (12%)	1 (25%)	1 (25%)
Drug discontinuation and reason for discontinuation, n (%)	-	3 (27.3%): LaE 1 (9%): AE	-	3 (12%): AE 2 (8%): LoE 1 (4%): LaE	-	1 (25%): AE
Data not available	3 (27.3%)	-	7 (28%)	6 (24%)	2 (50%)	1 (25%)

AE, adverse event; LaE, lack of efficacy; LoE, loss of efficacy; RA, rheumatoid arthritis; PsA, psoriatic arthritis; AS, ankylosing spondylitis

PERMEABILITÀ INTESTINALE COME POSSIBILE BIOMARCATORE DI ATTIVITÀ DI MALATTIA NELLA FIBROMIALGIA

PO:23:383

Capacci A.[1], Laterza L.[1], Calabrese G.[1], Ortolan A.[1], Rubortone P.[1], Scaldaferri F.[1], Gasbarrini A.[2], D'Agostino M.A.[2]
[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

La fibromialgia (FM) è una delle cause più comuni di dolore cronico diffuso, caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee. Un limite per lo studio della FM è l'assenza di biomarcatori per una caratterizzazione dei pazienti e la scelta di terapie mirate.

Ipotesi. FM e Sindrome del Colon Irritabile (IBS) sono sindromi da sensibilizzazione centrale, caratterizzate da una disfunzione dell'asse intestino-cervello. Nei pazienti con IBS è stata dimostrata un'aumentata permeabilità intestinale. Sebbene l'associazione tra FM e IBS sia nota, non vi sono dati sui possibili meccanismi patogenetici comuni. L'ipotesi è che anche le manifestazioni intestinali della FM siano legate all'aumentata permeabilità con conseguente disbiosi.

Disegno dello Studio. Prima parte osservazionale cross-sectional per valutare la disfunzione di barriera nei gruppi di studio; seconda parte prospettica interventistica in aperto proof-of-concept per la valutazione della dieta + probiotici nei pazienti con FM (sia con che senza IBS).

Obiettivi.

Parte osservazionale cross sdectional

- Valutare la permeabilità intestinale tramite breath test lattulosio/mannitolo nei pazienti con FM (con e senza manifestazioni da IBS) rispetto ai pazienti con IBS senza FM e agli individui sani e valutarne l'associazione con l'attività della malattia.
- Valutare i livelli di zonulina sierica nei pazienti affetti da FM con o senza IBS, rispetto ai pazienti IBS senza FM e ai soggetti sani.

Parte osservazionale longitudinale interventistica

Valutare l'effetto di una dieta a basso contenuto di FODMAP (polioli e mono-, di-, oligo-saccaridi fermentabili) con aggiunta di probiotici su sintomi, qualità di vita e permeabilità intestinale nei pazienti FM a 3 mesi di follow-up (endpoint primario) e ogni 3 mesi fino a 12 mesi (endpoints secondari)

Metodi. Saranno arruolati 80 soggetti: 40 con FM (20 senza IBS, 20 con IBS), 20 con IBS senza FM e 20 soggetti sani con le stesse caratteristiche di età, sesso, BMI dei pazienti con FM e IBS.

Criteri di eleggibilità. età>18 anni, firma del consenso informato, soddisfare i criteri classificativi dell'ACR 2016 per FM e i Criteri di Roma IV per IBS.

Verranno registrati parametri demografici e di stile di vita: fumo, alcol, BMI, sintomi, durata di malattia (FM e IBS), terapia.

All'arruolamento e ogni 3 mesi ogni paziente sarà sottoposto a esame clinico, valutazione attività di malattia e impatto sulla qualità di vita tramite Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, Polysymptomatic Distress Scale, Widespread Pain Index, Symptom Severity Scale, IBS Severity Scoring Sistem, Short Form 36 Health Survey, Gastrointestinal Simptom Rating Scale-IBS.

Durata. 12 mesi di inclusione e 12 mesi di follow up.

Risultati attesi. Ci aspettiamo che i pazienti con FM e IBS abbiano le stesse caratteristiche di permeabilità intestinale rispetto ai pazienti con sola IBS. La nostra ipotesi è che anche i pazienti con FM senza sintomi intestinali possano presentare una modificata permeabilità, e che la dieta e i probiotici possano migliorare sintomi e misure obiettive. I risultati potranno contribuire a pianificare uno studio randomizzato e controllato.

LONG-TERM OUTCOMES FROM A LARGE COHORT OF IGg4-RELATED AUTOIMMUNE PANCREATITIS PATIENTS

PO:23:384

Lanzillotta M.[1], Della Torre E.[1], Capurso G.[2], Dagna L.[1]
[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, UniRAR, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan;
[2]Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography Division, Pancreas Translational and Clinical Research Center, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan

Introduction. Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare form of pancreatitis that can lead to chronic pancreatitis. Type-1 AIP is part of the IgG4-related disease spectrum showing concomitant other organs involvement and a swift response to glucocorticoids(GC). Yet, relapses are common forcing multiple GC courses in a frail population, leading to metabolic derangements. A GC-based maintenance treatment appears to lower relapse rate, but data on the long-term safety of this strategy are lacking.
Purpose. Our aim was to report the long-term outcomes of a large cohort of AIP patients from a tertiary care center.
Materials and Methods. We enrolled 75 patients in this unicenter retrospective study. AIP diagnosis was made according to the available criteria. The role of GC maintenance on long-term events was evaluated with Cox Regression analysis. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Patients presenting with diabetes at the time of diagnosis and those who underwent surgery were excluded for the analysis of long term metabolic outcomes.
Results. The male to female ratio was 4:1. The median age at diagnosis was 64 years (IQR 54-71). Median follow up was 32 months (IQR 17-42). Relapse occurred in 11 (33 %) out of 33 patients who underwent maintenance treatment and in 12 (52%) out of 23 who received only induction of remission treatment ($p>0.05$). Median time to relapse was shorter in patients who did not receive maintenance therapy (13.5 months Vs 24 months, $p =0.04$), A higher incidence of diabetes (41% Vs 9%) (HR 4.8 95%CI 1.05-22) and of infectious cholangitis (31% Vs 5%) occurred in those who received maintenance treatment with GC compared to others ($p< 0.05$).
Conclusions. Long-term treatment with GC in AIP patients might increase the risk of metabolic and endocrine complications. Steroids-sparing strategies are warranted.

IL RAPPORTO TRA LE AREE SEZIONALI TRASVERSE DI NERVO MEDIANO E FLESSORE RADIALE DEL CARPO: UNA NUOVA MISURAZIONE ECOGRAFICA, INDIPENDENTE DAI PARAMETRI ANTROPOMETRICI, DELLA NEUROPATIA COMPRESSIVA DEL NERVO MEDIANO NELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE.

PO:23:385

Falsetti P.[1], Conticini E.[1], Baldi C.[1], Al Khayyat S.G.[1], D'Alessandro R.[1], Bardelli M.[1], Gentileschi S.[1], D'Ignazio E.[1], Ginanneschi F.[2], Cantarini L.[1], Frediani B.[1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università di Siena; [2]U.O.C. Neurologia, Università di Siena

Scopo del Lavoro. La misurazione della area sezionale trasversa (CSA) del Nervo Mediano (MN) per descrivere la neuropatia del MN nella sindrome del tunnel carpale (CTS) è gravata da marcata variabilità del cut-off diagnostico (8,5-12,6 mm2) anche per la dipendenza da fattori antropometrici. Abbiamo quindi valutato la performance diagnostica di una nuova misurazione della MN-CSA, indipendente dai parametri antropometrici, espressa come rapporto con la CSA del tendine del flessore radiale del carpo (FRC), nella diagnosi della neuropatia del MN da CTS definita clinicamente e mediante studio elettrodiagnostico (EDX), in confronto con altri parametri US.

Materiali e Metodi. 58 polsi di 37 pazienti (25 femmine/12 maschi, età media 64 aa) con CTS clinicamente definita sono stati sottoposti a EDX, e classificati (stadii da 1 a 5) mediante la Scala di Padua di severità elettrofisiologica, con registrazione di velocità di conduzione sensitiva (SCV) e latenza motoria distale (DML), ed US (sonde lineari 4-15 e 8-24 MHz, MyLab X8 eXP Esaote) del tunnel carpale con misurazione di MN-CSA (all'inlet del tunnel carpale), FRC-CSA (al tubercolo dello scafoide) e il loro rapporto (MN-CSA/FRC-CSA ratio). Inoltre, sono stati registrati altri parametri descrittivi della neuropatia del MN come ecogenicità, rigidità, vascolarità intra-neurale in Power Doppler (PDUS), oltrechè le caratteristiche cliniche ed antropometriche.

Risultati. in 56/58 polsi EDX confermava neuropatia del MN (PS>1), 19 avevano neuropatia sensitiva (PS 2), 23 sensitivo-motoria (PS 3), e 14 neuropatia severa (PS>3) con indicazione chirurgica. La MN-CSA variava tra 7-22 mm^2 (media 11.8 mm2, SD 3.04). Il MN-CSA/FRC-CSA ratio variava tra 0.72-2.2 (media 1.11, SD 0.309). La FRC-CSA correlava con l'altezza (p=0.042). Sia MN-CSA che MN-CSA/FRC-CSA ratio ben correlavano con SCV (p<0.001) e PS (p<0.001), ma solo MN-CSA/FRC-CSA ratio correlava con DML quando controllata per altezza (p=0.027) o circonferenza del polso (p=0.022) (Figura 1). La media del MN-CSA/FRC-CSA ratio era 1.25 nei polsi con indicazione chirurgica (PS>3). Tra gli altri parametri US, l'ipoecogenicità del MN, la rigidità del MN e il PDUS correlavano con PS (p=0.014, p<0.001, p=0.007 rispettivamente), SCV (p=0.013, p<0.001, p=0.001 rispettivamente) ma solo PDUS con DML (p=0.029). I segnali PDUS intraneurali aumentavano con gli stadi PS. In regressione ordinale, la rigidità del MN (p=0.013) e il MN-CSA/FRC-CSA ratio (p=0.032) erano i migliori predittori degli stadi PS tra i parametri US. Tutti i parametri US, tranne PDUS, mostravano significative differenze in ANOVA tra gli stadi PS, con la migliore performance di MN-CSA/FRC-CSA ratio (p=0.001), tranne che nella comparazione DSCF tra i primi due stadi PS.

Conclusioni. il MN-CSA/FRC-CSA ratio mostra correlazione con EDX superiore alla MN-CSA. Nelle fasi precoci della CTS è verosimilmente opportuna una valutazione US multiparametrica del MN, mentre la tumefazione del nervo (anche espressa come MN-CSA/FRC-CSA ratio) e la vascolarità intra-neurale descrivono meglio la neuropatia avanzata.

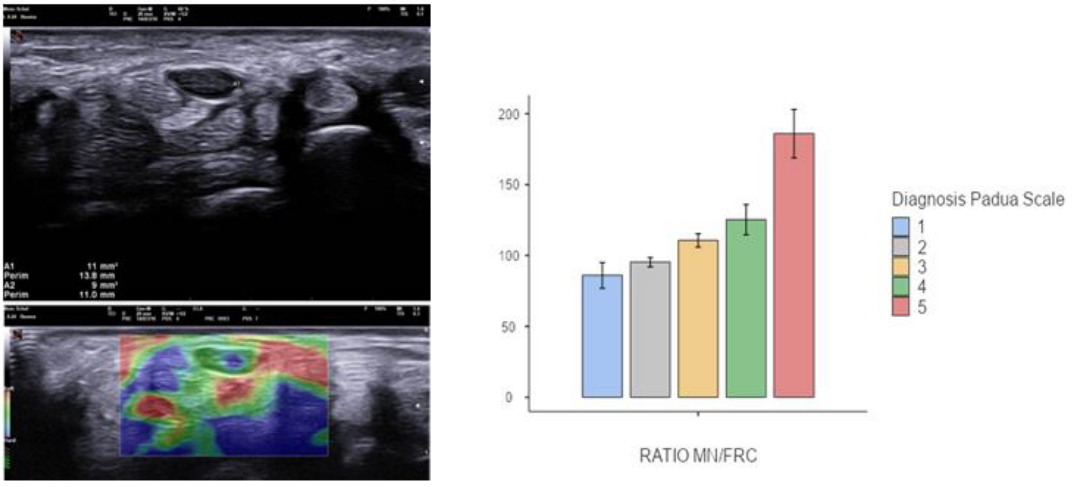


Figura 1. Neuropatia sensitivo-motoria di grado 3 PS in femmina di 150 cm x 50 Kg. MN-CSA di 11 mm^2 (nei limiti del cut-off diagnostico) ma MN-CSA/FRC-CSA ratio di 1.33, già ai limiti per l'indicazione chirurgica. L'elastosonografia confermava la rigidità del nervo (colorazione verde-blu) da rilevante neuropatia. Nel grafico si evidenzia come un rapporto MN-CSA/FRC-CSA >100 descriva i gradi più rilevanti di neuropatia sensitivo-motoria.

L'ECOGRAFIA È UNA METODICA AFFIDABILE NELLA VALUTAZIONE DEI DIVERSI PARAMETRI DI IMPEGNO MUSCOLARE ASSOCIATI CON SARCOPENIA IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE.

PO:23:386

Smerilli G.[1], Lommano M.G.[1], Sclocco R.[2], Cipolletta E.[1], Maccarrone V.[1], Salaffi F.[1], Grassi W.[1], Filippucci E.[1], Di Matteo A.[1]

[1]Università Politecnica delle Marche, Clinica Reumatologica, Ospedale 'Carlo Urbani', Jesi (Ancona); [2]Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Scopo del Lavoro. L'ecografia è una metodica promettente per lo studio dell'impegno muscolare associato con sarcopenia in pazienti con malattie reumatiche. I parametri ecografici indicativi di tale coinvolgimento sono una ridotta massa (o spessore) muscolare e la perdita di qualità (espressa come un incremento dell'ecogenicità) del muscolo. Infine, l'elastografia 'shear-wave' si sta affermando come una metodica utile nella valutazione della rigidità muscolare. A fronte di un numero crescente di lavori scientifici che hanno evidenziato il potenziale valore dell'ecografia, la riproducibilità di questa metodica nello studio dell'impegno muscolare resta poco studiata.
Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la riproducibilità dell'ecografia nella valutazione dei parametri principali di coinvolgimento muscolare associati con la sarcopenia [ie., massa/spessore muscolare, qualità/ecogenicità (valutata sia visivamente attraverso una scala semi-quantitativa, sia tramite il software di analisi di immagini ImageJ) e rigidità del muscolo in pazienti affetti da malattie reumatiche.

Materiali e Metodi. Due operatori con rispettivamente 10 e 4 anni di esperienza in ecografia muscoloscheletrica hanno condotto, in maniera indipendente, un esame ecografico a livello del muscolo quadricipite in 45 pazienti con diverse malattie reumatiche, utilizzando un ecografo MyLab X9 (Esaote) equipaggiato con sonda lineare da 3-11 MHz e metodica 'point shear-wave elastography'.
Sono stati valutati i seguenti parametri:

– Spessore del muscolo (i.e., vasto intermedio, retto femorale, somma dei due muscoli).
– Ecogenicità del muscolo quadricipite, sia utilizzando una scala visiva semi-quantitativa (0=normale, 1=lieve, 2=moderato, 3=marcato), sia con misurazione media di pixel tramite Image J.
– Rigidità del muscolo. Le acquisizioni con elastografia 'point-shearwave' sono state ottenute su quattro quadranti del muscolo retto femorale ('mediale', 'laterale', 'supero-mediale', 'supero-laterale').

L'accordo tra i due operatori è stato calcolato mediante coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) per le variabili continuative, con intervalli di confidenza al 95%, e mediante kappa (K) non pesata e lineare pesata per le variabili categoriche.

Risultati. Come illustrato nella Figura 1, l'accordo inter-operatore nella misurazione dello spessore muscolare è stato quasi perfetto [ICC=0.97 (0.95-0.98). Un accordo sostanziale è emerso nella valutazione dell'ecogenicità muscolare con scala semi-quantitativa (K non pesata=0.70, K pesata lineare=0.79), mentre un accordo eccellente è stato riscontrato con valutazione dell'ecogenicità muscolare tramite ImageJ [ICC=0.92 (0.88-0.94). L'accordo globale nella valutazione della rigidità muscolare tramite elastografia è risultato buono [ICC=0.76 (0.71-0.80).

Conclusioni. I risultati di questo esercizio di 'patient-based reliability' supportano il ruolo dell'ecografia nella valutazione dei diversi parametri di impegno muscolare associato con sarcopenia (massa, qualità e rigidità del muscolo) in pazienti con malattie reumatiche.

	Modalità ecografica	Accordo	
Spessore del muscolo	**Destra**	*ICC*	*95%CI*
	Retto femorale	0.96	0.94-0.98
	Vasto intermedio	0.96	0.92-0.98
	Somma (retto femorale + vasto intermedio)	0.97	0.94-0.98
	Sinistra		
	Retto femorale	0.97	0.94-0.98
	Vasto intermedio	0.96	0.93-0.98
	Somma (retto femorale + vasto intermedio)	0.97	0.95-0.98
	Bilaterale (mm)		
	Somma (retto femorale + vasto intermedio)	0.97	0.95-0.98
Ecointensità	**Scala visiva semiquantitativa**	*Kappa non pesata*	*Kappa pesata (lineare)*
	Muscolo quadricipite destro	0.75	0.82
	Muscolo quadricipite sinistro	0.66	0.76
	Muscolo quadricipite bilaterale	0.70	0.79
	ImageJ	*ICC*	*95%CI*
	Muscolo quadricipite destro	0.91	0.84-0.95
	Muscolo quadricipite sinistro	0.93	0.87-0.96
	Muscolo quadricipite bilaterale	0.92	0.88-0.94
Rigidità muscolare	**Elastografia 'shearwave'**	*ICC*	*95%CI*
	Quadrante 'mediale' (bilaterale)	0.76	0.66-0.84
	Quadrante 'laterale' (bilaterale)	0.81	0.72-0.87
	Quadrante 'supero-mediale' (bilaterale)	0.72	0.60-0.80
	Quadrante 'supero-laterale' (bilaterale)	0.74	0.63-0.82
	Tutti i quadranti insieme (bilaterale)	0.76	0.71-0.80

DEVELOPMENT OF AN IgG4-RELATED DISEASE SPECIFIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE

PO:23:387

Lanzillotta M.[1], Ramirez G.A.[1], Batani V.[1], Brombin C.[2], Cugnata F.[2], Di Mattei V.[3], Mazzetti M.[3], Ostuzzi S.[4], Galetti I.[4], Dagna L.[1], Delle Torre E.[1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, UnIRAR, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [2]University Centre for Statistics in the Biomedical Sciences (CUSSB), Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [3]Clinical and Health Psychology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [4]ALOMAR ODV, Lombard Association for Rheumatic Diseases, Milan

Introduction. IgG4-related Disease (IgG4-RD) is an increasingly recognized fibro-inflammatory disorder that can involve almost any organ system and lead to end-stage organ damage if left untreated. IgG4-RD typically responds well to high-dose glucocorticoids (GCs), but long-term maintenance treatment is required to avoid disease relapses. Patients are exposed to IgG4-RD related complications and to untenable side effects associated to long-term GCs therapies. Yet, despite these potentially debilitating consequences on patients' health care, patient reported outcomes (PROMs) in IgG4-RD have never been established and a tool for exploring patients' quality of life in this condition is lacking. We herein report the development of the first IgG4-RD specific Quality of Life (QoL) questionnaire from a derivation cohort of patients with IgG4-RD

Methods. 4 rheumatologists and 2 professional nurses experienced in IgG4-RD, 4 European patients' representatives of rare connective tissue disease associations, and 2 psychologists trained in QoL questionnaires nominated items that they felt were important determinants of QoL for IgG4-RD patients. The explored domains included items related to IgG4-RD diagnosis, treatment, and symptoms of the four disease clinical phenotypes, as well as social, working, and family relations. Moreover, questions explored items related to pain, social stigma, and psychological burden. Items were formulated as a questionnaire and administered during outpatient visits to patients with active and inactive disease. A total of 30 IgG4-RD patients were asked to fill in the questionnaire, to assess the relevance of each item, and to suggest additional items that were not listed in the first version of the questionnaire.

Results. 67 items covering a wide range of QoL concerns were identified. Of the 30 participants,22 were males, median age 65(IQR 59-75). Most patients showed pancreato-biliary disease, followed by systemic phenotype (9), head/neck limited disease (6), and aortitis/retroperitoneum involvement (3). Patients with active disease (41%) reported a higher impact of IgG4-RD on QoL in terms of reduced social and daily living activities ($p < 0.05$). Moreover, active IgG4-RD determined an increased psychological burden compared to patients in remission. Of note, almost 50% of the patients reported increased fatigue, weight gain, and suboptimal sexual activity. Moreover, 45% of the patients expressed concerns on GCs side effects and disease relapse. No differences were observed in terms of QoL between the four IgG4-RD clinical phenotypes. Finally, after the first cohort of patients returned the questionnaire, 10 additional items exploring the impact of IgG4-RD on family relations and economic issues were added.

Discussion. We have developed a new 67-items questionnaire for capturing PROMs and QoL of patients with IgG4-RD. An international effort with an adequately sized population of patients with active untreated disease is required to optimize and validate the IgG4-RD QoL questionnaire, as well as to assess its performance longitudinally in treated patients.

UNO STRUMENTO INTERATTIVO DI SUPPORTO PER L'ANNOTAZIONE DI IMMAGINI RM (1,5T) IN RADIOREUMATOLOGIA: PROGETTAZIONE E STUDIO PILOTA

PO:23:388

Ferrero G.[1], Dellepiane S.[2], Genesio G.[2], Trombini M.[2], Tabor Z.[3], Cimmino M.A.*[1], Gut D.[3]
[1]S.C. Radiologia Diagnostica ed Interventistica Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure; [2]DITEN - Università degli Studi di Genova; [3]AGH University of Science and Technology, Krakow, Poland

Scopo del Lavoro. Proposta di un metodo interattivo, guidato dalla segmentazione a superpixel, per l'annotazione di lesioni nelle malattie infiammatorie articolari. Verifica della sua efficacia e robustezza, e miglioramento della variabilità intra- e inter- operatore.
Materiali e Metodi. Sequenze TFE-T1-SPAIR post-MdC delle mani e polsi di 30 Pz (10 m, 20 f, età media 55 anni) sono state analizzate utilizzando una metodica che adotta una formulazione K-media ponderata equivalente a un'analisi spettrale dei tagli normalizzati (LSC). Successivamente i risultati sono stati presentati all'operatore sotto forma di griglia, nella quale è possibile cliccare ogni singolo superpixel. Tale metodica è stata applicata alla ricerca di lesioni quali edema osseo, sinovite, e tenosinovite. È stata effettuata l'analisi statistica per valutare numericamente le zone normali e patologiche, calcolando parametri del primo ordine e la distanza di Bhattacharyya (DB).
Risultati. Quattro operatori hanno completato l'analisi dei superpixel; la concordanza intra- e inter- operatore media è risultata ottima (K di Cohen di 0,95 e 0,91). La metodica ha permesso di rilevare un'elevata differenza tra le aree flogistiche e il midollo osseo normale: infatti la DB tra aree di sinovite/tenosinovite e midollo osseo è risultata di 277.8033 e 153.9627 rispettivamente. La differenza tra la membrana sinoviale e il tessuto della guaina tendinea è risultata meno marcata (2,1537). La metodica non ha rilevato differenze tra aree di membrana sinoviale ed edema osseo (0,0231).
Conclusioni. La metodica di annotazione con superpixel è un metodo di facile utilizzo e riproducibile per l'inserimento di annotazioni in un'immagine radiologica. Le regioni generate dalla segmentazione presentano caratteristiche tali da consentire un'agevole distinzione tra i reperti patologici e il tessuto di riferimento.

RHEUMATOLOGIC PRESENTATION OF CASTLEMAN'S DISEASE. A CASE SERIES FROM TERTIARY ITALIAN REFERRAL CENTRES

PO:23:389

Della Torre E.[2], Barbui A.[1], Bova C.[3], Broccoli A.[4], Bruzzese A.[5], Caravita Di Toritto T.[6], De Stefano R.[7], Lucia E.[5], Martino E.A.[5], Mazza R.[8], Mendicino F.[5], Morabito F.[8], Olivito V.[5], Paolino G.[2], Rago A.[6], Vigna E.[5], Gentile M.[5]

[1]Division of Hematology ASST Papa Giovanni XXIII - Hospital of Bergamo; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Ospedale San Raffaele, Milan; [3]Department of Internal Medicine, Azienda Ospedaliera Annunziata, Cosenza, Italy, Cosenza; [4]Division of Hematology 'Seràgnoli', IRCCS A.O.U of Bologna; Department of Specialist, Diagnostic and Experimental Medicine, University of Bologna; [5]Department of Hematology, Azienda Ospedaliera Annunziata, Cosenza; [6]UOSD Hematology, Asl Roma 1, Santo Spirito Hospital, Rome, Italy, Roma; [7]Histopathology Department, Azienda Ospedaliera Annunziata, Cosenza; [8]IRCCS Humanitas Research Hospital, Humanitas Cancer Center, Milan

Aims - Idiopathic Multicentric Castleman Disease (iMCD) is a systemic inflammatory disorder showing multicentric lymphadenopathy with characteristic histopathology and multiple organ dysfunction due to an IL-6-mediated cytokine storm. A hyaline vascular/hypervascular, plasmacytic, and mixed type of iMCD are recognised based on histopathologic classification. Clinical presentation of iMCD encompasses a broad range of symptoms and signs, mimicking several neoplastic, infectious, and rheumatologic conditions. In particular, although rheumatologic disorders are part of the exclusion criteria of the new classification criteria of iMCD, it is sometimes difficult to differentiate these diseases in clinical practice because specific diagnostic biomarkers for iMCD are lacking. We here aimed to describe emblematic cases of iMCD initially misdiagnosed as rheumatologic disorders due to atypical clinical manifestations.

Methods. Cases of iMCD with rheumatological presentation were identified in electronic patient records of five Italian tertiary referral centres (Seragnoli Hospital, Bologna; Annunziata Hospital, Cosenza; San Raffaele Hospital and Humanitas Hospital, Milan; Santo Spirito Hospital, Rome). On this basis, data on clinical and laboratory signs at presentation, disease history before and after the change of the diagnosis, and treatment history were considered.

Results. We identified five patients with a rheumatologic presentation of iMCD, 4 males and 1 female. Patients' age at presentation ranged from 18 to 73 years. Patients sought help because of arthralgia (2 cases), pruritus (2 cases), skin changes (1 case), diplopia and hemianopsia (1 case) and parotid enlargement (1 case). The initial diagnoses spanned IgG4-related disease (2 cases), rheumatoid arthritis (2 cases), and cutaneous lupus (1 case). iMCD diagnosis was suggested by the lymph node histology and confirmed based on the fulfilment of the iMCD diagnostic criteria. Four patients presented with elevated CRP and four with elevated ESR. IL-6 was elevated in three patients, normal or not available in other two patients. In one patient, there was an increase in serum IgG4 levels. The diagnostic delay because of the mimicker rheumatologic disorder ranged from 1 month to 9 years. Patients were initially treated with steroids, rituximab or chemotherapy and were switched to siltuximab upon its approval in Italy. Upon treatment with siltuximab, two patients achieved complete remission, and three had a partial response with some improvement of clinical and laboratory signs. Table 1 summarises the data from this case series.

Conclusion. Distinguishing iMCD from mimicker rheumatologic disorders is extremely important as their clinical courses and treatments differ greatly whereby anti IL-6 siltuximab therapies represent the first-line treatment approach for iMCD. With the increasing awareness of iMCD, rheumatologists are asked to challenge themselves in distinguishing iMCD and immune-mediated disorders to prompt a correct diagnosis and a timely referral to tertiary care referral centres.

Case N°	Age at disease onset (years)	Sex (M/F)	Clinical presentation	Inflammatory markers	Initial diagnosis	Diagnostic delay	Castleman Disease Variant	Treatment	Outcome (descriptive)
#1	44	M	Diffuse arthralgia	ESR = 103 mm/h CRP = 107 mg/L IL-6 = NA Hb = 10 g/dL Plt = 598,000/μL Hyper-γ = +	Rheumatoid arthritis	2 years	Mixed type iMCD	Rituximab → R-CHOP → siltuximab	Complete remission. Negative PET scan and inflammatory markers
#2	35	M	Papules and plaques on the trunk and head/neck region	ESR = 120 mm/h CRP = 85.7 mg/L IL-6 = 162 pg/L Hb = NA Plt = NA Hyper-γ = +	Cutaneous lupus	1 year	Plasma cell variant iMCD	Prednisone → siltuximab + prednisone → siltuximab + low dose prednisone	Partial response. Improvement of constitutional symptoms without normalisation of inflammatory markers
#3	73	M	Diplopia, hemianopsia, bilateral exophtalmos. Increased serum IgG4 levels	ESR = 107 mm/h CRP = 26 mg/L IL-6 = normal Hb = 11.8 g/dL Plt = 279,000/μL Hyper-γ = +	IgG4-related disease	1 month	Plasma cell variant of iMCD with imbalance for kappa chains and monoclonal IgK rearrangements.	Rituximab → siltuximab	Partial response on PET with neurological symptom and inflammatory marker improvement
#4	16	M	Fever and arthralgia/arthritis	ESR = 104 mm/h CRP = NA IL-6 = 115 pg/mL Hb = 7.4 g/dL Plt = NA Hyper-γ = +	Seronegative rheumatoid arthritis / Auto-inflammatory disease	9 years	Plasma cell variant iMCD	Methylprednisone → CVP followed by indomethacin and low dose steroids → rituximab → lenalidomide → siltuximab	Complete remission
#5	60	F	Bilateral parotid enlargement and itching	ESR = NA CRP = 20 mg/L IL-6 = elevated Hb = 13.5 g/dL Plt = 320,000/μL Hyper-γ = +	IgG4-related disease	8 years	iMCD with aspects of vascular hyperplasia	Low-dose corticosteroids → siltuximab	Partial response with improvement of itching

CHOP – cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; CVP – cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; CRP – C-reactive protein (normal values: < 6 mg/L); ESR – erythrocyte sedimentation rate (normal values: 1-15 mm/hr); IL-6 – interleukin 6 (normal values: 0-7 pg/mL); Hb – haemoglobin (normal values: 12-15 g/dl (F), 13-16 g/dl (M)), Hyper- γ – hypergammaglobulinemia; iMCD – idiopathic Castleman disease; Plt – platelet count (normal values: 150,000-400,000/μL); NA – not available.

EVENTI AVVERSI REUMATICI IMMUNO- E NONIMMUNO-CORRELATI NEI TRIAL CLINICI DI FASE 3 SUI CHECKPOINT-INIBITORI DI PD-(L)1 PER IL CANCRO DEL POLMONE: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

PO:23:390

Berti A.[1], Veccia A.[2], Kostine M.[3], Tison A.[4], Dipasquale M.[2], Kingspergher S.[2], Grandi G.[5], Caffo O.[2], Inchiostro S.[1], Cornec D.[4], Paolazzi G.[1], Bortolotti R.[1]

[1]Reumatologia APSS Trento; [2]Oncologia APSS Trento; [3]CHU Bordeaux, Bordeaux, France; [4]CHU Brest University, Brest, France; [5]Dipartimento CIBIO, Trento

Scopo del Lavoro. Valutare i dati ed analizzare gli eventi avversi (AE) reumatici immuno- e nonimmuno-correlati dovuti a immuno-checkpoint inibitori (ICI) che targettano la proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1) o il suo ligando (PD-L1), nei pazienti con cancro del polmone.

Materiali e Metodi. Abbiamo eseguito una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi di trials clinici randomizzati di fase III (RCT) per valutare PD-(L)1-ICI in pazienti con cancro del polmone, fino al 12 gennaio 2021. I database analizzati includevano Ovid MEDLINE(R), Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane, Web of Science, Scopus.

Abbiamo estratto i dati di ogni studio per stimare odds ratio (OR) per AE immuno-reumatic (irAE) o non-irAE, a seconda di come venivano classificati nei dati di safety dei RCTs. Sono state eseguite analisi di sottogruppo (per tipo di ICI, gruppo di trattamento e istologia).

Risultati. Diciotto studi randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione (n=12172 soggetti). L'OR IC 95% per irAE reumatiche nei pazienti sottoposti a terapia con ICI rispetto ai controlli (placebo o chemioterapia) era 2,20 [0,85,5,72. Tra gli eventi reumatici non-irAE, l'OR per il "back pain" di tutte le severità e l'OR relativo al solo subset "back pain" severo (grado ≥3 secondo CTCAE) erano significativamente più alti nei pazienti trattati con ICI rispetto ai controlli, rispettivamente 2,01 [1,09; 3,73 e 2,90 [1,18; 7,08) (Figura 1).

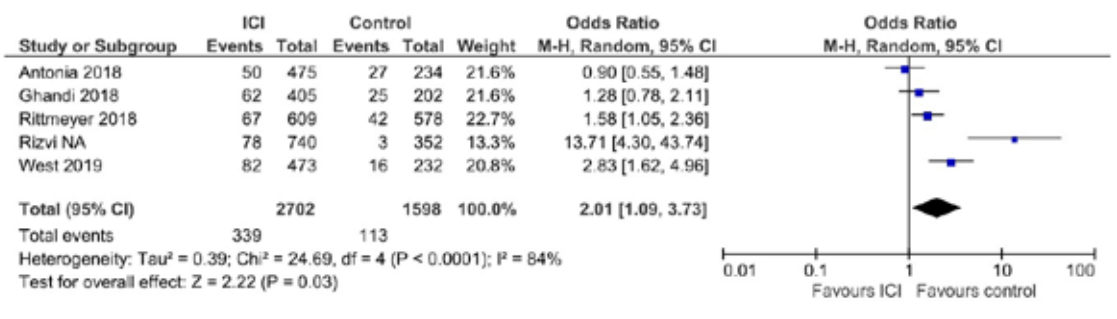
L'OR dell'evento "artralgia", sia quello per tutte le severità che quello relativo al solo subset "artralgia severa" era simile tra gruppo trattato con ICI e controlli (OR: 1.13 [0.86, 1.47 e 1.69 [0.68, 4.20, rispettivamente). Dall'analisi di sottogruppi, gli studi randomizzati che hanno valutato ICI in combinazione con la chemioterapia hanno tuttavia mostrato un'associazione significativa con l'artralgia (1,55 [1,15; 2,10), suggerendo che quando l'ICI veniva "aggiunto" alla chemioterapia, il suo effetto sull'artralgia era veramente identificabile.

Allo stesso modo, l'OR dell'evento "mialgia" era significativamente più basso negli RCT che valutavano gli ICI da soli rispetto alla chemioterapia (OR 0,32 [0,24;0,42), probabilmente in conseguenza dell'effetto sistemico della chemioterapia. L'evento "dolore muscolare" non è risultato essere significativamente aumentato con l'uso di ICI.

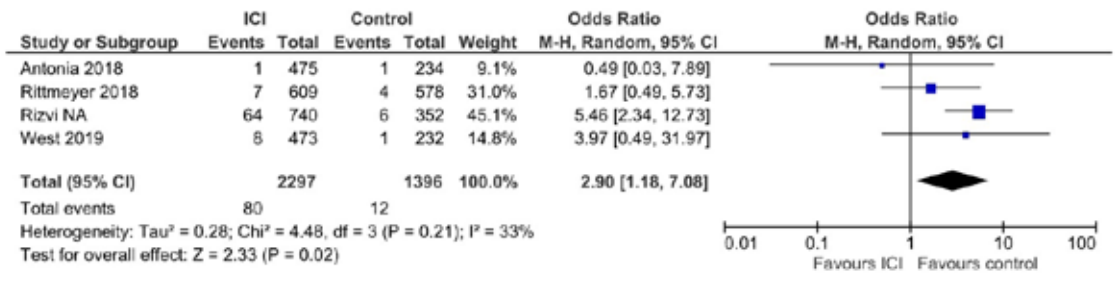
Conclusioni. Gli irAE reumatici non sono significativamente aumentati nei RCT che valutano gli ICI diretti verso PD-(L)1, non riflettendo l'incidenza di questi eventi nella real life, rimanendo quindi probabilmente sottostimata o classificata erroneamente nei trials. Una novità di questa metanalisi è che il "back pain" è significativamente associato all'uso ICI diretti verso PD-(L)1, indipendentemente dalla severità dell'evento, suggerendo una possibile implicazione del pathway PD-(L)1 nello sviluppo del "back pain" infiammatorio in alcuni pazienti.

Inoltre, l'aggiunta di PD-(L)1-ICI alla chemioterapia convenzionale si associa ad un significativo aumento della frequenza dell'evento "artralgia" rispetto alla sola terapia con PD-(L)1-ICI.

A



B



DISABILITÀ A LUNGO TERMINE NEI PAZIENTI AFFETTI DA CRPS1. RISULTATI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO SU 106 CASI.

PO:23:391

Crotti C.[1], Zucchi F.[1], Manara M.[1], Caporali R.[2], Varenna M.[1]
[1]Divisione di Reumatologia - ASST-Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

Scopo del Lavoro. Se non trattata, la Complex regional pain syndrome 1 (CRPS1) è patologia spesso gravata da dolore e disabilità croniche. Oltre il 64% dei casi ha mostrato persistenza di segni e sintomi di malattia fino a 5.8 anni dopo l'esordio, con un 28% di pazienti che mostra una disabilità permanente. I bisfosfonati hanno dimostrato un elevato profilo di efficacia nel trattamento della CRPS1 a 12 mesi, ma dati a lungo temine non sono al momento disponibili. Scopo dello studio è esaminare la disabilità residua a lungo termine nei pazienti affetti da CRPS1 trattati con Neridronato EV (IVNer), identificando eventuali predittori di disabilità, oltre che esplorare il profilo di sicurezza a lungo termine di IVNer.
Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente raccolti i dati dei pazienti affetti da CRPS1, trattati con IVNer tra il 2/2013 e il 12/2020. La scala VAS e il questionario MGill (McGQ) sono stati utilizzati per la valutazione del dolore e della Qualità di vita. La disabilità a livello di mano e piede è stata analizzata con il Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) e l'American Orthopaedic Foot and Ankle Society's (AOFAS), questionari per i quali esiste una versione italiana validata. Per le limitazioni all'accesso alle strutture ospedaliere imposte dall'emergenza pandemica, i questionari sono stati somministrati telefonicamente.
Risultati. Sono stati inclusi 106 pazienti affetti da CRPS1 (età media±DS 55.6±13 anni, 67% donne, durata media di follow up 56.3 mesi (range 14-94), 46.2% con CRPS1 di mano, 53,8% di piede.
Sulla base della percezione del paziente rispetto alla scala semiquantitativa proposta, il 77.4% si definiva completamente guarito, il 15% parzialmente guarito e il 7.6% con persistenza di malattia.
Il punteggio VAS dal basale al follow up si è significativamente ridotto (55.8±23.4 vs 15.1±26.4, p<0.00001), così come il McGQ, sia totale (17.8±9.2 vs 3.9±7.8, p<0.00001), che nei domini sensitivi (12.9±6.7 vs 2.7±5.7, p<0.00001) e affettivi (4.9±3.3 vs 1.2±2.3, p<0.00001).
Secondo il punteggio DASH, il 79.2% dei pazienti era guarito, il 3.8% manteneva una minima disabilità senza compromissione della funzionalità dell'arto, mentre il 17.0% aveva una disabilità funzionale permanente. Secondo il punteggio AOFAS, il 76.4% era completamente guarito, il 16.0% parzialmente guarito e il 7.6% manteneva una disabilità che interferiva con le attività della vita quotidiana. I punteggio DASH e AOSAF erano coerenti con la valutazione soggettiva fornita dal paziente (Figura 1a and b).
L'unico predittore di disabilità funzionale a lungo termine per la CRPS1 di mano è stato l'inizio tardivo (>3 mesi) del trattamento rispetto all'esordio dei sintomi (p=0.02). Non sono stati identificati predittori di disabilità per il piede. Non sono stati riferiti Eventi Avversi legati al trattamento.
Conclusioni. IVNer ha dimostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti con CRPS1, sia in termini di riduzione della sintomatologia dolorosa sia rispetto alle possibili limitazioni funzionali secondarie alla CRPS1.

INCIDENZA E CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA IGG4-CORRELATA

PO:23:393

Mastromanno L.[1], Lucchino B.[1], Colafrancesco S.[1], Gattamelata A.[1], Truglia S.[1], Giardina F.[1], Conti F.[1], Priori R.[2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma;
[2]San Camillo, UniCamillus - Università Medica Internazionale di Roma

Background e Scopi. È noto come nelle malattie infiammatorie di interesse reumatologico ci sia un rischio aumentato di infezione da COVID-19 associato ad un peggiore outcome. Il primo obiettivo di questo studio è stato di valutare l'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti con malattia IgG4-correlata (IgG4-RD), la sua gravità in relazione alla terapia assunta e allo stato vaccinale. È stata altresì valutata l'adesione alla vaccinazione e gli effetti collaterali della stessa.
Materiali e Metodi. I pazienti con IgG4-RD (revised comprehensive diagnostic criteria; Umehara H, et al. 2021) in follow-up negli ultimi tre anni presso presso l'AOU Policlinico Umberto I di Roma sono stati contattati telefonicamente ed invitati a rispondere ad un questionario ad hoc relativo allo stato vaccinale (tipologia di vaccino, numero di dosi ricevute ed eventuali reazioni avverse) e all'eventuale avvenuta infezione da SARS-CoV-2.
Risultati. La valutazione è stata condotta su 17 pazienti (9 F, 8 M), età media 52 (±11) anni tra cui 7 (41,2%), con diagnosi di IgG4-RD certa, 10 (58,8%) con diagnosi probabile/possibile. Nove (52,9%) pazienti (4 M, 5 F) hanno contratto il COVID-19 tra gennaio 2020 e giugno 2022, 5 (55,5%) in terapia immunosoppressiva, l'88,9% risultava vaccinato con almeno una dose. Tutti i pazienti infetti hanno avuto sintomatologia febbrile, il 77,8% sintomi respiratori (tosse e/o faringite), il 22,2% polmonite. Una paziente (11,1%), vaccinata con due dosi di vaccino ad mRNA, ha presentato COVID-19 severa con ricovero in ospedale. Il 33,3% dei pazienti è stato trattato con anticorpi monoclonali, un paziente (11,1%) è stato trattato con O2 terapia domiciliare. La durata media dell'infezione, escludendo la paziente ricoverata, è stata di 9,3 giorni (±4,9). Al momento dell'infezione, 3 pazienti assumevano glucocorticoidi, 2 Rituximab e 4 non assumevano alcuna terapia essendo in remissione di malattia. Al momento dell'intervista 2 pazienti riferivano di aver rifiutato la vaccinazione, 15 pazienti (88,2%) risultavano vaccinati, di cui l'80% con dose booster. L'80% dei pazienti aveva ricevuto il vaccino Comirnaty, il 20% altro. Il 40% dei pazienti sottoposti a vaccinazione ha avuto degli effetti collaterali di cui il 33,3% tipo locale e il 100% di tipo sistemico, con una durata media di 1,75 giorni (±1,16). Nessuno ha avuto reazioni gravi.
Conclusioni. Il nostro studio ongoing, con il limite della piccola dimensione di una casistica monocentrica, ha ottenuto dei risultati apparentemente in contrasto con quanto precedentemente riportato (incidenza 10%, mortalità 13%) in uno studio multicentrico condotto nella prima fase della pandemia in epoca pre-vaccinale, quando anche la possibilità di accertamento dell'infezione era più scarsa (Ramirez GA, et al. 2022). I pazienti con IgG4-RD, nonostante una buona adesione alla pratica vaccinale, risultano maggiormente predisposti all'infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale italiana, dove si stima un'incidenza del 33,5% circa. Per quanto riguarda le reazioni avverse alla vaccinazione, i nostri dati sembrano essere in linea con quelli di studi precedenti (Sattui SE, et al. 2021).

ASSOCIATION OF IgG4-RELATED DISEASE AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

PO:23:394

Batani V., Lanzillotta M., Mahajne J., Belli L.I., Dagna L., Della Torre E.
Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS Ospedale San Raffaele; Università Vita Salute. S. Raffaele, Milano

Objective. Autoimmune disorders can occur together especially in genetically predisposed individuals. The association of IgG4-related disease (IgG4-RD) and connective tissue disorders has never been evaluated. We here aim to assess the association of IgG4-related disease (IgG4-RD) and immune-mediated conditions.
Methods. We retrospectively analyzed the clinical records of our cohort of IgG4-RD patients for pre-existing or concomitant immune-mediated connective tissue disorders. IgG4-RD was diagnosed based on definitive histological findings. Associated immune-mediated disorders were diagnosed based on available classification and/or diagnostic criteria.
Results. Two-hundred and thirty-four patients with a definitive diagnosis of IgG4-RD were included in this study. A pre-existing immune-mediated connective tissue disease was reported in 5/234 patients (2.14%), two males and three females. One patient had sarcoidosis, one had Takayasu arteritis, one had eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA), and two patients had granulomatosis with polyangitis (GPA). Organs involved by IgG4-RD in these patients included lungs, pancreas, retroperitoneum, lacrimal glands, meninges and orbits. Sarcoidosis and EGPA anticipated IgG4-RD onset by years, while Takayasu arteritis occurred together with IgG4-RD. GPA in one case preceded IgG4RD and in the other case occurred simultaneously with it.
Conclusion. Our study indicates that IgG4-RD can rarely present in the context of pre-existing or concomitant immune-mediated disorders. In particular, IgG4-RD may preferentially complicate chronic granulomatous conditions including large- and small-vessels vasculitis as well as sarcoidosis. Further studies are needed to define whether this rare clinical scenario is associated with unique pathological bases and different long-term outcomes.

FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATOR VERSUS BIOSIMILARI: I DATI PRELIMINARI SULLA PERSISTENZA IN TERAPIA

PO:23:395

Testoni S.[1], Magnani L.[2], Germanò G.[2], Ragazzini E.[3], Lusetti C.[3], Salvarani C.[1]
[1]UOC Reumatologia, AOU Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;
[2]UOC Reumatologia, IRCCS Santa Maria Nuova Reggio Emilia; [3]Dipartimento farmaceutico, AUSL Reggio Emilia

Scopo del Lavoro. I farmaci biotecnologici hanno rivoluzionato il trattamento delle patologie infiammatorie croniche. Nel 2018 molti brevetti sono scaduti e sono stati prodotti diversi farmaci biosimilari (BS), dai costi inferiori, che replicassero gli originali. Dal 2019 al 2020 la maggioranza dei pazienti afferenti al nostro centro ha effettuato lo shift a BS. Lo scopo dello studio è quello di valutare retrospettivamente la percentuale di persistenza in terapia con BS e gli eventuali casi di shift back all'originator.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati di 471 pazienti, trattati con Etanercept (ETN) (138), Adalimumab (ADA) (212) o Infliximab (IFX) (121), che da gennaio 2019 a dicembre 2020 sono passati a farmaci BS. Sono stati raccolti i dati sul passaggio all'originale o ad altri farmaci per riattivazioni di malattia o eventi avversi (EA). Le riacutizzazioni di malattia sono state confermate con esami bioumorali, esame obiettivo, indagini strumentali (ecografia articolare e risonanza magnetica quando necessario). Sono stati considerati gli EA locali o sistemici di tale severità da richiedere un cambio di terapia.

Risultati. ETN. Di 138 pazienti in terapia, 1 ha iniziato con ETN biosimilare (ETN-bs) per poi passare all'originator, 99 sono passati ad ETN-bs, mantenendo la terapia; 30 pazienti (21,7%) hanno interrotto ETN-bs, tra questi: 17 (12,3%) sono tornati all'originator per riattivazioni o EA, 1 dopo shift back ad originator è passato ad originator di classe diversa, 7 sono passati a BS della stessa classe e 5 a originator di classe diversa.

ADA. Di 212 pazienti in terapia, 1 ha iniziato con ADA biosimilare (ADA-bs) per poi passare all'originator, 154 sono passati ad ADA-bs mantenendo la terapia. 40 pazienti (18,8%) invece sono passati ad ADA-bs e lo hanno interrotto, di questi: 14 (6,6%) sono tornati all'originator per EA o riacutizzazioni, 2 dopo shift back ad originator sono passati ad originator di classe diversa, 11 hanno cambiato ADA-bs, 5 sono passati a originator della stessa classe e 8 a classe diversa.

IFX. Di 121 pazienti in terapia, 95 hanno iniziato direttamente e mantenuto il trattamento con IFX biosimilare (IFX-bs), 10 sono passati da originale a IFX-bs e hanno mantenuto il trattamento senza EA o riacutizzazioni. 11 pazienti (9%) hanno interrotto il BS, perché 10 (8,2%) sono passati all'originator per EA o riattivazioni, 1 dopo shift a BS ha fatto shift back all'originale per riattivazione.

Conclusioni. Con il passaggio a BS alcuni pazienti hanno sperimentato riacutizzazioni di malattia o severi EA. ADA-bs hanno la minor percentuale di shift back all'originator (6,6%), seguiti da IFX-bs (9%), poi da ETN-bs (12,3%). Nel complesso invece, i pazienti che per EA o riattivazioni sono dovuti passare da BS ad altro farmaco (originale, altro BS o molecola diversa) sono sovrapponibili per ETN (22,4%) e ADA (19,3%), mentre la percentuale è inferiore per IFX (9%). La mancanza di un gruppo di controllo non passato a BS rappresenta il principale limite di questo studio rendendo i risultati meno facilmente interpretabili.

Tabella 1. Risultati sulla persistenza in terapia di pazienti trattati con Etanercept, Adalimumab ed Infliximab.
I dati sono riportati come numeri. SD: deviazione standard.

	Etanercept		Adalimumab		Infliximab
Totale	138		212		121
Età, anni (media±SD)	60,5±16,2		58,6±13,9		52,2± 15,9
Maschi/Femmine	50/87		67/144		68/53
Passaggio a biosimilare, ancora in terapia		99		154	10
	Erelzi	98	Amgevita	78	
	Benepali	1	Hyrimoz	59	
			Imraldi	17	
Passaggio a biosimilare, non più in terapia		30		40	1
Passaggio ad altro biosimilare		\		11	\
			Hyrimoz/Amgevita	8	
			Amgevita/Imraldi	2	
			Imraldi/Amgevita	1	
Dal biosimilare ad altra molecola	Erelzi	12		13	\
	Cosentyx	4	Cosentyx	5	
	Amgevita	3	Cimzia	4	
	Hyrimoz	2	Roactemra	1	
	Taltz	1	Simponi	1	
	Hyrimoz+Humira	1	Xeljanz	1	
	Imraldi	1	Orencia	1	
Shift back all'originator per inefficacia o eventi avversi		17		14	1
Shift back all'originator per inefficacia o eventi avversi, poi ad altra molecola	Roactemra+Olumiant	1	Orencia +Cosentyx	1 1	\
Passaggio ad altra molecola		2		11	\
	Orencia	1	Cosentyx	4	
	Hyrimoz+Amgevita	1	Cosentix+Cimzia	1	
			Cimzia	1	
			Cimzia+Amgevita	1	
			Roactemra	1	
			Simponi	1	
			Xeljanz	1	
			Orencia	1	
Mantenimento originator		6		6	5
Inizio con biosimilare, ancora in terapia		\		\	95
Inizio con biosimilare, poi passaggio ad originator		1		1	10

CASE REPORT: UOMO ITALIANO DI 58 ANNI CON MALATTIA DA IgG4 INSORTA CON COINVOLGIMENTO DIFFUSO DELL'AORTA.

PO:23:396

Dolcini G., Gioia C., Favretti M., Franculli D., Scolari L., Iannuccelli C., Di Franco M.
Policlinico Umberto I, Roma

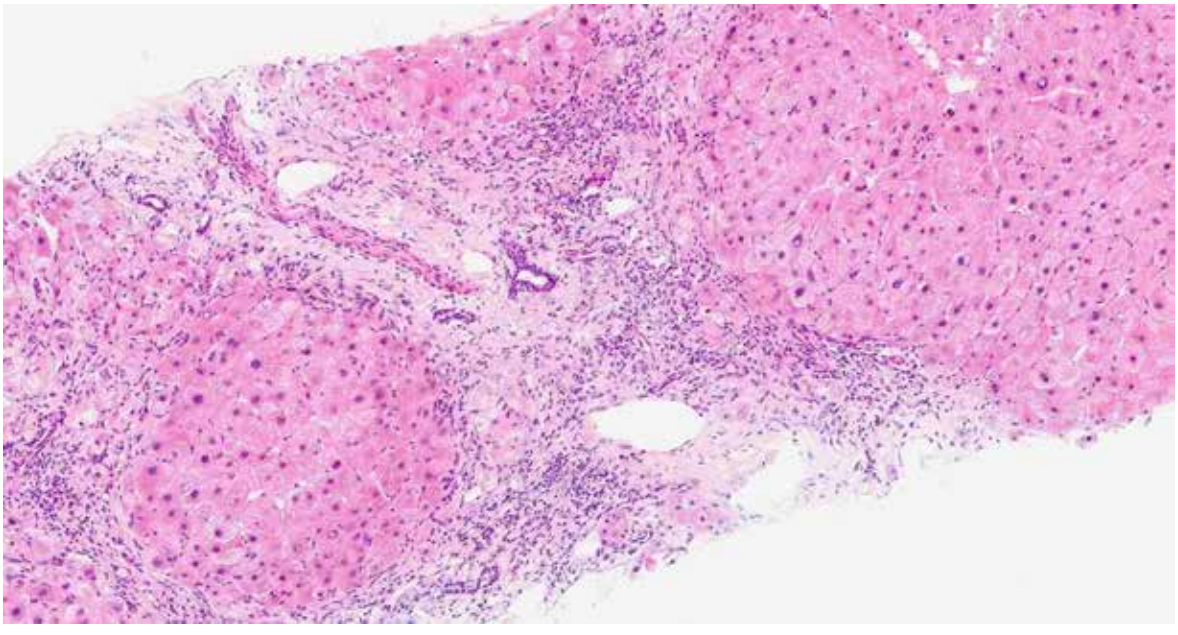
Introduzione. La malattia correlata alle immunoglobuline G4 (IgG4-RD) è una rara malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da infiltrazione linfoplasmocitica multiorgano, flebite obliterante e fibrosi storiforme. Può essere associata a numerose manifestazioni cardiovascolari: aortite, arterite dei medi vasi, vasculopatie polmonari, flebiti, valvulopatie, pericarditi, malattie del miocardio e vasculite ANCA positiva. Le IgG4-RD del sistema cardiovascolare determinano complicazioni che spesso possono non essere riconosciute; questo tipo di coinvolgimento viene sottodiagnosticato poiché le presentazioni cliniche imitano altre malattie cardiovascolari più comuni. Sebbene i corticosteroidi sistemici siano il cardine del trattamento dell' IgG4-RD, i farmaci biologici e DMARDS vengono sempre più ampiamente utilizzati. Riportiamo un caso di un uomo di 58 anni con un'aortite diffusa correlata alle IgG4.
Metodi. Un uomo italiano di 58 anni, senza storia familiare di malattie reumatologiche o cardiologiche, e storia personale di ipertensione arteriosa, DISH, diverticolosi e reflusso gastroesofageo, ha presentato debolezza, brividi, febbricola, sudorazione e perdita di peso (7 kg), verificatasi nei 3 mesi precedenti alla prima visita. Il suo esame obiettivo non ha mostrato segni di linfoadenopatia, soffio aortico o rumori polmonari. L'analisi del siero ha rilevato solo un aumento della VES (42 mm/h) e della PCR (4,25 mg/dl); la radiografia del torace ha rilevato un nodulo polmonare nel lobo inferiore sinistro, ulteriormente studiato con TC torace e PET, che mostravano in via collaterale infiammazione e ispessimento dell'intera aorta (aorta toracica e addominale, arterie carotidi, succlavie, ascellari e iliache comuni). Il paziente è stato sottoposto a resezione atipica del polmone e l'analisi istopatologica ha identificato il nodulo come amartoma condroide. Nel frattempo, l'autoimmunità ha mostrato un aumento dei livelli sierici di IgG4 (1,85 g/L) e negatività di ANA, ENA, ANCA, dsDNA, APL . È stata posta diagnosi di aortite da IgG4 e iniziato il trattamento con glucocorticoidi (prednisolone 37,5 mg al giorno), con immediata scomparsa dei sintomi e riduzione dei marker sierologici infiammatori entro 1 mese (VES 9 mm/h, PCR 0,12 mg/dl). Con l'ecografia è stato escluso il coinvolgimento dei rami viscerali dell'aorta addominale e delle arterie popliteo-femorali. La ricerca istopatologica di IgG4 nel nodulo polmonare è risultata negativa. Il lento decalage dei glucocorticoidi (fino a prednisolone 10 mg al giorno) e l'aggiunta di azatioprina 100 mg al giorno (sospesa dopo un mese per aumento di GOT e GPT) hanno mantenuto la remissione clinica e sierologica. È previsto un controllo PET-TC del torace a sei mesi.
Risultati. Le manifestazioni cardiovascolari di IgG4-RD sono una rara complicanza che può essere facilmente trascurata ed erroneamente diagnosticata. In questo caso, l'identificazione dei sintomi infiammatori, l'imaging precoce e l'aumento di IgG4 hanno portato ad una diagnosi, un trattamento e una remissione clinica precoce.
Conclusione: L'aortite, sebbene rara, non dovrebbe essere esclusa come manifestazione di esordio della IgG4-RD.

CIRROSI EPATICA CORRELATA A METHOTREXATE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

PO:23:397

Finucci A.[1], Ghellere F.[1], Lucchino B.[1], Tedesco A.[1], Sciarrone S.S.[2], Lombardi S.[1]
[1]UOC Medicina Generale, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio (VR); [2]UOC Gastroenterologia, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio (VR)

Scopo. Descriviamo il caso di un paziente caucasico di 51 anni, affetto da granulomatosi eosinofila con poliangiote (EGPA), in terapia di mantenimento con methotrexate (MTX), ricoverato per cirrosi epatica verosimilmente iatrogena.
Materiali. Il paziente accedeva in PS ad Aprile 2022 per edemi declivi ed algie addominali presenti da un mese.
In anamnesi: EGPA diagnosticata in altra sede nel 2017 (asma, ipereosinofilia, poliposi nasale, anti-MPO positività e perforazione del setto con infiammazione granulomatosa alla biopsia) in terapia con MTX 15 mg sc/settimana (steroide sospeso nel 2019); ipertrofia prostatica; MRGE.
In PS venivano eseguiti esami ematochimici (piastrinopenia e coagulopatia) e TC addome (epatosplenomegalia con ascite ed ispessimento ciecale). Durante il ricovero presso la nostra UOC, si impostava terapia diuretica con risoluzione degli edemi. Eseguiva ecocardiogramma (nella norma), colonscopia con asportazione di due polipi del colon trasverso (adenomi tubulari con displasia di basso grado) e lesione nodulare adiacente all'orifizio appendicolare (lieve flogosi linfoplasmacellulare e granulocitaria neutrofila ed eosinofila). All'EGDS veniva esclusa la presenza di varici esofagee. Agli esami ematici emergeva un quadro di epatopatia cronica con piastrinopenia, discoagulopatia, lieve incremento delle transaminasi e della bilirubinemia, ipoalbuminemia, fusione β-γ all'elettroforesi (Child-Pugh Score B-9).
Escluso il consumo alcolico, la sierologia per virus epatotropi risultava negativa. L'assetto lipidico, glucidico, marziale e i valori di ceruloplasmina risultavano nella norma. Veniva escluso deficit di alfa1-antitripsina. Negativa la ricerca di ANA, ANCA e pannello autoanticorpale epatospecifico. Si eseguiva RMN addome (escluse lesioni focali epatiche, trombosi portale, linfoadenomegalie, anomalie delle vie biliari) visita epatologica con fibroscan (stadio F4) ed agobiopsia epatica che deponeva per cirrosi epatica (steatosi micro-macrovescicolare moderata, degenerazione balloniforme, eccezionali corpi di Mallory, fibrosi perivenulare e severa fibrosi pericellulare nella zona 3, architettura sovvertita per noduli di rigenerazione epatocitaria - Fig. 1). L'eziologia del processo veniva descritta come multifattoriale, per interazione di danno da MTX e dismetabolico. Si dimetteva il paziente in buone condizioni, senza segni di scompenso epatico; veniva affidato all'ambulatorio epatologico per il follow-up.
Il paziente ha sviluppato cirrosi epatica da verosimile danno iatrogeno da MTX. I valori di transaminasi e gli indici di colestasi erano nella norma negli anni precedenti. In letteratura, l'incidenza di rialzo di transaminasi nell'uso di MTX a basso dosaggio è del 40-50%. Fibrosi severa e cirrosi sono eventi rari (1,3% e 0,5% rispettivamente) (Conway et al 2017, Visser K et al 2009). Associazione tra danno da MTX e NAFLD è stata descritta in pazienti con artrite psoriasica e reumatoide (Shunsuke et al 2020). A completamento del monitoraggio biochimico, un'integrazione strumentale periodica con Fibroscan potrebbe essere utile nei pazienti a rischio per danno iatrogeno (obesità, diabete, steatosi) (Marsh, et al. 2021).



PO:24:398 – PO:24:422 SESSIONE POSTER 24

MISCELLANEA (2)

POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE, ECOGRAFIA CUTANEA AD ALTA FREQUENZA E MOTILITÀ ESOFAGEA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA PRECOCE

PO:24:398

Lalli F.[2], Marabotto E.[1], Pinelli A.[2], Gotelli E.[2], Zentilin P.[1], Giannini E.[1], Sulli A.[2], Cutolo M.[2]
[1]Gastroenterology Unit, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova; [2]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova

Introduzione. Il coinvolgimento gastrointestinale è una complicanza frequente della sclerosi sistemica (SSc) e interessa principalmente l'esofago. Studi recenti hanno evidenziato come, in pazienti con SSc precoce, sia possibile rilevare un'alterazione subclinica della motilità esofagea attraverso la manometria ad alta risoluzione (HMR) e il "Test di deglutizione ad alta ripetizione". Ciò nonostante, per quanto a noi noto, non ci sono studi che associno le anomalie motorie esofagee valutate attraverso l'HRM e il test con "Pasto solido", con la progressione della SSc valutata attraverso esami strumentali sicuri e non invasivi, quali la videocapillaroscopia periungueale (VCP) e l'ecografia cutanea ad alta frequenza.
Materiali e Metodi. In questo studio di coorte osservazionale, prospettico, longitudinale, ci proponiamo di arruolare, in 1 anno di tempo, 30 pazienti con una recente diagnosi di SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013. Dopo averne ottenuto il consenso informato per il trattamento dei dati, i pazienti senza disfagia clinica, o con disfagia lieve, saranno sottoposti a HMR per valutare la motilità esofagea sia per il "Pasto solido" che per le deglutizioni con acqua. Al fine di testare la progressione dello stato clinico, al tempo basale e successivamente ogni anno, i pazienti con SSc saranno inoltre valutati attraverso VCP, Rodnan score modificato (mRSS), ecografia cutanea ad alta frequenza, test di funzionalità polmonare con DLCO, Tomografia computerizzata ad alta risoluzione, ecocardiografia-doppler con valutazione della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAP), ecocolor-doppler renale con misurazione dell'indice di resistenza arteriosa (RI).
È previsto un follow-up minimo di 1 anno. Verrà ottenuta l'approvazione del comitato etico.
I dati saranno analizzati mediante test non parametrici, di correlazione e di regressione o altri modelli statistici specifici.

Endopoint primari:
- Dimostrare l'associazione tra la precoce alterazione della motilità esofagea testata attraverso l'HRM con "Pasto solido" e la progressione della malattia nei pazienti con SSc.
- Studiare nei pazienti con SSc precoce l'associazione tra le anomalie riscontrate alla VCP e all'ecografia cutanea ad alta frequenza, con le alterazioni funzionali esofagee.

SWITCH DA ADALIMUMAB ORIGINATOR A BIOSIMILARE IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI ASSOCIATE A SPONDILOARTRITE: LA NOSTRA ESPERIENZA DI APPROCCIO INTERDISCIPLINARE E INCENTRATO SUL PAZIENTE

PO:24:399

Gavioli L.[1], Ceraso C.G.[2], Casciola R.[2], Spinella A.[1], Lumetti F.[3], Salvarani C.[1], Bertani A.[2], Sandri G.[1]
[1]SC Reumatologia AOU Modena, Modena; [2]SC Gastroenterologia AOU Modena; [3]AUSL Modena, Modena

Scopo del Lavoro. L'obiettivo primario dello studio è indagare l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza di adalimumab biosimilare dopo switch da originator in pazienti affetti da spondiloartriti enteropatiche. L'obiettivo secondario è dimostrare che l'utilizzo dei biosimilari consente un risparmio economico.

Materiali e Metodi. Dal 01/05/2019 al 31/12/2019 sono stati arruolati in un contesto interdisciplinare gastro-reumatolgico 12 pazienti in remissione stabile articolare e intestinale in trattamento con Humira™ da almeno 6 mesi. I biosimilari usati sono i 3 vincitori di gara nella Regione Emilia Romagna (Hyrimoz™, Imraldi™, Amgevita™), mantenendo gli stessi dosaggi e intervalli di somministrazione. È stata quindi valutata l'attività di malattia (indici BASDAI, DAS28-PCR, Crohn-DAI e partial Mayo) prima dello switch e dopo 3 mesi, l'aderenza alla terapia a 6 mesi e il risparmio economico ottenuto.

Risultati. La popolazione si compone di 12 pazienti: 6 maschi e 6 femmine con età media di 51,8±12,9 anni. Di questi, 9 erano affetti da MC e 3 da RCU. In merito al coinvolgimento articolare, 5 pazienti avevano forma assiale, 6 forma periferica, 1 entrambe. La durata media di malattia intestinale era 10,3±6,5 anni, quella di malattia articolare 9,8±5,3 anni. La durata media del trattamento con Humira™ pre-switch era 4,4±2,1 anni.

Nel primo trimestre 2 pazienti con MC+SpA assiale hanno interrotto il biosimilare: 1 per inefficacia e 1 per evento avverso (prurito ed eritema agli arti inferiori); quest'ultimo ha poi assunto di nuovo Humira™ senza conseguenze. Nel secondo trimestre 1 paziente con MC+SpA periferica ha sospeso il farmaco per artralgie paradosse (positività per anticorpi anti-farmaco). L'aderenza alla terapia a 6 mesi è risultata del 75%. La Tabella I riassume l'attività di malattia media a 3 mesi.

Infine è stato confrontato il costo totale di 6 mesi di trattamento con Humira™ con il costo di 6 mesi di biosimilari, mostrando un risparmio del 65% (Tabella II).

SCORE	BASELINE	3 MESI	P VALUE (<0,001)
CDAI	14,5	15	0,93
pMayo	<2	<2	-
BASDAI	2,56	2,38	0,75
DAS28-PCR	2,89	2,59	0,40

Tabella 1

	N° FIALE	
	6 mesi pre-switch	*6 mesi post-switch*
Humira™	221	26
Imraldi™	-	13
Amgevita™	-	78
Hyrimoz™	-	117
Costo totale	63.272,30 euro	21.930,87 euro

Tabella 2

Conclusioni. Questo studio dimostra che non vi sono differenze significative di sicurezza, immunogenicità ed efficacia di adalimumab biosimilare dopo 3 mesi dallo switch da originator su una popolazione di pazienti affetti da spondiloartrite enteropatica assiale o periferica in remissione stabile e in follow-up gastro-reumatologico congiunto. L'analisi dei costi infine mostra che usare i biosimilari riduce le spese sanitarie dirette per i farmaci biotecnologici.

Possiamo concludere, dunque, nel rispetto delle indicazioni di EMA, AIFA, delle principali società scientifiche (ECCO, EULAR, IG-IBD) e delle associazioni dei pazienti (EFFCA, AMICI, AMRER), che adalimumab biosimilare è efficace, sicuro e con impatto minore sulla spesa sanitaria.

ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS: THE INTERPLAY BETWEEN MICRONUTRIENTS AND B27 STATUS IN DISEASE PHENOTYPE

PO:24:400

Triggianese P.[1], Fatica M.[1], D'Antonio A.[1], Neri B.[2], Conigliaro P.[1], Manna E.[1], Lolli E.[2], Calabrese E.[2], Bergamini A.[1], Biancone L.[2], Chimenti M.S.[1]

[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of System Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome; [2]Unit of Gastroenterology, Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Rome "Tor Vergata", Rome

Background. In patients with Spondyloarthritis (SpA), the heterogeneity in disease phenotype is influenced by several cofactors such as B27 status and micronutrient deficiencies (MNDs). The combination of SpA with inflammatory bowel diseases (IBD) might dramatically affect MNDs in patients with Enteropathic SpA (ESpA). No studies focused on potential interplay between B27 status and MNDs in disease phenotype in ESpA.

Objectives. Occurrence of anemia (Hb≤12 g/dl), deficiencies of ferritin (Fe, ≤15 ng/dL), vitamin D [25(OH)D, ≤20 ng/ml, vitamin B12 (VB12, ≤200 pg/ml), and folic acid (FA, ≤4 ng/mL) has been registered from ESpA patients. The distribution of MNDs in accordance with B27 status and other cofactors (gender, metabolic parameters) were explored.

Methods. Selection criteria of this cross-sectional descriptive study consisted of having a defined diagnosis of ESpA in an age of onset ≥18 and ≤80 years, among patients who were admitted to a combined Gastro-Intestinal and RHEumatologic "GI-Rhe" Clinic (Tor Vergata University Hospital, Rome). Exclusion criteria were represented by active IBD, pregnancy/lactation, kidney and/or liver failure, alcohol abuse, neoplasia, ongoing supplementations. SpA disease activity was assessed by ASDAS-CRP. All the enrolled patients underwent blood chemistry analysis to determine parameters including CRP, uric acid (SUA), Fe, 25(OH)D, VB12, FA, and HLA-B27 typing.

Results. We included 164 consecutive patients comprising 109 females and 55 age-matched males. A diagnosis of Crohn's Disease (CD) occurred in 70% of patients while Ulcerative Colitis (UC) represented a third of the cohort. Peripheral (per) and axial (ax) SpA were equally distributed. Patients with ax-SpA displayed a greater prevalence of CD than UC (p=0.02) while UC was prevalent in per-SpA (p=0.02). B27+ was revealed in 19% of the cohort: B27+ patients had a higher prevalence of ax-SpA (p=0.02) and a more severe disease activity (p=0.02) than B27-. B27 positivity and the occurrence of uveitis were both prevalent in ax-SpA compared to per-SpA (p=0.009 and p=0.01, respectively). According to univariate analysis, males showed higher SUA (P=0.004) and BMI (p=0.03) than females. Conversely, females showed a higher prevalence of anemia than males (p=0.002). A third of ESpA cohort showed FA (31.6%) and 25(OH)D (27.8%) deficiency while VB12 defect was less frequent (18.2%) and was registered only in B27- ESpA (p=0.02). CD-ESpA showed lower VB12 (p=0.04) and a higher prevalence of ocular/skin involvement (p=0.02) and ax-SpA (p=0.04) than UC-ESpA. CD-ESpA were on bDMARDs in a higher proportion than UC-ESpA (p=0.04).

Conclusion. Our findings document that FA and 25(OH)D deficiencies represent the main MNDs among ESpA patients. However, B27 status in ESpA results to be associated mainly with disease phenotype and treatments. In ESpA, the gender of patients appears to impact mainly the dysmetabolism highlighting the role for nutritional interventions particularly in males. The interplay of MNDs with B27 status in ESpA deserves further investigations also taking into account CD/UC localization and behavior in a larger cohort.

VALUTAZIONE DEL RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI SISTEMA NERVOSO ENTERICO NELLE ALTERAZIONI DELLA MOTILITÀ ESOFAGEA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA.

PO:24:401

Batani V., De Luca G., Campochiaro C., Asperti C., Matucci Cerinic M.
Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases - Ospedale San Raffaele, Milan (Italy), Milano, Italy

Introduzione e Razionale. Il coinvolgimento gastrointestinale (GI) è una delle principali cause di morbilità e mortalità nella sclerosi sistemica (SSc) (1). L'esofago la regione più coinvolta (circa nel 90% dei pazienti con SSc) con sintomi da reflusso o da dismotilità esofagea (2). Diversi studi istopatologici hanno dimostrato come il coinvolgimento esofageo nella SSc sia rappresentato da un quadro di atrofia degli strati muscolari lisci della muscolare propria piuttosto che di fibrosi della tonaca muscolare liscia come ci si potrebbe aspettare in questa patologia. L'eziologia di questa atrofia e della conseguente disfunzione esofagea è sconosciuta. C. G. P. Roberts et al, hanno dimostrato come l'atrofia della muscolatura liscia dell'esofago, in particolare dello strato circolare, è caratteristica della sclerodermia e non sembra correlata a lesioni vascolari, fibrosi, infiammazione o ad anomalie del plesso mienterico (3). È stato ipotizzato che lesioni neurali prossimali possano causare disfunzioni della tonaca muscolare a valle senza alterare l'aspetto istologico del plesso mienterico. Anticorpi diretti contro il sistema nervoso enterico (anti-SNE-ab) sono stati riscontrati nel siero di pazienti sclerodermici e sono risultati in grado di interrompere l'attività del complesso motorio migrante nell'intestino tenue del ratto (4). Gli anti-SNE-ab potrebbero quindi avere un ruolo nell'alterare la funzionalità del SNE e di conseguenza la motilità esofagea.

Obiettivi. Questo studio si pone l'obiettivo di indagare:

1 la presenza di anti-SNE-ab nei pazienti affetti da sclerosi sistemica alla diagnosi,
2 l'eventuale correlazione di tali anticorpi con la presenza al basale o lo sviluppo nel tempo di sintomi e alterazioni della motilità esofagea.

Metodi e Disegno. Saranno arruolati in modo consecutivo 36 pazienti con nuova diagnosi di sclerodermia di cui 18 pazienti con diagnosi precoce (VEDoSS) e 18 pazienti con diagnosi tardiva. Ciascun paziente sarà testato al baseline e poi a 12 e 24 mesi per la presenza nel siero di anti-SNE-ab (mutuati da studi effettuati in pazienti con sclerosi multipla (5), per la presenza di sintomi esofagei (tramite la GERD Impact scale e il Eating Attitude Test-10) e sarà sottoposto a manometria esofagea, PH impedenzometria e ecografia esofagea.

BIBLIOGRAFIA

1. Butt S, Emmanuel A. Systemic sclerosis and the gut. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2013; 7: 331-9.
2. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. Rheumatology: Current Research. 2018; 08. Doi:10.4172/2161-1149.1000235.
3. Roberts CGP, Hummers LK, Ravich WJ, Wigley FM, Hutchins GM. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma). Gut. 2006; 55: 1697-03.
4. Eaker EY, Kuldau JG, Verne GN, Ross SO, Sallustio JE. Myenteric neuronal antibodies in scleroderma: Passive transfer evokes alterations in intestinal myoelectric activity in a rat model. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1999; 133: 551-6.
5. Wunsch M, Jabari S, Voussen B, et al. The enteric nervous system is a potential autoimmune target in multiple sclerosis. Acta Neuropathologica. 2017; 134: 281-95.

ANTINUCLEAR AUTOANTIBODIES AND CAPILLAROSCOPIC EVALUATION OF MICROVASCULAR DAMAGE IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

PO:24:402

Hysa E.* [1], Cattelan F. [1], Pizzorni C. [1], Gotelli E. [1], Bica P.F. [1], Cere A. [1], Paolino S. [1], Sulli A. [1], Grosso M. [2], Barisione E. [2], Smith V. [3], Cutolo M. [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa, IRCCS San Martino Polyclinic, Genoa, Italy, Genoa, Italy, [2]Pneumology Unit, IRCCS San Martino Polyclinic, Genoa, Italy., Genoa, Italy, [3]Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Ghent Belgium, Department of Internal Medicine, Ghent University, Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, Ghent, Belgium

Objectives. Sarcoidosis is an immune-mediated systemic granulomatous disease. Serum positivity for different autoantibodies and Raynaud's phenomenon have been reported in sarcoidosis patients but their significance is debated. We estimated the prevalence of serum anti-nuclear (ANA) and extractable nuclear antigen autoantibodies (ENA-Abs) in patients with sarcoidosis and described nailfold videocapillaroscopy (NVC) findings, comparing them with adequate healthy controls (HCs) and patients with primary Raynaud's phenomenon (PRPs).

Methods. Twenty-six (26) patients with biopsy-proven sarcoidosis, evidenced by the histological presence of non-caseating granulomata, were assessed through NVC examination, routine laboratory parameters inclusive of ANA and ENA, pulmonary function tests (PFTs), chest-X ray staging and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT).

Among NVC parameters, we analysed capillaries density, dimension, abnormal morphologies, and microhaemorrhages.

