

2016 • Vol. 68 • (Numero Speciale 3)

R eumatismo

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

53° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

sir

Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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



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



© Copyright 2017 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

In copertina

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente

Ignazio Benedetto Olivieri

Past President

Marco Matucci Cerinic

Presidente Eletto

Mauro Galeazzi

Vice Presidente

Angela Tincani

Segretario Generale

Gian Domenico Sebastiani

Consiglieri

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

Segretario alla Presidenza

Salvatore D'Angelo

Tesoriere

Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Onorari

Presidente

Giampiero Pasero

Vice Presidente

Silvano Todesco

Segretario

Umberto Ambanelli

Stefano Bombardieri • Bianca Canesi • Giovanni Minisola

Carlomaurizio Montecucco

Collegio dei Revisori dei Conti

Presidente

Carlo Leopoldo Lumi

Revisore

Oriana Baglieri

Revisore

Maurizio Pin

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

Condirettori (*Coeditors*)

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

Vicedirettori (*Associate Editors*)

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

Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

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

Redattori Aggregati (*Junior Editors*)

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

Comitato Scientifico

A. Alunno (Perugia)	M. Doherty (Nottingham, England)	R. Meliconi (Bologna)
B. Amor (Paris, France)	A. Doria (Padova)	P.L. Meroni (Milano)
L. Andreoli (Brescia)	G.F. Ferraccioli (Roma)	P. Migliorini (Pisa)
F. Atzeni (Milano)	C. Ferri (Modena)	G. Minisola (Roma)
G.F. Bagnato (Messina)	D. Filippini (Milano)	F. Oliviero (Padova)
T. Bardin (Paris, France)	G. Filippou (Siena)	C. Palazzi (Potenza)
M. Benucci (Firenze)	A. Fioravanti (Siena)	E. Pascual (Alicante, Espana)
S. Bombardieri (Pisa)	B. Frediani (Siena)	G. Passiu (Sassari)
A. Bortoluzzi (Ferrara)	M. Galeazzi (Siena)	N. Pipitone (Reggio Emilia)
M. Botto (London, England)	D. Gatti (Verona)	C. Pitzalis (London, England)
A. Brucato (Bergamo)	M. Gattorno (Genova)	L. Quartuccio (Udine)
S. Bugatti (Milano)	R. Gerli (Perugia)	H. Roux (Marseille, France)
E. Cacace (Cagliari)	E. Gremese (Roma)	A. Ruffatti (Padova)
D. Camellino (Genova)	L. Iaccarino (Padova)	F. Salaffi (Ancona)
F.P. Cantatore (Foggia)	A. Iagnocco (Roma)	R. Scarpa (Napoli)
F. Cantini (Prato)	F. Ingegnoli (Milano)	C. Scirè (Milano)
F. Ciccia (Palermo)	R. La Corte (Ferrara)	L. Sinigaglia (Milano)
F. Conti (Roma)	G. Lapadula (Bari)	J. Smolen (Wien, Österreich)
M. Cutolo (Genova)	E. Lubrano (Campobasso)	S. Stisi (Benevento)
S. D'Angelo (Potenza)	M. Manara (Milano)	A. Sulli (Genova)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)	A. Mannoni (Firenze)	R. Talotta (Milano)
S. De Vita (Udine)	A.T. Masi (Peoria, USA)	A. Tincani (Brescia)
A. Delle Sedie (Pisa)	A. Mathieu (Cagliari)	G. Triolo (Palermo)
O. Di Munno (Pisa)	M. Matucci Cerinic (Firenze)	G. Valesini (Roma)
P.A. Dieppe (Bristol, England)	Q. Mela (Cagliari)	S. Zeni (Milano)

23-26 NOVEMBRE
RIMINI 2016

53° congresso nazionale

Società Italiana
di Reumatologia



Artrite Reumatoide • Artrite Psoriasica • Sclerodermia • Osteoartrite • Vasculiti • Fibromialgia
Gotta • Artrosi • Malattie Autoinfiammatorie
Sindrome di Sjögren • Malattie Reumatiche e Gravidanza
Lupus • Malattie Metaboliche dello Scheletro • Spondiloartriti

INDICE

GIOVEDÌ 24 NOVEMBRE 2016

VASCULITI

Caso di vasculite ANCA associata con interessamento polmonare
F. Muratore 4

Caso di Behçet a interessamento atipico
M. Gilio 5

OSTEOARTROSI E ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

La DISH: peculiarità e posizione nosografica
G. Minisola 8

Artrosi della mano
R. Meliconi 11

Artropatie cristalline: diagnosi e follow-up
M.A. Cimmino 15

Comunicazioni

Effetto “*in vitro*” della pressione ciclica idrostatica sull’espressione genica di alcuni microrna e dei relativi geni target su colture di condrociti normali e osteoartrosici
S. Cheleschi, A. De Palma, N.A. Pascarelli, A. Riva, S. Tenti, A. Fioravanti, M. Galeazzi..... 16

Associazione fra sinovite e livelli sierici di interleuchina 6 in una coorte di pazienti affetti da osteoartrosi primitiva del ginocchio
V.A. Pacucci, F. Ceccarelli, C. Perricone, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti..... 17

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SPR (SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA)

How to measure disease activity in spondyloarthritis?

Axial spondyloarthritis
F.M. Pimentel dos Santos 20

Psoriatic arthritis
P. Leccese..... 21

The use of biosimilar drugs in rheumatic diseases

The Portuguese position
J.E. Fonseca..... 22

The Italian position
M. Benucci..... 23

COMUNICAZIONI ORALI: SINDROME DI SJÖGREN

Valutazione dei polimorfismi di STAT4, TRAF31P2 e HCP5 in pazienti affetti da sindrome di Sjögren: associazione con la suscettibilità, l’attività di malattia e gli aspetti clinici e laboratoristici
S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, F. Arienzo, G. Picarelli, A. Minniti, A. Gattamelata, C. Ciccacci, A. Latini, G. Novelli, P. Borgiani, G. Valesini..... 28

Modalità d’esordio della sindrome di Sjögren primitiva: impatto dell’attività di malattia alla diagnosi sull’outcome a lungo termine in una inception cohort monocentrica
C. Baldini, F. Ferro, N. Luciano, E. Elefante, A. Parma, R. Vagelli, S. Barsotti, R. Talarico, C. Tani, M. Mosca..... 30

Studio ecografico del profilo pleurico e tomografia computerizzata ad alta risoluzione: ruolo nella diagnostica dell’impegno polmonare in corso di sindrome di Sjögren primitiva
F. Ferro, A. Bulleri, A. Delle Sedie, E. Elefante, M. Mosca, C. Baldini..... 31

Ecografia delle ghiandole salivari maggiori: un approccio innovativo per descrivere la storia naturale dell’impegno ghiandolare nella sindrome di Sjögren primitiva
C. Baldini, N. Luciano, F. Ferro, E. Elefante, A. Tripoli, M. Mosca..... 32

La sindrome di Sjögren (SS) sieropositiva (ANTI-SSA/SSB positiva) è caratterizzata da una maggiore attività sistemica di malattia, che è espressione di una maggiore attività nei domini clinici e biologici legati alla linfoproliferazione B cellulare
L. Quartuccio, C. Baldini, R. Priori, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, F. Carubbi, S. Colafrancesco, S. Gandolfo, S. Bombardieri, R. Gerli, G. Valesini, S. De Vita 33

COMUNICAZIONI ORALI: SCLERODERMIA

Ruolo della transizione endotelio-mesenchimale (ENDOMT) nella patogenesi della fibrosi dermica nella sclerosi sistemica (SSC)

M. Manetti, E. Romano, I. Rosa, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, M. Matucci Cerinic..... 36

Nanoparticelle d'oro funzionalizzate come nuovo approccio terapeutico all'interstiziopatia polmonare sclerodermica

V. Codullo, E. Cova, S. Inghilleri, M. Romano, M. Colombo, M. Morosini, D. Prospero, F. Meloni, C. Montecucco 37

Il ruolo di alpha-Klotho nella sclerosi sistemica

R. Talotta, S.F. Bongiovanni, T. Letizia, F. Rigamonti, F. Atzeni, M. Benucci, T. Vago, P. Sarzi-Puttini..... 38

Effetti di bosentan e macitentan nei processi di riparazione del danno endoteliale e di endothelial-to-mesenchymal transition mediati da endotelina-1 nelle cellule endoteliali umane del microcircolo del derma

S. Soldano, P. Montagna, S. Paolino, E. Alessandri, C. Pizzorni, R. Brizzolara, A.C. Trombetta, A. Sulli, M. Cutolo 39

Tipizzazione linfociti B in sclerosi sistemica: associazione con l'attività di malattia, la variante cutanea diffusa e l'impegno polmonare

G. Berardi, M. Rucco, G.B. Canestrari, F. Parisi, S. Bosello, S. Canestri, C. Di Mario, B. Tolusso, G. Ferraccioli 40

Effetti di iloprost e sildenafil sui livelli di CXCL10 in pazienti con sclerosi sistemica: possibile vantaggio?

C. Corinaldesi, C. Antinozzi, K. Stefanantoni, M. Vasile, L. Di Luigi, G. Valesini, A. Lenzi, V. Riccieri, C. Crescioli 41

COMUNICAZIONI ORALI: CONNETTIVITI

Long term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome

E. Nuri, M. Taraborelli, L. Andreoli, M. Tonello, M. Gerosa, A. Calligaro, L.M. Argolini, R. Kumar, V. Pengo, P.L. Meroni, A. Ruffatti, A. Tincani..... 44

Analysis of a mono-centric cohort and systematic review revealing different subtypes of demyelinating syndromes in SLE

E. Chessa, M. Piga, J. Pilia, A. Floris, A. Cauli, A. Mathieu..... 46

Dietary sodium intake modulates skin thickening in the bleomycin-induced model of scleroderma

F. Ursini, L. D'Antona, D. Mauro, F. Rivellese, S. D'Angelo, E. Russo, M.J. Lewis, G.B. De Sarro, I. Olivieri, C. Pitzalis, R.D. Grembale..... 47

La gravidanza in giovani adulte affette da artrite idiopatica giovanile (AIG) trattate con farmaci biologici: esperienza monocentrica di un centro terziario

I. Pontikaki, M. Gerosa, L.M. Argolini, L. Trespidi, P.L. Meroni..... 48

Fattori di rischio per outcome sfavorevoli in gravidanza nei pazienti APL carriers: risultati di uno studio italiano multicentrico attraverso 20 anni di esperienza

M.G. Lazzaroni, L. Andreoli, C.B. Chighizola, T. Del Ross, M. Gerosa, A. Kuzenko, M.G. Raimondi, A. Lojacono, F. Ramazzotto, S. Zatti, L. Trespidi, P.L. Meroni, V. Pengo, A. Ruffatti, A. Tincani..... 49

Valutazione della proteina proangiogenetica BAG-3 (BCL2-associated athanogene 3) in corso di sclerosi sistemica

E. Valentini, A. Alunno, A. Falco, O. Bistoni, G.M.C. La Paglia, V. Valentini, M.C. Leone, E. Bartoloni Bocci, M. Pascale, R. Gerli..... 51

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2017 (1)

Disease flares and persistent low-level of disease: long-term outcome in a cohort of patients with Behçet's disease

E. Elefante, R. Talarico, A. D'Ascanio, R. Neri, C. Stagnaro, C. Tani, C. Baldini, M. Mosca..... 54

- Towards the definition of a risk model profile of pericarditis in Systemic Lupus Erythematosus: a genetic study
C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, E. Cipriano, S. Rufini, C. Alessandri, F.R. Spinelli, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti..... 55
- The predictive effect of a range of duration of remission on damage in Systemic Lupus Erythematosus: results from a prospective cohort of 293 patients
M. Zen, F. Saccon, S. Bettio, M. Gatto, M. Larosa, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria..... 56
- Ocular involvement secondary to Behçet's disease: predictive factors of long-term clinical outcome in a prospective cohort study
E. Cioffi, R. Talarico, M. Figus, A. D'Ascanio, E. Elefante, C. Stagnaro, C. Baldini, C. Tani, R. Neri, M. Mosca..... 58
- Chromogranin-A and its proteolytic fragments in Takayasu Arteritis and Systemic Lupus Erythematosus
S. Sartorelli, E. Tombetti, B. Colombo, G.A. Ramirez, E. Tombolini, M.G. Sabbadini, M. Papa, E. Baldissera, F. De Cobelli, A. Corti, A.A. Manfredi..... 59
- The expression of the adhesion molecules CD44v3 and CD44v6 on T cells correlates with disease activity and clinical phenotype in SLE patients
L. Novelli, C. Barbati, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Alessandri, C. Perricone, G. Valesini, R. Perricone, F. Conti 60
- Bosentan and macitentan reverse the endothelial to mesenchymal transition (ENDOMT) in systemic sclerosis
C. Corallo, M. Cutolo, B. Kahaleh, G. Pecetti, A. Montella, C. Chirico, S. Soldano, R. Nuti, N. Giordano..... 62
- CXCL10 in systemic sclerosis development and possible role for phosphodiesterase 5 inhibition: *in vivo* and *in vitro* evidence
C. Antinozzi, M. Vasile, C. Corinaldesi, K. Stefanantoni, I. Sciarra, G. Valesini, L. Di Luigi, A. Lenzi, V. Riccieri, C. Crescioli..... 63
- COMUNICAZIONI ORALI:
 ARTRITE REUMATOIDE (1)**
- I livelli sierici del marcatore di attività da centro germinativo CXCL13 migliorano la capacità degli autoanticorpi di predire l'instabilità della remissione clinica nei pazienti con artrite reumatoide all'esordio
S. Bugatti, B. Vitolo, F. Benaglio, C. Montecucco, R. Caporali, A. Manzo..... 67
- Associazione tra anticorpi ANTI-alfa enolasi citrullinata e caratteristiche cliniche in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide
A. Alunno, O. Bistoni, F. Pratesi, F. Topini, I. Puxeddu, V. Valentini, G. Cafaro, E. Bartoloni Bocci, P. Migliorini, R. Gerli..... 69
- Polimorfismi nei geni STAT4, IL10, PSORS1C1, PTPN2 e MIR146a sono associati a fattori prognostici negativi in pazienti italiani affetti da artrite reumatoide
P. Conigliaro, C. Perricone, C. Ciccacci, S. Rufini, P. Triggianese, C. Politi, G. Novelli, P. Borgiani, R. Perricone..... 70
- Associazione tra anticorpi anti-proteine carbamilate e aterosclerosi subclinica in pazienti affetti da artrite reumatoide
F.R. Spinelli, A. Pecani, F. Ciciarello, T. Colasanti, M. Di Franco, F. Conti, C. Alessandri, G. Valesini..... 72
- Analisi delle relazioni tra il rischio cardiovascolare, la massa ventricolare sinistra inappropriata e l'attività di malattia nei pazienti affetti da artrite reumatoide
A. Giollo, O. Viapiana, G. Cioffi, F. Ognibeni, D. Gatti, L. Idolazzi, M. Rossini..... 74
- Effetti dei polimorfismi nei geni STAT4, PTPN2, PSORS1C1, e TRAF3IP2 sulla risposta alla terapia con inibitori del TNF in pazienti con artrite reumatoide
P. Conigliaro, C. Ciccacci, C. Perricone, S. Rufini, P. Triggianese, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, P. Borgiani, R. Perricone..... 75
- Caratteristiche istologiche della membrana sinoviale in pazienti sovrappeso e obesi con artrite reumatoide naive al trattamento: correlazione tra infiltrato infiammatorio, BMI e risposta alla terapia
L. Petricca, S. Alivernini, B. Tolusso, L. Bui, C. Di Mario, M.R. Gigante, R. Benvenuto, E. Gremese, G. Ferraccioli 78

Caratteristiche istologiche della membrana sinoviale di pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica in remissione clinica ed ultrasonografica dopo terapia con anti-TNF <i>S. Alivernini, L. Petricca, L. Bui, B. Tolusso, G. Di Sante, A. Carbonella, R. Benvenuto, A.L. Fedele, E. Gremese, G. Ferraccioli</i>	79	Utilizzo del Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) come strumento di screening nei pazienti con sospetta vasculite <i>A. Floris, N. Goodfellow, K. Wawrzycka-Adamczyk, J. Sznajd, H. Querin, A. Craven, J. Rosa, P.A. Merkel, R.A. Watts, R.A. Luqmani</i>	92
COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI		Manifestazioni otorinolaringoiatriche all'esordio nella granulomatosi con poliangeite: studio osservazionale in una coorte di 97 pazienti <i>M. Felicetti, R. Padoan, D. Cazzador, A. Berti, E. Zanoletti, M. Cerchiaro, G. Paolazzi, A. Martini, F. Schiavon</i>	94
Crioglobulinemia HCV-relata e nuovi farmaci antivirali: esperienza di un singolo centro <i>L. Belloli, D. Filippini, E. Bruschi, C. Casu, V. Campanella, E. Schito, M. Muscarà, O.M. Epis</i>	83	Caratterizzazione dell'impegno otorinolaringoiatrico in una coorte monocentrica di pazienti con granulomatosi eosinofila con poliangeite (EGPA): prevalenza e impatto sulla qualità della vita <i>E. Elefante, V. Seccia, M. Latorre, F. Ferro, C. Tani, R. Talarico, A. Della Rossa, M. Mosca, C. Baldini</i>	96
Valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con polimialgia reumatica: studio CROSS-SECTIONAL dei marcatori di danno vascolare subclinico con approccio integrato non invasivo ultrasonografico e dell'indicatore di stiffness vascolare cardio-ankle vascular INDEX (CAVI) <i>P. Sessa, I.M. Rutigliano, R. Scrivo, V. Silvestri, F. Ciciarello, C. Sestili, A. Mannocci, G. La Torre, C. Alessandri, F. Conti, M. Di Franco, A. Iagnocco, R. Priori, V. Ricciari, G. Valesini</i>	84	ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE	
Valutazione, tramite il Vasculitis Damage Index (VDI), dell'estensione e del tipo di danno precoce nelle diverse vasculiti sistemiche e confronto con altre condizioni che possono mimare una vasculite <i>A. Floris, K. Wawrzycka-Adamczyk, J. Sznajd, J. Robson, A. Craven, P.A. Merkel, R.A. Watts, R.A. Luqmani</i>	85	La patogenesi della spondilite anchilosante <i>F. Ciccia</i>	98
Fattori angiogenetici ed anti-angiogenetici: biomarcatori per le vasculiti dei grandi vasi? <i>O. Addimanda, L. Pulsatelli, L. Boiardi, E. Assirelli, G. Pazzola, F. Muratore, P. Dolzani, A. Versari, M. Casali, L. Magnani, B. Bottazzi, A. Mantovani, C. Salvarani, R. Meliconi</i>	88	Artrite psoriasica: dalla remissione alla perdita della remissione <i>E. Lubrano di Scorpaniello</i>	99
Il coinvolgimento uditivo nei pazienti affetti da malattia di Behçet <i>S. Gentileschi, A. Vitale, J. Sota, I. Orlando, G. Lopalco, F. Iannone, B. Frediani, M. Galeazzi, L. Cantarini</i>	90	Artrosi o artrite psoriasica? <i>A. Cauli</i>	101
		Comunicazioni	
		Livelli di IFI16 ed anticorpi anti-IFI16 nel siero e liquido sinoviale di pazienti con artrite psoriasica <i>M. De Santis, V. Caneparo, M. De Andrea, E. Generali, A. Ceribelli, N. Isailovic, S.A. Lari, M. Gariglio, C. Selmi</i>	102
		Achieving minimal disease activity and remission in psoriatic arthritis patients treated continuously with TNF inhibitors for 2 years in the real life <i>M.S. Chimenti, P. Triggianese, F. Sunzini, M. Tonelli, P. Conigliaro, R. Perricone</i>	103

SCLERODERMIA, MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Controversie nel trattamento della sclerosi sistemica: opinioni a confronto
A. Doria, F. Cozzi, N. Del Papa,
A. Gabrielli, M. Matucci Cerinic..... 106

Biopsia ghiandole salivari: è sempre necessaria?
R. Gerli..... 107

Comunicazione

Ruolo della scintigrafia oro-faringo-esofagea nella valutazione della funzione deglutitoria nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica: risultati preliminari uno studio prospettico
S. Barsotti, G. Puccini, A. Tripoli,
R. Talarico, D. Volterrani, M. Mosca,
R. Neri, M. Grosso..... 111

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

La patogenesi delle malattie autoinfiammatorie sistemiche
O.M. Lucherini..... 114

Le febbri periodiche ereditarie: dal sospetto clinico alla diagnosi
A. Soriano..... 115

Caso clinico (Sindrome di Blau)
P. Sfriso..... 116

Comunicazioni

Produzione di citochine pro-infiammatorie in pazienti con malattia di Behçet mediante stimolazione dei monociti con siero amiloide-A (SAA)
G. Lopalco, O.M. Lucherini, L. Cantarini,
V. Venerito, A. Vitale, D. Rigante, M. Fornaro,
A. Lopalco, D. Natuzzi, M. Galeazzi,
G. Lapadula, F. Iannone..... 118

Morbo di Still dell'adulto: studio clinico policentrico retrospettivo in una coorte di 245 pazienti
P. Sfriso, R. Priori, S. Colafrancesco,
G. Valesini, S. Rossi, C. Montecucco,
A. D'Ascanio, L. Carli, S. Bombardieri,
G. Laselva, F. Iannone, G. Lapadula,

S. Alivernini, G. Ferraccioli, M. Colaci,
C. Ferri, D. Iacono, G. Valentini, L. Costa,
R. Scarpa, A. Lo Monaco, V. Bagnari,
M. Govoni, I. Piazza, S. Adami, F. Ciccìa,
G. Triolo, E. Alessandri, M. Cutolo,
L. Cantarini, M. Galeazzi, P. Ruscitti,
R. Giacomelli, F. Caso, P. Galozzi,
L. Punzi..... 119

VENERDÌ 25 NOVEMBRE 2016

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

“Standard treatment” nei pazienti con LES: focus sull'attività di malattia lieve-moderata
M. Mosca..... 124

Meccanismi patogenetici emergenti
C. Alessandri..... 126

Comunicazioni

Effetto di B lymphocyte stimulator e della sua inibizione su marcatori di funzione endoteliale nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico
F.R. Spinelli, C. Barbati, F. Ceccarelli,
F. Morello, L. Massaro, V. Orefice,
C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini 131