From PET data, the maximum standard uptake value (SUVmax) was quantified as a variable of tissue 18-fluorodeoxyglucose hyper-uptake. NVC parameters and ANA/ENA dosage were recorded also in 30 PRPs and 30 HCs.

Results. The prevalence of ANA positivity was significantly higher in sarcoid patients compared with PRPs and HCs (42% vs 0% vs 13%, p<0.02 for both comparisons). Among ENA-Abs, only one patient with sarcoidosis displayed a positivity for Ro52. The ANA-positive subgroup of patients with sarcoidosis displayed a higher mean SUVmax at PET imaging compared with ANA-negative patients (6.63 vs 2.69, p=0.01), a finding which was not influenced, on multivariate analysis, by previous treatment with glucocorticoids (p=0.4) or therapy with other immunosuppressants (p=0.86).

The cohort of patients with sarcoidosis (mean age 56.5±12.5 years, 53.8% of females, disease duration 28.4±55.1 months, 27% glucocorticoid-naïve, see Table I) showed a significant higher rate of capillary dilations compared with PRPs and HCs on NVC (respectively detected, in 96% vs 73% vs 43%, p<0.01 for both comparisons), a higher rate of capillary abnormal morphologies (respectively, in 38.5% vs 0% vs 3.3%, p<0.01 for both comparisons) and a lower mean capillary number per linear mm (respectively, 8.26±1.16 vs 9.45±1.13 vs 10.57±1.01, p<0.01 for both comparisons, see Figure 1). No significant differences were observed in the rates of microhaemorrhages (respectively detected in 34.6% vs 20% vs 16.7%, p=0.22 and p=0.12)

Conclusions. ANA positivity suggests a background B-cell hyperactivity, at least in ANA-positive patients with sarcoidosis displaying a higher lung involvement (sarcoid granulomata) on PET imaging. The increased rate of non-specific microvascular abnormalities might relate to an immune-mediated endothelial damage, potentially worthy of longitudinal follow-up.

Females, n (%)			14 (53.8)
Age, mean (SD) years			56.5 ± 12.5
Disease Duration, median [IQR] months			28.4 (7.9, 57.7)
Scadding radiological stage, n (%)		Stage 0	3 (11.5)
		Stage 1	12 (46.2)
		Stage 2	8 (30.8)
		Stage 3	3 (11.5)
		Stage 4	0 (0)
Sutton, mean (SD), abs			4.4 (4.2)
Extrathoracic involvement, n (%)			15 (57.7)
CRP, mean (SD), mg/L			17.3 (25.5)
Calcium, mean (SD), mg/dL			9.4 (0.5)
ACE, mean (SD) U/L			44.3 (28.6)
Presence of Raynaud Phenomenon, n (%)			3 (11.5)
ANA, n (%)			11 (42.3)
ENA, n (%)			1 (3.8)
Therapy, n (%)	Naïve to therapy		7 (26.9)
	Therapy with GCs	ongoing	8 (30.8)
		previous	19 (73.1)
	Therapy with cs-/b-DMARDs		8 (30.8)
Pulmonary function tests, mean (SD) %	FVC %		95.8 (14.7)
	FEV1 %		87.8 (17.4)
	DLCO %		82.2 (14.4)
	TLC %		91.4 (12.9)

Table 1. Baseline features of patients with sarcoidosis

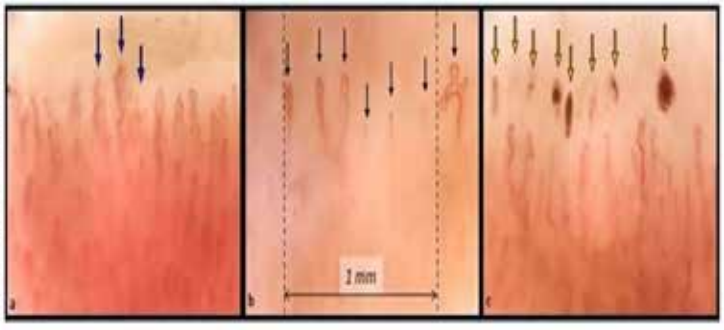


Figure 1. Three nailfold videocapillaroscopy images recorded among 3 different sarcoidosis patients. From the left to the right:

- bushy" capillaries, sign of neoangiogenesis.

- reduction of capillary count (6 capillaries/mm)

- presence of hemosiderin deposits due to microhaemorrhages

EFFICACIA E SICUREZZA DI ABATACEPT NELLA MALATTIA IGG4-CORRELATA: UNO STUDIO PILOTA CLINICO E IMMUNO-PATOLOGICO

PO:24:403

Mahajne J.[1], Minici C.[1], Lanzillotta M.[2], Di Colo G.[2], Jofra T.[1], Fousteri G.[1], Dagna L.[2], Della Torre E.[2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano

Obiettivi. Questo lavoro valuta l'efficacia e la sicurezza di abatacept, un inibitore selettivo del costimolo B-T linfocitario, in pazienti affetti da IgG4-RD. Gli obiettivi sono stati valutare la risposta clinica, sierologica e radiologica dei pazienti alla terapia con abatacept e i suoi effetti sulle sottopopolazioni circolanti di linfociti B e T e sul loro profilo di attivazione.
Metodi. Per questo studio pilota prospettico, in aperto, a braccio singolo, sono stati reclutati tre pazienti con IgG4-RD in fase attiva (IgG4-RD Responder Index (RI) >3). I pazienti avevano mal tollerato la terapia steroidea e sviluppato reazioni da ipersensibilità a rituximab. Al momento della somministrazione di abatacept non assumevano glucocorticoidi o altri immunosoppressori. I pazienti hanno ricevuto 10 mg/kg di abatacept per via endovenosa al basale, 2 e 4 settimane dopo la prima infusione, e poi ogni 4 settimane per un totale di 7 dosi. Campioni di sangue venoso periferico sono stati prelevati al basale e prima di ogni infusione. La citometria a flusso è stata utilizzata per valutare gli effetti di abatacept sulle popolazioni di cellule B e T. L'attività di malattia e la risposta ad abatacept sono state valutate tramite i livelli plasmatici di velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C-reattiva (PCR), IgG4 e recettore solubile di interleuchina (IL)2 (sIL2R); mediante l'IgG4-RD RI e la 18F-FDG PET. La remissione di malattia è stata definita da IgG4-RD RI <3 in assenza di terapia steroidea.
Risultati. Due pazienti hanno ottenuto una remissione di malattia e uno non ha mostrato alcuna risposta. VES e PCR sono diminuite nei responder e rimaste invariate nel nonresponder. Le IgG4 sieriche e sIL2R non sono stati influenzati dal farmaco (p value > 0.05). Le sottopopolazioni circolanti di cellule T e B non sono state in media influenzate dalla terapia (p value >0.05); sono stati tuttavia osservati effetti differenziali nei pazienti responder e nonresponder. I linfociti T CD4 e CD8 effector memory SLAMF7+ (associati recentemente ad attività di malattia) sono diminuiti nei responder e non sono stati modificati dal trattamento nel nonresponder. I linfociti T CD4+ PD1+ sono diminuiti nei responder e aumentati nel non-responder. I linfociti T-regolatori sono aumentati nei responder e rimasti invariati nel nonresponder. Le cellule T helper follicolari circolanti sono diminuite nei tre i pazienti. La percentuale di linfociti B naïve, memoria, plasmablasti, regolatori e doppi negativi è rimasta invariata (p value >0.05). L'espressione di BAFF-R sui linfociti B CD19+ è aumentata dopo abatacept (p value >0.05).
Conclusioni. Abatacept per via endovenosa per 6 mesi ha portato a una risposta variabile senza effetti collaterali. Una risposta positiva al farmaco è stata associata a variazioni quantitative di sottopopolazioni linfocitarie associate alla patogenesi della IgG4-RD. L'inibizione della costimolazione B-T linfocitaria può quindi essere efficace in pazienti con uno specifico background genetico e immunologico. La comprensione di questo background sarà fondamentale per identificare terapie mirate personalizzate e più sicure per i pazienti con IgG4-RD.

COMORBIDITÀ AUTOIMMUNI E NON AUTOIMMUNI NELLE CONNETTIVITI: POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA AUTOANTICORPI, CARATTERISTICHE CLINICHE E MALATTIE EMATOLOGICHE.

PO:24:404

Stefania S., Lops L., Rotondo C., Altomare A., Cici D., Colia R., Corrado A., Cantatore F.P.
UOC Reumatologia Universitaria - Policlinico Riuniti, Foggia, Italy

Scopo del Lavoro. Valutare le comorbidità autoimmuni (CA) e non in pazienti (pz) con connettivite, rapportando la presenza di specifici anticorpi e pattern anticorpali con la predisposizione a sviluppare un determinato coinvolgimento organico specifico.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 632 pz (91% f e 9% m) dal 2008 al 2021 con diagnosi di connettivite o sindrome overlap, ed età media di 59±16.5 aa. La durata di malattia pari a 9,3±6,6 aa. 153 presentavano connettivite indifferenziata (UCTD) (24%), 184 sclerosi sistemica (SSc) (29%), 114 lupus eritematoso sistemico (LES) (18%), 32 miosite (5%), 111 sindrome di Sjogren (SS) (17%), 20 connettivite mista (3,2%), 18 sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)(2,8%). 93 pz presentavano sindrome overlap (14,7%).
Risultati. Le CA sono risultate in 315 pz (50%). Il 22% dei pz presentava tiroidite autoimmune, il 12% piastrinopenia, lo 0,9% anemia, il 6% colangiti ed epatiti autoimmuni. La UCTD, la SSc e il LES sono risultate frequentemente associate a CA e non autoimmuni non reumatologiche, con almeno una patologia concomitante nel 33% per UCTD, nel 25% per LES e nel 31% per SSc. Le comorbidità nella connettivite mista sono state del 45%, nelle miositi del 16% e nella SS del 28%. Riguardo la correlazione tra comorbidità e pattern ANA, il pattern speckled è risultato nel 63% associato ad almeno una CA e in particolare a tireopatie e piastrinopenia autoimmuni. Così come il pattern omogeneo, con l'aggiunta di colangiti ed epatiti, ma senza significatività statistica. Riguardo l'associazione tra CA e differenti pattern ANA, si è riscontrata una più elevata presenza del pattern nucleolare nei pz con CA rispetto ai pz senza CA (6,4% vs 2,5% p=0,026). Nelle sindromi overlap, il 49% presentava il pattern speckled (p=0.039), l'8,6% nucleolare, rispetto ai pz senza sindromi overlap (p=0,048). I pz con CA hanno mostrato percentuali più elevate di nefropatie e ipergammagloblinemia rispetto ai pz senza (37% vs 29%, p=0,045); non sono risultate differenze significative tra le percentuali di ipergammaglobulinemia nei pz con sindrome overlap e quelli senza. Nei pz con ipergammaglobulinemia è risultato rispettivamente nel 14%, 22%, 47,5% e 50% pattern ANA centromerico, nucleolare, spekled e omogeneo; gli ultimi due con p value =0,0001. La nefropatia è risultata associata nel 25% al pattern omogeneo (p<0,005). Il 14% dei pz presentava sindrome ansioso-depressiva, senza correlazione con i diversi pattern ANA. La presenza di CA non reumatologiche non sembra aumentare il rischio di neoplasie ematologiche come il linfoma (0.6%), malattie mieloproliferative (0%), sindromi mielodisplastiche (0%) così come osservato nelle sindromi overlap.
Conclusioni. Le connettiviti presentano elevate associazioni con CA. La UCTD, la SSc e il LES spesso presentano comorbidità sia autoimmuni che non. Le tiroiditi autoimmuni, le alterazioni ematologiche e patologie epatiche sono comuni. Specifici pattern ANA, quali omogeneo e speckled, sono risultati associati a nefropatia, ipergammaglobulinemia e CA non reumatologiche (tireopatie e piastrinopenie). La positività agli ANA è risultata rilevante anche in patologie non reumatologiche.

EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB IN MALATTIA DI CASTLEMAN MULTICENTRICA HHV-8 ASSOCIATA IN ETÀ PEDIATRICA

PO:24:406

Aquilani A., Marasco E., Pardeo M., De Benedetti F.
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo del Lavoro. Un'aumentata produzione linfonodale di interleuchina 6 (IL-6) è responsabile delle manifestazioni sistemiche della Malattia di Castleman Multicentrica (MCM) e l'HHV-8 sembra contribuire alla "tempesta citochinica", specie nei pazienti HIV-positivi. Dati sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento con antagonista del recettore dell'IL-6 (Toclilizumab) e del follow-up dopo la sospensione della terapia sono carenti, specie in età pediatrica. Riportiamo il caso di una bambina con MCM HHV-8 associata (HIV negativa), con massa addominale e linfoadenopatie diffuse, in trattamento con Tocilizumab da 10 anni.
Materiali e Metodi. I dati clinici e laboratoristici rilevanti sono stati raccolti in occasione delle visite di controllo. Periodicamente, e in occasione delle ricadute sono stati effettuati approfondimenti radiologici e dosaggio dei livelli sierici di IL-6.
Risultati. Dopo il fallimento del trattamento con glucocorticoidi sistemici ad alto dosaggio, è stata iniziata terapia con Tocilizumab alla dose di 10 mg/kg ev ogni 2 settimane (1, 2). Dopo 18 mesi, netto miglioramento clinico, normalizzazione degli indici di flogosi, significativa riduzione della patologica captazione linfonodale in sede para-ortica e mediastinica e scomparsa dell'attività di malattia a livello della milza. Ad ogni tentativo di allungare l'intervallo tra le somministrazioni di Tocilizumab, la paziente ha lamentato comparsa di astenia e malessere generale pur persistendo indici di flogosi negativi. Per tale ragione, la paziente prosegue le infusioni di Tocilizumab ogni 2 settimane da circa 10 anni. Il monitoraggio dei livelli sierici dell'IL-6 ha evidenziato un valore elevato pre-Tocilizumab, un netto incremento dopo le prime infusioni (con negativizzazione degli indici di flogosi), ed una normalizzazione dei valori dopo 3 mesi di trattamento. Un transitorio incremento dei livelli sierici dell'IL-6, non associato ad aumento degli indici di flogosi, è stato registrato in occasione di un tentativo di incrementare l'intervallo tra le somministrazioni del farmaco.
Conclusioni. Il Tocilizumab potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica efficace e sicura a lungo termine in pazienti affetti da MCM-HHV8 associata. Nella nostra paziente, ha permesso di mantenere la malattia in fase "quiescente" per 10 anni. Non è stato tuttavia possibile sospendere o allungare l'intervallo di somministrazione del farmaco. Il dosaggio dei livelli sierici dell'IL-6 potrebbe essere un marcatore sensibile di attività di malattia in corso di trattamento con Tocilizumab nei pazienti con MCM-HHV-8 associata.

BIBLIOGRAFIA

1. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Norihiro Nishimoto, et al. BLOOD, 15 OCTOBER 2005; 106: 8.2.
2. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti–IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Norihiro Nishimoto, et al. 2008; (12): 10.

PRESENTAZIONE, DECORSO CLINICO E TRATTAMENTO DI UNA COORTE DI PAZIENTI CON SARCOIDOSI.

PO:24:407

Rebollo-Giménez A.I. [1], Sacristán-Bou L. [2], Bellido-Pastrana D. [2], Mata-Calderón P. [2], Ordóñez-Dios I. [2], Orta-Caamaño M. [2], Bujalance-Cabrera C. [2], Lázaro-Polo F.J. [2]

[1]stituto Giannina Gaslini, Genova; [2]spedale Universitario Generale di Ciudad Real, Ciudad Real, Spain

Scopo del Lavoro. La sarcoidosi è solitamente una malattia benigna, ma è stato descritto che il polmone è l'organo più frequentemente colpito e, in alcuni casi, può evolvere in fibrosi polmonare. Per il suo trattamento vengono utilizzati corticosteroidi sistemici, immunosoppressori e/o anticorpi monoclonali. Il suo tasso di mortalità senza trattamento è compreso tra l'1% e il 6%.

Lo scopo del lavoro è determinare la frequenza di comparsa degli stadi di coinvolgimento radiologico nei pazienti con diagnosi di sarcoidosi presso un ospedale universitario di Spagna in 4 anni, descrivere le linee guida terapeutiche utilizzate e indagare sulle cause di morte.

Materiali e Metodi. Studio descrittivo retrospettivo che include pazienti con diagnosi di sarcoidosi trattati nei servizi di Pneumologia, Reumatologia e Medicina Interna da un ospedale universitario di Spagna da gennaio 2017 a gennaio 2021. La diagnosi è stata effettuata secondo i criteri ATS/ERS/WASOG (1999): presentazione clinica e radiologica compatibile, evidenza di granulomi non caseosi ed esclusione di altre malattie granulomatose. Le variabili sono state raccolte in un database anonimo che è stato analizzato con il programma SPSS.

Risultati. Sono stati inclusi 47 pazienti, 24 uomini e 23 donne, con 52,0±14,3 anni di età. Tutti presentavano un coinvolgimento radiologico polmonare e 26 casi (55,3%) presentavano anche manifestazioni extrapolmonari. Il pattern più frequente corrisponde allo stadio II in 29 casi (67,7%, adenopatie ilari e infiltrati polmonari); è stato seguito dallo stadio I in 16 (34,1%, adenopatie ilari) e solo 2 casi hanno presentato lo stadio IV (4,2%, fibrosi).

Attualmente, 20 pazienti (42,5%) sono senza trattamento: 9 (19,1%) non lo hanno richiesto a causa del coinvolgimento dei linfonodi ileomediastinici senza sintomi associati e 11 (23,4%) ottengono la remissione con glucocorticoidi orali [GCO alle dosi raccomandate in clinica linee guida. Gli altri 27 (57,5%) ricevono questi regimi: 10 (21,3%) GCO alle dosi abituali; 11 (23,4%) GCO e immunosoppressori convenzionali - metrotexato 9 (19,1%), azatioprina 1 (2,1%) e ciclofosfamide 1 (2,1%) -; 3 (6,4%) GCO e antimalarici (idrossiclorochina); 2 (4,2%) in monoterapia con azatioprina; e 1 (2,1%) trattamento biologico con infliximab.

Tre pazienti (6,4%) sono deceduti: uno di 71 anni per progressione a fibrosi polmonare (2,1%), altri 2 per adenocarcinoma polmonare (47 anni) e per adenocarcinoma del retto (81 anni).

Conclusioni. Il pattern radiologico predominante della nostra coorte è lo stadio II con adenopatie ilari e infiltrati polmonari. Il trattamento più utilizzato è il GCO, in monoterapia (44,7%) o combinato (29,4%). Spicca l'elevata frequenza di mortalità per cancro.

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE: DESCRIZIONE DI DUE CASI CON MONOARTRITE DI GINOCCHIO

PO:24:408

Rossi E., Fiorilli V., Mulè R., Trevisani M., Vandelli E., Vukatana G., Fusconi M., Reta M.
UOC Medicina interna ad indirizzo reumatologico, AUSL - Bologna, IRCCS - Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Scopo del Lavoro. L'immunodeficienza Comune Variabile (CVID) costituisce la forma più comune di immunodeficienza primitiva diagnosticata nei giovani adulti, ed è caratterizzata da un difetto di funzione dei linfociti B che determina una ipogammaglobulinemia persistente. Clinicamente è caratterizzata da manifestazioni eterogenee, sulla base delle quali è possibile identificare due fenotipi principali: il tipo 1 caratterizzato da infezioni ricorrenti ed il tipo 2 in cui predominano manifestazioni autoimmuni ed ematologiche. L'artrite costituisce una manifestazione clinica rara e scarsamente descritta nella CVID, presente dal 3 al 11% dei pazienti. Nel contesto di questa patologia può presentarsi come di natura infettiva, favorita dal deficit immunologico, od immuno-mediata. Dal punto di vista clinico può mostrare caratteristiche variabili, da lieve oligoarticolare ad erosiva simil reumatoide o avere connotazioni tipiche delle spondiloartriti.
Materiali e Metodi. In questo lavoro riportiamo i casi di due pazienti adulti affetti da tale immunodeficienza che nel corso della loro storia clinica hanno sviluppato manifestazioni artritiche di natura non infettiva.
Risultati. In entrambi i casi la patologia si è manifestata come monoartrite a livello del ginocchio destro. Nel primo caso la gonartrite si è verificata in stretta associazione temporale ad una violenta gastroenterite, il che ha portato ad inquadrarla in un primo momento come una forma reattiva; tuttavia il ripresentarsi di un episodio analogo a distanza di un anno in assenza di un trigger infettivo ha portato a riconsiderare la natura reattiva dell'artrite. Nel secondo caso, le caratteristiche cliniche e laboratoristiche presentate dalla paziente non hanno consentito di collocare la sua manifestazione articolare nel contesto di un'artrite sieronegativa o reattiva, né di un'artrite reumatoide. Per ambedue i pazienti si è pertanto ritenuto che la diagnosi più probabile fosse di artrite secondaria al disordine immunodisregolatorio di base. Mentre nel primo caso la sintomatologia si è risolta in entrambi gli episodi a seguito di un'infiltrazione intrarticolare di metilprednisolone, nel secondo si è sviluppato un quadro dapprima recidivante nonostante la terapia locale e antinfiammatoria sistemica, poi cronico, che ha richiesto l'introduzione di una terapia immunomodulante orale con salazopirina.
Conclusioni. Riteniamo che la descrizione di questi casi possa aiutare a comprendere meglio le caratteristiche di una manifestazione clinica infrequente e tuttora scarsamente conosciuta della CVID.

PSORIASI PARADOSSA IN UNA COORTE DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

PO:24:409

Montalbano S., Capocotta D., Gandolfo S., Tirri E.
UOSD Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Abbiamo esaminato il registro del nostro ambulatorio dei farmaci biotecnologici focalizzandoci sul nuovo esordio o peggioramento della psoriasi durante il periodo di follow-up in pazienti affetti da Artrite reumatoide, Spondilite anchilosante, Spondiloartrite ad impegno assiale e/o periferico e Artrite psoriasica. Per il verificarsi di tale evento i pazienti considerati nella nostra analisi hanno dovuto sospendere la terapia biotecnologica in corso ed iniziare nuovo trattamento. Sono stati valutati per tale evento avverso 1521 pazienti di cui 691 affetti da Artrite reumatoide, 60 da Spondilite anchilosante e 770 da Artrite psoriasica e 189 da Spondiloartrite ad impegno assiale e/o periferico. I pazienti che hanno manifestato psoriasi paradossa erano 25 di cui 16 di sesso femminile e 9 di sesso maschile con età media di 58,36 anni.
Dalla nostra analisi abbiamo evidenziato un peggioramento della psoriasi in 20 pazienti affetti da Artrite Psoriasica ed invece 5 casi di psoriasi paradossa (3 pazienti affetti da Artrite Reumatoide, 1 Spondiloartrite e 1 Spondilite Anchilosante). Tra questi pazienti l'88% era trattata con anti TNF alfa (adalimumab 44%, etanercept 32%, certolizumab pegol 8%, golimumab 4%). In tutti i pazienti è stato necessario sospendere il farmaco biotecnologico per risoluzione della psoriasi nonostante il trattamento topico con steroidi. Nel gruppo di pazienti affetti da Artrite Psoriasica si è effettuato nel 75% dei casi swap versus secukinumab con risoluzione completa della psoriasi.

Il termine psoriasi paradossa si riferisce allo sviluppo de novo di psoriasi o esacerbazione di pre-esistenti lesioni con farmaci usati per trattare queste manifestazioni cutanee. Questo fenomeno è stato descritto inizialmente nei pazienti trattati con anti tnf alfa (1) come un effetto di classe (2) , ma in letteratura sono stati descritti casi con nuovi biotecnologici (3-4). Nella nostra casistica vi è stato un caso con abatacept in paziente affetto da Artrite Reumatoide ed un caso con apremilast in Artrite Psoriasica.

BIBLIOGRAFIA

1. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. Arthritis Rheum. 2008; 59(7): 996-1001.
2. Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF, Merola JF, Qureshi AA. Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. J Clin Rheumatol. 2013; 19(7): 377-381.
3. Sparsa L, Afif N, Bularca S, Fricker A, Thiebault S, Dahan E, Wendling D, Sibilia J, Ardizzone Paradoxical cutaneous reactions associated with tocilizumab therapy. M. Rev Med Interne. 2014; 35(9): 613-6.
4. Schmutz JL, Trechot P. Paradoxical psoriasiform eruption due to abatacept (ORENCIA®). Ann Dermatol Venereol. 2012; 139(12): 871-2.

MODELLO DI SCANSIONE PER UN APPROCCIO STANDARDIZZATO ALL'ULTRASONOGRAFIA DELLA LAMINA UNGUEALE

PO:24:411

Pistillo F.[1], Messina V.[1], Zanetti G.[1], Fassio A.[1], Adami G.[1], Idolazzi L.[1], Gatti D.[1], Bellinato F.[2], Rossini M.[1]
[1]Università degli Studi di Verona UOC Reumatologia Dipartimento di Medicina, Verona; [2]Università degli Studi di Verona UOC Dermatologia Dipartimento di Medicina, Verona

Scopo del Lavoro. L'ecografia delle unghie con sonde ad alta frequenza permette di valutare con precisione la lamina ungueale, grazie ad un elevato potere descrittivo. La mancanza di standardizzazione, tuttavia, può comportare difficile riproducibilità e scarsa utilità.
L'obiettivo di questo studio è proporre un protocollo di scansione della lamina ungueale individuando uno standard per i piani di scansione e per il posizionamento della sonda.
Materiali e Metodi. Sono state eseguite scansioni ultrasonografiche trasversali e longitudinali di ciascuna lamina ungueale di entrambe le mani in soggetti sani. Sono stati registrati lo spessore della lamina ungueale e il Power Doppler dell'unghia. Tutte le immagini sono state ottenute utilizzando Canon Aplio i800 dotata di sonda lineare di 22 MHz (i22LHB).
Due differenti operatori hanno compiuto una valutazione dello spessore delle porzioni distali, medie e prossimali dell'unghia per la scansione longitudinale e a 0°, -45° e +45° per la scansione trasversale (Figure 1 e 2). Per misure ripetute è stato utilizzato ANOVA per determinare le differenze quantitative delle singole lamine.
Risultati. Il campione dello studio era composto di 27 soggetti sani di età compresa tra 25 e 40 anni, non affetti da patologie reumatologiche o dermatologiche ungueali, considerando anche la presenza di comorbidità, traumi o altre condizioni che potessero causare alterazioni dell'integrità strutturale. Sono state fatte scansioni di 270 unghie. Un trend nella riduzione dello spessore della lamina è stato osservato dalla prima unghia alla quinta unghia, indipendentemente dalla mano dominante o meno, che è risultato significativo all'ANOVA (Figura 3). Non sono state riscontrate differenze di spessore nelle tre porzioni longitudinali della lamina ungueale prese in considerazione o ai tre differenti angoli nelle scansioni trasversali.
Conclusioni. Abbiamo dimostrato l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra lo spessore delle porzioni prossimale, media e distale dell'unghia in scansione longitudinale o a qualsiasi angolatura in scansione trasversale, concludendo che non c'è preferenza nella porzione di unghia scansionata e che una più facile e rapida modalità è costituita da una scansione longitudinale della porzione media, che permetta di evitare potenziali problematiche nel posizionamento della sonda nella scansione trasversale. Tutte le unghie dovrebbero essere scansionate secondo protocollo dato che lo spessore è variabile e la quinta unghia potrebbe essere la più interessante al fine di considerare la sua elevata variabilità in condizioni fisiologiche e patologiche.

MASTOCITOSI SISTEMICA: ASPETTI OSTEO-ARTICOLARI. PO:24:412

Baccano G. [1], Visalli E. [1], Dal Bosco Y. [1], Amato G. [1], Foti R. [1], Privitera G. [2], Romano A. [3], Foti R. [1]
[1]UOSD Reumatologia P.O. San Marco AOU Policlinico, Catania; [2]UOC Radiodiagnostica P.O. San Marco AOU Policlinico, Catania; [3]UO Ematologia P.O. San Marco AOU Policlinico, Catania

La mastocitosi è una patologia associata ad aumentata proliferazione dei mastociti, flushing, prurito, dolore addominale, diarrea, ipotensione, sincope, artromialgie dovuti a rilascio di mediatori ed infiltrazione di numerosi organi. La diagnosi si formula sulla base di dati clinici, analisi istologiche e citologiche del midollo osseo che rivelano una percentuale di mastociti midollari >25% con morfologia atipica. I criteri diagnostici minori comprendono livelli sierici di triptasi superiori a 20 ng/mL, identificazione delle mutazioni attivanti (D816V) del gene KIT, espressione anomala di Cd2 e/o Cd25.
Gli aspetti osteoarticolari sono caratterizzati da osteoporosi e fratture patologiche ed è stata anche associata a malattie infiammatorie articolari.
Presentiamo il caso di un paziente di 47 anni affetto da mastocitosi cutanea, osteoporosi, fratture patologiche. Nel 2009 comparsa di macule eritematose diffuse. Positiva la biopsia cutanea nel 2013. La biopsia osteomidollare (2013) evidenzia una mastocitosi sistemica indolente trattata con PUVA.
A novembre 2021 alla nostra osservazione presenta macule eritemato-brunastre su volto e torace, artralgie diffuse, affaticamento, prurito, lieve epatosplenomegalia. Le lesioni cutanee sono positive al segno di DARIER. Triptasi sierica 36 µg/L (v.n. 0.1-11.4 µg/L). La biopsia osteomidollare mostra iperplasia trilineare con displasia maturativa lieve; blasti CD34+ occasionali; aggregati paratrabecolari di mastociti rotondeggianti con ampi citoplasmi in parte degranulati CD117+, CD25+, triptasi +, pari al 15% della cellularità, associati ad infiltrato reattivo di linfociti T e granulociti eosinofili. Presente la mutazione p.D816V del gene KIT su sangue periferico.
La TC scheletro mostra area di osteolisi con orletto di osteosclerosi alla testa dell'omero destro, aree di addensamento ai corpi vertebrali, ala sacrale, ali iliache e testa femorale sinistra. Al controllo del 17 Maggio sono dolorabili spalle, gomiti, polsi, mani, ginocchia, caviglie e tumefatti polsi, II, III MCF mano destra e sinistra, caviglie. Alla valutazione clinimetrica BASDAI 8.5. La RM mani, polsi e caviglie evidenzia versamento articolare in sede periastragalica sinistra. Viene posta diagnosi di mastocitosi sistemica smoldering ed intrapresa terapia con cetirizina, famotidina, colecalciferolo, ac. zoledronico e midostaurina.
All'ultima visita del 31 maggio migliorate le manifestazioni cutanee ma persistono tumefatti: polso destro, II, III MCF mani, regione malleolare mediale caviglia sinistra. L'ecografia articolare mostra versamento articolare nella radio-carpica destra e II e III MCF mano destra e sinistra. Tenosinovite dei tendini del capo lungo del bicipite, dell'estensore ulnare del carpo e degli estensori comuni delle dita polso destro, del tibiale posteriore caviglia sinistra. Segni ecografici di entesite dell'inserzione all'epicondilo dei tendini degli estensori comuni bilateralmente.
I mastociti producono mediatori chimici tra i quali Il-17 che possono essere responsabili della patogenesi della flogosi articolare. Il blocco farmacologico dei mastociti potrebbe riflettersi sul miglioramento dei sintomi articolari.

LA SARCOIDOSI OLTRE IL POLMONE: DUE CASI CLINICI COMPLESSI DI LOCALIZZAZIONE OSSEA

PO:24:413

Iannone C.[1], Ferrito M.[1], Pellico M.R.[1], Sette M.[1], Murgo A.[2], Gerosa M.[1], Caporali R.F.[1]
[1]Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO Milano; [2]UOC Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milano

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica a eziologia sconosciuta, il cui coinvolgimento osseo ha un'incidenza variabile (1-13%) in base alle coorti analizzate. Le ossa più colpite sono quelle di mani e piedi, mentre le localizzazioni cranica, costale, pelvica e sternale sono rare. La diagnosi è clinica, radiologica e istologica. A livello istologico si riscontrano granulomi epitelioidi non caseosi nello spazio midollare e la distruzione del tessuto osseo. Non esiste consenso circa la terapia ottimale della sarcoidosi ossea, ma il trattamento previene la disabilità nei pazienti sintomatici. I casi in letteratura suggeriscono che la sarcoidosi ossea non risponda completamente ai glucocorticoidi o ad altri immunosoppressori; tuttavia, nuovi studi evidenziano l'efficacia degli anti-TNFa.
Una donna di 44 anni, con diagnosi di sarcoidosi linfonodale e ossea multifocale veniva trattata con prednisone in modo non continuativo e alendronato. Nel 2019 insorgevano crisi comiziali come da coinvolgimento neurologico, trattate con levetiracetam, e nuove localizzazioni ossee (lesione di C1 e frattura patologica di IX e X costa). Nel 2020, per coxalgia acuta destra, veniva sottoposta a TC con riscontro di una lesione acetabolare "a carta geografica" (A) con distruzione del tetto acetabolare e risalita della testa femorale. La biopsia confermava sarcoidosi ossea e si iniziava infliximab 5 mg/kg ev, interrotto dopo 3 cicli per reazione cutanea e alterazione della funzionalità epatica, interpretata come coinvolgimento epatico di malattia e confermata istologicamente.
Un uomo di 44 anni con diagnosi di sarcoidosi linfonodale, polmonare, oculare e ossea multifocale, in trattamento dal 2017 con steroide e immunosoppressori (azatioprina, micofenolato), sospesi per tossicità epatica. Per progressione clinico-radiologica (B), nel 2020 veniva reintrodotta azatioprina, poi sostituita con metotrexato, senza però ottenere buon controllo di malattia. A marzo 2022, il paziente lamentava artromialgie diffuse non responsive alla terapia in atto. Veniva rivalutato durante ricovero con riscontro alla RMN del bacino di plurime lesioni granulomatose (max. 2.6 cm) a livello di collo femorale, acetabolo ed emibacino di destra, delle ossa iliache, dell'emisoma sinistro di S1 e della diafisi femorale sinistra, compatibili con sarcoidosi e poi confermate istologicamente (C). Si poneva, dunque, indicazione a terapia con infliximab ev.
La sarcoidosi è una malattia rara, il cui interessamento osseo può essere misconosciuto e a lungo asintomatico. Non esiste una strategia terapeutica per la sarcoidosi ossea, che spesso è trattata quando ormai sintomatica. Questi due casi clinici sono emblematici del fatto che l'interessamento osseo può essere una grave manifestazione extra-polmonare della sarcoidosi, con esiti strutturali e funzionali e la localizzazione ossea andrebbe ricercata in ogni paziente con tale diagnosi. Si rende quindi necessario definire i fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della malattia al fine di identificare i pazienti ad alto rischio e indirizzarli, sebbene in assenza di protocolli terapeutici specifici, a un trattamento precoce.

NEW-ONSET ANKLE PAIN IN PATIENT WITH CROHN DISEASE: ENTEROPATHIC-RELATED ARTHRITIS OR NOT?

PO:24:414

Ferrari G., Cere A., Hysa E., Gotelli E., Schenone C., Pizzorni C., Paolino S., Sulli A., Cutolo M.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine and Specialties (DiMI), University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic, Genoa

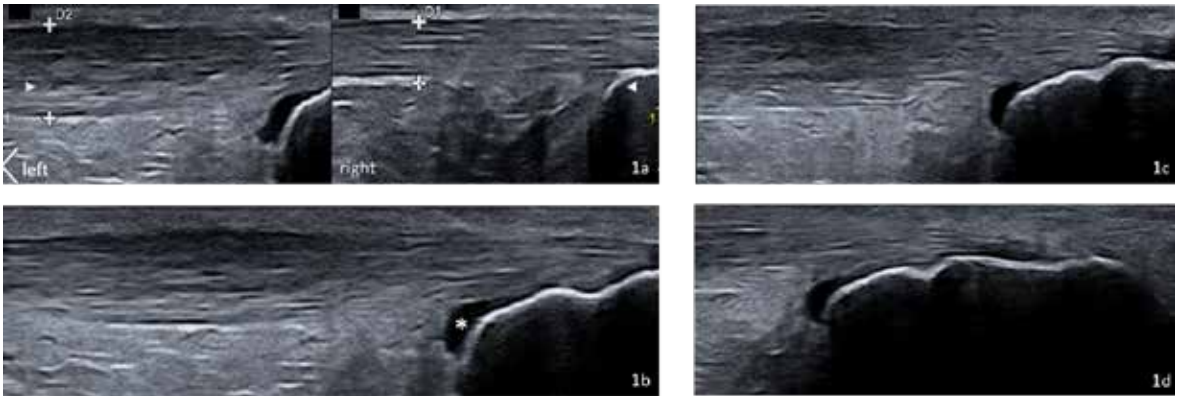
Spondyloarthritis (SpA) is an umbrella term that refers to a heterogeneous group of seronegative inflammatory arthropathies (1). Enteropathic-related arthritis is a specific subgroup of SpA with peculiar clinical characteristics (1). Enthesitis is a hallmark of the SpA spectrum and one of the most typical sites of this inflammation is the Achilles tendon (2-3).

A 61-years old male presented to our outpatient Clinic complaining a new-onset pain in his left ankle without history of antecedent trauma. Particularly, he reported the spontaneous occurrence of discomfort and concomitant swelling of the heel one week before. His medical history was significant for Crohn disease so the patient was referred to the rheumatologist in the clinical suspicion of a SpA. The blood tests, specifically inflammatory markers, were negative. Physical examination demonstrated mild pain and swelling in his left ankle, mainly in the Achilles tendon area. No other relevant clinical findings were present. Ultrasound (US) of the ankle was performed to characterize the potential presence of ultrasonographic inflammatory or mechanical lesions. Left Achilles tendon appeared hypoechoic and characterized by swelling and loss of normal fibrillar pattern (as shown in Figures 1a-b). The focal thickening was noted slightly proximal to calcaneal insertion. A small amount of fluid was seen in the retrocalcaneal bursa. The enthesis was normal and no Doppler signal was noted (Figure 1c-d). These US findings are not consistent with an involvement of tendon/enthesis in SpA, but they suggest a tendinopathy unrelated to an inflammatory cause. Focusing on the patient's medical history, it emerged that he was treated with levofloxacin 2 weeks ago. Fluoroquinolone-induced tendinopathy is rare, but well-recognized complication of the use of these antibiotics and thanks to the clinical/imaging findings the diagnosis was made. The patient's condition has progressively improved with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and rest. Moreover, he wore a heel lift for relief of the pain.

The differential diagnosis of ankle pain can sometimes be challenging since there are a lot of diseases (both mechanical and inflammatory) involving Achilles tendon and the heel area. The Crohn disease in the patient's anamnesis was, in this case, a confounding factor. However, through a proper clinical history, a detailed physical exam and US exam, a diagnosis of fluoroquinolone-induced tendinopathy was made. US findings were especially diriment for the differential diagnosis.

REFERENCES

1. Mandl P, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 7: 1327-39.
2. Spadaro A, et al. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 2080-6.
3. Filippucci E, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1850-5.



Figure

1a. Left and right Achilles tendons in comparison (longitudinal section). A swelling and loss of normal fibrillar pattern is seen in the left one (D1=5.0 mm, D2=7.7 mm).

1b. Longitudinal section trough the left Achilles tendon. Tendinopathy and a retrocalcaneal bursa (*) are seen.

1c/d. Longitudinal section trough the left Achilles tendon, particularly the non-pathological enthesis area.

POLIMYALGIA RHEUMATICA MIMICKERS: UN CASO DI ENDOCARDITE BATTERICA

PO:24:415

Amati G., Tomassini C., Laneri A., Salvarani C., Manfredi A.
Unità operativa complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

La polimialgia reumatica (PMR) è una patologia infiammatoria sistemica tipica dei soggetti con età superiore a 50 anni, caratterizzata da dolore e rigidità del cingolo scapolare e pelvico con impotenza funzionale associata e rialzo degli indici di flogosi che presenta rapida risposta alla terapia steroidea. Quando il quadro clinico assume delle caratteristiche atipiche (febbre, calo ponderale, difficoltà a ridurre il dosaggio di steroide) è fondamentale sospettare una vasculite giganto-cellulare (GCA).

Scopo del Lavoro. È descrivere un caso di endocardite batterica che ha simulato una riacutizzazione di malattia in una paziente con diagnosi di polimialgia reumatica.

O.N., donna, 84 anni, in anamnesi stenosi aortica severa trattata con TAVI, impianto di pacemaker, frattura di femore destro trattata con artroprotesi, diagnosi di PMR a dicembre 2021 con buona risposta iniziale al trattamento con steroide. A marzo 2022 quadro clinico caratterizzato da ipostenia degli arti superiori, dolore alle anche e rialzo degli indici di flogosi, nonostante la terapia con prednisone 25mg/die. Si disponeva il ricovero della paziente per il sospetto di una GCA. In previsione dell'esecuzione di una PET/TC, la paziente è stata sottoposta ad un opportuno decalage della terapia corticosteroidea, al quale ha fatto seguito un picco febbrile (>38,0°C) associato a brividi scuotenti e peggioramento dei sintomi. Le emocolture sono risultate positive per S. Pasteurianus multisensibile, per cui la paziente è stata sottoposta a terapia con ceftriaxone 1g/die endovena, con conseguente progressivo calo degli indici di flogosi e miglioramento del quadro clinico. La PET-TC total body ha mostrato una captazione a carico del piano valvolare aortico e a livello di una raccolta ipodensa di pertinenza del muscolo ileo-psoas. Tale raccolta è stata drenata per via percutanea ed è stata sottoposta ad indagine chimico-fisica e microbiologica, risultando negativa per infezione. Contestualmente, la paziente è stata sottoposta ad ecocardiogramma transtoracico in cui veniva notificata una dubbia raccolta periprotesica aortica, per cui veniva indicato approfondimento mediante procedura transesofagea che ha confermato il sospetto di endocardite batterica complicata da voluminoso ascesso della fibrosa mitro-aortica. Sulla base delle comorbidità, dei molteplici fattori di rischio e della volontà della paziente, si disponeva, assieme ai colleghi infettivologi, terapia antibiotica long-term con dalbavancina endovenosa come da approccio sperimentale in corso.

La PMR è una patologia che per il suo quadro clinico talora aspecifico, richiede un'attenta valutazione delle possibili diagnosi differenziali. In questo report, la slatentizzazione del quadro clinico dovuta al decalage della terapia steroidea, nonché la considerazione dei fattori di rischio per infezione sistemica della paziente, ha indotto una rivalutazione diagnostica che ha consentito di identificare un quadro di endocardite batterica, patologia caratterizzata da una prognosi severa, che in un soggetto anziano in corso di terapia steroidea, può avere una clinica subacuta e mimare un quadro di PMR.

GONARTRITE INFETTIVA DA FUSARIUM SPP. IN UN PAZIENTE IMMUNOCOMPETENTE CON MONOARTRITE DI NUOVA DIAGNOSI

PO:24:416

Pontalti M.[1], Delama A.[2], Fait D.[3], Prezzavento A.[3], Gottardi M.[3], Mirabassi N.[5], Pedrotti C.[4], Farina C.F.[6], Abdel Jaber M.[1], Leveghi L.[1], Barausse G.[1], Benigni G.[7], Berti A.[1], Bortolotti R.[1]

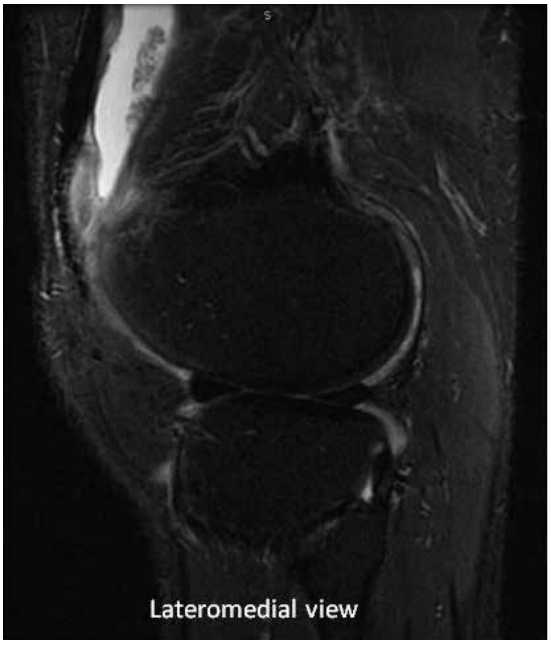
[1]UO di Reumatologia dell'Ospedale S. Chiara, Trento; [2]UO di Malattia Infettiva dell'Ospedale di S. Chiara, Trento; [3]UO di Malattie Infettive dell'Ospedale S. Chiara, Trento; [4]UO di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale S. Chiara, Trento; [5]UO di Anatomia Patologia dell'Ospedale S. Chiara, Trento; [6]UO di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [7]UO di Ortopedia e Traumatologia, Trento

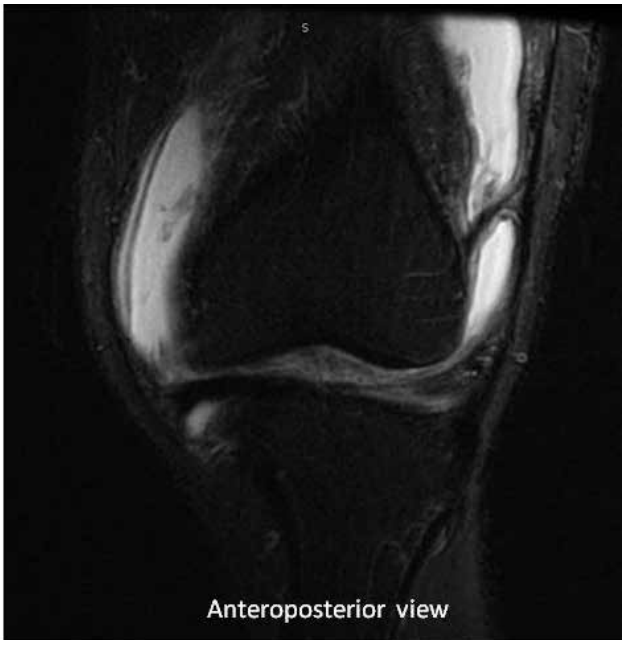
Scopo del Lavoro. L'infezione da Fusarium spp. si verifica raramente nei soggetti immunocompetenti. Abbiamo osservato un'artrite infettiva causata da Fusarium solani in un paziente immunocompetente.

CASE REPORT

Risultati. Un paziente maschio di 24 anni, originario della Nigeria, residente in Italia dal 2017, ha sviluppato una tumefazione dolorosa al ginocchio, con andamento intermittente, che ha richiesto un'infiltrazione locale con glucocorticoidi. In anamnesi riferiva un trauma articolare nel 2016, senza lesioni di continuità della cute. Dal momento in cui si è assistito ad un peggioramento della tumefazione nonostante l'infiltrazione, è stata eseguita a gennaio 2021 un'artrocentesi con analisi del liquido sinoviale dal quale è emersa la presenza di Fusarium solani, sensibile all'antibiogramma solo al voriconazolo (MIC≥8) e all'amfotericina-B (MIC=1). Il paziente è stato sottoposto a risonanza magnetica con gadolinio che evidenziava sinovite (Figura 1), mentre è stata esclusa un'infezione disseminata. Dalle indagini sierologiche non sono emersi deficit del sistema immunitario (conta differenziale dei globuli bianchi, sottopopolazioni linfocitarie e dosaggio di IgA-M-G nella norma; test HIV negativo). Si sottoponeva il paziente a debridement chirurgico dell'articolazione e, dopo una settimana di terapia con amfotericina liposomiale-B (sospesa per tossicità gastrointestinale/renale), è stato somministrato un ciclo di 1 mese di voriconazolo con negativizzazione dell'esame colturale del liquido sinoviale ma persistenza di tumefazione, per cui, a marzo 2021, si introduceva in terapia metilprednisolone. Si ripeteva una successiva analisi del liquido sinoviale che ha documentato nuovamente Fusarium ssp; si somministrava amfotericina B liposomiale per 3 mesi a dose ridotta, con l'aggiunta di metotrexato 12,5 mg/settimana. A novembre 2021 si osservava un miglioramento dell'artrite con negativizzazione della ricerca di Fusarium spp. su liquido sinoviale, mentre, ad un ulteriore esame a dicembre 2021, risultava ancora positivo.

Conclusioni. Fusarium solani potrebbe occasionalmente causare un'infezione locale anche in soggetti immunocompetenti. La presentazione clinica potrebbe simulare o coesistere con una mono/oligoartrite cronica, ponendo una sfida terapeutica tra l'aumento versus la riduzione dell'immunosoppressione.





FATTORI DETERMINANTI I LIVELLI DI VITAMINA D NELLE DONNE TRATTATE PER IL TUMORE AL SENO: UN'ANALISI DI BASE DEI DATI DELLO STUDIO DEDICA

PO:24:417

Zanetti G., Messina V., Pistillo F., Idolazzi L., Adami G., Rossini M., Benini C., Gatti D., Fassio A.
AOUI Verona

La vitamina D può avere un impatto sul rischio e sulla prognosi del tumore al seno (BC).

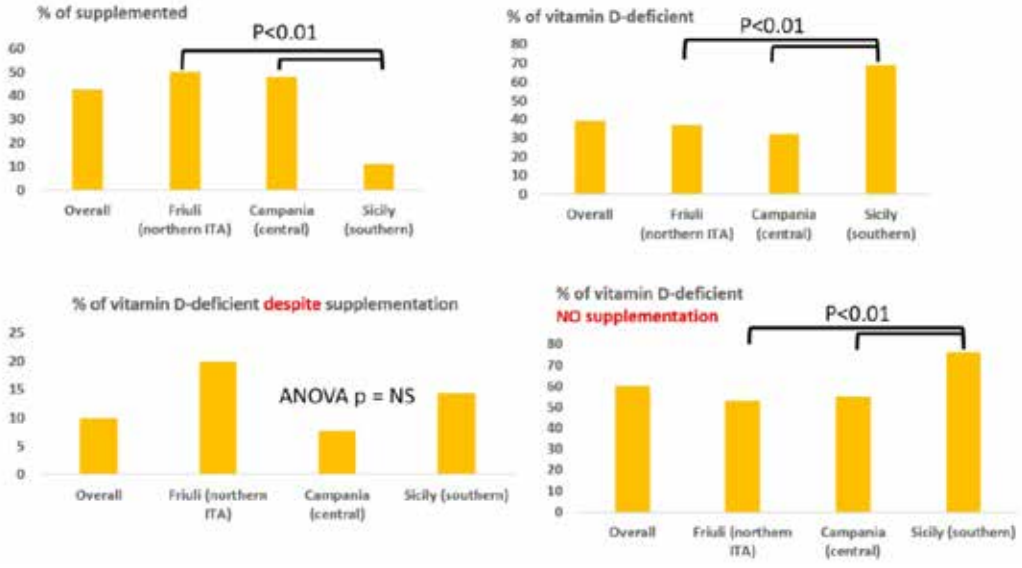
Scopo dfel Lavoro. Studiare i livelli di 25OH-vitamina D (25OHD) circolante ed i suoi fattori determinanti nelle donne a cui è stato recentemente diagnosticato un BC.

Materiali e Metodi. I dati di riferimento sono stati ottenuti da donne con diagnosi di BC primitivo coinvolte nello studio DEDiCa, arruolate tra il 2016 e il 2019 in uno studio di modifica dello stile di vita in diverse aree d'Italia: Campania, Friuli Venezia Giulia (FVG) e Sicilia.

Le caratteristiche dei soggetti sono state confrontate tra due livelli basali di vitamina D (<20 e ≥20 ng/ml) con il test del chi quadrato o il test di Fisher. Utilizzando più modelli di regressione logistica, abbiamo stimato gli odds ratio (OR) dell'ipovitaminosi D (<20 ng/ml) con intervalli di confidenza (CI) del 95% nel campione totale e nei sottogruppi suddivisi per età, residenza, istruzione, body mass index (BMI), passi giornalieri, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, enzimi epatici e terapie antitumorali.

Risultati. Nello studio sono state arruolate 394 donne. L'aumento degli OR dell'ipovitaminosi D nella coorte totale e nei diversi sottogruppi, rispettivamente, si associa: ad un aumento del BMI (OR 5,81; IC 95% 2,35-14,34 per BMI≥35 vs <25; OR 7,08, IC 95% 2,18-22.97); all'area di residenza, in particolare, Sicilia rispetto a Campania (OR 2,50, IC 95% 1,22-5,13; OR 2,40, IC 95% 1,09-5,29); e, solo nel campione totale, a chemioterapia (OR 1,86, IC 95% 1,03-3,38). Il contrario accade nelle donne sottoposte a terapia anti-estrogenica (OR 0,43, IC 95% 0,24-0,75) (Tabella I e figura 1).

Conclusioni. I nostri dati hanno dimostrato che l'ipovitaminosi D nelle donne a cui è stata recentemente diagnosticata la BC in Italia è diffusa, indipendentemente dalla latitudine e dall'età. Sovrappeso/obesità e chemioterapia hanno mostrato un rischio più elevato di ipovitaminosi D. È interessante notare che il rischio più basso di ipovitaminosi D è stato osservato nei pazienti in terapia anti-estrogenica.



LA RS3PE PARANEOPLASTICA; DESCRIZIONE DI UN CASO PO:24:418

Capocotta D., Montalbano S., Gandolfo S., Tirri E.
UOSD Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco - Ospedale del Mare, Napoli

La sinovite simmetrica sieronegativa remittente con pitting edema (RS3PE) è una rara sindrome ad esordio senile, caratterizzata da poliartrite simmetrica acuta ed edema improntabile di mani e polsi con buona risposta agli steroidi entro 24-72 ore (1). L'impegno anatomico preminente è rappresentato dalla tenosinovite degli estensori (2). È considerata tradizionalmente una malattia benigna, anche se negli ultimi anni ha acquisito una certa importanza la forma paraneoplastica (3).
Presentiamo una sindrome RS3PE associata a timoma, un'associazione poco nota in letteratura.
La paziente, una donna di 66 anni, senza precedenti anamnestici di interesse, si è presentata all'ambulatorio delle prime visite, lamentando dolori notturni e rigidità mattutina delle mani, presenti da un mese, accompagnati da edema diffuso con pitting e notevole limitazione funzionale. Assenti segni costituzionali, ulcere, uveiti o lesioni cutanee. Il laboratorio mostrava una marcata alterazione degli indici di flogosi (VES 120 mm/h, PCR 11 mg/dl). Il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-peptide citrullinato e gli anticorpi antinucleo risultavano negativi. L'ecografia di mani e polsi mostrava tenosinovite degli estensori del IV, V compartimento bilateralmente; sinovite della II e III MCF dx, della IV MCF sx; diffuso edema sottocutaneo al dorso delle mani; assenza di erosioni. Sulla base dei dati clinici, bio-umorali e ultrasonografici si poneva diagnosi di RS3PE. In considerazione anche della risposta parziale alla terapia steroidea per os a medie dosi, si avviavano indagini di screening per confutare la natura paraneoplastica della sindrome. La RX torace mostrava la presenza di una massa al mediastino anteriore e un versamento pleurico dx di lieve entità, reperti confermati alla TC torace. Venne eseguita una agobiopsia TC guidata che consentì di giungere alla diagnosi di timoma. La terapia chirurgica e radiante adiuvante portarono alla risoluzione completa clinica e bio-umorale delle manifestazioni reumatiche, confermata al follow-up a 6 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(3): 404-15.
2. Clin Rheumatol . 2020, 39. 1981-1988.
3. J Investig Med. 2021; 69(1): 86-90.

PAZIENTI PORTATORI DI VARIANTI MISSENSE DI BTK CON AGAMMAGLOBULINEMIA LEGATA ALL'X E DISTURBI INFIAMMATORI CRONICI: EVIDENZA DI UNA DISFUNZIONE DIFFERENZIALE DELLA VIA DI SEGNALAZIONE DEI RECETTORI TOLL-LIKE

PO:24:420

Teocchi M. [1], Eugenio De Andrade T. [2], Furlaneto Marega L. [2], Quinti I. [1], Dos Santos Vilela M.M. [2]
[1]Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma; [2]University of Campinas, Campinas, Brazil

Le correlazioni tra la gravità clinica di XLA e le varianti patologiche di BTK non sono state chiarite. Le varianti di BTK sono molto eterogenee e non si riscontra una singola variante che rappresenti più del 3% dei pazienti. Recentemente, uno studio retrospettivo su 98 pazienti con XLA ha riportato che i pazienti complicati da artrite erano 45 (45,9%) in associazione con una maggiore incidenza di mutazioni missense di BTK, il che evidenzia una potenziale correlazione genotipo-fenotipo. Poiché BTK regola negativamente i recettori toll-like (TLR), abbiamo cercato di indagare se varianti differenti potessero modulare in modo selettivo la via di segnalazione dei TLR, incidendo sull'espressione della malattia. Dieci geni bersagli associati alla via di segnalazione dei TLR sono stati quantificati mediante RT-qPCR in PBMC da pazienti con XLA con mutazioni missense (n=3) e nonsense (n=5) di BTK paragonati a soggetti sani (n = 17). BTK, IRAK2, PIK3R4, REL, TFRC e UBE2N sono stati prevalentemente down-regolati mentre RIPK2, TLR3, TLR10 sono stati down- o up-regolati con TLR6 principalmente up-regolato. Soltanto i pazienti con XLA portatori di varianti missense hanno dimostrato una concomitante e significativa downregulation di IRAK2, PIK3R4, REL e TFRC e una upregulazion di TLR3 e/o TLR6. L'ipoespressione di TLR3, TLR6 e TLR10 può essere associata a una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche o virali mentre la loro iperespressione potrebbe essere determinante nella suscettibilità a condizioni infiammatorie croniche, quali l'artrite o quelle intestinali.

EFFICACIA, SICUREZZA E VALUTAZIONE ECONOMICA DELLO SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATOR AL BIOSIMILARE SB2 NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA PRESSO L'AMBULATORIO REUMATOLOGICO DELL' AV4 DI FERMO

PO:24:421

Farina A. [1], **Del Rosso W.** [2], **Angelici S.** [1], **Fioretti M.** [2]
[1]UOC Medicina Interna, Fermo; [2]UOC Farmacia, Fermo

Scopo dello Studio. Valutare l'efficacia, la sicurezza ed il risparmio per il SSN del passaggio dall' Infliximab originator all'Infliximab biosimilare disponibile in UOC Farmacia dell' AV4 di Fermo, in pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite trattati in "real life" presso l' Ambulatorio Reumatologico c/o UOC DI MEDICINA Interna di Fermo.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva su cartelle cliniche di pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite sieronegativa in terapia con infliximab originator, in monoterapia o in combinazione con MTX, sotto controllo clinico (DAS 28>=2,6; <=3.2) passati all'infliximab biosimilare SB2. Al basale sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia, le comorbilità e le precedenti terapie. Al basale, a sei e dodici mesi dallo switch è stata valutata l'attività di malattia mediante raccolta delle seguenti variabili: n. di articolazioni tumefatte (n. 28), n. di articolazioni dolenti (n. 28); VAS dolore (0-100); VAS attivita di malattia secondo il paziente (0-100); PCR (mg/l) e/o VES. Per ciascun paziente sono stati registrati gli eventi avversi ed eventuale sospensione della terapia per inefficacia o intolleranza.

Risultati. N. 15 pazienti sono stati inclusi nell'analisi retrospettiva con un follow-up mediano di 12 mesi. Lo studio ha dimostrato un tasso di mantenimento con infliximab biosimilare del 100% a sei mesi e del 93% a dodici mesi dallo switch; in termini di efficacia, è stata mantenuta una DAS 28 tra 2.6 e 3.2 sia a sei che a dodici mesi. A dodici mesi rimane in terapia 93% dei pz (n. 1 sospeso per inefficacia). La terapia è stata ben tollerata con casi limitati di comparsa di infezioni delle vie urinarie, malessere generale e astenia in prossimità della terapia ev.
Lo studio ha incluso anche un una valutazione economica che ha dimostrato come a dodici mesi si sia registrato un risparmio economico sulla terapia di 81.000 euro nell'anno 2016, migliorabile con gare regionali attualmente incorso in corso
Conclusioni. I dati raccolti sullo swich dall'infliximab originator all'infliximab biosimilare nell'artritereumatoide, nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite sieronegativa, nella nostra casistica marchigiana, dimostrano un ottimo tasso di mantenimento del biosimilare a sei mesi e a dodici mesi.

L'IMPATTO DELLA FATIGUE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

PO:24:422

Casciola R.[1], Ceraso C.G.[1], Gavioli L.[2], Fiorucci M.[3], Bettelli V.[4], Amati G.[2], Colecchia A.[1], Salvarani C.[2], Bertani A.[1], Sandri G.[2]

[1]SC Gastroenterologia AOU Modena; [2]SC Reumatologia AOU Modena; [3]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [4]SC Medicina Riabilitativa AOU Modena

Scopo dello Studio. Indagare come e in che misura la fatigue colpisce persone affette da MICI tramite la somministrazione di due scale di valutazione: la Fatigue Severity Scale (FSS) la Modified Fatigue Impact Scale (MFISS).

Materiali e Metodi. Lo studio è di tipo qualitativo e include 519 pazienti affetti da MICI afferenti ad un ambulatorio gastroenterologico dedicato. A questi pazienti sono state somministrate due scale di valutazione auto-compilative: FSS per valutare la presenza della fatigue e MFISS per valutare quali sono gli ambiti di vita più compromessi. I dati sono stati raccolti sia via e-mail che in presenza per un totale di 271 pazienti che hanno risposto alla FSS e 248 pazienti che hanno risposto alla MFISS.

Risultati. Dei 271 pazienti che hanno risposto alla FSS, il 57.20% (155) ha totalizzato un punteggio uguale o superiore a 30 sulla scala, risultando affetto da fatigue, con una prevalenza maggiore per le donne rispetto agli uomini. I pazienti con età compresa tra 45 e 54 anni sono più di 70 e rappresentano il gruppo più numeroso dello studio. Dei 247 pazienti che hanno risposto alla MFISS, si può osservare che la fatigue impatta molto sia sull'ambito fisico che sul cognitivo in tutte le fasce d'età. La fascia d'età compresa tra 45 e 54 anni è quella più numerosa e con i punteggi più elevati. La popolazione femminile, inoltre, mostra punteggi più elevati per quanto concerne la fatigue cognitiva, psicosociale e fisica, con quest'ultima che totalizza i punteggi più alti.

Conclusioni. Lo studio ha confermato la presenza della fatigue in pazienti con MICI, identificando due progressioni differenti dei sintomi in base all'età e al genere dei pazienti. Più della metà dei pazienti che hanno risposto ai questionari è affetto da fatigue. Nonostante i pazienti di sesso maschile e femminile siano quasi a parità di numero, le femmine hanno totalizzato punteggi più elevati e ciò dimostra che il sesso femminile è più propenso a sviluppare questo sintomo. Seguendo la distribuzione dei punteggi per età, si può osservare un picco molto elevato nella fascia tra 45 e 54 anni, dopodiché la curva scende gradualmente. Infine l'ambito fisico ha sempre punteggi più alti. I dati raccolti nella nostra esperienza quotidiana rispecchiano quelli della letteratura.

PO:25:423 – PO:25:436 SESSIONE POSTER 25

REUMATOLOGIA PEDIATRICA

FATTORI PREDITTIVI DI RICADUTA IN PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) FR-NEGATIVA DOPO LA SOSPENSIONE DI ETANERCEPT (ETN) PER RAGGIUNGIMENTO DI REMISSIONE CLINICA DURANTE 5 ANNI DI FOLLOW-UP

PO:25:423

Aquilani A., Marasco E., Pires Marafon D., Nicolai R., Tarantino G., Magni Manzoni S., De Benedetti F.
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo del lavoro. Pochi studi hanno valutato il rischio di riattivazione di malattia dopo la sospensione di etanercept (ETN) nei pazienti AIG in remissione clinica.
L'obiettivo dell'attuale lavoro è valutare, in una coorte di 110 pazienti con AIG oligo-poliarticolare FR-negativa, la frequenza e il timing delle ricadute nei 5 anni dopo la sospensione del I ciclo di ETN e identificare fattori predittivi di ricaduta precoce (<12 mesi dalla sospensione) e di ricadute frequenti (>2 ricadute).
Materiali e Metodi. 110 pazienti con diagnosi di AIG oligo-poliarticolare FR-negativa sono stati seguiti per 5 anni dopo la sospensione del primo ciclo di ETN. I pazienti inclusi sono stati trattati con un primo ciclo di ETN per almeno 18 mesi e hanno mantenuto una persistente remissione per almeno 6 mesi prima della sospensione di ETN. Le caratteristiche cliniche e demografiche all'esordio, all'inizio dell'ETN (basale) e al momento delle ricadute delle varie categorie di pazienti sono state confrontate come indicato nella Tab. I.
Risultati. Durante i 5 anni di follow-up, 17 pazienti sono stati persi al follow-up e 19 hanno sostituito ETN con altri biologici. Durante il follow-up, 63 su 74 (85%) pazienti hanno presentato una riacutizzazione di artrite: il 65% di questi (41/63) nei primi 12 mesi e l'87% (55/63) ha presentato 2 o più ricadute (2/+).
I pazienti con ricaduta risultano più frequentemente di genere maschile (p=0.028), ANA positivi (p=0.032) e con elevato valore basale di PCR (p=0.031) rispetto a quelli che mantengono la remissione. I pazienti con ricaduta precoce hanno più frequentemente età più avanzata all'esordio di malattia (p=0.038) rispetto a quelli con ricaduta dopo i 12 mesi; i pazienti con 2/+ ricadute hanno durata di malattia più breve prima di iniziare l'ETN (p=0.029) (Tab. I).
11(15%) pazienti non hanno presentato flare durante i 5 anni di follow-up e 4/11 hanno sospeso anche il metotrexato.
Conclusioni. Una significativa quota di pazienti con AIG, che raggiungono remissione clinica in corso di terapia con ETN, presenta una ricaduta nei 5 anni di follow-up dopo la sospensione del trattamento, più della metà nei primi 12 mesi. Inoltre, più di 2/3 presentano frequenti recidive. Il genere maschile, la positività degli ANA e la PCR elevata all'inizio della terapia si confermano associati ad un maggior rischio di ricaduta dopo sospensione dell'ETN, un'età d'esordio di malattia avanzata ad un maggior rischio di ricaduta precoce e una minore durata di malattia attiva prima dell'inizio della terapia con ETN ad un aumentato rischio di frequenti ricadute.

Tab. 1

	Totale dei pazienti N=74	Nessuna ricaduta n=11	Almeno una ricaduta n=63	p-value	Ricaduta=1 n=8	Ricadute >=2 n=55	p-value	Ricaduta <=12m n=41	Ricaduta >12m n=22	p-value
Genere[1]				**0.028***			0.71[2]			0.19[2]
Femmina	53 (71.6)	11 (100)	42 (66.7)		6 (75.0)	36 (65.5)		23 (61.0)	17 (77.3)	
Maschio	21 (28.4)	0 (0.0)	21 (33.3)		2 (25.0)	19 (34.5)		16 (39.0)	5 (22.7)	
Età all'esordio (anni)[3]	5.5 (1.8-8.0)	6.0 (2.0-10.5)	5.5 (1.7-7.8)	0.26	1.8 (1.5-4.9)	5.6 (1.8-8.0)	0.12	4.4 (2.0-8.4)	2.0 (1.6-4.2)	**0.038**
Sottotipo AIG[1]				0.38[2]			0.47[2]			0.93[2]
oAIG	38 (51.4)	7 (63.6)	31 (49.2)		5 (62.5)	26 (47.3)		20 (48.8)	11 (50.0)	
pAIG	36 (48.6)	4 (36.4)	32 (50.8)		3 (37.5)	29 (52.7)		21 (51.2)	11 (50.0)	
Presenza ANA[1]				**0.032***			0.67[2]			0.59[2]
ANA+	50 (67.6)	4 (36.4)	46 (73.0)		5 (62.5)	41 (74.6)		31 (75.6)	15 (68.2)	
ANA-	24 (32.4)	7 (63.6)	17 (27.0)		3 (37.5)	14 (25.4)		10 (24.4)	7 (31.8)	
PCR al baseline (mg/dL)[3]	1.11 (0.32-2.36)	0.33 (0.06-1.18)	1.16 (0.37-2.48)	**0.031**	0.77 (0.31-1.82)	1.23 (0.37-2.53)	0.49	1.50 (0.41-2.95)	0.56 (0.30-1.50)	0.11
Durata di malattia alla diagnosi (mesi)[3]	2.2 (1.3-3.9)	2.1 (1.3-4.2)	2.2 (1.3-3.9)	0.65	3.5 (1.5-13.5)	2.2 (1.3-3.3)	0.25	2.5 (1.4-3.5)	2.1 (1.2-4.3)	0.95
Durata di malattia all'inizio dell'ETN (mesi)[3]	9.0 (4.1-21.7)	8.3 (4.0-76.7)	9.0 (4.1-20.7)	0.71	17.2 (9.9-71.6)	8.3 (3.7-20.5)	**0.029**	8.3 (3.5-15.2)	11.7 (5.3-39.6)	0.10
N° articolazioni attive all'inizio dell'ETN[3]	6 (3-9)	6 (4-13)	6 (3-9)	0.74	6 (3-14)	6 (3-9)	0.64	6 (3-8)	6 (3-9)	0.83
Durata 1° ciclo di ETN (mesi)[3]	22.1 (18.4-27.3)	19.1 (18.5-24.7)	22.1 (18.4-28.0)	0.92	26.1 (21.5-34.3)	21.4 (18.1-27.9)	0.10	21.2 (18.1-25.7)	24.6 (18.5-29.9)	0.11
Contemporaneo MTX all'inizio dell'ETN[1]	71 (96.0)	10 (90.9)	61 (96.8)	0.39[2]	8 (100)	53 (96.4)	1.0[2]	39 (95.1)	22 (100)	0.54[2]
Contemporaneo MTX alla sospensione dell'ETN[1]	58 (78.4)	7 (63.6)	51 (81.0)	0.24[2]	8 (100)	43 (78.2)	0.33[2]	31 (75.6)	20 (90.9)	0.18[2]
Tempo dall'inizio dell'ETN al raggiungimento della remissione clinica (mesi)[3]	4.3 (2.2-7.1)	4.3 (3.0-12.8)	4.3 (2.2-7.1)	0.46	4.0 (3.4-10.6)	4.5 (2.1-6.7)	0.41	4.7 (2.2-6.7)	4.0 (2.8-8.5)	0.99
Tempo dal raggiungimento della remissione clinica alla sospensione dell'ETN (mesi)[3]	14.6 (10.8-21.0)	15.1 (10.3-20.0)	14.2 (11.0-22.0)	0.54	19.0 (11.3-22.5)	13.7 (11.0-21.4)	0.62	13.5 (11.1-20.2)	18.0 (9.8-22.5)	0.41
Sospensione dell'ETN[1]				1.0[2]			0.38[2]			0.087[2]
Brusca	56 (75.7)	8 (72.7)	48 (76.2)		5 (62.5)	43 (78.2)		34 (82.9)	14 (63.6)	
Graduale	18 (24.3)	3 (27.3)	15 (23.8)		3 (37.5)	12 (21.8)		7 (17.1)	8 (36.4)	

[1] Numero (percentuale) – Test chi-quadrato [2] Test esatto di Fisher; [3] Mediana (IQR) – Test di Mann-Whitney

ENHANCED ANTIGEN RECEPTOR SIGNALING IN B CELLS OF PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

PO:25:424

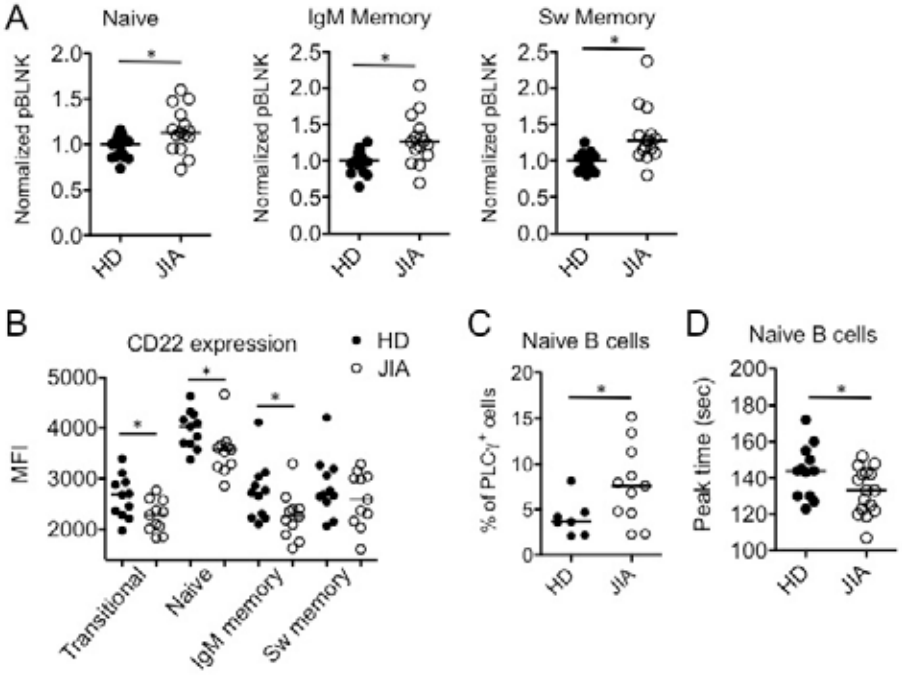
Marasco E., Aquilani A., Giusyda T., Nicolai R., Magni Manzoni S., Carsetti R., De Benedetti F.
Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

Objectives. Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common form of chronic arthritis in childhood. The adaptive branch of the immune system plays a crucial role in the development of JIA. The aim of this study is to investigate abnormalities in the receptor signaling machinery in B cells of patients with JIA.

Materials and Methods. We enrolled 15 patients with a diagnosis of oligoarticular and polyarticular JIA and 15 healthy controls. Intracellular levels of phospho-proteins were evaluated in peripheral blood mononuclear cellular (PBMC) by flow cytometry. PBMC were stimulated in vitro with an anti-Ig and stained for intracellular phospho-proteins. Calcium mobilization after anti-Ig stimulation was evaluated with Indo-1 by flow cytometry.

Results. Analysis of B cell receptor (BCR) signaling was carried out by evaluating the basal phosphorylation levels of 3 key enzymes (Syk, BLNK, ERK1/2) in B cells of JIA patients. We observed a higher frequency of phosphorylation of BLNK, but not of Syk and ERK1/2 in both naïve and memory B cells compared to controls (Figure 1A). Next, we evaluated the surface expression of CD22, a negative regulator of B cell signaling, in all B cell subsets in patients with JIA. Transitional, naïve and IgM memory B cells of patients with JIA showed reduced levels of CD22 compared to controls; no significant differences were observed in switched memory B cells (Figure 1B). As BLNK and CD22 regulate the calcium mobilization following BCR stimulation, we analyzed the activation of PLC-γ and calcium mobilization. Upon in vitro stimulation of BCR, we observed and increased phosphorylation of PLC-γ in naïve B cells of patients with JIA compared to controls (figure 1C). Naïve B cells of patients with JIA showed a faster calcium response to BCR activation, with a shorter peak time compared to controls (figure 1D). No differences were observed for memory B cells for PLC-γ activation and calcium mobilization.

Conclusions. our data show that naïve B cells of patients with JIA exhibit a reduced expression of CD22 and an increased basal phosphorylation of BLNK. Upon activation of BCR, naïve B cells respond more promptly to BCR activation with higher levels of PLC-γ phosphorylation and calcium mobilization.



WHEN THE PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT SCORES ZERO, HOW IS WELL-BEING VAS IN A PATIENT WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS?

PO:25:426

Rebollo-Giménez A.I.[1], Burrone M.[1], Naddei R.[1], Ridella F.[1], Trincianti C.[1], Herrera-Mora C.[2], Malagon C.[3], Ibañez A.[4], Arguedas O.[5], Consolaro A.[1], Ruperto N.[1], Ravelli A.[1]

[1]Istituto Giannina Gaslini, Genova; [2]Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador; [3]Hospital Universitario Simon Bolivar , Clínica Infantil Colsubsidio, Bogota, Colombia; [4]5National Institute Salud del Nino, Lima, Peru; [5]Hospital Nacional De Ninos Dr. Carlos Saenz Herrera, San Josè, Costa Rica

Background and Objectives. Parent- and child-reported outcomes (PCROs) are measures that inform about the parent and child assessment of rheumatic disease course and effectiveness of therapeutic interventions. Among PCROs used in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), the most widely adopted is the parent/patient global evaluation or well-being visual analogue scale (WB-VAS). the differences in the assessment of the disease status in JIA between the physician and the parent/patient has been reported in several studies. This disparity could be explained since WB-VAS is considered as broader construct than the physician global assessment (PGA).

The aim of this study is to evaluate the disease characteristics of subjects considered in an inactive state by the physician with an increased WB-VAS score.

Methods. Data from the multinational dataset of patients enrolled in the Epidemiology Treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA) study were analysed. We have included only subjects with a PGA score of 0. PCROs were collected through the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). We compared demographic features, socio-economic status, level of education, subtype of JIA diagnosis and the main PCROs (pain level, presence of morning stiffness, count of joints with swelling or pain, functional ability, disease activity level, ongoing therapy, presence of medications side effects and health related quality of life measured with the paediatric rheumatology quality of life (PRQL) scale) between subjects with WB-VAS ≤1 and >1.

Results. A total of 3537 patients were separated into two groups according to the WB_VAS score: 2862 subjects were included in a first group (WB_VAS ≤1); 675 in a second one (WB-VAS >1). Respectively, 17,6% and 18,1% of families belonged to the lower socio-economic status, 70,5% and 71% to the intermediate, 11,9% and 10,8% to the higher. The percentages of patients in the three levels of education were not different in the two groups:20,2% and 22% in the lower, 48,9% and 50,1% in the intermediate, 30,8% and 27,9% in the higher level of education. No significant difference was observed in the distribution of JIA categories in the two groups. Subjects in first group were younger at disease onset (5.6 vs 6.4 years). Comparison of main PCROs results is presented in the table (attached).

Conclusion. We have analysed the variables that might determine a difference between the physician's assessment of inactive disease and the parent's/patient's perception of well-being. Socioeconomic status, level of education, and gender representation seem not to impact on the general perception of well-being, while pain seems to have the greatest influence on the parent/patient quality of life assessment. Finally, children with lower WB-VAS score were younger at disease onset.

REFERENCE

Consolaro A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2019; 3(4): 255-263.

PCROs	WB_VAS ≤1	WB_VAS >1	p
VAS_Pain (mean)	0.3 (0.9)	2.4 (2.4)	<0.001
Presence of morning stiffness (%)	227 (8.0)	285 (42.4)	<0.001
Patients under treatment (%)	1919 (67.2)	540 (80.2)	<0.001
Reporting side effects (%)	421 (22.1)	236 (43.9)	<0.001
Number of adverse events to the therapy (mean)	0.2 (0.7)	0.8 (1.5)	<0.001
Juvenile Arthritis Functionality Scale (JAFS)Total Score (mean)	0.5 (1.6)	3.0 (4.4)	<0.001
JIA Quality of Life (JQL) Total Score (mean)	1.6 (2.3)	6.4 (4.4)	<0.001
VAS-Disease Activity (mean)	0.4 (1.3)	2.3 (2.4)	<0.001
Count of active joints (mean)	0.2 (0.7)	1.4 (2.2)	<0.001

MALATTIA DI BEHÇET GIOVANILE CON INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE: DATI DAL NETWORK AIDA

PO:25:428

Giani T.[1], Gaggiano C.[2], Vitale A.[2], Della Casa F.[3], Ragab G.[4], Tarsia M.[2], Lopalco G.[5], Cattalini M.[6], Insalaco A.[7], Maggio M.C.[8], Piga M.[9], Olivieri A.N.[10], Sfikakis P.[11], Ragab G.[12], Rodrigues Pereira R.M.[13], Opris-Belinski D.[14], Hatemi G.[15], Almaghlouth I.[16], Sota J.[17], Gentileschi S.[18], Fabiani C.[19], Caggiano V.[2], Hernández-Rodríguez J.[20], Shahram F.[21], Maier A.[22], Frassi M.[23], Govoni M.[24], Li Gobbi F.[25], Emmi G.[26], Guiducci S.[27], Parronchi P.[27], Ruscitti P.[28], Ciccia F.[29], Monti S.[30], Bartoloni Bocci E.[31], Lomater C.[32], Viapiana O.[33], Giacomelli R.[34], Sebastiani G.D.[35], Guerriero S.[36], Del Giudice E.[37], Paroli M.P.[38], Conti G.[39], Brucato A.L.[40], De Paulis A.[41], Onen F.[42], Akkoç N.[43], Tufan A.[44], Grosso S.[45], Tosi G.L.[46], Frediani B.[47], Cantarini L.[2]

[1]AOU Meyer, Firenze; [2]Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [3]Section of Clinical Immunology, Department of Translational Medical Sciences, University of Naples Federico II, Napoli; [4]Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [5]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [6]Pediatric Clinic, University of Brescia and Spedali Civili di Brescia; [7]Division of Rheumatology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS (ERN-RITA Center), Roma; [8]University Department Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", University of Palermo; [9]16Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University and AOU of Cagliari; [10]Department of General and Specialized Surgery for Women and Children, University 'Luigi Vanvitelli', Napoli; [11]oint Academic Rheumatology Program, 1st Department of Propedeutic Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; [12]3Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [13]Department of Rheumatology, Clinics Hospital of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil; [14]Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; [15]28Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Behçet's Disease Research Center, Istanbul University, Instanbul, Turkey; [16]Department of Family and Community Medicine, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [17]Siena; [18]41Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [19]42Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [20]Vasculitis Research Unit and Autoinflammatory Diseases Clinical Unit, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, [21]Behcet's Disease Unit, Rheumatology Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; [22]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Central Hospital of Bolzano, Bolzano; [23]40Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia; [24]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - Ferrara, Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy, [25]Rheumatology Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Firenze; [26]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence,, Firenze; [27]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [28]Rheumatology Unit, Department of Biotechnological & Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila; [29]Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Department of Precision Medicine, Napoli; [30]Rheumatology Department, IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, University of Pavia; [31]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; [32]AO Mauriziano, Universita degli Studi di Torino, Academic Rheumatology Centre, Torino; [33]Rheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona Hospital Trust, Verona; [34]Rheumatology, Immunology and Clinical Medicine Unit, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma; [35]U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; [36]Department of Ophthalmology and Otolaryngology, University of Bari; [37]30Department of Maternal Infantile and Urological Sciences, Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Roma; [38]Uveitis Service, Ophthalmologic Unit, Department of Sense Organs, Sapienza University of Rome; [39]Pediatric Nephrology Unit, AOU Policlinic "G Martino", University of Messina; [40]Department of Internal Medicine, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; [41]Department of Translational Medical Sciences, University of Naples Federico II, Naples, Italy; Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), WAO Center of Excellence, University of Naples Federico II, Napoli; [42]Division of Rheumatology, Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey, [43]Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, School of Medicine, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey, [44]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; [45]Clinical Pediatrics, Department of Molecular Medicine and Development, University of Siena, Siena, Italy: [46]Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [47]Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Introduzione. La malattia di Behçet (MB) è una vasculite cronica, recidivante, multisistemica la cui eziopatogenesi resta ancora da chiarire. L'esordio avviene generalmente nella terza decade di vita, ma fino a un quarto dei casi si presenta in età pediatrica. L'aftosi orale e quella genitale rappresentano le caratteristiche cardinali insieme a quelle legate al coinvolgimento oculare e cutaneo. Tuttavia, la MB può coinvolgere qualsiasi tratto gastrointestinale con un quadro di vasculite venulare e/o un'infiammazione aspecifica.

Scopo. Valutare le caratteristiche demografiche e cliniche di una coorte internazionale di pazienti affetti da MB giovanile con interessamento gastro-intestinale (GI).

Metodi. Sono stati analizzati i dati dei pazienti affetti da MB con esordio in età giovanile raccolti nel registro internazionale AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance), basato sullo strumento Research Electronic Data Capture (REDCap).

Results. Dei 741 pazienti affetti da MB presenti nel registro, dei quali 411 (55.4%) maschi e 452 (61%) Caucasici, 150 (20.2%) hanno avuto un esordio prima dei 18 anni di età (MB giovanile), di questi 96 (64%) sono caucasici, 81 (54%) maschi, con un'età mediana all'esordio di 11.7 anni (range 1-17.8 anni) e una mediana di ritardo alla diagnosi di 9.3 anni (range 0-33 anni). Quindici (10%) dei pazienti con MB giovanile hanno una storia familiare positiva per MB.

Le più frequenti manifestazioni all'esordio nei pazienti con MB giovanile sono: aftosi orale 137 (88.6%) e genitale 88 (58.6%), manifestazioni cutanee 80 (53.3%), interessamento oculare 67 (44.6%), febbre 29 (19.3%) e artrite 37 (24.6%).

L'interessamento GI all'esordio di malattia è stato documentato in 33 (22 %) casi, 81 (54%) dei quali maschi. Tutti i pazienti con interessamento GI hanno lamentato dolore addominale, 23/33 (69.6%) hanno presentato diarrea, 14/33 (42.2%) nausea, 3/33 (9%) ematochezia, 2/33 (6%) enterorragia. È stato registrato un caso di perforazione duodenale. In 18/33 (54.5%) casi sono state rilevate lesioni all'endoscopia, localizzate prevalentemente nell'ileo terminale. L'epatomegalia è stata documentata in 3/33 (9%) pazienti.
Durante il corso della malattia tutti i pazienti con MB giovanile e interessamento GI hanno ricevuto un trattamento corticosteroideo. Tra i trattamenti di fondo quelli più frequenti sono stati: colchicina (79%), adalimumab (33%), azatioprina (27%), infliximab (18%) e methotrexate (18%).
Conclusioni. L'interessamento gastrointestinale all'esordio di malattia è comune nei bambini con MB e colpisce in egual misura maschi e femmine. Dolore addominale e diarrea sono le manifestazioni più frequenti. Colchicina e inibitori del fattore di necrosi tumorale costituiscono i trattamenti di fondo più utilizzati in questi casi.

SINDROME SAPHO PEDIATRICA: ENTITÀ SINGOLA O POLIMORFA? PO:25:429

Matucci-Cerinic C.[1], Viglizzo G.[2], Caorsi R.[3], Volpi S.[1], Malattia C.[4], Gattorno M.[3]
[1]DINOGMI, Università degli Studi di Genova; Centro Malattie Autoinfiammatorie e immunodeficienze, Istituto Gaslini, Genova; [2]UO Dermatologia, Istituto Gaslini, Genova; [3]Centro Malattie autoinfiammatorie e Immunodeficienze; Clinica pediatrica e Reumatologia, Istituto Gaslini, Genova; [4]DINOGMI, Università degli Studi di Genova; Clinica Pediatrica e Reumatologia, Istituto Gaslini, Genova

Scopo del Lavoro. La sindrome SAPHO è una patologia autoinfiammatoria eterogenea caratterizzata da interessamento osteoarticolare e cutaneo quali pustolosi palmo-plantare (PPP), acne, idrosadenite suppurativa (HS) e pioderma gangrenoso (PG). Lo scopo dello dello studio è stato di valutare l'esistenza di differenze cliniche, radiologiche e in termini di risposta alle terapie, di una coorte di pazienti SAPHO esorditi in età pediatrica, in base alle differenti manifestazioni cutanee.
Materiali e Metodi. sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici, sierologici, radiologici e la risposta alle terapie di 13 pazienti SAPHO seguiti dal 2001 al 2021. I pazienti sono stati divisi, in base alle manifestazioni dermatologiche, in due gruppi: uno acne-HS e l'altro PPP.
Risultati. Il Gruppo PPP (5 femmine) ha avuto un esordio in età prepuberale (media 9,6 anni) caratterizzato da manifestazioni osteoarticolari a tipo CRMO, con comparsa delle manifestazioni cutanee solo successivamente. Questo gruppo ha presentato una buona risposta a metotrexate e salazopirina per il trattamento dell'osso, con solo 1 caso refrattario trattato con biologici, mentre la PPP si è risolta con il solo utilizzo di terapia topica. Il gruppo acne-HS (8 pazienti, di cui 7 maschi) ha avuto un esordio più tardivo, in età puberale (media 13 anni) con manifestazioni cutanee: 7 pazienti con acne (pustolosa, nodulare, cistica, comedonica), 3 con HS, 2 PG. Le manifestazioni osteoarticolari hanno risposto bene ai DMARDS, mentre la cute è risultata particolarmente refrattaria a tutti i trattamenti, necessitando l'aggiunta di biologici: etanercept usato in 1ª linea è risultato inefficace, con switch ad adalimumab che ha ottenuto una buona risposta in 6 pazienti ed una risposta parziale in 1 paziente con incremento della dose (80mg/sett). In un caso il dapsone è risultato efficace nel controllare le manifestazioni cutanee. Anakinra (3 pz), ustekinumab e secukinumab (2 pz) sono risultati inefficaci. I 3 pazienti con acne comedonica sono risultati i maggiormente refrattari ai trattamenti necessitando di frequenti cambi di terapia.
Comparando i 2 gruppi è emerso un maggior coinvolgimento sternale ed assiale nei pazienti con acne-HS (75% e 87,5% vs 40 e 60% rispettivamente), mentre nei PPP era presente un maggior coinvolgimento clavicolare e mandibolare (60% e 40% vs 25% e 0% rispettivamente). Il coinvolgimento metaepifisario era presente in entrambi i gruppi, con una maggior interessamento di tibia e fibula nei PPP (100 e 80% vs 62,5 e 50% rispettivamente).
Conclusioni. Questa casistica è la più grande riportata ad oggi in Europa nei pazienti pediatrici (29 casi riportati in Cina). I nostri dati sembrano suggerire che nella sindrome SAPHO ad esordio pediatrico il coinvolgimento cutaneo possa essere predittivo di una diversa risposta alle terapie così come di un diverso coinvolgimento osseo: i pazienti con PPP presentano apparentemente un miglior risultato terapeutico, mentre il subset di pazienti caratterizzati da acne comedonica e HS sembra essere particolarmente refrattario alle terapie.

LE MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE NELLA SINDROME DI BEHÇET GIOVANILE ALL'ESORDIO E LUNGO UN FOLLOW-UP DI 21 ANNI: I DATI DEL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA

PO:25:430

Gaggiano C. [1], Maselli A. [2], Tarsia M. [2], Lopalco G. [3], Cattalini M. [4], Insalaco A. [5], Maggio M.C. [6], Piga M. [7], Olivieri A.N. [8], Sfikakis P. [9], Ragab G. [10], Pereira R.M. [11], Opris-Belinski D. [12], Hatemi G. [13], Almaghlouth I. [14], Sota J. [1], Gentileschi S. [1], Fabiani C. [15], Vitale A. [1], Della Casa F. [16], Caggiano V. [1], Giani T. [17], Hernández-Rodríguez J. [18], Shahram F. [19], Maier A. [20], Frassi M. [21], Govoni M. [22], Li Gobbi F. [23], Emmi G. [24], Guiducci S. [25], Parronchi P. [24], Ruscitti P. [26], Ciccia F. [27], Monti S. [28], Bartoloni E. [29], Lomater C. [30], Viapiana O. [31], Giacomelli R. [32], Sebastiani G.D. [33], Guerriero S. [34], Del Giudice E. [35], Paroli M.P. [36], Conti G. [37], Brucato A.L. [38], De Paulis A. [39], Onen F. [40], Akkoç N. [41], Tufan A. [42], Sahin A. [43], Erten S. [44], Grosso S. [2], Tosi G.M. [15], Frediani B. [1], Cantarini L. [1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]UOC Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; [3]UOC Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organo, Università di Bari; [4]Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili, Brescia; [5]Divisione di Reumatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy, [6]Dipartimento Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", Università di Palermo; [7]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università e AOU di Cagliari; [8]Dipartimento della Donna e del bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [9]Joint Academic Rheumatology Program, 1st Department of Propedeutic Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Atene, Greece; [10]Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [11]Rheumatology Division, Hospital das Clinicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; [12]Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; [13]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Behçet's Disease Research Center, Istanbul University - Cerrahpasa, Istanbul, Turkey; [14]Rheumatology Unit, Department of Medicine, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [15]UOC Oculistica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [16]UOC Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico II", Napoli; [17]Unità di Reumatologia Pediatrica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [18]Vasculitis Research Unit and Autoinflammatory Diseases Clinical Unit, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcellona, Spain; [19]Behcet's Disease Unit, Rheumatology Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; [20]UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale Centrale di Bolzano, Bolzano; [21]Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; [22]UO Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; [23]UO Reumatologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; [24]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [25]UO Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze; [26]UO Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università de L'Aquila, L'Aquila; [27]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [28]Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, Università di Pavia; [29]UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, Perugia; [30]AO Mauriziano, Universita degli Studi di Torino, Torino, Italy, [31]UO Reumatologia, Università di Verona; [32]UO Reumatologia, Unità di Immunologia e Medicina Clinica, Università Campus Bio-Medico, Roma; [33]UO Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; [34]Dipartimento di Oculistica e Otorinolaringoiatria, Università di Bari; [35]Dipartimento di Scienze Urologiche e Materno-Infantile, Università "La Sapienza", Polo Pontino, Roma; [36]Dipartimento degli Organi di Senso, Università "La Sapienza" - AOU Policlinico Umberto I, Roma; [37]Unità di Nefrologia Pediatrica, AOU Policlinico "G Martino", Università di Messina, Messina; [38]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche "Sacco," Università di Milano, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; [39]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro di Ricerca Immunologia Base e Clinica (CISI), University of Napoli Federico II, Napoli; [40]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Izmir, Turkey; [41]Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, School of Medicine, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey; [42]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; [43]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty, Sivas, Turkey; [44]Department of Rheumatology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

Scopo del Lavoro. Obiettivo dello studio era caratterizzare sotto il profilo clinico una coorte di pazienti con sindrome di Behçet giovanile (jBS) esordita con sintomi muscolo-scheletrici (MS) e descriverne l'evoluzione nel tempo.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati retrospettivi e prospettici dei pazienti arruolati nel registro internazionale AIDA in cui la BS fosse esordita con sintomi MS in età <18 anni.

Risultati. Su 141 pazienti con jBS, 37(26.2%) riportavano sintomi MS all'esordio e sono stati inclusi nello studio. L'età mediana all'esordio era 10.0 anni (IQR 7.7, range 1.0-17.8). La jBS era familiare nel 16.2% dei casi. Le manifestazioni più frequentemente associate a quelle MS erano afte ricorrenti (100%), lesioni cutanee (75.7%), febbre (45.9%), infiammazione oculare (35.1%), sintomi gastrointestinali (35.1%), altre (<20%). L'associazione isolata di manifestazioni MS e mucocutanee era presente nel 27% dei pazienti. L'HLA-B51 era riscontrato in 19 pazienti su 30 testati (63.3%).

Le manifestazioni MS erano rappresentate da artrite (31/37, 83.8%), artralgia (33/37, 89.2%), mialgia (14/37, 37.8%). L'artrite era monoarticolare in 9/31 pazienti (29%), oligoarticolare in 10/31 (32.3%), poliarticolare in 5/31 (16.1%), assiale in 7/31 (22.6%). L'artrite interessava le grandi articolazioni (tibio-tarsica, polso, gomito, ginocchio) nel 29% dei casi, le piccole articolazioni (MCP, PIP) nel 6.5% e lo scheletro assiale (sacroiliache) nel 22.6%. Cinque bambini su 37(13.5%) erano ANA+. I pazienti erano trattati per i sintomi MS con colchicina (14/37, 37.8%), AZA (7/37, 18.9%), SSZ (5/37, 13.5%), MTX (4/37, 10.8%), HCQ (2/37, 5.4%), CsA (1/37, 2.7%), inibitori del TNFα (9/37, 24.3%), inibitori di IL-1 (3/37, 8.1%).

All'ultima visita di follow-up (durata mediana 21.8 anni, IQR 23.3), 16/28 pazienti (57.1%) avevano manifestazioni MS atti-

ve. Dei 31 casi di artrite all'esordio, 6(19.4%) andavano incontro a risoluzione e 21(67.7%) a un decorso cronico-ricorrente, evolutivo nel 42.8% dei casi: 2 da mono- a oligoarticolare, 4 con comparsa di interessamento assiale. Il 22.6% dei pazienti con artrite sviluppava manifestazioni erosive. Un paziente manifestava atrofia muscolare.

Conclusioni. La jBS esordisce con manifestazioni MS in circa un quarto dei casi, spesso in associazione a sintomi mucocutanei. I sintomi MS tendono a persistere nel corso della storia clinica e possono modificarsi nel tempo, contribuendo sia all'attività di malattia che al danno ad essa correlato.

REUMATOLOGO PEDIATRA, ODONTOIATRA E RADIOLOGO PEDIATRA: ALLA RICERCA DELL'INTERESSAMENTO TEMPOROMANDIBOLARE ALL'ESORDIO DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)

PO:25:432

Giancaspro S.[1], Tarantino G.[2], Festa P.[3], Vallogini G.[4], Gregori L.M.[5], Pires Marafon D.[2], Aquilani A.[2], Nicolai R.[2], Marasco E.[2], De Benedetti F.[2], Quinzi V.[1], Gaelotti A.[4], Magni Manzoni S.[2]

[1]Università de L'Aquila; [2]Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [3]AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; [4]Odontoiatria, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, [5]Dipartmento di Immagini, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Introduzione. L'interessamento dell'articolazione temporomandibolare (ATM) nell'AIG è spesso asintomatico nelle fasi iniziali. Sebbene la sua precoce individuazione sia fondamentale per un corretto e tempestivo trattamento combinato, reumatologico e odontoiatrico, il coinvolgimento dell'ATM all'esordio di AIG ad oggi è stato poco studiato

Scopo del Lavoro.

1. Valutare in modo multidisciplinare la frequenza di interessamento ATM in AIG all'esordio
2. Descrivere le caratteristiche dei pazienti con interessamento dell'ATM nell'AIG all'esordio.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi i pazienti con esordio di AIG tra il 2018 e il 2021, che previo consenso hanno effettuato valutazione reumatologica pediatrica e ortodontica. Sono stati raccolti le caratteristiche demografiche, cliniche e i dati della conta articolare, nonchè i parametri del protocollo di valutazione DC/TMD (Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders), tra cui: mialgia dei muscoli masticatori, dolore miofaciale, artralgia, cefalea da ATM, dislocazione del disco articolare, limitazione o blocco articolare, alterazioni morfologiche del viso. I risultati delle rispettive valutazioni per ciascun paziente sono state discusse periodicamente in team multidisciplinare per la definizione del successivo programma diagnostico-terapeutico. I dati sono stati analizzati con statistica descrittiva.

Risultati. Il 22% (78% femmine; età mediana 5.2 anni con IQR 2.8-8.5) dei 115 bambini con esordio di AIG nel periodo di studio ha effettuato valutazione reumatologica pediatrica e ortodontica. Il 66% presentava AIG oligoarticolare, il 30% AIG poliarticolare con fattore reumatoide negativo, con una media complessiva di 4 articolazioni attive (range 1-12). Tutti i pazienti sono stati trattati con iniezioni intrarticolari di glucocorticoidi a lento rilascio; 15 (65%) hanno anche iniziato terapia con methotrexate e 6 (26%) TNF-inibitore. Cinque pazienti (22%) hanno mostrato coinvolgimento ATM alla valutazione DC/TMD; 3 di questi hanno anche mostrato modesti segni/sintomi dell'ATM alla visita reumatologica pediatrica. In una sola bambina di 9 anni è stata richiesta la RMN ATM, con riscontro di coinvolgimento attivo bilaterale dell'articolazione e alterazioni strutturali; i parametri di RM dopo 11 mesi, con methotrexate e TNF-inibitore sottocute in terapia, hanno mostrato un miglioramento di entrambi gli aspetti. All'ultimo follow up (mediana 24 mesi), solo 2/5 bambini che all'esordio avevano presentato alterazioni ATM presentavano ancora lievi sintomi all'ATM, senza tuttavia peggioramento; 1 sola (6%) fra i bambini negativi per ATM all'esordio ha presentato modesti sintomi all'ATM, senza indicazione a esame di immagine o trattamento medico.

Conclusioni. Pur con una percentuale di valutazione congiunta, reumatologica e ortodontica, relativamente bassa, la frequenza di coinvolgimento dell'ATM nell'AIG all'esordio è risultata piuttosto consistente. È necessaria una implementazione multidisciplinare degli strumenti clinici e di immagine per migliorare i tempi di diagnosi e di trattamento di una articolazione sede di potenziale importante invalidità per i bambini con AIG.

SECONDO FARMACO BIOLOGICO NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: DATI PRELIMINARI

PO:25:434

Pellico M.R.[1], Conti E.A.[1], Pandolfi M.[1], Minoia F.[2], Filocamo G.[2], Gattinara M.V.[3], Chighizola C.B.[3], Caporali R.F.[1], Marino A.[3]

[1]Università degli Studi, Milano; [2]Reumatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [3]Unità di Reumatologia Pediatrica, ASST Pini-CTO, Milano

I farmaci biologici (bDMARDs) hanno drasticamente cambiato il decorso dell'artrite idiopatica giovanile (AIG). Ad oggi, gli inibitori del TNF-α (TNFi) sono spesso utilizzati come terapia biologica di prima linea, mentre non vi sono chiare raccomandazioni sulla scelta del secondo bDMARD.

Scopo del Lavoro. Descrivere il pattern di prescrizione del secondo farmaco biologico in una coorte di pazienti con AIG non sistemica e riportare i dati sull'efficacia e la sicurezza dei TNFi vs. non-TNFi come bDMARDs di seconda linea.

Materiali e Metodi. Questo studio di coorte retrospettivo include pazienti con AIG non sistemica seguiti in due centri terziari di Reumatologia Pediatrica a Milano trattati con almeno due linee di farmaci biologici. È stata quindi effettuata un'analisi descrittiva.

Risultati. La coorte di studio include 30 pazienti (3 maschi); l'età media all'insorgenza della malattia e alla diagnosi sono risultate rispettivamente di 5 anni e 5,3 anni. Dei 30 pazienti, 6 avevano una diagnosi di AIG poliarticolare, 19 di AIG oligoarticolare, 3 di artrite correlata ad entesite e 2 di artrite psoriasica. Quattordici pazienti avevano una storia di uveite (tutti con AIG oligoarticolare). L'87% dei pazienti ha ricevuto metotrexate (MTX) prima dell'introduzione dei bDMARD e il 90% ha ricevuto TNFi come bDMARD di prima linea; etanercept e adalimumab sono risultati essere i più prescritti (rispettivamente in 13 e 12 pazienti).

L'età media alla prescrizione del primo bDMARD era di 7.33 anni. La maggior parte dei pazienti (87%) era in terapia combinata con MTX. Le cause della sospensione del primo bDMARD sono state le seguenti: flare articolare (16 pazienti), flare uveitico (7 pazienti), flare sia articolare che di uveite (1 paziente) ed effetti collaterali (6 pazienti). Tre su 13 pazienti trattati con etanercept come primo bDMARD hanno interrotto il farmaco per la comparsa di uveite.

Adalimumab è risultato il bDMARD di seconda linea più prescritto (43%), seguito da infliximab (23%), abatacept (17%), etanercept (10%) e tocilizumab (7%).

Lo switch più frequente è stato da etanercept ad adalimumab (11 volte). L'età media all'introduzione del bDMARD di seconda linea è risultata di 10.8 ± 5 (3-19) anni, il 63% era in terapia combinata con MTX. Sette pazienti hanno ricevuto un non-TNFi come bDMARD di seconda linea. La tabella 1 mostra il confronto tra alcuni parametri dei gruppi TNFi vs. non-TNFi. Tre pazienti del gruppo non-TNFi hanno interrotto il secondo bDMARD a causa di un flare articolare. Nel gruppo TNFi, 6 pazienti hanno interrotto il secondo bDMARD a causa di flare articolare, 4 per uveite, 1 per flare sia di malattia articolare che uveitica e 2 a causa di eventi avversi.

Conclusioni. La maggior parte dei pazienti nella nostra coorte ha ricevuto un TNFi come secondo bDMARD, adalimumab è risultato essere il più prescritto. Non sono state osservate chiare differenze tra i gruppi non-TNFi e TNFi in termini di raggiungimento della remissione clinica di malattia, tasso di interruzione e durata del secondo bDMARD. In conclusione, riteniamo che siano necessari ulteriori studi al fine di guidare la scelta del secondo bDMARD nei pazienti con AIG.

Tabella 1. Confronto tra i due gruppi non-TNFi e TNFi

	Non-TNFi (n=7)	TNFi (n=23)
Età all'inizio II bDMARDs, anni	10.7 ± 4.9 (5.3-19.4)	10.9 ± 5.2 (0.2-19)
Remissione completa di malattia	4 (57%)	14 (61%)
Interruzione II bDMARDs	3 (43%)	13 (56%)
Durata del II bDMARDs, anni	2.7 ± 3.1 (0.15-8.8)	2.6 ± 2.3 (0.2-9)

IL RUOLO DEI FARMACI BIOLOGICI NELLA TERAPIA DELLA SCLERITE IN ETÀ PEDIATRICA

PO:25:435

Tarsia M.[1], Gaggiano C.[2], Vitale A.[2], Berlengiero V.[2], Ricci F.[3], Sota J.[2], Caggiano V.[2], Gentileschi S.[2], Della Casa F.[4], Guerriero S.[5], Pereira R.M.[6], Ragab G.[7], Lopalco G.[8], Emmi G.[9], Parronchi P.[9], Ruscitti P.[10], Del Giudice E.[11], Paroli M.P.[12], Grosso S.[1], Tosi G.M.[13], Frediani B.[2], Cattalini M.[14], Fabiani C.[13], Cantarini L.[2]

[1]UOC Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; [2]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [3]Unità di Immunologia e Reumatologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Università di Brescia; [4]UOC Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico II", Napoli; [5]Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari; [6]Rheumatology Division, Hospital das Clinicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Brazil; [7]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Internal Medicine Department, Cairo University, Cairo, Egypt; [8]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [9]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [10]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università de L'Aquila, L'Aquila; [11]Dipartimento di Scienze Urologiche e Materno-Infantile, Università di Roma "La Sapienza", Polo Pontino, Roma; [12]Dipartimento degli Organi di Senso, Università di Roma "La Sapienza", Roma; [13]UOC Oculistica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [14]Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili, Brescia

Scopo del Lavoro. La sclerite non infettiva è una patologia rara in età pediatrica. I glucocorticoidi rappresentano ancora la pietra miliare del trattamento della sclerite, nonostante il loro utilizzo sia gravato, soprattutto nel bambino, da importanti effetti collaterali oculari e sistemici. Ad oggi, sono descritti in letteratura solo due pazienti pediatrici affetti da sclerite e trattati con farmaci biologici.

L'obiettivo di questo studio osservazionale prospettico era descrivere l'uso dei farmaci biologici nel trattamento dei pazienti con sclerite non infettiva esordita in età pediatrica.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti arruolati nell'AIDA Registry for Noninfectious Scleritis con esordio di malattia prima dei 18 anni e trattati con farmaci biologici. Sono stati raccolti dati demografici, clinici, oftalmologici e terapeutici all'inizio della terapia biologica, a 3, 6 e 12 mesi di follow-up e all'ultima visita in corso di terapia. Il grado di infiammazione sclerale è stato valutato secondo la classificazione di Sen.

Risultati. Sono stati inclusi 5 pazienti (9 occhi), trattati con adalimumab, infliximab, abatacept e secukinumab. Tutti erano stati trattati in precedenza con glucocorticoidi sistemici, riportando effetti collaterali oculari e sistemici in 3 casi su 5. In tutti i pazienti, la sclerite si era mostrata refrattaria a uno o più immunosoppressori convenzionali. La durata mediana della terapia biologica era 28 (IQR=118) mesi. A 6 mesi dall'inizio della terapia, l'infiammazione sclerale era risolta in tutti gli occhi secondo la classificazione di Sen. A 12 mesi, si osservava un controllo completo dell'attività di malattia in 7/9 occhi (77.8%). Il numero di recidive nei 12 mesi prima e dopo l'inizio della terapia biologica era rispettivamente 17 e 2. La BCVA media era 0.83 (range 0.3-1.0) al baseline e 1.0 per tutti gli occhi dopo 12 mesi. All'ultima visita di follow-up, la terapia con glucocorticoidi era stata sospesa in 4/5 pazienti.

Conclusioni. In conclusione, i farmaci biologici hanno dimostrato di essere efficaci nella sclerite pediatrica, consentendo un notevole effetto risparmiatore di steroidi e preservando la funzione visiva e l'integrità bulbare.

MALATTIA DI CROHN MASCHERATA DA INFEZIONE DA CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

PO:25:436

Sette M.[1], Marino A.[2], Caporali R.F.[1]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatologiche, Milano; UOC di Reumatologia Pediatrica, ASST Gaetano Pini - CTO, Milano

Introduzione. È noto che i pazienti con malattie reumatologiche trattate con DMARDs rischiano di sviluppare infezioni comuni e opportunistiche. Questo rischio dovrebbe spronare i reumatologi a considerare le cause infettive, oltre a quelle infiammatorie, quali responsabili di quadri clinici acuti, come per esempio in un paziente affetto da diarrea.

Caso clinico. Uomo di 24 anni, affetto da AIG oligoarticolare in persistente remissione di malattia con metotrexato (MTX) 20 mg sc settimanali. In anamnesi, madre e fratello affetti da malattia di Crohn. Si ricoverava il paziente per dolore crampiforme periombelicale e diarrea mucosa non sanguinolenta della durata di 1 mese con calo ponderale di 7 kg. Aveva assunto, due mesi prima, cefixima 400 mg/die per 7 giorni per una faringite. Gli esami mostravano un lieve rialzo della PCR (2.1 mg/dL) e una neutrofilia relativa (72%, WBC 4.8x1000/L). Si eseguiva coprocoltura, negativa per Salmonella, Shigella e Campylobacter jejuni, ma positiva per l'antigene e le tossine A e B di Clostridioides difficile. Veniva fatta diagnosi di diarrea da C. difficile acquisita in comunità (CDAD) e iniziato metronidazolo 500 mg tre volte al dì. Dopo 10 giorni, per diarrea persistente, il paziente veniva sottoposto a ecografia delle anse intestinali, la cui parete risultava ispessita, e a colonscopia con esame istologico che diagnosticava malattia di Crohn (MC) con prevalente interessamento della valvola ileocecale. Il paziente veniva quindi inviato a valutazione gastroenterologica con successiva impostazione di terapia con anticorpo monoclonale anti-TNFα.

Discussione. I pazienti affetti da malattie reumatologiche trattate con DMARDs sono più suscettibili a sviluppare infezioni e quindi a un uso frequente di antibiotici. Questo vale sia per i pazienti adulti che per quelli pediatrici affetti da AIG o altri tipi di artrite. Il rischio di infezione opportunistica è più alto in caso di terapia biologica, ma anche il MTX non ne è esente; per di più, il rischio di infezioni come la CDAD aumenta nei pazienti affetti da MC. L'azione dei DMARDs sul sistema immunitario e l'utilizzo di antibiotici sono due importanti fattori di rischio per la CDAD. In più, è nota l'associazione tra malattie reumatologiche e altre condizioni autoimmunit come la MC, così come il rapporto tra artriti e manifestazioni extra-articolari come la MC e viceversa.

Conclusioni. Le malattie infiammatorie croniche intestinali come la MC sono tra le manifestazioni extra-articolari con impegno sistemico più comuni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche. Ciononostante, la presenza concomitante in un singolo individuo di un'artropatia infiammatoria cronica, di una malattia infiammatoria cronica intestinale e di una infezione opportunistica è una situazione inusuale. Come descritto, queste condizioni possono coesistere, sebbene raramente, pertanto i reumatologi dovrebbero allertarsi e considerare cause infettive, infiammatorie e autoimmuni davanti a un paziente affetto da malattia reumatologica che lamenta disturbi gastrointestinali.

PO:26:423 – PO:26:458 SESSIONE POSTER 26

SCLEROSI SISTEMICA (1)

LA CAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE NEI CENTRI REUMATOLOGICI ITALIANI: RISULTATI DI UN'INDAGINE NAZIONALE

PO:26:438

Ingegnoli F.[1], Cornalba M.[2], De Angelis R.[3], Guiducci S.[4], Giuggioli D.[5], Pizzorni C.[6], Riccieri V.[7], Sebastiani M.[5], Sulli A.[6], Cutolo M.[6]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, Reumatologia Clinica; Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST Gaetano Pini-CTO, Reumatologia Clinica, Milano; [3]Università Politecnica delle Marche, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Jesi; [4]Università di Firenze, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Firenze; [5]Azienda Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e chirurgiche, Modena; [6]Università di Genova-IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Dipartimento di Medicina Interna, Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e Divisione di Reumatologia, Genova; [7]Università La Sapienza, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma

Scopo del Lavoro. La capillaroscopia è una tecnica consolidata, non invasiva, con utili applicazioni nella valutazione delle malattie del tessuto connettivo (CTD) (1) e nella diagnosi differenziale del fenomeno di Raynaud (Rp) (2); tuttavia non sono disponibili dati sul suo attuale reale utilizzo in Italia. Questa indagine mira a:

1) ottenere una panoramica sull'impiego della capillaroscopia nella pratica clinica reumatologica in Italia,
2) valutare l'atteggiamento degli esperti sui fattori che ne influenzano l'uso e le potenziali criticità.

Materiali e Metodi. Tra luglio e agosto 2021 è stata proposta un'indagine online, richiedendo al medico più esperto in capillaroscopia di completare il questionario per conto del proprio centro. Le domande riguardavano l'uso di questa tecnica nella pratica clinica e le sue criticità. I dati sono stati riportati con un'analisi descrittiva.

Risultati. Centodue centri, con almeno un rappresentante per ciascuna delle venti Regioni italiane, hanno completato l'indagine (Figura 1). Il 50.9 % dei rispondenti risiede in ospedali non universitari e 71 (69.6%) centri eseguono più di 100 capillaroscopie all'anno. Gli intervistati praticano la capillaroscopia prevalentemente da più di 5 anni (85%) e hanno ottenuto la certificazione di corsi di formazione dedicati nazionali o internazionali (83%); il 43% ha avuto almeno una pubblicazione scientifica su questo argomento. Il videocapillaroscopio con ingrandimento 200X è lo strumento più utilizzato (91%). Nel servizio sanitario nazionale, il tempo di attesa per programmare la capillaroscopia è inferiore a 3 mesi nel 62.7% dei centri. L'indagine ha inoltre identificato le scelte nell'uso della capillaroscopia per la valutazione e la gestione delle CTD. In particolare, nella fase di screening del Rp, viene eseguita ogni 12 (valore medio) mesi nei pazienti con anticorpi antinucleari (ANA) negativi e ogni 6 mesi per quelli con ANA positivi; viene effettuata ogni 12 mesi (valore medio) nell'ambito della stadiazione delle CTD (compresa la sclerosi sistemica). In oltre il 60% dei centri non esiste un programma diagnostico specifico per lo screening del Rp né un collegamento con i medici di base. Il 70% dei centri utilizza la capillaroscopia per seguire l'effetto delle terapie, soprattutto nella sclerosi sistemica.

Conclusioni. Almeno un centro per ogni Regione italiana ha partecipato a questa indagine nazionale, garantendo così una buona copertura geografica. Inoltre, il personale che esegue l'esame ha una formazione e un'esperienza certificate, a sostegno dell'affidabilità dei risultati. Questa ricerca sottolinea come il sistema sanitario nazionale consenta un tempo di attesa accettabile per programmare l'esame (meno di 3 mesi). I reumatologi italiani prescrivono la capillaroscopia come parte della routine clinica nello screening del Rp e del controllo annuale delle CTD. Le criticità rimangono la mancanza di un programma specifico e di un network con i medici di base. Per avere una visione più ampia su questo argomento, la nostra indagine potrebbe essere ulteriormente estesa ad altri Paesi europei.

DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA IN CORSO DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: DESCRIZIONE DI DUE CASI

PO:26:439

Ferrito M.[1], Marelli L.[4], Pontikaki I.[3], Caporali R.[1], Miserocchi E.[2], Chighizola C.B.[5]

[1]Dipartimento di Scienze cliniche e di Comunità, Centro di ricerca per le malattie reumatiche pediatriche e dell'adulto, Università degli Studi di Milano; [2]Dipartimento di Oftalmologia, Istituto Scientifico San Raffaele Scientific Institute, Università Vita-Salute, Milano; [3]Unità di Reumatologia Pediatrica, ASST G. Pini-CTO, Milano; [4]Ospedale San Giuseppe, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Multimedica, Milano; [5]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, UOC Reumatologia Pediatrica, ASST G.Pini-CTO, Milano

Scopo del Lavoro. La sclerosi multipla è una malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, caratterizzata da fasi di remissione e riacutizzazione. È stata descritta un'associazione tra sclerosi multipla e malattie autoimmuni di interesse reumatologico, in particolare artrite reumatoide. Numerosi studi hanno confermato l'associazione tra la terapia con farmaci anti TNF-α e l'insorgenza di sclerosi multipla; l'uso di tali farmaci è controindicato in pazienti con malattie demielinizzanti. Al contrario, scarsa evidenza è disponibile circa l'associazione tra sclerosi multipla ed artrite idiopatica giovanile (AIG), con 3 casi ad oggi descritti in letteratura.

Materiali e Metodi. Descriviamo due casi di pazienti adulte affette da AIG, seguite regolarmente presso l'ambulatorio di reumatologia della transizione del nostro centro, che hanno sviluppato una sclerosi multipla.

Risultati. Una donna di 22 anni, affetta da AIG oligoarticolare persistente dall'età di 18 mesi e uveite anteriore bilaterale esordita circa un anno dopo, è in terapia con metotressato (da 12 anni) e adalimumab (da circa 2 anni). In passato era stata trattata con infliximab, sospeso per reazione avversa. In seguito alla comparsa di sintomatologia vertiginosa, veniva valutata in ambito ORL dove veniva esclusa una eziologia vestibolare. Una RMN encefalo mostrava lesioni iperintense nelle sequenze T2-pesate in sede sottocorticale e periventricolare. Veniva eseguita RMN encefalo e rachide in toto con mezzo di contrasto, con riscontro di lesioni non captanti periventricolari, sopratentoriali e midollari. All'analisi liquorale si rilevavano bande oligoclonali e si poneva diagnosi di sclerosi multipla. Si sospendeva adalimumab e si manteneva metotressato. Si trattava con tre boli di metilprednisolone, Ad una RMN di controllo si documentava progressione della patologia demielinizzante; all'ultimo controllo reumatologico, la sintomatologia articolare appariva in ottimo controllo ma si registrava una recidiva dell'uveite, trattata con desametasone topico.

Una donna di 21 anni è affetta da AIG oligoarticolare estesa ANA+ dall'età di 18 mesi ed uveite anteriore bilaterale dall'età di 3 anni. Dall'età di 9 anni veniva trattata per 4 anni con adalimumab e metotressato, poi sostituito con leflunomide. Dopo ulteriori 4 anni, per scarso controllo di malattia, veniva sostituito adalimumab con infliximab, sospeso dopo circa un anno per scarsa risposta. Veniva introdotto abatacept, con buona risposta clinica; la terapia biologica veniva sospesa dopo 3 anni alla positività del test di gravidanza. La paziente interrompeva volontariamente la gravidanza; dopo sei mesi presentava parestesie degli arti superiori e retroauricolari monolaterali. La RMN encefalo con mezzo di contrasto rilevava lesioni demielinizzanti non captanti in sede sopratentoriale e sottotentoriale. Veniva posta diagnosi di sclerosi multipla e somministrati tre boli di metilprednisolone.

Conclusioni. La nostra esperienza clinica suggerisce la necessità di prestare attenzione alla comparsa di sintomi suggestivi di patologia demielinizzante anche in pazienti affetti da AIG, soprattutto in caso di terapia con anti TNF-α.

TARGET-CONTROLLED INFUSION (TCI) CON PROPOFOL E REMIFENTANIL PER LE PROCEDURE DI SEDAZIONE ED ANALGESIA (PSA) IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA DURANTE LE PROCEDURE DI INNESTO DI GRASSO AUTOLOGO

PO:26:440

Feminò R.[2], Spinella A.[1], Rai A.[1], De Pinto M.[1], Goatelli F.[1], Lumetti F.[1], Carratta A.[2], Starnoni M.[3], Bertellini E.[2], De Santis G.[3], Salvarani C.[1], Giuggioli D.[1]

[1]Scleroderma Unit, UO Reumatologia, Policlinico universitario di Modena; [2]Department of Anesthesia and Intensive Care, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, Modena; [3]Division of Plastic Surgery, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, Modena

Scopo del Lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da alterazioni vascolari e fibrosi. In pazienti con SSc può essere difficoltoso eseguire un'anestesia generale o una sedazione per via di comorbidità severe, difficile gestione delle vie aeree e degli accessi venosi periferici. L'impianto di innesti di grasso autologo a livello orale o digitale possono migliorare gli aspetti estetico-funzionali nella SSc, ma è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata sedazione. L'infusione mirata con propofol (ipnotico) e remifentanil (oppioide) è una tecnica di anestesia ben consolidata e potrebbe essere la migliore strategia di sedazione e analgesia procedurale per tollerare questi interventi. Lo scopo del lavoro è quello di sviluppare un nuovo protocollo di sedazione procedurale e analgesia (PSA) al fine di ottenere una sedazione, da moderata a profonda, in ambiente di Day Surgery, insieme ad un'analgesia completa, un'amnesia e una dimissione sicura nei pazienti con SSc sottoposti a procedure di innesto di grasso autologo.

Materiali e Metodi. 18 pazienti con SSc, in cura presso la Scleroderma Unit del Policlinico Universitario di Modena, sono stati reclutati per sottoporsi a procedure di innesto di grasso autologo in sede orale e/o digitale tra Giugno e Dicembre 2021. Un esperto anestesista del team ha valutato un corretto programma di procedura anestesiologia tramite Targeted-Controlled Infusion (TCI). I pazienti sono stati mantenuti in respirazione spontanea e ossigeno supplementare (4lt/min) tramite cannula rinofaringea. L'uso di pompe TCI per la somministrazione di propofol e remifentanil ha consentito ad anestesisti esperti di controllare e regolare il livello di sedazione e analgesia. Il Bispectral Index (BIS) è stato utilizzato per monitorare il livello di sedazione a partire da 60-80, adattando poi l'infusione in base alle esigenze chirurgiche. Il TCI è stato interrotto alla fine dell'intervento chirurgico. I parametri vitali sono stati registrati ogni 5 minuti con monitoraggio continuo delle potenziali complicanze (ipotensione, ipossia). Per l'analgesia post-operatoria sono stati somministrati Paracetamolo 1 g e ketorolac 15 mg. Prima della dimissione è stato sottoposto ai pazienti anche un questionario semplificato di soddisfazione basato sul LPPSq.

Risultati. Riuscita dell'intervento in tutti i soggetti senza necessità di ricovero dopo la procedura. Tra gli effetti avversi: desaturazione del sangue periferico (SpO2<90%) in 4 pazienti, risolta sostituendo la cannula nasale, un paziente con ipotensione transitoria, risoltasi senza bisogno di vasoattivi, 2 pazienti con dolore e nausea transitori, un paziente con prurito e un paziente con difficoltà soggettiva nel respiro/eloquio per alcuni minuti dopo l'intervento, con risoluzione spontanea.

Conclusioni. Il TCI di propofol e remifentanil potrebbe essere utilizzato con successo nel corso di interventi chirurgici per pazienti con SSc per garantire la sedazione procedurale e l'analgesia in presenza di un anestesista esperto. Sono necessari ulteriori dati per valutare l'incidenza di possibili complicanze maggiori e la soddisfazione dei pazienti.

PLATELET-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES GUIDE NEUTROPHIL ACTIVATION AND LUNG FIBROSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

PO:26:441

Maugeri N., Ramirez G.A., Monno A., Franchini S., Rovere-Querini P., Bianchi M., Manfredi A.
IRCCS San Raffaele and Vita Salute San Raffaele University, Milano

Rationale and Aim. Platelet extracellular vesicles (Plt-EVs) expressing the damage-associated molecular pattern prototypic signal, high mobility group box 1 (HMGB1), accumulate in the blood of patients with systemic sclerosis (SSc) and promote autoimmunity, fibrosis and vascular inflammation (1, 2). A poorly understood defect in critical players in sprouting angiogenesis, including angiopoietins and the angiopoietin receptor, Tie2 is an hallmark of SSc. We investigated whether Plt-EVs presenting HMGB1 to leukocytes could cause Tie2 deregulated expression and action.

Methods and Results. Normal neutrophils respond to angiopoietin 1 and other stimuli by undergoing activation and upregulating the Tie2 expression in vitro. Most neutrophils in SSc blood expressed Tie2 (84.7±2.4% vs 8.3±1.1% in healthy volunteers of the same sex and age; $p < 0.0001$) regardless of the extent of systemic inflammation, as assessed by flow cytometry and confirmed by immunogold at electron microscopy. We reasoned that HMGB1 could be a putative candidate signal supporting neutrophils Tie2 overexpression, as it plays a critical role in neutrophil activation and is present as an EV-associated bioactive molecule in the blood of SSc patients. Our data support such a role of HMGB1, as HMGB1 and HMGB1+ -Plt-EV purified from the plasma of patients with SSc-induced up-regulation of Tie2. The event was abrogated by the HMGB1 antagonists, Box A, and by low molecular weight heparin (LMWH). an HMGB1 binding and blocking agent. Furthermore, 18 hours after intravenous infusion of EV purified from the plasma of SSc patients (but not from the plasma of healthy donors) in immunodeficient NSG mice the fraction of Tie2-expressing neutrophils in the blood increased dramatically. BoxA and LMWH prevented the neutrophil Tie2 upregulation (>85 and 95% respectively). Histological analysis revealed fibrosis associated with massive infiltration of the lung by Tie2+ neutrophils. Neutrophil ablation by liposome-encapsulated clodronate prevented SSc Plt-EV-induced lung fibrosis, thus causally linking neutrophil activation, Tie2 neutrophil-expressing pulmonary infiltration and tissue fibrosis.

Conclusions. The bioactivity of platelet-derived SSc involves a cascade of events eventually leading to vasculopathy and tissue fibrosis, with a pathway involving HMGB1 recognition and Tie2 upregulation playing a crucial role.

REFERENCES

1. Manfredi AA, et al, Arthritis Rheumatol. 2022. 10.1002/art.41926.
2. Maugeri N, et al. Sci Transl Med. 2018; 10. 10.1126/scitranslmed.aao3089.

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA SCLEROSI SISTEMICA SULLA SALUTE DELLA DONNA TRAMITE CREAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DI UN QUESTIONARIO AD-HOC: RISULTATI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:26:442

Lazzaroni M.G.[1], Pedretti E.[1], Moschetti L.[1], Cucchi F.[1], Lojacono A.[2], Zatti S.[3], Ramazzotto F.[3], Zanardini C.[3], Tincani A.[1], Franceschini F.[1], Airò P.[1], Andreoli L.[1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica; ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia; [2]Ginecologia e Ostetrici, ASST Garda - Ospedale di Desenzano del Garda, Desenzano del Garda (BS); [3]Ginecologia e Ostetricia; ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Scopo del Lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia a prevalenza femminile con un impatto significativo sulla qualità di vita. Obiettivo dello studio è la creazione e la somministrazione di un questionario specificamente dedicato a pazienti con SSc per esplorare diverse tematiche della salute femminile.

Materiali e Metodi. Il questionario creato ad hoc in collaborazione con Ginecologi-Ostetrici (70 domande, 5 sezioni) è stato somministrato consecutivamente a donne con SSc (criteri 2013 ACR/EULAR) regolarmente afferenti presso il nostro Centro. In aggiunta è stato somministrato il questionario Female Sexual Function Index (FSFI). I dati clinici sono stati ricavati dall'analisi retrospettiva delle cartelle.

Risultati. Il questionario è stato proposto a 114 pazienti; tra le 100 che hanno accettato di compilarlo (età mediana 59 43-67 anni, durata malattia mediana 11 6-17 anni; 75% interessamento cutaneo limitato; 43% anti-centromero+), 48 avevano ricevuto la diagnosi in età fertile (<45 anni).

Il 40% ha dichiarato di non eseguire regolari controlli ginecologici; rispetto a quelle che li eseguivano, queste pazienti presentavano età più avanzata alla diagnosi e alla compilazione del questionario (Tab. I), un livello inferiore di educazione scolastica (p:0.02) ed erano più spesso in menopausa (p:0.01). Clinicamente, erano caratterizzate da una malattia più severa corrispondente ad una maggiore richiesta di terapie sistemiche (Tab. I).

Nel 59% delle pazienti si è rilevato un impatto negativo della SSc sulla sfera sessuale, determinato soprattutto da secchezza vaginale (67%), ulcere digitali (37%), disturbi gastrointestinali (37%) e dispnea (20%). Tra le 39 pazienti che hanno compilato FSFI, il 67% aveva uno score indicativo di disfunzione sessuale (Tab. I).

Tra le 48 donne con diagnosi in età fertile: 73% non aveva mai discusso di metodi contraccettivi con lo specialista di riferimento; 54% aveva desiderato una gravidanza dopo la diagnosi, ma il 34% non ha realizzato il proprio piano familiare (Tab. I). Inoltre, la metà ha dichiarato di non sapere se fosse possibile per una paziente con SSc avere un peggioramento di malattia o assumere farmaci sicuri in gravidanza e avere figli anch'essi con la SSc.

Dopo l'esordio di SSc, 22 donne hanno dichiarato 43 gravidanze, esitate in 33 nati vivi. Rispetto alle gravidanze prima dell'esordio di SSc, è stata riportata una maggior frequenza di taglio cesareo (p:0.01) e un peso minore del neonato alla nascita (p:0.01). Il 77% delle pazienti ha dichiarato miglioramento/stazionarietà di SSc in corso di gravidanza.

Conclusioni. Il questionario creato ad hoc ha evidenziato gli aspetti della salute femminile più influenzati dalla SSc e le esigenze insoddisfatte delle pazienti, che dovranno essere oggetto di interventi futuri mirati a implementare l'informazione e la conoscenza delle pazienti, per migliorarne la qualità di vita. L'analisi delle caratteristiche cliniche ha confermato come una maggiore severità di malattia determini un maggiore impatto sulla qualità di vita delle pazienti.

Gli Autori desiderano ringraziare GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) per il supporto a questo progetto.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche delle pazienti alla compilazione del questionario.	Controlli ginecologici NON regolari n=38/94	Pianificazione familiare NON soddisfatta n=9/25	Disfunzione sessuale (FSFI ≤26.55) n=26/39
Età all'esordio, anni	**52.0 (44.0-63.0)***	27.0 (23.0-32.0)	42.0 (28.0-52.0)
Età al questionario, anni	**67.0 (57.8-70.3)***	41.0 (37.0-57.0)	**57.0 (43.0-67.0)***
Durata di malattia al questionario, anni	11.0 (6.0-17.0)	11.0 (10.0-25.0)	13.0 (7.0-17.0)
Anti-topoisomerasi 1+	16/38 (41.1)	3/9 (33.3)	6/26 (23.1)
Subset cutaneo diffuso	10/38 (26.3)	4/9 (44.4)	4/26 (15.4)
Storia di ulcere digitali	**31/37 (83.8)***	**8/9 (88.9)^**	**18/25 (72.0)***
Xeroftalmia/xerostomia	11/38 (28.9)	2/9 (22.2)	7/26 (26.9)
Interessamento gastrointestinale	**22/38 (57.9)***	3/9 (33.3)	9/26 (34.6)
Coinvolgimento cardiaco	16/38 (42.1)	3/9 (33.3)	10/26 (38.5)
Interstiziopatia polmonare	19/38 (50.0)	4/9 (44.4)	1/26 (3.8)
Numero terapie per SSc	**4.0 (3.0-5.0)***	**4.0 (2.0-6.0)^**	**4.0 (3.0-5.0)***
Analoghi prostacicline	**26/38 (68.4)***	5/9 /55.5)	**12/26 (46.2)***
Immunosoppressori	**23/38 (60.5)***	6/9 (66.6)	**20/26 (76.9)***

Le variabili continue sono presentate come mediana (IQR) e confrontate con test Mann-Whitney; le variabili categoriche sono presentate come numero/numero di dati totali disponibili (%) e confrontate con test Chi quadrato o esatto di Fisher. *p<0.05, confronto con pazienti che effettuavano controlli ginecologici regolari; ^p<0.05, confronto con pazienti che hanno soddisfatto il proprio desiderio di pianificazione familiare dopo la diagnosi di SSc; *p<0.05, confronto con pazienti con FSFI >26.55.

OSSERVAZIONI CAPILLAROSCOPICHE NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI DEL TESSUTO CONNETTIVO: RISULTATI SU 25 ANNI DI ESPERIENZA

PO:26:443

Sammorì S., Pizzorni C., Hysa E., Gotelli E., Pogna A., Cere A., Schenone C., Gerli V., Paolino S., Sulli A., Cutolo M.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Polyclinic San Martino Genova

Introduzione. La videocapillaroscopia periungueale (VCP) permette di osservare differenti pattern microvascolari nelle patologie autoimmuni del tessuto connettivo (CTD).
Obiettivo. Valutare retrospettivamente la prevalenza di alterazioni morfologiche del microcircolo in un'ampia coorte di pazienti affetti da fenomeno di Raynaud secondario a CTD al basale, indipendentemente dalla terapia in atto.
Metodi. Sono stati valutati 1181 pazienti affetti da CTD (1065 donne, età media 54.1±16.2, durata media di malattia 4.5 anni±7) afferenti alla nostra Unità Operativa dal 1997 al 2022. Le CTD incluse, classificate con i criteri disponibili al momento dell'esame, sono state: sclerosi sistemica (SSc), connettivite indifferenziata (UCTD), connettivite mista (MCTD), dermatomiosite (DM), lupus eritematoso sistemico (SLE), sindrome di Sjogren (SS) e sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria (aPS).
Sono stati raccolti i parametri capillaroscopici ed effettuata, secondo l'algoritmo Fast Track, la distinzione tra scleroderma-pattern (alterazioni VCP specifiche) e non-scleroderma pattern (alterazioni VCP non specifiche) (1).
Le alterazioni capillaroscopiche specifiche osservabili nei pazienti con SSc (early, active, late patterns) sono state ricercate nelle altre CTD non-SSc, comprendendo lo scleroderma-like pattern (2). L'analisi statistica è stata eseguita con DATAtab®.
Risultati. I capillari giganti, le dilatazioni capillari e le microemorragie sono stati riscontrati in maniera significativamente più frequente nella SSc e nella DM rispetto alle altre CTD (rispettivamente nel 73%, 99% e nel 70% dei pazienti SSc e nel 73%, 96% e 70% nei pazienti con DM) (Tab. I). Le alterazioni capillari specifiche, quali le ramificazioni (espressione di angiogenesi), risultavano significativamente più frequenti nella SSc, MCTD e APS rispetto alle altre CTD (rispettivamente nel 48%, 41% e 36% dei casi).
Inoltre, capillari giganti e ramificazioni sono stati riscontrati anche nei pazienti affetti da MCTD (rispettivamente nel 61% e nel 41%). Nei pazienti APS si è osservata la maggiore prevalenza di microemorragie (50%) rispetto a tutte le CTD esaminate, ad esclusione di SSc e DM (presenti in entrambe nel 70% dei casi).
La densità capillare media (n capillari/mm lineare) risultava più bassa, in maniera statisticamente significativa, nei pazienti con SSc, DM e MCTD (rispettivamente 7.04 ± 0.18, 6.5±0.75, 7.7±0.48) rispetto alle altre CTD.
Lo scleroderma-pattern di tipo early, active e late è stato rilevato nel 34%, 38% e 16% dei pazienti SSc mentre lo scleroderma-like pattern si è osservato in maniera statisticamente più frequente nella DM (63 %) e nella MCTD (37%).
Conclusioni. I nostri dati confermano che sia la SSc e sia la DM mostrano una microangiopatia con maggiore prevalenza di alterazioni severe e diagnosticamente specifiche rispetto alle altre CTD.
Inoltre, le alterazioni microvascolari riscontrate anche nelle altre CTD sembrano ulteriormente indicare come il danno endoteliale ricopra un ruolo chiave nella fisiopatologia, meritevole di valutazione capillaroscopica.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith V, et al. Autoimmun Rev. 2019.
2. Cutolo M, et al. Nature Rev Rheumatol. 2021.

Caratteristiche	SSc N = 601	DM N = 30	MCTD N = 70	UCTD N = 315	APS N = 22	LES N = 108	SS N = 35
Densità capillare	7.04 (1-12)	6.5 (4-10) DM vs SSc **p = 0.11**	7.7 (3-11) MCTD vs SSc **p = 0.04**	9.17 (3-13) UCTD vs SSc **p < 0.001**	9.5 (7-12) APS vs SSc, **p < 0.001**	9.6 (4-12) LES vs SSc, **p < 0.00001**	9.5 (6-12) SS vs SSc, **p < 0.00001**
Capillari giganti	442 (73%)	22 (73%) DM vs SSc **p = 0.97**	43 (61 %) MCTD vs SSc **p = 0.03**	70 (22%) UCTD vs SSc **p < 0.00001**	2 (9 %) APS vs SSc **p < 0.00001**	16 (15 %) LES vs SSc **p < 0.00001**	5 (14 %) SS vs SSc **p < 0.00001**
Dilatazioni	597 (99%)	29 (96%) DM vs SSc **p = 0.1**	63 (90%) MCTDvs SSc **p < 0.0001**	288 (91%) UCTD vs SSc **p < 0.001**	19 (86 %) APS vs SSc **p = 0.00004**	89 (82%) LES vs SSc **p < 0.00001**	24 (69%) SS vs SSc **p < 0.00001**
Micro emorragie	424 (70%)	21 (70%) DM vs SSc **p = 0.61**	32 (46%) MCTD vs SSc **p < 0.0001**	129 (41%) UCTD vs SSc **p < 0.0001**	11 (50%) APS vs SSc **p = 0.004**	5 (5%) LES vs SSc **p < 0.001**	2 (6%) SS vs SSc **p < 0.00001**
Alterazioni morfologiche	290 (48%)	13 (12%) DM vs SSc **p < 0.00001**	29 (41 %) MCTD vs SSc **p = 0.28**	84 (27%) UCTD vs SSc **p < 0.00001**	8 (36 %) APS vs SSc **p = 0.27**	13 (12%) LES vs SSc **p < 0.00001**	7 (20%) SS vs SSc **p < 0.00001**
Pattern VCP	NL: 17 (2%)	NL: 0 (0%) DM vs SSc **p = 1**	NL: 2 (3%) MCTD vs SSc **p = 0.45**	NL: 16 (5%) UCTD vs SSc **p = 0.09**	NL: 4 (18%) APS vs SSc **p = 0.05**	NL: 15 (14%) LES vs SSc **p < 0.00001**	NL: 12 (34.2%) SS vs SSc **p < 0.00001**
SSc patterns: Early: 201 (34%)	NSA:44 (7%)	NSA: 11 (37%) DM vs SSc **p < 0.00001**	NSA: 42 (60 %) MCTD vs SSc **p < 0.00001**	NSA: 252 (80 %) UCTD vs SSc **p < 0.00001**	NSA: 16 (73%) APS vs SSc **p < 0.00001**	NSA: 91 (84%) LES vs SSc **p < 0.00001**	NSA: 21 (60%) SS vs SSc **p < 0.00001**
Active: 227(38%)	Scleroderma-like:15 (3%)	Scleroderma-like: 19 (63%) DM vs SSc **p < 0.00001**	Scleroderma-like: 26 (37%) MCTD vs SSc **p < 0.00001**	Scleroderma-like: 47 (15%) UCTD vs SSc **p < 0.00001**	Scleroderma-like: 2 (9%) APS vs SSc **p = 0.11**	Scleroderma-like: 2 (2%) LES vs SSc **p = 0.95**	Scleroderma-like: 2 (5.7%) SS vs SSc **p = 0.23**
Late: 97 (16%)							

Tabella 1. Alterazioni capillaroscopiche nelle CTD al basale: normale (NL), alterazioni non specifiche (NSA)

L'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: RUOLO DELLE ALTERAZIONI ECOGRAFICHE POLMONARI E VALUTAZIONE TRAMITE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA QUANTITATIVA

PO:26:445

Mohammad Reza Beigi D.[1], Pellegrino G.[1], Loconte M.[1], Paone G.[2], Bisconti I.[1], Di Ciommo F.R.[1], Cadar M.[1], Stefanantoni K.[1], Conti F.[1], Riccieri V.[1]

[1]*Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;*
[2]*Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Sapienza Università di Roma*

L'ecografia polmonare (EP) è una metodica in corso di standardizzazione che ha dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica nell'identificazione dell'interstiziopatia polmonare (ILD) nei pazienti con sclerosi sistemica (ScS), tramite i due reperti caratteristici, le linee B e le alterazioni della linea pleurica (LP).

Scopo del Lavoro. Valutare il ruolo delle linee B e delle alterazioni della LP nell'identificazione di ILD nei pazienti con ScS utilizzando la tomografia ad alta risoluzione del torace quantitativa (qHRCT).

Materiali e Metodi. Durante il periodo marzo 2021 - marzo 2022, 26 pazienti affetti da ScS secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 sono stati sottoposti a EP da due operatori certificati in cieco, con tecnica di studio di 14 spazi intercostali (SI) proposta da Gutierrez e utilizzando una sonda lineare (3-13 MHz). La presenza di linee B e di alterazioni della LP è stata valutata in maniera quantitativa, applicando il cut-off di ≥10 linee B totali per la presenza di ILD proposto da Tardella e il soddisfacimento dei criteri di valutazione della LP recentemente introdotti da Fairchild. L'analisi qualitativa è stata

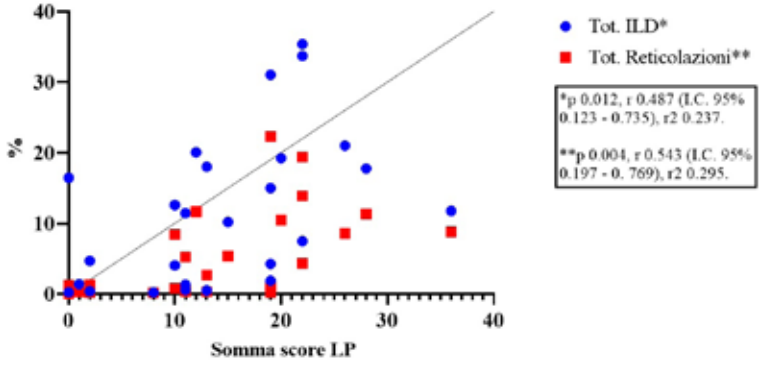
Tabella 1. Criteri di Fairchild per la valutazione della linea pleurica.

Le aree polmonari sono considerate positive se sono soddisfatti sia il criterio I che il criterio II.
Una o più aree polmonari positive indicano uno screening positivo per la malattia polmonare interstiziale.
I. Le lesioni devono essere caratterizzate da:
A) discontinuità o cavitazioni nella superficie pleurica lineare (centri ipoecogeni e margini iperecogeni)
B) un aspetto iperecoico e granulare.
II. Le lesioni devono presentare tutte e tre (3) le seguenti condizioni:
A) essere identificate come 1 o più lesioni distinte di larghezza > 2 mm OPPURE come lesioni confluenti che coinvolgono l'intera superficie pleurica
B) dimostrare uno pseudo-ispessimento: qualsiasi grado di aumento della trasmissione iperecogena in profondità alle lesioni rispetto alla pleura normale
C) seguire e persistere con i movimenti polmonari

Tabella 2. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo e accuratezza della EP rispetto alla presenza di ILD≥10% evidenziata tramite qHRCT. IC: Intervallo di Confidenza al 95%.

	SE (IC)	SP (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	Accuratezza (IC)
Presenza dei criteri di Fairchild per la valutazione della linea pleurica	1 (0.85 – 1)	0.89 (0.52 – 0.99)	0.94 (0.73 – 0.99)	1	0.96 (0.8 – 0.99)
Numero di linee B totali ≥10	0.88 (0.64 – 0.98)	0.56 (0.21 – 0.86)	0.79 (0.64 – 0.88)	0.71 (0.37 – 0.91)	0.77 (0.56 – 0.91)

Immagine 1. Correlazione lineare della somma dei punteggi di alterazione della LP con la % di ILD e di reticolazioni alla qHRCT. LP: Linea Pleurica; ILD: Interstiziopatia Polmonare. qHRCT: Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione Quantitativa.



eseguita sommando rispettivamente il numero totale di linee B e i valori dello score semiquantitativo (0-2) di alterazione della LP proposto da Sperandeo per ciascuno SI. Le immagini delle HRCT effettuate in un intervallo di ±6 mesi sono state raccolte e analizzate tramite il software di intelligenza artificiale Lung Texture Analysis (LTA) di Imbio®. Infine, sono stati esaminati i dati delle prove di funzionalità respiratoria (PFR) con misurazione della DLCO.

Risultati. Il grado di concordanza tra i due operatori è risultato del 92.3% per i criteri di Fairchild (k=0.83) e dell'88.5% (k=0.69) per il cut-off di ≥10 linee B. I criteri di Fairchild hanno mostrato un'accuratezza diagnostica superiore rispetto al cut-off delle linee B nell'identificazione di ILD evidenziata alla qHRCT, con sensibilità e valore predittivo negativo del 100%. La somma degli score della LP, ma non il numero di linee B totali, è risultata correlare positivamente con la % di ILD (p=0.01) e con la % di reticolazioni (p=0.01) alla qHRCT. La % di honeycombing è risultata associata alla presenza dei criteri di Fairchild (p=0.01). È emersa una correlazione positiva della % di ILD delle basi polmonari con la somma degli score della LP (p=0.04), ma non con il numero di linee B della stessa sede. Sia il numero totale di linee B sia la somma dei punteggi della LP hanno mostrato una correlazione negativa con i valori % di capacità vitale forzata (FVC), capacità polmonare totale (TLC) e DLCO alle PFR (p<0.05).

Conclusioni. Dal nostro studio emerge come i criteri di valutazione della LP proposti da Fairchild presentino una maggiore accuratezza diagnostica versus il cut-off di ≥10 linee B per l'identificazione di ILD evidenziata alla qHRCT. Le alterazioni della LP, ma non il numero di linee B, sembrerebbero inoltre correlare con la % di ILD e di reticolazioni, in particolare alle basi polmonari. I nostri risultati sottolineano l'importanza della LP all'EP e il possibile ruolo di tale parametro nella standardizzazione di tale metodica.

COINVOLGIMENTO CARDIACO PRIMARIO ASSOCIATO A SCLEROSI SISTEMICA: CONSENSUS GUIDANCE DI WSF/HFA SU SCREENING, DIAGNOSI E FOLLOW-UP.

PO:26:446

Bruni C.[1], Buch M.[2], Djokovic A.[3], De Luca G.[4], Dumitru R.B.[5], Giollo A.[6], Galetti I.[7], Steelandt A.[8], Bratis K.[9], Suliman Y.A.[10], Milinkovic I.[3], Baritussio A.[11], Hasan G.[12], Xintarakou A.[13], Isomura Y.[14], Markousis-Mavrogenis G.[15], Mavrogeni S.[16], Gargani L.[17], Caforio A.[11], Tschöpe C.[18], Ristic A.[3], Plein S.[19], Behr E.[20], Allanore Y.[8], Kuwana M.[14], Denton C.[21], Furst D.[22], Khanna D.[23], Krieg T.[24], Marcolongo R.[11], Pepe A.[25], Distler O.[26], Sfikakis P.[27], Seferovic P.[2], Matucci-Cerinic M.[1]

[1]Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, Universit of Florence AOUC, Firenze, [2]Centre for Musculoskeletal Research, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine & Health, University of Manchester, United Kingdom; [3]Department of Cardiology, University Clinical Hospital Center Bezanijska kosa & University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia; [4]IRCSS San Raffaele Hospital, Unit of Immunology, Rheumatology Allergology and Rare diseases, Milano; [5]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom; [6]Rheumatology Division, Department of Medicine, University of Padova; [7]Federation of European Scleroderma Associations (FESCA), ì Belgium, Brussels; [8]Rheumatology Department, Paris University, Cochin Hospital, Paris, France, [9]Manchester Heart Centre, Manchester University NHS Foundation Trust & University of Manchester, Division of Cardiovascular Sciences, Manchested, United Kingdom; [10]Assuit University Hospital, Department of Rheumatology and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Assuit University Hospital, Assuit, Egypt; [11]Cardiology and Cardioimmunology outpatient Clinic, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padua; [12]Rutgers Robert Wood Johnson Medical Centre, Department of Medicine, New Brunwick, United States of America: [13]Mitera General Hospital-Hygeia Group, Athens, Greece; [14]Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Department of Allergy and Rheumatology, Tokyo, Japan; [15]Onassis Cardiac Surgery Centre, Athens, Greece; [16]Onassis Cardiac Surgery Centre and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, [17]Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, University of Pisa, Pisa; [18]Charité University Medicine Berlin, Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany; [19]Biomedical Imaging Science Department, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, United Kingdom; [20]Cardiovascular Clinical Academic Group, Institute of Molecular and Clinical Sciences, St. George's University of London, London, United Kingdom, [21]Royal Free Hospital, Dept. Rheumatology, London, United Kingdom; [22]University of California in Los Angeles, Los Angeles, United States of America; [23]University of Michigan Scleroderma Program, Division of Rheumatology Department of Internal Medicine, Ann Arbor, United States of America; [24]Translational Matrix Biology and Department of Dermatology, University of Cologne, Cologne, Germany; [25]Institute of Radiology, Department of Medicine, University of Padova, Padova; [26]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland; [27]First Department of Propaedeutic and Internal Medicine and Joint Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Scopo del Lavoro. La definizione di coinvolgimento cardiaco primario da sclerosi sistemica (SSc-pHI) è stata recentemente proposta e parzialmente validate (Bruni C, et al. J Scleroderma Relat Disord, 2022; 7(1): 24-32). Scopo del lavoro attuale è stabilire una "consensus guidance" per lo screenare, diagnosticare e seguire i pazienti con SSc-pHI.

Materiali e Metodi. Una revisione sistematica della letteratura è stata condotta (PubMed, Web of Science, Embase) per indaga-

	Overarching Principles	mean agreement (ok if ≥7)	% voters below 7 (ok if ≤30)
OP1	These recommendations refer to the definition of systemic sclerosis-related primary heart involvement (SSc-pHI, reference Bruni C, Buch MH et al this).	8.42	17%
OP2	SSc-pHI should be considered particularly in the early stages of the disease, but it may also be present and develop throughout the disease course of a patient with SSc.	9.38	8%
OP3	The patient should be counselled about the symptoms and consequences of SSc-pHI to raise their awareness and to ensure the importance of reporting symptoms to the physician.	9.71	7%
OP4	Where suspicion for SSc-pHI exists, acute and chronic coronary syndromes should be considered and managed in line with current guidelines.	9.21	0%
OP5	The differential diagnosis and management of SSc-pHI should be undertaken by a multi-disciplinary team that comprises cardiologist(s) (with necessary subspecialist expertise as indicated) and rheumatologists with SSc expertise.	9.00	7%
OP6	Screening refers to the assessment of asymptomatic patients with no known SSc-pHI, who can be further stratified into those who are considered 'at higher risk' and those who should be considered 'at lower risk' of developing heart involvement.	8.43	14%
OP7	Diagnosis refers to the assessment of patients presenting with symptoms and/or signs and/or investigations compatible with possible SSc-pHI.	8.47	13%

	Consensus Guidance statements	mean agreement (ok if ≥7)	% voters below 7 (ok if ≤30%)
CG1	The diagnostic workup of SSc-pHI should comprise an integration of history (cardiac red flag symptoms), physical examination and laboratory/imaging/ECG results and should be tailored to the individual.	9.86	0%
CG2	Physicians should counsel patients and caregivers in lay person language, providing detailed information on SSc-pHI, its symptoms and signs, diagnostic and monitoring procedures. The information should highlight the importance of reporting symptoms to the multidisciplinary team.	9.86	0%
CG3	Screening for SSc-pHI should be performed in every patient at time of SSc diagnosis. Follow-up evaluations should be considered.	8.80	7%
CG4	Asymptomatic SSc patients with no history of heart involvement should have a core annual assessment, which may coincide with annual pulmonary arterial hypertension (PAH) surveillance. Core assessment would comprise ECG, standard Transthoracic Echocardiography and serum cardiac biomarkers such as hs-Troponin, NT-pro-BNP or BNP.	9.33	0%
CG5	Screening with Cardiac Magnetic Resonance (CMR) may be considered in asymptomatic patients with no history of heart involvement and on a case-by-case basis.	8.21	21%
CG6	Symptoms suggestive of SSc-pHI should trigger specific assessment. This includes initial core evaluation with ECG, standard Transthoracic Echocardiography and serum cardiac biomarkers such as hs-Troponin, NT-pro-BNP or BNP.	9.93	0%
CG7	CMR should be included as part of the diagnostic work up where suspicion for SSc-pHI remains following positive findings from the initial core evaluation.	9.23	0%
CG8	Where SSc-pHI is confirmed, Holter monitoring is recommended as the first-line assessment to evaluate for the arrhythmia burden and Echocardiography for the evaluation of the cardiac chambers and function. Other tests may be considered in consultation with appropriate cardiology expertise.	8.50	0%
CG9	In patients with confirmed SSc-pHI or clinically suspected myocarditis, with or without myocardial abnormalities on CMR, endomyocardial biopsy may be indicated in line with ESC guidelines and position statements, after exclusion of coronary artery disease.	8.67	17%
CG10	Management of confirmed SSc-pHI (including frequency of monitoring and nature of testing) should be tailored to the individual patient's clinical scenario, discussed, and agreed by the multi-disciplinary team.	9.31	0%

re quali strumenti e misure siano attuate per valutare il coinvolgimento cardiaco e la sua funzione in SSc. Sono stati individuati articoli pubblicati fino al 31/12/2019 e valutati secondo criteri di inclusione (lingua inglese, pazienti, adulti, coinvolgimento cardiaco come outcome) ed esclusione (studi preclinici, coinvolgimenti cardiaco secondario i.e., da ipertensione polmonare, revisioni della letteratura, casistiche con <10 pazienti).
I dati estratti sono stati categorizzati in domini di affinità tematica (elettrocardiografia, ecocardiografia, risonanza magnetica cardiaca, laboratorio, altri). Sedici esperti (8 reumatologi, 7 cardiologi, 1 cardio-immunologo) e un rappresentante dei pazienti hanno discusso i dati ed aggiunto la loro opinione, includendo la selezione, l'obiettivo e la tempistica dell'esecuzione dei test durante il decorso della malattia. Questo ha portato alla formulazione di principi cardine e indicazioni, i quali sono stati revisionati e votati in termini di accordo (crescente da 1 a 10). Un accordo medio >7/10 per >70% dei votanti è stato considerato come consenso.
Risultati. Delle 2650 pubblicazioni identificate, 168 rispettavano i criteri di eligibilità. I dati dei dominii sopracitati sono stati estratti e discussi durante tre meeting, ognuno focalizzato su uno specifico tema, generando 7 principi cardine e 10 indicazioni, che sono stati revisionati e votati (Figura 1). I guidance statements sottolineano l'importanza del counselling del paziente, della diagnosi differenziale e della gestione multidisciplinare, così come di definire approcci di screening e di diagnosi. La valutazione globale del paziente dovrebbe integrare la storia (compresi sintomi di allarme) e l'esame obiettivo, integrando una valutazione iniziale con ECG standard, ecocardiogramma transtoracico e marcatori sierici standard (hs-Troponin, NT-pro-BNP). Ulteriori indagini, come la risonanza magnetica cardiaca e la biopsia endomiocardica, dovrebbero invece essere adattate al singolo caso e decise tramite la gestione multidisciplinare. L'agreement globale delle indicazioni prodotte è stato di 9.1/10, con mediamente 93% degli esperti che ha votato Sopra 7/10.
Conclusioni. L'integrazione della letteratura con gli input di esperti ha consentito di creare una consensus guidance sullo screening, diagnosi e follow-up del SSc-pHI. La fattibilità e l'applicabilità di tali indicazioni sono attualmente oggetto di studio, per supportarne la messa in pratica in contesti clinici real-life.