Fattori di rischio per flare muscoloscheletrici e artropatia di Jaccoud in pazienti con lupus eritematoso sistemico: studio prospettico a 5 anni
M. Piga, A. Gabba, M. Congia, F. Figus,
A. Cauli, A. Mathieu..... 132

Prevalenza degli anticorpi anti-vimentina carbamilata in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: associazione con la nefrite lupica
F.R. Spinelli, S. Truglia, T. Colasanti,
A. Pecani, F. Ceccarelli, F. Miranda,
R. Mancini, M. Pendolino, C. Alessandri,
F. Conti, G. Valesini..... 134

IgG di pazienti affetti da nefrite lupica sono in grado di indurre la produzione di IL-32 da parte di cellule embrionali renali
S. Truglia, C. Alessandri, F. Ciccìa, A. Rizzo,
T. Colasanti, F. Miranda, F.R. Spinelli,
F. Ceccarelli, G. Triolo, M. Sorice,
A. Capozzi, G. Valesini, F. Conti..... 135

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Malattie metaboliche dello scheletro:
one year review
M. Rossini..... 138

Meccanismi regolatori del segnale WNT
e loro ricaduta clinica
B. Frediani..... 142

L'edema osseo nell'osteoartrosi:
significato clinico e prognostico
M. Varenna..... 143

Comunicazioni

Effects of TNF inhibitors on parathyroid
hormone and Wnt signaling antagonists
in rheumatoid arthritis
*G. Adami, G. Orsolini, O. Viapiana,
L. Idolazzi, D. Gatti, M. Rossini*..... 145

Long term treatment with neridronate
in adults affected by osteogenesis imperfecta
*G. Orsolini, A. Fassio, G. Adami, L. Idolazzi,
G. Tripi, C. Benini, E. Vantaggiato,
M. Rossini, D. Gatti, O. Viapiana*..... 146

FIBROMIALGIA E DOLORE CRONICO

Prevalenza di sindrome fibromialgica
nelle altre affezioni reumatologiche
F. Salaffi..... 148

Camera iperbarica: ipotesi di efficacia
nel dolore cronico
L. Bazzichi..... 156

L'utilizzo di oppioidi e cannabinoidi
nel dolore cronico: dubbi e certezze
P. Sarzi-Puttini..... 158

Comunicazioni

Valutazione dell'efficacia del trattamento
con cannabis flos 19% in pazienti affetti
da sindrome fibromialgica: studio
osservazionale monocentrico
*M. Gerardi, A. Batticciotto, R. Talotta,
M.C. Ditto, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini*..... 162

Caratteristiche cliniche di una coorte di soggetti
di sesso maschile afferenti ad un ambulatorio
dedicato alla sindrome fibromialgica: analisi
di una casistica monocentrica e confronto
con una coorte di soggetti di sesso femminile
*M. Guzzo, M.C. Gerardi, C. Iannuccelli,
A.C. Di Lollo, B. Lucchino, M. Di Franco,
G. Valesini*..... 164

COMUNICAZIONI ORALI: CONNETTIVITI E VASCULITI

Esperienza con trattamento con anticorpo
monoclonale ANTICD20 in una coorte
monocentrica di pazienti con miopatia
infiammatoria idiopatica
*S. Barsotti, E. Cioffi, A. Tripoli, A.G. Tavoni,
A. D'Ascanio, M. Mosca, R. Neri*..... 168

Two novel associated ERAP1 polymorphisms
in an italian group of Behçet disease patients
*M.C. Padula, S. D'Angelo, M. Gilio,
P. Leccese, I. Olivieri, G. Martelli*..... 169

Tipizzazione clinica della sindrome
antisintetetica: confronto tra pazienti
anti JO-1 positivi e negativi
*V. Codullo, M.A. Gonzalez-Gay, R. Neri,
S. Barsotti, F. Franceschini, I. Cavazzana,
C. Montecucco, R. Caporali, S. Balduzzi,
C.F. Selmi, A. Pesci, G. Dei, F. Meloni,
A. Batticciotto, G. Emmi, M. Benucci,
M.A. Cimmino, A. Doria, A. Ghirardello,
L. Quartuccio, G. Paolazzi, N. Pipitone,
F. Salaffi, M. Sebastiani, A. Manfredi,
M. Govoni, F. Furini, S. Parisi, R. Pellerito,
F. Iannone, M. Giannini, E. Bartoloni Bocci,
F. Conti, E. Bravi, A. Iuliano, P. Tomietto,
C.A. Scirè, S. Castaneda, C. Cosso, A. Selva
O'Callaghan, M. Confalonieri, L. Cavagna*..... 170

Analisi di una corte monocentrica di pazienti
con miopatia infiammatoria idiopatica (MII)
trattati con immunoglobuline endovena
*E. Cioffi, S. Barsotti, A. Tripoli,
A. D'Ascanio, R. Neri, M. Mosca*..... 172

Profilo citochinico nei pazienti con malattia
di Behçet e possibile correlazione
con l'attività di malattia
*O.M. Lucherini, G. Lopalco, L. Cantarini,
A. Vitale, D. Rigante, A. Lopalco, V. Venerito,
M. Fornaro, R. Bizzoca, N. Lacarpia,
M. Galeazzi, G. Lapadula, F. Iannone*..... 173

Efficacia di certolizumab pegol nel trattamento della malattia di Behçet: studio multicentrico osservazionale retrospettivo
G. Lopalco, G. Emmi, S. Gentileschi, C. Rotondo, A. Vitale, E. Silvestri, M. Beccati, B. Frediani, D. Prisco, G. Lapadula, F. Iannone, L. Cantarini..... 175

COMUNICAZIONI ORALI: ARTROPATIE E MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Rate of malignancies among patients with rheumatoid arthritis: our experience
V. D'Abrosca, D. Iacono, I. Pantano, L. Meo, G. Cuomo 178

Impatto del rheumatic disease comorbidity index (RDCI) sulla sopravvivenza della terapia biologica in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite
M. Fornaro, M. Di Carlo, S. Gentileschi, M. Giannotta, L. Cantarini, F. Salaffi, F. Iannone..... 179

Confronto tra pazienti adulti e pediatrici affetti da sindrome PFAPA
A. Vitale, D. Rigante, M.F. Natale, G. Lopalco, B. Frediani, F. Iannone, L. Cantarini..... 180

Descrizione di una coorte di pazienti adulti affetti da sindrome PFAPA
A. Vitale, I. Orlando, G. Lopalco, G. Emmi, M. Cattalini, M. Galeazzi, F. Iannone, D. Rigante, L. Cantarini..... 181

Livelli della bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) nel liquido sinoviale ed effetti sulla produzione di citochine pro-infiammatorie indotte da cristalli patogeni
A. Scanu, L. Luisetto, F. Oliviero, P. Galozzi, R. Ramonda, L. Punzi..... 183

I livelli sierici di S100A8/A9 sono elevati nei pazienti con osteoartrosi della mano
O. Addimanda, L. Pulsatelli, T. Vogl, J. Roth, E. Assirelli, R. Ramonda, A. Fioravanti, R. Meliconi..... 185

COMUNICAZIONI ORALI: IMAGING

Correlazione tra prevalenza della tenosinovite subclinica ecografica e terapia nei pazienti con AR in remissione clinica: risultati dallo studio STARTER della SIR
S. Parisi, G. Carrara, C.A. Sciré, A. Batticciotto, E. Bellis, M. Canzoni, O. De Lucia, I. Farina, C. Venditti, A. Iagnocco, G. Filippou..... 188

Persistenza di alterazioni ecografiche subcliniche articolari e tendinee in pazienti affetti da artrite reumatoide in remissione clinica stabile
A. Becciolini, M. Di Carlo, E.G. Favalli, C. Crotti, M. Biggioggero, E. Agape, F. Salaffi, P.L. Meroni..... 190

I nuovi criteri del gruppo omeract "US IN CPPD" per l'individuazione ecografica delle lesioni elementari nella artropatia da depositi di pirofosfato di calcio
A. Adinolfi, G. Filippou, C.A. Sciré, N. Damajanov, G. Carrara, V. Picerno, C. Toscano, A. Delle Sedie, E. Filippucci, F. Porta, B. Frediani, A. Iagnocco on behalf of the OMERACT group US in CPPD..... 191

La tenosinovite e la sinovite rilevate mediante ecografia sono predittive di flare nei pazienti con artrite reumatoide in remissione clinica: risultati conclusivi dello studio Starter della Società Italiana di Reumatologia
E. Bellis, G. Sakellariou, C.A. Sciré, G. Carrara, A. Iagnocco, Gruppo di studio STARTER 193

Valutazione dell'impegno cardiovascolare subclinico nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica mediante nuove tecniche diagnostiche non invasive
S. Barsotti, M. Gaggini, S. Talarico, E. Bianchini, N. Di Lascio, C. Saponaro, A. Gastaldelli, M. Mosca, R. Neri, A.M. Morales..... 194

TAVOLA ROTONDA

Il ruolo dell'interleuchina 23 nelle malattie infiammatorie
F. Ciccia, A. Marchesoni, A. Armuzzi, A. Costanzo..... 196

EVIDENZE ED ESPERIENZE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE E AGGRESSIVA

Ruolo della costimolazione T Linfocitaria
nella patogenesi delle malattie autoimmuni
R. Foti..... 200

Identificazione e trattamento dei pazienti
con artrite reumatoide a prognosi sfavorevole
A. Carletto..... 201

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (2)

Sospensione del trattamento con DMARDs
convenzionali nell'artrite reumatoide in
remissione (Drug-free remission): analisi
del valore predittivo per recidiva del quadro
immunitario, clinico e ultrasonografico
*A. Manzo, F. Benaglio, G. Sakellariou, B. Vitolo,
S. Bugatti, R. Caporali, C. Montecucco*..... 205

Confronto tra due strategie di trattamento
con methotrexate in pazienti con artrite
reumatoide early: risultati di uno studio
monocentrico
*F. Benaglio, S. Bugatti, G. Sakellariou,
G. Crepaldi, C. Montecucco, R. Caporali*..... 206

Remissione e artrite reumatoide:
fattori predittivi di remissione ACR/EULAR
in una coorte di pazienti affetti da artrite
reumatoide precoce
*A. Zabotti, L. Quartuccio, L. Picco,
S. Sacco, S. Salvin, S. De Vita* 207

Influenza dell'immunogenicità sull'efficacia
della terapia con infliximab, adalimumab
ed etanercept nei pazienti affetti da artrite
reumatoide e sull'outcome dello switch
ad altro farmaco biotecnologico
*L. Dinoia, R. Bizzoca, C. Rotondo, R. Fanizzi,
V. Venerito, G. Righetti, M.G. Giannotta,
O. Magazzino, G. Lapadula, F. Iannone*..... 209

Prevalenza e determinanti della disfunzione
endoteliale periferica in una coorte di pazienti
affetti da artrite reumatoide esenti da eventi
cardiovascolari: risultati preliminari
di uno studio multicentrico

*M. Cadoni, G.L. Erre, M. Piga, A.L. Fedele,
S. Mura, A. Piras, M.G. Longu, I. Cangemi,
M. Dessi, G. Di Sante, B. Tolusso, E. Gremese,
A. Cauli, A. Mathieu, G. Ferraccioli,
G. Passiu*..... 211

Efficacia, safety e tolleranza di adalimumab
in prima e seconda linea in pazienti con artrite
reumatoide: esperienza dai registri italiani
dei farmaci biologici
*V. Codullo, F. Iannone, L. Sinigaglia,
E.G. Favalli, P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni,
G. Ferraccioli, E. Gremese, A. Carletto,
A. Giollo, M. Govoni, F. Bergossi, M. Galeazzi,
L. Cantarini, F. Salaffi, M. Di Carlo, C. Bazzani,
R. Pellerito, M. Sebastiani, R. Ramonda,
G. Lapadula, R. Caporali*..... 213

La persistenza in terapia a 6 anni di abatacept
nella terapia dell'artrite reumatoide: analisi
retrospettiva di una casistica multicentrica
*E.G. Favalli, A. Becciolini, A. Giollo,
C. Bazzani, S. Piantoni, G. Ciancio,
C. Botsios, B. Raffainer, A. Marchesoni,
A. Carletto* 214

La scelta del farmaco biologico di prima linea
per il trattamento dell'artrite reumatoide:
confronto di efficacia e persistenza in
terapia tra blocco del TNF e dell'IL-6
in una casistica retrospettiva
*E.G. Favalli, A. Becciolini, C. Crotti,
M. Biggioggero, E. Agape, A. Marchesoni,
P.L. Meroni*..... 215

CASI DIFFICILI

Meloreostosi
M. Bardelli..... 218

Spondilite anchilosante non responsiva al
trattamento con anti-TNF: perché?
G.A. Mennillo..... 221

Malattia di Still complicata da sindrome da
attivazione macrofagica (MAS) e miocardite
acuta trattata con alte dosi di anakinra
*F. Parisi, A. Paglionico, V. Varriano,
E. Gremese, G. Ferraccioli*..... 222

Gli anticorpi anti-KU nella diagnosi differenziale
delle miositi: descrizione di un caso clinico
*J. Pilia, I. Cangemi, M. Piga, A. Cauli,
A. Mathieu*..... 223

Febbre, artrite, orticaria e ipoacusia neurosensoriale: un caso isolato di sindrome di Muckle-Wells nell'adulto <i>M. Piga, M. Concas, M. Cristo, A. Zedda, A. Cauli, A. Mathieu</i>	224
---	-----

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2017 (2)

Epidemiology and clinical presentation of ocular involvement in a population of 299 patients with non infectious uveitis <i>V. Venerito, G. Lopalco, L. Cantarini, S. Guerriero, R. Favale, A. Nacucchi, C. Rotondo, M. Fornaro, D. Rigante, M. Galeazzi, G. Lapadula, F. Iannone</i>	226
Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) is over-expressed in synovial OA and RA tissue and increases steadily with inflammatory stimuli: a potential new target for pain and anti-inflammatory therapies <i>R. Terenzi, I. Rosa, M. Manetti, F. Galluccio, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, M. Matucci Cerinic</i>	227
Treating experimental arthritis with the innate immune inhibitor IL-37 reduces joint and systemic inflammation <i>G. Cavalli, M. Koenders, C. Garlanda, A. Mantovani, L. Joosten, L. Dagna, C.A. Dinarello</i>	230
Interstitial lung disease is associated to infections of lower respiratory tract in immunocompromised rheumatoid arthritis patients <i>G. Cassone, M. Sebastiani, A. Manfredi, F. Campomori, A. Spinella, G. Sandri, F. Luppi, S. Cerri, C. Ferri</i>	231
Correspondence between quantitative chest CT and histological findings in patients affected by interstitial lung disease <i>A. Ariani, N. Rotolo, M. Castiglioni, E. Daffrè, A. Imperatori, C. Catellani, M. Aiello, A. Chetta, L. Dominioni</i>	232
Predicting vascular progression in Takayasu arteritis: a role for functional MRI? <i>E. Tombetti, E. Baldissera, M. Papa, S. Sartorelli, E. Tombolini, A. Salerno, G. Benedetti, G. Balconi, F. De Cobelli, M.G. Sabbadini, A.A. Manfredi</i>	233

Novel pathogenic mechanisms in rheumatoid arthritis: focus on synovial chemotaxis of t-lymphocytes <i>A. Alunno, O. Bistoni, M. Manetti, E. Bartoloni Bocci, V. Valentini, G.M.C. La Paglia, E. Valentini, A. Liso, R. Gerli</i>	234
---	-----

ARTRITE REUMATOIDE: ONE YEAR IN REVIEW

Clinica <i>M. Todoerti</i>	236
Laboratorio/Basic Research <i>B. Tolusso</i>	240
Comunicazioni L'applicazione dei criteri classificativi ACR/EULAR 2010 e una strategia terapeutica iniziale con più alte dosi di metotrexato sono associate a migliori outcomes clinici nell'artrite reumatoide con positività autoanticorpale ma non in quella sieronegativa <i>G. Crepaldi, S. Bugatti, F. Benaglio, G. Sakellariou, A. Manzo, C. Montecucco, R. Caporali</i>	244
Coesistenza di multiple specificità auto-anticorpali in corso di artrite reumatoide: ruolo degli anticorpi anti-proteina 16 indotta dall'interferone e degli anticorpi anti-alfa enolasi citrullinata <i>G.M.C. La Paglia, A. Alunno, O. Bistoni, V. Caneparo, M.C. Leone, M. De Andrea, E. Bartoloni Bocci, E. Marcucci, S. Landolfo, R. Gerli</i>	246
Influenza del polimorfismo dell'enhancer HS1,2A nell'artrite reumatoide attraverso l'attivazione di NF-KB nei linfociti B <i>G. Di Sante, B. Tolusso, A.L. Fedele, S. Canestri, L. Petricca, S. Alivernini, C. Di Mario, E. Gremese, G. Ferraccioli</i>	247
GRAVIDANZA NELLE MALATTIE REUMATICHE E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI Una gravidanza complicata dalla positività per anticorpi anti Ro/SS-A <i>A. Hoxha</i>	250
Il trattamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi: sempre e per sempre soltanto anticoagulanti? <i>L. Andreoli</i>	253

Comunicazioni

Studio multicentrico su efficacia e sicurezza delle tecniche di procreazione medicalmente assistita applicate in donne affette da malattie autoimmuni sistemiche
R. Reggi, H. Sebbar, L. Andreoli, A. HOXHA, A. Ruffatti, F. Ceccarelli, F. Conti, G. Valesini, V. Canti, P. Rovere, M. Larosa, A. Doria, V. Ramoni, R. Caporali, C. Montecucco, A. Lojaco, A. Tincani..... 261

Connettiviti indifferenziate diagnosticate in gravidanza. Analisi degli outcome materno e fetale.
M. Romano, V. Ramoni, B. Vitolo, V. Cocco, R. Caporali, C. Montecucco..... 263

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SRF (SWEDISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY)**Patient Registries in Rheumatology**

The Swedish Rheumatology Quality Register experience
D. Di Giuseppe..... 266

The Italian Rheumatology Registry of Biologic Drugs (GISEA)
F. Iannone..... 267

Challenges in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus

Prevention of vascular damage: still an unmet need?
E. Svenungsson..... 268

Patients needs and treatment goals in SLE
A. Doria..... 271

SABATO 26 NOVEMBRE 2016**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMIT (SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI) - INFEZIONI E DMARDs BIOLOGICI E NON**

Raccomandazioni SIR-SIMIT: infezioni genito-urinarie ed utilizzo di farmaci biologici e non
L. Quartuccio..... 276

Raccomandazioni SIR-SIMIT: infezioni cutanee ed utilizzo di farmaci biologici e non
M. Sebastiani, L. Meroni..... 278

Le infezioni erpetiche
A. Riva, F. Atzeni..... 281

MALATTIA REUMATICA O MALATTIA RARA? LA SFIDA DELLA DIAGNOSI

M.T. Mascia..... 284

R. Manna..... 287

CASI DIFFICILI

Fibrosi retroperitoneale e vasculite ANCA-associata: un'associazione casuale?
F. Muratore..... 296

Vasculite ANCA-associata in paziente con spondilodiscite settica: quando le apparenze ingannano
I. Prevete..... 297

Comunicazione

Sindrome demielinizzante espressione di lupus neuropsichiatrico: descrizione di un caso clinico
E. Chessa, I. Platè, M. Dessì, M. Piga, A. Cauli, A. Mathieu..... 300

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIDEMAST (SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE) - MANIFESTAZIONI CUTANEE E REUMATICHE: ASSOCIAZIONI MENO COMUNI

Sindromi sclerodermoidi
F. Rongioletti..... 302

Le Panniculiti
C.F. Tomasini..... 303

La vasculite orticarioide
C. Salvarani..... 313

POSTER

1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (1).....	317	11 • Lupus eritematoso sistemico, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (1).....	443
2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (2).....	331	12 • Lupus eritematoso sistemico, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (2).....	455
3 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (3).....	344	13 • Lupus eritematoso sistemico, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (3).....	466
4 • Artrite reumatoide (1).....	353	14 • Osteoartrosi e cristalli.....	475
5 • Artrite reumatoide (2).....	368	15 • Fibromialgia, Miscellanea.....	488
6 • Artrite reumatoide (3).....	384	16 • Vasculiti, Malattie autoinfiammatorie.....	498
7 • Artrite reumatoide (4).....	397	17 • Imaging.....	514
8 • Sclerosi sistemica (1).....	408	18 • Casi clinici (1).....	527
9 • Sclerosi sistemica (2).....	421	19 • Casi clinici (2).....	540
10 • Dermatomiosite, sclerodermia e sindrome di Sjögren.....	432	INDICE AUTORI	551

24 NOVEMBRE

VASCULITI

Moderatori: N. Pipitone (Reggio Emilia), F. Schiavon (Padova)

- Caso di vasculite ANCA associata con interessamento polmonare
Presenter: F. Muratore (Reggio Emilia)
Discussant: A. Cavazza (Reggio Emilia)

- Caso di Behçet a interessamento atipico
Presenter: M. Gilio (Potenza)
Discussant: P. Leccese (Potenza)

CASO DI VASCULITE ANCA ASSOCIATA CON INTERESSAMENTO POLMONARE

F. MURATORE

Reggio Emilia

Non pervenuto.

CASO DI BEHÇET A INTERESSAMENTO ATIPICO

M. GILIO

Potenza

Non pervenuto.