RUOLO DELLA CELLULARITÀ DEL FLUIDO DI LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE NEL PREDIRE LA MORTALITÀ A LUNGO TERMINE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLERODERMIA CON MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE

PO:26:447

Natalello G., De Lorenzis E., Verardi L., Cerasuolo P.G., Alonzi G., Fiore S., Zoli A., D'Agostino M.A., Bosello S.L.
Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Roma

Scopo del Lavoro. L'interstiziopatia polmonare sclerodermica (SSc-ILD) è una delle principali cause di mortalità in corso di sclerosi sistemica caratterizzata da un decorso variabile e scarsamente prevedibile. I dati sul ruolo dell'analisi del fluido di lavaggio broncoalveolare (BALF) nella stratificazione prognostica dei pazienti con SSc-ILD sono ad oggi contrastanti. L'obiettivo dello studio è valutare il valore della cellularità al BALF nella predizione della mortalità di pazienti sclerodermici.
Materiali e Metodi. Quaranta pazienti affetti da SSc-ILD sono stati sottoposti a valutazione clinica completa, analisi del BALF con conta totale e differenziale dei leucociti, prove di funzionalità respiratoria (PFR), tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace prima dell'inizio di una terapia immunosoppressiva Alla HRCT del torace, tutti i pazienti presentavano un'interstiziopatia polmonare che interessava più del 10% del volume polmonare. Sono stati calcolati gli score di coinvolgimento alveolare (AS) e interstiziale (IS) al basale. La presenza di alveolite al BALF è stata considerata in presenza di un numero di neutrofili ≥3%, un numero di eosinofili ≥2% e un numero di linfociti ≥15%. La coorte è stata seguita prospetticamente e ne è stata registrata la mortalità.
Risultati. I pazienti arruolati (maschi 20.0%, età 53.9±13.0 anni) avevano una durata di malattia di 4.3±3.4 anni. Il coinvolgimento cutaneo diffuso secondo LeRoy era presente nel 47% dei pazienti, mentre gli anticorpi anti-Scl70 e anti-centromero venivano rilevati rispettivamente nel 57% e nel 12% dei pazienti. Gli score alveolari e interstiziali medi erano rispettivamente 6.5±4.8 e 6.2±2.7; il 25% dei pazienti presentava valori di FVC inferiore o uguale all'80% e il 35.0% aveva una DLco inferiore o uguale all'80%. Il 47% presentava una conta cellulare del BALF suggestiva per alveolite. Neutrofilia, eosinofilia e linfocitosi venivano riportate rispettivamente nel 40.0%, 16% e 5% dei pazienti.
Venticinque pazienti (62%) sono deceduti durante il follow-up. La mortalità a 15 anni era associata alla presenza di neutrofilia (HR 5,5, 95% IC 1,9-15,7), dalla conta leucocitaria totale (HR 2,5, 95% IC 1,1-5,7), dalla conta cellulare assoluta di neutrofili (HR 1,8, 95% IC 1,3-2. 5) ed eosinofili (HR 1,3, 95% IC 1,1-1-6) e dalla conta percentuale di macrofagi (HR 0,1, 95% IC 0,0-0,6), neutrofili (HR 1,9, 95% IC 1,3-2,7) ed eosinofili (HR1,3, 95% IC 1,0-1,7). Soltanto la neutrofilia assoluta e quella percentuale risultavano indipendentemente associate alla mortalità anche in modelli di regressione aggiustati per dati demografici (età, sesso), caratteristiche principali di malattia (variante cutanea diffusa, positività degli anti-Scl70), prove di funzionalità respiratoria (FVC, DLco), coinvolgimento HRCT (score alveolari e interstiziali) e complicanze vascolari (presenza di ipertensione polmonare, ulcere digitali).
Conclusioni. Un numero elevato di neutrofili nel BALF è associato ad elevata mortalità a 15 anni, indipendentemente dai classici fattori di rischio prognostico. I nostri dati suggeriscono un possibile ruolo del BALF nel predire la prognosi dei pazienti con SSc-ILD.

ALGORITMI PREDITTORI DI MORTALITÀ CARDIO-POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA TRAMITE METODICA MACHINE LEARNING

PO:26:448

Cerasuolo P.G., Alonzi G., De Lorenzis E., Natalello G., Verardi L., Zoli A., Fiore S., D'Agostino M.A., Bosello S.L.
Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del Lavoro. Le complicanze cardio-polmonari rappresentano la prima causa di morte in pazienti affetti da sclerodermia. I predittori di sopravvivenza di questi pazienti sono attualmente associati alle principali caratteristiche cliniche di malattia e alla positività autoanticorpali. L'obiettivo dello studio è valutare la capacità prognostica di mortalità per interessamento cardiaco e/o polmonare a 5 anni di un algoritmo di intelligenza artificiale basato su variabili laboratoristiche e funzionali di interessamento cardio-polmonare sclerodermico.
Materiali e Metodi. I parametri laboratoristici e funzionali di interessamento cardio-polmonare di 216 pazienti sintomatici per dispnea, palpitazioni o dolore toracico (capacità vitale forzata (FVC), diffusione alveolare di CO(DLco), troponina ed NT-proBNP sierici, frazione di eiezione cardiaca (FE) e pressione sistolica arteriosa polmonare (PAPs) sono state utilizzati per la clusterizzazione tramite un algoritmo di partition around medoids (PAM). I cluster così definiti sono stati confrontati per mortalità a 5 anni secondaria a interessamento cardio-polmonare sclerodermico.
Risultati. I 216 pazienti arruolati avevano un'età media di 54.5±14.4 anni, il 12% erano maschi, il 41.2% presentava una variante di malattia cutanea diffusa, una durata di malattia di 7.4±7.0 anni, il 45% erano anti-Scl70 positivi mentre il 33% anticentromero (ACA) positivi. Il 50% presentava una fibrosi polmonare alla HRCT, il 15% un'ipertensione arteriosa polmonare,16% presentava una frazione di eiezione <55%, 11% presentava elevati livelli di troponina e il 42% elevati livelli di NtproBNP. Durante il follow up 26 pazienti (12%) sono morti per cause relate ad interessamento cardiaco e/o polmonare. L'algoritmo di machine learning ha individuato due gruppi differenti per prognosi ($\chi 2(2)$ =29-76, p<0.001) con una mortalità a 5 anni del 15.1% e dello 0.8%.
I pazienti a più alta mortalità presentavano valori di FVC più bassi e di NT-proBNP e troponine più alti rispetto al cluster alternativo(p<0.001) mentre non vi era differenza in termini di FE e DLco. La prevalenza di pazienti con sesso maschile, variante diffusa, positività anti-Scl70, negatività degli ACA era maggiore nel gruppo ad alto rischio (p<0.05 per tutte le caratteristiche). D'altronde risultavano appartenere al cluster ad alta mortalità il 40% delle femmine, il 30% dei pazienti con variante cutanea limitata, il 36% di quelli anti-Scl70 negativi, il 30% degli ACA positivi, il 26.4% dei pazienti senza fibrosi polmonare e il 35% di quelli senza ipertensione polmonare.
Conclusioni. Un algoritmo di intelligenza artificiale basato su misure laboratoristico-funzionali di impegno cardiopolmonare sclerodermico è in grado di produrre una stratificazione prognostica in grado di individuare i pazienti con un'elevata mortalità cardio-polmonare a 5 anni anche in gruppi virtualmente a basso rischio per predittori tradizionali. Considerando l'elevata mortalità dei pazienti affetti da sclerosi sistemica e la disponibilità di farmaci sempre più costosi per la gestione del paziente, l'applicazione di algoritmi prognostici dedicati può supportare il clinico nelle decisioni terapeutiche.

EFFICACIA E SICUREZZA DEL FILGOTINIB IN PAZIENTI AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA OVERLAP ARTRITE REUMATOIDE: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO PROSPETTICO OPEN-LABEL

PO:26:451

De Pinto M., Spinella A., Gavioli L., Amati G., Rai A., Goatelli F., Macripò P., Lumetti F., Sandri G., Salvarani C., Dilia G.
Scleroderma Unit, UO Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo del Lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una connettivite sistemica caratterizzata da disfunzione del sistema immunitario e vasculopatia del microcircolo, che determinano una progressiva fibrosi della cute e degli organi interni. La SSc è frequentemente associata ad altre patologie autoimmuni, con una prevalenza di Overlap Syndrome compresa tra il 9% e il 38% dei pazienti con SSc.
Il Filgotinib è inibitore selettivo di JAK1 recentemente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR).
Lo scopo del lavoro è valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza del filgotinib nel trattamento dell'impegno articolare in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica in overlap con Artrite Reumatoide in fase attiva, già in terapia standard (calcio antagonisti, prostanoidi, ERA, anti-PDE), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) o farmaci biotecnologici DMARD (bDMARDs).
Materiali e Metodi. Studio prospettico, open-label, monocentrico in cui sono stati arruolati 5 pazienti affetti da SSc in overlap con AR attiva afferenti all'unità operativa di Reumatologia da ottobre 2021 a luglio 2022 (M/F 0/5, età 57,80±16,62DS anni, durata di malattia 11,6±7,89DS anni), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più DMARDs o bDMARDs. I pazienti sono stati trattati con Filgotinib 200 mg/die e valutati per un follow-up di 6 mesi, ovvero sono stati sottoposti a valutazione dell'impegno articolare, cutaneo e viscerale al basale e dopo 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, secondo la pratica clinica corrente.
Risultati. In tutti i pazienti abbiamo osservato un miglioramento della sintomatologia articolare, riportando in particolare una riduzione statisticamente significativa a 6 mesi della conta delle articolazioni dolenti-TJ (p=0,003), di SDAI/CDAI (p=0,012/0,008) e dell'NRS (p=0,035); si osservava inoltre un trend di miglioramento del DAS28 (p=0,055). L'estensione dell'impegno cutaneo valutata mediante il modified Rodnan Skin Score (mRSS) rimaneva stabile durante la durata del follow-up (p=0,918). La dispnea da sforzo valutata mediante la scala di Borg rimaneva stabile, possiamo perciò presupporre una verosimile stabilità dell'impegno viscerale cardio-polmonare o almeno un non peggioramento dello stesso.
Nell'unica paziente che presentava calcinosi abbiamo osservato una riduzione del numero e dimensioni delle calcinosi stesse e del dolore correlato all'infiammazione e alle possibili sovra-infezioni. Nessun paziente ha manifestato reazioni avverse correlate al farmaco che non è stato discontinuato in alcun caso.
Conclusioni. Alla luce dei nostri dati preliminari, il Filgotinib si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento del coinvolgimento articolare in pazienti con Sclerosi Sistemica in overlap con Artrite Reumatoide. Ulteriori analisi su un campione più ampio di pazienti e con braccio di controllo saranno necessari per confermare tali dati preliminari. Lo studio è ongoing e stiamo proseguendo l'arruolamento dei pazienti con ulteriore valutazione della possibile efficacia sull'impegno cutaneo e polmonare correlati alla SSc.

TOLERABILITY AND SAFETY OF AMINAPHTONE IN A COHORT OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: A FOUR-YEAR FOLLOW-UP

PO:26:452

Cere A., Gotelli E., Lercara A., Pizzorni C., Paolino S., Alessandri E., Cutolo M., Sulli A.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova

Background and Objectives. As proved by recent studies, aminaphtone is effective in the treatment of secondary Raynaud's Phenomenon (RP) in systemic sclerosis (SSc). Moreover, Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) showed an increase in peripheral blood perfusion in aminaphtone treated patients (1, 2). The drug is currently available only in a few countries.
The aim of the study is to assess long-term safety and tolerability of aminaphtone in SSc patients.
Methods. Seventy SSc patients who met the 2013 EULAR/ACR criteria (mean disease duration 8±7 years, mean age 61±10 years) and who started aminaphtone treatment due to active RP were enrolled and followed for 4 years.
Patients were taking immunomodulators, cyclic intravenous iloprost, endothelin receptor antagonists and aspirin as concomitant treatments, while none was taking phosphodiesterase type 5 inhibitors or selexipag. Survival of therapy with aminaphtone was assessed along with possible drug-related side effects. The Raynaud Condition Score (RCS) and blood exams were routinely performed to assess respectively disease severity and potential blood alterations.
Results. The average follow-up of patients was 49±11 months. Aminaphtone was orally administered with an initial posology of 75 mg twice daily, as per our clinical practice. During the treatment, headache was reported by six patients (8,6%). Those patients had to reduce aminaphtone posology to 75 mg once daily, while maintaining clinical benefits. No other side effects related to the drug were observed during the follow-up. Seven patients (10%) increased the posology to 75 mg three times daily due to poor effectiveness. Seven patients (10%) increased the posology to 75 mg three times daily only during the colder months of the year. Thirty-five patients (50%) reduced the treatment to 75 mg once daily during the hottest months of the year, due to partial remission of the symptoms.
As assessed by RCS, a subjective improvement of Raynaud's symptoms was already evident after 2 months of treatment in fifty-six patients (80%). Globally, the patients of the cohort showed a sustained improvement followed by stabilization of RP symptoms.
During the follow-up, no significant alterations of blood tests were found.
Conclusions. During an observation period of 4 years, aminaphtone demonstrated a good profile of tolerability and safety along with a sustained efficacy in SSc patients with secondary RP symptoms, without serious side effects. A randomized controlled trial is desirable to better assess the clinical efficacy of the drug over time.

REFERENCES

1. Parisi S et al. Am J Int Med. 2015; 3: 204-209.
2. Ruaro B et al. Front Pharmacol. 2019; 10: 293.

FENOTIPO CLINICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA SINE SCLERODERMA: CONFRONTO TRA ADULTI E BAMBINI

PO:26:454

Moccaldi B.[1], Tirelli F.[2], Prete S.[1], Meneghel A.[2], Martini G.[2], Doria A.[1], Zulian F.[2], Zanatta E.[1]
[1]Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [2]Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

Scopo del Lavoro. Confrontare le caratteristiche clinico-laboratoristiche di due coorti di pazienti (pediatrici ed adulti) affetti da sclerosi sistemica sine scleroderma (ssSSc) afferenti al medesimo centro, al fine di evidenziare le principali analogie e differenze per migliorare la stratificazione dei pazienti con SSc.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti e analizzati in maniera retrospettiva i dati demografici, clinici e laboratoristici di pazienti adulti e pediatrici, afferenti al nostro centro dal 2000 al 2022, che presentano elementi clinici e bioumorali suggestivi di SSc (fenomeno di Raynaud, positività degli ANA, disturbi gastrointestinali, interstiziopatia polmonare e/o ipertensione arteriosa polmonare, coinvolgimento cardiaco, nefropatia), in assenza di sclerosi cutanea (modified Rodnan Skin Score =0). Solo pazienti con ssSSc e un follow-up disponibile di almeno 3 anni sono stati inclusi nello studio.
Risultati. 7 pazienti pediatrici e 29 pazienti adulti con un follow-up di almeno 3 anni e diagnosi di ssSSc sono stati inclusi nello studio. Nella coorte di pazienti adulti sono state riscontrate una maggiore prevalenza di soggetti di sesso femminile (96.6% vs 57.1%, p<0.05) e una maggiore frequenza di positività degli anticorpi anti-centromero (65.5% vs 16.7%, p<0.05) rispetto alla coorte pediatrica. I pazienti pediatrici presentavano invece con maggiore frequenza impegno cardiaco (85.7% vs 3.4%, p<0,0001). Anche l'impegno polmonare, sia in termini di interstiziopatia che di ipertensione arteriosa polmonare, risultava più frequente nei pazienti pediatrici, sebbene in modo non significativo (49.2% vs 17.2% e 14.3% vs 6.9%, rispettivamente). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra le due coorti per quanto riguarda il pattern videocapillaroscopico, la presenza di positività ANA e di altri autoanticorpi specifici per SSc, la prevalenza del fenomeno di Raynaud e delle manifestazioni renali, gastrointestinali e muscolo scheletriche. I pazienti pediatrici presentavano una peggior prognosi in termini di mortalità e insufficienza d'organo rispetto agli adulti (42.9% vs 0%, p<0.05).
Conclusioni. Nei pazienti pediatrici, la forma ssSSc è caratterizzata da una più elevata frequenza di impegno cardiaco rispetto agli adulti, in cui l'anticorpo anti-centromero risulta più frequente, suggerendo una possibile analogia tra ssSSc e forma limitata di malattia nell'adulto. La forma ssSSc è invece caratterizzata nel bambino da una prognosi più severa, suggerendo la necessità di un follow-up più stretto e di un trattamento più aggressivo rispetto ai pazienti adulti.

USO DI ILOPROST NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA: I DATI DI UNA SURVEY MULTICENTRICA REDATTA DAL GRUPPO SCLEROSI SISTEMICA DELL'EMILIA ROMAGNA (SCLERO-RER)

PO:26:455

Magnani L.[1], Ariani A.[2], Lo Monaco A.[3], Girelli F.[4], Spinella A.[5], Lumetti F.[5], Reta M.[6], Arrigoni E.[7], Ursini F.[8], Bezzi A.[9], Cataleta P.[10], Montaguti L.[11], Trevisani M.[14], Colina M.[13], Bernardi S.[4], De Pinto M.[5], Galoppini G.[3], Testoni S.[5], Becciolini A.[2], Pignataro F.[6], Ciaffi J.[8], Bravi E.[7], Focherini M.C.[9], Moscatelli S.[10], Sambo P.[11], Mulè R.[12], Fusconi M.[14], Corvaglia S.[14], Bajocchi G.[1], Conti D.[15], Salvarani C.[1], Dilia G.[5]

[1]Arcispedale Santa Maria Nuova, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia; [2]Ospedale Universitario di Parma, Day Hospital di Medicina Interna & Reumatologia, Parma; [3]Università di Ferrara, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara; [4]Ospedale "Morgagni - Pierantoni" di Forlì, Medicina interna, Forlì; [5]Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Adulto e del Bambino, Modena; [6]Carlo Alberto Pizzardi Hospital - AUSL Bologna, Rheumatology & Internal Medicine Unit, Bologna; [7]Piacenza Hospital, Rheumatology Unit, Piacenza; [8]Rizzoli Orthopedic Institute, Rheumatology Unit, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; [9]Ospedale "Infermi" di Rimini, Rheumatology Unit, Rimini; [10]Hospital Santa Maria delle Croci, Rheumatology Unit, Department of Internal medicine, AUSL-Romagna; [11]Maurizio Bufalini Hospital, Department of Internal Medicine, Romagna local healthcare unit, Cesena; [12]S. Orsola-Malpighi Polyclinic, Rheumatology Unit, Internal Medicine Department, Bologna; [13]Ospedale Nuovo, Outpatient clinic of Rheumatology, department of Internal Medicine, Imola; [14]IRCSS-AOU Bologna, Rheumatology Unit, Bologna; [15]Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna, AMRER, Bologna

Scopo del Lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune complessa caratterizzata da danno vascolare, attivazione dell'sistema immunitario e fibrosi di cute ed organi interni. Il Fenomeno di Raynaud (FR) è spesso il sintomo di presentazione della malattia e vi sono crescenti evidenze scientifiche che supportano l'ipotesi che la SSc possa essere considerata una malattia dei vasi sanguigni, con un ruolo privilegiato dell'endotelio, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. Numerosi dati supportano l'uso di farmaci vasoattivi per il trattamento del FR e per la prevenzione delle complicanze vascolari.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto i dati attraverso una survey online che fosse in grado di esplorare diversi items connessi con l'utilizzo di iloprost (IP) nella pratica clinica quotidiana.

Risultati. La Survey è stata compilata da 12 centri: 4 universitari e 8 aziende ospedaliere afferenti altrettanti Aziende USL. In sette di questi era presente uno specialista reumatologo dedicato mentre in 5 era presente un internista con competenze reumatologiche. IP è utilizzato ubiquitariamente per la terapia delle ulcere digitali secondarie a SSc e per il FR secondario ma solo la metà dei centri lo utilizzo invece per il FR primario. Nove centri su 12 (75%) somministra IP almeno una volta al mese ma gli altri 3 centri lo utilizzano ogni settimana, a mesi alterni, oppure ogni 7 settimane. La somministrazione dura generalmente da 2 fino a 5 giorni consecutivi (media 1.91 giorni) con dosaggi che variano da 0.5 fino a 2 ng/kg/min. In totale si possono considerare 68 posti di cui una parte disponibili come letti in regime di ricovero ordinario o in regime di Day Service, taluni come poltrone in solo regime di Day Service. Gli ospedali universitari possono vantare un numero maggiore di medici specialisti ma meno infermieri (rispettivamente: 1.75 vs 1.2 medici, 1.5 vs 2.06 infermieri). Tutti i centri possono offrire il vitto eccetto uno e sono in grado di ricevere da un minimo di 1 ad un massimo di 12 pazienti contemporaneamente (media 3.45).

Conclusioni. I benefici di IP nel paziente con interessamento vascolare in corso di SSc sono ben noti. Ciononostante non esiste un regime di somministrazione che abbia dimostrazione di maggiore efficacia rispetto a quelli noti che per altro sono passibili di una ampia variabilità. È auspicabile uno sforzo collettivo per sostenere l'utilizzo di IP e promuovere studi di elevata qualità per valutare la migliore indicazione e regime di somministrazione e determinare una miglior distribuzione delle risorse e qualità di vita dei pazienti.

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E SUPPORTO MULTIDISCIPLINARE COME CHIAVE DEL SUCCESSO TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DELLE ULCERE DIGITALI IN SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DELLE RISPOSTE DI UNA COORTE DI 133 PAZIENTI AD UN QUESTIONARIO ONLINE.

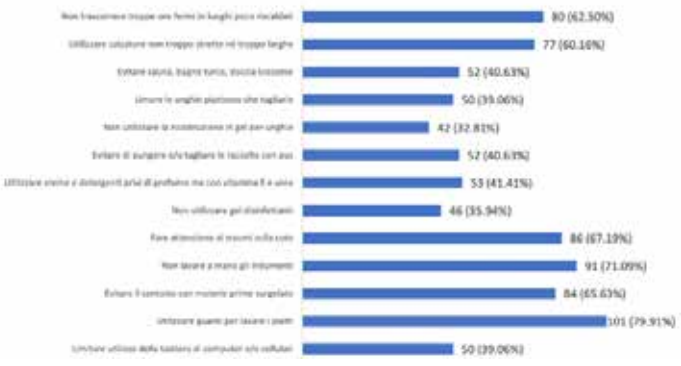
PO:26:456

Fiorentini E.[1], Cometi L.[1], Garbagnati-Crosti C.[3], Bellando Randone S.[1], Matucci Cerinic M.[1], Giuggioli D.[2], Guiducci S.[1]
[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, SOD Reumatologia, Università di Firenze; [2]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;
[3]GILS - Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia, Milano

Scopo del Lavoro. Le ulcere digitali (DU) sono una manifestazione clinica comune e disabilitante in corso di Sclerosi Sistemica (SSc) con un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti, sia per il dolore sia per le limitazioni che comportano nella quotidianità ed in ambito lavorativo. Obiettivo di questo studio è quello di indagare l'impatto sulla qualità di vita e le modalità di gestione delle DU in una coorte di pazienti affetti da SSc.
Materiali e metodi: Un questionario di 26 domande riguardanti le DU e la loro gestione è stato pubblicato sul sito internet del GILS (Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia). Abbiamo quindi ricevuto, raccolto ed analizzato le risposte provenienti da una coorte di 133 pazienti affetti da SSc.
Risultati. Nella coorte analizzata, 114 pazienti (87%) hanno avuto almeno una DU nel corso della malattia e 59 pazienti (45%) ne avevano una al momento della compilazione del questionario. Nel 62.3% dei casi si tratta di DU ricorrenti, mentre nel 35.4% di DU croniche; il 61.6% dei pazienti ha dichiarato un dolore associato alle DU ≥6 e il 78.6% da dovuto ricorrere ad analgesici. L'85.8% dei pazienti ha avuto complicazioni, in particolare eventi infettivi che hanno richiesto terapia antibiotica (80.8%). La maggioranza dei pazienti adotta misure comportamentali ed igieniche sia in prevenzione che in presenza di DU (95.4% e 93.7%), ma solo il 73.8% di loro dichiara di essere stato istruito in merito. Tra le misure preventive più comunemente usate vi è la protezione dal freddo con guanti/calzini e l'uso di dispositivi che rilasciano calore (116 pazienti su 130; 89.2%), mentre in presenza di DU la maggior parte dei pazienti usa guanti per lavare (101 pazienti su 128; 78.9%) (Figura 1 e 2). Abitudine frequente è l'utilizzo regolare di creme idratanti e/o emollienti per la cute (83.2%). Nonostante l'impatto che le DU hanno sulla vita personale dei pazienti, soltanto il 5.5% dichiara di aver dovuto modificare le abitudini alimentari mentre il 18.1% ha dovuto cambiare mansione lavorativa. La maggior parte dei pazienti (58.4%) riesce a medicare le proprie DU in autonomia mentre, tra chi necessita di aiuto (41.6%), la maggior parte afferisce ad un centro specializzato in cui, nel 81.9% dei casi, è presente personale dedicato. Per molti pazienti risulta difficoltosa la cura delle unghie (53.9%) per la loro durezza (33.1%) e crescita irregolare (25.4%). Appare infine evidente la necessità percepita dai pazienti di avere il supporto di un team multidisciplinare, in particolare il 67.7% ritiene utile la presenza di un fisioterapista, il 62.3% di un infermiere a domicilio ed il 59.2% di uno psicologo.
Conclusioni. Questi dati sottolineano ancora una volta come le DU impattino sulla qualità di vita dei pazienti, ed evidenziano la necessità di migliorare l'informazione e di conseguenza la consapevolezza e l'autonomia dei pazienti nella loro gestione. Appare quindi prioritario realizzare e divulgare delle linee guida terapeutiche e comportamentali per i pazienti con SSc e DU, garantendo il supporto di un team multidisciplinare dedicato in ogni fase del processo di prevenzione, trattamento e guarigione delle lesioni.

Figura 1: Quali sono le misure comportamentali ed igieniche utilizzate per **prevenire** le ulcere digitali?

Figura 2: Quali sono le misure comportamentali ed igieniche che utilizza **in presenza** di ulcere digitali?



LUNG MRI IN SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: POTENTIALITY AND COMPARISON WITH OTHER IMAGING TECHNIQUES

PO:26:458

Di Battista M.[1], Romei C.[2], Barsotti S.[1], Da Rio M.[1], De Mattia G.[1], Milazzo A.[2], De Liperi A.[2], Della Rossa A.[1], Mosca M.[1]
[1]UO Reumatologia - Università di Pisa; [2]UO Radiologia - Università di Pisa

Aim of the work. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most severe complications in systemic sclerosis (SSc). The diagnosis and monitoring of ILD is based on instrumental examinations as spirometry and imaging techniques as high resolution CT (HRCT) and lung ultrasound (LUS). In this context, lung magnetic resonance imaging (MRI) is an emerging tool with unexplored potentialities. The aim of this work was to investigate the role of lung MRI in the diagnosis and monitoring of SSc-ILD patients, then making comparisons with other assessment methods.

Materials and Methods. We enrolled SSc patients affected by ILD which presented worsening characteristics such as to require the initiation or change of immunosuppressive therapy. Evaluations were performed at baseline and after 6 months. Epidemiological and SSc-specific data were collected for each patient. Spirometry assessed forced vital capacity (FVC), total lung capacity (TLC) and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO). Gradient echo T2* standard-weighted sequences obtained before and after contrast were evaluated for lung MRI, analyzing both healthy and pathological parenchyma in each lung. HRCT images were analyzed with CALIPER software to obtain the percentages of lung parenchyma with ILD. For LUS, antero-posterior scans were obtained with quantitative evaluation of B lines and semiquantitative evaluation of pleural irregularities. A radiological comparison between the basal images and those after 6 months was then made to express a final judgment between improvement, stability or worsening.

Results. Fifteen patients with SSc-ILD were enrolled (66.6% female, median age 50 years, median disease duration 3 years). The mean values of the T2* sequences in the pathological areas of the lung were directly related to the number of B lines at the LUS ($p=0.01$; $\rho=0.637$) and inversely related to the spirometric parameters of FVC ($p=0.05$; $\rho=-0.558$), TLC ($p=0.01$; $\rho=-0.802$) and DLCO ($p=0.02$; $\rho=-0.650$). There was no significant correlation between MRI sequences values and HRCT CALIPER data. Male sex was associated with worse baseline MRI pathological values ($p=0.05$), whereas there were no differences regarding age, disease duration, skin subset or autoantibody. When comparing baseline with 6-month images, the agreement in the final radiological judgment between MRI and HRCT was 92.3%, whereas that between LUS and MRI was 78.5%, similar to the agreement between LUS and HRCT which was 75%.

Conclusions. Lung MRI is an emergent non-invasive investigation technique that, unlike HRCT, does not expose the subject to radiations and, unlike LUS, is not operator-dependent and is able to provide images of the entire lung parenchyma. Our study showed that T2* sequences of the pathological areas on lung MRI are related to the worsening of spirometric parameters and to the alterations highlighted on LUS. Furthermore, the agreement in radiological judgment between HRCT and lung MRI appears very high. Although more validation studies are needed and much potential remains to be explored, our data encourage the use of pulmonary MRI in the evaluation of ILD in SSc patients.

PO:27:460 – PO:27:478 SESSIONE POSTER 27

SCLEROSI SISTEMICA (2)

PERSISTENZA IN TERAPIA CON MICOFENOLATO MOFETILE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:27:460

Verardi L.[1], De Lorenzis E.[1], Di Donato S.[2], Kakkar V.[2], Fiore S.[1], Cerasuolo P.G.[1], Natalello G.[1], Zoli A.[1], Alonzi G.[1], Del Galdo F.[2], D'Agostino M.A.[1], Bosello S.L.[1]

[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Scleroderma Program, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, UK, Leeds, United Kingdom

Scopo del Lavoro. L'utilizzo del micofenolato mofetile (MMF) per il trattamento della Sclerosi sistemica (SSc) si è consolidato nella pratica clinica a partire dalla dimostrazione della sua non inferiorità rispetto alla ciclofosfamide nel trattamento dell'interstiziopatia polmonare. L'obiettivo dello studio è stato valutare la persistenza in terapia e l'incidenza di eventi avversi in una popolazione di pazienti con SSc afferenti a due centri di riferimento in Italia e nel Regno Unito.

Materiali e Metodi. Centosettanta pazienti affetti da SSc in follow-up presso la Scleroderma Unit del Policlinico A. Gemelli di Roma e lo Scleroderma Program dell'Universirty of Leeds ed in trattamento con MMF sono stati valutati fino a 5 anni dall'inizio della terapia. Dati clinici e demografici, l'incidenza di infezioni, di intolleranza gastrointestinale e di alterazioni laboratoristiche tali da determinare la sospensione o riduzione del dosaggio del MMF sono stati registrati attraverso la consultazione delle cartelle cliniche digitali.

Risultati. I pazienti arruolati (età 50.6±14.4 anni, maschi 18.8%) erano affetti da variante diffusa per il 61.8% con una durata di malattia media di 9.9±10.5 anni al baseline. Anticorpi anti-centromero ed anti Scl70 erano presenti rispettivamente nel 26.5% e nel 36.5% dei casi. I soggetti presentavano fibrosi polmonare per il 74.1%, ipertensione polmonare per il 18.8%, ulcere acrali per il 50.6%, esofagopatia per il 72.9% ed enteropatia per il 22.4%. In corso di follow-up (valutazione media 3.1 anni/paziente) il 13.5% dei pazienti ha riportato intolleranza gastro-intestinale di severità tale da determinare la riduzione o la sospensione del farmaco, più frequentemente in associazione ad un disturbo della motilità esofagea (p=0.04) e concomitante malattia renale cronica (p=0.01). Le alterazioni laboratoristiche, riportate nel 10% dei pazienti, sono state tossicità epatiche (4.7%), midollari (3.5%) e pancreatiche (1.8%) e non sono risultate globalmente associate a caratteristiche demografiche o di malattia, né a specifici valori di laboratorio al basale. Infezioni di severità tale da determinare un ricovero ospedaliero hanno interessato il 9.4% dei pazienti, più frequentemente di sesso maschile (p=0.045) ma in maniera indipendente dalle caratteristiche di malattia e da concomitante utilizzo di corticosteroidi o farmaci biologici. Globalmente, il 28.8% dei pazienti ha sospeso il MMF definitivamente durante il follow-up con un tempo mediano di sospensione di 21.1 mesi. Le cause principali di sospensione hanno compreso: inefficacia (8.2%), intolleranza gastro-intestinale severa (7.6%), alterazioni di laboratorio (5.3%), stabilità clinica (4.1%), infezioni severe o ricorrenti (3.5%), desiderio di gravidanza (2.4%), neoplasia (1.8%) e volontà del paziente (2.4%).

Conclusioni. Nella corte bicentrica considerata, 66% dei pazienti con SSC continua il MMF a 5 anni dall'inizio del trattamento. Nel terzo dei pazienti che hanno sospeso il farmaco, l'inefficacia terapeutica e l'intolleranza gastrointestinale sono risultate le principali cause di sospensione.

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE DEMONSTRATES THE EFFICACY OF MYCOPHENOLATE MOFETIL IN THE TREATMENT OF MYOCARDITIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

PO:27:461

Rodolfi S.[1], De Santis M.[2], Motta F.[4], Monti L.[3], Francone M.[5], Ceribelli A.[2], Brunetta E.[6], Caprioli M.[6], Luciano N.[6], Guidelli G.M.[6], Sonaglia A.[6], Renna D.[6], Vecellio M.[6], Isailovic N.[6], Selmi C.F.[2]

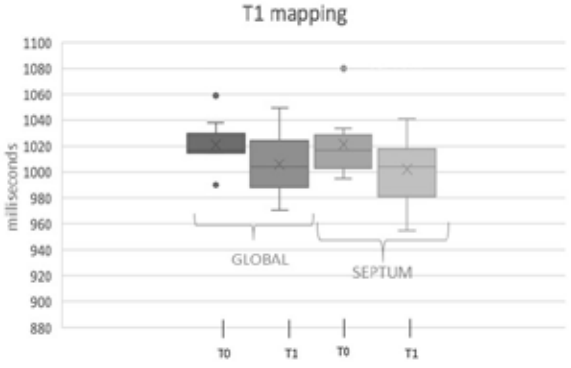
[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; IRCCS Humanitas Research Hospital, Pieve Emanuele; Rozzano; [2]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital; Department of Biomedical Sciences, Humanitas University Milan, Rozzano; [3]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; Department of Radiology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano; [4]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano; [5]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; Department of Radiology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano; [6]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

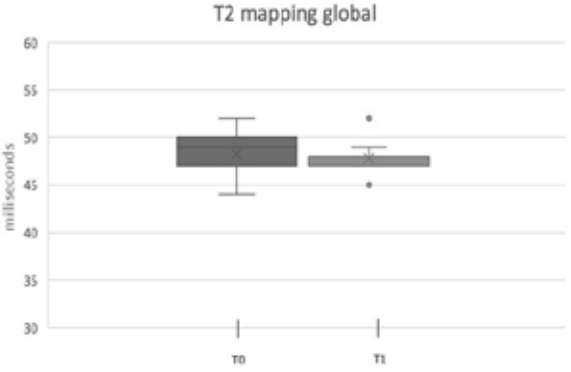
Aims. Mycophenolate mofetil (MMF) is an effective therapy for the treatment of skin and lung involvement in systemic sclerosis (SSc). The aim of our study was to evaluate the efficacy of MMF in the treatment of SSc myocarditis measured by native T1 and T2 mapping at cardiac magnetic resonance (CMR).

Methods. We prospectively evaluated 11 patients with SSc, proven myocarditis by clinical, biochemical, and radiological criteria (presence of T2 STIR changes or heart/muscle T2 ratio >2 or T2 native time > 50 msec with or without fibrotic changes as mirrored by areas with delayed enhancement, T1 native time <1000 msec), and with at least 2 consecutive CMR available for analysis (median follow up time 52+/-6 weeks). Patients were additionally followed up with sequential Holter ECG assessment. The cohort was composed by 3 men and 8 women, median age at the first CMR 60 years (interquartile range IQR 57-62.5), median disease duration at the first CMR 48 months (IQR 24-107). Four patients had diffuse SSc, 5 were positive for anti-Scl70 antibodies, 2 for anti-centromere, 2 for anti-RNApol III, 1 for anti-Pm/Scl, 1 for ANA. All the patients were on MMF (median daily dose 3 g, range 2-3), 7 started MMF at the time of the first CMR.

Results. Basal T2 native time was 49 (47.5-52) msec, while 48 (47-52) msec at follow up assessment; in 6/11 (54%) a reduction was observed (Figure 1). Basal global T1 native time was 1017 (1015.5-1059) msec, while 1004 (988.5-1050) msec at follow up assessment; in 8/11 (73%) a reduction was observed (Figure 1). Basal septum T1 native time was 1017 (1006-1080) msec, while 1004 (986.5-1041) msec at follow up assessment; in 8/11 (73%) a reduction was observed (Figure 1). A sub-analysis of the 7 patients starting MMF at the diagnosis of myocarditis showed comparable results. No significant changes in the number of ectopic ventricular beats was observed in the follow up period of the study, nor malignant arrhythmias ensued. Only 1 patient required a pacemaker implantation because of complete atrio-ventricular block. No serious infective adverse events occurred.

Conclusions. MMF is a promising treatment for SSc myocarditis, reducing both inflammation and fibrosis as assessed by serial CMR.





ILOPROST ENDOVENA PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:27:462

Magnani L.[1], Ariani A.[2], Lo Monaco A.[3], Girelli F.[5], Spinella A.[4], Lumetti F.[4], Reta M.[16], Arrigoni E.[6], Ursini F.[7], Bezzi A.[8], Cataleta P.[9], Montaguti L.[10], Trevisani M.[11], Colina M.[12], Testoni S.[4], Galoppini G.[3], De Pinto M.[4], Becciolini A.[2], Pignataro F.[13], Ciaffi J.[7], Bravi E.[6], Focherini M.C.[8], Moscatelli S.[14], Sambo P.[10], Mulè R.[11], Fusconi M.[11], Corvaglia S.[12], Bajocchi G.[1], Conti D.[15], Salvarani C.[1], Giuggioli D.[4]

[1]Arcispedale Santa Maria Nuova, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Medicina interna e Unità di Reumatologia, Parma; [3]Università di Ferrara, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara; [4]Scleroderma Unit, Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; [5]Ospedale "Morgagni - Pierantoni" di Forlì, Medicina Interna, Forlì; [6]Ospedale di Piacenza, Unità di Reumatologia, Piacenza; [7]Istituto Ortopedico Rizzoli, Unità di Reumatologia, Dipartimento di scienze biomediche e neuroscienze, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; [8]Ospedale "Infermi" di Rimini, Unità di Reumatologia, Rimini; [9]Ospedale Santa Maria delle Croci, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, AUSL-Romagna, Ravenna; [10]Ospedale Maurizio Bufalini, Dipartimento di Medicina Interna, AUSL Romagna, Cesena; [11]Policlinico S. Orsola-Malpighi, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Bologna; [12]Ospedale Nuovo, Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Imola; [13]Ospedale Maggiore, Reumatologia, AUSL Bologna; [14]Dipartimento internistico, Medicina Interna 2 Ravenna; [15]Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna, AMRER, Bologna; [16]Ospedale Carlo Alberto Pizzardi - AUSL Bologna, Unità di Reumatologia e Medicina Interna, Bologna

Scopo del Lavoro. L'Iloprost endovena è raccomandato (grado A) dalle linee guida EULAR per il trattamento del fenomeno di Raynaud primitivo, secondario e delle ulcere digitali sclerodermiche. Alcuni dati in letteratura suggeriscono che i prostanoidi abbiano un ruolo cruciale nel contrastare la disfunzione vascolare da Sclerosi Sistemica, anche per meccani-

Regimi infusionali di Iloprost: revisione della letteratura

Autore, anno	Tipo di studio	Regime infusionale	Risultati sulla comparazione dei regimi infusionali
Wigley R.J. et al., 1988	Trial a cross-over randomizzato placebo-controllato, in doppio cieco, multicentrico	0.1-2 ng/kg/min per 6h per 3 giorni consecutivi, ogni 4 settimane	\
Rademaker M. et al., 1989	Trial randomizzato placebo-controllato, in doppio cieco	0.1-2 ng/kg/min, per 6h per 3 giorni consecutivi, ripetuti da 3 fino a max 8 cicli totali	\
Torley N.E. et al., 1991	Trial randomizzato multicentrico in doppio cieco	A) regime a bassa dose: 0.5 ng/kg/min B) regime a dose standard: 2 ng/kg/min	Simile entità di riduzione nella gravità del FR e nella durata della vasocostrizione nelle dita. Meno sintomas, ed eventi avversi nel gruppo A.
Carreira G. et al., 1992	Studio prospettico open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h per 1117 giorni	\
Wigley F. et al., 1992	Trial randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, bicentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h per 3 giorni	\
Wigley F. et al., 1999	Trial randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, multicentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h per 3 giorni	\
Dalhelse U. et al., 1996	Studio prospettico open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h per 6-14 giorni	\
Ward C. et al., 1998	Studio prospettico open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h, per 5 giorni consecutivi, ogni 3 mesi	\
Scorza R. et al., 2001	Trial randomizzato, prospettico, in singolo cieco (osservatore), monocentrico	2 ng/kg/min per 6h per 5 giorni, per 3 giorni ogni 4 settimane	\
Wilke G. et al., 1998	Trial randomizzato open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min per 6h per: A) 15 giorni, per 1 settimana consecutiva ogni 3 mesi B) 3 giorni ogni 4 mesi C) 3 giorni ogni 8 mesi	Durata media della crisi giornaliera della ischemia di FR (in minuti): inferiore in tutti i gruppi (p<0.01 tra gruppo A e B/C e T1/2 e T3B). Numero medio giornaliero delle crisi di FR: inferiore in tutti i gruppi (p<0.05 tra gruppo A e B/C e T1; p<0.01 tra gruppo A e B/C e T2/3; p<0.05 tra gruppo A e B/C a T3B). RCD: tollerati nei gruppi A e B/C (p<0.05 tra gruppo A e B/C a T1, T2/3 e T3B). SF-36: punteggi fisici, salute globale, vitalità aumentati nei gruppi A e B/C (p<0.01 t-s gruppo A e B/C a T1, T2/3 e T3B); salute mentale aumentata in gruppo A e B (p<0.05 tra gruppo A e B/C a T1, p<0.01 tra gruppo A e gruppo B/C a T2/3 e T3B).
Baldo-Guzmán A. et al., 2007	Studio prospettico open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h, per 5 giorni	\
Kawa M.P. et al., 2008	Trial randomizzato open-label, monocentrico	A) 0.1-2 ng/kg/min, per 6h B) 0.1 ng/kg/min, per 6h per 21 giorni consecutivi, una/due volte all'anno	Durata dei FR (in minuti): riduzione significativa in entrambi i gruppi (p<0.001, nel gruppo A e p<0.0001, nel gruppo B). Ricorrenza di FR (n°/settimana): riduzione significativa in entrambi i gruppi (p<0.001 nel gruppo A e p<0.0001 nel gruppo B). Ischemia di ICD: riduzione significativa in entrambi i gruppi (p<0.0001 nel gruppo A e p<0.001 nel gruppo B). AMED: riduzione significativa in entrambi i gruppi (p<0.05 a 1 anni di follow-up)
Scala M. et al., 2008	Studio retrospettivo monocentrico	1.25 ± 0.41 ng/kg/min per 3 giorni, per 1 giorno ogni 3 settimane	\
Cacoub P. et al., 2009	Studio retrospettivo monocentrico	0.04 ± 0.01 ng/kg/min per 6h al giorno. A) una volta al mese; B) 5 giorni consecutivi ogni 3-4 mesi;	Riduzione significativa nel numero di FR al mese nel gruppo B rispetto al gruppo A (p<0.05)
D'Amelio P. et al., 2010	Studio prospettico open-label, monocentrico	2 ng/kg/min, per 6h, per 1 giorno, ogni 28 giorni	\
Bal S. et al., 2011	Trial randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, monocentrico	0.2-2 ng/kg/min per 3h, per 3 giorni consecutivi, per 1 volta al mese	\
Auriemma M. et al., 2013	Studio prospettico open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h, per 1-2 giorni ogni 30 giorni, con 12 h di sollievo di vasocostrizione in mezzo	\
De Luca A. et al., 2015	Studio retrospettivo monocentrico	0.1-1 ng/kg/min, per 6h, ogni 4 settimane, per 6 mesi	\
Cacoub P. et al., 2016	Studio prospettico open-label, multicentrico	2 ng/kg/min, 1 giorno al mese	\
Colaci M. et al., 2017	Studio retrospettivo multicentrico	0.5-1 ng/kg/min, per 3 giorni all'inizio, se miglioramento non ottenuto, per 4 mesi	\
Inal B. et al., 2017	Studio retrospettivo monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 6h, 1-5 giorni al mese	\
Bellando-Randone S. et al., 2018	Studio retrospettivo bicentrico	0.1-0.2 ng/kg/min, per 6-8h, 1 giorno a settimana per 4 settimane	\
Rebuzzi G. et al., 2018	Studio prospettico open-label, monocentrico	0.1-2 ng/kg/min, per 12h al giorno, per 3 giorni consecutivi	\
Schnappi T. et al., 2018	Studio non-randomizzato prospettico, monocentrico	A) 0.1-2 ng/kg/min, per 6h, ogni mese; B) 0.1-1.0 ng/kg/min, per 6h per 5 giorni consecutivi, ogni 3 mesi	IL-2 ha un effetto correlato sulla vasodilatazione per un paziente trattato con PGI2, specialmente nel gruppo A. A lungo termine, nessun effetto rilevabile alla PBMC prima della successiva infusione
Schnappi T. et al., 2019	Studio prospettico open-label, monocentrico	A) 0.1-2 ng/kg/min, per 6h ogni altro al mese; B) 0.1-2 ng/kg/min, per 6h consecutive, per 5 giorni consecutivi C) No trattati.	Nessuna differenza nell'attivazione delle qualità di vita osservata allo stato di salute
Avgerinos S. et al., 2019	Studio retrospettivo multicentrico	0.1-1 ng/kg/min, per 6-8h consecutive, per 1 o 5 giorni consecutivi (indicazione), per 1 giorno ogni 4 settimane (mantenimento)	\
Barsotti S. et al., 2021	Studio retrospettivo monocentrico	A) infusione endovenosa continua per otto fino alla massima dose tollerata, ogni 4-6 settimane; B) 0.5-1 ng/kg/min per 6 -8h, per 3giorni, ogni 4 settimane.	Non significative differenze in termini di: UD, FR, VAS e mRSS. Peggior tollerabilità e maggior tasso di abbandono con il regime giornaliero. Costi simili per entrambi gli schemi terapeutici

FR: fenomeno di Raynaud; UD: ulcere digitali; mRSS: modified Rodnan skin score; ICD: digestive little vessel ectasia score; PDUS: power doppler ultrasound; RCD: frequenti condizioni avverse; SF-36 (Short Form-36).

smi alternativi alla nota attività antiaggregante e vasodilatatrice. Tuttavia, dalla pubblicazione dei primi dati su Iloprost negli anni '80, in tutto il mondo è stato utilizzato secondo schemi di infusione differenti, in assenza di protocolli universalmente condivisi. Scopo di questo lavoro è la revisione sistematica della letteratura dei diversi schemi di infusione dell'iloprost endovena nel trattamento della Sclerosi Sistemica.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca bibliografica in PubMed, utilizzando le seguenti parole chiave: "Iloprost", "prostanoids", "prostacyclin analogues" and "scleroderma", "systemic sclerosis". Sono stati inclusi studi clinici retrospettivi e prospettici in aperto, singolo cieco e doppio cieco, randomizzati e non randomizzati, con eventuale gruppo di controllo, mono e multicentrici, in cui fosse stato specificato il regime infusionale di iloprost somministrato. Sono stati esclusi studi che utilizzassero Iloprost per via orale.

Risultati. La ricerca ha restituito 27 studi clinici, di cui 7 riportavano tra gli outcomes un confronto fra diversi schemi di infusione. Il dosaggio più utilizzato era 0.5-2 ng/kg/min per 6-8 ore, con frequenza variabile. Uno studio riportava minori effetti collaterali con regimi a basse dosi, mentre tre studi riportavano una riduzione della severità, durata, frequenza degli attacchi di fenomeno di Raynaud e ulcere digitali in tutti i regimi. Due studi non evidenziavano differenze di effetti sul fenomeno di Raynaud, ulcere digitali, mRSS (modified Rodnan Skin Score) tra i diversi schemi; al contrario, solo uno riportava un tasso di interruzione maggiore e peggiore tollerabilità del regime ad infusione continua per 48 ore.

Conclusioni. Negli ultimi quarant'anni sono stati testati e comparati diversi regimi di infusione, anche con riscontro di differenze significative. Ad oggi, non vi è una chiara standardizzazione dei regimi di infusione e mancano dati che sanciscano la superiorità di uno schema rispetto agli altri in termini di efficacia, tollerabilità o costi per la sanità. Nonostante i diversi regimi adottati, l'efficacia di Iloprost non è mai stata messa in discussione e i regimi a più basse dosi non sono stati associati ad un minor effetto. Pertanto, è lecito ipotizzare che la sua utilità nel trattamento del fenomeno di Raynaud e delle complicanze vascolari della Sclerosi Sistemica risieda nel meccanismo di azione stesso che comporta un miglioramento del microcircolo, tramite la riduzione dell'attivazione endoteliale e della cascata coagulativa, l'aumento del tono dell'ossido nitrico e delle giunzioni intercellulari aderenti.

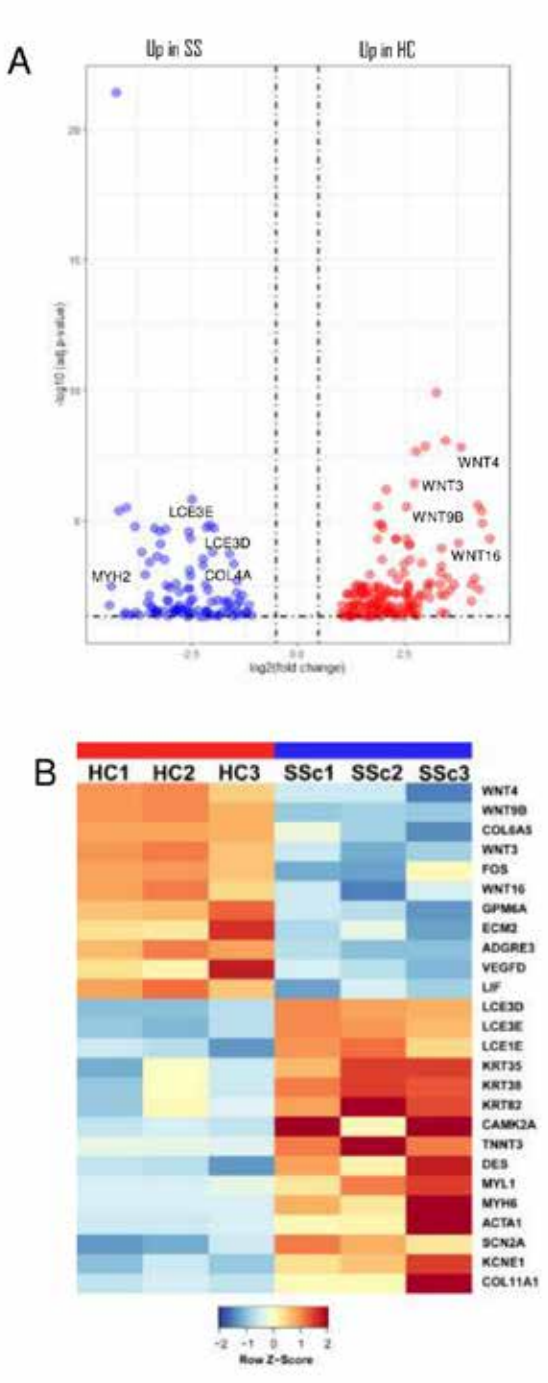
ANALISI DEL SEQUENZIAMENTO DELL'RNA (RNA-SEQ) PER IDENTIFICARE PATHWAYS FUNZIONALI POTENZIALMENTE IMPLICATE NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI SISTEMICA: LA NOSTRA ESPERIENZA PRELIMINARE.

PO:27:463

Spinella A.[1], Lo Tartaro D.[2], Gibellini L.[2], De Pinto M.[1], Starnoni M.[3], Lumetti F.[1], Amati G.[1], Lattanzi M.[3], Cossarizza A.[2], De Santis G.[3], Salvarani C.[1], Giuggioli D.[1]

[1]Scleroderma Unit, Rheumatology Unit, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, Modena; [2]Department of Medical and Surgical Sciences of Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [3]Division of Plastic Surgery, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, Modena

Scopo del Lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una connettivite sistemica la cui patogenesi, caratterizzata da vasculopatia che porta a fibrosi diffusa, è tutt'ora largamente sconosciuta.
Scopo del nostro lavoro è stato quello di identificare mediante RNA- Sequencing (RNA-Seq) pathways funzionali e biomarkers potenzialmente implicati nella patogenesi della Sclerosi sistemica (SSc), per poter meglio comprendere i meccanismi di disfunzione endoteliale e fibrosi.
Materiali e Metodi. L'RNA-seq è stata eseguita su RNA ottenuto da biopsie cutanee di 3 pazienti affetti da SSc e 3 controlli sani, arruolati presso il Policlinico di Modena tra gennaio 2019 e dicembre 2020. Le biopsie sono state effettuate in anestesia locale mediante punch cutaneo nel sito chirurgico (cute peri-labiale) prima dell'intervento di trapianto autologo di tessuto adiposo (lipofilling), eseguito come terapia rigenerativa per i pazienti sclerodermici e per motivazioni estetiche per i controlli sani.
L'RNA estratto da ogni campione è stato sottoposto a sequenziamento mediante Illumina Hiseq 2500 ed è stata effettuata l'analisi dell'espressione genica differenziale. I geni sono stati classificati in base al loro "fold-change" (FC) calcolato dal confronto tra controlli sani e SSc. Per valutare la presenza di specifici pathways funzionali, abbiamo quindi effettuato una gene set enrichment analysis (GSEA) dei geni diversamente espressi (DEGs) mediante setting Enrichment statistic = 'classic'. I sottotipi cellulari sono stati stratificati mediante citometria digitale.
Risultati. L'analisi dell'espressione genica differenziale tra SSc e HC, ci ha permesso di identificare 305 DEGs upregolati o downregolati per almeno 2 FC.
Abbiamo osservato una significativa sovra-espressione di geni implicati nella via di segnalazione Wnt e di collagen type VI, extracellular matrix protein 2, vascular endothelial growth factor D nei HC rispetto a SSc. Risultavano invece spiccatamente down-regolati i geni implicati nella cornificazione e cheratinizzazione. L'analisi GSEA ha mostrato che i controlli presentavano una "gene signature" correlata a proliferazione delle cellule staminali stromali, interazione citochine-citochine e network metabolico ricco in macrofagi, mentre i pazienti con SSc mostravano una sovra-espressione di markers correlata a cheratinizzazione, corneificazione, retinoblastoma (RB) 1 e tumour suppressor protein (TP) 53 signaling (Fig. 1). L'analisi citometrica ha invece evidenziato una riduzione del numero di cellule staminali epiteliali e cellule endoteliali ed un incremento di cheratinociti e fibroblasti nei pazienti affetti da SSc rispetto ai controlli.
Conclusioni. In base alla nostra analisi preliminare mediante RNA-Seq, GSEA e DEGs, i pazienti affetti da SSc presentano un pattern di espressione genico associato a cheratinizzazione e produzione della matrice extracellulare e inibizione di angiogenesi e proliferazione delle cellule staminali stromali. Sebbene siano necessarie ulteriori analisi su un campione più ampio di pazienti, i nostri risultati i nostri risultati mettono in luce alcuni biomarkers che potranno rivelarsi in futuro quali potenziali targets terapeutici.



LE CALCIFICAZIONI CARDIACHE IN SCLEROSI SISTEMICA: DALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ALL'IMPATTO CLINICO

PO:27:464

Sciacca S.[1], Rotondo C.[1], Corrado A.[1], Cici D.[1], Mansueto N.[2], Cantatore F.P.[1]
[1]Università degli Studi di Foggia - Policlinico Riuniti, Foggia; [2]Università degli Studi di Foggia

Scopo del Lavoro. biettivo primario dello studio è stato quello di valutare in una coorte di pz affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) la presenza di aterosclerosi subclinica, indagata tramite tecniche di imaging tomografico ed ecografico, al fine di delinearne una correlazione in specifici subset di malattia e valutarne i risvolti clinici. Obiettivo secondario è stata l'identificazione del rischio CV e l'incidenza a 5 anni di eventi CV.
Materiali e Metodi. Sessantasette pz affetti da SSc, in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2013, sono stati inclusi nello studio. L'aterosclerosi subclinica è stata definita dalla presenza di calcium coronary score ≥1 e/o di placche ateromasiche a livello carotideo/femorale/tibiale valutate tramite TC torace e US. È stato calcolato il rischio CV, in termini di MESA CAC, Progetto CUORE, SCORE2, QRISK3, score di Framingham. Sono inoltre state analizzate le correlazioni con i potenziali fattori di rischio patologia-correlati e, a 5 anni di distanza, l'outcome CV e le anomalie elettrocardiografiche.
Risultati. Dall'analisi di TC torace, vent'otto pz (41,8%) presentavano calcificazioni coronariche. Considerando i fattori di rischio CV tradizionali, dall'analisi di regressione logistica, predittori della presenza di calcificazioni coronariche sono risultati l'ipertensione arteriosa sistemica (OR 5, p=0.032) e l'età (OR 1.151, p=0.001). La presenza degli anticorpi anticentromero (anti-CENP-B) (OR 3.47, p=0.035) e l'esordio tardivo di malattia (OR 1.062, P=0.026) sono stati identificati come potenziali fattori di rischio patologia-correlati. L'arteriopatia periferica (AOP) e le placche carotidee si riscontravano rispettivamente nel 43% e nel 41%. Dalle analisi di regressione logistica, la presenza di coranory artery calcium score ≥1, piuttosto che la sua quantificazione, rappresentava un fattore di rischio per AOP e ateromasia carotidea (rispettivamente OR 20.39 e 20.499, P=0.00001). Tutti gli score di rischio CV hanno considerato i pz a basso rischio, ad eccezione del QRISK3, i cui valori erano più elevati nei pz con calcificazioni coronariche (18.4±12.6 vs 5.1±4.9, p=0.0001). In 5 anni di follow up si verificarono un solo decesso per CVD e 2 eventi CV. Le alterazioni elettrocardiografiche sono state riscontrate nel 28.35% dei pz, e in particolare nel 43% dei pz con calcificazioni coronariche (OR 3.321, P=0.03).
Conclusioni. Nel nostro studio la presenza di calcificazioni coronariche correlava positivamente con gli score di rischio CV, in particolare con il QRISK3 attraverso la stratificazione tra livelli di rischio basso-moderati. La prevalenza delle alterazioni del ritmo aveva una tendenza maggiore a manifestarsi nei pz con calcificazioni coronariche (43% vs 18%, p= 0.03). Ulteriori studi clinici sono necessari per supportare l'ipotesi che l'ateromasia coronarica, occasionalmente rilevata alla TC torace, possa rappresentare un alert clinico al fine di stabilire il timing e l'intensità di percorsi diagnostici e di protocolli terapeutici specifici per la prevenzione delle complicanze cardiache (specie le alterazioni del ritmo) e degli eventi CV maggiori nei pz con SSc.

ALTERAZIONI VIDEOCAPILLAROSCOPICHE DEI SOGGETTI ANTI-SCL-70 CARRIERS

PO:27:465

Gotelli E.[1], Schenone C.[1], Hysa E.[1], Sammorì S.[1], Pogna A.[1], Campitiello R.[1], Vojinovic T.[1], Gerli V.[1], Sulli A.[1], Paolino S.[1], Pizzorni C.[1], Smith V.[2], Cutolo M.[1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova; [2]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital - Department of Internal Medicine, Ghent University, Belgium - Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Ghent, Belgium

Scopo del Lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia progressiva caratterizzata da disregolazione del sistema immunitario, danno endoteliale e fibrosi ingravescente (1). Gli anticorpi diretti contro la DNA topoisomerasi I, o anticorpi anti-Scl-70, sono presenti nel 20-40% dei pazienti classificabili come affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013) (2). La videocapillaroscopia (VCP) è il metodo più sicuro ed efficace per descrivere le alterazioni del microcircolo tipiche della SSc (3), tuttavia il pattern videocapillaroscopico dei soggetti con stabile positività sierologica per gli anticorpi anti-Scl-70 (anti-Scl-70 carriers), non ancora classificabili come affetti da SSc, non è stato descritto con chiarezza.

Materiali e Metodi. Sono stati considerati 9 anti-Scl-70 carriers (51±10 anni), che presentavano almeno due esami VCP eseguiti presso il nostro Centro a distanza di 12 mesi uno dall'altro. Sono stati valutati i seguenti parametri del microcircolo: presenza di dilatazioni capillari (incremento del diametro capillare tra 20 e 50 μm), presenza di capillari giganti (diametro capillare superiore a 50 μm), microemorragie (depositi di emosiderina), ramificazioni capillari (espressione di neoangiogenesi), ridotta densità capillare (numero di capillari inferiore a 7 per millimetro lineare) e disorganizzazione dell'architettura vascolare. Uno score semiquantitativo validato (0-3) è stato utilizzato per quantificare le anomalie videocapillaroscopiche esaminate (4).

Risultati. Sono state valutate 35 indagini VCP di 9 anti-Scl-70 carriers, che presentavano tutti manifestazioni cliniche di vasocostrizione periferica: 5 con fenomeno di Raynaud trifasico (55.5%), 1 con vasospasmo (11.1%), 1 con acrocianosi (11.1%) e 2 con eritromelalgia (22.2%). Le alterazioni non specifiche più frequentemente riscontrate sono state le dilatazioni capillari (34/35, 97.1%) e le microemorragie isolate (11/35, 31.4%). A parte sporadiche manifestazioni di neoangiogenesi (3/35, 8.6%), non sono stati rinvenuti né capillari giganti, né riduzione della densità capillare, né disorganizzazione architetturale. Nei 12 mesi minimi di osservazione, 4 anti-Scl-70 carriers (44.4%) hanno presentato un aumento non significativo dello score semiquantitativo dei parametri esaminati, in particolare delle dilatazioni apicali e/o delle microemorragie, mentre 5 anti-Scl-70 carriers (56.6%) hanno presentato una stabilità del quadro videocapillaroscopico.

Conclusioni. I soggetti anti-Scl-70 carriers presentano alterazioni videocapillaroscopiche non specifiche (dilatazioni capillari e isolate microemorragie), con variazioni limitate nei 12 mesi di osservazione. Queste anomalie microvascolari possono tuttavia rappresentare un precoce segnale di danno cellulare endoteliale con possibile evoluzione verso la SSc, come recentemente segnalato [5, e vanno quindi attentamente monitorate (almeno ogni 6 mesi per un lungo periodo).

BIBILOGRAFIA

1. Cutolo M, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15: 753-764.
2. van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1747-55.
3. Cutolo M, et al. 2021; 17:665-677. 4.
4. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 885-7.
5. Trombetta AC et al. J Rheumatol. 2016; 43: 599-606.

PROGRESSIVE INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE

PO:27:467

Di Vico C., Iandoli C., Perretta D., Raimondi M., Vasiliki L., Ciccia F., Cuomo G.
UOC Reumatologia - Dipartimento di Medicina di Precisone, Università degli Studi della Campania Vanvitelli, Napoli

A subset of patients with systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) develop progressive ILD, which is associated with higher mortality, but the prevalence of progressive ILD and the overall disease course and patterns of SSc-ILD are unknown. Current clinical practice emphasises treatment initiation of SSc-ILD patients with progressive ILD.
Objectives. To identify progression patterns and risk factors predictive for progressive interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)
Methods. Within the our database, patients included since 2000 aged ≥18 years fulfilled the SSc classification criteria and had lung imaging data available and had measurements of forced vital capacity (FVC) at baseline and after 12±3 months. A decline in FVC of ≥10%, or a decline in FVC of 5% to 10% along with a decline in DLCO of 15%, is a proposed definition of progressive fibrosis.
Results. From our database of the 813 patients included 210 (25.8%) had evidence of SSc-ILD on imaging, 134 (63.8%) at basal and 76 (36.2%) over time. The proportion of patients with SSc-ILD who experienced progressive ILD during the initial 12±3-month period was 30.9% (65 pt) (FVC), either moderate 35 pts 53.8% (FVC decline 5% to 10%) or significant 30 pts 46.2% (FVC decline >10%), 76 (36.2%) were stable and 69 (32.8%) had improvement. In our population, the strongest predictive factors for FVC decline over 12 months were higher modified Rodnan skin score at basal.
Conclusion. Novel treatment concepts, with treatment initiation before FVC decline occurs, should aim for prevention of progression to avoid irreversible organ damage in SSc-ILD that shows a heterogeneous and variable disease course, and thus monitoring all patients closely is important.

BARNIDIPINA PER IL TRATTAMENTO DEL FENOMENO DI RAYNAUD SECONDARIO A SCLEROSI SISTEMICA: UNA CASE SERIES

PO:27:468

Bertelle D., Bixio R., Bertoldo E., Pollastri F., Pedrollo E., Idolazzi L., Rossini M.
AOUI Verona

Scopo del Lavoro. Le raccomandazioni EULAR 2019 relative alla sclerosi sistemica (SSc) pongono in prima linea per il trattamento del fenomeno di Raynaud (RP) l'utilizzo di calcio antagonisti (CCB) diidropiridinici. Il farmaco più utilizzato in questo contesto è attualmente nifedipina a rilascio modificato, tuttavia per le altre molecole della stessa classe i dati disponibili sono tuttora scarsi. Questo studio ha lo scopo di riportare l'efficacia sul RP e la tollerabilità del trattamento con barnidipina in un gruppo di pazienti affetti da SSc.
Materiali e Metodi. Abbiamo valutato 26 pazienti con diagnosi di SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013 che hanno avviato trattamento con barnidipina - al dosaggio di 10 mg/die - tra ottobre 2021 e maggio 2022. La severità del RP è stata valutata tramite scala visiva analogica (VAS-RP) prima e dopo l'inizio della terapia. Abbiamo analizzato le variabili in modo descrittivo e cercato la differenza tra i pazienti che hanno tollerato o meno la terapia con barnidipina utilizzando i test T di Student e del Chi-quadro.
Risultati. Abbiamo analizzato 26 pazienti con SSc che hanno iniziato terapia con barnidipina, di cui 18 avevano precedentemente fallito un altro CCB (nifedipina 50%, amlodipina 15%). I dati demografici sono riassunti in tabella 1. Abbiamo riscontrato una differenza significativa nel VAS-RP medio (6.57±1.79 vs 4.32±1.46, p=0.01) riferito dai pazienti prima e dopo l'avvio di barnidipina. Al follow-up (5.6±7.86 mesi), 9 pazienti (34%) avevano sospeso la terapia, di cui 3 (11.5%) per inefficacia e 6 (23%) per intolleranza. Tra gli effetti collaterali (AEs) abbiamo osservato cefalea (n=4, 15.4%), ipotensione (n=2, 7.7%) e cardiopalmo (n=1, 4%).
Non sono emerse differenze significative nei pazienti che non hanno tollerato la terapia con barnidipina rispetto a quelli che l'hanno continuata sia per quanto riguarda età media (58.3 vs 62.1 anni, p=0.348), Body Mass Index (21.2 vs 23.5 kg/m², p=0.471), genere (sesso femminile 8 vs 13; sesso maschile 1 vs 4, p=0.420) e pressione arteriosa media (PAM) rilevata al basale (82 vs 88 mmHg, p=0.176). La sospensione di barnidipina non si è infine rivelata significativamente associata a terapie di combinazione vs monoterapia (Iloprost p=0.418, inibitori fosfodiesterasi 5 p=0.569, antagonisti recettoriali dell'endotelina p=0.332), a precedenti fallimenti CCB (p=0.413) o ad impegno d'organo di malattia, ed in particolare non abbiamo osservato correlazione con storia di pregresse ulcere digitali (p=0.205). Durante il follow-up un solo paziente ha sviluppato un'ulcera digitale (paziente con precedenti ulcere).
Conclusioni. Barnidipina è risultata un farmaco efficace nel ridurre la severità del fenomeno di Raynaud in buona parte nei pazienti con SSc, con un profilo di tollerabilità sovrapponibile e comune agli altri CCB, di cui potrebbe costituire una valida alternativa terapeutica. Non sono emersi fattori predittivi di tolleranza al farmaco.

Tabella 1. Dati demografici

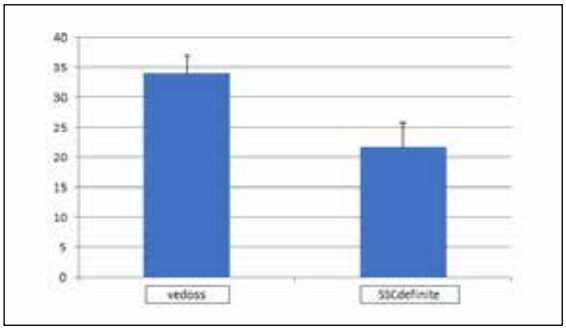
Età, media ± DS, anni	60.8 ± 12.2
Sesso, n(%)	
Femminile	21 (81%)
Maschile	5 (19%)
BMI, media ± DS, kg/m²	22.71 ± 3.1
Pattern, n(%)	
Diffuso	10 (38%)
Limitato	16 (62%)
Status auto-anticorpale, n(%)	
Scl70	6 (23%)
ACA	12 (46%)
RNAP3	6 (23%)
Altro	7 (27%)
Precedenti ulcere digitali, n(%)	13 (50%)
Interessamento d'organo, n(%)	
Gastroesofageo	10 (38%)
ILD	8 (31%)
PAH	3 (12%)
Articolare	4 (15%)
altre terapie, n (%)	
Iloprost	24 (92%)
rate infusion Iloprost, media ± DS, ng/kg/min	1.07 ± 0.37
PDE5	4 (15%)
ERA	6 (23%)
Pregressi failure CCB	18 (69%)
Nifedipina	13 (50%)
Amlodipina	4 (15%)
Altro (Felodipina, Nicardipina)	4 (15%)
VAS-RP pre, media ± DS	6.57 ± 1.79
VAS-RP post, media ± DS	4.32 ± 1.46
PAM pre, media ± DS, mmHg	86 ± 8
PAM post, media ± DS, mmHg	84 ± 7
Durata follow up, media ± DS, mesi	5.6 ± 7.86

VALUTAZIONE DEI LIVELLI SIERICI DI VITAMINA D IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA DEFINITA COMPARATA CON PAZIENTI CON VERY-EARLY SYSTEMIC SCLEROSIS (VEDOSS)

PO:27:469

Raimondi M.[1], Di Vico C.[1], Iandoli C.[1], Perretta D.[1], Trotta M.C.[2], D'Amico M.[2], Liakouli V.[1], Ciccia F.[1], Cuomo G.[1]
[1]Dipartimento di Medicina di Precisione Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Dipartimento di Medicina Sperimentale Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune cronica caratterizzata da vasculopatia e fibrosi viscerale e cutanea. La Very-Early Systemic Sclerosis (VEDOSS) è caratterizzata da fenomeno di Raynaud, autoanticorpi marcatori SSc e tipico reperto capillaroscopico. La vitamina D ha diverse funzioni nel sistema immunologico e diversi studi hanno suggerito un potenziale ruolo nell'innescare malattie autoimmuni (1, 2).
Scopo del lavoro: confrontare i livelli sierici di 25-idrossi vitamina D (25-OHD) tra pazienti con SSc definita, pazienti con VEDOSS e controlli sani, e studiare la relazione tra lo stato della vitamina D e la vasculopatia SSc, comprese le DU e i pattern capillaroscopici risultanti da microvasculopatia.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 42 soggetti: 24 pazienti che soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology, con pattern d sclerosi sistemica diffusa (4), sclerosi sistemica limitata (20); e 18 pazienti che soddisfacevano i criteri VEDOSS.
I pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo (score cutaneo mediante Rodnan modificato skin score; presenza/numero di ulcere), valutazione bioumorale di routine, elettrocardiogramma, ecocardiogramma, test di funzionalità polmonare, tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione, capillaroscopia. Per la determinazione dei livelli di vitamina D totale (25-OH), i campioni di siero sono stati opportunamente centrifugati a 4°C a 3500 g. I livelli di vitamina D sono stati quindi determinati mediante un test immunoenzimatico a chemiluminescenza in due fasi (CLIA), con un limite massimo di 100 ng/ml
Risultati. I 42 soggetti reclutati erano 4 uomini e 38 donne; età 48,2±11,5 anni (media ±DS). Tutti i soggetti erano ANA positivi, con positività per anti-Scl70 nei pazienti con dcSSc (4) e anti-centromero nei pazienti con lcSSc(18). I pazienti con VEDOSS hanno mostrato livelli sierici ottimali di vitamina D (33,93 ± 3,5 ng/ml). Al contrario, i pazienti con sclerosi sistemica definita hanno mostrato livelli sierici di vitamina D al limite della sufficienza (21,75±4,0 ng/ml) (Figura 1). In particolare, nel gruppo di pazienti con sclerosi sistemica, i livelli di vitamina D erano significativamente ridotti di 1,5 volte (P <0,05) rispetto al gruppo VEDOSS. Nei pazienti con SSc i livelli sierici di vitamina D erano inversamente proporzionali alla presenza di megacapillari. Inoltre, una correlazione direttamente proporzionale dei livelli sierici di vitamina D è stata evidenziata con l'età del paziente.



È quindi possibile ipotizzare che livelli più elevati di vitamina D ritardino l'insorgenza della malattia (gruppo VEDOSS), mentre livelli più bassi di vitamina D favoriscano l'insorgenza della stessa.
Conclusioni. Considerando i risultati di questo lavoro, è possibile considerare l'integratore di Vitamina D nei pazienti affetti da sclerosi, soprattutto come coadiuvante nella fase iniziale della malattia, ipotizzando quindi un rallentamento della progressione della malattia e un miglioramento della prognosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellando-Randone S, et al. Lancet Rheumatol. 2021; 3: e834-43.
2. Rosen Y, et al. Scand J Rheumatol. 2016; 45(6): 439-447.