OSTEOARTROSI E ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

Moderatori: F. Iannone (Bari), G. Minisola (Roma)

- La DISH: peculiarità e posizione nosografica
G. Minisola (Roma)
- Artrosi della mano
R. Meliconi (Bologna)
- Artropatie cristalline diagnosi e follow-up
M.A. Cimmino (Genova)

COMUNICAZIONI

- Effetto “*in vitro*” della pressione ciclica idrostatica sull’espressione genica di alcuni microrna e dei relativi geni target su colture di condrociti normali e osteoartrosici
S. Cheleschi, A. De Palma, N.A. Pascarelli, A. Riva, S. Tenti, A. Fioravanti, M. Galeazzi (Siena)
- Associazione fra sinovite e livelli sierici di interleuchina 6 in una coorte di pazienti affetti da osteoartrosi primitiva del ginocchio
V.A. Pacucci, F. Ceccarelli, C. Perricone, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti (Roma)

LA DISH: PECULIARITÀ E POSIZIONE NOSOGRAFICA

G. MINISOLA

Ospedale "San Camillo", Roma

La DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis) è una malattia non infiammatoria dello scheletro di incerta eziologia e di controversa collocazione nosografica, caratterizzata da iperostosi di estensione ed entità variabili dello scheletro assiale e periferico. L'iperostosi interessa le entesi, i legamenti e le strutture fibro-cartilaginee articolari. Esistono due modelli animali della DISH, uno canino e uno murino (1, 2). La malattia è molto antica, essendo stata accertata la presenza in mummie reali egiziane della diciottesima dinastia (1543-1292 a.C.) (3). La DISH colpisce prevalentemente il sesso maschile in età adulta. La frequenza è variabile e negli anziani può arrivare fino a oltre il 30% (4). La percentuale sale se la ricerca viene condotta su casistiche di soggetti obesi, diabetici, dislipidemici e iperuricemici. L'associazione della malattia con l'obesità, con il diabete mellito di tipo 2, con la resistenza insulinica e con altre condizioni dismetaboliche è ben nota da tempo anche se non sono chiari i meccanismi patogenetici comuni né le modalità con cui l'ormone della crescita (GH) possa eventualmente influenzarla (5). A quest'ultimo riguardo è stata ipotizzata un'attività GH-correlata dell'insulin-like growth factor (IGF) e delle sue proteine di legame IGF-Binding-Protein-2/3. Controverso è il ruolo svolto da uno stato ipervitaminosico A. Recentemente sono stati segnalati bassi livelli di Dickkopf-1 circolanti ed è stata prospettata la possibilità di un link tra tale rilievo e la gravità del coinvolgimento spinale associato alla DISH (6). Non vi sono esami di laboratorio tipici della malattia e gli indici di flogosi sono solitamente negativi, a meno che non coesistano patologie di natura infiammatoria. È invece frequente il riscontro di anomalie biochimiche indicative di dismetabolismi, come iperglicemia, dislipidemia e iperuricemia. La diagnosi di DISH viene formulata a seguito di indagini radiografiche effettuate per sintomatologia dolorosa o impedimento funzionale di una delle sedi interessate; la diagnosi può peraltro essere occasionale a seguito di accertamenti radiografici

effettuati per altri motivi. Secondo l'attuale e data (1999) classificazione delle malattie reumatiche della Società Italiana di Reumatologia, la DISH è annoverata tra le dorsalgie non traumatiche da cause degenerative; si tratta di una collocazione meritevole di riconsiderazione perché non tiene conto delle numerose sedi che possono essere colpite e delle varie condizioni dismetaboliche coesistenti. I sinonimi della DISH sono molteplici e testimoniano della scarsa conoscenza della malattia e dei vari tentativi di definirla o etichettarla secondo criteri fenotipico-descrittivi, anatomico-metabolici o clinico-radiologici: Iperostosi Scheletrica Idiopatica Diffusa (denominazione della classificazione delle malattie reumatiche della Società Italiana di Reumatologia), Malattia di Forestier-Rotés-Querol, Spondilopatia Iperostosante, Polientesopatia Iperostosante Dismetabolica, Iperostosi Anchilosante Vertebrale Senile, Spondilopatia Iperostolica Dismetabolica, Malattia Iperostosante, Malattia Iperostolica. La principale caratteristica tradizionalmente associata alla DISH è la produzione iperostolica che, in corrispondenza della colonna, si realizza soprattutto e tipicamente in corrispondenza del tratto dorsale, più a destra che a sinistra. La minore espressione su quest'ultimo lato è stata attribuita alla pulsatilità dell'aorta che renderebbe più difficile la formazione della colata ossea. La produzione iperostosante è riscontrabile anche al di fuori della colonna in corrispondenza e prossimità dei punti di inserzione delle entesi e delle articolazioni extra-assiali. L'etiopatogenesi della malattia è molto controversa, essendo stati ipotizzati, oltre ai fattori dismetabolici, quelli eredo-costituzionali, lo stato ormonale e il microtraumatismo cronico. Anche il punto di partenza delle lesioni elementari è dibattuto: oltre all'ipotesi anatomico-patogenetica entesocentrica, figurano anche quelle discocentrica, legamentocentrica, osteocentrica e fibrocartilagineocentrica. L'ipotesi fisiopatologica più accreditata prevede che in condizioni predisponenti,

almeno in corrispondenza della colonna, a un'iniziale alterazione multifattoriale del disco faccia seguito una eccessiva risposta esofitaria e un anormale processo ossificante dei legamenti e delle entesi, che realizza la caratteristica colata ossea (7). La sintomatologia clinica è variabile da forme asintomatiche o paucisintomatiche a forme più gravi in cui, oltre al dolore, sono presenti segni e sintomi indicativi di coinvolgimento di altri organi o apparati. La sintomatologia dolorosa è di entità e durata variabili e solo negli stadi più avanzati si associa ad anomalie posturali, a rigidità e a limitazione funzionale delle sedi interessate. Non rara è la disfagia in rapporto a iperostosi del prospetto anteriore dei corpi vertebrali cervicali (8).

Nelle fasi iniziali, i radiogrammi della colonna dorsale permettono di evidenziare neoformazioni ossee, dette "pseudosindesmofiti" a partenza dagli spigoli vertebrali con orientamento più verticale rispetto a quello degli osteofiti. I "pseudosindesmofiti" determinano quadri radiografici, talvolta particolarmente grossolani, descritti come "a grondaia", "similspindilitici", a "colata ossea", a "fiamma di candela", a "gutta cadens" e a "becco di pappagallo". L'interessamento dell'articolazione atlanto-epistrofea dà luogo a un aspetto caratteristico, definito "coronato", del dente dell'epistrofeo, simile a quello riscontrabile nella condrocalcosi. Quando sono coinvolte anche le apofisi spinose può realizzarsi il quadro clinico-radiologico della malattia di Baadstrup.

Possibile è l'interessamento delle ossa del cranio che produce una iperostosi frontale interna (o endocraniosi iperostotica), più frequente nel sesso femminile (9). Il coinvolgimento extra-assiale con calcificazione di entesi e legamenti nelle loro sedi d'inserzione è frequente e realizza quadri radiografici caratteristici: nel bacino ossificazioni "a barba" sulla branca ischio-pubica e sulla tuberosità ischiatica, nel ginocchio la rotula "merlata" o "dentellata" e nel piede il tarso "irsuto" e gli "speroni" calcaneari. Le lesioni calcificanti interessano spesso anche spalle, gomiti, e mani (10).

Altri sintomi e complicanze della DISH, specie quando è interessata la colonna cervicale sono, oltre la già citata disfagia, anche l'odinofagia, la roncopatia, la disfonia e la difficoltà respiratoria (11). La possibilità di processi broncopneumonici da aspirazione deve essere tenuta presente. Le complicanze neurologiche possono essere di tipo radicolare, da intrappolamento e da compressione midollare; in quest'ultimo caso il trattamento chirurgico deve essere tempestivo.

La diagnosi differenziale va posta più spesso nei confronti delle Spondiloartriti Sieronegative, in particolare verso la Spondilite Anchilosante, e dell'Osteoartrosi, con le quali può coesistere.

Nei casi in cui le anomalie posturali indotte da un eccesso di formazione ossea sono rilevanti, la diagnosi differenziale rispetto alla Spondilite Anchilosante può risultare difficile. Tuttavia la DISH si differenzia per mancanza o scarsa rilevanza di segni bioumorali di flogosi, minore intensità della sintomatologia dolorosa, età di esordio e diagnosi più tardive, mancata fusione delle articolazioni sacroiliache, minore impegno funzionale e mancata associazione con l'antigene HLA-B27 (12).

Poiché la DISH colpisce generalmente soggetti non più giovani, non è infrequente doverla distinguere dall'Osteoartrosi; da questa si differenzia per la maggiore ipertrofia delle neoformazioni ossee nelle diverse sedi scheletriche, per il frequente interessamento del tratto dorsale e per il differente organo bersaglio che, nell'Osteoartrosi, è rappresentato dalla cartilagine (13).

In rapporto alla natura e alla tendenza osteoformative della malattia, i pazienti con DISH hanno una particolare propensione a sviluppare calcificazioni eterotopiche in risposta a stimoli o traumi localizzati, come accade in occasione di interventi ortopedici di protesizzazione articolare.

Come avviene nelle Spondiloartriti Sieronegative con interessamento della colonna, anche in corso di DISH possono verificarsi fratture vertebrali severe che, quando sono a carico del segmento cervicale, possono causare gravi complicanze neurologiche (14).

La terapia farmacologica della DISH si effettua al bisogno con i FANS e gli analgesici. Per alcuni FANS è stata prospettata un'attività inibente la neoformazione ossea. Utile è la terapia fisica a scopo antalgico e riabilitativo. L'individuazione di patologie dismetaboliche impone specifici trattamenti. La terapia chirurgica è da prendere in considerazione in casi selezionati e in rapporto a specifiche complicanze.

In ragione delle peculiarità anatomo-radiologiche e delle caratteristiche clinico-laboratoristiche, per la DISH devono essere previsti autonomia nosografica e criteri diagnostico-classificativi condivisi che superino quelli ai quali si fa classicamente riferimento.

Tutti i criteri classificativi proposti (che, in assenza di criteri diagnostici, vengono impiegati anche per diagnosticare la DISH) prevedono la presenza di connessioni "a ponte" tra due o più corpi vertebrali. Una loro modifica validata è opportuna e

necessaria al fine di avere indicazioni epidemiologiche più precise e di identificare tempestivamente e correttamente la malattia. Un recente tentativo in tal senso non ha avuto gli effetti sperati (15).

La ricerca di marcatori genetici e una migliore conoscenza delle cause, dei meccanismi patogenetici, ivi compresi quelli molecolari, delle associazioni morbose e dell'aggregazione familiare permetteranno di controllare meglio, ed eventualmente di prevenire, una condizione sistemica potenzialmente molto invalidante.

CASO CLINICO

A.D., operaio, 63 aa, seguito da alcuni mesi presso altra struttura non reumatologica per cervicgia e per senso di "fastidio" nella regione del collo alla deglutizione del cibo, veniva riconsiderato in occasione di una consulenza reumatologica richiesta a seguito di accentuazione e persistenza del dolore cervicale e di disfagia alta ingravescente di recente insorgenza.

Al momento dell'osservazione la mobilitazione attiva e passiva della colonna cervicale accentuava il dolore spontaneo ed era notevolmente limitata. Si rilevavano, inoltre, i segni di un'artropatia di tipo degenerativo localizzata alle interfalangee prossimali e distali delle mani. Scrosci grossolani alla mobilitazione delle spalle e delle ginocchia. Nella norma l'esame neurologico.

Per meglio definire la disfagia veniva eseguito uno studio morfologico e funzionale dell'esofago che non evidenziava ostruzioni del lume né alterazioni della motilità. Nel corso di una consulenza ORL veniva rilevata una tumefazione della parete posteriore dell'emifaringe di sinistra, protrudente anteriormente, con restringimento dello spazio faringo-tonsillare e senza alterazioni della mucosa. La radiografia del rachide evidenziava una condizione iperostotica diffusa particolarmente evidente nel segmento cervicale.

Uno studio RMN del tratto cervicale e dello spazio retrofaringeo mostrava una riduzione del lume dell'epifaringe di sinistra conseguente a "vistosa" artropatia ipertrofica esostotica della faccetta articolare di sinistra atlanto-epistrofea, senza tumefazione dei tessuti molli circostanti né lesioni erosive osteo-articolari. L'iperostosi si estrinsecava soprattutto anteriormente e occupava lo spazio retrofaringeo, determinando restringimento del lume e, posteriormente, una parziale riduzione del canale neurale senza fenomeni compressivi midollari.

Sulla base dei dati anamnestici e di quelli strumentali veniva posta diagnosi di DISH complicata da disfagia alta.

BIBLIOGRAFIA

1. Kranenburg HJ, Hazewinkel HA, Meij BP. Naturally occurring spinal hyperostosis in dogs as a model for human spinal disorders. *ILAR J.* 2014; 55: 150-63.
2. Ii H, Warraich S, Tenn N, Quinonez D, et al. Disruption of biomineralization pathways in spinal tissues of a mouse model of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Bone.* 2016; 90: 37-49.
3. Saleem SN, Hawass Z. Ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in royal Egyptian mummies of 18th-20th Dynasties? CT and archaeology studies. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3311-6.
4. Colina M, Govoni M, De Leonardis F, Trotta F. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (D.I.S.H.). *Reumatismo.* 2006; 58: 104-11.
5. Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 527-33.
6. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 71-4.
7. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 741-50.
8. Zhang C, Ruan D, He Q, Wen T, Yang P. Progressive dysphagia and neck pain due to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine: a case report and literature review. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 553-7.
9. Ciocci A, Buratti L, Maurelli G. L'hyperostose vertébrale et l'hyperostose frontale interne. *Rev Rhum.* 1985; 52: 35-43.
10. Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Extraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52: 326-30.
11. Terzi R. Extraskelatal symptoms and comorbidities of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 2381-4.
12. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Mader R, Khan MA. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11: 321-8.
13. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, et al. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33: 221-9.
14. Mazières B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): what's new? *Joint Bone Spine.* 2013; 80: 466-70.
15. Mader R, Buskila D, Verlaan JJ, et al. Developing new classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: back to square one. *Rheumatology* 2013; 52: 326-30.

ARTROSI DELLA MANO

R. MELICONI, O. ADDIMANDA

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, SSD Medicina e Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

L'Osteoartrite (OA) della mano costituisce una delle forme più frequenti di OA (1, 2). I lavori sono sorprendentemente concordi nel riportare una prevalenza, nella popolazione con età superiore ai 65 anni di circa il 15% (3). Tale prevalenza è riferita soprattutto al sesso femminile (1). Sempre in una popolazione di età superiore ai 60 anni, la incidenza è stata valutata intorno a 5/1000 casi anno (4). Questi dati si riferiscono alla OA della mano sintomatica e quindi valori più elevati sono prevedibili se prendiamo in considerazione la forma radiografica. Nonostante questo peso epidemiologico, la OA della mano è stata, fino a circa 7-8 anni fa, una malattia orfana, che non riceveva la necessaria attenzione sia per quanto riguarda la ricerca dei meccanismi/cause sia soprattutto per quanto riguarda l'aspetto terapeutico e quindi l'organizzazione di trial per i vari tipi del trattamento. Dal punto di vista clinico e radiografico si distinguono almeno 3 sottogruppi di OA mano: la forma nodale con presenza di noduli di Heberden (interfalangee distali IFD) e/o i noduli di Bouchard (interfalangee prossimali IFP), la forma erosiva in cui sono presenti le cosiddette "erosioni centrali" nelle IF e che spesso presenta spiccata infiammazione clinicamente rilevabile alle IF ed infine la forma che si localizza alla articolazione trapezio-metacarpale (rizoartrosi del pollice) a volte con associata OA tra trapezio e scafoide (1).

SINTOMI

I sintomi principali sono comuni a tutte le forme di OA: dolore e limitazione funzionale, che si manifesta con calo della forza di presa e della forza di opposizione pollice indice. Il dolore può essere episodico oppure persistente e più severo soprattutto nella forma infiammatorio-erosiva e nella rizoartrosi del pollice (1).

PATOGENESI

Vi sono vari fattori di rischio per la comparsa della OA mano: età, sesso femminile, obesità, particolari attività lavorative: è interessante notare che le attività manuali probabilmente influenzano non tanto l'incidenza della OA ma la localizzazione nelle diverse articolazioni della mano (1, 2, 4, 5). È stato infatti dimostrato che a parità di prevalenza dell'OA nelle insegnanti prevale la forma nodale cioè delle interfalangee mentre nelle dentiste quella trapezio-metacarpale in associazione ad una più elevata attività di grip pinching in queste ultime. I dati riguardanti il ruolo dell'obesità non sono concordi e comunque obesità e sovrappeso hanno un ruolo meno sicuro che non nella OA di ginocchio o anca (4, 6).

Dato che l'aumento del tessuto adiposo non può esplicare nell'OA della mano a differenza di quella del ginocchio, un chiaro stimolo biomeccanico, si è recentemente rivolta l'attenzione al ruolo delle molecole prodotte dal tessuto adiposo ed in particolare le adipochine e citochine nella patogenesi del danno osteocondrale delle interfalangee (2, 7).

Il ruolo dell'infiammazione sinoviale ha ricevuto rinnovato interesse poiché l'infiammazione è presente clinicamente (tumefazione, rossore, dolore alla palpazione) nelle articolazioni di molti pazienti con la forma erosivo-infiammatoria (1, 8, 9). Data la difficoltà a studiare localmente l'infiammazione (difficoltà a ottenere tessuto sinoviale o osteocondrale) l'infiammazione delle articolazioni della mano viene studiata essenzialmente mediante ecografia e biomarcatori sierici/plasmatici (8-10). Segni ecografici di infiammazione (gray scale synovitis, Power Doppler signal) sono stati riscontrati anche in molti pazienti con forma clinicamente nodale. Biomarcatori di infiammazione sono stati evidenziati nel siero di pazienti con OA della mano e soprattutto

nella forma erosivo-infiammatoria: Proteina C reattiva (sembra che la sua elevazione sia però associata al BMI), VCAM-1, Visfatina, Alarmine (S100A8/A9) (8-10).

IMAGING

Attualmente la *radiografia tradizionale (RC)* è la modalità di imaging più economica, disponibile e comune per la valutazione delle alterazioni strutturali nella OA della mano. Anche se bisogna notare che tuttora non vi è un gold standard per la definizione e classificazione della OA radiografica della mano (1, 11). La RC rileva le alterazioni ossee quali osteofiti, erosioni, cisti e sclerosi e la riduzione della rima articolare quale misura indiretta della perdita di cartilagine. È proprio sulla base della presenza di erosioni (centrali) ossee evidenziate alla RC che viene effettuata la diagnosi della forma erosiva della OA (1). Vi sono vari scoring systems per poter valutare il danno strutturale; il più utilizzato è certamente quello di Kellgren & Lawrence che pone molta enfasi sulla presenza degli osteofiti e che quindi può non essere in grado di identificare le forme più precoci (12). Il sistema di Altman prende in considerazione tutte le alterazioni ossee in aggiunta alla riduzione della rima articolare. Sempre più utilizzato è il sistema ideato dall'OARSI che prevede un punteggio 0-3 da assegnare alle 2 alterazioni più significative dell'OA: riduzione della rima articolare e osteofiti (13). Infine Verbruggen e coll hanno ideato un punteggio dinamico che divide l'OA della mano in 4 fasi (14) ed è centrato soprattutto sulla identificazione ed evoluzione della forma erosiva. Per quanto attiene al rapporto tra danno radiografico e sintomatologia bisogna ricordare che: è dimostrato da più studi che la forma erosivo-infiammatoria è associata a più dolore e disabilità, ma d'altra parte, gli studi longitudinali non sono riusciti a dimostrare alcuna associazione tra la progressione radiografica ed il peggioramento clinico (15). La *ultrasonografia (US)* è stata di recente sempre più studiata nell'OA della mano, dato il suo successo e impiego clinico nelle forme di artrite infiammatoria. La US ha il vantaggio di poter valutare la sinovia ed i tendini e di poter individuare più precocemente le erosioni ossee. Inoltre il suo uso ambulatoriale è molto più agevole, mentre il suo limite è la dipendenza dall'operatore (16-18). La maggior parte degli studi US della OA della mano concordano sulla elevata frequenza di aspetti infiammatori soprat-

tutto nei pazienti con la forma erosivo infiammatoria. Inoltre le manifestazioni infiammatorie e soprattutto il Power Doppler signal non solo sono associati alla presenza di erosioni ossee o comunque a maggior danno strutturale, ma anche allo sviluppo futuro di tali alterazioni (19, 20). Finora è stato proposto uno scoring system basato sulla sinovite e gli osteofiti. Sono presenti però anche dati preliminari sulla misurazione dello spessore della cartilagine (21). A tutt'oggi però l'uso dell'indagine US è limitato a scopi di ricerca o alla valutazione dei pazienti partecipanti a trials terapeutici. L'uso della *Risonanza magnetica (RM)* è diventato sempre più frequente negli studi sull'OA della mano data la sua possibilità di valutare tutti i tessuti dell'articolazione (22). Inoltre solo grazie alla RM siamo stati in grado di evidenziare una patologia ossea comune a molte patologie reumatiche: l'edema osseo o bone marrow lesion. Infatti si è dimostrato che sinovite, erosioni ossee e BML sono di comune ritrovamento nei pazienti con OA della mano anche in quelli con la forma non erosiva. Inoltre si è potuto confermare che anche nella mano la sintomatologia è associata alla sinovite e all'edema osseo, ma non agli altri tipi di alterazioni della articolazione, come era stato già dimostrato per l'OA del ginocchio (23, 24). Anche per la RM è stato proposto uno scoring system con accluso atlante. Questo score include: osteofiti, riduzione della rima articolare, erosioni, cisti, malallineamento, sinovite, tenosinovite del flessore, BML, e la patologia dei legamenti collaterali quali l'assenza o discontinuità e la presenza di BML nelle zone di inserzione (23, 24). Vale anche per la RM quanto detto per l'US e cioè che è attualmente utilizzata solo per ricerca e nella valutazione degli effetti di terapie sperimentali.