ESTESA CALCINOSI PSEUDO-TUMORALE IN SCLEROSI SISTEMICA: CASE REPORT

PO:27:470

Grimaldi A., Costanza D., Quarta L., Ricciardi M.R., Quarta E.
U.O. Reumatologia P.O.V. Fazzi, Lecce

Scopo del lavoro/Materiali e Metodi. descrizione di un caso di calcinosi pseudotumorale secondaria a sclerosi sistemica (SSc) attraverso documentazione di imaging e revisione della letteratura.
Background. la calcinosi pseudotumorale, nella definizione originaria di Inclan, è rappresentata da masse lobulari, densamente calcificate, costituite da cristalli pleomorfi di fosfato di calcio (idrossiapatite) e confinate ai tessuti molli, in prossimità di grandi articolazioni, tra cui anca, spalla e gomito, generalmente sulla superficie estensoria dell'articolazione nella distribuzione anatomica di una borsa.
Esse possono raggiungere dimensioni tali da manifestarsi clinicamente come masse occupanti spazio, potendo determinare sintomi da compressione, riduzione della mobilità articolare ed esitare in ulcerazione della cute sovrastante.
Si distinguono una forma primaria, normofosfatemica o iperfosfatemica, per difetti geneticamente determinati che coinvolgono l'ormone fosfaturico FGF-23 ed una forma secondaria a varie condizioni, tra cui le malattie del tessuto connettivo.
Caso clinico. Donna di anni 73, seguita da lunga data per SSc (antiScl70+), con marcato impegno microangiopatico ed impegno interstiziale polmonare; inoltre affetta da AR.
In una delle valutazioni ambulatoriali, per persistente dolore di tipo meccanico a livello della spalla dx, con compromissione funzionale, veniva eseguita ecografia, evidenziante calcificazioni intra- e peri-tendinee nelle scansioni per il tendine del c.l. bicipite brachiale, calcificazioni cupoliformi in sede pre-inserzionale ed inserzionale dei tendini sovraspinoso, sottospinoso e sottoscapolare; la Rx evidenziava agglomerati calcifici confluenti nei tessuti molli periarticolari, in particolare lungo il collo chirurgico dell'omero (con immagini calcifiche a corona di rosario nella sede della borsa SAD),di cui veniva documentata la bilateralità in successive indagini RX/TC.
Altri distretti periarticolari risultavano sede di calcificazioni.
Esami di laboratorio volti in senso eziologico (calcio e fosfato sierici/urinari, 25(OH)D3, PTH, funzionalità renale) risultavano nella norma.
Conclusioni. La calcinosi è spesso osservata nei pazienti con SSc (~ 25%); la sua presenza caratterizza la variante nota come CREST.
Nella maggior parte dei pazienti le aree calcifiche sono piuttosto piccole e localizzate nel sottocute in sedi caratteristiche come falangi distali, superficie posteriore del gomito ed anteriore del ginocchio.
Masse calcifiche più grandi, definite calcinosi pseudotumorale, si osservano in meno dell'1% dei casi, comunemente simmetriche ed in sedi multiple, senza differenze per i sottotipi cutanei ma più comunemente nelle forme con severo fenotipo vascolare, nei pazienti con malattia di lunga durata e con età media piuttosto avanzata.
Nella SSc la distinzione tra le più comuni manifestazioni di calcinosi distrofica e le rare forme di calcinosi pseudotumorale può trovare conferma negli esami radiologici.
Le caratteristiche dell'imaging nella paziente hanno guidato l'orientamento diagnostico per "calcinosi pseudotumorale associata a più comuni manifestazioni di calcinosi distrofica in paziente con SSc, variante "a sclerosi cutanea diffusa".

ESISTE UN'ASSOCIAZIONE TRA ENDOGLINA E SCLEROSI SISTEMICA? REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA.

PO:27:471

Palermo B.L.[1], Grignaschi S.[1], Sbalchiero A.[2], Spinozzi G.[3], Cantarini C.[2], Nardiello C.[2], Olivieri C.[2], Cavagna L.[1]
[1]Department of Internal Medicine and Medical Therapeutics, University of Pavia; [2]Department of Molecular Medicine, General Biology and Medical Genetics Unit, University of Pavia; [3]Otorhinolaryngology Division, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una rara patologia autoimmune caratterizzata principalmente da vasculopatia e flogosi sistemica, che causano una eccessiva deposizione di fibre collagene nella cute e negli organi interni. Tra le potenziali vie patogenetiche, quella del Transforming Growth Factor β (TGFβ) è considerata fondamentale ed Endoglina (ENG), recettore tipo III del TGFβ coinvolto nell'eziopatogenesi della Teleangectasia Emorragica Ereditaria, potrebbe avere un ruolo cruciale nello sviluppo di questa malattia.
Obiettivo di questa revisione sistematica è di conoscere ed interpretare complessivamente i dati molecolari e clinici disponibili in letteratura.
Materiali e Metodi: Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura secondo le linee guida PRISMA su tre banche dati: MEDLINE, Web of Science, Embase (ultima ricerca 2 Novembre 2021).
RISULTATI: 35 lavori sono stati inclusi nella revisione (25 articoli e 10 abstract) e sono stati suddivisi secondo ambito "molecolare" (10), in cui veniva valutata l'espressione di ENG come proteina di membrana, e "clinico" (23), in cui le concentrazioni sieriche di ENG (sENG) sono state messe in relazione a caratteristiche di malattia; 2 lavori hanno indagato entrambi i campi.
Diversi studi hanno evidenziato che un incremento di sENG è correlato ad alcune manifestazioni clinico-immunologiche di malattia quali la positività per anticorpi anti-centromero, l'interessamento cutaneo limitato, le teleangectasie, le ulcere digitali e la fibrosi polmonare, ma questi risultati sono inconclusivi in quanto non confermati in tutte le coorti disponibili.
I risultati della revisione in ambito molecolare, invece, hanno evidenziato con forza che ENG è over-espressa nell'endotelio della cute dei soggetti con SSc e ciò suggerisce un suo ruolo nell'attivazione endoteliale.
I fibroblasti di pazienti SSc presentano, inoltre, caratteristiche basali differenti rispetto a soggetti sani: per esempio esprimono maggiori livelli di betaglicani, che provocano una risposta eccessiva alla stimolazione del TGFβ e una conseguente sovrapproduzione di proteine pro-fibrotiche. In risposta al TGFβ, le cellule producono maggiori quantità di ENG che può dirottare il TGFβ dalla via del betaglicano. Ciò è ottenuto sia dalla sua forma solubile che da quella recettoriale e in questo modo l'over-espressione di ENG può sopprimere, anche se non completamente, l'induzione TGFβ-mediata dei geni della matrice extracellulare, come evidenziabile sia nei fibroblasti umani che murini. Tuttavia, un'attivazione del percorso TGFβ/Activin receptor-like kinase 1 (ALK1)/ENG può avere un effetto pro-fibrotico indiretto nella SSc attraverso l'induzione di Endotelina-1. Sfortunatamente non esistono studi sulle due isoforme di ENG, Short e Long.
Conclusioni. Questa revisione sistematica ha evidenziato che ENG ha un ruolo cruciale nell'attivazione di diversi pathways legati al TGFβ che potrebbero essere fondamentali nella patogenesi e progressione della SSc. Migliorare le conoscenze della sua funzione nella patogenesi di malattia può aprire nuove strade terapeutiche volte a migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti.

BODY COMPOSITION USING ELECTRICAL BIOIMPEDANCE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

PO:27:472

Perretta D., Raimondi M., Iandoli C., Di Vico C., Ciccia F., Cuomo G.
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli

Systemic sclerosis (SSc) is a multi-organ disease with significant morbidity and mortality., Gastrointestinal disorders in patients with SSc may play a significant role in deteriorating nutritional status, sometimes the diagnosis of malnutrition is difficult.

Aim. The aim of the study was to assess the nutritional status of patients with SSc.

Materials and methods: The study included 24 patients (23 female) with diagnosed SSc, mean age 56.7±12.2 years, median 56 years (range 21-76). Anthropometric measurements were performed in all SSc patients and body composition was assessed using electrical bioimpedance (BIA).

Results. Moderate obesity was diagnosed in 2 patients (8.3%), mild obesity was diagnosed in 2 patients (8.3%), over-weight in 8 patients (33%), normal-weight in 11 patients (45.8%) and one patient under-weight. By Spearman Rank Correlation we correlated Fat Free Mass (FFM), Visceral Fat Index (VFI), Total Body Water (TBW), Intra-cellular Water (ICW), Extra-cellular Water (ECW) and Body Mass Index (BMI) with age, use of immunosoppressive drugs (DMARD's), use of OH-clorochine, use of corticosteroids, interstitial lung disease (ILD), activity index (AI), diastolic dysfunction (E/A). The results are reported in table I.

Conclusions. our study shows the importance of the parameters assessed with BIA, particularly the intra and extra-cellular water composition which may represent a prognostic factor for the development of cardiac and pulmonary fibrosis. There is a need to define that of randomized controlled trials on larger case series. Nutritional disorders are common in patients with SSc. The most common disturbance in nutritional status in SSc patients was overweight/obese, which was present in 50% of patients. Our study show the correlations between the parameters of the BIA and the clinical parameters of the SSc (Spearman Rank Correlation).

Table 1.

	Age	DMARD's	corticosteroids	OH-Clorochina	ILD	Activity index	E/A
Paramatrs BIA	p	P	p	p	p	P	p
FFM	ns	0.02	ns	ns	ns	0.08*	ns
VFI	ns	0.04	ns	ns	0.075*	0.0069	0.039
TBW	ns	0.03	ns	ns	ns	ns	ns
ICW	<0.0001	ns	ns	0.058*	ns	ns	0.0003
ECW	0.053*	ns	0.059*	0.026	0.04	ns	0.0081
BMI	ns	0.05	ns	ns	0.04	ns	ns

Fat Free Mass (FFM), Visceral Fat Index (VFI), Total Body Water (TBW), Intra-cellular Water (ICW), Extra-cellular Water (ECW) and Body Mass Index (BMI) interstitial lung disease (ILD), activity index (AI), diastolic dysfunction (E/A).

p significative <0.05; *p not quite significant

TOCILIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLERODERMIA GIOVANILE LOCALIZZATA: UN CASO DI MORFEA TRATTATO CON SUCCESSO

PO:27:473

Aquilani A., Marasco E., Nicolai R., De Benedetti F.
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo del Lavoro. La Sclerodermia Giovanile è una patologia cronica caratterizzata da incrementata deposizione di collagene e infiammazione cronica, che possono essere limitate alla cute o coinvolgere anche le articolazioni e gli organi interni. In età pediatrica, la Sclerodermia Localizzata (SL) è più frequente rispetto alla forma sistemica. Sebbene la patogenesi sia ancora sconosciuta, l'interazione tra fattori infiammatori, fibrotici e vascolari sembrano giocare un ruolo cruciale. Negli anni sono stati utilizzati molti trattamenti per la SL, sia topici che sistemici che includono cortisonici, D-penicillamina, ciclosporina, fototerapia con UVA, analoghi della vitamina D e metotrexate (MTX). Nonostante un largo numero di pazienti risponda a questi trattamenti, in altri casi risultano inefficaci e non tollerati. Il Tocilizumab dapprima utilizzato su adulti con sclerosi sistemica), è ormai diventato una valida opzione terapeutica per la SL. Descriviamo il caso di un paziente con SL giunto alla nostra attenzione all'età di 10 anni con un quadro clinico caratterizzato da poliartrite e 3 placche fibrose cutanee, trattato con Tocilizumab, raggiungendo remissione completa e persistente di malattia.
Materiali e Metodi. I dati clinici e laboratoristici rilevanti sono stati raccolti in occasione delle visite di controllo.
Risultati. Dopo aver posto diagnosi di SL profonda, confermata alla biopsia cutanea, associata ad un quadro di poliartrite, è stata iniziata terapia con MTX sottocute alla dose di 15 mg/m^2 a settimana, associato al prednisone orale (2 mg/kg/die), gradualmente scalato fino a sospensione dopo circa 6 mesi. Dopo un iniziale miglioramento del quadro articolare e la stabilizzazione delle lesioni cutanee, alla sospensione della terapia con glucocorticoidi, il paziente ha presentato una riacutizzazione articolare. Per tale motivo, è stato avviato trattamento con infusioni di tocilizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 3 settimane, in associazione al MTX, con rapida risoluzione dell'artrite e una riduzione graduale delle lesioni cutanee. Dopo 18 mesi, visto il raggiungimento della remissione completa, è stata sospesa la terapia con MTX proseguendo le infusioni di TCZ ogni 4 settimane per 3 anni, sospeso definitivamente da circa 3 mesi. Nessun evento avverso è stato registrato.
Conclusioni. Il trattamento con tocilizumab rappresenta una valida alternativa terapeutica per i pazienti affetti da SL con risposta clinica insoddisfacente al MTX in grado di indurre completa e persistente remissione di malattia. La durata del trattamento dopo aver raggiunto la remissione e il rischio di ricaduta alla sospensione sono ancora oggetto di studio.

FENOMENO DI RAYNAUD PARADOSSO SECONDARIO A TERAPIA ENDOVENOSA CON ILOPROST IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA - CASO CLINICO

PO:27:474

Bertoldo E., Bertelle D., Bixio R., Rossini M.
Università di Verona

Scopo del Lavoro. nell'ambito della sclerosi sistemica (SSc), la terapia endovenosa con Iloprost (ILO) trova indicazione nei pazienti con fenomeno di Raynaud (RP) severo e refrattario alla terapia orale con calcio-antagonisti (CCB) e con inibitori della fosfodiesterasi-5. Tra gli effetti collaterali (ADRs) secondari ad ILO, seppur raro, in letteratura viene descritto un possibile peggioramento del RP stesso.
Materiali e Metodi. Riportiamo un caso di RP paradosso in un paziente affetto da SSc, in corso di terapia infusiva con ILO con un rapporto dose-dipendente, responsivo al decalage posologico, con un rapporto di causalità analizzato secondo la Narajo Scale. Riportiamo l'iter diagnostico che ha escluso cause alternative di vasocostrizione periferica.
Risultati. Paziente maschio, di anni 70, non fumatore, affetto dal 2006 da SSc anti-centromero +, variante cutanea limitata con coinvolgimento microvascolare (RP senza ulcere digitali), cutaneo ed esofageo. Alla diagnosi veniva avviata terapia con CCB. Nel 2011, per peggioramento del RP, si associava alla terapia orale ILO per via endovenosa, somministrato a cicli mensili con una dose massima di 1.62 ng/kg/min, in assenza di ADRs e con miglioramento dei sintomi vascolari. Nell'agosto 2021, dopo circa 10 anni di regolare terapia ben tollerata, il paziente ha presentato un peggioramento del RP con una fase cianotica persistente durante le infusioni di Iloprost, con un'intensità di 10/10 secondo la Scala Analogica Visuale (VAS). I sintomi esordivano dopo pochi minuti dall'avvio della terapia e recedevano alla sospensione, in assenza di modifiche della terapia farmacologica o in ambito clinico. Alla riduzione progressivamente della posologia dell'ILO nelle successive infusioni, si osservava un miglioramento del RP oggettiva e soggettiva (con VAS 5/10 e 2/10 rispettivamente al dosaggio di 1.3 e 1.15 ng/kg/min). Abbiamo escluso altre possibili cause di vasocostrizione (fattori emotivi, occupazionali ed ambientali); un ecocolordoppler arterioso ha escluso un coinvolgimento macrovascolare degli arti superiori e la videocapillaroscopia è risultata invariata rispetto alla precedente del 2019 (scleroderma pattern active). Elettrocardiogramma, ecocardiogramma e routine biochimica sono risultati nei limiti. Applicando la Narajo Scale abbiamo classificato come probabile la causalità tra la terapia infusiva con ILO ed il peggioramento del RP, configurando una reazione paradossa probabilmente sottesa da un'alterata espressione dei recettori prostaciclinici sulla superficie endoteliale - secondaria alle ripetute esposizioni ad ILO - o da una anomala cascata biochimica intracellulare, mediata dall'adenosina monofosfato ciclico di questi recettori. In letteratura viene segnalato solamente un altro caso di RP paradosso secondario ad ILO.
Conclusioni. Riportiamo il secondo caso noto in letteratura di RP paradosso alla terapia con ILO. Riteniamo si tratti di un ADRs che - seppur rara - vada considerata nella pratica clinica per evitare di misconoscere un possibile effetto collaterale come manifestazione di SSc, considerando in taluni casi la sospensione o il tapering dell'ILO.

UTILIZZO DI ACIDO ACETILSALICILICO IN PREVENZIONE PRIMARIA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PRELIMINARE SU SICUREZZA ED EFFETTO SUL MICROCIRCOLO

PO:27:475

Bisconti I., Pellegrino G., Cadar M., Di Ciommo F.R., Mohammad Reza Beigi D., Conti F., Riccieri V.
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Introduzione. L'uso di acido acetilsalicilico (ASA) in prevenzione primaria per i pazienti con sclerosi sistemica (ScS) trova il suo razionale nel ruolo che l'attivazione piastrinica svolge su fibrosi e vasculopatia sclerodermica, ma le nuove raccomandazioni pubblicate dall'EULAR sul management del rischio cardiovascolare non ne supportano l'utilizzo, per la mancanza di studi e trial clinici al riguardo.
In questo studio preliminare abbiamo valutato, in una coorte monocentrica di pazienti affetti da ScS, il profilo di sicurezza dell'ASA e il suo potenziale effetto a livello del microcircolo analizzando i principali effetti avversi (sanguinamenti maggiori, emorragie intracraniche, oculari e gastroenteriche) e le eventuali modifiche capillaroscopiche rilevate nei due anni successivi all'introduzione di ASA.

Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati clinici, demografici e laboratoristici, includendo i principali fattori di rischio cardiovascolare (CV), di 49 pazienti affetti da ScS, secondo i criteri ACR/EULAR 2013. Di questi, 36 avevano iniziato terapia con ASA dopo la diagnosi, mentre 13 pazienti non trattati con ASA sono stati arruolati come gruppo di controllo. Sono stati inclusi pazienti che presentassero immagini capillaroscopiche al basale (T0) (definito come il momento in cui ai casi veniva prescritta terapia con ASA e al momento della prima capillaroscopia per i controlli) e dopo 24 mesi (T24). I dati clinici, laboratoristici e capillaroscopici di T0 e T24 sono stati confrontati in entrambi i gruppi di pazienti. Abbiamo analizzato i parametri capillaroscopici mediante lo score di Maricq e lo score qualitativo di Cutulo.

Tabella 1: Dati clinici, demografici e terapeutici dei 49 pazienti suddivisi nel gruppo dei casi (ASA) e controlli (NO ASA)

Caratteristiche	ASA	NO ASA	p value
Sesso femminile	33/36 (91,6%)	10/13 (71,4%)	ns
Età casi (mediana-IQR)	60 (62-52) anni	65 (73-49) anni	ns
Durata di malattia (media±DS)	1.8±4.1 anni	3.23 ±2.2	**0.0032**
Clinica			
Forma limitata	25/36 (69,4%)	8/13 (62%)	ns
Forma diffusa	8/36 (22,2%)	5/13 (38%)	ns
Forma sine scleroderma	3/36 (8,3%)	0/13 (0%)	ns
Subset sierologico			
ANA positivi	36/36 (100%)	13/13 (100%)	ns
Anti-Scl70 positivi	6/36 (17%)	6/13 (46%)	ns
Anti-centromero (ACA) positivi	11/36 (31%)	3/13 (23%)	ns
Fattori di rischio CV			
Obesità (BMI>30)	2/36 (6%)	0/13 (0%)	ns
Fumo	5/36 (14%)	3/13 (23%)	ns
Dislipidemia	12/36 (33,3%)	1/13 (7,69%)	ns
Diabete	2/39 (6%)	0/13 (0%)	ns
Ipertensione	12/36 (33%)	1/13 (7%)	ns

Tabella 2: alterazioni microvascolari T0-T24 nella popolazione dei casi (ASA) e nella popolazione dei controlli (NO ASA)

	ASA			NO ASA		
	T0	T24	P value	T0	T24	P value
Densità (media±DS)	1.11±0.82	0.88±0.85	0.54	1.15±0.98	1.3±0.94	ns
Emorragie (media±DS)	0.79±0.64	1.06±0.73	ns	0.3±0.48	0.69±0.75	ns
Flusso (media±DS)	0.97 ±0.99	0.75 ±0.96	**0.035**	0.69±0.85	0.92±1.11	**ns**
Aree avascolari (media±DS)	0.4±0.55	0.58±0.6	ns	0.76±0.27	0.78±0.26	ns

Infine, abbiamo indagato il profilo di sicurezza dell'ASA a due anni, individuando l'eventuale comparsa di sanguinamenti maggiori, emorragie intracraniche, oculari e gastroenteriche.
Risultati. Le due popolazioni sono risultate omogenee per età (mediana-IQR, casi vs controlli: 60 (62-52) anni vs 65 (73-49) anni) e per fattori di rischio CV (Tabella I).
Dal confronto tra i dati capillaroscopici dei due gruppi di pazienti al T0 e al T24 si è evidenziata in chi assumeva ASA una tendenza al miglioramento della densità capillare (media± DS casi vs controlli: 1.11 ±0.82 vs 0.88±0.85) pur senza raggiungere una significatività statistica.
Significativo invece è risultato il miglioramento del flusso sanguigno, definito come normale, rallentato, discontinuo/granuloso, o sludge (media ± DS T0 vs T24: 0,97 ±0.99 vs 0.75±0.96, p=0.035) nei pazienti che assumevano ASA, che non si è riscontrato nei controlli (Tabella II).
Sotto il profilo della sicurezza non è emerso alcun evento di sanguinamento maggiore, emorragia intracranica, oculare o gastroenterica a 24 mesi nella popolazione che assumeva ASA, né amento di microemorragie a livello capillaroscopico.
Conclusioni. Questo studio preliminare evidenzia che la terapia con ASA a basse dosi in prevenzione primaria nei pazienti con SSc è sicura dopo 24 mesi di utilizzo e suggerisce un suo possibile ruolo sul microcircolo testimoniato dalla capillaroscopia. Tuttavia, la numerosità campionaria limitata rende necessari ulteriori approfondimenti per confermare questi risultati.

AUMENTATA PREVALENZA DI FIBROSI EPATICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:27:476

Meleddu E.[1], Vacca A.[1], Civolani A.[2], Floris A.[1], Favale A.[2], Garau P.[1], Fantini M.C.[2], Cauli A.[1]
[1]S.C. di Reumatologia, AOU Cagliari; [2]S.C. di Gastroenterologia, AOU Cagliari

Scopo del Lavoro. Valutare la fibrosi epatica in un gruppo di pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), in assenza di patologie epatiche, tramite metodica non invasiva, ed evidenziare possibili correlazioni con le caratteristiche demografiche, cliniche e i trattamenti farmacologici praticati.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 62 pazienti affetti da SSc (53 F e 9 M), di età 60.4±13.4 anni, con durata di malattia in anni 9.5±7.8 al basale. È stata quindi valutata la Liver Stiffness (LS) tramite elastografia epatica (Fibroscan®; Echosens, Paris, France) per valutare il grado di fibrosi epatica. È stato preso in considerazione un valore di 5.3 kPa come cut-off per la presenza di fibrosi epatica significativa.
Risultati. Ventisei pazienti (42%) presentavano una fibrosi significativa (5.4±3.8 kPA) Non sono state trovate differenze significative riguardo età e durata di malattia tra i pazienti con fibroscan alterato e quelli con valori normali. È stata invece evidenziata una differenza significativa con la presenza di anticorpi anti-centromero (ACA) (53.8% dei pazienti con LS>5.3, contro il 27.8% dei pz con LS<5.3; P=0.038), con la presenza di teleangectasie ed esofagopatia (P=0.052 per entrambi), e anche nei pazienti che praticavano terapia con bosentan (34.6% dei pazienti con LS>5.3, contro il 13.9% dei pz con LS<5.3; P=0.054).
Conclusioni. In questo studio la LS, derivante da un coinvolgimento epatico primitivo, è risultata aumentata rispetto a quanto descritto in letteratura. La presenza degli anticorpi ACA suggerirebbe, quindi, di prestare maggiore attenzione alla ricerca di tale complicanza. L'elastografia epatica si è dimostrata in grado di evidenziare la presenza di fibrosi in pazienti affetti da SSc, anche in una fase iniziale di malattia, orientando la scelta terapeutica possibilmente verso farmaci meno epatotossici. Una rivalutazione della LS a distanza di anni potrebbe aiutarci a comprendere se un eventuale aumento della fibrosi epatica correla con altri parametri di attività o severità di malattia.

L'INTERESSAMENTO GASTRO-INTESTINALE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI PRECOCE ATTRAVERSO UNO SCREENING DELLA POPOLAZIONE E UN SUCCESSIVO APPROFONDIMENTO CLINICO E BIOLOGICO

PO:27:477

Di Ciommo F.R. [1], **Pellegrino G.** [1], **Mohammad Reza Beigi D.** [1], **Bisconti I.** [1], **Cadar M.** [1], **Severi C.** [2], **Conti F.** [1], **Riccieri V.** [1]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari "Sapienza " Università di Roma , Policlinico Umberto I, Roma; [2]Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Policlinico Umberto I Roma

Introduzione. La Sclerosi Sistemica (ScS) è una malattia autoimmune, con interessamento multisistemico e manifestazioni cliniche eterogenee. Il distretto gastrointestinale (GIT) risulta interessato in quasi il 90% dei pazienti ed è grave in più del 10% dei casi. Il danno endoteliale, con attivazione di meccanismi immunologici umorali e cellulari, determina un ridotto apporto di sangue al distretto GIT, con dismotilità ed ectasie vascolari. Le alterazioni neuro-colinergiche, il danno muscolare e i successivi processi pro-fibrotici modificano ulteriormente la funzione dell'apparato GIT. Non è infrequente in questi pazienti la sovrapposizione di altre patologie autoimmuni del tratto GIT.

Razionale. I diversi quadri di coinvolgimento GIT nella ScS sono spesso identificati tardivamente o a volte misconosciuti. Questo porta a ritardi nel trattamento e soprattutto alla mancanza di terapie adeguate. Una diagnosi tempestiva fornirebbe l'opportunità di attuare una terapia più mirata ed efficace con relativo miglioramento della prognosi. Identificare in questi pazienti dei possibili biomarcatori circolanti indicatori di specifici aspetti GIT, può essere di ulteriore supporto al clinico.

Materiali e Metodi. Nella coorte di pazienti affetti da ScS, classificata secondo i criteri ACR/EULAR del 2013, afferenti alla "Scleroderma Clinic" del nostro centro, verrà indagata la presenza di coinvolgimento GIT attraverso l'anamnesi e la somministrazione del questionario "UCLA SCTC GIT 2.0", che permette di valutarne l'entità, mediante uno score compreso tra 0 e 2.83. I pazienti verranno stratificati a seconda della severità di 6 items (reflusso gastroesofageo, gonfiore addominale, incontinenza fecale, alterazioni dell'alvo quali diarrea o stipsi, attività sociali, benessere emotivo) in 3 sottogruppi: "none to mild", "moderate", "severe to very severe". I pazienti inclusi nelle ultime due categorie saranno sottoposti a visita gastroenterologica, per stabilire se le manifestazioni GIT siano di pertinenza funzionale o organica e valutarne lo stato nutrizionale. In questa seconda fase verranno eseguite indagini strumentali mirate (esami ultrasuonografici/endoscopici/istologici), nonché esami di laboratorio suggestivi di malassorbimento (Vit B12, sideremia, transferrina, ferritina, Vit. D) e quelli dedicati alla ricerca di possibili patologie autoimmuni associate di pertinenza GIT, quali Celiachia (anticorpi antitrasglutaminasi e antiendomisio), Gastrite Atrofica (anticorpi anticellule-parietali, gastrina, pepsinogeno), Epatite Autoimmune (AMA, ASMA, antiLKM, LC1, anti-SLA/LP) e Colangite Biliare Primitiva (Fosfatasi Alcalina, gamma-GT, bilirubina totale e diretta, albumina sierica, IgM, anti-gp120, anti-Sp100). Tra i biomarcatori predittivi di impegno GIT si vogliono ricercare anche gli anticorpi anti-vinculina, per i quali è stato ipotizzato un potenziale ruolo nei malati di ScS. L'impegno e la gravità del quadro GIT di ogni paziente verranno infine confrontati con le diverse caratteristiche clinico-demografiche e di laboratorio per ricercare possibili correlazioni sia con i risultati del questionario "UCLA SCTC GIT 2.0" che con quelli degli esami di laboratorio.

COINVOLGIMENTO POLMONARE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: NON SOLO ILD-SSc

PO:27:478

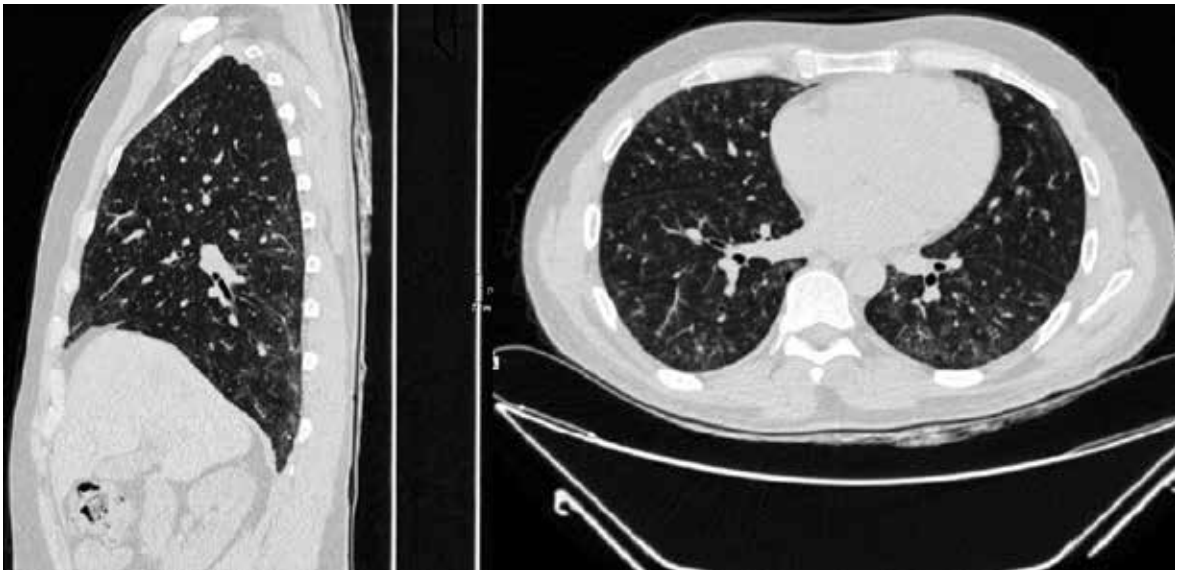
Pollastri F., Bertelle D., Bixio R., Bertoldo E., Idolazzi L., Rossini M.
Università degli Studi di Verona, dipartimento di Reumatologia, Verona

Scopo del Lavoro. Il coinvolgimento polmonare interstiziale in corso di sclerosi sistemica (ILD-SSc) costituisce un fattore prognostico negativo nei pazienti con SSc. È perciò indispensabile, in caso di nuove manifestazioni polmonari, un accurato iter diagnostico per differenziare le forme secondarie alla SSc da altre patologie polmonari suscettibili di diversa terapia eziologica. Lo scopo del lavoro è riportare il percorso diagnostico di un paziente affetto da SSc con esacerbazione polmonare in preesistente ILD-SSc, che ha condotto ad una diagnosi di concomitante polmonite da ipersensibilità.

Materiali e Metodi. I dati clinici e strumentali del paziente sono stati raccolti attraverso la cartella elettronica, previo consenso informato.

Risultati. Paziente maschio, non fumatore, 40 anni, con diagnosi di sclerosi sistemica cutanea diffusa nel 2004 (anti Scl70 +), con precoce interessamento d'organo (polmonare, gastrointestinale, cutaneo) trattato con ciclofosfamide per os (non disponibile dose cumulativa) e a seguire con azatioprina (1 mg/kg). Dopo una prolungata stazionarietà clinica e funzionale, nel novembre 2021 si assisteva a progressivo peggioramento clinico (comparsa tosse non produttiva, incremento velcro sound), in assenza di segni infettivi, per cui venivano eseguiti: 6MWT (BORG 5/10), ecografia cardiaca nella norma; spirometria con DLCO che riportava quadro restrittivo e deficit moderato della diffusione (FEV1 3.1L, 76% - FVC 3.7L, 75% - DLCO 18.7L, 56%); HRCT torace con quadro di Non Specific Intestitial Pneumonia (NSIP) in peggioramento e a prevalente distribuzione ai lobi superiori con adenopatie mediastiniche, (immagine1). Tuttavia la distribuzione del pattern NSIP e il rapido peggioramento clinico risultavano atipici per SSc. Si proseguiva quindi la diagnostica con riscontro di positività alle precipitine e di linfocitosi relativa al lavaggio broncoalveolare (BAL). Il quadro è stato quindi interpretato come HP subacuta in paziente con preesistente SSc-ILD, confermato dall'ottima risposta clinica alla terapia steroidea (dosaggio iniziale di 0,5 mg/kg).

Conclusioni. Il coinvolgimento polmonare secondario a SSc - eterogeneo e complesso per clinica, manifestazioni e terapie, non preclude ulteriori patologie polmonari altrettanto rare, per cui bisogna mantenere, soprattutto nei casi a rapida evolutività, un alto sospetto clinico al fine di impostare un accurato iter diagnostico-terapeutico con un approccio multidisciplinare.



PO:28:479 – PO:28:497 SESSIONE POSTER 28

VASCULITI (1)

TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS PATIENTS WITH ULTRA-SHORT GLUCOCORTICOIDS AND TOCILIZUMAB: ROLE OF IMAGING IN A PROSPECTIVE STUDY

PO:28:479

Cassone G.[1], Muratore F.[2], Marvisi C.[1], Galli E.[2], Boiardi L.[2], Besutti G.[3], Spaggiari L.[3], Casali M.[4], Mancuso P.[5], Versari A.[4], Giorgi Rossi P.[5], Salvarani C.[2]

[1]Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena; [2]Unità di reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [3]Unità di radiologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [4]Unità di Medicina Nucleare, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [5]Unità di epidemiologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Purpose. To evaluate the clinical and functional/morphological imaging variations in a series of active large vessel (LV)-GCA patients treated with tocilizumab monotherapy after ultra-short-term glucocorticoids

Methods. This single-arm, single center, open-label clinical trial enrolled patients with active LV-GCA according to the following inclusion criteria:

PET/CT showing vascular FDG uptake ≥2 in at least one vascular district and at least one among:

1. ESR >40 mm/h or CRP >10 mg/l
2. Cranial or systemic symptoms of GCA or symptoms of polymyalgia rheumatica (PMR) Patients taking more than 10 mg/day of prednisone (or equivalent) for more than 10 consecutive days in the previous three months were excluded.

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort [data are mean (SD) or n (%)]

Study population (n=18)	
Age, years	68.5 (10.6)
Sex	
Female	13 (72%)
Male	5 (28%)
Ethnic origin	
White	18 (100%)
Newly-diagnosed LV-GCA	9 (50%)
Relapsing LV-GCA	9 (50%)
Glucocorticoid pretreatment	13 (72%)
CRP, mg/L	35 (36)
ESR, mm/h	56 (41)
Symptoms of active vasculitis	15 (83%)
Systemic symptoms	11 (61%)
Polymyalgia rheumatica symptoms	7 (39%)
Signs or symptoms of vascular insufficiency	4 (22%)
Cranial symptoms	1 (6%)
Visual symptoms	0 (0%)
Active vasculitis on PET/CT	18 (100%)
PETVAS	17.3 (5.1)
Aortic dilation	8 (44%)
Aortic diameters	
Ascending, mm	39.1 (4.4)
Descending, mm	31.1 (5.1)
Suprarenal, mm	26.6 (4.5)
Infrarenal, mm	21.7 (3.5)

Table 2. Imaging and laboratory parameter changes comparing weeks 0, 24 and 52

	Mean difference Weeks 24-0 (95% CI)	P value	Mean difference Weeks 52-0 (95% CI)	P value
PETVAS	-8.6 (-11.5 to -5.7)	0.001	-10.4 (-13.6 to -7.2)	0.002
ESR	-52 (-72 to -31)	<0.0001	-49 (-79 to -19)	0.005
CRP	-34 (-54 to -15)	0.001	-28 (-47 to -1)	0.002
Ascending	0.81 (-0.31 to 1.93)	0.141	1.15 (-0.34 to 2.65)	0.066
Descending	0.81 (-0.39 to 2.02)	0.066	0.46 (0.06 to 0.86)	0.034
Suprarenal	0.69 (-0.18 to 1.55)	0.066	0.39 (-0.14 to 0.91)	0.102
Infrarenal	0.31 (-0.23 to 0.85)	0.180	0.15 (-0.07 to 0.38)	0.157

Patients received 500 mg per day methylprednisolone intravenously for 3 consecutive days and weekly subcutaneous tocilizumab injections from day 3 until week 52. PET/CT was performed in all patients at baseline and at week 24 and 52. PETVAS was calculated by one nuclear medicine specialist, and the diameters of the aorta were measured by a radiologist at 4 different levels. Any change of ≥5 mm on serial CT was considered significant progression of vascular damage. Remission was defined as the absence of any clinical symptoms directly attributable to GCA, including normalization of CRP and ESR, and absence of new/worsened vascular damage at CT.

The primary endpoints were the variation of PETVAS at week 24 and 52 compared with baseline and the proportion of patients with relapse-free remission at week 24 and 52. Secondary endpoint was the proportion of patients with aortic dilatation at week 24 and 52. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT05394909.

Results. From March 2019 to November 2020 18 patients were included. Baseline characteristics of the study cohort are reported in Table I. Compared to baseline value, a significant reduction of PETVAS was observed at week 24 and 52 (Table II). 13 of 18 patients (72%, 95% CI 47-90) achieved relapse-free remission at week 24, and 10 (56%, 95% CI 31-78) maintained relapse-free remission until week 52. At week 24 and 52 no patient showed new aortic dilatation. However, 3 dilated patients showed significant increase of aortic diameter (≥5 mm) at week 24, and one further dilated patient showed significant increase of aortic diameter at week 52. Overall, 2 (11%) of 18 patients did not respond to treatment, and rescue glucocorticoid treatment was necessary. One patient discontinued tocilizumab at week 44 because of adverse events (cutaneous rash), and one patient received tocilizumab every other week due to recurring neutropenia. One patient underwent aortic aneurysm surgical repair at week 44.

Conclusion. Ultra-short glucocorticoids and tocilizumab controlled the clinical symptoms of GCA, lowered acute phase responses and led to a significant reduction of vascular inflammation in many patients with active LV-GCA. Four of 18 patients (22%) showed significant aortic dilatation on serial CT. The effect of tocilizumab on progression of aortic damage needs larger prospective studies.

CAN GLUCOCORTICOIDS WITHDRAWAL REPRESENT A CHALLENGE IN BEHÇET'S DISEASE? A CATEGORIAL DATA ANALYSIS IN A MONOCENTRIC COHORT

PO:28:480

Di Cianni F., Italiano N., Marinello D., Mosca M., Talarico R.
Rheumatology Unit, University of Pisa

Objective. The aims of the study were:
i) to characterize the profile of BD patients taking GCs at the last evaluation, including the reasons behind the withdrawal-failure and
ii) to compare their profile with patients not taking GCs.

Methods. One-hundred patients regularly followed-up for at least 24 months were consecutively enrolled. Demographic, clinical and therapeutical data were collected, including GC assumption, daily dosage, and duration; patients were identified as GCs + or GCs -. A categorical data analysis was performed to explore the reasons of non-withdrawal in GCs+: recent BD relapse, inability to reduce current dosage for disease recurrence, and steroid addiction (meant as occurrence of manifestations non-BD-related).

Results. GCs + group included 40 patients, while 60 patients were GCs- at the last evaluation. Both groups were mainly represented by females (75% GCcs+, 62% GCs-). Overall mean age was 49 years and disease duration was most commonly 3-10 years. GCs+ group showed higher rates of colchicine and immunosuppressive therapy, while no significant differences were observed in terms of organ involvement.
In the GCs+ 32 patients (80%) assumed a daily prednisone equivalent dose ≤5 mg, because of recent relapse in 30% of cases, disease recurrence at tapering in 30% and steroid addiction in 40%. The mean cumulative GC duration in the last 2 years in GCs+ and GCs- was 17.3 and 1.8 months, respectively.

Conclusions. Despite a similar control of disease activity, the main reason for GC assumption seems to be represented by steroid addiction. Such acknowledgement highlights the need to improve the therapeutical approach in BD patients allowing stable steroid discontinuation.

RISK FACTORS FOR VISUAL IMPAIRMENT IN GIANT CELL ARTERITIS: BE CAREFUL OF HYPERTENSION!

PO:28:481

Regola F., Mora J., Andreoli L., Franceschini F., Toniati P.
U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Objectives. To evaluate risk factors for visual manifestations at disease onset in an Italian monocentric cohort of patients with Giant Cell Arteritis (GCA).
Methods. We identified 128 patients with GCA diagnosed between 2011 and 2021 in our Center. All patients were older than 50 years of age, met the 1990 ACR criteria for GCA or had a positive temporal artery biopsy or ultrasound. Medical records of all patients were reviewed, and demographic, clinical, and laboratory data were collected.
Results. Visual ischemic manifestations occurred in 55 patients out of 128 at diagnosis and included blurred vision (6 pts), diplopia (6 pts), amaurosis fugax (5 pts), partial visual loss in 1 (21 pts) or 2 eyes (2 pts) and complete vision loss in 1 (12 pts) or 2 eyes (3 pts). Out of 38 patients with partial or complete visual loss, 36 presented Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (AION), while Central Retinal Artery Occlusion (CRAO) was seen in 2 of them.
Patients with visual manifestations had a median (IQR) age of 77 (73-81) years, significantly older if compared to patients without ocular symptoms (72 (67-76) years, p<0.001). Patients with ocular involvement presented more often hypertension (67 vs 44%, p: 0.009) and chronic kidney disease (7 vs 0%, p: 0.031) as comorbidity at diagnosis, while no differences were found in diabetes, cancer, coronary heart disease and dyslipidemia incidence comparing patients with and without visual manifestations.
No associations between visual impairment and other cranial symptoms (headache, jaw claudication, scalp tenderness) were found, but peripheral arthritis was negatively associated with ocular manifestations. No laboratory variables were associated with ocular involvement.
Conclusions. In this large cohort of patients with GCA, partial or complete visual loss were the most frequent visual manifestations. No associations between ocular involvement and other cranial symptoms were found, while patients with peripheral arthritis had a lower risk of developing visual impairment. Age and hypertension at disease onset seem to be the most important risk factors for visual ischemic manifestations in GCA patients.

KL-6 NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE CON O SENZA ILD: UN APPROCCIO MACHINE-LEARNING.

PO:28:482

Conticini E. [1], **D'Alessandro M.** [1], **Bergantini L.** [1], **Castillo Villegas D.** [2], **Cameli P.** [1], **Bargagli E.** [1], **Cantarini L.** [1], **Frediani B.** [1]
[1]*Università degli Studi di Siena;* [2]*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain*

Scopo del Lavoro. Le vasculiti ANCA associate (AAV) ed in particolare la poliangite microscopica (MPA) possono interessare il polmone sotto forma di interstiziopatia polmonare (ILD), una condizione associata ad elevata morbidità e mortalità. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) è un marcatore sierico impiegato nella diagnosi di numerose ILD, sia idiopatiche che secondarie a malattie del connettivo, mentre esistono solo pochissimi dati a supporto del suo uso nelle AAV.
A tal proposito, scopo del nostro lavoro è stato valutare se il KL-6 possa essere impiegato per distinguere i pazienti affetti da AAV con e senza ILD e se le sue modifiche nel tempo correlino con l'attività di malattia.
Materiali e Metodi. Abbiamo incluso tutti i pazienti affetti da granulomatosi con poliangite (GPA) o MPA in fase di elevata attività clinica valutati consecutivamente da dicembre 2020 a novembre 2021.
Come parte della nostra pratica clinica, tutti i pazienti si sono sottoposti ad una concomitante visita reumatologica e pneumologica, a prove di funzionalità respiratoria (PFR) con diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), esami ematochimici di routine, autoimmunità e dosaggio del KL-6 sierico. Al tempo stesso, abbiamo registrato le terapie attuali e pregresse e calcolato il "Birmingham vasculitis score" (BVAS) ed il "vasculitis damage index" (VDI).
Risultati. Abbiamo incluso 13 pazienti (8 femmine, 5 maschi, età media 61±14.8 anni), dei quali uno è stato successivamente escluso in virtù della contestuale diagnosi di carcinoma polmonare. Sei di essi erano affetti da MPA e gli altri sei da GPA, con una durata media di malattia di 4.8±6.5 anni. Sette avevano un coinvolgimento del polmone, ma solo 4 presentavano un quadro di franca ILD.
Le concentrazioni sieriche di KL-6 nei pazienti con ILD erano pari a 972.8±398.5 U/ml, mentre negli altri erano di 305.4±93.9 U/ml, mostrando pertanto una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p=0.0040).
L'analisi con curve ROC ha mostrato una sensibilità del 100% e specificità dell'87,5% per valori di KL-6 pari a 368 U/ml. Al fine di migliorare il potere predittivo, è stato costruito un modello "decision-tree", che, utilizzando le concentrazioni di KL-6 a T0, ha mostrato un miglioramento del 33% nella purezza quando è stato impiegato un valore di cut-off di 513 U/ml per distinguere i pazienti con ILD da quelli senza ILD (p=0.034).
Le precedenti terapie non hanno influenzato le concentrazioni sieriche di KL-6. Infine, da un punto di vista clinico, è stata evidenziata una correlazione diretta tra i valori di KL-6 e il BVAS al basale (r=0.578, p=0.044), ma non tra KL-6 e VDI.
Conclusioni. Il nostro studio multicentrico ha dimostrato che il KL-6 è un marcatore per ILD nelle AAV affidabile, non invasivo e utile per la valutazione dell'attività di malattia. Le variazioni nelle concentrazioni sieriche di KL-6 nel corso del tempo possono essere utili anche durante il follow-up, dal momento che il KL-6 correla con l'attività globale di malattia espressa con BVAS ma non con il danno cumulativo da vasculite né con le terapie pregresse.

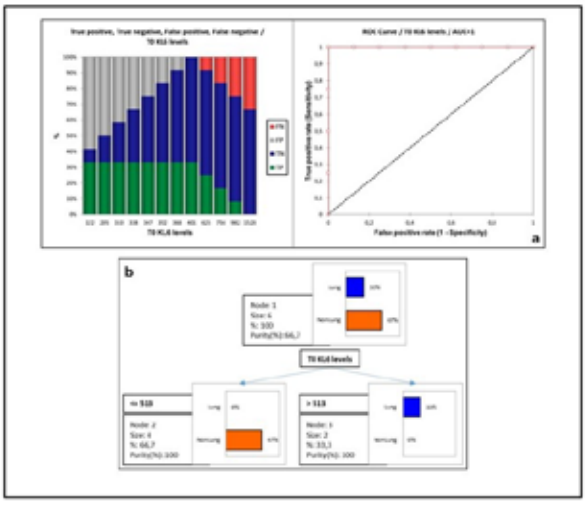


Figure 1a. Curve ROC per valutare la performance diagnostica di KL-6 nel distinguere tra ILD-AAV e non-ILD-AAV. 1b Modello "decision tree" ottenuto usando le concentrazioni di KL-6 a T0: un valore pari a 513 U/ml permette di distinguere i pazienti affetti da AAV con e senza ILD (p=0.034). "Lung" e "non-lung" sono riferiti alla presenza o assenza di ILD.

IMPATTO DELLA SINDROME DI BEHÇET SULL'ATTIVITÀ LAVORATIVA E SULLA PRODUTTIVITÀ: RISULTATI DI UN'ANALISI ANCILLARE DELLO STUDIO BODI.

PO:28:484

Laconi R.[1], Piga M.[1], Floris A.[1], Espinosa G.[2], Lopalco G.[3], Serpa Pinto L.[4], Kougkas N.[5], Sota J.[6], Lo Monaco A.[7], Govoni M.[7], Cantarini L.[6], Bertsias G.[5], Correia J.[4], Iannone F.[3], Cervera R.[2], Vasconcelos C.[8], Mathieu A.[1], Cauli A.[1]

[1]UOC di Reumatologia, AOU e Università degli Studi di Cagliari; [2]University of Barcelona, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Barcelona, Spain; [3]University of Bari, Rheumatology Unit, Bari; [4]Hospital Santo Antonio Centro Hospitalar do Porto, Unidade de Imunologia Clinica, Porto, Portugal; [5]University of Crete, Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy Unit, Heraklion, Crete, Greece; [6]University of Siena, Rheumatology Unit, Siena, Italy, Siena; [7]Rheumatology Unit - AOU, S. Anna, Ferrara, University of Ferrara; [8]University of Porto, UMIB Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, Porto, Portugal

Scopo del Lavoro. La sindrome di Behçet (SB) è una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, che possono variare da lesioni mucocutanee limitate a forme gravi e potenzialmente pericolose per la vita del paziente. L'obiettivo del presente studio era di valutare l'impatto della SB sull'attività lavorativa e sulla produttività dei pazienti.

Materiali e Metodi. Dalla coorte originale dello studio per lo sviluppo e la validazione preliminare del Behçet's syndrome Overall Damage Index (BODI) è stato selezionato un sottogruppo di 148 pazienti a cui è stato somministrato il questionario Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH). Per ogni paziente sono registrati dati demografici, durata della malattia, comorbidità, coinvolgimento degli organi principali, terapia in corso, Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF), Physician Global Assessment (PGA), Patient Global Assessment (PtGA) e BODI. Infine, sono stati creati più modelli di regressione multipla per studiare l'effetto indipendente delle diverse caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti affetti da SB sui diversi score del WPAI.

Risultati. Complessivamente, 97 (65,6%) pazienti sui 148 che hanno completato il questionario WPAI:GH sono risultati lavoratori retribuiti; 22 pazienti su 97 (27.8%) hanno riferito un'assenza lavorativa nell'ultima settimana per motivi di salute, per una media (DS) del 34.4% (17.8) del proprio orario di lavoro (absenteeism). L'unico fattore significativamente associato all'absenteeism nell'analisi multivariata è risultata la presenza di danno oculare valutato tramite BODI (β 0.255, p=0,027).

Tra i pazienti che riferivano di aver lavorato nell'ultima settimana (n=99), l'effettiva produttività lavorativa risultava ridotta in media del 27.3% (30.7) a causa della malattia (presenteeism), con soli 37 (38.5%) di essi che negavano tale tipo di perdita di produttività. Il sesso femminile (β 0.319, p=0.001), un PtGA più elevato (β 0.298, p=0.002) e un punteggio BODI aumentato negli ultimi 2 anni di follow-up (β 0.212 per un aumento unitario del BODI score, p=0.024) sono tutti risultati fattori associati.

Infine, 99 (66.9%) dei 148 pazienti totali hanno lamentato una riduzione delle proprie attività quotidiane, riferendo una media del 33.3% (30.6) di compromissione di svolgimento delle loro normali attività quotidiane a causa della malattia. I fattori significativamente associati alla compromissione di svolgimento delle attività quotidiane sono risultati l'età più giovane al momento dell'arruolamento (β 0.187, p=0.021), una maggiore attività di malattia misurata tramite BDCAF (β 0.235, p=0.002) e la presenza di fibromialgia (β 0.324, p=0.033) come comorbidità.

Conclusioni. La SB può rendersi responsabile della perdita di orario lavorativo e influire in modo significativo sia sulla produttività del paziente, che sulle sue attività quotidiane.

Una malattia in fase attiva, un maggior danno d'organo e la presenza di alcune comorbidità specifiche come la fibromialgia, sembrano rappresentare i maggiori determinanti di tali deficit.

Table. Risultati questionario WPAI:GH (analisi descrittiva).

Variabili	n°	Media (DS)
Pazienti tot.	148	
Pazienti lavoratori retribuiti	97	
Percentuale orario lavorativo perso per motivi di salute	97	7.9 (21.7)
Percentuale orario lavorativo perso per motivi di salute (pz con orario lavorativo perso >0) *	22	34.4 (17.8)
Pazienti recatisi effettivamente a lavoro negli scorsi 7 giorni**	93	
Percentuale riduzione della produttività per malattia	93	27.3 (30.7)
Percentuale riduzione della produttività per malattia (pz con riduzione della produttività >0) ***	56	45.4 (27.2)
Percentuale compromissione di svolgimento delle attività quotidiane per malattia	148	33.3 (30.6)
Percentuale compromissione di svolgimento delle attività quotidiane per malattia (pz con una % di compromissione >0)	99	49.8 (23.9)

** Pazienti lavoratori retribuiti che hanno effettuato almeno un'ora di assenza lavorativa, 22/97 = 22.7%.*

*** Pazienti lavoratori retribuiti, che hanno lavorato per un orario > 0 nell'ultima settimana = 93/97*

**** Pazienti con riduzione della produttività > 0 tra quelli recatisi effettivamente a lavoro negli scorsi 7 giorni = 56/93.*

RISPOSTA SIEROLOGICA A TRE DOSI DI VACCINO ANTI-SARS-CoV-2 IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE GIGANTOCELLULARE

PO:28:485

Bartoletti A [1], Franchi G. [1], Fornara C. [2], Delvino P. [1], Baldanti F. [2], Lilleri D. [2], Montecucco C. [1], Monti S. [1]
[1]IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; [2]Virologia Molecolare, Dipartimento di Microbiologia e Virologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Il presente studio ha l'obiettivo di analizzare la risposta sierologica dopo la seconda e la terza dose di vaccino per SARS-CoV-2 in un gruppo di pazienti affetti da arterite gigantocellulare (GCA).
Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto i dati riguardo i pazienti affetti da GCA che hanno ricevuto la dose booster di vaccino a mRNA anti-SARS-CoV-2 (BNT162b2 Pfizer/BioNtech o mRNA-1273 Moderna) tra il 1° ottobre e il 31° dicembre 2021. I prelievi per le sierologie sono stati effettuati prima del booster trascorsi almeno 4 mesi dalla seconda dose, e almeno 3 settimane post-terza dose. La risposta anticorpale è stata valutata misurando le IgG anti-proteina spike trimerica (TSAb) e gli anticorpi neutralizzanti (NAb) contro SARS-CoV-2, con cut-off rispettivamente di 33.8 Binding Antibody Units (BAU)/mL e 1:10 diluizioni.
Risultati. 42 pazienti inclusi nello studio: 30 (71.4%) femmine, età media 73.2±4.7 anni, 32 (76.2%) in corso di steroide (dose media equivalente di prednisone 4.9±7.8 mg/die, il 16.7% ≥7.5 mg/die), 18 (42.9%) assumevano metotressato (MTX) e 8 (19.0%) tocilizumab (TCZ) 162 mg/settimana.
Il prelievo per sierologia pre-terza dose è stato effettuato a 5.4±0.4 mesi dalla seconda dose: TSAb e NAb erano ancora positivi rispettivamente in 37 (88.1%) e 30 (71.4%) pazienti. La mediana dei livelli di TSAb era 134 BAU/mL (IQR 97-292) e 1:10 diluizioni. I pazienti in terapia con steroide più MTX avevano titoli anticorpali mediamente più bassi ed erano più spesso sieronegativi (Fig. 1A). Anche dosi di prednisone ≥7.5 mg/die correlavano con livelli più bassi di NAb ed erano anch'essi più frequentemente sieronegativi (28.6% vs. 80.0%, p=0.007) (Fig. 1B).
5 pazienti sono stati prelevati a 25 giorni dalla terza dose (IQR 24-32): tutti erano TSAb+ (mediana 2080 BAU/mL, IQR 2080-2080, p<0.001), solo un paziente in terapia steroidea 8.75 mg/die + MTX non ha sviluppato NAb (mediana 1:320, p<0.001). Anche post-terza dose la terapia con MTX in congiunzione o meno con corticosteroidi correlava con titoli anticorpali più bassi (Fig. 1C, D).
Il trattamento con TCZ non ha mostrato effetti sui titoli anticorpali né sulla percentuale di sieroconversione.
Non sono stati riportati eventi avversi in seguito al vaccino, ma ci sono stati 3 casi di recidiva (8.6%) a 24±5 giorni dalla terza dose.
Conclusioni. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato una risposta anticorpale in seguito alla terza dose nonostante vari gradi di immunosoppressione. Dosi maggiori di steroide, così come la terapia con MTX, riducono in maniera significativa il titolo anticorpale.

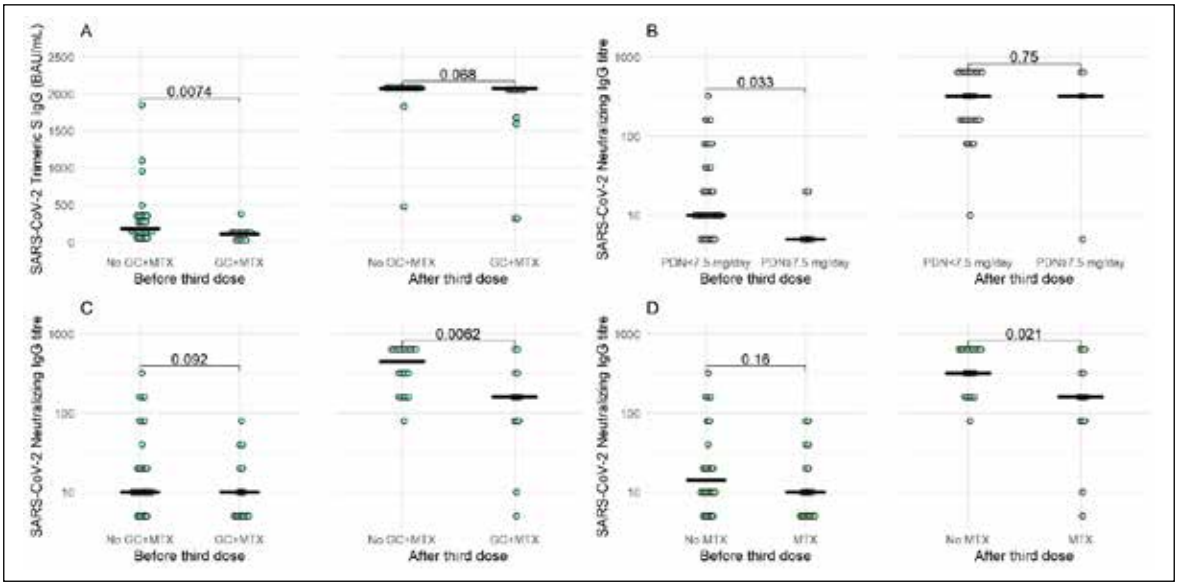


Figura 1 - (A) Titoli di TSAb prima e dopo la terza dose in trattamento con steroide + MTX. (B) Titoli NAb prima e dopo la terza dose con prednisone ≥7.5 mg/die, (C) MTX associato a steroidi, (D) tutti i pazienti in MTX.

ACCRUAL OF ORGAN DAMAGE IN BEHÇET'S SYNDROME: RISK FACTORS AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE. RESULTS FROM THE BODI FOLLOW-UP STUDY.

PO:28:486

Floris A.[1], Piga M.[1], Laconi R.[1], Espinosa G.[2], Lopalco G.[3], Serpa Pinto L.[4], Kougkas N.[5], Sota J.[6], Lo Monaco A.[7], Govoni M.[7], Cantarini L.[6], Bertsias G.[5], Correia J.[4], Iannone F.[3], Cervera R.[2], Vasconcelos C.[8], Mathieu A.[1], Cauli A.[1]

[1]UOC di Reumatologia, AOU e Università degli Studi di Cagliari; [2]University of Barcelona, , Spain; [3]University of Bari, Rheumatology Unit, Bari; [4]Hospital Santo Antonio Centro Hospitalar do Porto, Unidade de Imunologia Clinica, Porto, Portugal; [5]University of Crete, Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy Unit, Heraklion, Greece, [6]University of Siena, Rheumatology Unit, Siena; [7]Rheumatology Unit - AOU, S. Anna, Ferrara, University of Ferrara; [8]University of Porto, UMIB Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, Porto, Portugal

Objectives. To investigate the trajectory of damage accrual, associated factors, and impact on health-related quality of life (HR-QoL) in a multicenter cohort of patients with Behçet's Syndrome (BS) over 2-years of follow-up.

Methods. The patients recruited in the BS Overall Damage Index (BODI) validation study were followed up for two years and assessed for potential damage accrual, defined as an increase ≥1 in the BODI score, and HR-QoL changes by the SF-36 questionnaire. Logistic and multiple linear regression models were built to assess the factors associated with damage accrual and impairment in the different SF-36 domains.

Results. During the follow-up, 36 out of 189 (19.0%) patients had an increase ≥1 in the BODI score with a mean (SD) difference of 1.7 (0.8). The incidence rate of damage was stable over time regardless of the disease duration. Out of 61 new BODI items, 25 (41.0%) were considered related to glucocorticoid (GC) (Figure A). In the multivariate analysis, the duration of GC therapy (OR per year 1.15, 95%CI 1.07-1.23; p<0.001) and the occurrence of ≥1 disease relapse (OR 3.15, 95%CI 1.09 - 9.12; p 0.038) were identified as risk factors of damage accrual, whereas the use of immunosuppressants had a protective effect (OR 0.20, 95%CI 0.08-0.54, p<0.001). In addition, damage accrual was independently associated with the impairment in different physical domains and, to a greater extent, in emotional domains of the SF-36 questionnaire (Figure B). Female gender, higher disease activity, and fibromyalgia were also independently associated with impairment in HR-QoL.

Conclusion. Preventing progressive damage accrual should be the primary target in the management of BS to prevent physical and emotional HR-QoL impairment. Therefore, a timely and adequate immunosuppressive treatment targeted to reducing the risk of disease flares and minimizing the exposure to GCs emerged as the most effective approach.

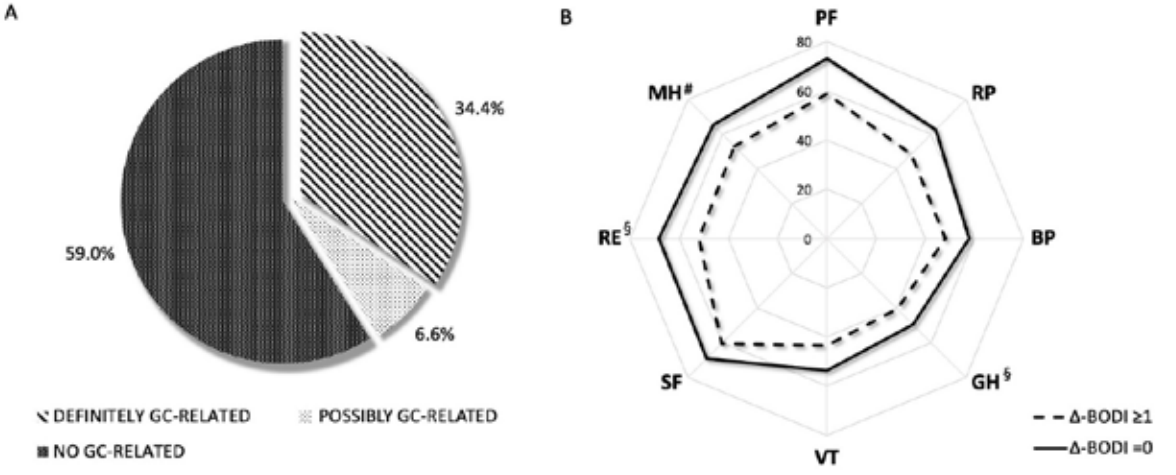


Figure. (A) Type of damage accrual classified according to the potential relationship with glucocorticoid (GC) treatment. (B) Radar plot representing the mean values of each SF-36 domain in patients having (Δ-BODI ≥1) or not (Δ-BODI=0) accrual of organ damage over the two years of follow-up. PF, physical function. RP, role-physical. BP, body pain. GH, general health. VT, vitality. SP, social function. RE, role emotional, MH, mental health. * p <0.05 § p <0.01, # p <0.001 in multiple regression.

GOING OVER THE DISEASE-RELATED DAMAGE IN ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASM AUTOANTIBODIES (ANCA)-VASCULITIDES: THE ROLE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FOR SUBCLINICAL MICROVASCULAR RETINAL CHANGES

PO:28:487

D'Antonio A.[1], Triggianese P.[1], Nesi C.[2], Di Marino M.[2], Kroegler B.[1], Greco E.[1], Nucci C.[2], Cesareo M.[2], Chimenti M.S.[1]
[1]Reumatologia, Immunologia e Allergologia Clinica, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; [2]Oftalmologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Objective. In patients with anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA)-associated vasculitides (AAV) both cardiovascular and complement-mediated inflammation might lead to retinal microvascular damage. We aimed at investigating subclinical abnormalities in retinal microvascular plexi in a cohort of AAV patients and potential correlations with damage by means of optical-coherence-tomography-angiography (OCT-A).

Methods. A monocentric cross-sectional observational study (Sept 2020-Oct 2021), was conducted on consecutive AAV patients, including eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), granulomatosis with polyangiitis (GPA), and microscopic polyangiitis (MPA). Main inclusion criteria were a defined diagnosis of AAV in accordance with International Criteria, age ≥18 ≤75 yrs, intraocular pressure (IOP) <21 mmHg by Goldmann, and a best-corrected-visual-acuity (BCVA) ≥0,5 logMAR. Ocular diseases and/or systemic disorders or treatment with retinal involvement represented exclusion criteria. Disease activity was assessed by Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), damage by Vasculitis Damage Index (VDI), and poorer prognosis by the Five Factor Score (FFS). All subjects underwent ophthalmological examination including BCVA and IOP. Quantitative analysis of vessel density (VD) was performed by OCT-A in the superficial capillary plexi (SCP) and deep capillary plexi (DCP) for all subjects. Structural analysis of retinal thickness was performed by OCT-scans.

Results. Eyes from 20 AAV patients who met inclusion criteria (Table I) were analyzed and compared with 25 age/sex-matched healthy subjects (HC). In AAV, BVAS correlated directly with VDI (P=0.001) and FFS (P=0.01) while it was inversely related with disease duration (P=0.01).

A total of 40 eyes from AAV patients were analyzed. The BCVA from AAV patients were within the normal range in each eye (0.01±0.1, for both), and like HC. Furthermore, IOP in AAV patients (16.5±3 right eyes, 16.7±2.9 left eyes) were similarly to IOP in HC (16±3 both eyes).

Retinal vessel density (VD) in superficial whole (SWD) and superficial parafoveal (SPFD) plexi were significantly decreased in AAV compared to HC (P=0.02 and P=0.01, respectively, Fig. 1A-B, Table II). Furthermore, deep whole density (DWD) and deep parafoveal vessel density (DPFD) were strongly reduced in AAV than HC (P ≤0.0001 for both, Fig. 1C-D, Table II). No significant difference in foveal vascular density occurred between AAV and HC (Table II). In AAV patients, significant inverse correlations emerged between VDI and OCTA-VD of both the superficial (parafoveal, P=0.03) and the deep plexi (whole, P=0.003, and parafoveal P=0.02, Fig. 2). The retinal thickness measured by OCT-scans was similar between AAV patients and HC (Table II).

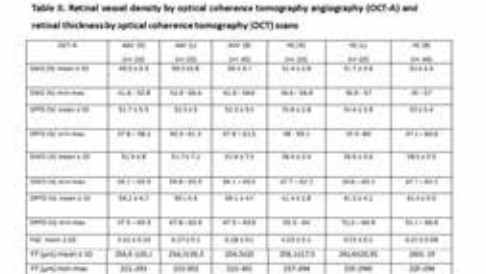
Conclusion. We documented for the first time the occurrence of subclinical microvascular retinal changes in patients with AAV and their correlation with the disease-related damage. Our findings support the potential role of OCT-A in the early detection of vascular damage as well as in possible stratification of AVV vasculitis phenotype.

Table I. Data from patients in the study

	AAV (n=20)
EGPA (N/%)	11/55
MPA (N/%)	4/20
GPA (N/%)	5/25
Age at the study (mean ± SD)	61.3 ± 7.9
Disease duration (yrs, mean ± SD)	10.37 ± 9.4
Smokers (N/%)	3/15
Lung (N/%)	18/90
ENT (N/%)	13/65
PNS (N/%)	10/50
Joint (N/%)	9/45
Skin (N/%)	7/35
Myalgia (N/%)	7/35
Kidney (N/%)	4/20
Gut (N/%)	3/15
Heart (N/%)	3/15
C3 (mg/dl, mean ± SD)	124.33 ± 27.2 ± 9.6
C4 (mg/dl, mean ± SD)	
Elevated IgE (≥ 90 UI/ml, N/%)	2/10
RF positivity (≥ 20 UI/ml, N/%)	3/15
ANA positivity (≥ 1: 160, N/%)	0/0
c-ANCA (≥ 2,3 UI/ml, N/%)	5/25
p-ANCA (≥ 2,2 UI/ml, N/%)	7/35
Glucose (mg/dl, mean ± SD)	89.2 ± 8.5
Creatinine (mg/dl, mean ± SD)	0.9 ± 0.34
24- PTU (mg/24h, mean ± SD)	151.4 ± 62.6
BVAS (mean ± SD)	2.9 ± 2.4
VDI (mean ± SD)	4.5 ± 1.6
FFS (mean ± SD)	0.2 ± 0.4
Steroids (N/%)	16/80
c/b-DMARDs	16/80
Hydroxycloroquine	1/5

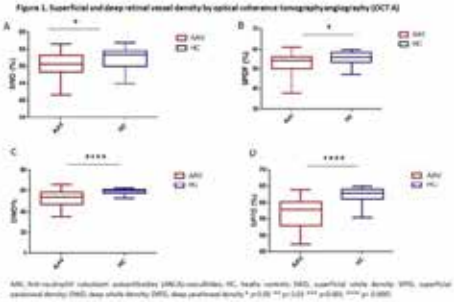
AAV, Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA)-associated vasculitides; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis ; MPA, microscopic polyangiitis; RF, rheumatoid factor; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; VDI, Vasculitis Damage Index; FFS, Five Factor Score

Table II. Retinal vessel density by optical coherence tomography angiography (OCT-A) and retinal thickness by optical coherence tomography (OCT) scans



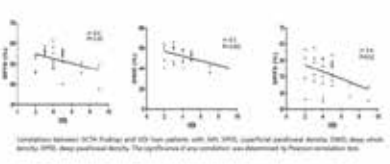
OCT-A, optical coherence tomography angiography; AAV, Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA)-vasculitides; HC, healthy controls; R, right; L, left; SWD, superficial whole density; SPFD, superficial parafoveal density; DWD, deep whole density; DPFD, deep parafoveal density; FAZ, Foveal avascular zone; FT, Foveal Thickness; PFT, Parafoveal thickness. Continuous variables are shown as mean ± SD, while categorical variables are absolute frequencies and percentages. Continuous variables were compared using the parametric unpaired t-test or the nonparametric Mann-Whitney U test when appropriate.

Figure 1. Superficial and deep retinal vessel density by optical coherence tomography angiography (OCT-A)



AAV, Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA)-vasculitides; HC, healthy controls; SWD, superficial whole density; SPFD, superficial parafoveal density; DWD, deep whole density; DPFD, deep parafoveal density. * p≤0.05 ** p≤0.01 *** p≤0.001, **** p≤ 0.0001.

Figure 2. Correlations between OCTA findings and VDI from patients with AAV



Correlations between OCTA findings and VDI from patients with AAV. SPFD, superficial parafoveal density; DWD, deep whole density; DPFD, deep parafoveal density. The significance of any correlation was determined by Pearson correlation test.

ATTIVITÀ DI MALATTIA E QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET

PO:28:488

Di Cianni F., Italiano N., Marinello D., Elefante E., Ferro F., Mosca M., Talarico R.
Unità Operativa Reumatologia, Università di Pisa

Scopo del Lavoro. La malattia di Behçet (MB) è iuna vasculite sistemica cronica caratterizzata da profili di malattia eterogenei. I pazienti con subset di malattia benigno presentano prevalentemente artrite e manifestazioni muco-cutanee, mentre i subset più severi possono associarsi a manifestazioni potenzialmente life-threatening secondarie ad un coinvolgimento oculare, neurologico o vascolare. Oltre a ciò, fattori di natura epidemiologica possono influenzare il decorso di malattia nel breve e nel lungo termine.
Scopo dello studio è stato valutare l'attività di malattia in una coorte di pazienti affetti da MB seguiti presso la Behçet Clinic di un centro di terzo livello. Obiettivi secondari sono stati l'individuazione di potenziali fattori predittivi di attività di malattia e la relazione tra quest'ultima e la qualità della vita.
Materiali e Metodi. Sono stati analizzati 253 pazienti (M 149, F 104; età media 41±6 anni; durata media di malattia 11±4) con diagnosi di MB secondo i criteri ISG. BDCAF e Short Form (SF)-36 sono stati utilizzati per la valutazione rispettivamente dell'attività di malattia e della qualità di vita. I pazienti sono stati suddivisi in coloro che hanno avuto impegno d'organo minore e maggiore sulla base della presenza di coinvolgimento oculare, neurologico e vascolare nel corso della loro storia clinica. Fattori predittivi di outcome nel lungo termine sono stati individuati tramite un'analisi uni-variata usando il long-rank test e tramite un'analisi multi-variata usando modelli di regressione di Cox.
Risultati. Al momento della valutazione, il 41% dei pazienti con MB presentava malattia attiva, e la maggioranza di essi presentava manifestazioni muco-cutanee, oculari e articolari, in ordine decrescente di frequenza. Più rari i disturbi neurologici e gastro-intestinali. Una storia di impegno severo di malattia è stata registrata nel 62% dei pazienti, di cui la maggior parte era rappresentata da maschi giovani con durata di malattia minore di 5 anni. I principali fattori che influenzerebbero negativamente la qualità di vita legata all'attività di malattia sono risultati la vitalità, la funzionalità fisica, il dolore e la percezione dello stato di salute, in stretta associazione con le manifestazioni muco-cutanee.
Conclusioni. I pazienti maschi e giovani con diagnosi di MB sono quelli più a rischio di un decorso severo di malattia, in relazione a una maggiore frequenza di morbidità e mortalità legate all'impegno oculare, neurologico e vascolare. Da segnalare che la qualità di vita è risultata minore in pazienti con impegno d'organo meno severo.

PERCEPTION OF QUALITY OF LIFE IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: FINAL RESULTS OF THE ITALIAN VERSION OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS PATIENT-REPORTED OUTCOME (AAV-PRO_ita) QUESTIONNAIRE IN A LARGE ITALIAN MULTICENTER STUDY

PO:28:490

Treppo E.[2], Isola M.[1], De Martino M.[1], Padoan R.[3], Urban M.L.[4], Monti S.[5], Sartorelli S.[6], Giollo A.[7], Argolini L.M.[8], Marvisi C.[9], Gattamelata A.[10], Regola F.[11], Ferro F.[12], Cassone G.[13], Motta F.[14], Berti A.[15], Conticini E.[16], Guiducci S.[17], Matucci-Cerinic M.[17], Lo Gullo A.[18], Manfredi A.[13], Frediani B.[16], Bortolotti R.[15], Selmi C.F.[14], Baldini C.[12], Franceschini F.[11], Conti F.[10], Emmi G.[4], Caporali R.[8], Rossini M.[7], Dagna L.[6], Montecucco C.[5], Schiavon F.[3], Salvarani C.[9], De Vita S.[2], Quartuccio L.[2]

[1]Institute of Statistics, Department of Medical Area, University of Udine; [2]Clinic of Rheumatology, Department of Medicine, University of Udine; [3]Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padua, [4]Immunology Unit, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [5]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Rheumatology Department, Pavia; [6]IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), Milano; [7]Policlinico Borgo Roma, Rheumatology Unit, University of Verona; [8]ASST Istituto Gaetano Pini - CTO, Division of Clinical Rheumatology, Milano; [9]IRCSS, General Hospital Arcispedale Santa Maria Nuova, Unit of Rheumatology, University of Modena and Reggio Emilia; [10]Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Rheumatology Unit, Sapienza University of Rome; [11]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia; [12]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [13]Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [14]Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Rheumatology and Clinical Immunology, Rozzano (MI); [15]Santa Chiara Hospital, Rheumatology Unit, Trento; [16]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [17]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence; [18]Rheumatology Unit, Garibaldi Hospital, Catania

Purpose of work. The Italian version of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome questionnaire (AAV-PRO_ita) is a 29-item disease-specific PRO measure for AAV. It was translated from the original English version (1) in collaboration with Oxford and Bristol University (UK) and was preliminarily tested on a single-center Italian cohort (2). This Italian multicenter study aimed to validate the AAV-PRO_ita in a large cohort of Italian AAV patients and to investigate AAV patient's perception of quality of life.

Methods.