TERAPIA

La terapia è diretta alla riduzione dei sintomi e soprattutto del dolore: non sono disponibili DMOAD (disease modifying osteoarthritis drug). Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici sono stati valutati e sono tuttora utilizzati vari approcci: educazione del paziente, kinesiterapia (esercizi), applicazione di calore, uso di tutori e loro combinazioni. I RCT (randomized clinical trial) e le revisioni sistematiche non hanno ancora mostrato indiscutibile efficacia terapeutica per molti di questi interventi. Si è dimostrato clinicamente efficace l'*uso di tutori*

per la rizoartrosi del pollice e forse per l'OA delle interfalangee distali (IFD): per queste ultime i dati sono ancora insufficienti. Basata sull'opinione di esperti è anche la raccomandazione EULAR dell'uso di terapie termali con applicazione di calore (25-27). Per quanto riguarda la terapia farmacologica antidolorifica, sono variamente efficaci e possono essere utilizzati Paracetamolo, FANS topici e FANS /COXIB per via orale. RCT e revisioni hanno mostrato l'efficacia dei FANS/COXIB, ma rimane la necessità alla prudenza nell'uso di questi farmaci sia per quanto riguarda il loro uso prolungato sia per il loro impiego in pazienti anziani e con comorbidità. Non vi sono dimostrazioni dell'efficacia dell'uso sistemico dei corticosteroidi, né del loro uso intraarticolare, in particolare nella rizoartrosi di pollice. Dato il carattere infiammatorio ed erosivo di una sottopopolazione di pazienti con OA della mano, sono stati valutati anche alcuni *farmaci biotecnologici* (adalimuma, infliximab, etanercept, anakinra). Gli studi effettuati sono ancora scarsi e generalmente su piccoli numeri di pazienti con risultati incoraggianti soprattutto per adalimumab e etanercept ma non definitivi: i risultati migliori sono stati visti nei pazienti con la forma infiammatoria. Vi sono due *DMARDS* utilizzati ampiamente nelle artriti infiammatorie che vengono spesso anche utilizzati in maniera "off-label" nelle forme infiammatorie erosive: idrossiclorochina (HCQ) e metotrexate (MTX). Vi sono alcuni RCT con HCQ con risultati contrastanti, mentre sono presenti solo case reports e un solo studio in aperto per il MTX. Quindi al momento vi è insufficiente evidenza per raccomandare l'uso di questi DMARD: restiamo in attesa di 2 RCT in corso/terminati che riguardano il trattamento con HcQ e con MTX (26-27). Anche iniezioni intraarticolari di *Acido Jaluronico* (AJ) sono spesso utilizzate dai clinici per tentare di alleviare il dolore soprattutto nella articolazione trapezio metacarpale. Di nuovo i dati di studi in aperto e di RCT sono contrastanti ed in particolare sono stati notati frequenti effetti collaterali particolarmente legati alla infiltrazione senza guida ecografica o fluoroscopia. Non vi sono quindi evidenze conclusive sull'efficacia di tale trattamento. Il *Condroitin solfato* è stato studiato in RCT e si può concludere che tale molecola potrebbe essere efficace nel controllo della sintomatologia e nella riduzione della progressione radiografica. Ad oggi gli studi sono ancora insufficienti per poter raccomandare questa molecola in terapia

(26, 27). I *farmaci antiassorbitivi* (bisfosfonati e Ranelato di stronzio) si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'OA di ginocchio. Non vi sono dati sull'OA della mano: è in corso un RCT che utilizza Ac clodronico (28).

BIBLIOGRAFIA

1. Kloppenburg M, Kwok W-Y. Hand osteoarthritis - a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 8: 22.
2. Gabay O, Gabay C. Hand osteoarthritis: new insights. *Joint Bone Spine*. 2013; 80: 130.
3. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, Felson DT. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1581.
4. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis. A population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1869.
5. Leung GJ, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the hand I: aetiology and pathogenesis, risk factors, investigation and diagnosis. *J Pharm Pharmacol*. 2014; 66: 339.
6. Magnusson K, Østerås N, Haugen IK, Mowinckel P, Nordsetten L, Natvig B, Hagen KB. No strong relationship between body mass index and clinical hand osteoarthritis - results from a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43: 409.
7. Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One*. 2012; 7: e47860.
8. Mancarella L, Addimanda O, Pelotti P, Pignotti E, Pulsatelli L, Meliconi R. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23: 1925.
9. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnders M, Stijnen T, Kloppenburg M. Association of inflammation with development of erosions in patients with hand osteoarthritis: a prospective ultrasonography study. *Arthritis Rheumatology*. 2016; 68: 392.
10. Vogl T, Eisenblätter M, Völler T, Zenker S, Hermann S, van Lent P, Faust A, Geyer C, Petersen B, Roebrock K, Schäfers M, Bremer C, Roth J. Alarmin S100A8/S100A9 as a biomarker for molecular imaging of local inflammatory activity. *Nat Commun*. 2014; 5: 4593.
11. Haugen IK, Bøysen P. Imaging modalities in hand osteoarthritis - status and perspectives of conventional radiography, magnetic resonance imaging, and ultrasonography. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: 248.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16: 494.
13. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic

- features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15 (Suppl. A): A1-56.
14. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Morbid anatomy of 'erosive osteoarthritis' of the interphalangeal finger joints: an optimized scoring system to monitor disease progression in affected joints *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 862.
 15. Kortekaas MC, Kwok W-Y, Reijnierse M, Kloppenburg M. Inflammatory ultrasound features show independent associations with progression of structural damage after over 2 years of follow-up in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1720.
 16. Wenham CY, Grainger AJ, Conaghan PG. The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 1692.
 17. Haugen IK, Hammer HB. Role of modern imaging techniques in hand osteoarthritis research and clinical practice. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16: 399.
 18. Guermazi A1, Hayashi D, Eckstein F, et al. Imaging of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39: 67.
 19. Haugen IK, Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24: 647.
 20. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnierse M, et al. Brief Report: Association of Inflammation With Development of Erosions in Patients With Hand Osteoarthritis: A Prospective Ultrasonography Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 392.
 21. Hammer HB, Iagnocco A, Mathiessen A, et al. Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 402.
 22. Wenham CY, Grainger AJ, Conaghan PG. The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 1692.
 23. Ida K Haugen, Siri Lillegraven, Barbara Slatkowsky-Christensen, Espen A Haavardsholm, Sølve Sesseng, Tore K Kvien, Désirée van der Heijde, Pernille Bøyesen. Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1033.
 24. Jans L, De Coninck T, Wittoek R, Lambrecht V, Huysse W, Verbruggen G, Verstraete K. 3 T DCE-MRI assessment of synovitis of the interphalangeal joints in patients with erosive osteoarthritis for treatment response monitoring. *Skeletal Radiol*. 2013; 42: 255.
 25. Hochberg M, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan M, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64: 465.
 26. W Zhang, M Doherty, B F Leeb, L Alekseeva, N K Arden, J W Bijlsma, F Dinc, er, K Dziedzic, H J Häuselmann, G Herrero-Beaumont, P Kaklamanis, S Lohmander, E Maheu, E Martin-Mola, K Pavelka, L Punzi, S Reiter, J Sautner, J Smolen, G Verbruggen, I Zimmermann-Górska. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 377.
 27. Kloppenburg M. Hand osteoarthritis - nonpharmacological and pharmacological treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 242-251.
 28. Saviola G, Abdi-Ali L, Campostrini L, Sacco S, Baiardi P, Manfredi M, Mannoni A, Benucci M. Clodronate and hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis: a 24month open randomized pilot study. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 256.

ARTROPATIE CRISTALLINE: DIAGNOSI E FOLLOW-UP

M.A. CIMMINO

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

UPDATE SULLE ARTRITI MICROCRISTALLINE

Le artriti microcristalline, in particolare quelle da cristalli di urato e pirofosfato di calcio, sono le più frequenti forme di artrite nella popolazione generale. Nell'ultimo decennio, i progressi nella conoscenza e nel trattamento di queste malattie sono stati impressionanti, in buona parte grazie anche a ricerche effettuate in Italia.

Nel nostro paese, la prevalenza della gotta è dello 0,9% e quella dell'iperuricemia dell'11,9%. I dati epidemiologici sulla malattia da pirofosfato di calcio (CPPD) sono scarsi, soprattutto per la sua variabilità clinica, che include forme associate ad altre malattie (artrosi, emocromatosi, ipertiroidismo) o asintomatiche. L'impatto delle artriti microcristalline sulla disabilità è importante ed è stato dimostrato nella coorte Italiana di pazienti con gotta dello studio KING patrocinato dalla SIR.

Criteri classificativi per la gotta sono stati recentemente pubblicati come risultato finale dello studio SUGAR (Study for Updated Gout Classification Criteria) che ha arruolato 509 pazienti con gotta e 474 controlli affetti da malattie che potevano entrare in diagnosi differenziale con essa. In tutti i pazienti erano disponibili i risultati della ricerca dei cristalli nel liquido sinoviale.

La diagnosi di gotta è provata se, in un paziente con artrite/borsite, cristalli di urato monosodico sono individuati in un aspirato di liquido sinoviale o di un tofo.

Il pattern clinico, il laboratorio (iperuricemia) e l'imaging (Rx, ecografia o TC) sono gli ulteriori elementi classificativi che conferiscono ai criteri una sensibilità del 92% ed una specificità dell'89%. Altri risultati dello studio SUGAR sono stati pubblicati ed includono il confronto tra i criteri classificativi precedenti, l'utilità dell'ecogra-

fia nella diagnosi, la definizione di malattia per gli studi epidemiologici, la definizione di remissione, e la valutazione della sicurezza dell'artrocentesi eseguita a scopo diagnostico.

Un nuovo indice di attività per la gotta (Gout Activity Score, GAS) è stato ideato e validato e potrà essere utile per studi clinici e trial farmacologici. Le variabili in esso contenute sono il numero di attacchi acuti nell'ultimo anno, l'uricemia, la VAS del dolore, quella dell'attività generale di malattia, la conta delle articolazioni dolorabili e tumefatte, ed il volume dei tofi. È in corso attualmente una ricerca promossa dalla SIR (Studio ATTACK) per la creazione di una nuova coorte di pazienti con artriti microcristalline seguiti nel tempo in cui verranno testati sia i criteri classificativi che quelli di attività.

Il trattamento della gotta è ben codificato e, se non vi sono dubbi sulla sua utilità nei soggetti che hanno artrite ricorrente, molto si discute sulla possibilità di trattare anche pazienti iperuricemici con comorbidità cardiovascolari e renali, o con deposizione di cristalli nei tessuti. Il rapporto rischio/beneficio di quest'approccio non è stato sufficientemente studiato.

L'efficacia dell'ecografia articolare nel supporto alla diagnosi di CPPD è stata valutata a confronto di quella dell'analisi del liquido sinoviale avendo come riferimento la ricerca di cristalli su sezioni istologiche dei menischi e cartilagine articolare di ginocchio. L'ecografia è risultata paragonabile all'esame del liquido sinoviale in termini di sensibilità e specificità.

Nella CPPD non esiste un trattamento in grado di diminuire la concentrazione intraarticolare dei cristalli. Colchicina, glucocorticoidi a basso dosaggio, idrossichlorochina e radiosinovietomia sono suggeriti come trattamento per le forme croniche o per quelle acute ricorrenti.

EFFETTO “*IN VITRO*” DELLA PRESSIONE CICLICA IDROSTATICA SULL’ESPRESSIONE GENICA DI ALCUNI MICRORNA E DEI RELATIVI GENI TARGET SU COLTURE DI CONDROCITI NORMALI E OSTEOARTROSICI

S. CHELESCHI¹, A. DE PALMA¹, N.A. PASCARELLI¹, A. RIVA², S. TENTI¹, A. FIORAVANTI¹, M. GALEAZZI¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Siena;

²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità Traumatologia e Ortopedia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. L’osteoartrosi (OA) è una malattia articolare cronico-degenerativa caratterizzata dalla distruzione della cartilagine articolare. Diversi fattori, come il carico meccanico, svolgono un ruolo nella patogenesi dell’OA. Studi recenti hanno dimostrato differenti livelli di espressione di alcuni microRNA (miRNA) nei condrociti OA rispetto ai normali, sottolineando il loro coinvolgimento nella patologia. Lo scopo del lavoro consisteva nell’analizzare il possibile effetto in vitro di una pressione idrostatica (PI) ciclica di bassa intensità sull’espressione dei miR-27a, miR-27b, miR-140, miR-146a e miR-146b, e dei geni target MMP-9, MMP-13, ADAMTS-5 e IGFBP-5 su condrociti umani normali e OA.

Materiali e Metodi. La cartilagine articolare normale è stata ottenuta da teste di femore di soggetti sottoposti ad intervento per frattura, quella OA da pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi. I condrociti, isolati mediante digestione enzimatica, sono stati piastrati in apposite capsule Petri ed esposti a PI ciclica in forma di onde sinusoidali (1-5MPa) con frequenza di 0,25Hz per 3 ore, con un sistema da noi ideato. Cellule non esposte a PI venivano utilizzate come controlli. Dopo pressurizzazione alcune piastre sono state processate immediatamente (t0), o dopo un periodo in incubatore di 12, 24 e 48 ore. Quindi è stato estratto l’RNA totale e tramite RT-qPCR valutata l’espressione dei miRNA e dei relativi geni target.

Risultati. La PI determinava un incremento statisticamente significativo dell’espressione del miR-27a ($p < 0,01$) nei campioni OA, in tutti gli intervalli di tempo analizzati; l’incremento del

miR-27b ($p < 0,01$) e del miR-146b ($p < 0,05$) risultava significativo soltanto nei condrociti OA esaminati al t0. L’espressione del miR-146a aumentava con maggiore significatività al t0 ($p < 0,001$), rispetto a quella riscontrata dopo 12, 24 e 48 ore ($p < 0,05$), nelle cellule OA. I livelli del miR-140 in tali cellule, invece, erano incrementati dalla PI principalmente dopo 12 ore ($p < 0,001$), piuttosto che al t0 o dopo 24 ore ($p < 0,05$), mentre non mostravano variazioni significative dopo 48 ore. Nei condrociti OA si osservava, inoltre, una riduzione dell’espressione della MMP-13 ($p < 0,001$) a tutti i tempi considerati dopo PI, della MMP-9 e dell’ADAMTS-5 ($p < 0,01$), particolarmente dopo 48 ore ($p < 0,001$). Si evidenziava una modificazione dell’espressione dell’IGFBP-5 ($p < 0,05$) solo dopo 48 ore dalla PI. Nei condrociti normali non abbiamo riscontrato variazioni significative dei livelli dei miRNA e dei geni target dopo pressurizzazione a nessuno dei tempi esaminati.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che una PI, simile a quella presente in condizioni fisiologiche nell’articolazione umana, è in grado di determinare l’aumento dell’espressione di alcuni miRNA, normalmente down-regolati nelle cellule OA, ed una progressiva riduzione delle principali proteasi coinvolte nella distruzione della cartilagine in corso di OA. Tali dati suggeriscono che un carico fisiologico ovvero un esercizio fisico moderato e corretto possa rappresentare una scelta terapeutica in grado di limitare il danno articolare tipico della patologia.

Keywords: *Culture di condrociti, pressione idrostatica ciclica, microRNA.*

ASSOCIAZIONE FRA SINOVITE E LIVELLI SIERICI DI INTERLEUCHINA 6 IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOARTROSI PRIMITIVA DEL GINOCCHIO

V.A. PACUCCI, F. CECCARELLI, C. PERRICONE, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

Università La Sapienza di Roma - Policlinico Umberto I, Roma

Scopo del lavoro. L'osteoartrosi (OA) è un'artropatia caratterizzata da degradazione della cartilagine articolare, formazione di osteofiti e sclerosi dell'osso subcondrale. Un numero crescente di evidenze suggerisce come l'OA sia caratterizzata da uno stato infiammatorio, che si esplica a livello articolare con un alterato equilibrio fra citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie. In particolare, sono stati evidenziati livelli sierici significativamente più elevati di interleuchina 6 (IL-6) nei soggetti affetti da OA del ginocchio rispetto ai controlli sani, con una correlazione significativa con la severità radiografica. Alla luce di queste premesse, scopo del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale correlazione fra i livelli sierici di IL-6 e lo stato infiammatorio articolare, valutato mediante ultrasonografia, in una coorte di soggetti affetti da OA primitiva del ginocchio.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti affetti da OA primitiva del ginocchio in accordo con i criteri dell'American College of Rheumatology giunti consecutivamente alla nostra osservazione. Sono stati esclusi tutti i soggetti affetti da artropatie infiammatorie o sottoposti ad intervento per artroprotesi del ginocchio. Il dolore è stato valutato mediante scalo analogico visiva (VAS, 0-100). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ultrasonografica dei ginocchi bilateralmente, allo scopo di identificare la presenza di alterazioni infiammatorie (versamento articolare,

ipertrofia sinoviale, segnale power Doppler). Ad ogni alterazione è stato applicato uno score semi-quantitativo (0-3) e dalla somma è stato ottenuto uno score totale (0-18), indicativo dello stato infiammatorio a livello della sede articolare esaminata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico per la determinazione dei livelli sierici di IL-6 tramite Bio-Plex Multiplex System.

Risultati. Abbiamo arruolato 47 pazienti (M/F 16/31, età media \pm DS 63.8 \pm 7.8). La valutazione ultrasonografica ha mostrato uno score medio \pm DS pari a 4.4 \pm 2.7. La VAS dolore media \pm DS è risultata di 53.8 \pm 16.6. Una correlazione statisticamente significativa è stata evidenziata fra lo score ecografico e i livelli sierici di IL-6 (R=0.4, P=0.0006). In particolare, suddividendo i soggetti in base al sesso, tale correlazione si manteneva significativa solo nei soggetti di sesso femminile (R=0.4, P=0.01). Non si evidenziavano correlazioni significative fra score ecografico e VAS del dolore.

Conclusioni. Nel presente studio abbiamo identificato una correlazione fra lo stato infiammatorio articolare, valutato mediante ultrasonografia, e i livelli sierici di IL-6 in una coorte di pazienti con OA primitiva del ginocchio, in particolare nei soggetti di sesso femminile. Tale dato conferma il possibile ruolo patogenetico di questa citochina pro-infiammatoria.

Keywords: *Gonartrosi, IL-6, sinovite.*

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SPR (SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA)

Moderatori: J.E. Fonseca (Lisbon - Portugal), I. Olivieri (Potenza)

How to measure disease activity in spondyloarthritis?

- Axial spondyloarthritis
F.M. Pimentel dos Santos (Lisbon - Portugal)
- Psoriatic arthritis
P. Leccese (Potenza)

The use of biosimilar drugs in rheumatic diseases

- The Portuguese position
J.E. Fonseca (Lisbon - Portugal)
- The Italian position
M. Benucci (Firenze)

AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

F.M. PIMENTEL DOS SANTOS

Professor of Rheumatology, NOVA Medical School, NOVA University of Lisbon

An early and correct diagnosis of axial spondyloarthritis (axSpA) and the treat-to-target concept, are currently key aspects in disease management. The aim is remission implying a tight control of disease activity.

Over the last decade, significant progresses have been achieved in the development and validation of new tools for the evaluation of disease activity in axSpA. However, this evaluation is complex and multifactorial. A brief review on the principal tools, their advantages/disadvantage, will be presented.

- The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), the most widely used measure of disease activity, aggregates single-item variables in a single score in axSpA. Several aspects underscore its limitations: does not weight individual clinical manifestations, does not take into account variable redundancy, lacks specificity for inflammatory processes and completely patient orientated- It's well-know that patients and physicians have different perspectives of the disease.

- The ASDAS and its cut-off values, is increasingly being used as a measure of disease activity in clinical practice, clinical trials, and observational studies. ASDAS, adequately unifies, patients and physician perspectives, may help clinicians and

researchers to better assess patients, more reliably determine their disease activity status, the effectiveness of treatments and whether they are providing clinically meaningful improvement. Recently a new version, the Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SADSAS) more easy to calculate and effective in disease activity evaluation were proposed.

- Magnetic resonance imaging (MRI) has dramatically improved the possibilities for early diagnosis and objective monitoring of the disease process in axSpA. If more discriminative and feasible scoring systems are available for the assessment of inflammatory activity, further studies are needed to document their value in clinical practice. In addition, it is costly, not widely available, and requires experienced readers to interpret the findings.

- Biomarkers represent new promising and useful tools for diagnosis, monitoring disease activity and outcomes as well as therapeutic responses. The preliminar results need to be confirmed in large cohort studies prior to use in daily clinical practice.

A comparative approach between Portuguese, Italian and ASAS guidelines will be performed regarding this topic.

PSORIATIC ARTHRITIS

P. LECCESE

Potenza

Non pervenuto.

THE PORTUGUESE POSITION

J.E. FONSECA

Lisbon Academic Medical Centre, Lisbon University, Portugal

Biotechnological drugs have become a fundamental resource for the treatment of rheumatic patients. Patent expiry of some of these drugs created the opportunity for biopharmaceutical manufacturers to develop biosimilar drugs intended to be as efficacious as the originator product but with a lower cost to healthcare systems.

Due to the complex manufacturing process and highly intricate structure of biologicals, a biosimilar can never be an exact copy of its reference product. Consequently, regulatory authorities issued strict pre-clinical and clinical guidelines to ensure safety and efficacy equivalence and, in September 2013, the biosimilar of infliximab was the first biosimilar monoclonal antibody to be authorized for use in the European Union.

The “Sociedade Portuguesa de Reumatologia” (Portuguese Society of Rheumatology) has a position statement of on the use of biosimilar drugs in rheumatic diseases. This position was elaborated

over 2012 and 2013 and was based on 2 systematic literature reviews, one concerning clinical trials and the other one concerning international position papers on biosimilars.

The results were presented and discussed in a national meeting and a final position document was discussed, written and approved by Portuguese rheumatologists. Briefly, this position statement is contrary to automatic substitution of the originator by the biosimilar, defends either a different INN or the prescription by brand name, supports that switching between biosimilars and the originator molecule should be done after at least 6 months of treatment and based on the attending physician decision and after adequate patient information, recommends the registration of all biosimilar treated patients in the national registry, Reuma.pt, for efficacy, safety and immunogenicity surveillance, following the strategy already ongoing for originators.

THE ITALIAN POSITION

M. BENUCCI, A. DAMIANI, F. BANDINELLI, F. LI GOBBI

Rheumatology Unit Hospital S. Giovanni di Dio, Florence

The concomitant expiration of some biologics patents, such as infliximab, and the development of their biosimilars have raised an important debate on their use to save resource for the treatment of chronic inflammatory diseases (1). Although the strictly controlled manufacturing process makes biosimilars very similar to originators, the lack of solid data on their long-term safety and effectiveness raises some concerns.

The European Medical Agency (EMA) defines a biosimilar as a biological medicinal product, which is similar to a biological medicine that has already been authorized, the so-called “reference medicinal product”. A biosimilar and its reference product are expected to have the same safety and efficacy profile, and are generally used to treat the same conditions. The reference product is defined as a medicinal product which has been granted a marketing authorization by a Member State or by the European Commission on the basis of a complete dossier, i.e. with the submission of quality, pre-clinical and clinical data (2).

As far as the biosimilar product is concerned, such comparability must be clearly supported by scientific evidence. Between 2003 and 2005, the EMA has addressed this challenge establishing that the development of biosimilars should satisfy the so-called “comparability exercise”. As far as comparability is concerned, however, some issues have raised. Because of the complexity of the molecule itself and the diversity of manufacturing processes, it is generally clear that an identical copy of a biological agent cannot be made. Even minor differences may result and their clinical relevance could be potentially very challenging (3). Comparability is not only the gold standard for evaluating the similarity between a biosimilar and its reference molecule, but is also used to check whether the reference product is modified during its production. The aim is to demonstrate that the safety and efficacy profile of a given drug doesn't change during manufacturing. Clinical data are

generally unnecessary in a comparability exercise. Biosimilar drugs should pass comparability tests with their reference product, before being formally approved (4).