The AAV-PRO_ita is describes the following disease domains:

1) organ-specific and systemic symptoms and signs (SSS);
2) physical function (PF);
3) social and emotional impact (SEI).

Table 1. The demographic and clinical characteristics of survey participants at baseline.

		All (n=270), *N(%) or Median (IQR)*
Demographic characteristics	Female	151 (55.9)
	Age (years)	61 (51-71)
Subtype of AAV	GPA	142 (52.6)
	EGPA	77 (28.5)
	MPA	51 (18.9)
ANCA status	PR3/cANCA	133 (49.3)
	MPO/pANCA	111 (41.1)
	ANCA Negative	26 (9.6)
Onset of disease	BVAS v3	13 (8-18)
Baseline	BVAS v3	0 (0-3)
	VDI	2 (1-4)
	Time from diagnosis (months)	61.5 (23-120)
	At least one relapse of disease	112 (41.5)
	At least one hospitalization	145 (53.7)
	At least one severe infection	60 (22.2)
Treatment at baseline	Ongoing steroid	196 (72.6)
	Ongoing immunosuppressants	209 77.4

Legend: AAV, ANCA-associated vasculitis; MPA, microscopic polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis;

Italian-speaking AAV patients were recruited from Italian Centres (N=16) with a large experience in the diagnosis and treatment of systemic vasculitis, belonging to the Vasculitis Study Group of the Italian Society of Rheumatology. Inclusion criteria were: a confirmed diagnosis of GPA, MPA, or EGPA; ANCA positivity in at least once occasion or biopsy-proven AAV; and age ≥18 years old. Participants completed the AAV-PRO_ita at three different time-points: baseline, after 5-7 days, and at month 3.

Results. 270 AAV-patients (55.9% women) with a median age of 61 (IQR 51-71) were recruited and self-completed the questionnaire. The clinical characteristics of participants are reported in Table I. AAV-PRO_ita questionnaire had good internal consistency (Cronbach's Alpha range 0.81-0.93) and good test-retest reliability (ICCs range 0.96-0.98). Item response rates were high overall (maximum 1.8% missing data), supporting the feasibility of the questionnaire. Concerning the SEI domain of the questionnaire, one-third of patients declared to be often or always worried about the future (item 19) and half of patients claimed to be afraid of long-term effects of the therapy (item 29). The ongoing treatment also influenced the results. In fact, patients on GC showed higher scores (i.e. worse) in all domains, especially in the PF domain (p-value <0.001) and SEI domain (p-value =0.003). Older participants (≥65 years) scored higher in the PF domain (p-value <0.05), whereas female AAV patients scored higher in PF domain (p-value =0.002) and in the SEI domain (p-value <0.001) compared to male AAV. The VDI value seemed to be related to AAV-PRO_ita scores more than disease duration or disease activity, especially in the SSS domain (ρ=0.3, p- value <0.001). Conversely, subtype of AAV and duration of disease did not influence the item scores.

Conclusion. The AAV-PRO_ita questionnaire is a self-administered Italian questionnaire with good internal consistency, feasibility, and reliability. AAV-PRO_ita proved to be a useful tool to explore the AAV patient's perception of quality of life, and it could become an important way of measuring the unmet needs of AAV patients.

PLASMA MICROVESICLES AS A POSSIBLE NOVEL BIOMARKER IN TAKAYASU ARTERITIS

PO:28:491

Iannone C. [1], Tombetti E. [2], Maughan R. [3], Manfredi A. [4], Caporali R.F. [1]

[1]Department of Rheumatology and Medical Sciences, Università degli studi di Milano, ASST G. Pini-CTO, Milan; [2]Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Fatebenefratelli Hospital, Milan; [3]National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; [4]Vita-Salute San Raffaele University, School of Medicine, and San Raffaele Scientific Institute, Milan

Introduction. Takayasu arteritis (TA) is a large vessel granulomatous vasculitis (LVVs), mainly affecting aorta and its branches. Vessel inflammation causes intimal fibrosis and stenosis, occlusion and aneurysm. TA can develop for years before clinical hemodynamic manifestations. Therefore, early detection of vascular lesions may help to prevent the disease progression. As imaging techniques do not allow the early detection, identification of circulating biomarkers is meaningful to predict disease course. Micro-vesicles (MVs) behave as vectors of bioactive molecules and could serve as biomarkers of cell activation, thus providing useful diagnostic information.

Aims. To verify whether arterial wall derived-MVs are detectable in the blood of LVVs patients and express bioactive markers of arterial injury, inflammation and remodeling. Since MVs inherit information from the parental cells, we thought that MVs derived from cells activated in the arterial wall in patients affected with TA or giant cell arteritis (GCA) could be used as biomarkers of disease.

Methods. Peripheral blood was obtained from 79 TA and 39 GCA patients, 30 age- and sex-matched healthy control (HC), and 30 patients with carotid atherosclerosis (CA) requiring vascular surgery. Flow cytometry was performed with anti-CD14, CD16, anti-CD144 endothelial marker, anti-CD140a/b vascular stromal marker, anti-HMGB1, anti-PTX3, MitoTracker green, which identifies mitochondrial moieties, and MitoSox which stains for mitochondrial reactive oxygen species. MVs were identified by physical parameters using Gigamix beads. Medium - to large - sized MVs were defined as MVs >240 nmeq diameter.

Results. Preliminary results are available for 42 TA, 23 GCA, 11 atherosclerosis and 23 HC. As compared to HC or CA, LVVs showed a higher number of MVs of medium- to large-size (p-value 0.008) (Figure 1). Next, we evaluated the MVs surface expression of markers of leukocytic, endothelial and stromal/vascular stromal lineages. The total counts of CD14+ and CD16+ MVs were significantly elevated in LVVs compared to CA, while, in comparison to HC, only CD14+ MVs were significantly elevated, despite CD16+ MVs showing almost significant difference (p-value 0.055). No difference was observed between CA and HCs (Figure 2). CD144+ MVs were significantly higher in LVVs than HC and CA, while, despite showing a similar trend, CD140b+ MVs were not. Interestingly, CD140a+ MVs were significantly higher in both LVVs and CA than in HCs (Figure 3). The total counts of PTX3+ was elevated in LVVs in comparison to both HCs and CA. HMGB1+ MVs, instead, show a different trend: they were higher in LVVs than in HCs, but they were expressed the most by CA. MitoTracker+ and MitoSox+ MVs were elevated significantly in LVVs patients compared to CA and HC (Figure 4).

Conclusions. MVs, including those expressing arterial stromal biomarkers, are increased in LVV plasma, suggesting an interplay between the vessel wall and peripheral blood. Further analysis and understanding of their correlation to clinical features is required to dissect their potential use as disease biomarkers and whether can discriminate TA from GCA.

Figure 2

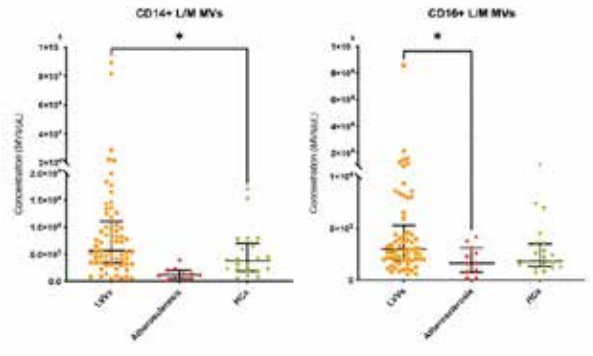
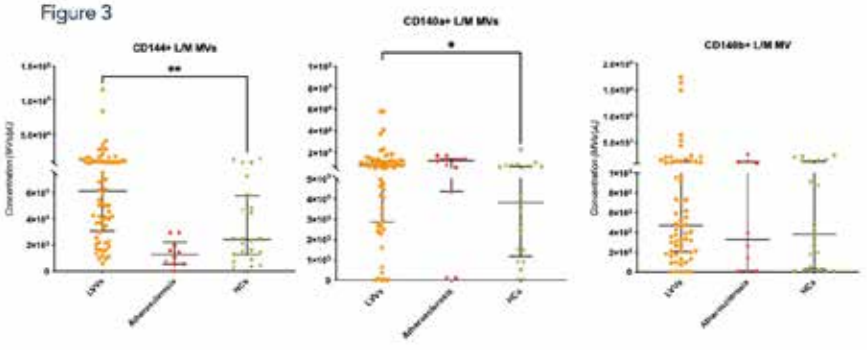


Figure 3



ARTERITE A CELLULE GIGANTI: L'ESAME OBIETTIVO DELLE ARTERIE TEMPORALI SUPERFICIALI PUÒ PREDIRE IL RISULTATO POSITIVO DELLA BIOPSIA DELL'ARTERIA TEMPORALE.

PO:28:492

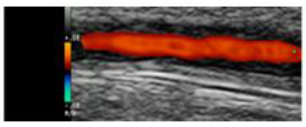
Germanò G., Macchioni P., Klinowski G., Cavazza A., Boiardi L., Salvarani C.
Arcispedale IRCCS Santa Maria Nuova- UOC Reumatologia, Reggio Emilia

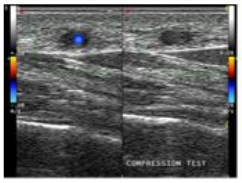
Background. Il rilievo di anormalità delle arterie temporali (TA) è un criterio clinico utile per definire la diagnosi di Arterite a Cellule Giganti (GCA) nei pazienti con sintomi cranici sospetti. Vi è tuttavia una mancanza di dati in grado di dimostrare la correlazione dell'esame obiettivo con i risultati della biopsia dell'arteria temporale (TAB) esaminata.
Scopo. Valutare il valore predittivo dell'esame clinico dell'arteria temporale sul risultato della TAB nei pazienti con sospetta GCA.
Metodi. Sono stati arruolati presso il nostro centro 97 pazienti consecutivi con sospetta diagnosi di GCA cranica (01.01.2015-31.12.2021). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico completo, indagini di laboratorio (inclusa determinazione della VES e della PCR), esame clinico delle arterie temporali (PTA) e loro rami frontali e parietali, concernente la presenza di dolore (P), polso, ridotto o assente (R) e ispessimento (T). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ultrasonografico delle arterie temporali (US) e successiva TAB del ramo frontale risultato maggiormente alterato all'esame US. La presenza di infiltrato infiammatorio della parete del vaso o l'infiammazione dei vasi periavventiziali sono stati considerati positivi per la diagnosi di GCA. Le caratteristiche cliniche del vaso sottoposto a TAB sono state confrontate con i risultati istologici mediante test del chi quadrato e corrispondente OR (IC 95%). Sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi (PPV e NPV), LR negativo e positivo (PLR e NLR), sono stati calcolati per ogni singola alterazione clinica rilevata al PTA.
Risultati. 97 pazienti sono entrati nello studio [F 56 (58%), età media 73+8, TAB positiva 56 (57%). La presenza di P del vaso sottoposto a biopsia è stata riportata in 26 casi (27%) con TAB risultata positiva vs 10 casi (24,4%) nel gruppo TAB negativa (p=0,646, OR 1,24). R è stata riportata in 15 casi TAB positiva (15,5%) vs 2 (4,9%) (p=0,021, OR 5,69) e T in 16 casi TAB positiva (28,6%) vs 2 (4,9%) (p=0,003, OR 7,80). Qualsiasi anomalia obiettiva rilevata (T o P o R) in 30 casi con TAB positiva (54,5%) vs 11 (26,8%), (p=0,007, OR 3,27). La presenza di T o R in 23 con TAB positiva (41,8%) vs 4 (9,8%) (p=0,001, OR 6,65). Sensibilità, specificità, PPV, NPV, PLR e NLR, relativi ai singoli dati PTA e US sono riportati nella tabella I.
Conclusioni. L'esame clinico delle arterie temporali in pazienti con sospetta GCA (in particolare la riduzione del polso e l'ispessimento del vaso) è in grado di predire il risultato positivo della TAB.

Tabella 1: SE (sensibilità), SP (Specificità), PPV (valore predittivo positivo), NPV (valore predittivo negativo). PLR (Positive Likelihood Ratio), NLR (Negative Likelihood Ratio), PRE (Pretest probability), POST (Post probability) relativi all'esame clinico ed ecografico (US) delle arterie temporali per il risultato positivo della TAB. HALO + e CT +: vedi iconografie sottostanti.

	SE	SP	PPV	NPV	PLR	NLR	PRE	POST
ESAME OBIETTIVO ARTERIE TEMPORALI SUPERFICIALI								
DOLORABILITÀ (P)	0.286	0.756	0.615	0.437	1.17	0.94	0.57	0.61
POLSO RIDOTTO / ASSENTE (R)	0.232	0.951	0.867	0.476	4.76	0,80	0.58	0.87
ISPESSIMENTO (T)	0.286	0.951	0.889	0.494	5.86	0.75	0.57	0.89
QUALSIASI (P o R o T)	0.545	0.732	0.732	0.545	2.03	0.55	0.57	0.73
R o T	0.418	0.902	0.851	0.536	4.28	0.65	0.57	0.85
US								
HALO +	0.875	0.643	0.636	0.878	2.45	0.19	0.42	0.64
CT +	0.878	0.654	0.654	0.878	2.54	0.19	0.43	0.65

Iconografia:
scansione ecografica del ramo frontale delle arterie temporali in paziente con diagnosi di GCA.
HALO +: presenza di alone ipoecogeno di parete. CT +: Compression Test positivo.





PREVALENZA E FATTORI DETERMINANTI DI DISFUNZIONE ENDOTELIALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITI ANCA ASSOCIATE

PO:28:493

Melpignano F. [1], Masnata R. [1], Porceddu E. [2], Tondi P. [2], Zoli A. [1], D'Agostino M.A. [1], Fedele A.L. [1]
[1]Divisione di Reumatologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[2]Divisione di Angiologia- Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del Lavoro. Gli eventi cardiovascolari sono la principale causa dell'aumentata mortalità nelle vasculiti ANCA associate (AAV). L'aterosclerosi accelerata osservata non è giustificata solo dalla maggiore incidenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, ma è causata anche dalla infiammazione sistemica, dalle possibili complicanze di tali patologie quali l'insufficienza renale, oltre che dalle terapie, in primis quella steroidea.
Lo scopo di questo studio è stato di valutare la prevalenza e i determinanti della disfunzione endoteliale in una coorte di pazienti affetti da AAV senza precedenti eventi cardiovascolari.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 50 pazienti (di cui 28 donne) affetti da AAV. Sono stati misurati l'attività di malattia attraverso il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) e il danno d'organo tramite il Vasculitis Damage Index (VDI). Per determinare la disfunzione endoteliale si sono utilizzati la tonometria delle arterie digitali (PAT) e il test di reattività brachiale in grado di misurare la variazione del diametro arterioso (FMD) in risposta ad un transitorio periodo di occlusione vascolare. Sono stati analizzati 15 soggetti di controllo. È stato utilizzato il valore dell'indice di iperemia reattiva (RHI) <1.67 (1) per discriminare la disfunzione endoteliale quando misurata attraverso l'EndoPAT 2000. È stato infine considerato un valore di FMD <6% come cut-off in grado di riconoscere i pazienti affetti da disfunzione endoteliale (2).
Risultati. La disfunzione endoteliale valutata tramite PAT si è riscontrata in 16 pazienti (32%): di questi il 68.8% erano uomini e il 31.2% donne (p=0.03). I pazienti con RHI<1.67 presentavano valori medi di proteina C reattiva (PCR) al baseline e spessore medio-intimale carotideo (cIMT) maggiori rispetto a coloro i quali avevano una funzione endoteliale normale (p=0.04 e p=0.05 rispettivamente).
Dal confronto dei valori di FMD tra pazienti e controlli non sono emerse differenze statisticamente significative. 17 pazienti (34.7%) presentavano un valore di FMD <6%: questi presentavano una maggiore attività di malattia (BVAS) (p=0.05) e maggiori livelli di VES all'ultima valutazione (p=0.04) rispetto ai soggetti con FMD >6%. Dall'analisi multivariata l'unico parametro indipendente associato alla presenza della disfunzione endoteliale valutata tramite PAT è risultato essere il sesso femminile (p=0.01), mentre per quanto riguarda lo studio dell'FMD, l'unico parametro associato alla presenza di disfunzione endoteliale è l'attività di malattia stimata tramite BVAS (p=0.03).
Conclusioni. Un terzo dei pazienti affetti da AAV presenta disfunzione endoteliale, indipendentemente dalla metodica utilizzata. Il sesso maschile, l'infiammazione e l'attività di malattia risultano essere i principali fattori determinanti la disfunzione endoteliale. Ulteriori studi longitudinale permetteranno di valutare il ruolo della disfunzione endoteliale nella diagnosi precoce di un incremento del rischio cardiovascolare, altrimenti sottostimato dagli score disponibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonetti P.O. et al, J Am Coll Cardiol 2004.
2. Tajima E et al, Cardiology Journal 2020.

LA RILEVAZIONE DI INDICATORI DI OUTCOME MULTIDIMENSIONALI ATTRAVERSO IL COINVOLGIMENTO ATTIVO DEL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO AFFETTO DA MALATTIA DI BEHÇET: IL PROGETTO PILOTA "AIDA FOR PATIENTS"

PO:28:494

Gaggiano C. [1], Sota J. [1], Gentileschi S. [1], Vitale A. [1], Tarsia M. [2], Maselli A. [2], Della Casa F. [3], Caggiano V. [1], Fabiani C. [4], Balistreri A. [5], Grosso S. [2], Tosi G.M. [4], Frediani B. [1], Del Bianco A. [6], Cantarini L. [1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]UOC Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena [3]UOC Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico II", Napoli; [4]UOC Oculistica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [5]Laboratorio di Bioingegneria, Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena; [6]SIMBA O.N.L.U.S. - Associazione Italiana Sindrome e Malattia di Behçet, Pontedera (PI)

Scopo del lavoro. Il progetto pilota "AIDA for Patients" mira a promuovere il coinvolgimento attivo dei pazienti adulti e pediatrici con la malattia di Behçet nella raccolta di Patient-Reported Outcomes (PROs) riferiti ai seguenti domini: percezione della malattia, autonomia funzionale, fatigue, compliance terapeutica, impatto socioeconomico della malattia.

Materiali e Metodi. Il progetto è realizzato nel contesto del programma AIDA, con il supporto di SIMBA O.N.L.U.S. Sono stati selezionati i seguenti questionari in lingua italiana: Behçet's Disease Quality of Life, Beliefs About Medicines Questionnaire, PedsQLcore, PedsQLfatigue, Multidimensional Assessment of Fatigue. Sono stati inoltre elaborati un questionario demografico e uno socioeconomico. I questionari sono somministrati attraverso lo strumento Survey di REDCap, che consente di acquisire i dati direttamente dai pazienti tramite computer o dispositivi mobili. I partecipanti ricevono un invito con un link o un QR Code. I dati inseriti dai partecipanti in forma anonima sono convertiti dall'applicazione in un formato compatibile con Redcap, generando un registro patient-driven. Il reclutamento avviene su base volontaria, non solo nel setting clinico, ma anche attraverso i canali di comunicazione del network AIDA e di SIMBA O.N.L.U.S. Ai pazienti già arruolati nel registro AIDA per la malattia di Behçet è inoltre offerta la possibilità di collegare il proprio record con i dati acquisiti nel contesto di questo progetto, attraverso uno pseudonimo.

Risultati. L'applicazione comprende 32 schede di raccolta dati. Una pre-screening survey composta da 3 domande di ingresso consente di indirizzare il partecipante verso il profilo corretto:

1) Paziente adulto;
2) Paziente pediatrico 13-17 anni;
3) Paziente pediatrico 8-12 anni;
4) Genitore di paziente 13-17 anni;
5) Genitore di paziente 8-12 anni;
6) Genitore di paziente 5-7 anni;
7) Genitore di paziente 2-4 anni.

A ciascun profilo corrispondono da 3 a 5 questionari con contenuto e linguaggio appropriati all'età e al ruolo del partecipante. Il tempo richiesto per compilare i questionari è di circa 10 minuti.

Conclusione. L'arruolamento nel progetto è attivo e ad oggi hanno aderito 174 pazienti. Sono previste nuove collaborazioni con associazioni di pazienti per estendere il progetto al di là dei confini nazionali e per riproporlo per le altre patologie di interesse del programma AIDA.

IL RUOLO DIAGNOSTICO DEL TEST DELLA PATERGIA NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET IN EUROPA OCCIDENTALE

PO:28:495

Vitale A.[1], Della Casa F.[2], Ragab G.[3], Almaghlouth I.[4], Lopalco G.[5], Pereira R.M.[6], Guerriero S.[7], Govoni M.[8], Sfikakis P.[9], Giacomelli R.[10], Ciccia F.[11], Monti S.[12], Ruscitti P.[13], Piga M.[14], Lomater C.[15], Tufan A.[16], Opris-Belinski D.[17], Emmi G.[18], Hernández-Rodríguez J.[19], Sahin A.[20], Sebastiani G.D.[21], Bartoloni E.[22], Akkoç N.[23], Cattalini M.[24], Conti G.[25], Hatemi G.[26], Maier A.[27], Parronchi P.[18], Del Giudice E.[28], Erten S.[29], Insalaco A.[30], Li Gobbi F.[31], Maggio M.C.[32], Shahram F.[33], Caggiano V.[1], La Torre F.[34], Rigante D.[35], Wiesik-Szewczyk E.[36], Frassi M.[37], Gentileschi S.[38], Tosi G.M.[39], Tarsia M.[1], Giani T.[40], Gaggiano C.[1], Iannone F.[5], Aragona E.[41], Frediani B.[38], Fabiani C.[39], Cantarini L.[1]

[1]Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [2]Section of Clinical Immunology, Department of Translational Medical Sciences, University of Naples Federico II, Napoli; [3]Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University; Faculty of Medicine, Newgiza University (NGU), Cairo, Egypt; [4]Rheumatology Unit, Department of Medicine, College of Medicine, King Saud University; College of Medicine Research Center, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [5]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [6]Rheumatology Division, Hospital das Clinicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; [7]Department of Ophthalmology and Otolaryngology, University of Bari; [8]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - Ferrara, Department of Medical Sciences, University of Ferrara; [9]Joint Academic Rheumatology Program, 1st Department of Propedeutic Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Atene, Greece; [10]Rheumatology, Immunology and Clinical Medicine Unit, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma; [11]Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Department of Precision Medicine, Napoli; [12]Rheumatology Department, IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, University of Pavia; [13]Rheumatology Unit, Department of Biotechnological & Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [14]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University and AOU of Cagliari; [15]AO Mauriziano, Universita degli Studi di Torino, Academic Rheumatology Centre, Torino; [16]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; [17]Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; [18]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [19]Vasculitis Research Unit and Autoinflammatory Diseases Clinical Unit, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain; [20]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty, Sivas, Turkey; [21]U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; [22]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; [23]Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, School of Medicine, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey; [24]Pediatric Clinic, University of Brescia and Spedali Civili di Brescia; [25]Pediatric Nephrology Unit, AOU Policlinic "G Martino", University of Messina; [26]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Behçet's Disease Research Center, Istanbul University - Cerrahpasa, Istanbul, Turkey; [27]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Central Hospital of Bolzano; [28]Department of Maternal Infantile and Urological Sciences, Sapienza University of Rome; [29]Department of Rheumatology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey; [30]Division of Rheumatology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS (ERN-RITA Center), Roma; [31]Rheumatology Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Firenze; [32]University Department Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", University of Palermo; [33]Behcet's Disease Unit, Rheumatology Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; [34]Pediatric Rheumatology Center, Department of Pediatrics, Ospedale "Giovanni XXIII", AOU Consorziale Policlinico, Bari; [35]Department of Life Sciences and Global Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS; Rare Diseases and Periodic Fevers Research Centre, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [36]Department of Internal Medicine, Pulmonology, Allergy and Clinical Immunology, Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defence, Military Institute of Medicine,, Warsaw, Poland; [37]Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia; [38]Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [39]Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [40]ASST G. Pini-CTO, Department of Clinical Sciences and Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, University of Milan; [41]Division of Gastroenterology, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Vincenzo Cervello, Palermo

Scopo del Lavoro. Il test della patergia ha un ruolo nella diagnosi della malattia di Behçet (MB) e può essere dirimente nei casi dubbi o atipici. La frequenza con cui il test della patergia è positivo differisce nei vari contesti geografici e negli ultimi tre decenni sta riducendosi. Questi aspetti influenzano il potere diagnostico della patergia nei pazienti con sospetto BD ed è necessario capire quale ruolo esso ricopra in Europa. Scopo del lavoro è valutare la frequenza e le caratteristiche della positività del test della patergia in Occidente e il ruolo diagnostico in pazienti con MB.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 52 pazienti affetti da MB, 52 pazienti con spondiloartrite (SpA) e 26 controlli sani. Essi sono stati sottoposti a due test della patergia, entrambi eseguiti ipsilateralmente nella zona estensoria di un avambraccio. Il primo test consiste in una iniezione intradermica di 0.5 ml di soluzione fisiologica; il secondo test corrisponde ad una puntura intradermica effettuata attraverso la saliva del paziente appena raccolta. In entrambi i casi si utilizzava un ago monouso da 25 gauge inserito perpendicolarmente alla superficie cutanea e ad una profondità di 5 mm. Una volta inserito nel sottocute, l'ago era fatto ruotare con tre movimenti circolari e poi rimosso. Dopo 48 ore, erano valutate le reazioni cutanee sui siti di puntura. I risultati del test sono stati analizzati alla luce delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei soggetti arruolati.

Risultati. Il test della patergia con soluzione fisiologica risultava sempre negativo in tutti i gruppi. Il test attraverso la saliva esitava nella formazione di una papula in 3 (5.8%) pazienti con MB e in un paziente con SpA (1.9%). Si osservava un'area eritematosa ≥15 mm in 21 (40.4%) pazienti affetti da MB, in 8 (15.4%) pazienti con SpA (includendo il paziente con papula) e in un controllo sano (3.8%) (p=0.0003). La frequenza dell'eritema era significativamente più alta nei pazienti con MB rispetto ai pazienti SpA (p=0.009) e ai controlli sani

(p=0.002); non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significata tra i soggetti con SpA e i controlli sani (p=0.26).
Nessuna delle manifestazioni cliniche tipiche della MB si associava alla formazione dell'area eritematosa al test della patergia. Tra i pazienti affetti da MB, non sono state identificate differenze statisticamente significative nella frequenza con cui si osservava l'area eritematosa in base al sesso (p=0.873), alla positività di HLA-B51 (p=0.461), all'età del paziente (p=0.929) e alla durata di malattia (p=0.487). La sensibilità diagnostica per MB attribuibile alla formazione dell'area eritematosa era pari al 40%, mentre la specificità era dell'88.5%; il valore predittivo positivo è di 3.5 e quello negativo è di 0.67.
Conclusioni. Il presente studio conferma come nell'Europa Occidentale i pazienti affetti da MB presentino una bassa frequenza di positività del test della patergia inteso come formazione di una papula o di una pustola. Al contrario, lo sviluppo di un'area eritematosa ≥15 mm ottenuta al test della patergia con saliva pare avere un ruolo diagnostico in Europa Occidentale.

COINVOLGIMENTO MUSCOLARE IN CORSO DI POLIARTERITE NODOSA: CORRELAZIONE RM E US

PO:28:496

Bixio R., Pedrollo E., Virelli G., Rotta D., Mastropaolo F., Cappellari G., Fassio A., Orsolini G., Rossini M.
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del Lavoro. La poliarterite nodosa (PAN) è una vasculite sistemica dei vasi di medio calibro a interessamento prevalentemente cutaneo, renale e gastrointestinale. In letteratura sono descritti rari casi di interessamento muscolare, prevalentemente al segmento distale degli arti inferiori (AAII). Lo scopo di questo lavoro è presentare una descrizione ecografica di interessamento muscolare in corso di PAN.
Materiali e Metodi. I dati clinici e anamnestici della paziente sono stati recuperati dalla cartella elettronica. È stata effettuata ecografia con apparecchio Logiq S7 PRO con sonda lineare con frequenza B-mode 15 MHz e color Doppler 9 MHz con settaggio PRF 0.8 KHz secondo piani sagittali e trasversali a livello del terzo distale del retto femorale e del vasto laterale.
Risultati. La paziente, donna di 72 anni, presentava una diagnosi di PAN cutanea agli AAII dal 2019 (biopsia con necrosi fibrinoide della parete arteriolare associata a infiltrato granulocitario), trattata con steroidi sistemici, colchicina, methotrexate e dapsone. A marzo 2022 giungeva alla nostra attenzione per mialgie agli AAII e dolore a livello delle lesioni cutanee. Agli esami ematochimici era presente un aumento della PCR (88 mg/L) con CPK nei limiti. Si eseguiva PET-TC con riscontro di modico ipermetabolismo nei muscoli degli AAII, più evidente a livello del vasto intermedio della coscia sinistra, e RM AAII (immagine 1a, 1b) che mostrava un massivo sovvertimento a chiazze dell'intensità di segnale dei gruppi muscolari di cosce e gambe con iperintensità nelle sequenze STIR come per coinvolgimento flogistico. Alla biopsia del vasto laterale era presente una severa atrofia delle fibre muscolari e infiltrato adiposo lieve, in assenza di cellularità infiammatoria. Nei frammenti non erano compresi vasi di medio calibro. All'ecografia (immagine 1c, 1d), condotta a livello del retto femorale e vasto intermedio, il muscolo si presenta focalmente a ecostruttura altamente disomogenea ipoecogena con riduzione del diametro e presenza di aree focali iperecogene, senza segnale Doppler, quadro era compatibile con diffuso edema intramuscolare e lieve atrofia dello stesso (Siena Myositis Score GS-edema 3, GS-atrophy 1, PD 0).
Conclusioni. A nostra conoscenza questa è la prima descrizione ecografica di interessamento muscolare in corso di PAN, che appare caratterizzato da edema e atrofia delle fibre muscolari, e appare indistinguibile da forme di miosite infiammatoria idiopatica (se non per la distribuzione delle lesioni). I rilievi ecografici risultano altamente concordi con quelli della RM. L'ecografia muscolare potrebbe essere quindi un utile strumento di screening ambulatoriale in caso di mialgie in paziente con PAN.

Immagine 1. Risonanza magnetica (a, b) ed ecografiche (c, d) a confronto

IS AORTIC 18FDG-UPTAKE PREVALENCE UNDERESTIMATED? DATA FORM A LARGE HOSPITAL-BASED COHORT

PO:28:497

Italiano N. [1], **Di Cianni F.** [1], **Erba P.A.** [2], **Talarico R.** [1], **Mosca M.** [1]
[1]*Unità Operativa Reumatologia, Università di Pisa;* [2]*Unità Operativa Medicina Nucleare, Pisa*

Background/Purpose. GCA and TAK are the most common rheumatologic cause of aortitis, but it is still debated whether clinically isolated aortitis (CIA) represents a variant of such conditions or a nosologically different entity. CIA real frequency may be underestimated since it may occur without specific clinical manifestations. The aim of the present study was to assess the frequency of vasculitic aortic uptake in patients who undergo 18FDG-PET for any kind of clinical reason.

Methods. One-thousand consecutive patients who underwent a whole-body 18FDG-PET at the Nuclear Medicine Department of Pisa Hospital for whatsoever clinical question since January 1st 2019 were enrolled. All the 1000 reports were separately reviewed searching for abnormal uptake of the aorta, and for the doubtful cases the images were revised with an experienced specialist. Demographic data, clinical question and provenience were collected; in case of aortic uptake, Meller grade and other sites of vasculitis were registered.

Results. The cohort included 439 males and 561 females with a mean age of 62.75 years. The clinical suspicion was neoplasm in 875, infectious process in 55, vasculitis in 25, fever of unknown origin (FUO) in 12, lymphadenopathy in 11, aneurysm in 4 and some other in 18. 13 patients (8 males and 5 females, mean age 59.69) showed positive aortic uptake. Among them, 6 patients underwent examination for a suspected vasculitis and 7 (53.8%) for other clinical questions (e.g. neoplasm, FUO, polymyalgia rheumatica). Of all patients who underwent 18FDG-PET for a suspected vasculitis, 7/25 (28%) showed abnormal uptake. Moreover, among the 13 positive patients, 3 showed isolated aortic uptake while the others also presented other large vessel involvement. Interestingly, in none of the isolated aortitis a suspected vasculitis was the clinical question (arthritis, FUO, myocarditis).

Conclusions. To our knowledge, this is the first hospital-based study aimed to assess the prevalence of 18FDG-PET aortic uptake on such a large-scale cohort. According to our results, 18FDG-PET may result positive despite the absence of clinical vasculitis-related manifestations, especially in case of CIA. For this reason, the actual prevalence of aortic uptake may be underestimated and further wide-scale studies, which are currently ongoing, are expected to better identify the characteristics of CIA patients and their long-term course.

PO:29:498 – PO:29:517 SESSIONE POSTER 29

VASCULITI (2)

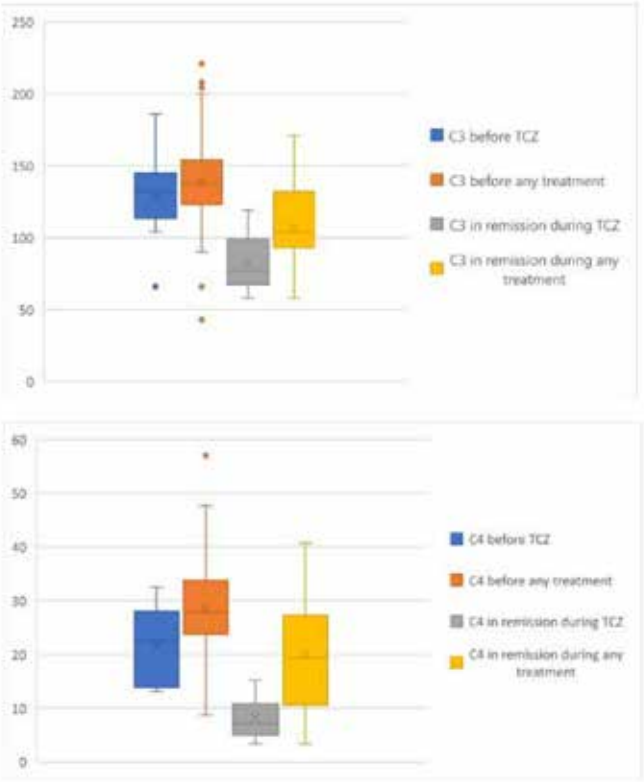
RUOLO DI C3 E C4 NELLA DIAGNOSI E NEL MONITORAGGIO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE GIGANTOCELLULARE

PO:29:498

Conticini E. [1], **Hellmich B.** [2], **Frediani B.** [1], **Csernok E.** [2], **Löffler C.** [2]
[1]*Università degli Studi di Siena;* [2]*University of Tubingen, Kirchheim unter Teck, Germany*

Scopo del Lavoro. Molte linee di ricerca si stanno indirizzando verso l'individuazione di nuovi biomarcatori nell'arterite gigantocellulare (AGC): la proteina C-reattiva (PCR) può essere inaffidabile in caso di pazienti trattati con inibitori dell'interleuchina 6. A tal proposito, scopo del nostro studio è stato valutare se i fattori del complemento C3 e C4, la cui attivazione ha un ruolo prominente in numerose malattie autoimmuni, possano essere considerati utili biomarcatori nell'AGC, particolarmente nei pazienti trattati con Tocilizumab (TCZ).
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato retrospettivamente i pazienti (n=139) affetti da AGC dal nostro centro vasculiti che si sono sottoposti al dosaggio di C3 e C4 al baseline da gennaio 2009 ad aprile 2021. Tutti i pazienti sono stati valutati a 3, 6, 12 e 24 mesi dalla prima diagnosi, come parte del nostro protocollo di monitoraggio. Sono state incluse due ulteriori visite dopo la fine del periodo osservazionale, in caso di ulteriori recidive.
Risultati. Al basale, i livelli sierici di C3 (133±28.99 mg/dL) e C4 (25.9±9.04) erano entro il range di normalità. Durante il follow-up, C3 e C4 si sono ridotti significativamente nei pazienti che hanno raggiunto la remissione (107.07±19.86; p=0.0006 and 19.86±10.27; p=0.01, rispettivamente) e, soprattutto, la remissione sostenuta (95.85±18.04, p=0.001; and 15.61±9.75; p=0.006). In questi pazienti, i livelli di PCR correlavano fortemente con C3 e C4; al tempo stesso, la PCR correlava con C3 al baseline, mentre non si è evidenziata alcuna correlazione tra C4 e PCR al baseline ed in corso di recidiva. I livelli di C4 mostravano inoltre, rispetto a C3, una maggiore capacità di predire lo stato di malattia, come dimostrato da un modello di regressione multivariata (C4: ß coefficient 0.71, p=0.005, C3: ß coefficient 0.009, p=0.141).
Non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra i livelli di C3 e C4 ed i reperti PET ed ecografici. Nei pazienti trattati con TCZ, si è evidenziata un'ancor più marcata riduzione di C3 (83.11±19.66; p=0.001) e C4 (8.26±3.83; p<0.0001), i cui livelli sierici non erano correlati né con la PCR (r=-0.04, p<0.9, r=0.4, p=0.28) né con la VES. Infine, si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nei livelli di C3 e C4 tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione con e senza TCZ.
Conclusioni. C3 e C4 non sembrano fornire alcun valore aggiunto nella diagnosi di AGC, dal momento che valori normali non escludono una vasculite attiva. Tuttavia, C3 e C4 correlano con l'attività di malattia. Dal momento che i bassi livelli di C4 riscontrati nei pazienti trattati con TCZ non sono correlati con la PCR, C4 potrebbe essere considerato un potenziale biomarcatore di attività di malattia e di risposta al trattamento nei pazienti affetti da AGC e trattati con inibitori dell'interleuchina 6.

Figure 1. Box and whisker plot displaying C3 and C4 serum levels before and during TCZ and any other treatments.



L'ECOGRAFIA CON COLOR DOPPLER DEI BULBI OCULARI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE CRANIALE. PO:29:499

Conticini E., Falsetti P., Fabiani C.M., Baldi C., Tosi G.M., Cantarini L., Frediani B.
Università degli Studi di Siena

Scopo del Lavoro. La diagnosi dell'arterite gigantocellulare (GCA) craniale non può prescindere dall'uso dell'ecografia con Color Doppler (CD) delle arterie temporali. Tuttavia, tale metodica è ancora di ridotto impiego nella pratica clinica ed è generalmente ristretta a reumatologi con esperienza in tale campo. D'altro canto, l'ecografia dei bulbi oculari è una metodica variamente impiegata in oftalmologia, sia in emergenza che in elezione, ed alcuni dati preliminari hanno descritto il suo impiego anche in GCA, menzionando lo "spot sign" come segno di occlusione trombo-embolica dell'arteria centrale della retina (CRA).
Scopo del nostro lavoro è stato pertanto valutare se l'ecografia dei bulbi oculari con CD possa essere una procedura utile nel distinguere tra pazienti con cecità di origine arteritica e non arteritica.
Materiali e Metodi. Abbiamo incluso tutti i pazienti valutati dal PS oculistico del nostro ospedale da settembre 2021 a maggio 2022 ed inviati al nostro ambulatorio vasculiti nel sospetto di GCA per effettuare ecografia delle arterie temporali. Tutti i pazienti si sono sottoposti a visita oculistica con esame del fundus oculi, esami ematochimici di routine ed ecografia dei bulbi oculari con sonda lineare o "hockey-stick" 6-18 MHz.
Al termine del percorso diagnostico, i pazienti sono stati suddivisi in quattro sotto-categorie:
a) occlusione dell'arteria centrale della retina (CRAO) su base arteritica,
b) CRAO su base trombo-embolica,
c) neuropatia ottico ischemica anteriore (AION) su base arteritica,
d) AION su base trombo-embolica.

Risultati. Durante il periodo osservazionale abbiamo raccolto un totale di 25 pazienti affetti da cecità improvvisa e siamo stati in grado di descrivere quattro diversi "pattern" ecografici. Nei pazienti del gruppo a) l'ecografia mostrava flusso assente o ridotto nel territorio della CRA in assenza di "spot sign", quest'ultimo presente invece nel gruppo b). Nei pazienti appartenenti ai gruppi c) e d), si evidenziava marcato edema della papilla e talora un flusso leggermente ridotto nel territorio delle arterie ciliari posteriori, in assenza di anomalie nel territorio della CRA. Tuttavia, non siamo stati in grado di evidenziare alcuna differenza tra i gruppi c) e d), che differivano in maniera statisticamente significativa solo in base ai reperti ecografici delle arterie temporali, espressi con lo "halo score", ed ai valori di PCR.
Infine, è stata evidenziata un'ottima correlazione tra i reperti dell'ecografia delle arterie temporali e la PCR in tutti e 4 i sottogruppi.
Conclusioni. I nostri dati preliminari hanno mostrato una buona efficacia nel discriminare tra le CRAO arteritiche e non arteritiche, mentre non è stata evidenziata alcuna rilevante differenza tra le AION arteritiche e non arteritiche. Dal momento che quest'ultima rappresenta la principale presentazione della GCA craniale, l'ecografia dei bulbi oculare con CD non sembra una metodica affidabile nel percorso diagnostico della GCA, dovendo essere limitata solo all'esclusione di occlusioni trombo-emboliche nel territorio della CRA.

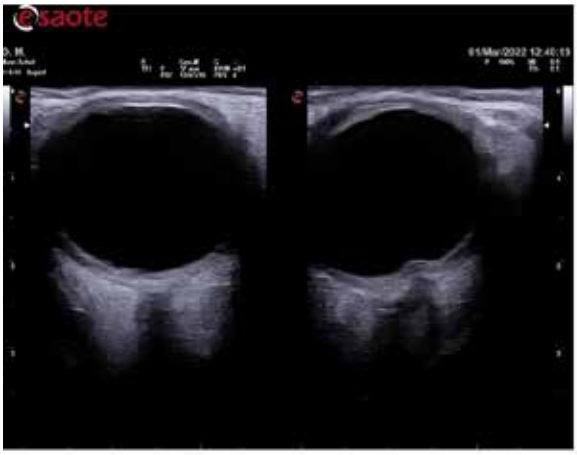


Fig.1a: marcato edema della papilla in paziente con AION, disestesia del cuoio capelluto ed incremento degli indici di flogosi. L'ecografia delle arterie temporali ha confermato il sospetto di GCA

Fig.1b: edema della papilla e pressoché completa assenza di flusso nel territorio delle ciliari posteriori in paziente con AION, cefalea temporale e claudicatio masseterina. Conservato il flusso nel territorio della CRA.

HOW TO COUNSEL A WOMAN WITH BEHÇET'S DISEASE: RESULTS FROM A MONOCENTRIC COHORT OF WOMEN DIAGNOSED DURING CHILDBEARING AGE

PO:29:500

Sciascia S., Rossi D., Arbrile M., Radin M., Cecchi I., Foddai S.G., Baldovino S., Alpa M., Modena V., Menegatti E., Roccatello D.
University of Turin

Aim. Although Behçet's disease (BD) is commonly diagnosed in women during the childbearing age, only few studies focused on its impact on the outcome of gestation, with contradictory results (1-4).
We would like to share our experience about this topic.
Materials and Methods. We retrospectively included 26 women diagnosed with BD followed at our center. Out of 26 patients, data from 33 pregnancies in 16 women were collected. Ten patients were never pregnant.
Results. All included patients fulfilled the international criteria for BD (5), with a median age at the time of diagnosis of BD and first pregnancy of 40,56±11,42 and 24,86±6,86 respectively. The frequency of clinical manifestations was oral ulcers (100%), genital ulcers (80,76%), erythema nodosum (23,08%), aseptic folliculitis (57,69%), ocular manifestations (42,31%) and HLA B-51+ (50%), respectively.
The overall rate of live births was 81,81% (27/33). Twelve women experienced pregnancy complications (36,36%), in particular we report one case of vaginal bleeding before 20 weeks of gestation, six miscarriages before the 10th week of gestation, three cases of gestational diabetes and two placental abruptions. Among the analyzed pregnancies, a worsening of oral and genital ulcerations was observed in the 18% of them, while in the remaining cases a subjective amelioration of aphtosis and other concurrent symptoms was reported by the patients. No systemic flare, worsening of ocular complications and VTE was reported during pregnancy and in the post-partum period.

Conclusions. The results of our study highlight an overall favorable rate of life births in BD women and a positive rate of disease remission in pregnancy. Currently, the studies focusing on pregnancy outcomes in BD are scarce and we hope that the results of our study could contribute to help clinicians when giving an appropriate counseling to a BD woman planning for a pregnancy.

REFERENCES

1. Lee S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim H. Behcet's disease and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births. J Perinat Med. 2019; 47(4): 381-7.
2. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela H, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 200584 (10): 939-44.
3. G O, F A, MS B. Behcet's disease and pregnancy: what to expect? J Obstet Gynaecol. 2018; 38(2): 185-8.
4. Marsal S, Falgá C, Simeon C, Vilardell M, Bosch J. Behçet's disease and pregnancy relationship study. Br J Rheumatol. 1997; 36(2): 234-8.
5. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2014; 28(3): 338-47.

L'INTRIGANTE SPETTRO DELLA SINDROME IPOCRIOGLOBULINEMICA: UNA NUOVA SFIDA PER I MEDICI

PO:29:501

Roccatello D., Sciascia S., Naretto C., Barreca A., Solfietti L., Battaglia L., Viziello L., Fenoglio R., Modena V., Rossi D.
Università di Torino

Un numero considerevole di pazienti con alto sospetto clinico di vasculite crioglobulinica risulta negativo per la rilevazione di crioglobuline o presenta solo tracce che non possono essere caratterizzate in base alla composizione.
Tra il 2008 e il 2021, utilizzando una tecnica di precipitazione modificata in mezzo ipoionico, abbiamo prospetticamente identificato 237 pazienti (età media 60.8 anni: 22-97, 137 femmine) con un tasso di criocrito <0.5% e sospetto clinico di malattia autoimmune. Di questi 237 pazienti solo 54 (22.7%) avevano una storia di infezione da HCV. 169 pazienti su 237 avevano una malattia di base accertata, mentre 68 non mostravano sintomi clinici riconducibili ad un'eziologia sottostante. Questi 68 casi con solo tracce di crioglobuline principalmente policlonali sono stati definiti come aventi una presunta ipoglobulinemia idiopatica. 19 pazienti su 68 (27.9%) presentavano una storia di infezione da HCV, 24 (35.3%) sono risultati positivi per la RF e 25 (36.7%) presentavano segni di consumo di complemento.
Mentre 7 pazienti mostravano solo sintomi costituzionali, 61 su 68 (89.7%) presentavano almeno uno dei tre segni cardinali della vasculite crilobulinemica, comprese lesioni cutanee, polineuropatia periferica e glomerulonefrite con caratteristiche istologiche (esaminata al microscopio ottico, tramite immunofluorescenza e al microscopio elettronico) simili a quelle della glomerulonefrite mista associata alla crioglobulinemia.
I pazienti che presentano un elevato sospetto clinico di vasculite, in particolare glomerulonefrite, e prova negativa per crioglobulinemia tramite rilevazione usando tecniche standard, potrebbero quindi richiedere un'indagine più approfondita anche in assenza di infezione da HCV, attività di RF o segni di consumo del complemento.

UN CASO ATIPICO DI POLIARTERITE NODOSA CON DISSEZIONE CORONARICA E EMORRAGIA ALVEOLARE AD ESORDIO ACUTO.

PO:29:503

Ruffilli F., Marangoni A., Garaffoni C., Padovan M., Massara A., Govoni M.
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna Ferrara

Introduzione. La poliarterite nodosa (PAN) è una vasculite necrotizzante di medi e piccoli vasi, idiopatica o secondaria a cause infettive. Sono tipici il coinvolgimento renale, cutaneo, gastrointestinale e neurologico. Descriviamo un caso di PAN ad interessamento acuto multiorgano atipico.
Caso clinico. In dicembre 2021 un uomo di 56 anni, senza comorbidità di rilievo, afferiva in pronto soccorso per dolore anginoso toracico e addominale. ECG ed ecocardiografia non mostravano alterazioni rilevanti, agli esami ematochimici rialzo di creatinemia (1.4 mg/dl), D-dimero e troponina (80 ng/L). L'angio-TC evidenziava infarti renali bilaterali e alterazioni di natura infiammatoria, con stenosi e microaneurismi delle arterie renale destra ed epatica, senza indicazioni a stenting. Il giorno successivo recidiva di toracoalgia con comparsa all'ECG di onde T negative infero-laterali, incremento di troponina (1600 ng/L) e rilievo ecografico di ipocinesia della parete infero-postero-laterale con FE conservata. Dopo poche ore il paziente sviluppava insufficienza respiratoria acuta con emoftoe, gestita con NIV, terapia diuretica e steroidea. Per concomitante rialzo di PCR (18 mg/dl) in assenza di isolamenti colturali si avviava terapia antibiotica empirica ad ampio spettro. Nel sospetto di NSTEMI veniva sottoposto a coronarografia, con riscontro di stenosi del 65% del ramo marginale dell'arteria circonflessa con dissezione spontanea, con indicazione a duplice antiaggregazione. L'HRCT mostrava ampie aree di ground glass bilaterali ai lobi superiori e inferiori, indicative di emorragia alveolare. Il quadro si complicava con ematoma spontaneo del braccio destro con secondaria sindrome compartimentale e severa anemizzazione, che richiedeva emotrasfusione e sospensione di Ticagrelor, con progressivo miglioramento clinico. I successivi esami documentavano miglioramento della creatininemia, transitorio aumento di transaminasi e GGT a genesi iatrogena e metabolica, negative le sierologie per epatiti e l'autoimmunità, compresi ANCA e pannello epatopatie autoimmuni. Si proseguiva terapia steroidea ad alte dosi (prednisone 1 mg/kg/die) e, in seguito alla normalizzazione dei valori epatici e in considerazione dell'impegno vascolare severo e multiorgano, si intraprendeva terapia immunosoppressiva di induzione con ciclofosfamide ev con followup clinico favorevole. A causa delle recenti complicanze emorragiche veniva procrastinata la biopsia per conferma istologica.
Discussione e Conclusioni. Il caso descritto presenta elementi clinici e di imaging angio-TC orientativi per la diagnosi di PAN con interessamento renale, cardiaco e polmonare, in assenza di coinvolgimento neurologico e cutaneo. L'interessamento cardiaco è riscontrabile nel 50% dei reperti autoptici di pazienti con PAN. L'arterite coronarica comporta lo sviluppo di aneurismi, trombosi, dissezione e stenosi coronarica, che possono esitare in infarto miocardico, sebbene l'angina sia un sintomo raro. L'emorragia alveolare è una manifestazione non frequente, ma possibile in corso di PAN. Ulteriore follow up e ristadiazione strumentale potrà fornire indicazioni prognostiche.

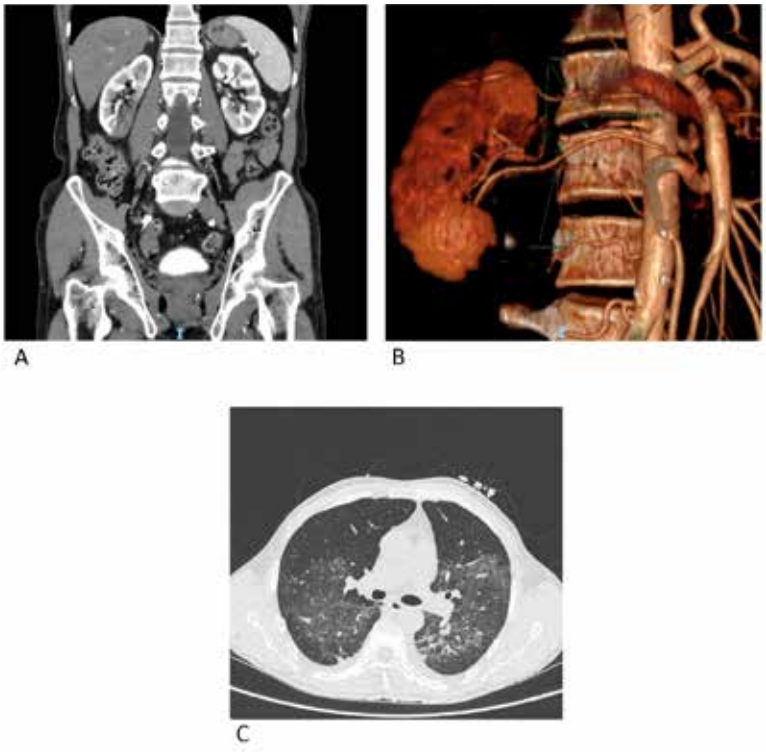


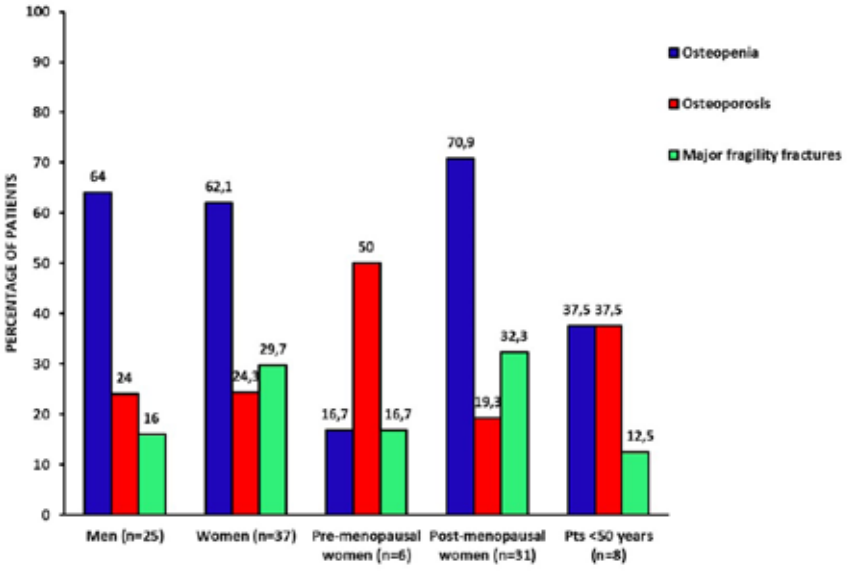
Fig.1 - TC addome con mdc, aree di ipoperfusione dei parenchimi renali (A). TC addome con mdc, aneurisma e stenosi dell'arteria renale destra (B). HRCT torace, emorragia alveolare (C).

HIGH PREVALENCE OF OSTEOPOROSIS AND FRAGILITY FRACTURES IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

PO:29:504

Delvino P., Monti S., Grieco G.P., Bartoletti A., Franchi G., Bogliolo L., Montecucco C.
Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. Patients with inflammatory rheumatic disorders are particularly prone to reduced bone mineral density (BMD) and fragility fractures (FF), due to chronic glucocorticoids, drug-induced hypogonadism, systemic inflammation, functional disability and comorbidities. At present, there is paucity of data concerning the risk of osteoporosis and FF in AAV. The aim of our work is to describe the occurrence of osteoporosis and major FF in a cross-sectional cohort of patients with AAV.
Methods. Patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), according to ACR criteria and/or Chapel Hill definitions and regularly followed-up in our vasculitis center were included. BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) of the proximal femur and lumbar spine, between March 2016 and September 2021. Osteoporosis was defined by a T-score below -2.5 SD, osteopenia was defined by a T-score between -1 and -2.5 SD, according to the WHO criteria. Vertebral fractures were assessed by X-ray of the dorso-lumbar spine. Data on previous osteoporotic hip fractures were collected.
Results. Sixty-two patients were included (59.7% female, mean age 61.8±10.5 years, disease duration 97.0±76.1 months). Sixteen (25.8%), 8 (12.9%) and 38 patients (61.3%) were affected by GPA, MPA and EGPA, respectively. Osteoporosis and osteopenia at either the lumbar spine and/or the proximal femur were observed in 15 (24.2%) and 39 patients (62.9%), respectively, whilst only 8 patients (12.9%) had normal BMD values at both sites. Fifteen patients (24.2%) reported 51 major FF (50 vertebral fractures, 1 hip fracture), with multiple major FF being recorded in 10 patients (16.1%). Osteoporosis at least at one site was reported 6 males (24%), 3 pre-menopausal women (50%) and 3 patients under 50 years of age (37.5%), respectively (Figure 1). Similarly, major FF occurred in 4 males (16.7%), 1 pre-menopausal female (16.7%) and 1 patient under 50 years of age (12.5%), respectively (Figure 1). Patients with osteoporosis presented a lower BMI (23.1±4.1 vs 25.9±4.4, P=0.03) and a higher prevalence of major FF (53.3% vs 14.9%, P=0.003) compared to those without osteoporosis. Compared to patients without major FF, those affected by major FF were older (68.8±1.8 vs 59.4±9.3 years, P=0.003), had a higher disease duration (146.9±78.8 vs 81.8±68.9 months, P=0.003) and a lower proximal femur BMD (0.657±0.122 vs 0.761±0.127 g/cm2, P=0.007) and proximal femur T-score (-2.0±0.9 vs -1.4±0.8 SD). Notably, 7 out 15 patients with FF (46.7%) did not exhibit BMD findings of osteoporosis. Other variables, including sex, disease subtype, ANCA status, chronic kidney disease or treatment with cyclophosphamide were not related to bone loss or FF.
Conclusions. Patients with AAV are particularly susceptible to BMD loss and fractures, with osteoporosis and major FF being reported in about a quarter of patients. Short-term and long-term monitoring for reduced BMD and FF is warranted in all patients with AAV, including male patients, premenopausal females and those under 50 years of age.



SLEEPLAB_BEHÇET: UNO STUDIO LONGITUDINALE PROSPETTICO MIRATO A CARATTERIZZARE IL CRONOTIPO ED I PARAMETRI DEL SONNO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET INDAGANDO POSSIBILI RELAZIONI CON I SUBSET DI MALATTIA

PO:29:505

Italiano N. [3], Di Cianni F. [3], Marinello D. [3], Bazzani A. [1], Colitta A.[1], Faraguna U. [2], Turchetti G. [1], Mosca M. [3], Talarico R. [3]
[1]Istituto di Management della Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa; [2]Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Pisa; [3]Unità Operativa Reumatologia, Università di Pisa

Scopo del Lavoro. La Malattia di Behçet (BD) è una vasculite sistemica cronica caratterizzata principalmente da un impegno mucocutaneo, articolare e neurologico. Sebbene la scarsa qualità del sonno sia un disturbo frequente nella BD, un'analisi complessiva riguardo a questo argomento ed una valutazione di una relazione tra cronotipo e subset di malattia non sono mai state eseguite.

L'obiettivo del lavoro è illustrare i principali risultati di uno studio strutturato in due fasi che consiste in:

i) una revisione sistematica della letteratura (SLR) mirata a valutare la presenza di evidenze in favore della relazione tra BD ed alterazioni del sonno, e
ii) uno studio longitudinale prospettico disegnato per analizzare il cronotipo, le caratteristiche e la prevalenza dei disturbi del sonno in una coorte di pazienti con BD in relazione alla loro attività di malattia.

Materiali e Metodi

i) Una SLR eseguita utilizzando "Behçet's Disease" e "Sleep" come parole chiave di ricerca sul database PubMed, seguita da uno screening sequenziale per titolo, abstract e testo realizzato da due operatori indipendenti. L'estrazione dei dati e l'illustrazione sono state effettuate seguendo le linee guida "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA).
ii) Un'analisi trasversale finalizzata a confrontare i parametri quantitativi del sonno in 60 pazienti con BD e 60 controlli sani (HCs), realizzata impiegando un Actigrafo che sfrutta la tecnologia delle Reti Neurali Artificiali e raccogliendo dati sull'attività di malattia; in seguito, uno studio prospettico su 100 pazienti consecutivi con BD con valutazione a 3 e a 6 mesi dei parametri del sonno, con correlazione ad attività di malattia e terapia in atto.

Risultati

i) Sono stati inclusi 15 articoli sui 51 risultati della ricerca, tutti consistenti in studi trasversali. I pazienti con BD hanno mostrato una ridotta qualità del sonno in confronto ai controlli sani, ed una maggior incidenza di patologie del sonno specifiche come la Sindrome delle Gambe Senza Riposo e la Sindrome da Apnee Ostruttive del Sonno.
ii) I dati della seconda fase verranno confrontati con i risultati provenienti dalla SLR.

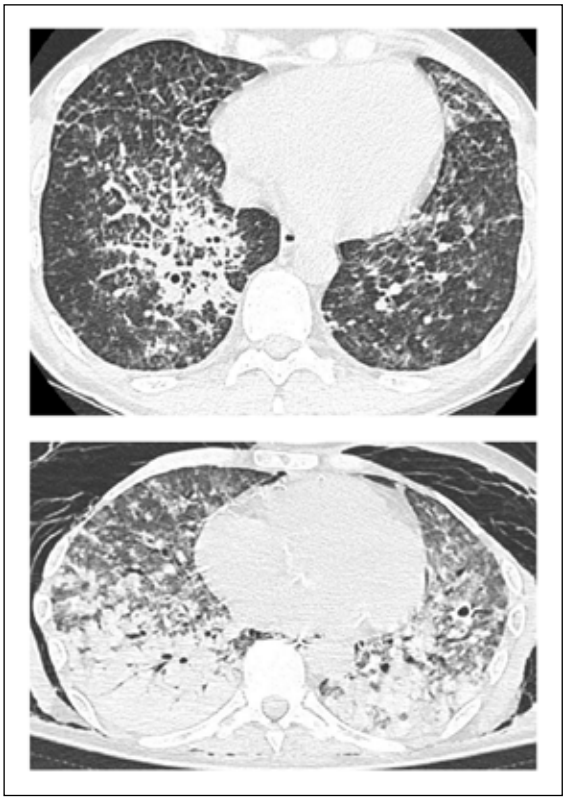
Conclusioni. la letteratura disponibile conferma una scarsa qualità del sonno dei pazienti con BD, ed una maggior prevalenza di patologie specifiche del sonno. I futuri risultati del nostro studio prospettico nella vita reale auspicabilmente saranno in linea con tali evidenze e forniranno nuovi dati riguardo ai parametri quantitativi del sonno e la loro correlazione con l'attività di malattia, attualmente carenti in letteratura.

SCOMPENSO CARDIACO ACUTO IN VASCULITE ANCA-PR3 POSITIVA: UNA RARA MANIFESTAZIONE DI MALATTIA

PO:29:506

Moretti M. [1], **Schilirò D.** [1], **Maffi M.** [1], **Elefante E.** [2], **Ferro F.** [2], **Baldini C.** [2], **Mosca M.** [2]
[1]Università di Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

L'impegno valvolare cardiaco in corso di vasculite ANCA-associata (AAV) è una manifestazione molto rara e correlata a una prognosi sfavorevole e a un alto tasso di mortalità.
Descriviamo il caso di un paziente di 48 anni che accedeva per la prima volta alla nostra U.O. a Giugno 2021 con un quadro clinico caratterizzato da artromialgie infiammatorie, febbre non responsiva alla terapia antibiotica empirica, lesioni cutanee purpuriche agli arti inferiori, episclerite nodulare, proteinuria e microematuria, associato a marcato rialzo degli indici di flogosi e positività per ANCA PR3.
Veniva quindi posta diagnosi di Granulomatosi con Poliangioite e introdotta terapia steroidea ad alte dosi con beneficio clinico e normalizzazione dei parametri ematochimici e urinari. Si impostava terapia con Metotressato per l'assenza di impegno d'organo maggiore severo.
Al decalage dello steroide (<0.3-0.4 mg/kg/die di 6MP), il paziente presentava recrudescenza del quadro clinico infiammatorio sistemico con necessità di nuovo ciclo di terapia steroidea ad alte dosi. A Luglio 2021 l'ecocardiogramma di controllo mostrava lieve insufficienza valvolare aortica.
Dopo iniziale beneficio, il paziente permaneva tuttavia steroido-dipendente per il controllo di febbre e artromialgie infiammatorie.
A settembre 2021 il paziente veniva nuovamente ricoverato per febbre, artralgie ed elevazione degli indici di flogosi. Un'ecocardiogramma transtoracico mostrava un peggioramento della nota valvulopatia aortica, confermato al transesofageo, che rilevava inoltre la comparsa di una lieve insufficienza mitralica, in assenza di vegetazioni valvolari sospette per endocardite.
Alcuni giorni dopo, il paziente veniva sottoposto a intervento cardiochirurgico d'urgenza per scompenso cardiaco acuto con edema polmonare secondario ad insufficienza mitro-aortica. L'esame istologico del tessuto valvolare mostrava un quadro di valvulite con necrosi e severo infiltrato neutrofilico ed eosinofilico.
Nel decorso post-operatorio, in terapia con steroide a dosi medio-alte (0.8 mg/Kg/die di 6MP), il paziente presentava rapido peggioramento del quadro respiratorio con anemizzazione e successiva franca emottisi che richiedevano trasferimento presso il reparto di Rianimazione per assistenza ventilatoria invasiva. I reperti clinici, laboratoristici, radiologici ed endoscopici risultavano compatibili con un quadro di alveolite emorragica.
Pertanto il paziente veniva sottoposto a terapia combinata con steroide ad alte dosi, IVIg a dosaggio immunomodulante, ciclofosfamide e rituximab, con lento e progressivo miglioramento degli scambi respiratori e dell'imaging polmonare.



I casi di coinvolgimento valvolare cardiaco in corso di AAV descritti in letteratura sono prevalentemente associati a forme di endocardite batterica subacuta e risultano estremamente rari i casi di valvulite non infettiva secondari a Granulomatosi con Poliangioite. L'inquadramento dell'impegno d'organo in corso di AAV PR3+ deve prevedere un'attenta valutazione cardiologica per escludere un raro e insidioso interessamento valvolare potenzialmente life-threatening.

UN CASO DI VASCULITE ANCA ASSOCIATA TRATTATA CON RITUXIMAB E AVACOPAN

PO:29:507

Del Frate G., Guella S., Occhipinti L., Agarinis R., Treppo E., De Marchi G., De Vita S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia, Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine

Introduzione. Avacopan, antagonista del recettore C5a, è stato approvato per il trattamento della poliangioite microscopica (MPA) e della granulomatosi con poliangioite (GPA) in Giappone e negli Stati Uniti, successivamente alla dimostrazione nello studio ADVOCATE.
Viene qui presentato un caso di vasculite ANCA associata trattata con Rituximab e steroide come terapia di induzione e impostata terapia di mantenimento con Avacopan.
Caso clinico. A. M. L. è una paziente di 77 anni affetta per vasculite ANCA-relata MPO positiva ad interessamento polmonare e renale esordita nel 2011 con ARDS e IRA trattata con steroide, dialisi e NIV; all'esordio veniva impostata terapia con ciclofosfamide, tuttavia sospesa per displasia midollare; la paziente veniva quindi trattata con rituximab (RTX) 1 gx2 , ma per persistenza di sedimento attivo e proteinuria necessitava di ritrattamento con RTX 1g dopo 3 mesi con beneficio ma sviluppo di ipogammaglobulinemia. Non tollerata terapia di mantenimento con Azatioprina per piastrinopenia né Micofenolato per neutropenia e intolleranza gastrointestinale. Ad un anno dall'esordio è stato possibile sospendere lo steroide e, data la remissione clinica e laboratoristica e le plurime intolleranze, veniva sospesa anche la terapia di fondo, mantenendo follow up.
A febbraio 2022 la paziente presentava dispnea acuta ingravescente e dolore toracico; la TC torace evidenziava una recidiva di alveolite emorragica che richiedeva NIV e si associava peggioramento della nota insufficienza renale. Si impostava induzione con boli di steroide e Rituximab (schema 375 mg/m^2/sett per 4 settimane). Al termine della prima infusione di Rituximab si riscontrava positività al tampone molecolare di sorveglianza per SARS-CoV-2 (paziente asintomatica, vaccinata con III dose a novembre 2021); la paziente veniva trattata con Sotrovimab e antivirali e lo steroide veniva scalato rapidamente fino a PD 25 mg/die, con ripresa di vasculite e necessità di un nuovo reincremento del dosaggio. Dopo 21 giorni dal riscontro di infezione da SARS-CoV-2 e nonostante la persistente positività del tampone molecolare si riprendeva il trattamento interrotto con RTX. Alla luce delle plurime comorbidità (osteoporosi, cardiopatia, maculopatia, allettamento), dell'età e dell'elevato rischio infettivo è stata avviata terapia con avacopan in associazione a prednisone 5 mg/die, allo scopo di sospendere lo steroide.
Nel primo mese di terapia è stata rilevata buona tollerabilità al farmaco, non si sono verificati episodi infettivi e si è assistito ad una stabilizzazione dei valori dell'emocromo e del filtrato con negativizzazione degli anticorpi anti-MPO.
Conclusioni. Nel paziente fragile avacopan può essere integrato in una strategia di mantenimento della remissione in pazienti con vasculite ANCA associata, allo scopo di minimizzare l'uso dello steroide.

LESIONI VASCULITICHE CEREBRALI E MIDOLLARI IN CORSO DI GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE AD INTERESSAMENTO MULTISISTEMICO

PO:29:509

Ferracane G., Morandi V., Delvino P., Monti S., Bugatti S., Bobbio Pallavicini F., Piccin V., Grignaschi S., Montecucco C.
UOC Reumatologia, IRCCS policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) è una vasculite ANCA - associata caratterizzata da asma, poliposi nasale, ipereosinofilia ed interessamento multiorgano. Mentre la neuropatia periferica secondaria ad EGPA è descritta sino al 75% dei pazienti, l'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) è più raro.
Materiali e Metodi. Descrizione di un caso di EGPA con lesioni vasculitiche del SNC.
Risultati. Donna, 26 anni. A dicembre 2021 comparsa di parestesie ingravescenti a calzino bilateralmente e a mano destra, con successivo deficit stenico (tibiale anteriore 2/5 sn, 3/5 dx; estensore alluce 3/5 sn, 3/5 dx; gastrocnemio 3/5 sn, 4/5 dx; bicipite femorale 4,5 sn, 5 dx; estensori dita ed interossei 4/5), con compromissione della deambulazione. A esami ematochimici rialzo di PCR (3.16 mg/dL) e significativa leucocitosi eosinofila (WBC 25.9000/uL, E 15.500/ul), positività P-ANCA con specificità MPO (43 U/mL). Negativi accertamenti infettivologici (coproparassitologico 3 campioni, sierologia HIV, Trichinella, Strongyloides, Toxocara) ed ematologici (BCR ABL, FIP1pDGFRα, PDGFRβ, JAK2, mutazione D816V CKIT assenti). Per riscontro di elevazione TNI e BNP e riscontro ecocardiografico di ridotta FE (48%) e lieve versamento pericardico, si eseguiva cardio-RMN, con reperti in T2 di diffusa iperintensità del segnale miocardico, con più evidenti spot diffusi. A endoscopia nasale assenza di polipi, ma a istologico riscontrato quadro di capillarite eosinofila. A RMN encefalo con mdc riscontro di lesioni vasculopatiche a livello della sostanza bianca prevalentemente in sede temporo-parietale iperintense in T2, ipointense in T1, prive di enhancement dopo MDC; a RMN midollo spinale lesioni flogistiche, iperintense dopo MDC in T2, a livello cervico-dorsale, più sfumate a livello del midollo lombare sino al cono midollare e posteriormente al soma di D1 e a carico dell'emiporzione destra del passaggio bulbo midollare. A rachicentesi solo lieve protidorrachia, colturali negativi, in assenza di bande oligoclonali. Anticorpi anti-MOG e anti-AQP4 negativi. A ENG reperti compatibili con quadro di polineuropatia sensitivo-motoria a carattere assonale con pattern di tipo lunghezza dipendente. Si confermava la diagnosi di EGPA ad interessamento miocardico, SNP e SNC, e si impostava terapia di induzione con boli steroidei (1 g/die per 3 giorni consecutivi), a seguire 1 mg/kg (50 mg/die) a scalare e ciclofosfamide (6 infusioni, 15 mg/kg) secondo schema EUVAS, con repentino miglioramento dei parametri cinetici cardiaci. Seguiva progressivo tapering steroideo e ricovero riabilitativo in esiti di mononeurite multipla, con progressivo miglioramento stenico e ripresa della deambulazione.
Conclusioni. Il coinvolgimento del SNC in corso di EGPA è raramente descritto in letteratura, solitamente accompagnato da sintomi neurologici dipendenti dalla sede lesionale. La peculiarità del nostro caso è la presenza di lesioni encefaliche e midollari secondarie ad EGPA, in assenza di correlati clinici in quadro di interessamento florido del SNP e miocardico. L'esclusione di altre eziologie ha permesso l'avvio di terapia immunosoppressiva con buona risposta clinica.

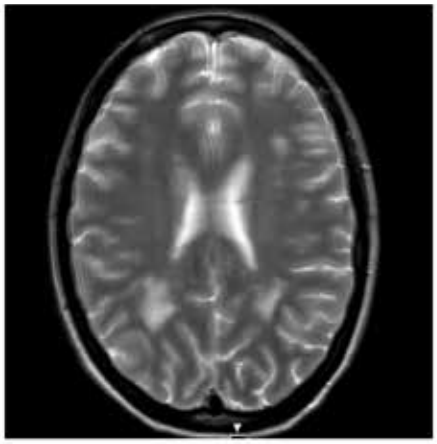


Figure 1- Presenza bilaterale di multiple minute alterazioni focali, in parte confluenti, della sostanza bianca prevalentemente a livello dei territori di confine vascolare (border zone) particolarmente in sede temporo-parietale, con iperintensità T2, ipointensità T1 (per le lesioni di maggiori dimensioni)

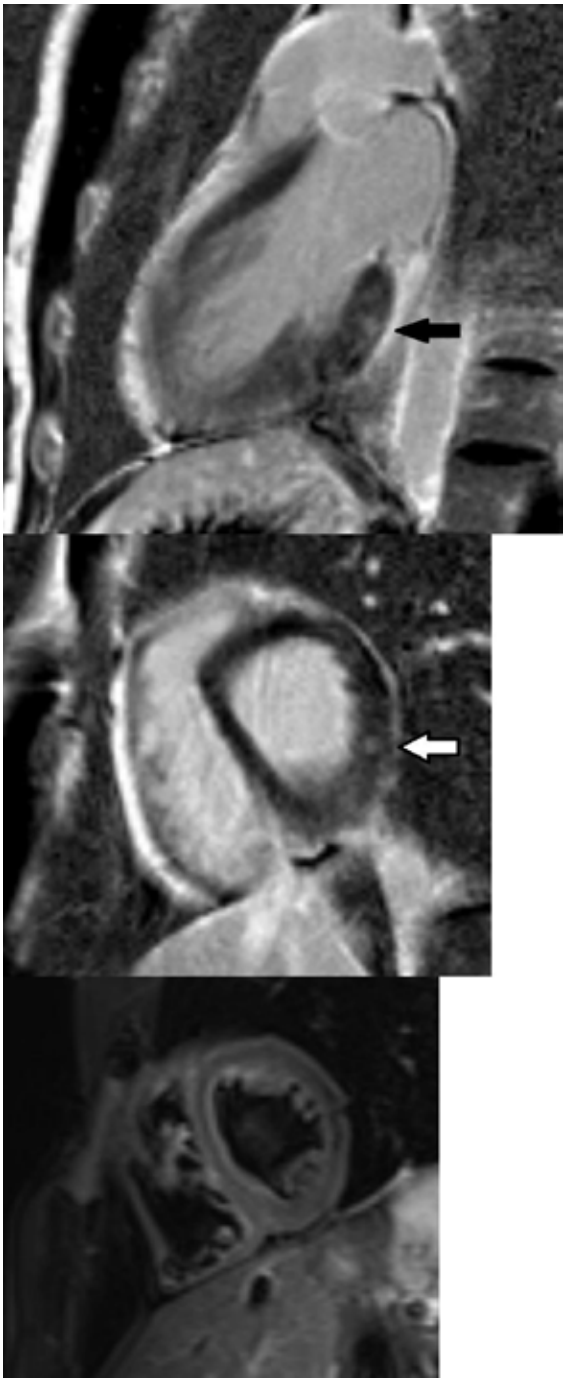
Figure -1 Nelle immagini SPIR, a carico del midollo cervico-dorsale due immagini lineari iperintense, anteriormente (maggiormente rappresentata) e posteriormente, che dopo infusione di mdc presentano aspetto tenuemente iperintenso, reperti più sfumati a carico del midollo lombare sino al cono midollare.