INTERCHANGEABILITY AND REPLACEABILITY

The interchangeability and replaceability of chemically synthesized drugs is beyond doubt, but the same is not true of biological drugs. The Biologics Price Competition and Innovation Act in the United States lays down that, before a biosimilar drug can be declared interchangeable with its reference product, the manufacturer must be able to demonstrate not only its biosimilarity, but also its similar clinical efficacy. Furthermore, in the case of a switch from the reference to its biosimilar (or vice versa), the risk in terms of safety or diminished efficacy must be the same as that of the starting treatment. Currently, the FDA and EMA have neither identified any interchangeable drug nor suggested any criteria for supporting interchangeability.

It is also worth pointing out that interchangeability includes the possibility that a physician or pharmacist can dispense the innovator drug rather than the biosimilar in the USA. Instead, in Italy interchangeability indicates the possibility for a physician to prescribe either one of the two drugs, and replaceability the possibility for a pharmacist to dispense one drug instead of the other without the physician's consent.

The EMA Guidelines on biosimilar biological drugs state that the uncontrolled replaceability of a biological drug could negatively complicate drug surveillance by affecting safety profiles. Replacement should only be allowed in the case of the explicit consent of the prescribing physician and patient. Accordingly, the EMA Medicines Evaluation Board states that (5):

- naïve patients can be treated with a biosimilar;

- patients treated with a biological drug should avoid switching to a biosimilar (or vice versa);
- repeated switches between the original drug and biosimilar (or vice versa) should be avoided.

Consequently, replaceability should not be applicable to biological drugs without the prescriber's knowledge. Whereas interchangeability should be evaluated for any given biosimilar and therapeutic indication, and approved only after ad hoc clinical trials have been carried out.

TRACEABILITY

As stated above, automatic replacement could complicate drug surveillance insofar as repeated switches of different biosimilars could make difficult (if not impossible) to determine the attribution of side effects, leading to inappropriate therapeutic discontinuations (6). It is essential to distinguish a biosimilar from the original drug, and any adverse event report should include the trade name (brand), international non-proprietary name (INN), and batch number of the involved drug. Although not all authors agree, the majority of the member States of the European Pharmaceutical Commission believes that biosimilars should have the same INN as their reference biological drug (5).

POSITION

1. Replaceability and interchangeability

The interchangeability between a biosimilar and its reference drug, or two biosimilars, should be evaluated for each biosimilar drug and each therapeutic prescription, and approved only after ad hoc clinical trials have been carried out. The automatic replaceability of a biological drug may affect post-marketing drug surveillance. Automatic replaceability should not apply to biological/ biosimilar drugs.

Replacement should be agreed with a specialist physician and patients should give their informed consent.

2. Traceability and drug surveillance

It is essential to trace a drug so that it is possible to identify rare or delayed side effects, as well as immunogenicity. In order to associate adverse events with a given drug, reports should contain the trade name of the drug, the international non proprietary name of the active ingredient, and the batch num-

ber. Furthermore, collaboration with scientific societies would be useful to establish a registry of all biotechnological drugs with a marketed biosimilar, for the purposes of monitoring and identifying any difference, particularly regarding efficacy, adverse events and immunogenicity.

3. Immunogenicity

Immunogenicity is an important factor that can be evaluated by means of comparability testing because of anti-drug antibodies (ADA) production and the related adverse events and/or loss of efficacy. According to the WHO, drug immunogenicity should be investigated in patients at highest risk of developing anti-drug immune response or related adverse events.

4. Efficacy and safety

The currently available data come from studies with a relatively small number of patients, and do not provide sufficient information concerning long-term efficacy and safety or rare adverse events.

Further information from appropriate post marketing clinical trials is therefore necessary to improve patient safety. Like all biologicals, biosimilar drugs should only be prescribed by trained specialists on the basis of clinical safety and efficacy data, including those from national and international registries.

5. Informed consent

Patients should be adequately informed about the advantages and the possible adverse effects of biotechnological therapy before starting treatment. In the same way, they should be informed about any drug change. Clinically well controlled patients should not be switched from an original drug to its biosimilar, or vice versa (7).

6. Judicial precedents

When recalling the opinions of the scientific academic community and in particular the Superior Institute of Health and AIFA - the TAR (Regional Administrative Court) has expressed the following principles in its judgment no. 817 of 6 July 2011 (for the second-instance judgment, see.

Cons. State, n. 1297 of 7 March 2012, which however it is limited to declare the appeal inadmissible for lack of actuality interest): therapeutic equivalence of the originator drug compared to biosimilar poses otherwise depending on whether

it is already in the care of patients or of patients “new” (drug naive patients). While in the first is necessary to ensure the continuity of care, with regard to the second hypothesis the Tar observed that “the scientific-academic world and, with it, the case law that has dealt of the problem, militate almost uniquely in the direction of substantial equivalence where you should treat patients for the first time to the specific therapy”.

How to law in the judgment, “in other words, the precautions are necessary in replace point drug of biological origin already in use, having to safeguard the therapeutic continuity, while not to be found the need for a specific caution with regard to the first administration of the drug, compared to which the drug originator or biosimilar appear on the same plane”.

And about the same concept of continuity of care has also expressed the Court of Cassation Criminal Chamber judgment 2 March 2011 No. 8254 (the doctor must pursue a single purpose: the care of the sick, without being influenced by the needs of a different nature because no one is allowed to precede the economic logic to the logic of protection of health) confirming the same principle.

REFERENCES

1. Cuadrado MJ, Sciascia S, Bosch X, Khamashta MA, Ramos-Casals M. Is it time for biosimilars in autoimmune diseases? *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 954-7.
2. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I; SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 751-5.
3. AIFA: Position paper. I farmaci biosimilari. 13/05/2013.
4. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/ CHMP/BMWP/42832/2005, Rev. 1; 03 June May 2013.
5. Truus Janse-de Hoog Staff member MEB: Interchangeability of generics. Zagreb, 14 June 2011.
6. Dorner Törner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 322-8.
7. Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, Celano A, Gremese E, Iannone F, Meroni PL, Minghetti P, Sarzi-Puttini P, Ferraccioli G, Lapadula G. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33: 1-4.

COMUNICAZIONI ORALI SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: S. Bombardieri (Pisa), F. Conti (Roma)

VALUTAZIONE DEI POLIMORFISMI DI STAT4, TRAF31P2 E HCP5 IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN: ASSOCIAZIONE CON LA SUSCETTIBILITÀ, L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E GLI ASPETTI CLINICI E LABORATORISTICI

S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, F. Arienzo, G. Picarelli, A. Minniti, A. Gattamelata,
C. Ciccacci, A. atini, G. Novelli, P. Borgiani, G. Valesini
Roma

MODALITÀ D'ESORDIO DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: IMPATTO DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA ALLA DIAGNOSI SULL'OUTCOME A LUNGO TERMINE IN UNA INCEPTION COHORT MONOCENTRICA

C. Baldini, F. Ferro, N. Luciano, E. Elefante, A. Parma, R. Vagelli, S. Barsotti, R. Talarico,
C. Tani, M. Mosca
Pisa

STUDIO ECOGRAFICO DEL PROFILO PLEURICO E TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE: RUOLO NELLA DIAGNOSTICA DELL'IMPEGNO POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

F. Ferro, A. Bulleri, A. Delle Sedie, E. Elefante, M. Mosca, C. Baldini
Pisa

ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI: UN APPROCCIO INNOVATIVO PER DESCRIVERE LA STORIA NATURALE DELL'IMPEGNO GHIANDOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

C. Baldini, N. Luciano, F. Ferro, E. Elefante, A. Tripoli, M. Mosca
Pisa

LA SINDROME DI SJÖGREN (SS) SIEROPositiva (ANTI-SSA/SSB POSITIVA) È CARATTERIZZATA DA UNA MAGGIORE ATTIVITÀ SISTEMICA DI MALATTIA, CHE È ESPRESSIONE DI UNA MAGGIORE ATTIVITÀ NEI DOMINI CLINICI E BIOLOGICI LEGATI ALLA LINFOPROLIFERAZIONE B CELLULARE

L. Quartuccio¹, C. Baldini², R. Priori³, E. Bartoloni Bocci⁴, A. Alunno⁴, F. Carubbi⁵, S. Colafrancesco³,
S. Gandolfo¹, S. Bombardieri², R. Gerli⁴, G. Valesini³, S. De Vita¹
¹Udine, ²Pisa, ³Roma, ⁴Perugia, ⁵L'Aquila

VALUTAZIONE DEI POLIMORFISMI DI STAT4, TRAF3IP2 E HCP5 IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN: ASSOCIAZIONE CON LA SUSCETTIBILITÀ, L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E GLI ASPETTI CLINICI E LABORATORISTICI

S. COLAFRANCESCO¹, C. PERRICONE¹, R. PRIORI¹, F. ARIENZO¹, G. PICARELLI¹, A. MINNITI¹, A. GATTAMELATA¹, C. CICCACCI², A. LATINI², G. NOVELLI², P. BORGIANI², G. VALESINI¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. Reumatologia, Roma;

²Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Genetica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. La Sindrome di Sjögren (SS) è una patologia infiammatoria cronica autoimmune sistemica caratterizzata da un aumentato rischio di sviluppo di patologia linfoproliferativa. STAT4 è uno dei geni coinvolti nell'“interferon (IFN) signature” che sappiamo essere uno dei meccanismi patogenetici chiave della malattia. È stata già riscontrata l'associazione tra un polimorfismo di STAT4 (rs7574865) e la SS e, recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato un'associazione tra alcuni polimorfismi dei geni TRAF3IP2 (rs33980500 e rs13193677) e HCP5 (rs3099844) e la suscettibilità per il Lupus Eritematoso Sistemico. Scopo di questo studio è stato valutare l'associazione dei polimorfismi di STAT4 (rs7574865), TRAF3IP2 (rs33980500) e HCP5 (rs3099844) con la suscet-

tibilità per la SS ed il loro ruolo nel modulare il fenotipo della malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 154 pazienti affetti da SS (AECC) non associata ad altra patologia autoimmune, di cui sono state raccolte le principali caratteristiche cliniche e di laboratorio. Sono stati utilizzati 300 soggetti sani (comparabili per età e sesso) come controlli. Il DNA è stato estratto da cellule mononucleate di sangue periferico (Qiagen blood DNA mini kit). La genotipizzazione è stata effettuata mediante saggi di discriminazione allelica (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Risultati. Nella tabella sono esposte le principali caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pazienti. Non è stata osservata alcuna deviazione

Caratteristiche cliniche	Numero (%)
Sesso (M/F)	5/149
Età (media±DS, anni)	59±10,7
Età alla diagnosi (media±DS, anni)	52±10,9
Xeroftalmia	140/154 (90,9)
Xerostomia	139/154 (90,2)
Tumefazione parotidea	32/154 (20,7)
Artrite	16/154 (10,3)
Linfoma	6/154 (3,8)
<i>Caratteristiche di laboratorio</i>	
ANA	133/154 (86,3)
Anti-Ro/SSA	97/154 (62,9)
Anti-La/SSB	67/154 (43,5)
Ipergammaglobulinemia	52/154 (33,7)
Fattore Reumatoide	52/154 (33,7)
Leucopenia	34/154 (22,07)
Ipocomplementemia	14/154 (9,09)
Componente monoclonale	13/154 (8,4)
Crioglobulinemia	7/154 (4,5)

dall'equilibrio di Hardy-Weinberg. I polimorfismi di STAT4 e HCP5 sono risultati associati con la suscettibilità per la SS sia a livello genotipico che allelico ($p < 0.0001$, OR=1,9 95%CI=1,4-2,6 e $p=0,005$, OR=2,28, 95%CI=1,2-4,1, rispettivamente). Rs7574865 di STAT4 è risultato associato con la presenza di componente monoclonale [$p=0,0004$; OR=4,4 (1,9-10,2)] e con la crioglobulinemia ($p=0,017$; OR=4 (1,3-12,1)] mentre HCP5 con la presenza di linfoma ($p=0,006$; OR=6,4 (1,9-21)).

Conclusioni. Questo studio conferma la presenza di un'associazione tra il polimorfismo rs7574865 di STAT4 e la suscettibilità per la SS, e per la prima volta anche con la variante rs3099844 di HCP5.

Inoltre, il polimorfismo di STAT4 è risultato associato alla presenza di componente monoclonale e di crioglobulinemia, suggerendo il ruolo dell'IFN signature nella produzione di autoanticorpi. Il dato di maggior rilievo di questo studio è l'associazione tra HCP5 e lo sviluppo di linfoma. Si può ipotizzare un ruolo di tale gene nel predisporre allo sviluppo di una delle più temibili complicanze della malattia. Una validazione di tali dati preliminari è al momento in corso su una ampia casistica multicentrica di pazienti.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, genetica, linfomi.*

MODALITÀ D'ESORDIO DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: IMPATTO DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA ALLA DIAGNOSI SULL'OUTCOME A LUNGO TERMINE IN UNA INCEPTION COHORT MONOCENTRICA

C. BALDINI, F. FERRO, N. LUCIANO, E. ELEFANTE, A. PARMA, R. VAGELLI, S. BARSOTTI, R. TALARICO, C. TANI, M. MOSCA

U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Scopo del lavoro. La Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è una malattia eterogenea caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche incluso il possibile sviluppo di linfomi non Hodgkin (NHL). Obiettivo dello studio è stato quello di descrivere i quadri di esordio della malattia e la loro evoluzione nel tempo in una inception-cohort monocentrica, al fine di studiare l'impatto che l'attività di malattia alla diagnosi ha sullo sviluppo di complicanze linfoproliferative nel follow-up.

Materiali e Metodi. Studio osservazionale condotto su pazienti con pSS seguiti in maniera prospettica dalla diagnosi a partire dal 2003. Variabili in esame nello studio: caratteristiche cliniche, sierologiche, istologiche dei pazienti all'esordio e al termine del follow-up, sintomo dominante alla diagnosi, latenza tra comparsa di sintomi e diagnosi, ESSDAI alla diagnosi e alla fine del follow-up, terapie adottate durante la storia naturale della malattia. L'analisi statistica è stata condotta mediante test del chi quadro per le variabili nominali, ANOVA, t-test e test non parametrici per le variabili continue.

Risultati. Nello studio sono stati arruolati 248 pazienti (9M: 339 F): età media =56,6±13,8 anni, follow-up =5,4±4,5 anni e la latenza tra comparsa dei sintomi e diagnosi =2,45 anni (min 0-max 30 anni). Alla diagnosi, i pazienti con sintomi prevalentemente ghiandolari e bassa attività di malattia (ESSDAI <5) rappresentavano il 50% (124/248), quelli con impegno sistemico moderato (ESSDAI 5-13) erano il 41,1% (102/248) e quelli con manifestazioni severe (ESSDAI>13) l'8,9% (22/248). I pazienti con ESSDAI<5 risultavano significativamente più anziani (p=0,002)

e più frequentemente sieronegativi per anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, Fattore Reumatoide e crioglobuline (p<0,000). I quadri che oltre alla sindrome secca portavano più spesso alla diagnosi erano: artralgie infiammatorie, linfadenopatie diffuse, fenomeno di Raynaud, tumefazione delle ghiandole salivari maggiori e alterazioni dell'emocromo. Quadri cutanei (7%) e manifestazioni neurologiche (3%) erano invece più rari. Alla fine del follow-up, dei pazienti con ESSDAI<5, il 98,4% manteneva una bassa attività di malattia; dei pazienti con attività moderata il 53,9% raggiungevano un ESSDAI<5 mentre il 9,8% sviluppava una malattia più severa (ESSDAI>13). Infine, dei 22 pazienti con ESSDAI>13 all'esordio, 10/22 raggiungevano un ESSDAI<5, 8/22 un ESSDAI tra 5 e 13 e 4/22 risultavano refrattari alla terapia. Nell'ambito dei casi di malattia con evoluzione sfavorevole, 12/248 (4,8%) pazienti sviluppavano un NHL. Tali pazienti presentavano fin dall'esordio una maggiore prevalenza di tumefazione parotidea, porpora, crioglobuline, e bassi livelli di C4 (p<0,000). L'ESSDAI all'esordio nei pazienti che sviluppavano NHL nel follow-up risultava statisticamente più elevato che negli altri soggetti (11,5±3 vs 5,2±5,4, p<0,000) e si manteneva tale nel follow-up (p<0,000).

Conclusioni. La pSS si conferma una malattia relativamente benigna. La modalità di presentazione della malattia e l'attività di malattia all'esordio condizionano lo sviluppo di quadri più severi e complicanze linfoproliferative nel lungo termine.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, linfoma, ESSDAI.*

STUDIO ECOGRAFICO DEL PROFILO PLEURICO E TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE: RUOLO NELLA DIAGNOSTICA DELL'IMPEGNO POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

F. FERRO¹, A. BULLERI², A. DELLE SEDIE¹, E. ELEFANTE¹, M. MOSCA¹, C. BALDINI¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²U.O. Radiodiagnostica, Università di Pisa

Scopo del lavoro. La diagnosi precoce di impegno polmonare nei pazienti con Sindrome di Sjögren (pSS) primitiva è ostacolata dall'eterogeneità dei quadri clinici con cui può manifestarsi e dal decorso spesso subclinico. Scopo dello studio esplorare il ruolo dello studio ecografico del profilo pleurico nella diagnosi non invasiva di impegno polmonare in corso di pSS correlandolo con la Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT).

Materiali e Metodi. L'ecografia pleurica è stata condotta in cieco da unico operatore, con paziente in posizione supina per i campi antero-laterali e seduta per quelli posteriori (1), utilizzando My-Lab25 (Esaote) e sonda lineare a 10 MHz. È stato usato uno score 0-2 (0=normale, score 1 irregolarità lieve, score 2=irregolarità marcata della linea pleurica) valutando tutti i singoli spazi intercostali. In base alla distribuzione anatomica attesa dell'impegno polmonare in corso di pSS abbiamo definito tre diversi pattern ecografici: normale (pattern A), sospetto per impegno interstiziale (pattern B), patologico ma non sospetto per impegno interstiziale (pattern C). Le HRCT dei pazienti arruolati nello studio sono state lette in cieco da un secondo operatore che ha loro attribuito uno score semiquantitativo (0=assente, 1=lieve, 2=moderato-severo) in base alla presenza di alterazioni interstiziali, pleuriche o di lesioni non interstiziali per ciascun campo anatomico esplorato (anteriore, posteriore, superiore, inferiore, destro, sinistro). La concordanza delle due letture è stata valutata mediante test k di Cohen. Per il confronto tra score ecografici e HRCT è stato utilizzato il test ANOVA.

Risultati. Sono stati arruolati 31 pazienti (4 M:27 F; follow-up (mediana, IQR) =5 (3-9) anni). Sintomi respiratori erano presenti in 14/31 (45,2%) casi. Lo score ecografico pleurico totale (mediana (IQR) è risultato pari a 22 (9-41). Il pattern ecografico normale (pattern A) è stato osservato in 9/31 (29%) pazienti, il pattern B e il pattern C sono stati osservati entrambi in 11/31 (35,5%) casi. La prevalenza dei quadri HRCT osservati è stata la seguente: quadro negativo in 6/31 (19,4%) pazienti, presenza di impegno interstiziale in 14/31 (45,2%) casi e di impegno non interstiziale in 11/31 (35,5%) casi. L'indice k di concordanza tra i pattern ecografici e la lettura dell'HRCT è risultato pari al 75,5% (p-value <0.000). Tale associazione si è mantenuta significativa per ciascun campo polmonare esplorato (p-value <0.001). Nei pazienti con impegno interstiziale alla HRCT lo score ecografico totale e quello dei soli campi polmonari postero-inferiori sono risultati significativamente più alti (p<0.001).

Conclusioni. Lo studio ha mostrato un'alta correlazione tra l'ecografia pleurica e la HRCT, aprendo nuove prospettive per lo studio del profilo pleurico nell'identificazione dell'impegno interstiziale e non-interstiziale in corso di pSS.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinal Fernandez I et al. Clin Exp Rheumatol, 2015).

Keywords: *Sindrome di Sjogren, ecografia toracica, interstiziopatia polmonare.*

ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI: UN APPROCCIO INNOVATIVO PER DESCRIVERE LA STORIA NATURALE DELL'IMPEGNO GHIANDOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

C. BALDINI, N. LUCIANO, F. FERRO, E. ELEFANTE, A. TRIPOLI, M. MOSCA

U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Scopo dello studio. Obiettivo di questo studio è stato quello confrontare mediante ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS) l'impegno delle ghiandole salivari maggiori nei pazienti con Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) alla diagnosi e durante la storia naturale della malattia al fine di esplorarne le possibili applicazioni nel follow-up.

Materiali e Metodi. Si tratta di uno studio prospettico longitudinale condotto nel periodo maggio 2013-aprile 2016 in cui sono stati inclusi 257 pazienti consecutivi affetti da pSS (criteri AECG 2002) con diversa durata di malattia. La SGUS è stata eseguita dallo stesso operatore in cieco, mediante apparecchiatura Logiq 9 (GE Medical Systems) equipaggiata con sonde lineari 9-14 MHz. L'impegno ghiandolare è stato valutato con score di De Vita modificato che per ciascuna ghiandola prende in esame: ecogenicità, disomogeneità, numero e distribuzione di aree ipo/anecogene (isolate=1, localizzate=2, diffuse=3, grossolane=4), dimensione delle aree maggiori, presenza di linfonodi intraghiandolari, calcificazioni, visibilità del bordo posteriore, dimensioni. Le caratteristiche demografiche, cliniche, bioumorali e istologiche dei pazienti sono state raccolte secondo una scheda dati impostata ad hoc. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando tabelle di contingenza e chi quadrato per le variabili nominali. Le variabili continue sono state analizzate mediante test parametrici e non parametrici quando appropriato.