UN CASO CLINICO DI MIOCARDITE IN UN PAZIENTE CON BEHÇET

PO:29:511

Balbinot E., Ucci F., Tripodi G., Ciancarella C., Bisconti I., Molteni E., Celia A.I., Scrivo R., Alessandri C., Conti F.
UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma

La sindrome di Behçet è una vasculite multisistemica ad eziologia sconosciuta. Il coinvolgimento cardiaco è raro, con una prevalenza descritta tra l'1% e il 46%. Le manifestazioni più comuni sono pericardite, insufficienza valvolare, trombosi intracardiaca ed aneurismi del seno di Valsalva. La miocardite è una complicanza molto rara.
Di seguito presentiamo il caso clinico di un paziente affetto da sindrome di Behçet che ha sviluppato una miocardite a due anni dalla diagnosi. Un paziente di 27 anni veniva ricoverato presso il nostro nosocomio per un quadro clinico caratterizzato da dolore toracico retrosternale irradiato posteriormente, dispnea, astenia, cefalea, alterazioni del visus ed episodio sincopale. In anamnesi il paziente riferiva esclusivamente diagnosi di sindrome di Behçet diagnosticata due anni prima in seguito al riscontro di aftosi orale e genitale, uveite posteriore, cefalea e trombosi del seno cavernoso di sinistra, per cui veniva prescritta terapia con colchicina 1 mg (1/2 cp/die) e prednisone 25 mg (1 cp/die) che il paziente assumeva in modo discontinuo. All'ingresso in reparto l'esame obiettivo evidenziava aftosi orale e genitale e foruncolosi del dorso. All'esame obiettivo cardiaco l'attività cardiaca era ritmica, i toni netti, le pause libere in assenza di tachicardia o sfregamento pericardico. L'elettrocardiogramma (ECG) mostrava un pattern di ripolarizzazione precoce. Gli esami ematochimici mostravano un aumento degli indici di flogosi (PCR 10.4 mg/dL) e un aumento dei livelli di troponina ultra sensibile (0.23 mcg/L). L'ecocardiografia transtoracica evidenziava un quadro di miocardiopericardite (FE 60%). Veniva impostata terapia con acetilsalicilato di lisina 1 g, 3 fl/die, con miglioramento della sintomatologia dolorosa. Successivamente veniva eseguita risonanza magnetica cardiaca che segnalava la presenza di aree di fibrosi a carico dei segmenti basali del ventricolo sinistro compatibili con quadro di pregressa miocardite (Figura 1 e 2) in assenza di segni di flogosi miocardica o pericardica in atto (Figura 3) con FE 55.3%. Per escludere l'eziologia virale veniva richiesto l'esame sierologico per EBV, CMV ed HHV6 DNA (negativi). Per ottenere un miglior controllo della patologia e ridurre il dosaggio di glucocorticoidi si decideva di impostare terapia infusionale con infliximab. Dopo sei mesi, il paziente tornava a controllo ambulatoriale riferendo un marcato miglioramento della sintomatologia.



GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE: SEGNALAZIONE DI DUE CASI CLINICI

PO:29:514

Spedicato V., Coladonato L., Colella S., Fornaro M., Lavista M., Morrone M., Anelli M.G., Scioscia C., Iannone F.
Azienda Ospedaliera Universitaria Consorzionale Policlinico di Bari

Background. Le vasculiti in gravidanza hanno di solito una prognosi sfavorevole e la loro gestione solleva diverse domande sul possibile impatto che gli ormoni e l'immunomodulazione possono avere durante la gravidanza considerando i potenziali effetti della terapia sullo sviluppo del feto. Di seguito riportiamo due gravidanze in due pazienti affette da granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) precedentemente diagnosticata.

Caso. Donna di 32 anni,storia di asma bronchiale, tre anni dopo la comparsa di iperpiressia, manifestava eruzioni eritematose delle mani, tosse ed emoftoe. Alla TC toracica polmonite interstiziale con aspetto ground glass parzialmente confluente. Gli esami del sangue mostravano eosinofilia (16%). Nel 2019 comparsa di parestesie degli arti inferiori con riscontro elettromiografico di mononeurite del nervo popliteo esterno destro. Gli anticorpi ANCA risultavano negativi. Alla paziente veniva diagnosticata EGPA. Si iniziava ciclofosfamide (CYC) 50 mg/die in associazione a prednisone 50 mg/die con successivo tapering. Dopo un mese, sospensione della CYC per alopecia, sostituita con azatioprina (AZA)1,5 mg/kg/die. Dopo 6 mesi, remissione clinica ed ulteriore riduzione del prednisone(5mg/die). A dicembre2020 la paziente risultata incinta, manteneva la sua terapia con AZA100 mg/die e prednisone 5 mg/die. Nel luglio 2021 il trattamento con AZA è stato interrotto per cistite ricorrente da E. coli. Nel settembre 2021, a 38 settimane, la paziente dava alla luce un bambino sano senza riacutizzazioni di malattia.

Caso 2. Donna di 27 anni, pericardite nell'aprile 2012 associata a paraparesi e ipoestesia degli arti inferiori. Storia di asma bronchiale e sinusite iperplastica. Agli esami ematochimici eosinofilia (38,3%) e positività dei p-ANCA (anti-MPO). Veniva formulata diagnosi di EGPA. Iniziava boli e.v. di CYC 1gr/mese per 6 mesi insieme a metilprednisolone5 00 mg/die per 3 giorni seguiti da prednisone 1 mg/kg/die. Dopo la remissione si proseguiva con Rituximab (375 mg/m^2 a settimana per 4 settimane) ogni 6 mesi fino a settembre2018 sospeso per desiderio di gravidanza e sostituito con AZA 100 mg/die. Durante la gravidanza non vi è stato nessun evento avverso eccetto un sanguinamento vaginale, trattato con progesterone. A 38 settimane, è stato praticato un taglio cesareo con la nascita di un bambino sano. Non è stata osservata alcuna ricaduta dalla vasculite.

Discussione. I corticosteroidi sono la prima linea di trattamento della EGPA. Tuttavia, i pazienti con una prognosi peggiore devono essere trattati con glucocorticoidi associati a immunosoppressori, che includono CYC e RTX controindicati durante la gravidanza, ad eccezione della AZA che può essere continuata durante tutto il decorso gestazionale. La gravidanza quindi rappresenta una condizione fisiologica che può esacerbare la EGPA con conseguenze gravi sia per la madre che per il feto.

Conclusioni. Come dimostrato da questi due casi clinici, l'ottenimento di una remissione clinica della malattia prima di intraprendere una gravidanza unitamente ad un attento monitoraggio della stessa ed un'assistenza medica ottimale, permetterebbe un decorso gestazionale normale privo di complicanze sia per la madre che per il feto.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche, demografiche, terapeutiche ed outcome clinici delle 2 pazienti

	Caso 1	Caso 2
Età	32 anni	27 anni
Razza	Caucasica	Caucasica
Manifestazioni cliniche	▪ Asma bronchiale ▪ Iperpiressia (fino a 30°C) ▪ Eruzioni eritematose delle mani ▪ Tosse ▪ Emoftoe ▪ Polmonite interstiziale con aspetto ground glass parzialmente confluente ▪ Mononeurite del nervo popliteo esterno destro ▪ Astenia ▪ Artralgie ginocchia	▪ Asma bronchiale ▪ Sinusite iperplastica ▪ Pericardite ▪ Paraparesi e ipoestesia degli arti inferiori
Laboratorio	▪ ANCA negativi ▪ Eosinofilia (16%)	▪ p-ANCA (anti-MPO) ▪ Eosinofilia (38,3%)
Terapia prima della gravidanza	▪ Ciclofosfamide 50 mg/die (per un mese) plus prednisone 50 mg con tapering a 6,5 mg/die ▪ Azatioprina (1,5 mg/kg/die) e prednisone 5 mg/die per remissione	▪ Ciclofosfamide 1 gr/mese per 6 mesi ▪ Metilprednisolone 500 mg per 3 giorni plus prednisone 1 mg/kg/die ▪ Rituximab 375 mg/m^2/settimana per 4 settimane ogni 6 ▪ Azatioprina 100 mg die
Terapia durante la gravidanza	▪ Azatioprina 100 mg/die plus prednisone 5 mg/die	▪ Azatioprina 100 mg/die
Eventi avversi	▪ Alopecia da ciclofosfamide ▪ IVU da E. Coli da Azatioprina	▪ Sanguinamento vaginale trattato con progesterone
Outcome gravidanza	▪ Parto a termine (parto eutocico) ▪ Bambino sano	▪ Parto a termine (taglio cesareo) ▪ Bambino sano leggermente macrosomico
Outcome malattia	▪ Remissione ▪ Sospensione terapia steroidea	▪ Remissione

TRATTAMENTO CON RITUXIMAB NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE E COINVOLGIMENTO CARDIACO: CASE REPORT

PO:29:515

Bonasera G., Fassio A., Adami G., Caminati M., Idolazzi L., Viapiana O., Gatti D.
Università degli Studi di Verona

Scopo del Lavoro. Presentare un caso di granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) ANCA-negativa con grave interessamento sia polmonare che cardiaco, trattato efficacemente con rituximab, farmaco incluso nelle raccomandazioni EULAR e ACR per il trattamento delle vasculiti ANCA-associate.
Materiali E Metodi. Donna di 17 anni ricoverata per dispnea severa, febbre e tosse da 2 settimane non responsive a terapia antibiotica, tachicardia. Anamnesi patologica muta eccetto una recente diagnosi di asma allergica. L'RX torace ha evidenziato infiltrati parenchimali a distribuzione periferica nei campi polmonari medio-basali. L'ecocardiografia ha mostrato versamento pericardico circonferenziale con spessore massimo di 8 mm, ventricolo sinistro con ipocinesia della parete infero-posteriore, frazione d'eiezione 52%. Agli esami ematochimici riscontro di eosinofilia (13000/uL), alti livelli di proteina cationica eosinofila, PCR aumentata (47 mg/L) ed elevati valori di troponina I (14435 ng/L). ANCA negativi. All'HRTC torace presenti multiple aree di attenuazione a vetro smerigliato con grossolani addensamenti parenchimali tendenti alla confluenza, a distribuzione prevalentemente medio-basale. Abbiamo posto diagnosi di EGPA e avviato trattamento con metilprednisolone 1000 mg per via endovenosa per 3 giorni consecutivi (poi 0,75 mg/kg per os) e rituximab per via endovenosa al dosaggio di 375 mg/m^2 1 volta a settimana per 4 volte.
Risultati. La paziente ha avuto una quasi completa risoluzione della dispnea. Gli esami di laboratorio hanno confermato la buona risposta alla terapia (calo degli eosinofili a 200/uL e normalizzazione della PCR), risultato mantenuto anche a 3 mesi di distanza, mentre la HRTC torace ha evidenziato la risoluzione delle aree a vetro smerigliato e degli addensamenti parenchimali. L'ecocardiografia e la HRTC torace ripetute a 6 mesi dal ciclo di terapia hanno mostrato un recupero quasi totale. La RMN cardiaca effettuata a 2 giorni dall'inizio del trattamento repertava anomalie del movimento della parete del ventricolo sinistro e iperenhancement epicardico e intramurale a livello della parete infero-laterale, anteriore, apicale medio-distale e del setto interventricolare dopo somministrazione del contrasto, compatibili con multipli focolai di miocardite, alle sequenze T2-pesate edema della parete laterale e del setto. Al controllo dopo 6 mesi non abbiamo riscontrato anomalie della cinetica parietale, i focolai di miocardite sono migliorati e l'edema e il versamento pericardico sono andati in risoluzione quasi completa.
Conclusioni. L'interessamento cardiaco rappresenta la maggiore causa di mortalità nell'EGPA, quindi, oltre all'utilizzo di corticosteroidi, è raccomandato un trattamento immunosoppressivo concomitante. Per trattare questa paziente abbiamo preferito il rituximab alla ciclofosfamide, così da preservare la sua funzione riproduttiva, tuttavia abbiamo pochi dati in letteratura sull'efficacia del farmaco nei pazienti con EGPA e ANCA negativi, come spesso si presentano quelli con coinvolgimento cardiaco. In questo caso abbiamo osservato un notevole miglioramento dopo il primo ciclo di terapia e senza effetti avversi.

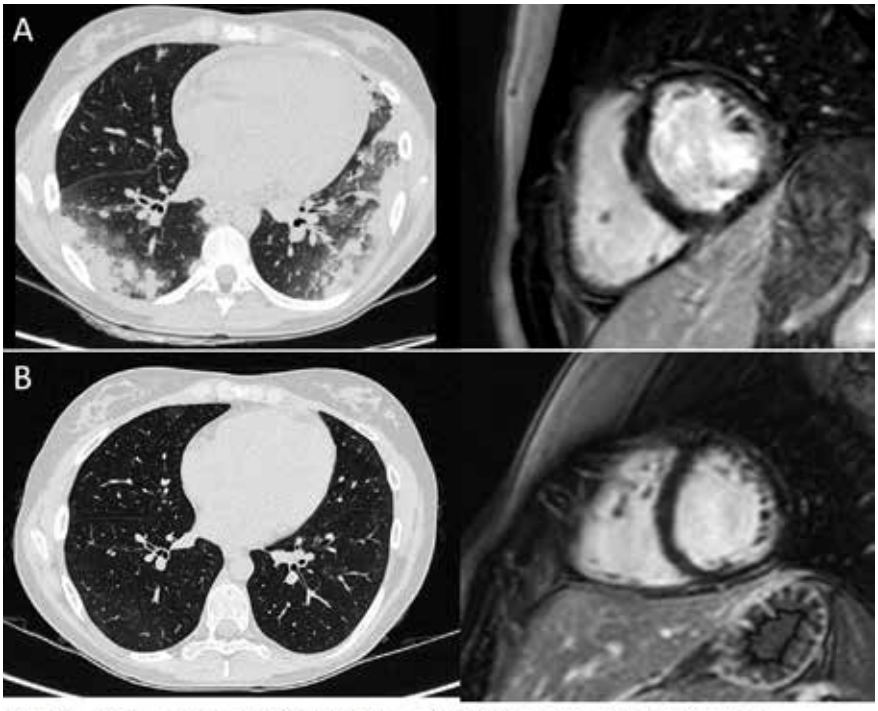


Figura. HRTC torace e RMN cardiaca prima (A) e dopo (B) terapia con rituximab

ARTERITE A CELLULE GIGANTI E CANCRO: DESCRIZIONE DI UNA MANIFESTAZIONE CLINICA NON COMUNE

PO:29:516

Gaggiano E., Fasano S., Patrone M., Scoppetta E., Cuomo G., Ciccia F.
UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Introduzione. L'arterite a cellule giganti (GCA) o arterite di Horton, è una vasculite dei grandi e medi vasi che coinvolge in particolare le arterie temporali ma anche le arterie ascellari, femorali e iliache. La sintomatologia clinica è caratterizzata da cefalea, disturbi del visus, dolorabilità sul decorso dell'arteria temporale, claudicatio masticatoria, febbre, dimagrimento e astenia. In letteratura l'associazione tra GCA e cancro è controversa: alcuni studi dimostrano una correlazione con le neoplasie ematologiche; altri studi sostengono che il rischio oncologico per i pazienti affetti da GCA sia sovrapponibile a quello della popolazione generale. Raramente la GCA è associata a neoplasie solide. Descriviamo il caso di un paziente con recente diagnosi di GCA e una sospetta lesione neoplastica concomitante.
Caso clinico. Viene alla nostra attenzione ad Aprile paziente maschio di 51 anni per inquadramento diagnostico di una condizione caratterizzata da cefalea temporale in regione sinistra, toracoalgia, astenia e rialzo degli indici di flogosi. L'esordio della sintomatologia risale a Marzo con dolore e lacrimazione dell'occhio sinistro. Negava segni e sintomi sistemici quali febbre, calo ponderale, sudorazione notturna; negava carotidodinia e claudicatio masticatoria. All'esame obiettivo: dolore periarticolare alla spalla destra e dolorabilità evocata alla palpazione dell'emitorace destro. RM encefalo e angio RM risultavano nella norma così come la consulenza neurologica. Agli esami ematochimici: ANA e ANCA negatività, rialzo di VES e PCR in assenza di segni e sintomi di infezione. All'ecografia muscolo-tendinea di spalle: "segni di tendinopatia ed evidenza di un'area ipoanecogena in corrispondenza dei muscoli deltoide e pettorale di destra come da verosimile lesione neoplastica". Veniva richiesta RM di spalla: "alla diafisi omerale perdita di sostanza ossea e tessuto neoformato con erosione della corticale". All'ecografia delle arterie temporali si evidenziava la presenza di halo sign della porzione distale dell'arteria temporale sinistra. Alla consulenza oculistica si evidenziava in occhio sinistro un quadro compatibile con distrofia retinica come da verosimile esito di pregressa vasculite per cui, associandosi un concomitante calo del visus, veniva instaurata terapia steroidea con prednisone 1 mg/kg. Decorse due settimane di trattamento non vi è stato miglioramento della sintomatologia. Nel sospetto di GCA paraneoplastica veniva iniziato appropriato iter di approfondimento diagnostico ancora in corso.
Conclusioni. Alcuni studi sostengono che la GCA possa svolgere un ruolo nello sviluppo/progressione del cancro, altri che le neoplasie possano rappresentare il fattore scatenante per lo sviluppo della GCA. I pazienti con e senza neoplasie sembrano quasi indistinguibili nella clinica e nel decorso di malattia, eccezion fatta per la scarsa risposta alla terapia steroidea nelle forme paraneoplastiche. Essere consapevoli di questa potenziale associazione, anche nei casi tipici, consente di intraprendere un iter diagnostico mirato e fare diagnosi precoce.

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA DI BEHÇET IN SARDEGNA: STUDIO DI PREVALENZA E INCIDENZA BASATO SULL'ANALISI DI 3 DATABASE AMMINISTRATIVI

PO:29:517

Corradini D. [1], Palmas M.A. [2], Chessa E. [1], Congia M. [1], Floris A. [1], Piga M. [1], Mathieu A. [1], Cauli A. [1]
[1]Università di Cagliari; [2]Osservatorio Epidemiologico Regionale, Assessorato Regionale Igiene, Sanità, Assistenza sociale, Regione Autonoma della Sardegna, Cagliari

Scopo del Lavoro. Stimare prevalenza, incidenza e caratteristiche dei pazienti affetti da malattia di Behçet (MB) in Sardegna nell'anno 2016, utilizzando i dati provenienti da tre diversi registri amministrativi: schede di dimissione ospedaliera (SDO), database delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SAM) nel periodo 2014-2016 e il registro delle Malattie Rare della Regione Autonoma della Sardegna (MR).
Materiali e Metodi. I dati, in forma anonima, sono stati raccolti da 3 database regionali: il registro SDO con diagnosi primaria o secondaria di MB (codice ICD9 136.1) nel periodo 2006-2016, il registro SAM, pazienti con diagnosi di MB (codice esenzione RC0120) che hanno richiesto prestazioni ambulatoriali, diagnostiche o laboratoristiche e il registro MR.
Al fine di confermare la diagnosi in una proporzione dei casi estrapolati dai 3 database, è stato effettuato un incrocio con i dati delle coorti di pazienti afferenti alle strutture di riferimento di II e III livello presenti nella Regione. I pazienti deceduti nel periodo di osservazione sono stati identificati dall'incrocio delle fonti sopracitate. Successivamente, è stata effettuata una latent class analysis (LCA) che comprendesse la conferma diagnostica, il database amministrativo di identificazione, il

Figura 1: Distribuzione dei pazienti all'interno dei singoli registri

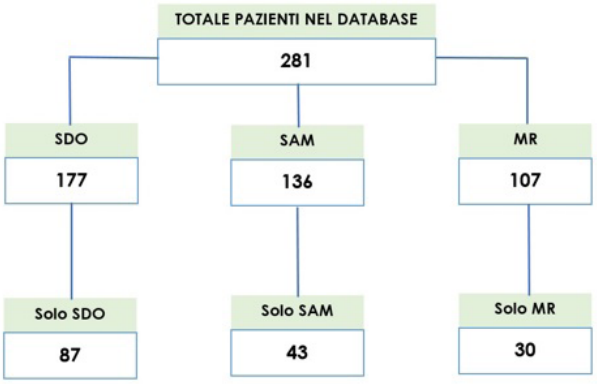


Figura 2: combinazione dei vari registri

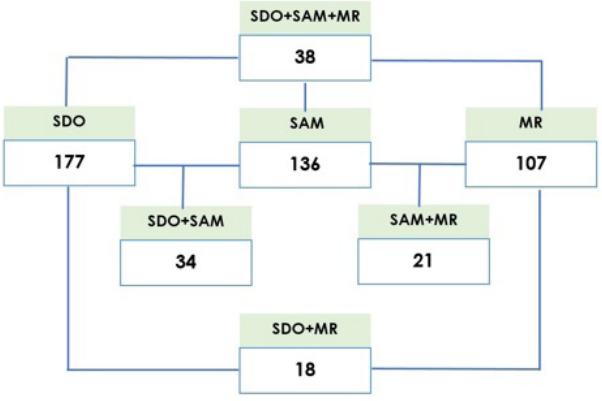


Figura 1 e 2: nella figura 1 possiamo osservare il totale dei pazienti registrati nei singoli registri. Dal momento che lo stesso paziente può essere presente in più registri, nella figura 1 si può vedere il numero dei pazienti presenti unicamente in uno dei tre registri, mentre nella figura 2 le varie combinazioni in cui sono distribuiti i pazienti presenti in due o in tre registri.
Legenda: MR (malattie rare); SAM (specialistica ambulatoriale); SDO (scheda di dimissione ospedaliera).

sesso, l'età e il contesto abitativo urbano/rurale, come variabili utili a classificare i casi come affetti da MB.
La prevalenza totale è stata calcolata rapportando il totale dei casi confermati con la popolazione complessiva della regione Sardegna nell'anno 2016 (1.653.135 abitanti), in accordo con i dati dell'istituto di Statistica (ISTAT). L'incidenza è stata calcolata rapportando i nuovi casi negli anni 2014, 2015 e 2016, presenti in almeno due registri, alla popolazione ISTAT della regione Sardegna in tali anni.
Risultati. Il totale dei pazienti estrapolati dai database è di 271, di cui alcuni pazienti sono risultati presenti in più di un registro (Figura 1 e Figura 2). Dal totale è stato possibile identificare 122 (45%) pazienti come casi confermati, in quanto afferenti a una delle strutture Reumatologiche di riferimento della Regione. La LCA ha escluso il 32,1% dei casi presenti nei vari registri considerando improbabile la classificazione come pazienti affetti da MB. Il totale dei pazienti stimati come affetti da MB è risultato essere 184, con una prevalenza stimata in Sardegna nel 2016 di 11,1 casi/100.000 abitanti (95%CI 9,6-12,7).
L'incidenza annua è risultata essere di 0,48 nuovi casi/100.000 abitanti (95%CI 0,35-0,63) nel 2014, 0,24 nuovi casi/100.000 abitanti nel 2015 (95%CI 0,15-0,35) e 0,36 nuovi casi/100.000 abitanti nel 2016 (95%CI 0,25-0,49). Dei pazienti stimati come affetti da MB, il 68% è di sesso femminile. L'età media dei pazienti era di circa 47 anni. È stata inoltre riscontrata una numerosità maggiore di diagnosi di MB in pazienti provenienti da contesti urbani. (57,6%).
Conclusioni. La prevalenza e l'incidenza della MB in Sardegna ne confermano una maggiore incidenza nel bacino del Mediterraneo rispetto al Nord Europa e supportano strategie rivolte allo studio dell'eziopatogenesi di questa patologia.

PO:30:418 – PO:30:534 SESSIONE POSTER 30

COVID-19

RISPOSTA SIEROLOGICA AL VACCINO A MRNA ANTI-SARS-CoV-2 BNT162B2 IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE: RISULTATI DALLA COORTE RHEUVAX

PO:30:518

Mauro D., Ciancio A., Di Vico C., Passariello L., Rozza G., Pasquale M.D., Pantano I., Cannistrà C., Scriffignano S., Riccio F., Patrone M., Scalise G., Vietri M.T., Ciccia F.
Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

Scopo del Lavoro. I pazienti affetti da patologie reumatiche ed autoimmuni (AIRD) sono a maggior rischio di infezione e morte da COVID19 rispetto alla popolazione generale.
La vaccinazione contro SARS-CoV-2 reduce il rischio di ospedalizzazione e morte, tuttavia le alterazioni immunologiche associate ad AIRD ed il trattamento immunosoppressivo possono alterare la risposta alla vaccinazione. La letteratura attuale suggerisce che il trattamento immunosoppressivo reduce la risposta alla vaccinazione verso SARS-CoV-2, tuttavia i dati sono solidi per quanto concerne alcuni farmaci e controversi per altri.
Lo studio ha l'obbiettivo di identificare i fattori predittivi di mancata risposta al vaccino a mRNA anti-SARS-CoV-2 in pazienti affetti da AIRD.
Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio osservazione cross-sectional che ha valutato la risposta sierologica e la persistenza della risposta anticorpale ad otto settimane dalla seconda dose di vaccino a mRNA anti-SARS-CoV-2 in pazienti con AIRD e in controlli non affetti da AIRD. I controlli appaiati per sesso ed età sono stati reclutati tra i dipendenti dell'azienda ospedaliera (CTRL) sottoposti a vaccinazione.
Risultati. Sono stati reclutati 237 pazienti con AIRD (m/f 73/164, età media 57, CI 95% [56-59]: 4 affetti da malattie autoinfiammatorie (AI), 62 da connettiviti (CTD), 86 da artrite reumatoide (RA), 71 da spondiloartrite (SpA) and 14 da vasculite (Vsc). Sono stati inclusi nello studio inoltre 232 controlli (m/f 71/161, età media 57, CI 95% [56-58].
Globalmente, I pazienti con AIRD avevano tasso inferiore di sieroconversione (88.6% vs 99.6%, CI 95% OR [1.61-5.73, $p<0.0001$) e un più basso titolo anticorpale rispetto ai controlli (mediana (IQR) 403 (131.5-1012) vs 1160 (702.5-1675), $p<0.0001$). La regressione logistica ha identificato l'età avanzata, l'uso di corticosteroidi (CCS), Abatacept (ABA) e Micofenolato Mofetile (MMF) come predittori indipendenti di non risposta.
Il titolo anticorpale ad 8 settimane dopo la seconda dose di vaccino era inferiore nei pazienti con AIRD rispetto ai controlli, mediana (IQR) 403 (131.5-1012) vs 1160 (702.5-1675), $p<0.0001$ senza differenze attribuibili al sesso. I pazienti con CTD, RA e SpA avevano titoli anticorpali inferiori. Tuttavia, la regressione logistica ha identificato il trattamento con MMF, ABA, CCS, Metotressato (MTX), Rituximab (RTX), inibitori delle Janus Kinasi (JAKi), e gli anti-TNFa come fattori indipendentemente associati a ridotto titolo anticorpale. Tra questi, ABA, RTX, MMF e MTX sembrerebbero avere un impatto negativo maggiore.
Conclusioni. La risposta anticorpale al vaccino anti-SARS-CoV-2 è ridotta nei pazienti con AIRD in trattamento. Particolare attenzione andrebbe posta nei pazienti in trattamento con Micofenolato Mofetile, Rituximab, Abatacept ed alte dosi di corticosteroidi.
Questo studio contribuisce a evidenziare ulteriormente la necessità di protocolli basati sulle evidenze volti a pianificare il trattamento immunosoppressivo, le vaccinazioni ed i richiami al fine di ottimizzare la risposta anticorpale nei pazienti affetti da AIRD.

ABSENT OR SUBOPTIMAL RESPONSE TO BOOSTER DOSE OF COVID-19 VACCINE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE SYSTEMIC DISEASES

PO:30:519

Ferri C.[1], Gragnani L.[2], Raimondo V.[3], Visentini M.[4], Giuggioli D.[1], Lorini S.[2], Foti R.[5], Cacciapaglia F.[6], Caminiti M.[7], Olivo D.[8], Cuomo G.[9], Pellegrini R.[10], Pigatto E.[11], Urraro T.[12], Naclerio C.[12], Tavoni A.[13], Puccetti L.[13], Cavazzana I.[14], Ruscitti P.[15], Vadacca M.[16], La Gualana F.[4], Cozzi F.[11], Spinella A.[1], Visalli E.[5], Dal Bosco Y.[5], Amato G.[5], Masini F.[9], Pagano Mariano G.[7], Brittelli R.[3], Aiello V.[3], Scorpiniti D.[3], Rechichi G.[3], Varcasia G.[17], Monti M.[2], Elia G.[18], Franceschini F.[14], Casato M.[4], Ursini F.[19], Giacomelli R.[16], Fallahi P.[21], Santini S.A.[20], Iannone F.[6], Salvarani C.[1], Zignego A.L.[2], Antonelli A.[18]

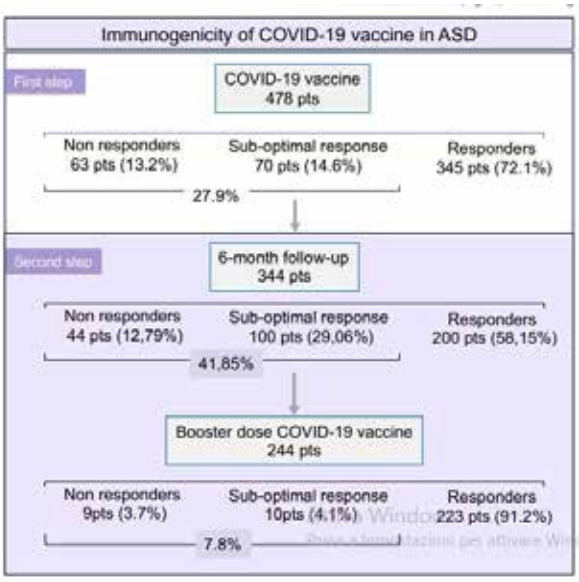
[1]Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [2]MASVE Interdipartimental Hepatology Center, Firenze; [3]Rheumatology Clinic Madonna dello Scoglio, Cotronei; [4]department of Experimental and Presicion Medicine, Sapienza University, Roma; [5]AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; [6]DETO, Università di Bari; [7]UOD Reumatologia, GOM Reggio Calabria; [8]Rheumatology outpatient clinic, San Giovanni di Dio Hospital, Crotone; [9]University of campania "uigi Vanvitelli", Napoli; [10]UOC medicina interna "M. Valentini" PO Annunziata, Cosenza, Italy, [11]Ospedale Villa Salus, Mestre; [12]Rheumatology unit "M.Scarlato", Scafati; [13]Clinical Immunology, University of Pisa; [14]Rheumatology Spedali Civili di Brescia; [15]Rheumatology Unit, University of L'Aquila; [16]UO di Immunoreumatologia Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma; [17]UOS Reumatologia, ospedale di Castrovillari, Castrovillari; [18]Department of Surgical, meical and Molecular Pathology and Critical Area, University of Pisa, School of Medicine, Pisa; [19]Rheumatology Unit, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [20]Synlab Italia, Monza; [21]Department of Translational Research & New Technologies in Medicine and Surgery, Pisa

Background. Autoimmune systemic diseases (ASD) show impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines. Our prospective observational multicenter study aimed to evaluate the seroconversion elicited by COVID-19 vaccine over the entire vaccination cycle including the booster dose.

Materials and Methods. Among 478 unselected ASD patients originally evaluated at the end of the first vaccination cycle (time 1), 344 individuals were re-evaluated after a 6-month period (time 2), and 244 after the boostering dose of vaccine (time 3). The immunogenicity of mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273) was assessed by measuring serum IgG-neutralizing antibody (NAb) (SARS-CoV-2 IgG II Quant antibody test kit (Abbott Laboratories, Chicago, IL) on samples obtained at the three time points in both patients and 502 age-matched controls.

Results. Focusing on the group of 244 ASD patients with booster vaccine, evaluated over the entire follow-up period, the mean serum NAb levels showed a significant increase after the booster dose compared to the first two measurements (p<0.0001). (time 1, 2, and 3: 696.8±52.68, 370.8 ±41.92, and 1527±74.16SD BAU/mL, respectively; p<0.0001), even if they were constantly lower compared to controls (p<0.0001). Moreover, the percentage of patients with absent/suboptimal response to vaccine significantly decreased after the booster dose compared to the first and second evaluations (time 1, 2, and 3: from 28.2% to 46.3%, and to 7.8%, respectively; p<0.0001). Of note, the percentage of patients with absent/suboptimal response after the booster dose was significantly higher compared to controls (19/244, 7.8% vs 1/502, 0.2%; p<0.0001) as well in the subgroup of patients treated with immune-modifiers compared to those without (16/122, 13.1% vs 3/122, 2.46% p=0.0031).

Conclusions. The above findings underlined the usefulness of booster vaccine administration in ASD patients. In addition, the persistence of a significantly high percentage of individuals (7.8%) without effective seroconversion, even after the booster dose of vaccine, requires a careful monitoring of all ASD patients by means of NAb detection in order to identify the subgroup of patients with an increased risk of infection. In this particularly frail ASD patients' setting, a personalized vaccination and therapeutic strategy, including preventive antivirals/monoclonal antibody treatments, are highly advisable.



TERAPIA COMBINATA CON BARICITINIB E STEROIDE AD ALTE DOSI: UN "APPROCCIO REUMATOLOGICO" AL FENOTIPO SEVERO DI COVID-19

PO:30:521

Ferro F. [1], Elefante E. [1], Italiano N. [2], La Rocca G. [2], Schilirò D.[1,2], Moretti M.[1,2], Fulvio G.[1,2], Mozzo R.[1], Baldini C.[1,2], Mosca M.[1,2]
[1]Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [2]Università di Pisa

Scopo del Lavoro. Evidenze crescenti dalla letteratura confermano importanti analogie fra il COVID-19 e le interstiziopatie polmonari rapidamente progressive (RP-ILD) secondarie a malattie autoimmuni sistemiche (CTDs). Obiettivo del lavoro è stato confrontare la mortalità e la risposta dei biomarkers infiammatori in pazienti con polmonite COVID-19 severa sottoposti a terapia con "approccio reumatologico", trattati con baricitinib e terapia steroidea ad alte dosi in bolo (BPS), rispetto ad un "approccio convenzionale" (SoC).
Materiali e Metodi. In questo studio retrospettivo, sono stati arruolati pazienti con necessità di supporto ventilatorio non invasivo e invasivo ammessi in reparto di Terapia Intensiva (ICU) con polmonite TC-documentata ed infezione da SARS-CoV2, da Settembre 2020 a Gennaio 2022. Sono stati raccolti dati demografici, laboratoristici e clinici all'accesso in ICU e dopo una settimana di trattamento. La SoC prevedeva terapia con desametasone 6-8 mg/die associata a remdesivir (+/- antibiotici e idrossiclorochina); la BPS baricitinib 4 mg/die per 10-14 giorni associata a 6-metilprednisolone (250-500 mg) in bolo per tre giorni seguiti da rapido tapering.
Risultati. Sono stati arruolati consecutivamente 246 pazienti (M 65,4%, età media 65,3 ± 11 anni): 104 (maschi 67,3%, età media 66,8 ± 10,4 anni) trattati con SoC e 142 (maschi 64,1%, età media 64±11,3 anni) con BPS. Tutti i pazienti presentavano alterazioni bioumorali suggestive di risposta iper-infiammatoria sistemica (PCR 10,8±7,9 mg/dl, ferritina 1224±1018 µg/l, fibrinogeno 573±165 mg/dl, LDH 385±153 U/l) e grave insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio non invasivo o invasivo. Le immagini TC polmonari mostravano: diffuse aree di opacità "a vetro smerigliato", ispessimento dei setti e/o consolidamenti anche confluenti.
Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi SoC e BPS in termini di caratteristiche demografiche, di laboratorio e cliniche al momento dell'arruolamento.
64/246 (26,1%) pazienti sono morti durante la degenza in ICU. Livelli di ferritina più elevati ad una settimana dall'inclusione sono risultati associati ad una maggiore mortalità ($p<0,001$).
La mortalità dei pazienti trattati con BPS (22/142, 15,5%) è risultata significativamente inferiore rispetto a quella del gruppo SoC (42/104, 40,4%) ($p<0,001$). Inoltre, i pazienti BPS mostravano livelli significativamente inferiori di PCR ($p<0,001$), fibrinogeno ($p<0,001$) e ferritina ($p<0,05$) dopo una settimana di trattamento.
Conclusioni. Lo studio descrive i risultati della più ampia coorte real-life di pazienti COVID-19 severi sottoposti a terapia di combinazione con baricitinib e steroide in bolo in ambiente intensivistico. I risultati mostrano che un "approccio terapeutico reumatologico" si associ ad una significativa riduzione della mortalità intra-ICU in pazienti COVID-19 con fenotipo severo parallelamente ad una rapida riduzione dei biomarkers infiammatori. La nostra esperienza conferma le acquisizioni più recenti sui potenziali meccanismi patogenetici del fenotipo COVID-19 severo sovrapponibili a quelli delle RP-ILD secondari a CTDs.

PREVALENZA DEL DISTURBO DA STRESS POST-TRAUMATICO COLLEGATO ALLA PANDEMIA DI COVID-19 IN PAZIENTI CON MALATTIA AUTOIMMUNE SISTEMICA

PO:30:522

Fulvio G.[1], Pedrinelli V.[2], Andreozzi G.[3], Trentin F.[1], Fantasia S.[2], Fonzetti S.[1], Fustini C.[2], Da Rio M.[1], Cappellato G.[2], Cigolini C.[1], Schilirò D.[1], Maffi M.[1], Scagnellato L.[1], Valevich A.[1], Fattorini F.[1], Navarro García I.C.[1], Palla I.[3], Lorenzoni V.[3], Gaglioti A.[1], Carmassi C.[2], Tani C.[1], Turchetti G.[3], Dell'Osso L.[2], Mosca M.[1]

[1]UO Reumatologia - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; [2]UO Psichiatria - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisa; [3]Scuola Superiore Sant'Anna - Pisa

Background. La pandemia di COVID-19 ha fortemente alterato la qualità della vita portando allo sviluppo di specifiche forme di disturbi mentali, in particolare il disturbo da stress post-traumatico. Un numero sempre maggiori di articoli evidenza l'impatto nella popolazione generale e nei lavoratori della sanità, tuttavia non ci sono molte evidenze in letteratura nei pazienti affetti da malattie croniche come le malattie autoimmuni.

Scopo del Lavoro. Lo scopo del lavoro era valutare, durante la pandemia di COVID-19, in pazienti con malattia autoimmune sistemica, la prevalenza del disturbo da stress post traumatico (PTSD), la presenza di sintomi compatibili con disturbo da stress post traumatico parziale (pPTSD) e i relativi fattori di rischio.

Materiali e Metodi. Da Maggio 2021 a gennaio 2022 sono stati arruolati pazienti in maniera consecutiva afferenti alla nostra UO per visita ambulatoriale. Tramite tablet sono stati somministrati questionari online per la raccolta dei dati sociodemografici, dei problemi collegati al COVID-19 e l'impatto psicopatologico della pandemia. Tra i questionari somministrati erano presenti l'IES-R (Impact of Event Scale- Revised) e il TALS-SR (Trauma and Loss Spectrum- Self Report). Si definisce PTSD se lo score IES-R del paziente è maggiore di 33 oppure se le risposte del TALS-SR soddisfano tutti i criteri diagnostici DSM-5 del PTSD. Invece si definisce pPTSD quando solo parte dei sintomi del PTSD sono soddisfatti dalle risposte del TALS-SR. Contestualmente, dati clinici inerenti

Table 1. Chest CT scan involvement in patients with (ANA+) and without (ANA–) antinuclear antibodies.

	ANA+ (n = 20)	ANA– (n = 15)	P
Normal lung (%)	80 (74-83)	79 (75-81)	0.9
Hyper-inflated areas (%)	2.5 (1-13)	7 (2-12)	0.3
Ground-glass opacities (%)	11 (6.5-13)	7 (6-15)	0.6
Consolidative pattern (%)	3 (1-5)	2 (2-3)	0.8
Compromised lung ≥ 20% (n. of patients)	4 (20%)	2 (13.3%)	0.94

List of abbreviations – ANA: antinuclear antibodies; n.: number.

Table 2. Chest CT scan involvement in patients with (SAA+) and without (SAA–) antibodies directed towards specific antigens (i.e., NPX2/MJ, MDA5, RIG-1, and Scl70).

	SAA+ (n = 7)	SAA– (n = 28)	P
Normal lung (%)	81 (74.5-83.5)	79 (75-81)	0.66
Hyper-inflated areas (%)	1 (1-2)	6 (2-14)	**0.01**
Ground-glass opacities (%)	13 (11-16.5)	8 (6-13)	**0.02**
Consolidative pattern (%)	3 (3-6)	2 (2-3)	**0.02**
Compromised lung ≥ 20% (n. of patients)	3 (42.85%)	3 (10.7%)	**0.04**

List of abbreviations – SAA: antibodies directed towards specific autoantigens (NPX2/MJ, MDA5, RIG-1, and Scl70); n.: number.

Table 3. Chest CT scan involvement in patients with (+) and without (–) anti-E2/E3 antibodies.

	Anti-E2/E3+ (n = 11)	Anti-E2/E3– (n = 24)	P
Normal lung (%)	80 (76-84)	79 (75-81)	0.57
Hyper-inflated areas (%)	4 (2-10)	5 (2-13)	0.54
Ground-glass opacities (%)	10 (6-14)	11 (7-13)	0.63
Consolidative pattern (%)	2 (2-4)	3 (2-3)	0.91
Compromised lung ≥ 20% (n. of patients)	2 (18.8%)	4 (16.6%)	0.99

List of abbreviations – anti-E2/E3: antibodies directed towards mitochondrial antigens E2 and E3; n.: number.

allo stato di malattia, e le terapie in atto sono stati raccolti durante la visita medica.

Risultati. 194 pazienti con malattia autoimmune sono stati inclusi nello studio. I pazienti erano distribuiti come di seguito indicato: connettiviti (57.74%), artriti (32.47%), vasculiti sistemiche (9.8%). L'età media era 50.3±12.17 anni, il sesso prevalente era quello femminile (73.19%) e il 12.37% soffrivano di pregressi disturbi psichiatrici. Il PTSD era presente in circa un quinto dei nostri pazienti (22% secondo IES-R, 17% secondo TALS-SR) invece il pPTSD era presente nel 40 %; quindi più della metà dei pazienti aveva avuto almeno un sintomo da stress post traumatico. Lo score IES-R è risultato superiore nelle donne rispetto agli uomini (23.42 ±16.26 vs 17.75±14.56; p-value 0.031). Tali differenze tra i due sessi sono risultate significativamente significative anche nei sottodomini dell'evitamento (1.046 ± 0.712 vs 0.805 ± 0.639; p-value 0.04) e dell'iperarousal (1.163 0.914 vs 0.865 ± 0.882; p-value 0.021). PTSD e PTSS, valutati tramite TALS-SR, hanno mostrato una più alta prevalenza nei pazienti affetti da Connettivite (OR 2.286 95%CI 1.026-5.158) e nei pazienti con una diagnosi psichiatrica (OR 3.568 IC 95% 1.207-12.402). Non sono emerse associazioni tra pPTSD o PTSD e attività di malattia, durata di malattia e terapie immunosoppressive.

Conclusioni Il nostro studio evidenza una alta prevalenza di PTSD e di sintomi da stress post traumatico nei pazienti affetti da malattia autoimmune. Sono necessarie adeguate strategie di prevenzione, soprattutto nelle pazienti donne, con connettivite e affetti da una diagnosi psichiatrica.

SERUM AUTOANTIBODIES FROM CONNECTIVE TISSUE DISEASE ARE SIGNIFICANTLY ASSOCIATED WITH QUANTITATIVE PULMONARY INVOLVEMENT AT CT SCAN IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

PO:30:523

Tonutti A.[1], De Santis M.[2], Isailovic N.[3], Motta F.[2], Ceribelli A.[2], Caprioli M.[3], Luciano N.[2], Guidelli G.M.[3], Brunetta E.[3], Sonaglia A.[3], Renna D.[3], Vecellio M.[3], Lanza E.[4], Selmi C.F.[2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University; IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); [2]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital; Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano (MI); [3]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); [4]Department of Radiology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

Background/Aims. A high incidence of autoimmune phenomena has been described in patients with COVID-19, and the associated pneumonia shares features with connective tissue disease (CTD)-related interstitial lung disease (ILD). We have previously reported a high prevalence of autoantibodies in a COVID-19 patient cohort with more than 50% of sera testing positive for antinuclear antibodies (ANA); antibodies directed towards specific antigens (SAA - i.e., anti-MJ/NPX2, anti-RIG-1, anti-MDA5, and anti-Scl70), as well as anti-E2/E3 antimitochondrial antibodies, were also identified. The aim of the present analysis is to assess the correlation between autoantibodies and lung involvement evaluated with chest CT scan in patients with COVID-19.

Materials and Methods. We included 35 hospitalized patients with proven SARS-CoV-2 infection not requiring invasive ventilatory support and no history of autoimmune disease. Patients were tested for the presence of ANA, SAA, and anti-E2/E3 antibodies. All subjects underwent chest CT scan at admission, and the lung parenchymal involvement (expressed as percentage of the total lung volume) was defined according to different Hounsfield unit intervals as consolidative pattern (density between 100 and -100 HU), ground-glass opacities (-101, -500 HU), normally aerated (-501, -900 HU), and hyper-inflated areas (-901, -1000 HU). Percentage of compromised lung was defined as the sum of consolidative and ground-glass regions.

Results. Data from chest CT scans according to patients' serologic status are reported in Tables 1-3. ANA positivity per se was not significantly associated with the extent of lung involvement, nor predicted lung compromission. Patients testing positive for specific autoantibodies displayed higher extent of both areas of ground-glass opacities (13% vs 8%, $p = 0.02$) and consolidative pattern (3% vs 2%, $p = 0.02$). The same patients were more likely to have extensive lung compromission, compared to the SAA-negative subgroup. Of interest, while anti-MDA5 and anti-Scl70 are known predictors of severe ILD development in CTD, the association is weaker for anti-NPX2 antibodies in CTD, and anti-RIG-1 specificity has never been described before. The prevalence of anti-E2/E3 antibodies in our cohort was 31%; the presence and the extent of lung involvement was not influenced by the presence of these autoantibodies.

Conclusions. ANA positivity was not associated with the lung CT involvement, despite a very high prevalence (57%). The positivity for specific autoantibodies such as anti-MJ/NPX2, anti-MDA5, anti-RIG-1, and anti-Scl70 was significantly associated with greater extent of ground-glass and consolidative areas. A remarkable prevalence (31%) of antibodies directed towards mitochondrial antigens (E2/E3) was reported, but no association was found with lung involvement at CT scan. Considering the key role of mitochondria in the immune response against SARS-CoV-2, further studies are needed to investigate the significance of these autoantibodies.

IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULL'UTILIZZO DI RISORSE SANITARIE E OUTCOMES CLINICI IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE- UN'ANALISI AD INTERIM DEL PROGETTO PER-MAS

PO:30:524

Trentin F.[1], Fulvio G.[1], Fonzetti S.[1], Cigolini C.[1], Pedrinelli V.[2], Navarro Garcia I.C.[1], D'Alessandro F.[1], De Mattia G.[1], Fattorini F.[1], Valevich A.[1], Da Rio M.[1], Lorenzoni V.[3], Andreozzi G.[3], Palla I.[3], Claudia C.[2], Turchetti G.[3], Gaglioti A.[1], Tani C.[1], Mosca M.[1]

[1]UO Reumatologia, Pisa; [2]UO Psichiatria, Pisa; [3]Sant'Anna - Istituto di Management, Pisa

Scopo del Lavoro. L'emergenza sanitaria causata dalla pandemia da COVID-19 ha fortemente ostacolato l'erogazione dei servizi sanitari a pazienti con patologie croniche come le Malattie Autoimmuni Sistemiche (MAS), sia perché le risorse erano principalmente convogliate verso la cura dei pazienti infetti, sia perché i pazienti stessi tendevano a evitare l'assistenza medica per paura di essere infettati. In questa analisi ad-iterim del progetto PER-MAS verificheremo l'impatto clinico del primo anno di pandemia in una coorte di pazienti con MAS.

Materiali e Metodi. Studio longitudinale retrospettivo. Criteri di inclusione: diagnosi di MAS (connettivite, artrite o vasculite), regolare follow-up presso il nostro centro e ≥2 anni di malattia. Ogni paziente ha compilato autonomamente un questionario su attività di malattia e uso di risorse sanitarie durante la pandemia (marzo 2020-momento della valutazione). Il personale medico ha raccolto i dati clinici pre-pandemia (marzo 2019-febbraio 2020) e di inizio pandemia (marzo 2020-febbraio 2021) attraverso revisione delle cartelle e intervista al paziente.

Risultati. Da aprile 2021 a gennaio 2022 sono stati reclutati 214 pazienti consecutivi (55.6% connettiviti, 33,2% artriti, 11,2% vasculiti), con età media 50,44±12,97 e durata media di malattia 11,17±8,94. Da marzo 2020 all'arruolamento 18,2% dei pazienti ha sospeso la terapia (6,2% per paura di contrarre la malattia da COVID-19, 15,6% per difficoltà nel reperire i farmaci, 78.2% altro), il 20% ha autogestito un'esacerbazione della malattia e il 40% ha avuto ≥ 1 consulto di telemedicina. Da marzo a luglio 2020, il 41,76% ha dovuto riprogrammare la visita (35,23% per restrizioni di accesso all'ospedale, 5,3% per restrizioni di viaggio, 1,2% per paura). Da luglio a gennaio 2022 solo il 14,7% dei pazienti ha riprogrammato la visita (8,2% per restrizioni di accesso in ospedale, 4,7% per altri motivi).

Per quanto riguarda l'attività di malattia, nel periodo pre-pandemico (marzo 2019-febbraio 2020), la MAS è rimasta stabile nel 57.3% dei pazienti, persistentemente attiva nel 27.3% e relapsing-remitting nel 35.6% (media flares 0,665±1,15, intervallo 0-6); nel secondo periodo (marzo 2020-febbraio 2021) 60,6% stabile, 24,9% persistentemente attiva e 39,4% relapsing-remitting (media flares 0,49±0,77, range 0-4). Simili nei due periodi anche numero (nr) medio di visite (2,56±2,57 e 2,61±2,79), ricoveri (0,168±0,698 e 0,14±0,473, p=0,6), nr di pazienti senza valutazione annuale (7,47 vs 7%) e nr di pazienti con ≥1 ricovero ospedaliero (10,28 vs 11,6%). Significativamente più alto nel secondo periodo il numero di pazienti con ricoveri per riacutizzazione (6,1 vs 11,21%, p=0,001).

Conclusioni. Nella prima fase pandemica, il decorso generale della malattia era simile alla fase pre-pandemica, ma abbiamo osservato un aumento del numero di pazienti con ≥ 1 ricovero per malattia. Inoltre, nonostante i nostri sforzi, i pazienti hanno segnalato un tasso non trascurabile di sospensione del farmaco per indicazione non medica e difficoltà ad accedere alla consulenza reumatologica, evidenziando la necessità di modelli organizzativi alternativi.

EFFETTO DELL'IMPATTO PSICOLOGICO DEL COVID-19 SUL PIANO ECONOMICO NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE E MUSCOLO-SCHELETRICHE (RMS)

PO:30:525

Schilirò D.[1], Lorenzoni V.[2], Palla I.[2], Andreozzi G.[2], Trentin F.[1], Fulvio G.[1], Pedrinelli V.[1], Cigolini C.[1], Da Rio M.[1], Elefante E.[1], Fattorini F.[1], Fonzetti S.[1], Maffi M.[1], Navarro Garcia I.C.[1], Scagnellato L.[1], Valevich A.[1], Gaglioti A.[1], Tani C.[1], Carmassi C.[1], Mosca M.[1], Turchetti G.[2]

[1]Università degli Studi di Pisa; [2]Sant'Anna di Pisa- Dipartimento di Economia, Pisa

Materiali e Metodi. Sotto-studio sull'impatto psicologico ed economico facente parte di un più ampio progetto di ricerca, prospettico ed osservazionale. Sono stati arruolati, a partire da maggio 2021 fino ad aprile 2022, pazienti affetti da RMD in regolare follow-up reumatologico.

Sono stati raccolti dati riguardanti i costi diretti (sanitari e non, imprevisti, a carico diretto del paziente) ed indiretti, legati all'emergenza sanitaria.

I costi diretti sono stati stimati basandosi sulle tariffe nazionali, mentre i costi di assistenza informale e la perdita di produttività sono stati calcolati riferendosi al 2021 e utilizzando rispettivamente il metodo proxy-good e l'approccio del Capitale Umano (Human Capital approach)

L'impatto sui costi del PTSD, valutato tramite questionario (Trauma and Loss Spectrum- Self Report scale), è stato analizzato tramite modello a due vie, utilizzando nella prima parte un modello probit e, nella seconda parte, una distribuzione gamma e log link, correggendo per età, genere, tipo di RMS e livello di educazione.

Risultati. Su oltre 237 pazienti arruolati, 126 (53.2%) hanno riportato un PTSD. Complessivamente, i costi annuali stimati, legati alla patologia, hanno ammontato a 2583 € (0;40,529) per paziente, e le spese sono risultate più alte del 29% nei pazienti con PSTD. Inoltre, tramite modello a due vie, l'ammontare delle spese relative alla malattia è risultata significativamente più alta nei pazienti con PTSD (β=0.448(0.162), p-value), indipendentemente da età, genere, tipo di RMS e livello di educazione.

Conclusioni. La pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto significativo sulla salute mentale, sia nella popolazione generale che in specifici sottogruppi più vulnerabili, come i soggetti affetti da RMS. L'impatto psicologico del COVID-19 su questi pazienti è risultato tale da influenzare anche il carico economico nella gestione della patologia, e dovrebbe essere considerato sia nella pratica clinica che nell'economia sanitaria.

INCREMENTO DI RICHIESTE DI VISITE REUMATOLOGICHE PRIORITARIE PER SOSPETTA PATOLOGIA AUTOIMMUNE INDOTTA DA VACCINO ANTI COVID

PO:30:526

Bezzi A., Focherini M.C., Mascella F.
Medicina Interna e Reumatologia, Rimini

Scopo del Lavoro. Monitorare le richieste di visite reumatologiche prioritarie inviate dalla medicina territoriale per sospetto di patologia autoimmune indotta dal vaccino per SARS COVID in un anno di attività ambulatoriale e verificare la relazione temporale tra la insorgenza dei sintomi e la inoculazione vaccinale.
Materiali e Metodi. Da marzo 2021 a febbraio 2022 su di un totale di 430 visite prioritarie svolte sono pervenute all'ambulatorio divisionale di Reumatologia 56 richieste di visite dai MMG per sospetta patologia autoimmune indotta da vaccinazione da SARS Covid, pari al 11% delle richieste prioritarie. Di seguito la descrizione della casistica clinica.
Risultati. In 22 pazienti la relazione tra vaccinazione e patologia reumatica è stata ritenuta probabile per la coincidenza temporale compresa nelle 4, 6 settimane dalla inoculazione, la dimostrazione di uno stato infiammatorio o di autoimmunità e alla valutazione clinica. Si è trattato per la maggior parte dei casi di pazienti sottoposti alla II o II dose dei vaccini a RNA. In 8 pazienti era nota una patologia autoimmune pre-esitente ma in fase di completa remissione. Nei restanti 14 pazienti è stata formulata la diagnosi di POLMIALGIA REUMATICA in 9, di POLIARTRITE SIERONEGATIVA in 2, e di MIOSITE/rabdomioliosi in un caso. Per 2 pazienti si è proceduto al ricovero per prolungata fase febbrile insorta a 48 h dalla vaccinazione e sviluppatesi con le caratteristiche cliniche e laboratoristiche della M. di Still. I casi febbrili prolungati hanno richiesto dosaggi elevati e protratti di steroide per circa 6 settimane con successiva remissione completa. I paziente con polimialgia reumatica hanno risposto a dosaggi medio bassi di steroide e sono giunti a remissione quasi completa in circa 6 mesi di terapia. Nei casi di poliartrite è stata utilizzata idrossiclorochina e methotrexate che sono tutt'ora in corso. Il paziente con miosite è risultato negativo alla ricerca degli Ab antimiosite specifici mantiene un livello di al di sopra della norma delle CPK in assenza di terapia. In tutti i casi si è proceduto alla segnalazione di sospetta reazione vaccinale mediante la apposita scheda AIFA. Nei restanti 34 non è presente un criterio temporale certo e/o sono state formulate altre diagnosi: artriti da cristalli, poliartrosi e fibromialgia.
Conclusioni. La relazione tra vaccinazione per SarS Covid e insorgenza di patologie autoimmuni è riportata in letteratura da numerose segnalazioni. Occorre una attenta raccolta della anamnesi e una valutazione clinica e laboratoristica per attribuire alla vaccinazione un nesso di causalità tra somministrazione vaccinale e sviluppo di patologia autoimmune.

LA REAZIONE DI FASE ACUTA DOPO BIFOSFONATI PREDICE LA REAZIONE DI FASE ACUTA POST VACCINAZIONE PER COVID-19: EPIFENOMENI DELLA STESSA IPERREATTIVITÀ?

PO:30:527

Bixio R., Morciano A., Mastropaolo F., Pollastri F., Risoli M., Orsolini G., Rossini M., Viapiana O.
Rheumatology Unit, University of Verona

Scopo del Lavoro. La reazione di fase acuta (APR) è un evento avverso caratterizzato da comparsa di febbre, artromialgie e astenia che compare entro 48-72 ore dall'esposizione ai bifosfonati (N-BP) infusivi nel 30% dei pazienti alla prima somministrazione. Una reazione di fase acuta è stata descritta anche in seguito alle vaccinazioni anti Covid-19 nel 30-40% dei pazienti. Questo lavoro punta a studiare se l'esposizione ad N-BP e precedenti APR da N-BP possano condizionare il rischio di APR post vaccinazione anti Covid-19.
Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente tra febbraio e marzo 2022 pazienti con le seguenti caratteristiche: >18 anni, terapia antiriassorbitiva con bifosfonati ev (zoledronato o neridronato) o denosumab per osteoporosi post-menopausale, algodistrofia, osteoporosi metasteroidea, vaccinazione per Covid-19 (Pfizer, Moderna o Vaxzeviria). Sono stati esclusi pazienti con patologie neoplastiche o pregressa infezione da Covid-19. Le variabili demografiche e cliniche (età, sesso, terapia, BMI), sono state recuperate dalle cartelle elettroniche, sono state registrati le APR dopo bifosfonati e dopo le vaccinazioni e i livelli di vitamina D nei 3 mesi precedenti alla vaccinazione. Le variabili sono state analizzate in modo descrittivo, impiegando il test del Chi-quadro e il test T di Student per evidenziare le differenze di distrubizioni e medie. È stata condotta una regressione logistica univariata con APR post vaccino come variabile indipendente. Le variabili risultate significative sono state inserite in una regressione logistica multivariata per identificare possibili predittori di APR post vaccino.
Risultati. Sono stati inclusi 300 pazienti: 29 (9.7%) trattati con neridronato, 189 (63%) con zoledronato e 82 (27.2%) con denosumab. In 54 pazienti si è avuta APR post vaccino (17.3%), senza differenze tra vaccini a mRNA e a vettore virale (17.9 vs 17.1%, p=0.872). I pazienti con APR erano più giovani (65.6 vs 72 anni, p=0.001), mentre non c'erano differenze nella precedente esposizione a N-BP o DMAB (16.1% vs 23.2%, p=0.155), nel numero di precedenti somministrazioni di zoledronato (2.95 vs 2.92, p=0.936) o nei livelli medi di vitamina D (37.7 vs 38.3 ng/ml, p=0.783), anche se la maggioranza dei pazienti (76.2%) presentava livelli ottimali di vitamina D. L'incidenza di APR dopo N-BP è risultata del 23.9%. Nell'analisi univariata solamente l'età (p=0.018) e una precedente APR dopo N-BP (p=0.011) sono risultati predittivi per APR post-vaccino, mentre i livelli di vitamina D, BMI, genere, e il tipo di antiriassorbitivo no. In analisi multivariata sia l'età (adjOR:0.956, 95% CI 0.926-0.986, p=0.005) che la precedente APR dopo N-BP (adjOR: 3.134 95% CI 1.409-6.969) sono rimaste significamente predittive per la APR post vaccino.
Conclusioni. La pregressa esposizione a N-BP non aumenta il rischio di APR da vaccino anti Covid-19. Una precedente APR dopo esposizione a N-BP è associata ad un maggior incidenza anche di APR dopo vaccinazione per Covid-19. Questo suggerisce l'esistenza di una iperreattività del sistema immune in un sottogruppo di pazienti.

INFEZIONE DA SARS-CoV2 DURANTE LA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

PO:30:528

Zucchi D.[3], Tani C.[1], Monacci F.[2], Ietto C.[2], Elefante E.[1], Gori S.[1], Carli L.[1], Mosca M.[1]

[1]U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]U.O Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [3]1 U.O Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; 2 Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, 1 Pisa; 2 Siena

Scopo del Lavoro. Descrivere il decorso clinico e l'outcome dell'infezione da SARS-CoV2 durante la gravidanza in pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche (MAS).

Materiali e Metodi. Sono state incluse nello studio pazienti con diagnosi di MAS in regolare follow-up presso l'ambulatorio congiunto ostetrico reumatologico dedicato al monitoraggio della gravidanza in pazienti con MAS. Sono stati raccolti dati demografici, clinici, laboratoristici, indici di attività ed outcome materno fetale. Per quanto riguarda l'infezione da SARS-CoV2 sono stati raccolti dati relativi al decorso clinico dell'infezione, necessità di terapia, ospedalizzazione e supporto ventilatorio, eventuale sospensione della terapia di fondo, sintomatologia sospetta per riacutizzazione della MAS.

Risultati. Dall'inizio della pandemia, 9 pazienti con MAS hanno presentato infezione da SARS-CoV2 confermata da tampone nasofaringeo durante la gravidanza. Le pazienti affette erano tutte caucasiche con età mediana di 37 anni (IQR 32-40). Tre pazienti presentavano diagnosi di lupus eritematoso sistemico (LES), 2 di sindrome di Sjögren, 2 di connettivite indifferenziata, 1 di sclerosi sistemica e 1 di spondilite anchilosante, e la durata mediana di malattia al momento dell'infezione era di 7 anni (IQR 5-9).

Nessuna paziente presentava comorbidità cardiovascolari, e 1/9 presentava malattia attiva al momento dell'infezione (tumefazione parotidea in paziente con sindrome di Sjögren).

Due pazienti hanno contratto l'infezione durante il primo trimestre di gravidanza, 3 durante il secondo e 4 durante il terzo trimestre.

Due pazienti assumevano basse dosi di steroide (2 mg/die di 6-metilprednisolone), 6/9 idrossiclorochina, 4/9 acido acetilsalicilico e 4/9 eparina a basso peso molecolare a dosaggio profilattico; nessuna paziente assumeva terapia immunosoppressiva. Il decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV2 è stato caratterizzato da febbre (5/9), tosse (5/9), artromialgie (2/9), anosmia (1/9) e disturbi gastrointestinali (1/9); una paziente ha avuto un decorso asintomatico, e nessuna ha necessitato di ospedalizzazione, supporto ventilatorio, terapia antivirale o immunomodulante in relazione al COVID-19.

Tutte le pazienti hanno continuato la terapia in atto per la malattia reumatologica e nessuna paziente ha presentato flare o peggioramento di malattia durante l'infezione.

Per quanto riguarda l'outcome gravidico 1 paziente con LES e positività degli anticorpi antifosfolipidi che ha presentato l'infezione alla 35 settimana è andata incontro ad induzione del travaglio alla 37 settimana per evidenza di ritardo di crescita intrauterino.

Conclusioni. Nella nostra coorte, le pazienti con MAS che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV2 durante la gravidanza hanno presentato un decorso complessivamente benigno.

IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULLE NUOVE DIAGNOSI DI MALATTIE REUMATICHE SISTEMICHE NELLA ASL ROMA 1

PO:30:529

De Lorenzis E.[1], Parente P.[2], Natalello G.[1], Soldati S.[3], Bosello S.L.[1], Barbara A.[2], Sorge C.[3], Axelrod S.[4], Verardi L.[1], Cerasuolo P.G.[1], Peluso G.[1], Gemma A.[2], Davoli M.[3], Biliotti D.[2], Bruzzese V.[2], Goletti M.[2], Di Martino M.[3], D'Agostino M.A.[1]

[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Roma; [2]Azienda Sanitaria Locale Roma 1, Roma, [3]Dipartimento di Epidemiologia, Servizio sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma; [4]University of Sechenov, Institute of Leadership, Moscow, Russian Federation, Mosca.

Scopo del lavoro. L'emergenza sanitaria legata alla pandemia da COVID-19 ha significativamente limitato l'accesso alle valutazioni specialistiche e alle prestazioni diagnostiche a livello nazionale. Le conseguenze di tale contesto in temini di mancate diagnosi reumatologiche è difficile da quantificare. L'obbiettivo del nostro studio è stato quello di confrontare le nuove esenzioni di patologie reumatologiche prima e durante la pandemia in una delle ASL più estese della regione Lazio con una popolazione di circa un milione di abitanti.

Materiali e Metodi. Sono state analizzate le registrazioni di nuove esenzioni per patologia cronica o rara presentate presso l'ASL Roma 1 nel 2020 rispetto a quelle presentate nell'anno precedente (2019) per stimare la proporzione di diagnosi perse. Nello specifico sono state considerate le esenzioni per artrite reumatoide, spondiloartrite, malattia psoriasica (eritrodermica, pustolosa o artropatica), lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, sclerosi sistemica e malattie rare del connettivo (dermatomiosite, polimiosite, connettivite mista, sindrome da anti-sintetasi e fascite eosinofila). Il numero di nuove esenzioni effettuate nel 2020 è stato confrontato con lo stesso numero di nuove esenzioni per malattie reumatologiche registrate nel 2019, riportandone la riduzione percentuale.

Risultati. Nel 2020 sono state effettuate 389 nuove esenzioni per patologie reumatologiche rispetto a 549 nuove esenzioni nel 2019, pertanto il numero di diagnosi delle patologie considerate in corso della prima ondata di pandemia si è ridotto globalmente del 29.1% rispetto al 2019. La riduzione relativa più ampia ha riguardato le malattie reumatologiche rare (-49.3%), la sclerosi sistemica (-46.7%) e la spondiloartrite (-36.8%). Riduzioni inferiori hanno interessato le esenzioni per malattia psoriasica (-26.6%), sindrome di Sjogren (-23.3%), lupus eritematoso sistemico (-26.1%) ed artrite reumatoide (-18.9%).

Conclusioni. La pandemia da COVID-19 ha portato a una riduzione nel numero di esenzioni richieste nel territorio laziale considerato. Ipotizzando un tasso di incidenza costante, ciò ha portato mediamente alla perdita di una ogni tre potenziali nuove diagnosi, questa riduzione ha riguardato soprattutto patologie rare o di più difficile diagnosi indicando probabilmente la difficoltà di effettuare viste specialistiche e accertamenti ulteriori durante il periodo pandemico.

VACCINI ANTI-COVID-19 E INFEZIONI DA SARS-COV2 IN PAZIENTI CON PATOLOGIE REUMATOLOGICHE AUTOIMMUNI IN TERAPIA SPECIFICA: ESISTE UNA CONDIZIONE CHE POSSA PREDISPORRE O PROTEGGERE DALL'INFEZIONE? DATI REAL-LIFE DA UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO.

PO:30:530

Addimanda O., Cianci F., Pignataro F., Magnani M., Bergossi F., Rocchi P., Reta M.
UOC Medicina Interna ad Indirizzo Reumatologico, AUSL Bologna, IRCCS, Policlinico S. Orsola, Bologna

Scopo del Lavoro. Valutare la risposta alla vaccinazione e l'incidenza di infezioni da SARS-CoV2 in pazienti (pz) con patologie reumatologiche autoimmuni (RD) ed in terapia specifica per determinare la presenza di condizioni predisponenti all'infezione o alla risposta.
Materiali e Metodi. Arruolati 172 pz affetti da RD ed afferenti a centro reumatologico di 3° livello tra Settembre 2021 e Marzo 2022.Le RD sono state divise in 5 gruppi: artrite reumatoide (AR), spondiloartriti (SpA), connettiviti (CTD), vasculiti e miscellanea. Di tutti i pz sono stati valutati infezione da SARS-CoV2, stato vaccinale, assunzione di terapie specifiche (convenzionali – cDMARDs, biotecnologiche - bDMARDs o piccole molecole - tsDMARDs), corticosteroidi (GCs) ed eventuale sospensione in previsione di vaccinazione. Analizzati anche comorbilità (obesità, patologie cardiovascolari - CVD, broncopneumopatie croniche ostruttive - BPCO, interstiziopatia polmonare - ILD, diabete, infezioni croniche, neoplasie) ed eventi avversi (AE) a vaccinazione.
Risultati. 172 pz con età media 57±13,2 anni: 79 (45,9%) affetti da AR, 59 (34,3%) da SpA, 24 (13,9%) da CTD, 8 (4,7%) da vasculiti e la restante percentuale da miscellanea. Analizzando l'incidenza di infezione all'interno della coorte sono risultati 18 pz su 172 (10.46%) con percentuale maggiore nei pz affetti da SpA (15.25%) rispetto a AR (8.86%), CTD (8.33%), vasculiti e miscellanea (0%) con una OR sempre >1 e p<0.05 (Fig. 1) a parità di stato vaccinale e comorbilità. Tutte le infezioni sono occorse prima del completamento del ciclo vaccinale, un solo caso ha necessitato di ricovero (non setting intensivo). Non differenze significative nello status vaccinale nei sottogruppi di pz studiati; rispetto alle comorbilità, minore incidenza di infezione nei pz affetti da CVD (16.23%, p=0.0003), ILD (5.84%, p=0.029), BPCO (7.8%, p=0.007). In merito ai trattamenti farmacologici non dati significativi relativamente all'uso di cDMARDs o GCs, ma correlazione con l'uso di bDMARDs (infetti vs non infetti =55.54 vs 44.13, p=0.0057); in particolare gli inibitori dell'IL-17 (IL-17i) hanno mostrato differenza statisticamente significativa rispetto agli altri bDMARDs (11.11 vs 2.59, p=0.05). In merito ad AE post-vaccinali esclusivamente maggior numero di riacutizzazioni nel gruppo di pz che ha sospeso la terapia di fondo prima della vaccinazione (p=0.0001).
Conclusioni. Si conferma buon profilo di sicurezza dei vaccini anti-COVID in pz affetti da RD, con aumentati episodi di riacutizzazione di malattia in chi sospende la terapia prima di effettuare la vaccinazione; l'incidenza di infezioni è risultata inferiore in chi presentava severe comorbidità o RD potenzialmente severe (CTD e vasculiti) che farebbe ipotizzare misure precauzionali più conservative in termini di rapporti sociali e ridotta probabilità di infezione; la maggiore incidenza di infezione da SARS-CoV2 nelle SpA così come la correlazione con terapie che prevedono l'inibizione dell' IL-17 richiamano l'attenzione sui meccanismi di immunità che prevedono il coinvolgimento del pathway dell' IL-17 nella difesa dalle infezioni virali, suggerendo particolare attenzione a tale subset di pz.

EVENTI AVVERSI DOPO DUE DOSI DI VACCINO ANTI-SARS-CoV-2 BNT162B2 IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE: RISULTATI DELLA COORTE RHEUVAX

PO:30:531

Ciancio A.[1], Mauro D.[1], Di Vico C.[1], Rozza G.[2], Pasquale M.D.[2], Pantano I.[1], Ciccia F.[1]
[1]Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli; [2]ASL Napoli 3, Nola

Scopo del Lavoro. Valutare la sicurezza e la tipologia di eventi avversi riscontrati nei pazienti affetti da malattie reumatologiche dopo somministrazione di due dosi di vaccino anti-SARS-CoV-2 BNT162b2.
Materiali e Metodi. È stato chiesto a 241 pazienti reumatologici che hanno ricevuto due dosi di vaccino anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 di partecipare ad una visita di follow-up circa 2 mesi dopo il completamento del ciclo di vaccinazione primario. Nel corso della visita sono stati raccolti, per ogni paziente, dati riguardanti età, sesso, diagnosi reumatologica, tipologia di trattamento in corso ed effetti avversi dopo vaccinazione. Sono stati effettuati test chi-quadro di Pearson e test esatto di Fisher per paragonare la distribuzione di ogni tipo di effetto avverso tra maschi e femmine e tra pazienti affetti da Artrite Reumatoide, Spondiloartrite e Connettivite.
Risultati. L'età media dei pazienti reclutati è stata 57 anni (RIQ 49-65) ed il rapporto maschi/femmine di 2.49:1 (172F/69M). Il numero e la percentuale di individui per ogni categoria di malattia sono qui riportati: Artrite Reumatoide 87 (36.10%), Spondiloartriti 72 (29.88%), Connettiviti 65 (26.97%), Malattie Autoinfiammatorie 4 (1.66%), Vasculiti 13 (5.39%). 42 pazienti (17.42%) non hanno riportato eventi avversi, mentre reazioni locali come dolore e tumefazione al sito d'iniezioni sono stati gli eventi avversi più frequentemente riferiti (154 pazienti, 63.9%). Sintomi costituzionali, comprendenti astenia, mialgie e artralgie, febbre, brividi e cefalea, sono stati descritti nel 54.77% degli intervistati (132 soggetti). Nessun paziente ha mostrato reazioni allergiche gravi in seguito alla vaccinazione. Il confronto statistico tra categorie di malattia non ha mostrato differenze nella distribuzione degli eventi avversi. Analizzando per sesso, è stata riportata una più alta frequenza di artralgie, statisticamente significativa, nei pazienti di sesso maschile ($p=0.002$), mentre nei pazienti di sesso femminile sono stati riportati più frequentemente brividi ($p=0.033$). Nessuno dei pazienti intervistati ha riportato alcun sintomo o segno riferibile ad una riattivazione della malattia di base.
Conclusioni. La vaccinazione con due dosi di BNT162b2 è stata sicura e generalmente ben tollerata. Nessun segno o sintomo di riattivazione della malattia reumatologica è stato riportato.

STUDIO STRATEGIE CLINICHE DI TRATTAMENTO DELLA POLMONITE DA SARS COVID NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON RITUXIMAB

PO:30:533

Bezzi A. [1], Valentini I. [2]
[1]Medicina Interna e Reumatologia ASL Romagna, Rimini; [2]U.O.C Pneumologia Rimini Asl Romagna, Rimini

Scopo del Lavoro. analizzare in una casistica clinica di pazienti immunodepressi per trattamento con Rituximab la strategia di trattamento della polmonite da Sars Covid a decorso prolungato.
Materiali e Metodi. L'esperienza maturata durante la pandemia da SARS COVID e i dati della letteratura hanno dimostrato che i pazienti in trattamento immunosoppressivo con Ab monoclonali anti Cd20 hanno una ridotta capacità di produrre Ab neutralizzanti contro il virus e spesso vanno incontro a infezioni prolungate e di difficile gestione terapeutica.
Sono stati raccolti i dati di una esperienza in degenza clinica Covid di 7 pazienti tra i 23 e i 64 anni, 4 donne e 3 uomini in terapia con Rituximab per Artrite Reumatoide in 2 casi, per G. di Wegener in 1 caso, per Linfoma in 3 casi e per Neuromielite ottica in 1 caso.
L'intervallo medio tra l'insorgenza della infezione virale e l'ultima sommistrazione di Rituximab era di 4 mesi Tutti i pazienti hanno presentato polmonite con score di estensione radiologica medio grave ed hanno necessitato di O2 terapia a medi ed alti flussi, due pazienti hanno necessitato di ventiloterapia mediante casco. Dimessi in apparente guarigione ottenuta, sono stati sottoposti a rericovero entro un mese dalla I dimissione ed in due pazienti gli episodi di ricovero sono stati 3.
La dimostrazione di infezione persistente da SARS COVID è stata ottenuta tramite isolamento del virus tramite BAL
Tutti i pazienti sono stati trattati con corticosteroidi per un intervallo prolungato (mediamente 90 giorni).
In nessun paziente è stato utilizzato Tocilizumab o Baricitinib. Remdesivir è stato somministrato in 6 pazienti complessivamente.
In un caso di artrite reumatoide e nel paziente con Wegener, entrambi non vaccinati per infezione contratta prima della predisposizione della campagna vaccinale ,sono stati impiegati Ab monoclonali infusivi dopo la dimostrazione tramite Bal di infezione polmonare persistente ed assenza di Ab per SARS Covid al test sierologico su indicazione dei virologi dell'Istituto Spallanzani di Roma. Nei pazienti vaccinati e affetti da linfoma sono stati utilizzati precocemente gli Ab monoclonali e in due casi anche Paxolovid per os alla seconda ricaduta.La terapia con Rituximab è stata reintrapresa in 2 dei 7 pazienti (1 linfoma e M. di Wegner per necessità cliniche.
Conclusioni. Il rischio di rericovero nei pazienti sottoposti a terapia con Rituximab che contraggono la infezione polmonare da SARS Covid e nei quali viene adottata una strategia terapeutica standard con corticosteroidi e Remdesivir è elevata. Devono essere impiegati Ab monoclonali e antivirali spesso in combinazione per ottenere la guarigione definitiva. La ripresa del trattamento immunosoppressivo va attentamente riconsiderata. Si auspica che la recente indicazione all' impiego di profilassi pre-esposizione con Tixagevimab e Cilgavimib possa ulteriormente diminuire il rischio di infezione protratta nei pazienti nei quali la terapia con anti Cd20 non può essere interrotta.