Risultati. Nello studio sono stati inclusi 257 pazienti affetti da pSS: 84 alla diagnosi e 173 con durata di malattia (mediana IQR) di 5 (3-10 anni). Alterazioni dell'ecogenicità parenchimale sono state

osservate nel 39% dei pazienti del primo gruppo e nel 52% dei pazienti con malattia già nota ($p=n.s$) con una buona correlazione tra impegno delle parotidi e delle sottomandibolari ($r=0.484$, $p=0.000$). Il 21,5% dei pazienti all'esordio e il 29,4% dei pazienti con malattia nota presentavano alterazioni dell'ecogenicità di grado 3 o 4 ($p=n.s$). La presenza di aree ipo/anecoiche intraghiandolari è risultata correlata con il focus score e significativamente associata a positività per anticorpi antinucleo, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, Fattore Reumatoide, crioglobuline, ipergammaglobulinemia e ipocomplementemia ($p<0.001$). Nel confronto tra i due gruppi non sono state osservate differenze significative nella visibilità del bordo posteriore, nella presenza di calcificazioni e di linfonodi. Ghiandole di dimensioni ridotte (sottomandibolari > parotidi) sono state osservate nel 19% dei pazienti alla diagnosi e nel 43% dei pazienti con malattia nota ($p=0.01$). La presenza di fibrosi ghiandolare è risultata più frequente ($p=0.01$) nei pazienti con diagnosi di malattia nota.

Conclusioni. La SGUS è uno strumento utile per identificare i pazienti con maggiore attivazione dell'immunità B cellulare ghiandolare e sistemica. Nel follow-up l'apparente persistenza di aree ipoecogene rappresenta un limite nel monitoraggio della risposta terapeutica, tuttavia lo stima del danno ghiandolare è utile per distinguere i pazienti meritevoli di terapie più aggressive da quelli candidati solo a terapie di supporto.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, ecografia ghiandole salivari, prognosi.*

LA SINDROME DI SJÖGREN (SS) SIEROPOSITIVA (ANTI-SSA/SSB POSITIVA) È CARATTERIZZATA DA UNA MAGGIORE ATTIVITÀ SISTEMICA DI MALATTIA, CHE È ESPRESSIONE DI UNA MAGGIORE ATTIVITÀ NEI DOMINI CLINICI E BIOLOGICI LEGATI ALLA LINFOPROLIFERAZIONE B CELLULARE

L. QUARTUCCIO¹, C. BALDINI², R. PRIORI³, E. BARTOLONI BOCCI⁴, A. ALUNNO⁴, F. CARUBBI⁵, S. COLAFRANCESCO³, S. GANDOLFO¹, S. BOMBARDIERI², R. GERLI⁴, G. VALESINI³, S. DE VITA¹

¹Università degli Studi di Udine; ²Università degli Studi di Pisa; ³Università La Sapienza, Roma; ⁴Università di Perugia; ⁵Università de L'Aquila

Scopo del lavoro. La SS anti-SSA/SSB positiva di Sjögren è caratterizzata da un più elevato rischio per lo sviluppo di linfoma rispetto alla SS sieronegativa, ma non ci sono dati relativi all'attività di malattia sistemica in sottogruppi di SS, misurata secondo punteggi validati per la SS primaria, come l'ESSDAI o il ClinESSDAI. Obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare le differenze tra pazienti con SS anti-SSA/SSB positiva e anti-SSA/SSB negativa per quanto riguarda l'attività della malattia sistemica.

Pazienti e Metodi. Sono stati studiati 955 pazienti affetti da SS primaria. I pazienti che mostravano positività isolata per gli anti-SSB sono stati esclusi da queste analisi. I pazienti erano 911 di sesso femminile (95,4%), e presentavano un'età media di 52±14 anni. Sono stati misurati i punteggi ESSDAI e ClinESSDAI. È stato utilizzato il test sec. Mann-Whitney per confrontare i punteggi ESSDAI e ClinESSDAI.

Risultati. I pazienti anti-SSA/SSB positivi erano 684 (71,6%), anti-SSA e anti-SSB negativi 271 (28,4%). La mediana (range) dell'ESSDAI e la mediana (range) del ClinESSDAI erano 5 (0-54) e 6 (0-53) in anti-SSA/SSB positivi, e 4 (0-63) e 4 (0-60) in anti-SSA/SSB negativi, rispettivamente. Entrambi gli score erano significativamente più elevati nei pazienti anti-SSA/SSB positivi ($p<0,001$ e $p=0,021$, rispettivamente). Queste differenze sono state determinate da una differenza significativa nella frequenza di alcuni domini, cioè, linfadenopatia ($p = 0,034$, test chi-quadrato),

ghiandolare ($p=0,0004$, test chi-quadrato), cutaneo ($p=0,017$, test chi-quadrato), ematologico ($p<0,0001$, test chi-quadrato) e biologico ($p<0,0001$, test chi-quadrato), mentre le frequenze negli altri domini non erano diverse. Il punteggio di focus score (FS) non era diverso tra i pazienti positivi e negativi per anti-SSA/SSB ($p=0,13$, test di Mann-Whitney). Il FS, suddiviso in tre categorie, cioè, $FS < 1$, $FS = 1$ o $FS > 2$, non ha mostrato alcuna differenza tra i pazienti anti-SSA/SSB positivi o negativi ($p=0,143$, test chi-quadrato).

Al contrario, FS era significativamente più alto nei pazienti positivi per il fattore reumatoide (FR) ($p=0,003$, test di Mann-Whitney). Inoltre, i pazienti anti-SSA/SSB-positivi erano più giovani rispetto ai pazienti anti-SSA/SSB-negativi (50 ± 14 vs 57 ± 11 anni, $p<0,0001$ per t-test). La presenza del FR ($p<0,0001$, test chi-quadrato), basso C3 ($p<0,0001$, test chi-quadrato), basso C4 ($p=0,045$, test chi-quadrato) e la presenza di crioglobuline sieriche ($p=0,022$, test del chi-quadrato) erano significativamente associati alla positività per anticorpi anti-SSA/SSB.

Conclusioni. I domini clinici e biologici espressione della linfoproliferazione B cellulare caratterizzano più specificamente i pazienti anti-SSA/SSB positivi. L'acquisizione di tessuto MALT ghiandolare sembra essere legata alla proliferazione delle cellule B RF-positive.

Keywords: *Fattore reumatoide, tessuto MALT, attività di malattia.*

COMUNICAZIONI ORALI SCLERODERMIA

Moderatori: S. Antonelli (Roma), S. Zeni (Milano)

RUOLO DELLA TRANSIZIONE ENDOTELIO-MESENCHIMALE (ENDOMT) NELLA PATOGENESI DELLA FIBROSI DERMICA NELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

M. Manetti, E. Romano, I. Rosa, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, M. Matucci Cerinic
Firenze

NANOPARTICELLE D'ORO FUNZIONALIZZATE COME NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO ALL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SCLERODERMICA

V. Codullo¹, E. Cova¹, S. Inghilleri¹, M. Romano¹, M. Colombo², M. Morosini¹, D. Prosperini²,
F. Meloni¹, C. Montecucco¹
¹Pavia, ²Milano

IL RUOLO DI "ALPHA" KLOTHO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

R. Talotta¹, S.F. Bongiovanni¹, T. Letizia¹, F. Rigamonti¹, F. Atzeni¹, M. Benucci², T. Vago¹, P. Sarzi Puttini¹
¹Milano, ²Firenze

EFFETTI DI BOSENTAN E MACITENTAN NEI PROCESSI DI RIPARAZIONE DEL DANNO ENDOTELIALE E DI ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION MEDIATI DA ENDOTELINA-1 NELLE CELLULE ENDOTELIALI UMANE DEL MICROCIRCOLO DEL DERMA

S. Soldano, P. Montagna, S. Paolino, E. Alessandri, C. Pizzorni, R. Brizzolara, A. C. Trombetta,
A. Sulli, M. Cutolo
Genova

TIPIZZAZIONE LINFOCITI B IN SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA, LA VARIANTE CUTANEA DIFFUSA E L'IMPEGNO POLMONARE

G. Berardi, M. Ruceo, G.B. Canestrari, F. Parisi, S.L. Bosello, S. Canestri, C. Di Mario, B. Tolusso,
G. Ferraccioli
Roma

EFFETTI DI ILOPROST E SILDENAFIL SUI LIVELLI DI CXCL10 IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE VANTAGGIO?

C. Corinaldesi, C. Antinozzi, K. Stefanantoni, M. Vasile, L. Di Luigi, G. Valesini, A. Lenzi,
V. Ricciari, C. Crescioli
Roma

RUOLO DELLA TRANSIZIONE ENDOTELIO-MESENCHIMALE (ENDOMT) NELLA PATOGENESI DELLA FIBROSI DERMICA NELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

M. MANETTI, E. ROMANO, I. ROSA, S. GUIDUCCI, L. IBBA-MANNESCHI,
M. MATUCCI CERINIC

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. In corso di fibrosi, i miofibroblasti possono derivare da diverse fonti quali l'espansione e l'attivazione dei fibroblasti residenti, il reclutamento di precursori circolanti e la transizione epitelio-mesenchimale. Anche le cellule endoteliali (EC) possono mostrare una certa plasticità andando incontro al processo di EndoMT, una transdifferenziazione per mezzo della quale le EC perdono la loro polarità ed i contatti intercellulari acquisendo caratteristiche tipiche dei miofibroblasti. L'EndoMT è una conversione fenotipica attraverso cui le EC perdono i loro marcatori specifici (CD31, vWF e VE-caderina) ed acquisiscono i marcatori dei miofibroblasti, quali l'alpha-actina del muscolo liscio (alpha-SMA), S100A4 e collagene tipo I. L'EndoMT può essere indotta in vitro dal TGF-beta ed è coinvolta in modelli sperimentali di fibrosi tissutale. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il possibile ruolo dell'EndoMT nella patogenesi della fibrosi dermica nella SSC.

Materiali e Metodi. EC microvascolari dermiche sono state ottenute da biopsie di cute di 6 pazienti con SSC cutanea diffusa (dcSSc) e 6 controlli sani (SSc-dMVEC e H-dMVEC, rispettivamente). Le cellule CD31-positive sono state sottoposte a separazione immunomagnetica. Le H-dMVEC sono state analizzate in condizioni basali e dopo stimolo per 48 e 72 ore con TGF-beta o con sieri di pazienti dcSSc (n=6) e di controlli sani (n=6). L'espressione di CD31, VE-caderina, alpha-SMA, S100A4, collagene tipo I e dei fattori di trascrizione Fli1 e Snail1 è stata valutata tramite real-time PCR, Western blotting ed immunofluorescenza. Sezioni di cute di pazienti SSC (n=12) e controlli

sani (n=10) sono state sottoposte a doppia immunofluorescenza per CD31/alpha-SMA e VE-caderina/alpha-SMA.

Risultati. Le H-dMVEC hanno mostrato la tipica morfologia piatta e poligonale delle EC, mentre la maggior parte delle SSC-dMVEC ha mostrato una forma allungata spesso caratterizzata da molti prolungamenti. Sia le H-dMVEC che le SSC-dMVEC sono risultate omogeneamente positive per il marcatore endoteliale CD31. Tuttavia, l'espressione di CD31, VE-caderina e Fli1 è risultata marcatamente diminuita nelle SSC-dMVEC rispetto alle H-dMVEC. Le SSC-dMVEC hanno mostrato espressione di alpha-SMA, S100A4 e collagene tipo I, i quali erano invece assenti nelle H-dMVEC. La doppia immunofluorescenza ha evidenziato chiaramente la co-espressione di CD31 e di alpha-SMA organizzata in fibre da stress nelle SSC-dMVEC. Una forte espressione e localizzazione nucleare di Snail1 è stata costitutivamente osservata nelle SSC-dMVEC. Il trattamento delle H-dMVEC con TGF-beta o con sieri dcSSc ha inibito marcatamente l'espressione di CD31, VE-caderina e Fli1 in parallelo ad una induzione dell'espressione di alpha-SMA, S100A4, collagene tipo I e Snail1. L'analisi istologica delle sezioni di cute ha mostrato la presenza di numerose EC con doppia positività per CD31/alpha-SMA e VE-caderina/alpha-SMA nei microvasi dermici dei pazienti SSC.

Conclusioni. I nostri dati mostrano per la prima volta che l'EndoMT può contribuire significativamente allo sviluppo della fibrosi dermica nella SSC.

Keywords: *EndoMT, fibrosi dermica, sclerodermia.*

NANOPARTICELLE D'ORO FUNZIONALIZZATE COME NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO ALL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SCLERODERMICA

V. CODULLO¹, E. COVA², S. INGHILLERI², M. ROMANO¹, M. COLOMBO³, M. MOROSINI²,
D. PROSPERI³, F. MELONI², C. MONTECUCCO¹

¹S.C. Reumatologia IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo Università degli Studi di Pavia;

²Clinica di Malattie Apparato Respiratorio IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia;

³Università di Milano-Bicocca, Milano

Scopo delle Studio. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è frequente nella Sclerosi Sistemica (SSc) e costituisce la più frequente causa di morte. Le nanoparticelle d'oro (GNP) hanno un grande potenziale nel campo delle applicazioni biomediche, tra cui la possibilità di veicolare farmaci. È stato quindi introdotto il farmaco imatinib (IM) all'interno di nanoparticelle d'oro (GNP-HCim) funzionalizzate con anticorpo anti-CD44 espresso su cellule stromali con l'obiettivo di inibire specificamente le cellule mesenchimali dei pazienti con ILD associata a SSc.

Metodi. Sono state ingegnerizzate GNP contenenti Imatinib e con un anticorpo di superficie anti-CD44. Le GNP-HCim sono state incubate 2 ore con FLC estratti da liquidi di lavaggio broncoalveolare di 3 pazienti con ILD associata a SSc. Mediante la citometria a flusso, sono state valutate in diversi momento l'apoptosi cellulare (annessina V) e la proliferazione (CFSE). La vitalità cellulare è stata valutata mediante MTT test. Sono stati utilizzati come controlli GNP funzionalizzati senza imatinib (GNP-HC) oppure il solo imatinib (IM). L'uptake delle GNP è stato valutato con particelle fluorescenti alla microscopia confocale.

Le differenze statistiche sono state valutate utilizzando il programma ANOVA Graph Prism 5.0.

Risultati e discussione. Gli esperimenti con la fluorescenza hanno dimostrato che solo le GNP-HC aderivano ai FLC nell'arco di 1 ora. I risultati mostrano che GNP-HCim inibiscono la proli-

ferazione cellulare senza differenze significative tra le tre linee cellulari. In particolare, l'effetto di GNP-HCim era significativo a 48 ($p<0.001$) e 72 h ($p<0.01$). L'IM da solo non ha determinato alcun cambiamento. Il test MTT ha confermato i risultati ottenuti con CFSE poiché è stata osservata una riduzione significativa ($p<0.001$) della vitalità cellulare con GNP-HCim e GNP-HC a partire da 48 h.

Il trattamento con IM influenzava la vitalità dei FLC ($p<0.05$ a 48 ore; $p<0.01$ a 72 ore). Le nanoparticelle funzionalizzate erano in grado di aumentare significativamente l'apoptosi dopo 8 ($p=0.0051$) e 24 ore ($p<0.001$). In ogni caso, dopo 48 ore, solo le nanoparticelle che veicolavano il farmaco aumentavano ancora il tasso di apoptosi in maniera significativa ($p=0.004$).

Conclusioni. Abbiamo dimostrato che GNP ingegnerizzate in maniera specifica inibiscono la proliferazione ed inducono l'apoptosi di FLC in pazienti con ILD associate a SSc. Il trattamento dei FLC con il solo imatinib non è stato efficace come con GNP-HCim, dimostrando la superiorità delle nanoparticelle. Tali esperimenti confermano la possibilità di utilizzare nanoparticelle ingegnerizzate per sviluppare un nuovo trattamento farmacologico per i pazienti con patologie polmonari fibroproliferative.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, imatinib, nanoparticelle.*

IL RUOLO DI <ALPHA> KLOTHO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

R. TALOTTA¹, S.F. BONGIOVANNI¹, T. LETIZIA², F. RIGAMONTI¹, F. ATZENI¹, M. BENUCCI³, T. VAGO², P. SARZI-PUTTINI¹

¹U.O.C. Reumatologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ²Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ³UOS Reumatologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

Scopo del lavoro. Klotho, una proteina in parte secreta e in parte transmembrana con funzione corecettoriale ed enzimatica, contribuisce alla prevenzione dell'invecchiamento cellulare, al bilancio calcio-fosforo, ai processi fibrotici e riparativi. Topi transgenici Klotho^{-/-} sviluppano un fenotipo caratterizzato da invecchiamento precoce, aterosclerosi, iperfosfatemia, osteoporosi, atrofia cutanea ed enfisema. Klotho sembrerebbe intervenire nell'omeostasi del microcircolo e nei processi rigenerativi cutanei e viscerali. Un deficit di klotho potrebbe pertanto spiegare la comparsa di microangiopatia, calcinosi e fibrosi nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Lo scopo del lavoro è stato valutare le concentrazioni sieriche di α klotho in una coorte di pazienti affetti da sclerosi sistemica, confrontandole con quelle di un gruppo di soggetti sani e tracciare le possibili correlazioni tra i livelli sierici della molecola e la modalità e la severità di interessamento d'organo in corso di malattia.

Materiali e Metodi. Sessantanove pazienti affetti da sclerodermia, in accordo ai criteri classificativi ACR/EULAR 2013 e 77 controlli sani sono stati sottoposti al prelievo di un campione di sangue venoso utilizzato per la determinazione della concentrazione di α klotho solubile tramite un kit ELISA (My Biosource Assays). I pazienti sono stati valutati clinicamente attraverso lo score di Mesdger, il modified Rodnan Skin Score (mRSS), test di funzionalità polmonare, indici di flogosi e funzionalità renale. In considerazione dell'accertata associazione tra klotho e diabete mellito, nonché insufficienza renale o respiratoria di tipo ostruttivo, i soggetti affetti da queste patologie sono stati esclusi.

Risultati. Tra i pazienti affetti da sclerosi sistemica (61 femmine, età media 64.5+12.5 anni, durata media di malattia 9.1+6.7 anni), 19 soffrivano di forma diffusa di malattia, 64 avevano una positività degli autoanticorpi ANA, 34 degli anti-centromero e 17 degli anti-SCL70. Ventuno pazienti erano in trattamento con calcio-antagonisti periferici, tutti pratica-

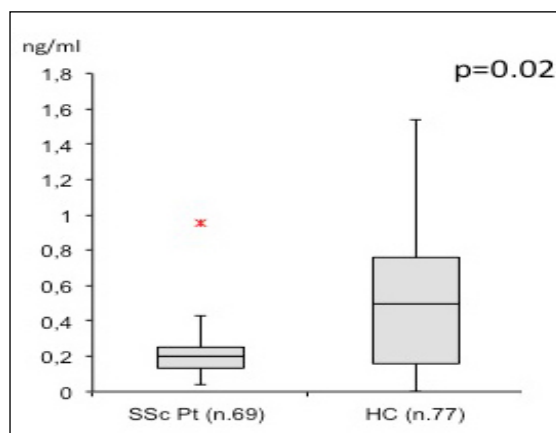


Figura 1 - Livelli sierici di α klotho nei soggetti sani (HC) e pazienti sclerodermici (SSc)

vano prostanoidi endovena ed alcuni di essi farmaci immunosoppressori (prednisone in 22 casi; idrossiclorochina in 14 casi; mofetil micofenolato in 3 casi; methotrexate in 6 casi; ciclosporina in 1 caso; azatioprina in 5 casi). I controlli erano rappresentati da 28 femmine e 49 maschi, con un'età media di 49,7+10,2 anni. La concentrazione media sierica di klotho si è dimostrata minore nei pazienti con sclerodermia rispetto ai soggetti sani (0.45+0.43 ng/ml vs 0.59+0.39 ng/ml; p=0.02, Fig. 1). Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra le concentrazioni sieriche di klotho e i punteggi ottenuti nella scala di Mesdger, nè con i parametri di funzionalità respiratoria, renale, mRSS e indici di infiammazione (Spearman test).

Conclusioni. In linea con precedenti risultati, i nostri dati hanno evidenziato un deficit di klotho nel siero di pazienti sclerodermici rispetto ai controlli. Tuttavia, la concentrazione sierica di klotho non sembrerebbe correlarsi alla modalità di espressione e alla severità di interessamento d'organo nei pazienti sclerodermici.

Keywords: Alpha-klotho, sclerosi sistemica, biomarcatore.

EFFETTI DI BOSENTAN E MACITENTAN NEI PROCESSI DI RIPARAZIONE DEL DANNO ENDOTELIALE E DI ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION MEDIATI DA ENDOTELINA-1 NELLE CELLULE ENDOTELIALI UMANE DEL MICROCIRCOLO DEL DERMA

S. SOLDANO, P. MONTAGNA, S. PAOLINO, E. ALESSANDRI, C. PIZZORNI, R. BRIZZOLARA, A.C. TROMBETTA, A. SULLI, M. CUTOLO

Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Scopo dello studio. Nella patogenesi della sclerodermia, il danno delle cellule endoteliali e la loro alterazione fenotipica sono eventi precoci che contribuiscono all'attivazione dei miofibroblasti e allo sviluppo della fibrosi (1).

L'endotelina (ET)-1 è una molecola pro-fibrotica capace di stimolare le cellule endoteliali ad acquisire caratteristiche fenotipiche dei miofibroblasti mediante il processo di endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) (1, 2).

Lo studio ha confrontato la capacità degli antagonisti dei recettori di ET-1 (ETA/BRAs), bosentan e macitentan, nel favorire il processo di riparazione del danno endoteliale e contrastare l'EndoMT nelle cellule endoteliali del derma (HMVECs) stimulate con ET-1.

Materiali e Metodi. HMVECs (al 4° passaggio di coltura) sono state sottoposte ai seguenti trattamenti: ET-1 (100 nM) per 6 giorni; macitentan 1 μ M, 10 μ M e bosentan 10 μ M per 1 ora e successiva stimolazione con ET-1 per 6 giorni; terreno di coltura senza alcun trattamento per 6 giorni (CTR).

Al termine dei trattamenti, è stato operato una lesione nel monostrato cellulare con un puntale da 200 μ l, formando un'area omogenea priva di cellule. La capacità delle HMVECs di ripristinare l'integrità del monostrato è stata valutata a T0 e dopo 24 ore. L'espressione genica della molecola di induzione della chemiotassi dei monociti (MCP-1) è stata valutata mediante qRT-PCR, mentre quella di α -smooth muscle actin (α -SMA), fibroblast specific protein-1 (S100A4), collagene-1 (COL-1), fibronectina (FN), CD31 e VE-caderina, marcatori del processo di EndoMT, è stata analizzata mediante qRT-PCR e, a livello proteico, mediante Western blotting (WB). L'analisi statistica è stata eseguita con test non-parametrico di Mann-Whitney.

Risultati. ET-1 ha significativamente ridotto la capacità delle HMVECs di ripristinare l'integrità del monostrato cellulare rispetto al CTR ($p < 0.05$). ET-1 ha indotto un aumento significativo dell'espressione genica di MCP-1 ($p < 0.05$), α -SMA, S100A4 e FN ($p < 0.001$), COL-1 ($p < 0.05$), e la significativa down-regolazione di CD31 e VE-caderina ($p < 0.05$) rispetto ai CTR.

Macitentan 1 μ M, 10 μ M e bosentan 10 μ M hanno significativamente promosso la capacità delle HMVECs trattate con ET-1 di ripristinare l'integrità del monostrato ($p < 0.05$ vs. ET-1, per tutti gli ETA/BRAs).

Macitentan 1 μ M ha contrastato l'aumento indotto da ET-1 dell'espressione genica di MCP-1 ($p < 0.05$), α -SMA e S100A4 ($p < 0.01$), COL-1 e FN ($p < 0.05$), nonché la riduzione dell'espressione di CD31 e VE-caderina ($p < 0.05$) rispetto alle HMVECs trattate con ET-1, mostrando effetti analoghi a quelli del bosentan e macitentan alla concentrazione di 10 μ M. Questi risultati sono stati confermati mediante WB.

Conclusioni. Macitentan in modo analogo al bosentan, ma a concentrazione più bassa, sembra contrastare l'alterazione del processo di riparazione del danno endoteliale indotto da ET-1, nonché il processo di EndoMT a livello delle cellule endoteliali in coltura.

BIBLIOGRAFIA

1. Piera-Velazquez S. J Clin Med. 2016; 5(4). pii: E45.
2. Cipriani P. J Rheumatol. 2015; 42: 1808-16.

Keywords: *Danno endoteliale, antagonisti recettori ET1, EndoMT.*

TIPIZZAZIONE LINFOCITI B IN SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA, LA VARIANTE CUTANEA DIFFUSA E L'IMPEGNO POLMONARE

G. BERARDI, M. RUCCO, G.B. CANESTRARI, F. PARISI, S. BOSELLO, S. CANESTRI, C. DI MARIO, B. TOLUSSO, G. FERRACCIOLI

Istituto di Reumatologia e Scienza Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del Lavoro. Caratterizzare il fenotipo dei linfociti B nel sangue periferico di pazienti con Sclerodermia (SSc) e valutare eventuali associazioni con l'impegno d'organo e l'attività di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 100 pazienti affetti da SSc (83% di sesso femminile, con età media di 56.5 ± 13.9 anni) e 50 controlli sani, paragonabili per età e sesso. I subset B cellulari circolanti sono stati analizzati mediante citofluorimetria utilizzando come antigeni di superficie CD45, CD19, CD38, CD27 e IgD. Le caratteristiche cliniche ed immunologiche erano disponibili per tutti i pazienti e sono stati calcolati gli indici di severità ed attività. La malattia è stata definita attiva nei pazienti che presentavano un indice di attività >3 .

Risultati. I pazienti con SSc non differivano in generale per la percentuale delle B cellulari rispetto alla coorte di soggetti sani. Considerando i due principali fenotipi di malattia, una minor percentuale di CD19+ si evidenziava nei pazienti con malattia diffusa (dSSc) rispetto ai controlli ($8.0 \pm 4.8\%$ vs $10.6 \pm 3.3\%$, $p=0.01$) e rispetto ai pazienti con forma limitata ($11.3 \pm 5.3\%$, $p=0.01$). Inoltre, i pazienti con malattia attiva avevano una più bassa percentuale di CD19+ rispetto ad il paziente con malattia inattiva ($8.1 \pm 4.2\%$ vs $11.6 \pm 5\%$, $p=0.001$). I pazienti con una percentuale di CD19+ $>5.5\%$ (valutata attraverso l'analisi della curva ROC sull'attività di malattia; AUC=0.31, $p=0.01$) presentavano più frequentemente una dSSc ($p=0.02$) ed una sindrome polmonare restrittiva ($p=0.001$). L'analisi delle sottopopolazioni B cellulari ha mostrato una percentuale più bassa di

linfociti B di memoria pre-switched nei pazienti rispetto ai controlli (IgD+CD27+: $7.9 \pm 8.3\%$ vs $13.3 \pm 8.3\%$, $p<0.001$), ed una percentuale più alta di linfociti B naïve (IgD+CD27-: $70.7 \pm 16.9\%$ vs $64.4 \pm 11.1\%$, $p=0.001$), rispettivamente. È stata inoltre riscontrata una maggiore percentuale di linfociti B naïve e minore di linfociti B di memoria pre-switched nei pazienti con dSSc (IgD+CD27-: $8.4 \pm 9.3\%$; IgD+CD27+: $69.5 \pm 18.9\%$) e con malattia limitata (IgD+CD27-: $7.4 \pm 7.5\%$; IgD+CD27+: $71.4 \pm 19\%$) rispetto ai controlli sani ($p<0.02$). I pazienti con dSSc presentavano una maggiore percentuale di plasmablasti rispetto ai pazienti con malattia limitata (CD38+CD27+: $4.0 \pm 4.5\%$ vs $2.2 \pm 2.8\%$, $p=0.003$) e rispetto ai controlli sani (CD38+CD27+: $2.0 \pm 2.6\%$; $p=0.004$). I pazienti con deficit restrittivo polmonare (FVC $<79\%$) presentavano una maggiore percentuale di plasmablasti (CD38+CD27+ $3.9 \pm 3.4\%$ vs $2.9 \pm 3.9\%$, $p=0.01$) rispetto ai pazienti con normale funzione polmonare. Infine, non sono state osservate differenze nella distribuzione delle sottopopolazioni B linfocitarie nei pazienti con le diverse specificità autoanticorpali.

Conclusioni. I pazienti affetti da SSc presentano una disregolazione delle sottopopolazioni B linfocitarie nel sangue periferico. La differente percentuale di CD19+ nei diversi subset di malattia e nei pazienti con malattia attiva suggerisce il possibile ruolo degli stessi come biomarcatori di attività, mentre i plasmablasti sembrano essere un marker di malattia cutanea diffusa ed impegno polmonare.

Keywords: *Linfociti B, variante cutanea diffusa, impegno polmonare.*

EFFETTI DI ILOPROST E SILDENAFIL SUI LIVELLI DI CXCL10 IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE VANTAGGIO?

C. CORINALDESI¹, C. ANTINOZZI¹, K. STEFANANTONI², M. VASILE^{1,2}, L. DI LUIGI¹, G. VALESINI², A. LENZI³, V. RICCIERI², C. CRESCIOLI¹

¹Università di Roma Foro Italico, Dipartimento di Scienze Motorie Umane e della Salute, Roma;

²Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma;

³Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Roma

Scopo. Scopo dello studio è verificare l'effetto di iloprost, trattamento vasoattivo antifibrotico, su livelli circolanti di CXCL10 in soggetti con sclerosi sistemica (ScS) in co-terapia con immunosoppressori (DMARDs), corticosteroidi (CCs) (prima linea di trattamento nelle fasi iniziali) e con sildenafil, inibitore della fosfodiesterasi 5, molecola vasoattiva per il trattamento del fenomeno di Raynaud, ulcere digitali e ipertensione polmonare; su rilascio di CXCL10 in cellule umane muscolari scheletriche. Le cellule T helper (Th) contribuiscono alla patogenesi di ScS con differenti tipi di citochine/chemochine, a partire da un stadio iniziale autoimmune/vascolare caratterizzato da predominanza immuni-

taria di tipo Th1, fino ad uno stadio Th2, quando prevale la fibrosi. La chemochina Th1 CXCL10/IP-10 (interferon γ -induced 10 kDa protein) è coinvolta in diverse malattie autoimmuni e reumatiche, come tiroidite autoimmune, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, provocando danni sia a livello sistemico che tissutale. In particolare, CXCL10 gioca un ruolo cruciale nelle miopatie infiammatorie (IM) primarie o secondarie ad altre patologie autoimmuni come la sclerodermia (SSc) in cui sembra associata a una prognosi più severa. Abbiamo valutato i livelli di CXCL10 prima (T0) e tre mesi dopo (T3) assunzione di iloprost in pazienti con ScS trattati con immunosoppressori/

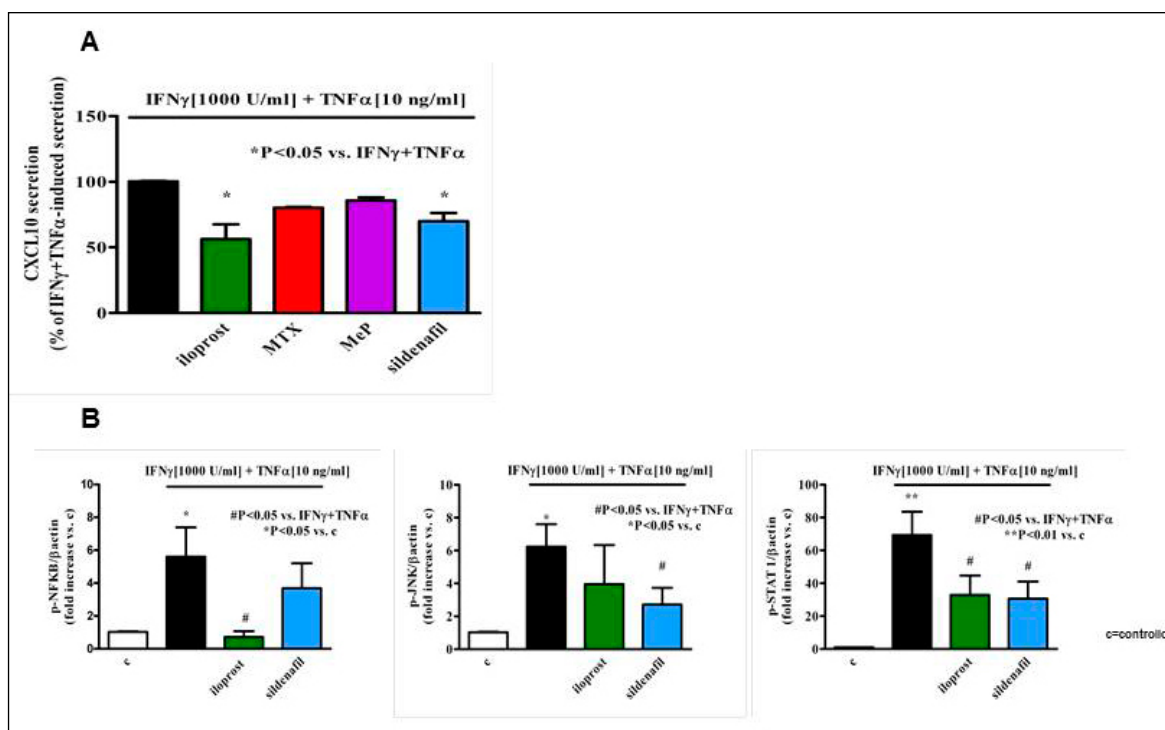


Figura 1

Tabella I

	CXCL10 (pg/ml) T0 (pre-iloprost)	CXCL10 (pg/ml) T3 (post-iloprost)	Vriazione % vs T0
DMARDs	306,73±51,73	469,83±111,07	+52
CCs	311,97±59,8	383,33±30,25	+22
Sildenafil	92,09±37,6	47,34±19,33	-51

DMARDs, corticosteroidi/CCs o sildenafil; il rilascio di CXCL10 in cellule muscolari scheletriche fetali umane (Hfsmc) indotte con IFN γ +TNF α , in presenza e in assenza delle molecole vasoattive iloprost e sildenafil, e di immunomodulatori DMARDs e CCs.

Materiali e Metodi. I livelli di CXCL10 sono stati dosati nel siero e nei sovranatanti cellulari con metodica ELISA. Le proteine sono state analizzate con Western blot.

Risultati. Nei pazienti con ScS in terapia con DMARDs e CCs i livelli sierici di CXCL10 al T3 e al T0 sono risultati simili; nei pazienti che assumevano sildenafil il livello della chemochina era significativamente minore già al T0 (circa un terzo) e drasticamente ridotto al T3 (oltre il 50% di inibizione, tabella I). Nelle Hfsmc, solo iloprost

e sildenafil riducevano significativamente la secrezione di CXCL10 indotta da IFN γ +TNF α (pannello A). La fosforilazione di Stat1, via di attivazione intracellulare IFN γ -specifico veniva ridotta sia da sildenafil che da iloprost, mentre NF-kB and JNK, vie intracellulari TNF α -dipendenti, venivano bersagliate rispettivamente la prima da iloprost, la seconda da sildenafil.

Conclusioni. Dai nostri risultati preliminari in vivo e in vitro sembra che la combinazione di sildenafil ed iloprost sia la più efficace nell'ostacolare il rilascio di CXCL10, suggerendo un possibile vantaggio di queste terapie combinate nel trattamento della ScS ai fini di limitare i danni prodotti da tale chemochina.

Keywords: CXCL10, iloprost, sildenafil.

COMUNICAZIONI ORALI CONNETTIVITI

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia), G. Passiu (Sassari)

LONG TERM USE OF HYDROXYCHLOROQUINE REDUCES ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES LEVELS IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

E. Nuri¹, M. Taraborelli¹, L. Andreoli¹, M. Tonello², M. Gerosa³, A. Calligaro², L.M. Argolini³,
R. Kumar¹, V. Pengo², P.L. Meroni³, A. Ruffatti², A. Tincani¹

¹Brescia, ²Padova, ³Milano

ANALYSIS OF A MONO-CENTRIC COHORT AND SYSTEMATIC REVIEW REVEALING DIFFERENT SUBTYPES OF DEMYELINATING SYNDROMES IN SLE

E. Chessa, M. Piga, J. Pilia, A. Floris, A. Cauli, A. Mathieu

Cagliari

DIETARY SODIUM INTAKE MODULATES SKIN THICKENING IN THE BLEOMYCIN-INDUCED MODEL OF SCLERODERMA

F. Ursini¹, L. D'Antona¹, D. Mauro², F. Rivellese², S. D'Angelo³, E. Russo¹, M.J. Lewis², G.B. De Sarro¹,
I. Olivieri³, C. Pitzalis², R.D. Grembiale¹

¹Catanzaro, ²London-UK, ³Potenza

LA GRAVIDANZA IN GIOVANI ADULTE AFFETTE DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) TRATTATE CON FARMACI BIOLOGICI: ESPERIENZA MONOCENTRICA DI UN CENTRO TERZIARIO

I. Pontikaki, M. Gerosa, L. M. Argolini, L. Trespidi, P. L. Meroni

Milano

FATTORI DI RISCHIO PER OUTCOME SFAVOREVOLI IN GRAVIDANZA NEI PAZIENTI APL CARRIERS: RISULTATI DI UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO ATTRAVERSO 20 ANNI DI ESPERIENZA

M.G. Lazzaroni¹, L. Andreoli¹, C.B. Chighizola², T. Del Ross³, M. Gerosa², A. Kuzenko³,
M.G. Raimondi², A. Lojacono¹, F. Ramazzotto¹, S. Zatti¹, L. Trespidi², P.L. Meroni², V. Pengo³,
A. Ruffatti³, A. Tincani¹

¹Brescia, ²Milano, ³Padova

VALUTAZIONE DELLA PROTEINA PROANGIOGENETICA BAG-3 (BCL2- ASSOCIATED ATHANOGENE 3) IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

E. Valentini¹, A. Alunno¹, A. Falco², O. Bistoni¹, G.M.C. La Paglia¹, V. Valentini¹, M.C. Leone¹,
E. Bartoloni Bocci¹, M. Pascale², R. Gerli¹

¹Perugia, ²Salerno

LONG TERM USE OF HYDROXYCHLOROQUINE REDUCES ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES LEVELS IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

E. NURI¹, M. TARABORELLI¹, L. ANDREOLI¹, M. TONELLO², M. GEROSA^{3,4}, A. CALLIGARO², L.M. ARGOLINI^{3,4}, R. KUMAR¹, V. PENGO⁵, P.L. MERONI^{3,4,6}, A. RUFFATTI², A. TINCANI¹

¹Rheumatology and Clinical Immunology Department, ASST Spedali Civili and University of Brescia;

²Rheumatology Unit, Department of Medicine - DIMED, University of Padua;

³Division of Rheumatology, ASST Gaetano Pini, Milan;

⁴Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan;

⁵Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua;

⁶IRCSS Istituto Auxologico Italiano, Milan

Objective. To evaluate the impact of hydroxychloroquine (HCQ) on antiphospholipid antibodies (aPL) titers, on glucose and cholesterol levels and its role in the prevention of thrombotic recurrences in Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS).

Materials and Methods. Patients with PAPS, diagnosed according to 2006 Classification Criteria without any Connective Tissue Disease, that received HCQ (HCQ+) for at least 12 consecutive months but no immunosuppressive drugs, were matched with similar patients that did not received

HCQ (HCQ-) according to the following characteristics: same gender, follow-up duration, disease onset (obstetric, thrombotic or both), age at the beginning of the follow-up ± 10 years and initial date of the follow-up ± 5 years. The study was carried in agreement with Helsinki Declaration.

Results. One hundred and fourteen PAPS patients (57 HCQ+ and 57 HCQ-) with a mean follow-up of 76 (\pm SD 48) months between 1992 and 2016 were studied. At baseline, no significant differences in demographic, clinical and serological

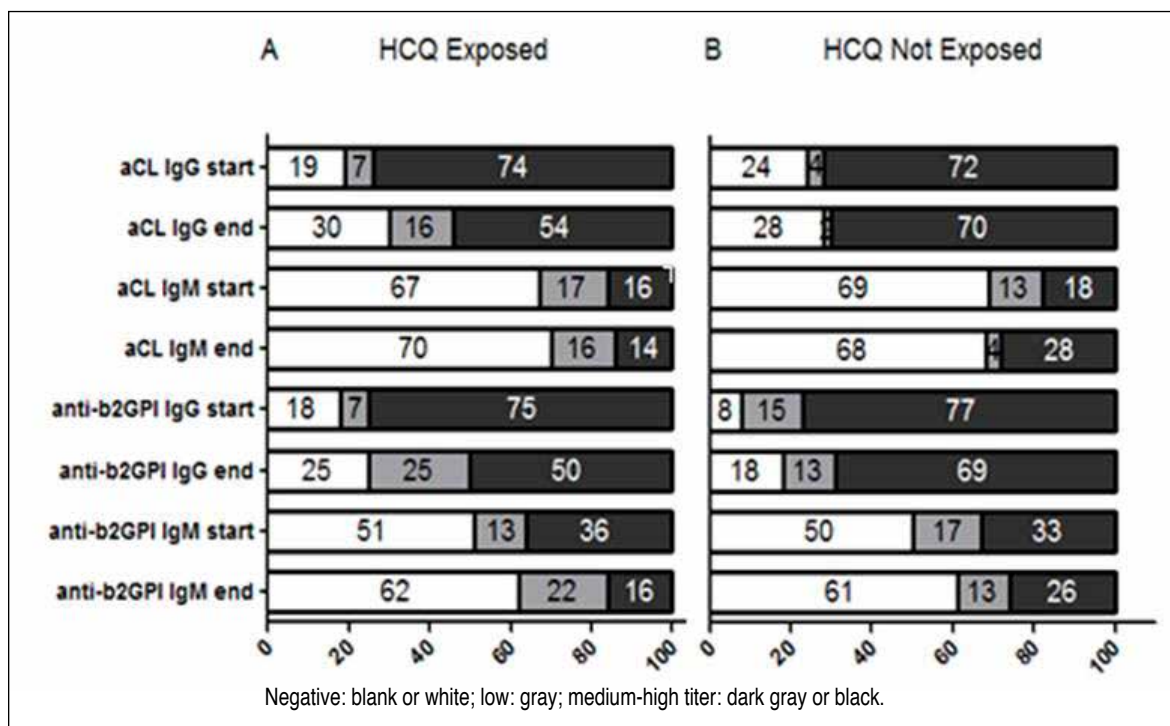


Figure 1 - The percentage variation of aPL titers from the beginning to the end of follow-up.

features were observed between the two groups except for positive anti-extractable nuclear antigen antibodies (21% in HCQ exposed versus 0% in HCQ not exposed, $P=0.001$). Figure 1 reports the percentage variation in aPL titers at the beginning and at the end of follow-up in the two groups. Both the levels of anti-cardiolipin (aCL) IgG and anti-beta2Glycoprotein I (anti-beta2GPI) IgG/IgM were significantly reduced at the end of follow-up compared to the baseline in HCQ exposed patients while there were no differences in the other group. Moreover, anti-beta2GPI IgG titers were significantly decreased when the end of follow-up was compared between the two

groups ($P<0.002$). Among patients with a history of thrombosis, the annual incidence of recurrence was 1,16 % in HCQ exposed and 1,71% in not exposed patients, with a significant reduction in the incidence of arterial events (0 vs 1.14%). No differences in glucose and cholesterol levels were detected.

Conclusions. This study shows or reports a strong reduction of aPL titers together with an apparent decrease in the incidence of arterial thrombosis recurrence in PAPS patients treated with HCQ.

Keywords: *Antiphospholipid Syndrome, hydroxychloroquine, antiphospholipid antibodies.*

ANALYSIS OF A MONO-CENTRIC COHORT AND SYSTEMATIC REVIEW REVEALING DIFFERENT SUBTYPES OF DEMYELINATING SYNDROMES IN SLE

E. CHESSA, M. PIGA, J. PILIA, A. FLORIS, A. CAULI, A. MATHIEU

Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari, Monserrato, CA

Objectives. Demyelinating syndrome (DS) in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is extremely rare (<1%) but represents a challenging condition for both patients and clinicians.

This study aimed to describe the features of DS in SLE through the analysis of a mono-centric cohort and a systematic review.

Methods. A retrospective analysis of 334 adult patients with SLE, followed-up in a third level center of Rheumatology between 1990 and 2015, was performed to identify those patients with DS. Using PubMed, a systematic review was carried out according to PRISMA guidelines and it included the following Mesh terms: ‘Lupus Erythematosus, Systemic’, ‘Lupus Vasculitis, Central Nervous System’, ‘Demyelinating Diseases’, ‘Leukoencephalopathies’, ‘Vasculitis, Central Nervous System’, ‘Cranial Nerve Diseases’, ‘Diplopia’, ‘Brain Stem’. Last Medline was performed on the 31/01/2016.