CHALLENGES IN THE DIAGNOSTIC APPROACH OF PULMONARY EMBOLISM: COVID-19 OR AUTOIMMUNE MANIFESTATION? WHAT IS THE BETTER THERAPY?

PO:30:534

Mazzola M., Montabone E., Badiu I., Corradi F., Rolla G., Brussino L.
AO Ordine Mauriziano, Torino

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity due to antiphospholipid antibodies. Patients affected only by obstetric disease are classified, according to Sydney criteria, as obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS). Nevertheless, these subset of patients rarely experience thrombosis complications later in their life. Early recognition and appropriate treatment are crucial for the morbidity associated with thrombosis, as treatment to prevent recurrent obstetric complications is low-dose aspirin and prophylactic heparin, while for thrombosis is long-term warfarin.

We present the case of a 48-year-old female diagnosed with OAPS in 2008 (premature birth at 32 weeks of gestation due to eclampsia, lupus anticoagulant (LAC), and high titer anti-β2 glycoproteinI IgG). She was treated with low-dose aspirin and prophylactic heparin till 2011 when aspirin was stopped for gastrointestinal intolerance and absence of systemic autoimmune disease signs. Systemic lupus erythematosus (SLE) was ruled out for negative antinuclear antibodies (ANA) and other clinical manifestations, despite the presence of vitiligo and anti-dsDNA positivity by ELISA.

In October 2020 she experienced a paucisymptomatic SARS-CoV-2 infection, then she refused COVID-19 vaccination for side effects fear.

She was admitted to ER for dyspnea and thoracic pain in June 2021. Chest X-ray showed little pleural effusion and echography revealed pericardial effusions. Laboratory work showed an elevated C-reactive Protein (57.8 mg/dl), negative procalcitonine, mild lymphopenia (990), and negative test for SARS-CoV2 infection. An infective pneumonia complicated by pleuropericardial effusion was suspected, an antibiotic treatment - based on amoxicillin and azithromicin - was started, in addition to prophylactic heparin. No clinical improvement has been assessed.

Thus, she was referred to our department; we performed an HRCT, showing extensive interstitial pneumonia, and echocardiograms excluded pericardial effusion. Laboratory work confirmed inflammation status, a positive ANA titer higher than 1:640 homogeneous, a positive anti-dsDNA only on ELISA, negative ENA panel, and triple positivity (positivity for LAC, anti-cardiolipin and anti-B2 glycoprotein), with no complement consumption. Antibodies anti-Chlamydia pneumoniae and anti-Mycoplasma pneumoniae were negative, as molecular tests for SARS CoV-2. Levofloxacin and prednisone were started, without improvement in dyspnea and thoracic pain. In view of a high level of D-dimer and triple positivity, we performed a computed tomographic pulmonary angiography, and a pulmonary embolism was detected without lower extremity deep vein thrombosis.

APS diagnosis was made. The pulmonary embolism probably was triggered by infection other than COVID 19. It is still not clear if it was secondary to SLE. Therefore indefinitely anticoagulation with warfarin was started, at the moment without hydroxychloroquine, with clinical improvement: on March 2022 she was asymptomatic.

Although thrombosis is rare in OAPS, it is important to consider it, especially in case of infections.

INDICE AUTORI

A
Abbruzzese A., 291, 479, 676
Abdel Jaber M., 729
Abhishek A., 440
Abreu G., 562
Accapezzato D., 516
Accioly A., 278
Acquati M., 519
Adami G., 65, 113, 182, 276, 351, 370, 379, 619, 622, 624, 686, 724, 730, 822
Adams D.H., 271
Addimanda O., 380, 395, 417, 430, 839
Addison J., 602
Adinolfi A., 227, 442, 446, 476, 692
Adorni G., 380, 395, 401, 417, 430
Agarinis R., 389, 422, 611, 678, 818
Agostinelli A., 332
Aiello V., 352, 354, 828
Airò P., 73, 90, 178, 290, 438, 753
Ajasllari A., 591
Ajasllari N., 591
Akkoç N., 739, 742, 805
Albanese A., 453, 454, 484
Alberto L.G., 395
Alessandri C., 57, 75, 173, 293, 304, 340, 341, 348, 415, 451, 496, 552, 565, 572, 573, 587, 593, 615, 634, 655, 697, 820
Alessandri E., 393, 762
Aletaha D., 383, 397
Alivernini S., 27, 50, 132, 152, 161, 187, 211, 212, 362, 382, 400, 537, 538, 540
Al Khayyat S.G., 289, 292, 490, 628, 632, 700
Allanore Y., 55, 192, 757
Almaghlouth Ibrahim 739, 742, 805
Alongi A., 45
Alonzi G., 180, 759, 760, 768
Alpa M., 535, 812
Alquoudah M., 476
Al Refaie A., 617
Alten R., 368, 398
Altomare A., 347, 386, 388, 719
Alunno A., 3, 75, 142
Amati A., 190
Amati G., 450, 666, 728, 734, 761, 772
Amato G., 285, 324, 512, 725, 828
Ammirati E., 504
Andorno G., 543
Andracco R., 285, 380, 395, 417, 430
Andreola S., 619, 624
Andreoli L., 37, 59, 73, 75, 301, 546, 575, 586, 594, 684, 753, 792
Andreoni M., 61
Andreozzi G., 830, 833, 834
Anelli M.G., 249, 479, 821
Angelelli C., 525, 528
Angelici S., 733
Angeli F., 290, 684
Angioni M.M., 69, 71, 539
Antelmi L., 620
Antonelli A., 828
Aquilani A., 720, 736, 737, 744, 781
Aragona E., 805
Arbrile M., 410, 812
Argolini L.M., 521, 551, 799
Arguedas O., 738
Ariani A., 285, 288, 380, 387, 395, 401, 417, 430, 764, 770
Aringhieri G., 638
Armentaro G., 185
Armuzzi A., 152
Arnaud C., 402
Arrigoni E., 285, 380, 395, 401, 417, 430, 764, 770
Arru F., 366, 568
Artusi C., 455
Asperti C., 541, 716
Astorri D., 414, 657
Atturo F., 680
Atzori L., 150, 323
Avery A.J., 441
Avouac J., 178
Axelrod S., 838
Azzolini E., 62

B
Bacarelli M.R., 651, 652
Baccano G., 324, 512, 725
Badiu I., 569, 842
Bajocchi G., 257, 764, 770
Balanescu A., 306
Balbinot E., 24, 57, 348, 451, 573, 820
Baldanti F., 795
Baldi C., 289, 292, 406, 490, 592, 628, 629, 632, 668, 700, 811
Baldini C., 49, 51, 103, 633, 638, 642, 644, 660, 672, 679, 799, 817, 829
Baldissera E., 34, 189, 605
Baldi T., 394
Baldovino S., 171, 410, 557, 570, 812
Balestro E., 192
Balistreri A., 599, 804
Baltaro F., 504
Balzani M., 463
Bambi S., 463
Bano A., 73
Bao W., 261
Baraliakos X., 271, 279, 283, 307, 310
Barausse G., 729
Barbagli S., 289, 490, 632
Barbara A., 838

Barbati C., 24, 47, 57, 451, 565, 634, 637, 655
Barbiellini Amidei C., 558
Barbui A., 704
Bardelli M., 289, 292, 406, 490, 592, 628, 629, 632, 668, 700
Bargagli E., 106, 632, 651, 652, 674, 683, 793
Barilaro A., 650
Barinotti A., 75, 171, 410, 557, 570
Barisione E., 717
Baritussio A., 757
Barletta G., 648
Barone E., 62, 303
Barreca A., 813
Barsotti S., 645, 647, 653, 661, 766
Bartoletti A., 527, 795, 815
Bartoli F., 194
Bartoloni Bocci E., 3, 61, 93, 142, 357, 426, 498, 599, 601, 643, 739, 742, 805
Barua I., 53
Batani V., 581, 646, 702, 708, 716
Battaglia L., 813
Batticciotto A., 688
Battista S., 468
Battisti E., 453, 454, 484
Bazzani A., 816
Bazzani C., 371
Beccattini C., 61
Becce F., 442, 445
Becciolini A., 285, 380, 387, 395, 401, 417, 430, 481, 764, 770
Beccuti G., 411
Becker M.O., 53
Behr E., 757
Bellando Randone S., 55, 194, 463, 468, 765
Bellando S., 664
Bellezza G., 498
Bellido-Pastrana D., 721
Belli L.I., 708
Bellinato F., 724
Bellio S., 558
Bellisai F., 167, 592, 632, 651
Bellis E., 477, 493, 614
Belloli L., 476
Bello N., 416
Bellone M., 646
Benedetti S., 504
Benfaremo Devis 298, 332
Benigni G., 729
Benini C., 276, 379, 730
Bennett D., 674, 683
Berardicurti O., 509
Beretta L., 481
Bergamini A., 153, 359, 375, 436, 571, 662, 715
Bergantini L., 652, 683, 793
Bergossi F., 839
Berlengiero V., 289, 628, 629, 746
Berna G., 468
Bernardi C., 457, 657
Bernardi L., 657
Bernardi S., 334, 372, 380, 395, 417, 430, 431, 764
Bertani A., 714, 734
Bertani G., 606, 610
Bertazza L., 640
Bertelle D., 182, 276, 370, 622, 686, 776, 782, 787
Bertellini E., 751
Berti A., 33, 159, 705, 729, 799
Bertocchi S., 544, 567, 586
Berto I., 587
Bertola R., 320
Bertoldo E., 182, 370, 776, 782, 787
Bertoni L., 606, 610
Bertsias G., 794, 796
Bessette L., 265, 307, 403
Besutti G., 789
Bettelli V., 734
Bettini L.R., 609
Bettiol A., 650
Bevignani G., 304, 697
Bezzi A., 380, 395, 401, 417, 430, 515, 764, 770, 835, 841
Bezzi F., 583
Biagetti C., 515
Biagini L., 434
Bianchi B., 470
Bianchi C., 352, 354
Bianchi G., 380, 395, 401, 414, 417, 430, 464
Bianchi M., 752
Bianco B., 619, 624
Biancone L., 715
Bianconi V., 643
Biasi G., 632
Bica P.F., 193, 717
Biggioggero M., 215, 328, 364, 413, 529
Biglia A., 216, 511, 618, 625
Biliotti D., 838
Bindoli S., 604
Bini I., 217
Binutti M., 492
Birru Talabi M., 477
Biscaro F., 597
Bisconti I., 183, 341, 755, 783, 786, 820
Bistoni O., 3, 142, 357
Bixio R., 182, 316, 339, 355, 370, 407, 409, 589, 681, 776, 782, 787, 807, 836
Bizzaro N., 434
Bizzoca R., 144
Bjørkekjær H., 53
Blagojevic J., 664
Blanco R., 325
Bobbio Pallavicini F., 101, 216, 819
Bocci C., 474

Boffini N., 154
Bogliolo L., 527, 585, 614, 618, 625, 626, 815
Boiardi L., 789, 802
Bolce R., 277, 330
Bonacini M., 610
Bonadio A.G., 644
Bonasera G., 822
Bonato G., 457
Bonelli F., 646
Bonetto C., 316
Bong D., 449
Bonifacio A.F., 142
Bonini C., 189
Bonomi F., 194, 489, 505
Bonventre S., 648
Booth N., 296
Borghi A., 320
Borin L., 609
Borlandelli E., 322
Borrelli R., 569
Bortolotti M.E., 495, 665
Bortolotti R., 33, 705, 729, 799
Bortoluzzi A., 154, 167, 320, 578
Boschi A., 515
Bosello S.L., 180, 759, 760, 768, 838
Botsios K., 366, 384, 414
Bottazzi F., 145, 511, 580, 585, 588
Bottini P., 278, 368
Bova C., 704
Bovis F., 193
Bozzalla Cassione E., 30, 145, 147, 216
Bozzolo E.P., 189, 536, 581
Bracaglia C., 534
Bracco C., 514
Bradley A.J., 272
Bramuzzo M., 269
Brandi M.L., 623
Brandolino F., 507, 607
Bratis K., 757
Braun J., 325
Bravi E., 285, 380, 395, 401, 417, 430, 764, 770
Brittelli R., 352, 354, 828
Broccoli A., 704
Broglio F., 411
Brombin C., 702
Brown M., 279
Brown R.D., 64
Brucato A.L., 61, 477, 739, 742
Brunetta E., 303, 536, 769, 832
Brunetta P., 159
Bruni C., 53, 55, 757
Brunner H., 287
Bruno D., 27, 50, 152, 161, 187, 214, 362, 382, 400, 537, 538, 540
Bruno L., 93, 426, 498
Bruschi E., 481
Brussino L., 522, 569, 650, 673, 842
Bruzzese A., 704
Bruzzese V., 285, 380, 395, 401, 417, 430, 838
Bruzzone G., 377
Buccarano N., 410
Bucci R., 367, 376, 391
Buch M., 403, 757
Bugatti S., 30, 145, 147, 216, 231, 448, 819
Bui L., 362
Bujalance-Cabrera C., 721
Buoncuore G., 24, 47, 57, 451, 634, 637, 655
Burmester G., 368, 398, 416
Burrone M., 738
Bursi R., 93, 426
Busto G., 421

C

Cabas N., 345, 492, 597, 608, 656, 671
Caccavale R., 285, 380, 395, 417, 430
Cacciapaglia F., 144, 249, 659, 828
Cacioppo E., 688
Cacioppo S., 389, 422, 608, 611
Cadar M., 183, 755, 783, 786
Cafaro G., 3, 61, 93, 142, 357, 426, 643
Caffarelli C., 617
Caffetti M.C., 614
Caffo O., 705
Caforio A., 757
Caggiano V., 353, 601, 739, 742, 746, 804, 805
Cagiano R., 690
Cagninelli G., 623
Caiello I., 534
Calabrese E., 715
Calabrese G., 39, 698
Calabretta M., 382
Calderoni S., 690
Calligaro A., 75
Calligaro A., 384, 414, 542
Calvacchi S., 93, 426
Camarda F., 652, 660
Cameli P., 674, 683, 793
Camellino D., 380, 395, 401, 417, 430
Camerone E.M., 468
Caminati M., 822
Caminiti M., 437, 582, 612, 828
Caminiti R., 437, 582, 612
Campanaro F., 688
Campanati A., 332
Campitiello R., 774
Campochiaro C., 34, 178, 491, 581, 605, 650, 694, 716
Cannistrà C., 194, 664, 827
Canova F., 301
Cantarini C., 779

Cantarini L., 106, 289, 292, 353, 406, 490, 592, 599, 601, 628, 629, 632, 651, 652, 668, 674, 683, 700, 739, 742, 746, 793, 794, 796, 804, 805, 811
Cantatore F.P., 117, 347, 367, 376, 386, 388, 391, 421, 719, 773
Canti V., 75, 536, 541, 543, 546, 555, 564, 650
Canziani L., 62
Canzoni M., 154
Caorsi R., 741
Capacci A., 39, 382, 698
Capassoni M., 650
Capecchi P.l., 201
Capocotta D., 723, 731
Caporali R., 28, 185, 215, 254, 317, 328, 362, 364, 383, 397, 413, 424, 425, 435, 455, 503, 521, 526, 529, 551, 598, 616, 630, 706, 726, 745, 747, 750, 799, 801
Capozzi A., 24, 173, 552, 587
Cappellari G., 339, 681, 807
Cappellato G., 830
Cappelli A., 688
Cappelli C., 583
Caprioli M., 62, 300, 303, 769, 832
Capuano A., 190
Capurso G., 699
Carabellese G., 421, 659
Carafa A., 421
Caravita Di Toritto T., 704
Carboni D., 445
Cardelli C., 645, 647, 650, 653, 661
Cardinale F., 249, 599
Carletto A., 276, 298, 316, 339, 344, 355, 407, 409
Carlier H., 271
Carli L., 208, 275, 329, 545, 549, 559, 574, 577, 645, 647, 653, 660, 661, 690, 837
Carlino G., 367, 376, 391
Carmassi C., 830, 834
Carmisciano L., 377
Carmona E., 159
Carnevale G., 606, 610
Carotti M., 332, 360
Carrara G., 59, 154, 167, 481, 696
Carraro V., 657
Carratta A., 751
Carrea G., 521, 551
Carsetti R., 534, 737
Carta M.G., 69, 71, 539
Carubbi F., 75
Caruso L., 415
Casali M., 789
Casal Moura M., 159
Casari S.G., 328
Casato M., 828
Cascarano G., 545, 574
Casciaro S., 620, 623
Casciola R., 714, 734
Caso F., 595
Cassinotti A., 213, 217
Cassone G., 67, 789, 799
Castellani C., 304, 341, 342, 349, 697
Castelnovo L., 519
Castiglioni M.T., 541, 543, 555, 564
Castillo Villegas D., 793
Casu C., 476
Cataleta P., 764, 770
Cattalini M., 739, 742, 746, 805
Cattelan F., 717
Cauli A., 69, 71, 150, 154, 165, 167, 323, 433, 539, 561, 654, 785, 794, 796, 824
Cavagna L., 101, 580, 588, 618, 779
Cavalli F., 375
Cavalli G., 605, 634, 655
Cavalli S., 28, 185, 424, 425, 435, 521, 526, 551, 598
Cavazza A., 802
Cavazzana I., 90, 544, 567, 828
Cavoretto P.I., 564
Cazzaniga G., 609
Cazzanti F., 277, 383
Cazzato M., 394, 513, 524
Ceccarelli F., 17, 24, 57, 167, 173, 293, 340, 363, 415, 533, 560, 565, 572, 573, 593, 615, 697
Cecchi I., 75, 171, 410, 557, 570, 812
Cela E., 153, 375, 662
Celano A., 458
Celia A.I., 24, 57, 348, 451, 820
Celletti E., 408, 420
Ceraso C.G., 714, 734
Cerasuolo P.G., 180, 759, 760, 768, 838
Cere A., 717, 727, 754, 762
Cereser L., 269
Ceribelli A., 62, 282, 300, 303, 769, 832
Cerri S., 682
Cervera R., 794, 796
Cesareo M., 571, 797
Chamizo E., 602
Chen N., 265, 307
Chertok E., 287
Chessa E., 69, 71, 150, 165, 323, 539, 561, 824
Chiappinelli C., 421
Chiarella L., 465
Chighizola C.B., 75, 551, 745, 750
Chimenti M.S., 11, 153, 298, 313, 359, 375, 436, 571, 662, 715, 797
Chinoy H., 683
Chiocchi M., 375
Chiparo M.P., 555
Chiricolo C.S., 625
Chistolini A., 593
Ciaffi J., 322, 764, 770
Ciancarella C., 57, 348, 451, 573, 820

Cianci F., 839
Ciancio A., 520, 827, 840
Ciccia F., 181, 279, 283, 298, 310, 313, 343, 362, 428, 473, 483, 501, 520, 536, 556, 576, 584, 590, 599, 739, 742, 775, 777, 780, 805, 823, 827, 840
Cicciò C., 269
Cici D., 386, 719, 773
Ciferri M., 332
Cigolini C., 208, 275, 329, 513, 830, 833, 834
Ciliento M.S., 320
Cilona M.B., 541, 543
Cimaroli I., 332
Cimmino M.A., 703
Cincinelli G., 28, 328, 424, 425, 435, 503, 526, 529, 598
Cingolani A., 61
Cioci A., 506
Cipolletta E., 227, 281, 440, 441, 443, 445, 446, 470, 696, 701
Cipollone F., 408, 420
Cipriani P., 79, 599
Cipriani R., 506
Cipriani S., 142, 357
Cirilli F., 578
Citterio L., 189
Civolani A., 785
Clarissa G., 571
Claudia C., 833
Clementi M., 62
Clementi N., 62
Clini P.V., 377
Coates Laura 264, 283, 310
Coccolini C., 288
Codullo V., 84, 101, 507, 580, 585
Coladonato L., 167, 190, 479, 659, 676, 821
Colafrancesco S., 47, 106, 173, 634, 637, 655, 663, 680, 707
Colangelo A., 93
Colangelo L., 496
Colapietro F., 62
Colasanti T., 57, 183, 573
Colatutto D., 642
Colecchia A., 734
Colella F.M., 285
Colella S., 291, 376, 676, 821
Coletto L.A., 161, 362
Colia R., 719
Colina M., 764, 770
Colitta A., 816
Collesei A., 267
Collina M., 285
Colombo G., 189
Combe B., 278, 403
Cometi L., 765
Comite P., 460, 462
Conaghan P., 330
Conforti M.L., 489, 505
Congia M., 69, 71, 150, 323, 539, 824
Conigliaro P., 359, 375, 436, 571, 715
Consolaro A., 738
Conticini E., 106, 289, 292, 490, 628, 632, 651, 652, 674, 683, 700, 793, 799, 810, 811
Conti D., 764, 770
Conti E.A., 745
Conti F., 17, 24, 41, 47, 57, 75, 106, 134, 167, 173, 183, 293, 304, 340, 341, 348, 349, 363, 415, 451, 496, 533, 536, 552, 560, 565, 572, 573, 587, 593, 615, 634, 637, 655, 663, 680, 697, 707, 755, 783, 786, 799, 820
Conti G., 739, 742, 805
Conversano F., 620, 623
Coppola C., 249
Corazza M., 320
Corazza V., 458
Corbella P.F., 504
Cornalba M., 749
Cornec D., 33, 159, 705
Coronel L., 449
Corradi F., 569, 842
Corradini D., 433, 824
Corradini E., 450
Corrado A., 347, 367, 386, 388, 421, 719, 773
Correia J., 794, 796
Corsi A., 496
Corvaglia S., 764, 770
Cosentini E., 643
Cossarizza A., 772
Costanza D., 523, 778
Costanzo A., 282
Costi S., 251
Cozzi F., 828
Cozzi G., 266, 267, 318, 337
Cracolici F., 474
Crepaldi G., 493
Crisafulli F., 59, 301, 546, 594
Criscuolo E., 62
Cristiano A., 24, 533
Croci S., 64, 610
Crosasso P., 410
Crotti C., 317, 503, 616, 706
Cruciani C., 568
Cruciani G., 426
Csernok E., 810
Cucca F., 165
Cucchi F., 73, 753
Cugnata F., 702
Cumbo E., 455
Cuomo G., 181, 520, 584, 775, 777, 780, 823, 828
Cusano G., 451
Cutolo M., 61, 193, 377, 393, 713, 717, 727, 749, 754, 762, 774
Cuzzocrea F., 585

D
D'Abbicco D., 190
Dagna L., 34, 189, 298, 531, 581, 605, 646, 650, 694, 699, 702, 708, 718, 799
D'Agostino M.A., 27, 39, 161, 180, 187, 227, 362, 400, 442, 446, 698, 759, 760, 768, 803, 838
D'Agruma A., 525, 528
Dal Bosco Y., 324, 512, 725
D'Alessandro A., 655
D'Alessandro F., 394, 513, 524, 833
D'Alessandro M., 106, 292, 632, 651, 652, 674, 683, 793
D'Alessandro R., 289, 292, 490, 628, 629, 632, 674, 700
Dal Bosco Y., 828
Dall'Era M., 553
Dalmasso M., 673
Dalpiaz I., 541
Dal Pozzolo R., 93, 426
Damiani A., 194, 227, 445, 692
D'Amico M., 777
Damjanov N., 55
D'Angelo L., 504
D'Angelo S., 12, 36, 262, 295, 338
Danieli M.G., 650
D'Antonio A., 153, 436, 662, 715, 797
Dardani L., 486
Da Rio M., 157, 766, 830, 833, 834
Data V., 493
Davanzo F., 568
Davoli M., 838
De Angelis R., 536, 749
De Benedetti F., 534, 720, 736, 737, 744, 781
Deberdt W., 416
De Carolis A., 506
De Cata A., 525, 528
Deepak J., 602
Degennaro V.A., 623
Dehoorne J., 287
Dejaco C., 345
De Jesus G., 477
Delama A., 729
De La Torre I., 398
Del Bianco A., 804
Delfino L., 495, 665
Del Frate G., 611, 677, 678, 818
Del Galdo F., 55, 768
Del Giudice E., 599, 739, 742, 746, 805
De Liperi A., 766
Della Casa F., 599, 739, 742, 746, 804, 805
Della Casa G., 682
Della Mora S., 604
Della Pina S.E.L., 594
Della Rossa A., 157, 766
Della Torre E., 581, 699, 704, 708, 718
Dellepiane S., 703
Delle Sedie A., 227, 275, 295, 329
Delle Torre E., 702
Dell'Osso L., 830
Del Medico P., 285, 380, 395, 417, 430
De Lorenzis E., 180, 759, 760, 768, 838
De Lorenzo R., 541, 543
Del Papa N., 78, 185, 526
Del Prete A., 334, 372, 431
Del Puente A., 595
Del Rosso W., 733
Del Ross T., 542
De Luca G., 581, 605, 694, 716, 757
De Lucia F., 285, 324
De Lucia O., 154, 345, 455
Delvecchio F., 371
Del Vescovo S., 144
Delvino P., 507, 511, 626, 795, 815, 819
De Marchi G., 389, 491, 500, 611, 642, 818
De Martino E., 375
De Martino M., 799
De Mattia G., 157, 513, 766, 833
De Michele M., 587
Denton C., 757
Deodhar A., 277, 278, 279, 283, 310, 325
Depascale R., 536, 568
De Pasquale R., 324
De Paulis A., 536, 739, 742
De Pinto M., 450, 751, 761, 764, 770, 772
De Sandre P., 346
De Santis G., 751, 772
De Santis M., 62, 282, 300, 303, 769, 832
De Siati F., 328
Dessì M., 323
De Stefano L., 30, 145, 147, 216
De Stefano R., 704
De Vita M., 617
De Vita S., 98, 269, 345, 389, 422, 491, 492, 500, 536, 597, 608, 611, 635, 642, 656, 669, 670, 671, 677, 678, 799, 818
De Vito R., 435
De Vlam K., 330
De Vries-Bouwstra J., 53, 55, 178
Di Battista J., 443
Di Battista M., 157, 647, 661, 766
Di Betto G., 450
Di Caprio E.L., 483, 556
Di Carlo M., 162, 281, 360, 373, 466, 470, 472
Dichiara J., 448, 507
Di Cianni F., 208, 791, 798, 808, 816
Di Cicco M., 476, 504
Di Ciommo F.R., 183, 496, 755, 783, 786
Di Cola I., 599
Di Colo G., 718
Di Donato E., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Di Donato S., 768
Di Filippo A., 533

Di Franco M., 41, 304, 341, 697, 710
Di Giorgi C., 448
D'Ignazio E., 406, 592, 668, 700
Di Gregorio F., 410
Di Grigoli A., 621
Di Leo A., 274
Di Lernia M., 30, 511
Dilia G., 761, 764
Di Marino M., 797
Di Mario C., 27, 50, 152, 161, 187, 214, 362, 382, 400, 537, 538, 540
Di Martino M., 838
Di Mattei V., 702
Di Matteo A., 281, 696, 701
Dini V., 679
Di Nunzio P., 410
Diomedi M., 645, 647, 653, 661
Diotallevi F., 332
Dipasquale M., 705
Di Pasquo E., 623
Di Penta M., 408, 420
Di Poi E., 389, 608, 611, 677
Di Sanzo L., 304, 341, 349
Di Stefano A., 571
Distler J., 53
Distler O., 53, 55, 178, 757
Di Taranto R., 317, 616
Di Tinco R., 606, 610
Ditto M.C., 380, 387, 395, 401, 411, 417, 430, 550, 673
Di Vico C., 181, 775, 777, 780, 827, 840
Djokovic A., 757
Dolcini G., 41, 710
Donadini M.P., 688
Donati V., 51, 633, 638, 644, 672
D'Onofrio B., 30, 145, 511
D'Onofrio F., 367, 376, 391, 421
Donzella D., 493
Doria A., 22, 167, 176, 192, 266, 318, 337, 346, 366, 384, 414, 536, 546, 553, 558, 568, 604, 639, 640, 691, 763
Dos Santos Vilela M.M., 732
Dougados M., 279
Douglas K., 283
Dourado E., 588
Doveri M., 464
Drera A., 544
D'Souza M., 65
Dumitru R.B., 757
Duret P.M., 261
Durez P., 416

E

Edefonti V., 435
El Aoufy K., 463, 468
Elefante E., 49, 208, 513, 545, 549, 559, 574, 577, 642, 644, 660, 672, 690, 798, 817, 829, 834, 837
Elewaut D., 279
Elia G., 828
Ellis A., 279
Elmesmari A., 161
Emamikia S., 560
Emmi G., 75, 192, 536, 546, 599, 601, 650, 739, 742, 746, 799, 805
Enrico L., 33
Epis O.M., 476, 504
Erba P.A., 808
Ercoli S., 59
Erica M., 696
Erroi F., 347, 388
Erten S., 742, 805
Espinosa G., 794, 796
Eugenio De Andrade T., 732

F

Fabbroni M., 289, 628, 632
Fabiani C., 353, 599, 601, 739, 742, 746, 804, 805, 811
Fabrazzo M., 483, 556
Fabro C., 635, 669
Facchini G., 322
Faggioli P., 536
Fait D., 729
Fakhouri W., 398
Falappone P., 367, 376, 391
Falcinelli E., 142, 357
Falsetti P., 289, 292, 406, 490, 628, 629, 632, 668, 683, 700, 811, 828
Fanni S.C., 638
Fantasia S., 830
Fantini M.C., 785
Faraguna U., 816
Farah S., 162, 360, 373, 466, 472, 696
Faravelli L., 458
Farina A., 285, 380, 395, 417, 430, 733
Farina C.F., 729
Farina F., 450
Farina N., 34, 169, 605, 694
Fasano S., 483, 556, 576, 590, 823
Fassio A., 65, 113, 276, 351, 379, 619, 622, 624, 686, 724, 730, 807, 822
Fatica M., 153, 313, 715
Fattorini F., 275, 329, 513, 830, 833, 834
Fautrel B., 368, 398
Favale A., 785
Favalli E.G., 133, 215, 262, 317, 328, 364, 413, 529
Favaro M., 542
Favretti M., 41, 710
Favuzzi M.D., 410

Fazzi E., 73
Fedele A.L., 803
Fedeli U., 558
Federica L., 395
Federici M., 571
Felicetti M., 318
Felten R., 261
Feminò R., 751
Feng D., 264
Fenicchia M., 506
Fenoglio R., 535, 557, 813
Ferracane G., 448, 819
Ferraccioli G., 50
Ferraioli M., 313
Ferrara R., 181
Ferrari G., 646, 727
Ferrari J., 607
Ferraroni M., 435
Ferreri R., 474
Ferrero G., 285, 703
Ferri C., 352, 354, 828
Ferrigno S., 436, 571
Ferrito M., 254, 328, 726, 750
Ferro F., 49, 51, 103, 208, 513, 545, 549, 559, 574, 577, 633, 638, 644, 660, 672, 798, 799, 817, 829
Ferro M., 535
Fervenza F., 159
Festa P., 744
Fiannacca L., 359
Figus F., 154, 227
Filippi F., 453, 454, 484
Filippini D., 476, 504
Filippini M., 59, 594
Filippou G., 225, 227, 442, 445, 446, 449, 692
Filippucci E., 226, 281, 440, 443, 445, 446, 696, 701
Filocamo G., 745
Finucci A., 495, 509, 665, 711
Fioravanti A., 75
Fiorentini E., 445, 765
Fiore S., 180, 759, 760, 768
Fioretti M., 733
Fiori G., 489
Fiorilli V., 722
Fiorini F., 332
Fiorucci M., 734
Fischetti F., 75
Fleischmann R., 402, 403, 405
Fleurinck C., 279
Florenzo I., 391
Floris A., 69, 71, 150, 165, 323, 539, 561, 654, 785, 794, 796, 824
Floris R., 375
Focherini M.C., 515, 764, 770, 835
Foddai S.G., 75, 171, 570, 812
Fogliame G., 289, 490
Fontana G., 43, 594
Fonzetti S., 49, 51, 103, 208, 633, 638, 644, 672, 830, 833, 834
Forghieri F., 666
Fornara C., 795
Fornaro M., 106, 144, 190, 367, 376, 391, 479, 659, 676, 821
Fornero V., 561
Foti C., 274
Foti R., 61, 285, 324, 512, 725, 828
Fousteri G., 718
Fracassi E., 316, 344, 622
Framarin S., 370
Franceschin F., 684
Franceschini F., 37, 43, 59, 73, 75, 90, 167, 290, 301, 371, 434, 438, 544, 546, 567, 575, 583, 586, 594, 753, 792, 799, 828
Franchi G., 511, 614, 795, 815
Franchina V., 285, 380, 395, 417, 430
Franchini S., 752
Francioso F., 281, 443
Franco C., 640
Francone M., 769
Franculli D., 710
Frassi M., 301, 739, 742, 805
Frediani B., 106, 289, 292, 353, 406, 490, 592, 599, 601, 628, 629, 632, 651, 652, 668, 674, 683, 700, 739, 742, 746, 793, 799, 804, 805, 810, 811
Fredi M., 59, 167, 544, 546, 567, 594
Fretheim H., 53
Frise C., 477
Frizziero F., 346
Froehlich J.M., 445
Fulvio G., 49, 51, 103, 633, 638, 644, 672, 679, 829, 830, 833, 834
Fumaneri A., 495, 665
Furie R., 531, 553, 562
Furini F., 481
Furlaneto Marega L., 732
Furst D., 55, 757
Fusaro E., 285, 380, 387, 395, 401, 411, 417, 430, 550, 673
Fusconi M., 722, 764, 770
Fusconi M., 634
Fustini C., 830

G

Gabini M., 509
Gabrielli A., 55, 178, 536
Gabutti G., 691
Gaelotti A., 744
Gaffney K., 309, 602
Gaggiano C., 353, 599, 739, 742, 746, 804, 805
Gaggiano E., 823
Gagliano C., 512

Gaglioti A., 830, 833, 834
Gaillez C., 261, 327
Galante F., 483
Galasso G., 340
Galeazzi M., 167, 460, 461, 462
Galeone M.G., 315, 369
Galetta R., 296, 330, 398
Galetti I., 53, 702, 757
Galiero R., 181
Gallì A., 607
Galli E., 789
Galli J., 73
Gallo G., 330
Galoppini G., 578, 764, 770
Galvagni I., 316, 344, 407
Gambaro G., 619, 624
Gandolfo S., 234, 723, 731
Ganz F., 283, 310, 338
Gao G., 310
Gao T., 283, 306
Garaci F., 375
Garaffoni C., 320, 814
Garaiman A., 53
Garascia A., 504
Garau P., 785
Garbagnati-Crosti C., 765
Garcia Gonzalez E., 592, 632
Gardelli L., 334
Garelick D., 169
Gargani L., 757
Garofalo T., 24, 173, 552
Garrafa E., 586
Garufi C., 134, 293, 340, 363, 415, 560, 572
Gasbarrini A., 698
Gasparotto M., 176, 568
Gattamelata A., 106, 634, 637, 655, 663, 680, 707, 799
Gatti D., 65, 113, 276, 351, 379, 619, 622, 624, 686, 724, 730, 822
Gatti M., 551, 619, 624, 745
Gatto M., 176, 384, 536, 568, 639, 640
Gattorno M., 45, 130, 741
Gavioli L., 288, 714, 734, 761
Gazzoli F., 332
Gemma A., 838
Genesio G., 703
Gensler Lianne 279, 325, 338
Gentile M., 704
Gentileschi S., 253, 289, 292, 353, 406, 490, 592, 599, 628, 629, 632, 668, 700, 739, 742, 746, 804, 805
Gerardi M.C., 59, 476, 504, 546
Gerli R., 3, 61, 93, 142, 357, 426, 498, 536, 601, 643
Gerli V., 754, 774
Germagnoli L., 62
Germanò G., 486, 709, 802
Germinario S., 364, 529
Gerosa M., 75, 521, 536, 551, 630, 726
Gerwien J., 368
Gessi M., 27, 152, 187, 362, 382, 400
Ghellere F., 495, 665, 711
Gheorghiu A.M., 55
Ghigo E., 411
Ghirardello A., 384, 640
Ghi T., 623
Giacobbe E., 476
Giacomelli R., 599, 601, 739, 742, 805, 828
Giambalvo S., 493
Giancaspro S., 744
Gianelli A., 482
Giani T., 739, 742, 805
Giannese D., 644
Giannini C., 64
Giannini E., 713
Giannini S., 65
Giannoni M., 332
Giannotta M., 274
Giardina F., 634, 637, 655, 663, 680, 707
Giardina F., 106
Gibellini L., 772
Gibson K., 368
Gigante A., 183
Gigante M.R., 27, 161, 187, 382, 400, 537, 538, 540
Gigli M., 332
Giglio E., 617
Gilio M., 464
Ginanneschi F., 700
Gioia C., 41, 516, 710
Giollo A., 316, 366, 370, 384, 414, 757, 799
Giorgio D.C., 266
Giorgi Rossi P., 789
Giovagnoni A., 360
Giovannangeli F., 432
Giovannini I., 154, 269, 298, 345, 389, 422, 597, 642, 669, 678
Girardelli M., 597
Girardelli S., 543, 564
Giraudo C., 192
Girelli F., 285, 334, 372, 380, 395, 417, 430, 431, 764, 770
Girolamo F., 190
Girometti R., 269
Gisondi P., 339
Giudice L., 28, 424, 425, 435, 598
Giuffrè G., 614
Giuffrida G., 324
Giuggioli D., 749, 751, 765, 770, 772, 828
Giusti A., 464
Giusyda T., 737
Gladman D., 264
Gnavi R., 673
Goatelli F., 751, 761

Goegan F., 514
Goldaniga M., 185
Goletti M., 838
Gollé G., 514
Gomez A., 560
Gonnelli S., 617, 623
Gori S., 660, 690, 837
Gorla R., 43
Gossec L., 264
Gotelli E., 193, 377, 713, 717, 727, 754, 762, 774
Gottardi M., 729
Gottenberg J.E., 261
Goupille P., 307
Governato G., 51, 638
Govoni M., 320, 517, 536, 578, 599, 739, 742, 794, 796, 805, 814
Gozzoli G.I., 575, 583
Gragnani L., 828
Grandi G., 33, 159, 705
Grassi W., 281, 696, 701
Grava C., 542
Grazzini S., 106, 632, 651, 652, 674, 683
Greco E., 153, 662, 797
Gregori L.M., 744
Grembiale R.D., 262
Gremese E., 27, 50, 152, 161, 187, 214, 362, 382, 400, 536, 537, 538, 540
Gresele P., 142, 357
Grieco G.P., 815
Grignaschi S., 147, 448, 507, 614, 779, 819
Grimaldi A., 523, 778
Grisan E., 65
Grossi P., 457, 460, 461, 462
Grosso M., 717
Grosso S., 739, 742, 746, 804
Gualtieri L., 545, 549, 577
Guella A., 33
Guella S., 491, 500, 608, 656, 818
Guerini M., 585
Guerriero S., 739, 742, 746, 805
Guggino G., 106, 362, 648, 652
Guidelli G.M., 62, 300, 303, 769, 832
Guiducci S., 55, 194, 463, 489, 505, 650, 664, 739, 742, 749, 765, 799
Guiso P., 459
Gullick N., 309
Gut D., 703

H

Hachulla E., 55
Haladyj E., 383, 397
Hall S., 325, 405
Harris K., 159
Hasan G., 757
Hatemi Gulen 739, 742, 805
Hellmich B., 810
Henes J., 178
Hernández-Rodríguez J., 739, 742, 805
Herrera M., 368, 398
Herrera-Mora C., 738
Hillion S., 33, 159
Hill J., 296
Hoffmann-Vold A., 53, 55, 178
Holzkämper T., 296, 398
Horneff G., 287
Hoxha A., 75, 346, 488, 542
Hughes M., 55
Hummel A., 159
Hunder G.G., 64
Hysa E., 717, 727, 754, 774

I

Iaccarino L., 167, 176, 192, 536, 546, 558, 568, 639
Iacovantuono M., 436
Iagnocco A., 154, 227, 244, 442, 446, 493, 692
Iandoli C., 181, 775, 777, 780
Ianniello A., 285, 380, 387, 395, 401, 417, 430
Iannone C., 726, 801
Iannone F., 67, 106, 144, 167, 190, 249, 274, 291, 315, 367, 369, 376, 479, 601, 659, 676, 794, 796, 805, 821, 828
Iannuccelli C., 710
Ibañez A., 738
Idolazzi L., 154, 182, 242, 276, 351, 724, 730, 776, 787, 822
Ienna L., 192, 639
Ietto C., 837
Inanc M., 178
Inchiostro S., 705
Infantino M., 434
Ingegnoli F., 28, 424, 425, 435, 598, 749
Inglese M., 525, 528
Inguscio G., 541, 564
In-Ho S., 403
Insalaco A., 739, 742, 805
Intiglietta P., 67
Iolascon G., 122
Iori A., 506
Irace R., 55, 520
Isailovic N., 62, 300, 303, 769, 832
Isenberg D., 169
Isola M., 799
Isomura Y., 757
Italiano N., 208, 791, 798, 808, 816, 829
Izzetti R., 633, 679
Izzo R., 47, 516, 634, 637, 655, 663, 680

J
Janos B., 278
Jofra T., 718
John S., 159
Johnson C., 277
Joven B., 265
Juergens J.B., 309

K
Kakkar V., 768
Kallenberg C.G., 159
Kallinich T., 287
Kalunian K., 531, 553
Kameda Hideto 272
Kameda Hisao 325
Kato K., 265
Katsimbri P., 309
Kavanaugh A., 403
Keen H., 227, 446
Khanna D., 757
Kiltz U., 309
Kingspergher S., 705
Kishimoto M., 306
Klinowski G., 802
Knibbe W., 287
Koksvik H.S., 477
Konomi A., 272
Kostine M., 705
Kotrotsios A., 309
Kougkas N., 794, 796
Krieg T., 757
Krishnan V., 330
Kroegler B., 153, 359, 662, 797
Kronbergs A., 271, 277, 278
Kurowska-Stolarska M., 161
Kuwana M., 757

L
La Barbera L., 648, 652
Lacassagne S., 287
Laconi R., 794, 796
La Gualana F., 828
Lalli F., 713
La Marra F., 506
Laneri A., 666, 682, 728
Langford C., 159
Lanza E., 832
Lanza G., 320
Lanzillotta M., 699, 702, 708, 718
Lapadula in Rappresentanza del Registro Gisea G., 267
Laria A., 536
La Rocca G., 49, 51, 103, 513, 559, 633, 638, 644, 672, 829
Larosa M., 75, 380, 395, 401, 414, 417, 430
Lascaro N., 36
Laterza L., 698
La Torre F., 249, 599, 805
Lattanzi M., 772
Laura B., 187
Laurino E., 208, 394, 513, 524, 645
Lauweris B., 287
Lavarello C., 45, 465
Lavista M., 315, 479, 821
Lázaro-Polo F.J., 721
Lazzari A., 376, 391
Lazzaroni M.G., 59, 73, 75, 90, 575, 594, 753
Lazzerini P.E., 201
Leage S.L., 272, 277
Leccese P., 36, 207
Lena C., 334, 372, 431
Lenti M.V., 213, 216, 217
Leoni V.P., 150
Lepri G., 55, 194
Lercara A., 393, 762
Lertratanakul A., 264, 283, 310
Lespessailles E., 309
Leucci P., 367
Leung A., 277
Levantino L., 597
Leveghi L., 729
Liakouli V., 590, 777
Licciardi F., 647
Liem S., 53
Li Gobbi F., 739, 742, 805
Lilleri D., 795
Limonta M., 481
L'Imperio V., 609
Lin C., 330
Lindblom J., 560
Lindholm C., 531, 553, 562
Lini D., 59, 594
Lippe R., 265, 306, 307
Lipsi G., 325
Li X., 271
Lizzio M.M., 219, 362
Lledó L.G.M., 477
Lleo A., 62
Loconte M., 755
Löffler C., 810
Lo Gullo A., 380, 417, 430, 799
Loi Zedda A., 165
Lojacono A., 59, 753
Lolli E., 715
Lomater C., 493, 599, 739, 742, 805
Lombardi F.A., 620, 623
Lombardi S., 495, 665, 711
Lommano M.G., 696, 701
Lo Monaco A., 764, 770, 794, 796

Longhino S., 491, 500, 635, 656, 669, 670
Longo A., 24, 173, 552
Longo S., 571
Lopalco G., 67, 106, 249, 291, 315, 369, 479, 599, 601, 659, 676, 739, 742, 746, 794, 796, 805
Lopez C., 411
Lopriore S., 376, 391
Lops L., 719
Lorenzini S., 628
Lorenzin M., 154, 266, 318, 337, 346
Lorenzoni V., 830, 833, 834
Lorenzon M., 678
Lorini S., 828
Lo Sardo L., 550, 569, 673
Lo Tartaro D., 772
Louw I., 287
Lovell D., 287
Lubrano di Scorpaniello E., 13, 295, 296, 306, 313, 428, 452
Lucchetti R., 506
Lucchini G., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Lucchino B., 495, 665, 707, 711
Luchetti Gentiloni M.M., 298, 332
Luchetti M.M., 262
Lucia E., 704
Luciano A., 375
Luciano N., 62, 300, 303, 769, 832
Lucianò R., 564
Lumetti F., 285, 288, 380, 417, 430, 450, 714, 751, 761, 764, 770, 772
Luo W., 169
Lupo R., 583
Luppino F., 455
Luppino J., 352, 354, 595
Lusetti C., 709
Luvaro T., 147

M

Maccaferri M., 606, 610
Maccarrone V., 701
Macchini C., 332
Macchioni P., 385, 802
Macripò P., 761
Maffia F., 282
Maffi M., 513, 574, 817, 830, 834
Maggio M.C., 599, 601, 739, 742, 805
Maggiore F., 145, 618
Maglione W., 185
Magnani L., 709, 764, 770
Magnani M., 839
Magni Manzoni S., 736, 737, 744
Mahajne J., 708, 718
Maho E., 531, 553
Maiden N., 309
Maier A., 599, 739, 742, 805
Maioli G., 364, 413
Makowska J., 599
Maksymowych W.P., 271, 272
Malagon C., 738
Malattia C., 45, 465, 741
Malavasi F., 550
Malcovati L., 607
Mamas M.A., 441
Manara M., 215, 254, 413, 706
Mancini N., 62
Mancini P., 680
Mancuso P., 789
Mancuso S., 173, 363, 552, 587, 697
Mandarano M., 498
Mandolini L., 357
Manfredi A., 67, 189, 666, 682, 728, 752, 799, 801
Manfrè V., 491, 642, 669, 670, 677, 678
Manganelli V., 24, 173, 552, 587
Mangiacavalli S., 626
Manna E., 507, 585, 715
Mannarino M.R., 643
Mansoubi M., 147
Mansueto N., 773
Manzana G., 617
Manzi S., 562
Manzini C., 666
Manzo A., 30, 145, 147
Marabotto E., 713
Marangoni A., 517, 578, 814
Marasco E., 534, 720, 736, 737, 744, 781
Marazzi E., 30, 216, 511
Marcello G., 167
Marchel M., 316, 339, 407
Marchesano M.L., 584
Marchesoni A., 264
Marchetta A., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Marchetti G., 275, 329
Marcolongo R., 757
Marconi V., 332
Marelli L., 750
Marelli S., 262
Margelli M., 482
Mariani C., 162, 472, 519
Mariani L., 680
Marinello D., 477, 791, 798, 816
Marino A., 455, 551, 599, 745, 747
Marino M., 269
Marino V., 343, 362, 473, 483
Mariotti L., 34
Markousis-Mavrogenis G., 757
Marrani E., 679
Marsico A., 367, 376, 391
Martelli F., 334, 372, 431
Martelossi S., 597

Martina P., 556
Martini A., 287
Martini G., 763
Martin N., 287
Martino E.A., 704
Martinoli C., 193
Martin R., 287
Marucco E., 493
Maruotti N., 347, 367, 388
Marvisi C., 789, 799
Marzan K., 287
Marzo-Ortega H., 272, 325
Mascarino G., 217
Mascella F., 515, 835
Mascherpa M., 575
Masciocco G., 504
Maselli A., 742, 804
Masini F., 828
Masnata R., 803
Massaccesi L., 332
Massafra U., 432
Massara A., 517, 814
Mastromanno L., 637, 663, 680, 707
Mastropaolo F., 407, 409, 807, 836
Mastropasqua M., 190
Mata-Calderón P., 721
Mathieu A., 71, 536, 539, 794, 796, 824
Mattei V., 552
Matucci-Cerinic C., 741
Matucci-Cerinic M., 53, 55, 194, 368, 398, 463, 489, 505, 602, 646, 664, 694, 716, 757, 765, 799
Maugeri N., 752
Maughan R., 801
Mauric E., 580
Mauro D., 343, 576, 827, 840
Mavrogeni S., 757
Mazzantini M., 109, 513
Mazza R., 704
Mazzetti M., 702
Mazzi B.A., 189
Mazzola M., 842
Mazzotta D., 367, 376
Mazzotta F., 391
Mazzucchelli I., 147
Mcdearmon-Blondell E., 264
Mease Philip 327, 330
Meerwein S., 405
Mehta P., 477
Mekinian A., 477
Melchio R., 514
Mele A., 421
Meleddu E., 785
Meli F., 569
Melis M.R., 463, 468
Melpignano F., 803
Mendicino F., 704
Menegatti E., 171, 410, 557, 570, 812
Meneghel A., 763
Mengoli C., 216
Meng X., 327
Merelli I., 634
Merkel P., 159
Merola J., 265
Meroni M.G., 504
Messer L., 261
Messina V., 351, 724, 730
Migliore U., 432
Migliorini P., 644
Miguel-Pérez M., 449
Milanesi A., 527, 585
Milanesi M., 614, 625, 626
Milazzo A., 766
Milinkovic I., 757
Milone A., 520, 556, 576, 584
Milone V., 410
Minerba C., 153, 359
Minichini L., 495, 665
Minici C., 718
Minicucci G., 488
Minisola S., 496
Minniti A., 185, 526
Minoia F., 745
Mirabassi N., 729
Misasi R., 24, 173, 552
Miserocchi E., 750
Misuraca F., 271, 272, 397, 416
Moccaldi B., 763
Mo D., 383, 397
Modena V., 410, 535, 570, 812, 813
Modoni F., 562
Moggi Pignone A., 55
Mohammad Reza Beigi D., 342, 755, 783, 786
Molica-Colella A.B., 285, 380, 395, 417, 430
Molica Colella F., 380, 395, 417, 430
Molinaro A., 73
Molinaro F., 525, 528
Moller I., 449
Molteni E., 304, 341, 342, 349, 820
Monacci F., 660, 690, 837
Monach P., 159
Mondillo C., 617
Mondino M.G., 504
Moneta G.M., 534
Monno A., 752
Monosi B., 153
Montabone E., 842
Montaguti L., 764, 770
Montalbano S., 723, 731
Montecucco C., 30, 145, 147, 216, 231, 448, 507, 511, 527, 580, 588, 607, 614, 618, 625, 626, 795, 799, 815, 819
Monti G., 519
Monti L., 769

Monti M., 828
Montini F., 475
Monti S., 507, 511, 527, 607, 739, 742, 795, 799, 805, 815, 819
Morabito F., 704
Mora J., 37, 792
Morand E., 531, 553, 562
Morandini P., 282
Morandi V., 145, 507, 819
Morciano A., 182, 355, 589, 836
Moretti A., 682
Moretti M., 513, 817, 829
Moroncini G., 298, 332
Moroni G., 176, 521
Moroni L., 189, 581, 646
Morrone M., 291, 479, 821
Mosca M., 49, 51, 103, 157, 167, 208, 275, 329, 394, 477, 513, 524, 536, 545, 549, 559, 574, 577, 633, 638, 644, 645, 647, 650, 653, 660, 661, 672, 690, 766, 791, 798, 808, 816, 817, 829, 830, 833, 834, 837
Moscatelli S., 764, 770
Moschetti L., 73, 90, 301, 371, 546, 753
Moscioni E., 281, 440
Mostacciuolo E., 595
Motta F., 62, 282, 300, 303, 434, 769, 799, 832
Mouthon L., 55
Mozzani F., 285
Mozzo R., 829
Mugheddu C., 323
Mulè R., 722, 764, 770
Muller-Ladner U., 602
Munther K., 477
Muratore F., 129, 789
Muratore M., 523, 620
Muratori F., 690
Muratori P., 334, 372, 431
Murgia D., 433
Murgo A., 455, 521, 630, 726
Murru C., 165, 654
Murru F.M., 269
Muscarà M., 476
Muscatiello F., 421

N

Naclerio C., 828
Naddei R., 738
Nakafero G., 441
Naldi L., 488
Nalli C., 73, 75, 59, 546, 594, 684
Nalotto L., 657
Nano A., 642
Nardiello C., 779
Naretto C., 535, 813
Nash P., 264, 403
Natale A., 620
Natalello G., 180, 759, 760, 768, 838
Natalucci F., 17, 293, 340, 415, 533, 560, 572, 573, 593, 615
Natuzzi D., 144
Navarini L., 601
Navarro-Compán V., 296, 338
Navarro García I.C., 51, 103, 633, 672, 830, 833, 834
Navarro I., 49, 642
Nazario P.T., 564
Negrelli R., 619, 624
Negri B., 575
Negrini S., 536
Neri B., 715
Nesi C., 571, 797
Ng K.J., 272
Nicolai R., 736, 737, 744, 781
Nicola S., 569
Nobili L., 465
Nocco A.M., 334
Nori E., 553
Noviello M., 189
Nucci C., 797
Nucera V., 380, 395, 401, 417, 430
Nuti M., 533

O

Occhipinti L., 500, 608, 671, 818
Offidani A.M., 332
Ogunjimi B., 599
Oksel F., 178
Oliva M., 486
Oliveri G., 533
Olivieri A.N., 599, 739, 742
Olivieri C., 779
Olivieri G., 17, 340, 415, 572, 573, 593, 615
Olivito V., 704
Olivo D., 828
Onen F., 739, 742
Onida F., 185
Oortgiesen M., 279
Opris-Belinski D., 739, 742, 805
Orabona R., 575
Ora J., 375
Oranges T., 679
Orbai A.M., 327
Ordóñez-Dios I., 721
Orefice V., 293, 340, 415, 560, 565, 572, 573, 615
Oriente A., 595
Orlandi M., 55, 84, 489, 505
Orlando A., 197
Orsini F., 317, 616
Orsolini G., 182, 370, 589, 681, 807, 836
Orta-Caamaño M., 721
Ortolan A., 39, 266, 318, 337, 698
Osella S., 410
Østergaard M., 271, 272

Östör A., 283, 310, 338, 368
Ostuzzi S., 702
Ottaviani S., 409

P
Pacella I., 363
Pacello L., 274
Pacini G., 445, 449, 468, 692
Paci V., 298, 332
Padoan R., 125, 799
Padovan M., 546, 814
Padula A.A., 36
Padula M.C., 36
Padula S., 520
Pagano M.G., 437, 582, 612, 828
Paglionico A., 27, 50, 161, 187, 400, 537, 538, 540
Pagni F., 609
Palermo A., 650
Palermo B.L., 84, 588, 625, 779
Palla I., 477, 830, 833, 834
Palmas M.A., 824
Palterer B., 434
Paludo J., 64
Pandolfi M., 745
Pantano I., 343, 827, 840
Paolazzi G., 33, 705
Paolino G., 704
Paolino S., 193, 393, 717, 727, 754, 762, 774
Paone G., 755
Parasiliti-Caprino M., 411
Pardeo M., 720
Parente P., 838
Parikh B., 327
Parisio L., 152
Parisi S., 154, 285, 380, 387, 395, 401, 411, 417, 430, 550, 673
Parma A., 545
Parodis I., 560
Paroli M.P. 739, 742, 746
Paroli M. 285, 380, 387, 395, 417, 430
Parpinel M., 435
Parronchi P., 739, 742, 746, 805
Pasca A., 483
Pasi F., 543, 555
Pasquale M.D., 827, 840
Passariello L., 827
Passaro A., 61
Pastore S., 597
Pata A.P., 406, 592, 668
Patel J., 265, 307
Patrone M., 501, 520, 584, 823, 827
Pau A., 323, 433
Pazzola G., 75
Pedretti E., 73, 544, 567, 753
Pedrinelli V., 830, 833, 834
Pedrollo E., 339, 344, 407, 776, 807
Pedrotti C., 729
Pegolo E., 669, 678
Peikert T., 159
Pelizza J., 585
Pellegrini R., 828
Pellegrino A., 590
Pellegrino G., 183, 342, 755, 783, 786
Pellerito R., 178
Pellico M.R., 726, 745
Peluso G., 161, 838
Pepe A., 757
Pereira R.M., 599, 742, 746, 805
Peretto G., 581
Perini L., 332
Perniola S., 27, 144, 152, 161, 187, 214, 382, 400, 537, 538, 540
Peroni C.L., 387, 550
Perra A., 69, 71, 539
Perretta D., 181, 473, 775, 777, 780
Perricone C., 3, 61, 93, 142, 357, 426, 498, 643, 691
Perrotta F.M., 295, 313, 428, 452
Persia A., 468
Pers J., 159
Pesce I., 33
Pescio E., 45
Peterlik D., 309
Petito E., 142, 357
Petricca L., 27, 161, 187, 382, 400, 537, 538, 540
Petromilo J., 591
Pettiti G., 514
Pezzella D., 560
Piantoni S., 290, 438, 575, 586
Piazzini M., 474
Picasso R., 193
Picciariello L., 572, 593, 615
Piccinelli A., 298, 316, 339, 355, 407
Piccin V., 448, 819
Picciriello L., 17
Picerno V., 154
Piconese S., 363
Pietropoli C., 461
Piga M., 69, 71, 150, 154, 165, 167, 323, 433, 539, 561, 654, 739, 742, 794, 796, 805, 824
Pigatto E., 828
Pignataro F., 764, 770, 839
Pignatelli P., 516
Pignatti E., 606, 610
Pillon M., 608, 611, 671, 677
Pineda C., 227, 446
Pinelli A., 713
Pinto S.M., 169
Pintus E., 69, 71, 539
Pioltelli P.E., 519
Piotr J., 309
Piovani E., 575, 583

Piras C., 150
Pireddu M.P., 165
Pires Marafon D., 736, 744
Piro A.F., 691
Pirondi S., 692
Pirone C., 293, 340, 415, 560, 565, 572, 573, 593
Pirro M., 643
Pisani P., 620, 623
Pisano P., 61
Pisciotta A., 606, 610
Pistillo F., 351, 379, 724, 730
Pistoia F., 193
Pistone G., 621
Pistorio A., 465
Pitotti G., 36
Pitzalis M., 165
Pizzetti G., 581
Pizzorni C., 193, 717, 727, 749, 754, 762, 774
Platè I., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Plein S., 757
Poddubnyy D., 277, 278, 279, 325, 332, 338
Pogna A., 754, 774
Poletti V., 61
Pollastri F., 370, 776, 787, 836
Polonara G., 332
Pontalti M., 729
Pontikaki I., 750
Ponzano M., 193
Porceddu E., 803
Porcelli B., 651, 652
Porcu M., 71
Porta F., 227, 446
Portanova G., 680
Posio C., 28, 424, 425, 435, 598
Possemato N., 298
Potenza L., 666
Pournara E., 309
Pozzi M.R., 178, 609
Pozzoni M., 564
Praino E., 475, 546
Prefumo F., 575
Prete S., 763
Prevete I., 167
Prezzavento A., 729
Pricop L., 287
Principi M., 274
Priora M., 387
Priori R., 47, 106, 384, 634, 637, 655, 663, 680, 697, 707
Privitera G., 214, 512, 725
Proft F., 332
Proia S., 506
Prosperi M., 690
Prota R., 61
Provenzano G., 197
Psachoulia K., 531, 553
Puccetti L., 828
Puggioni F., 282
Pugliese D., 152, 213, 214
Pugliese O., 217
Punzi L., 657

Q
Quadrelli V., 626
Quarta E., 367, 523, 778
Quarta L., 367, 376, 391, 523, 778
Quarti Trevano F., 609
Quartuccio L., 98, 192, 389, 422, 491, 492, 500, 608, 611, 635, 642, 656, 669, 670, 671, 677, 678, 799, 818
Quattrocchio G., 535
Quinti I., 732
Quinzi V., 744

R
Radin M., 75, 171, 410, 557, 570, 812
Raffeiner B., 75, 154
Raffone G., 153
Ragab G., 599, 739, 742, 746, 805
Ragazzini E., 709
Rago A., 704
Rahbani E., 535
Rahman A., 169
Rahman P., 277, 278, 330
Rahmé Z., 568
Rai A., 751, 761
Raimondi M., 181, 501, 775, 777, 780
Raimondo V., 352, 828
Ramazzotto F., 753
Ramirez G.A., 189, 581, 702, 752
Ramonda in Rappresentanza del Registro Gisea R., 267
Ramonda R., 220, 262, 266, 298, 318, 337, 346
Ramondetta A., 324
Ramoni V., 75
Rampolli F., 525, 528
Ranza R., 264, 283, 310
Rapino L., 173, 587
Rasero L., 463
Rashidy N., 569
Raspa A.C., 509
Ravagnani V., 380, 395, 401, 417, 430
Ravasio F., 544
Ravelli A., 248, 738
Readie A., 325
Realmuto C., 387, 550
Rebollo-Giménez A.I., 721, 738
Recalchi S., 24, 173, 552
Rechichi G., 828
Rednic S., 283, 310
Regola F., 37, 290, 792, 799
Rella V., 347, 388
Renna D., 300, 303, 769, 832

Reta M., 380, 395, 417, 430, 764, 770, 722, 839
Reveille J.D., 271
Reza Beigi D.M., 183
Rezk C., 62
Riccardi M., 544
Ricciardi M.R., 523, 778
Riccieri V., 55, 183, 304, 341, 342, 697, 749, 755, 783, 786
Ricci F., 746
Ricci G., 103
Riccio F., 473, 483, 556, 576, 590, 827
Riccucci I., 93, 426, 643
Richards H., 325
Ricotti E., 550
Ridella F., 738
Ridolfi I., 522
Rigante D., 599, 805
Riitano G., 24, 173, 552
Rinaldi R., 468
Rindone A., 185, 521
Risoli M., 836
Ristic A., 757
Ritchlin C., 264, 327
Rizza S., 571
Rizzo C., 106, 362, 648, 652
Rizzo M., 517
Rizzo M.T., 492, 656, 669, 670, 677
Roccatagliata P., 531
Roccatello D., 75, 171, 410, 535, 557, 570, 812, 813
Rocchi P., 839
Rodolfi S., 62, 769
Rodrigues Pereira R.M., 739
Rodríguez-Carrio J., 171
Rogliani P., 375
Rolla G., 842
Romano A., 725
Romei C., 49, 766
Romeo N., 514
Roncella C., 638
Ronchetti A., 45
Rosa S., 541
Rosato E., 183
Rossi A., 157
Rossi D., 410, 535, 557, 570, 812, 813
Rossi E., 722
Rossi E., 516
Rossini M., 65, 113, 182, 276, 316, 339, 344, 351, 355, 370, 379, 407, 409, 536, 589, 619, 622, 624, 681, 686, 724, 730, 776, 782, 787, 799, 807, 836
Rossi S., 507, 580
Rotondo C., 347, 367, 386, 388, 421, 719, 773
Rotta D., 344, 355, 589, 681, 807
Rovelli R., 544, 567
Rovere-Querini P., 541, 543, 555, 564, 650, 752
Rozza D., 61, 167, 481, 696
Rozza G., 827, 840
Rubbert-Roth A., 402
Rubegni P., 292
Rubini E., 75, 171, 535
Rubortone P., 39, 698
Ruci D., 591
Rudwaleit M., 279
Ruffatti A., 542
Ruffilli F., 546, 578, 599, 814
Ruggieri M., 190
Ruggiero A.R., 584
Ruperto N., 287, 738
Ruscitti P., 599, 739, 742, 746, 805, 828

S

Saba L., 71
Sabatini E., 408, 420
Sabella D., 106
Sabella Daniele V.A., 676
Saccon F., 546
Sacco S., 389, 492, 608, 656, 671
Sacristán-Bou L., 721
Sadile L., 556
Sáez Comet L., 477
Sahin A., 742, 805
Saia M., 558
Sakellariou G., 154, 216, 227, 446, 481, 692
Salaffi F., 162, 360, 373, 466, 470, 472, 696, 701
Sala S., 581
Salis M., 287, 309
Salmaso L., 558
Salmon J., 398
Salvarani C., 64, 257, 285, 288, 298, 307, 380, 385, 395, 401, 417, 430, 450, 486, 536, 606, 610, 666, 682, 709, 714, 728, 734, 751, 761, 764, 770, 772, 789, 799, 802, 828
Salvato M., 366, 384, 414
Salvioli S., 482
Sambo P., 764, 770
Sammarchi L., 618
Sammorì S., 754, 774
Sandoval D.M., 271, 278, 330
Sandri G., 285, 288, 298, 380, 395, 401, 417, 430, 450, 714, 734, 761
Sanguinetti S., 193
Sanmartí R., 383, 397
Santacesarea G., 391
Santangelo M.G., 621
Santi E., 327
Santilli D., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Santilli E., 571
Santini S.A., 828
Santo L., 367, 376, 391, 475, 546
Santoro A., 638
Saporiti G., 185
Saracco E., 569

Saracco M., 493
Sartorelli S., 799
Sartori E., 575
Sarzi-Puttini P., 227, 442, 445, 446, 449, 472, 562, 692,
Sasso F.N., 181
Savevski V., 282
Sbalchiero A., 779
Scagnellato L., 267, 337, 574, 830, 834
Scaldaferri F., 698
Scali B., 609
Scalise G., 827
Scalvini A., 43
Scanu A., 442, 449
Scapagnini G., 452
Scardapane A., 67
Scarpa S., 634
Scarpato S., 536
Scarsi M., 61
Schenone C., 727, 754, 774
Schettini N., 320
Schiavon F., 799
Schiesaro G.M., 61
Schilirò D., 208, 545, 549, 559, 577, 817, 829, 830, 834
Schwartzman S., 278
Schymura Y., 272
Sciacca S., 117, 773
Sciarra G., 304, 341, 349, 451
Sciarrone S.S., 711
Sciascia S., 75, 171, 410, 535, 557, 570, 812, 813
Scioscia C., 367, 659, 821
Scirè C.A., 59, 61, 154, 167, 227, 256, 320, 345, 446, 481, 578, 692, 696
Scirocco C., 16
Sclocco R., 701
Scolari L., 710
Scolieri P., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Sconfienza L.M., 442
Scoppetta E., 473, 584, 823
Scorpiniti D., 828
Scott C.A., 635
Scotti I., 364
Scriffignano S., 295, 313, 428, 452, 827
Scrivo R., 295, 304, 341, 342, 349, 496, 697, 820
Sebastiani G.D., 75, 167, 434, 599, 739, 742, 805
Sebastiani M., 67, 666, 682, 749
Sebastiano M., 357
Seferovic P., 757
Selhanej S., 591
Sella S., 65
Selmi C.F., 9, 62, 262, 265, 282, 300, 303, 434, 536, 769, 799, 832
Semeraro A., 367, 376, 391
Semeraro P., 301, 586, 594
Seo P., 159
Serafini C., 71, 539
Serafini L., 544
Serafino L., 376, 391
Serale F., 514
Serban T., 227, 442
Serino F., 61
Serlenga L., 190
Serpa Pinto L., 794, 796
Sessa F., 332
Sessa P., 415
Sette M., 215, 630, 726, 747
Setti A., 495, 665
Setti M., 691
Severi C., 786
Severoni S., 457, 460, 461, 462
Sewerin P., 264
Sfikakis Petros 309, 599, 739, 742, 757, 805
Sfriso P., 366, 599, 604
Shahram F., 739, 742, 805
Shaw T., 403
Shoela S., 477
Shoenfeld Y., 477
Shulz B., 309
Sibilia J., 178
Sichi L., 323
Siciliano G., 103
Sidoni A., 498
Siegert E., 55, 178
Signorini V., 208, 545, 549, 559, 574, 577, 672
Sili Scavalli A., 451, 697
Silvagni E., 154, 320, 345, 578
Simioni P., 346, 488
Simoncelli E., 47, 637, 663, 680
Simonini G., 679
Sinico R.A., 176
Sirotti S., 227, 442, 445, 446, 449, 692
Smeele J., 477
Smerilli G., 281, 443, 696, 701
Smith V., 178, 717, 774
Smolen J., 306, 416
Soldati S., 838
Solfietti L., 813
Somma D., 161
Sonaglia A., 300, 303, 769, 832
Song I., 283, 307, 310
Song Y., 402, 403, 405
Sorace D., 527, 585, 626
Sorce A., 189
Sordillo R., 332
Sorge C., 838
Sorice M., 24, 173, 552, 587
Sota J., 353, 599, 601, 739, 742, 746, 794, 796, 804
Sottosanti G., 506
Spaggiari L., 789
Sparks J.A., 402
Specks U., 33, 159
Spedicato V., 821
Spertini F., 55

Speziali M., 57
Spielman L., 261
Spiera R., 159
Spinella A., 714, 751, 761, 764, 770, 772, 828
Spinelli F., 24, 57, 134, 167, 293, 340, 363, 415, 436, 560, 572, 573, 593, 615, 634, 697
Spinozzi G., 779
Squizzato A., 688
Stagnaro C., 208, 545, 549, 559, 574, 577
Stano S., 144
Starnoni M., 751, 772
St Clair E.W., 159
Steelandt A., 757
Stefanantoni K., 183, 755
Stefania S., 347, 388, 719
Stefanizzi P., 315, 369, 691
Stefano C., 537
Stefanoni D., 655
Stefanska A., 325
Sticchi L., 691
Stigler J., 338
Strand V., 306
Striani G., 266, 318, 337, 346
Strigini F.A.L., 660, 690
Suardi I., 28, 413, 424, 425, 435, 521, 551, 598
Suárez A., 171
Suboticki J., 402, 403, 405
Suliman Y.A., 757
Sulli A., 193, 377, 393, 468, 713, 717, 727, 749, 754, 762, 774

T

Tabor Z., 703
Tacchella G., 495, 665
Tafuri S., 369
Taglietti M., 59, 583, 594
Takeuchi T., 383, 397, 416
Talarico R., 477, 513, 791, 798, 808, 816
Tam L., 264
Tanaka Y., 562
Tancredi R., 690
Tani C., 167, 208, 477, 513, 545, 549, 559, 574, 577, 644, 660, 690, 830, 833, 834, 837
Tappari E., 561
Tarantino G., 736, 744
Tardella M., 61
Tarsia M., 353, 739, 742, 746, 804, 805
Tassi E., 189
Tasso M., 595
Tata L.J., 441
Tavoni A., 828
Taylor P.C., 383, 397, 416
Tedesco A., 711
Teocchi M., 522, 732
Terres J.R., 416
Terribili R., 304
Terslev L., 227, 442, 446
Terzolo E., 557
Tesser A., 597
Testa M., 468
Testoni S., 385, 486, 709, 764, 770
Tikly M., 55
Tillett W., 296, 306
Tinazzi I., 269
Tincani A., 59, 75, 477, 536, 546, 575, 586, 594, 753
Tirelli F., 763
Tirri E., 723, 731
Tirri R., 343, 473, 483, 501, 556, 590
Tiso F., 61
Tison A., 705
Tofani L., 53, 55
Tolusso B., 27, 50, 152, 161, 187, 214, 362, 382, 400, 537, 538, 540
Tomaello M.C., 506
Tomai Pitinca M.D., 617
Tomaselli T., 488
Tomasi C., 43
Tomasi M., 33
Tomasoni L.R., 61
Tomassetti S., 55
Tomassini C., 666, 728
Tomatis V., 464
Tombetti E., 189, 801
Tomelleri A., 34, 605, 694
Tommasini A., 597
Tondi P., 803
Tonello M., 542
Toniati P., 37, 792
Toni D., 587
Tonolo S., 457, 458, 460, 461, 462
Tonutti A., 62, 832
Topini F., 142, 357
Torri F., 103
Tosato S., 316
Tosi G.L., 739
Tosi G.M., 742, 746, 804, 805, 811
Tramontano G., 464
Trentin F., 208, 545, 549, 559, 574, 577, 830, 833, 834
Treppo E., 799, 818
Treuer T., 296, 368
Trevisani M., 722, 764, 770
Triggianese P., 153, 313, 359, 375, 436, 571, 662, 715, 797
Trincianti C., 738
Tripodi G., 57, 348, 573, 820
Tripoli A., 645, 647, 653, 661
Trombini M., 703
Tromby F., 93
Trotta A., 386, 388
Trotta M.C., 777
Trovato E., 292

Truglia S., 75, 173, 293, 340, 415, 552, 560, 587, 707
Tsai W., 272
Tschöpe C., 757
Tucci G., 363
Tufan A., 599, 739, 742, 805
Tullio A., 269
Tummala R., 531, 553, 562
Tuninetti M.T., 459
Turchetti G., 816, 830, 833, 834
Turina E.A., 261

U
Ucci F.M., 24, 57, 348, 451, 573, 820
Ughi N., 446, 476
Ugoccioni V., 595
Urban M.L., 75, 546, 650, 799
Urciolo F., 537
Urraro T., 828
Ursini F., 322, 764, 770, 828
Uruçi M., 591

V
Vacca A., 433, 785
Vaccaro E., 657
Vacchi C., 67, 666
Vadacca M., 828
Valentini I., 841
Valentini V., 93, 496
Valevich A., 513, 545, 830, 833, 834
Vallifuoco G., 406, 592, 668
Vallogini G., 744
Valtellini L., 290
Vandelli E., 722
Van Den Bosch F., 279, 325, 338
Van Der Heijde D., 271, 277, 279, 325
Van De Sande M., 325
Vangelista T., 346
Vanna S., 266
Vanni V.S., 555
Vanthuyne M., 178
Van Vollenhoven R., 405
Varcasia G., 828
Varenna M., 503, 616, 706
Variola A., 269
Varriano V., 27, 50, 161, 187, 400, 537, 538, 540
Vasconcelos C., 794, 796
Vasiliki L., 775
Vaux T., 279
Veccia A., 705
Vecellio M., 62, 282, 300, 303, 769, 832
Velauthapillai A., 53
Vendola A., 359
Venerito V., 67, 274, 291, 315, 369, 376
Venturelli V., 320
Verardi L., 180, 362, 759, 760, 768, 838
Verduci E., 476, 504
Versari A., 789
Vesentini F., 494
Viapiana O., 182, 276, 370, 379, 619, 622, 624, 686, 739, 742, 822, 836
Vietri M.T., 827
Viglizzo G., 741
Vigna E., 704
Vijaykumar S., 65
Villa M., 637, 663, 680
Villano V.A., 556
Vincenzo R., 354
Viora U., 459
Vio S., 266
Virelli G., 355, 589, 681, 807
Virgili C., 679
Visalli E., 285, 324, 512, 725, 828
Visani G., 322
Visentini M., 828
Vitale A., 289, 353, 599, 601, 739, 742, 746, 804, 805
Viziello L., 813
Vizzardi E., 544
Vojinovic T., 377, 393, 438, 684, 774
Volpe A., 285, 380, 395, 401, 417, 430
Volpe P., 509
Volpi N., 632, 651
Volpi S., 741
Vonk M., 53
Vranich N., 306
Vukatana G., 722
Vultaggio L., 334, 372, 431

W
Walsh J., 283
Webster J., 169
Wells A.F., 405
Whelan S., 287
Widawsky L., 261
Wiesik-Szewczyk E., 599, 805
Winthrop K., 416

X
Xavier R.M., 402
Xie L., 416
Xintarakou A., 757
Xoxi B., 147

Y
Yacoub M., 189
Yannick A., 178

Z
Zabotti A., 154, 262, 269, 298, 320, 345, 389, 422, 597, 642, 669, 678
Zadory M., 445
Zaffaroni A., 688
Zagato L., 189
Zambon A., 481
Zanardini C., 575, 753
Zanatta E., 192, 639, 763
Zanchetta F., 482
Zandonella Callegher S., 154, 678
Zanetti A., 59, 61, 154, 167, 442, 446, 481, 696
Zanetti G., 351, 622, 724, 730
Zanframundo G., 101, 154, 580, 588
Zaniboni G., 495, 665
Zaottini F., 193
Zardo D., 488
Zaremba-Pechmann L., 368, 383, 397, 398
Zatti S., 59, 575, 753
Zen M., 366, 384, 414, 536, 542, 546, 558, 568
Zentilin P., 713
Zhong J., 416
Zhuang J., 325
Zhu D., 278, 330
Zhu X., 287
Zicolella R., 509
Zignego A.L., 828
Zizzari I.G., 533
Zoli A., 39, 180, 759, 760, 768, 803
Zompa D., 281
Zuccaro C., 367, 376, 391
Zucchi D., 208, 477, 545, 549, 559, 574, 577, 660, 690, 837
Zucchi F., 616, 706
Zueger P., 265, 307
Zulian F., 763