Patients were classified as affected with DS defined as acute or relapsing demyelinating encephalomyelitis with evidence of discrete neurologic lesions distributed in space and time according to 1999 ACR nomenclature and attributed to SLE according to the algorithm proposed by the Italian Society of Rheumatology. Patients showing DS defined as the clinical but not temporal criteria provided by the 1999 ACR nomenclature were classified as suffering with clinically isolated syndrome (CIS).

Cases identified by systematic review and cohort analysis were classified in 5 different syndromes:

- A) neuromyelitis optica (NMO);
- B) neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOS);

- C) DS prevalently involving the brain (DSB);
- D) DS prevalently involving the brainstem (DSBS);
- E) CIS.

Results. The retrospective cohort analysis retrieved 4 cases. The literature search identified 1620 articles, of which 75 (100 case reports) were considered relevant for this study. Presented data refer to all 104 patients (6 males, mean age 36.3 years). DS was the SLE onset manifestation in 41 (39.4%) patients. Forty-nine (47.1%) cases were classified as NMOS, 14 (13.5%) NMO, 7 (6.7%) DSBS, 5 (4.8%) DSB and 29 (27.9%) CIS. Longitudinal extensive transverse myelitis was the most frequent clinical manifestation being present in all patients with NMO, in 37 (75.5%) with NMOS and in 21 (72.4%) with CIS. Cranial nerve palsies were the less frequent being present in 11 (10.6%) patients (5 NMOS, 3 NMO, 2 DSBS and 1 CIS). The most prescribed treatment was methylprednisolone pulses (83, 79.8%) and cyclophosphamide (58, 55.8%), but plasma-exchange (17, 16.3%) and Rituximab (8, 7.7%) were also used. Worse functional prognosis was associated with NMO (7.1% complete and 21.4% partial resolution). Demise was reported in 4 NMO cases (28.6%), 5 (10.2%) NMOS, 1 (20%) DSB and 1 (3.4%) CIS as a result of DS or associated complications.

Conclusions. Although rare, DS secondary to SLE may be life-threatening. If DS occurs in SLE patients, it should be promptly treated with high doses of intravenous corticosteroids and Cyclophosphamide or Rituximab as steroid sparing agents.

Keywords: *SLE, neuropsychiatric manifestation, demyelinating syndrome.*

DIETARY SODIUM INTAKE MODULATES SKIN THICKENING IN THE BLEOMYCIN-INDUCED MODEL OF SCLERODERMA

F. URSINI¹, L. D'ANTONA¹, D. MAURO², F. RIVELLESE², S. D'ANGELO³, E. RUSSO¹, M.J. LEWIS², G.B. DE SARRO¹, I. OLIVIERI³, C. PITZALIS², R.D. GREMBIALE¹

¹Department of Health Sciences, University of Catanzaro; ²Department of Experimental Medicine & Rheumatology, Queen Mary University of London - UK; ³Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza

Aim of the study. Recent studies suggest that increased sodium intake may favour the development of autoimmune diseases (1), through induction of pathogenic Th17 cells (2) and/or suppression of Treg cells (3). In addition, sodium chloride potentiates human fibrocyte differentiation and sodium intake has been correlated with fibrotic changes in a variety of disease models (4, 5). Based on this evidence, we aimed to evaluate the effect of dietary salt intake on the development of skin fibrosis in a mouse model of scleroderma.

Materials and Methods. For the present study, the bleomycin (BLM)-induced scleroderma model described by Yamamoto et al. (6) was used. Female C3H mice were divided in 4 groups (7 mice/group): A) Control mice, normal diet (0.3% NaCl); B) BLM mice, normal diet (0.3% NaCl); C) BLM mice, low salt diet (LSD, 0.04% NaCl); D) BLM mice, high salt diet (HSD, 4% NaCl). After 21 days of treatment, mice were sacrificed and lesional skin was excised. Collagen content of skin samples was evaluated by colorimetric hydroxyproline assay. Dermal thickness was quantified by Haematoxylin and Eosin staining expressed in micrometres, in parallel collagen content of skin sections was assessed with Masson's trichrome staining and expressed as optical density (OD). The presence of lesional myofibroblasts was detected by immunofluorescence with anti alpha-SMA antibody staining.

Results. Subcutaneous BLM administration effectively induced skin thickening and collagen accumulation in C3H mice (group A vs group

B, $p=0.0003$) (Fig. 1). When comparing HSD and LSD, we observed a significant difference in terms of skin thickening ($363\pm 83\ \mu\text{m}$ vs $284\pm 38\ \mu\text{m}$, $p=0.005$) and collagen accumulation ($OD\ 0.44\pm 0.04$ Vs 0.36 ± 0.04 , $p=0.002$). Similarly, the relative collagen content of skin samples measured by the hydroxyproline assay was 2.3 fold higher HSD mice vs LSD mice. The differences observed in terms of skin thickening and collagen deposition were accompanied by a significant reduction of lesional myofibroblasts, demonstrated by the decreased number of anti alpha-SMA positive cells in skin samples of LSD vs HSD mice.

Conclusions. Our data show that salt intake can modulate skin thickening and myofibroblasts accumulation in BLM-induced scleroderma, suggesting that increased dietary salt intake may act as environmental risk factor in scleroderma. Conversely, reduced salt intake might exert a protective effect on the development of skin fibrosis.

REFERENCES

1. Salgado E, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e924.
2. Kleinewietfeld M, et al. *Nature*. 2013; 496: 518-22.
3. Hernandez AL, et al. *J Clin Invest*. 2015; 125: 4212-22.
4. Park JS, et al. *Kidney Blood Press Res*. 2014; 39: 86-96.
5. Uetake Y, et al. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 6.
6. Yamamoto T, et al. *J Invest Dermatol*. 1999; 112: 456-62.

Keywords: Scleroderma, salt, fibrosis.

LA GRAVIDANZA IN GIOVANI ADULTE AFFETTE DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) TRATTATE CON FARMACI BIOLOGICI: ESPERIENZA MONOCENTRICA DI UN CENTRO TERZIARIO

I. PONTIKAKI¹, M. GEROSA¹, L.M. ARGOLINI¹, L. TRESPIDI², P.L. MERONI¹

¹Unità Complessa di Reumatologia, Ist. Ortopedico G. Pini, Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Milano;

²Clinica Ostetrica L. Mangiagalli, Fondazione IRCSS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione. Negli ultimi 16 anni nella pratica clinica è stata acquisita sempre più esperienza nell'uso dei farmaci biologici nell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG). Si riporta l'esperienza dell'outcome di gravidanza in un gruppo di giovani donne affette da AIG persistente, refrattaria, trattati con farmaci biologici e seguite in un Centro terziario di Reumatologia dell'età evolutiva.

Obiettivi. Evidenziare come l'impiego di farmaci biologici in pazienti affette da AIG non precluda e non influenzi negativamente la gravidanza. L'uso dei farmaci biologici consente di raggiungere un basso grado di attività di malattia, facilitando così la pianificazione di gravidanza.

Metodi. Sono state considerate 19 donne affette da AIG in terapia biologica al momento della gravidanza. Sono stati inclusi come gravidanze indirette 2 uomini affetti da AIG ed entrambi in trattamento con Adalimumab al momento del concepimento. Tutti i pazienti risultavano contraddistinti da una lunga storia di malattia a carattere poliarticolare, non responsiva ai DMARDs e refrattaria alle più comuni terapie. I pazienti sono stati trattati con farmaci biologici come Etanercept (15 gravidanze), Adalimumab (5 gravidanze), Golimumab (3 gravidanze), Certolizumab (1 gravidanza) e Rituximab (due gravidanze), tutti utilizzati in monoterapia e nella maggior parte dei casi dopo vari switches.

Risultati. 3 pazienti hanno scelto un'interruzione volontaria di gravidanza; si sono verificati 2 aborti spontanei; 21 gravidanze sono risultate normodecorse, a termine e senza anomalie congenite. L'esposizione pre-concepimento a terapia biologica è stata in media di 24 mesi. Non sono state riscontrate anomalie congenite nei feti delle donne sottoposte ad interruzione volontaria di gravidanza. L'esposizione paterna a terapia biologica non ha pregiudicato il concepimento né il decorso della gravidanza.

Conclusioni. La disponibilità di farmaci biologici, come gli inibitori del TNF α , ha creato importanti quesiti sull'eventualità di una gravidanza in corso di terapia e sul profilo di sicurezza in pazienti affetti da AIG. Altri dati a riguardo sono stati raccolti in pazienti affetti da Morbo di Crohn e Artrite Reumatoide trattati con inibitori del TNF α . In base all'esperienza acquisita e ai dati di letteratura, la terapia biologica non sembra correlare con un incrementato rischio di aborti o malformazioni congenite. Nella nostra esperienza la terapia con farmaci biologici è stata sospesa a test di gravidanza positivo e, come riportato in letteratura, non si sono verificate complicanze o eventi inaspettati durante il corso della gravidanza, parallelamente ad un buon controllo della malattia durante la gestazione e il puerperio.

Keywords: *Gravidanza, artrite idiopatica giovanile, terapie biologiche.*

FATTORI DI RISCHIO PER OUTCOME SFAVOREVOLI IN GRAVIDANZA NEI PAZIENTI APL CARRIERS: RISULTATI DI UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO ATTRAVERSO 20 ANNI DI ESPERIENZA

M.G. LAZZARONI¹, L. ANDREOLI¹, C.B. CHIGHIZOLA³, T. DEL ROSSO⁴, M. GEROSA², A. KUZENKO⁴, M.G. RAIMONDI², A. LOJACONO⁵, F. RAMAZZOTTO⁵, S. ZATTI⁵, L. TRESPIDI⁶, P.L. MERONI^{2,3}, V. PENGO⁷, A. RUFFATTI⁴, A. TINCANI¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Università e Spedali Civili di Brescia; ²Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Ospedale Gaetano Pini, Università di Milano;

³Laboratorio Sperimentale di Ricerca Immunologica e Reumatologica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano;

⁴Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova;

⁵Ginecologia e Ostetricia, Università e Spedali Civili di Brescia; ⁶Clinica Ostetrica e Ginecologica L. Mangiagalli,

Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁷Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova

Scopo del lavoro. Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono fattori di rischio per outcome sfavorevoli di gravidanza (Adverse Pregnancy Outcome, APO) e trombosi. In particolare, per gli aPL carriers (aPL positività senza storia ostetrica o trombotica) l'outcome gravidico e il trattamento non sono ancora definiti. È stato analizzato l'esito di gravidanza in una coorte multicentrica di pazienti aPL carriers, in relazioni ai differenti profili anticorpali e ai protocolli terapeutici.

Materiali e Metodi. Sono state riviste 70 gravidanze in 62 pazienti, seguite prospetticamente in 3 centri italiani (1994-2015). Pazienti con eventi clinici progressivi (trombosi, esito gestazionale sfa-

vorevole in precedenti gravidanze, incluso parto pretermine (PPT) <37 settimane per ogni causa) o concomitanti patologie autoimmuni sono state escluse. Pazienti con manifestazioni aPL non criterio sono state incluse. Il profilo anticorpale è definito come combinazione dei 3 test criterio per aPL (Lupus Anticoagulant, anti-cardiolipina, anti-Beta2 Glicoproteina I). Erano definiti APO: aborto (<10 w), morte endouterina (MEU, >=10 w), PPT severo (<=34 w) con o senza pre-eclampsia (PE), sindrome HELLP, morte perinatale.

Risultati. L'età media al riscontro di aPL positività era 31 anni. Le manifestazioni aPL-correlate non criterio erano presenti in 6 (8%) e quelle lu-

Tabella 1 - Caratteristiche delle 6 gravidanze con outcome sfavorevole (APO).

Terapia	Inizio terapia	Manifest. aPL non criterio*	Fattori di rischio acquisiti (NR)#	Trombofilia congenita	Manif. Lupus-Like	Profilo Apl	APO
ASA	Pre-concezionale	no	1	APC resist	sì	triplice	MEU 22w
ASA	9w	no	0	no	no	singola (basso titolo)	MEU 10w
ASA	9w	no	2	no	no	triplice	PE 34w
ASA+EBPM	12w	sì	2	deficit prot S	no	triplice	MEU 14w
ASA+EBPM	ASA pre-concezionale, EBPM da 11w	sì	2	no	sì	triplice	PE 25w, morte neonatale
ASA+EBPM	ASA 16w, EBPM 27w	sì	1	no	sì	singola (basso titolo)	PE/HELLP 32w

* Manifestazioni aPL non criterio erano definite con almeno una tra: livedo reticularis, piastrinopenia, cefalea, anemia emolitica, valvulopatia, epilessia.

Fattori di rischio acquisiti: obesità (BMI>30), ipertensione (>140/90), ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, diabete mellito, iperomocisteinemia.

pus-like (es. fotosensibilità, artralgie...) in 5 (7%). 21 (29%) avevano almeno un fattore di rischio acquisito e 6 (9%) una trombofilia congenita. L'età media alla gravidanza era 32 anni (range 18-41). 37 gravidanze erano trattate con sola aspirina a basso dosaggio (ASA), 9 con ASA ed eparina a basso peso molecolare (EBPM), 24 non avevano ricevuto terapia. Complicanze aPL correlate si sono verificate in 8 gravidanze (11%). Sono stati osservati 2 eventi trombotici (3%): una trombosi venosa profonda (6^a settimana, prima dell'inizio della terapia; singola positività a basso titolo) e 1 ictus ischemico (37^a settimana, triplice positività già in trattamento con ASA+EBPM).

Si sono verificati 6 APO (in 6 pazienti): 3 MEU e 3 PPT \leq 34w con PE (Tab. I). In particolare, 3/6 (50%) manifestazioni non criterio e 3/5 lupus-like (60%) erano nelle gravidanze APO; 5/6 (80%) mostravano fattori di rischio acquisiti. Un profilo aPL di triplice positività era presente nel 67% delle APO e nel 6% nelle non-APO.

Conclusioni. Le pazienti incluse nello studio erano per definizione non portatrici di patologie autoimmuni sistemiche e/o di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, pertanto un tasso dell'11% di eventi severi (trombosi o complicanze gestazionali tardive), evidenzia come il trattamento ottimale delle pazienti aPL carriers in gravidanza rappresenti ancora un "unmet need".

Un'attenta definizione del profilo di rischio dovrebbe basarsi su fattori generali (congeniti e acquisiti), sul profilo aPL (con particolare attenzione alla triplice positività) e sulla presenza di manifestazioni non criterio o note di autoimmunità. Questi potrebbero identificare un sotto-gruppo con necessità di terapia convenzionale di combinazione e/o di trattamento immuno-modulante, come l'idrossiclorochina, che aggiunge gli effetti anti-aggregante/anti-trombotico.

Keywords: Antifosfolipidi, aPL carriers, gravidanza.

VALUTAZIONE DELLA PROTEINA PROANGIOGENETICA BAG-3 (BCL2-ASSOCIATED ATHANOGENE 3) IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

E. VALENTINI¹, A. ALUNNO¹, A. FALCO², O. BISTONI¹, G.M.C. LA PAGLIA¹, V. VALENTINI¹, M.C. LEONE¹, E. BARTOLONI BOCCI¹, M. PASCALE², R. GERLI¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;

²Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Salerno

Scopo dello studio. La proteina BAG-3 (Bcl2-associated athanogene 3) è una co-chaperone della heat-shock protein (Hsp) 70. Recenti studi hanno dimostrato il suo coinvolgimento nella transizione epitelio-mesenchimale (EMT) e nell'angiogenesi in corso di alcuni processi neoplastici, quali il carcinoma epatocellulare, dove risulta iperespressa (Rosati A. et al., Nat Commun 2015, Falco A. et al., Oncogene 2012). Il silenziamento di BAG-3 in tali cellule neoplastiche determina un'inversione della EMT e un'inibizione della neoangiogenesi. Alla luce del ruolo patogenetico cruciale della EMT e della deregolazione dell'angiogenesi in corso di sclerosi sistemica (SSc), e in relazione alla mancanza di dati relativi a BAG-3 in tale patologia, scopo del presente studio è stato determinare la concentrazione sierica di BAG-3 in pazienti affetti da SSc e valutare la possibile associazione con caratteristiche cliniche di malattia.

Metodi. La concentrazione sierica della proteina BAG3 è stata determinata mediante saggio ELISA (utilizzando mAb contro BAG3) in 18 pazienti affetti da SSc e 18 controlli sani (CS). Sono stati raccolti i dati clinici, laboratoristici e videocapillaroscopici (VCP) dei pazienti e correlati con l'espressione di BAG-3.

Risultati. La proteina BAG3 è risultata significa-

tivamente più elevata nei sieri dei pazienti affetti da SSc rispetto ai CS ($p < 0,05$). Suddividendo i pazienti in relazione al pattern VCP, alla presenza di ulcere digitali (UD) attive o alla sierologia (anti-CenpB vs anti-Sc170), la proteina BAG-3 risultava significativamente incrementata rispetto ai CS nei pazienti con pattern VCP early o active, nei pazienti che non avevano mai sviluppato ulcere digitali e nei pazienti con anticorpi anti-CenpB (tutte le $p < 0,05$). Viceversa, i pazienti con pattern late, con UD attive o storia di UD o con anticorpi anti-Sc170 mostravano concentrazioni di proteina sovrapponibili ai CS.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra per la prima volta che la proteina BAG3 risulta differenzialmente espressa nel siero di pazienti affetti da SSc in relazione al pattern VCP, alla storia di UD e allo status sierologico. Pertanto tale proteina sembrerebbe coinvolta nella deregolazione dei meccanismi angiogenetici in corso di SSc. Sono in corso studi ulteriori per determinare la presenza di BAG3 negli organi bersaglio della malattia e per comprendere nel dettaglio il possibile ruolo patogenetico di tale proteina in corso di SSc.

Keywords: Sclerosi sistemica, BAG-3, videocapillaroscopia.

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2017 (1)

Moderatori: S. De Vita (Udine), M. Manara (Milano)

DISEASE FLARES AND PERSISTENT LOW-LEVEL OF DISEASE: LONG-TERM OUTCOME IN A COHORT OF PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

E. Elefante, R. Talarico, A. D'Ascanio, R. Neri, C. Stagnaro, C. Tani, C. Baldini, M. Mosca
Pisa

TOWARDS THE DEFINITION OF A RISK MODEL PROFILE OF PERICARDITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A GENETIC STUDY

C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, E. Cipriano, S. Rufini, C. Alessandri, F.R. Spinelli, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti
Roma

THE PREDICTIVE EFFECT OF A RANGE OF DURATION OF REMISSION ON DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS FROM A PROSPECTIVE COHORT OF 293 PATIENTS

M. Zen, F. Saccon, S. Bettio, M. Gatto, M. Larosa, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria
Padova

OCULAR INVOLVEMENT SECONDARY TO BEHCET'S DISEASE: PREDICTIVE FACTORS OF LONG-TERM CLINICAL OUTCOME IN A PROSPECTIVE COHORT STUDY

E. Cioffi, R. Talarico, M. Figus, A. D'Ascanio, E. Elefante, C. Stagnaro, C. Baldini, C. Tani, R. Neri, M. Mosca
Pisa

CHROMOGRANIN-A AND ITS PROTEOLYTIC FRAGMENTS IN TAKAYASU ARTERITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. Sartorelli, E. Tombetti, B. Colombo, G.A. Ramirez, E. Tombolini, M.G. Sabbadini, M. Papa, E. Baldissera, F. De Cobelli, A. Corti, A.A. Manfredi
Milano

THE EXPRESSION OF THE ADHESION MOLECULES CD44V3 AND CD44V6 ON T CELLS CORRELATES WITH DISEASE ACTIVITY AND CLINICAL PHENOTYPE IN SLE PATIENTS

L. Novelli, C. Barbati, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Alessandri, C. Perricone, G. Valesini, R. Perricone, F. Conti
Roma

BOSENTAN AND MACITENTAN REVERSE THE ENDOTHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION (ENDOMT) IN SYSTEMIC SCLEROSIS

C. Corallo^{1,2}, M. Cutolo³, B. Kahaleh⁴, G. Pecetti⁵, A. Montella¹, C. Chirico¹, S. Soldano³, R. Nuti¹, N. Giordano¹
¹Siena, ²Leiden - NL, ³Genova, ⁴Toledo - OH, ⁵Imola, BO

CXCL10 IN SYSTEMIC SCLEROSIS DEVELOPMENT AND POSSIBLE ROLE FOR PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITION: IN VIVO AND IN VITRO EVIDENCE

C. Antinozzi, M. Vasile, C. Corinaldesi, K. Stefanantoni, I. Sciarra, G. Valesini, L. Di Luigi, A. Lenzi, V. Ricciari, C. Crescioli
Roma

DISEASE FLARES AND PERSISTENT LOW-LEVEL OF DISEASE: LONG-TERM OUTCOME IN A COHORT OF PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

E. ELEFANTE, R. TALARICO, A. D'ASCANIO, R. NERI, C. STAGNARO, C. TANI, C. BALDINI, M. MOSCA

Rheumatology Unit, University of Pisa

Background. Behçet's disease (BD) is a multi-systemic, chronic relapsing inflammatory disease classified among the vasculitis. Neurological and eye involvement are two of the most serious manifestations of BD and both still represent significant causes of morbidity.

Objectives: The primary aim of the study was to evaluate the long-term outcome in a cohort of patients with BD; the secondary aim was to explore any potential correlation between long-term outcome and demographic and clinical profile.

Methods. The study enrolled 122 patients, all fulfilling the International Study Group (ISG) criteria for BD. The male/female ratio was 1.6:1, with a mean disease duration of 11 ± 4 years. Their mean age was 42 ± 9 years (min: 18, max: 77), while the mean age at disease onset was 25 ± 4 years. The mean \pm SD duration of follow-up at our centre was 10 ± 2 years. Long-term outcome was evaluated by means of disease flares according the BD Current Activity Form (BDCAF), persistent low-level of disease (defined as a level minimal activity of disease requiring only low-medium doses of corticosteroids), and disease damage according the Vasculitis Damage Index (VDI). The statistical analysis was performed using Student t-test, Mann-Whitney-U test, ANOVA and Pearson correlation.

Results. The main clinical features presented during the follow-up by the cohort were: mucocutaneous involvement (100%), joint involvement (49%),

ocular involvement (40%), neurological involvement (38%), vascular thrombotic events (22%), gastro-enteric involvement (16%). Globally, we observed 108 episodes of disease flare, of which: 25% of patients with neurological involvement, 60% of ocular involvement, 50% of muco-cutaneous involvement, 12% of joint involvement, 50% of vascular involvement and 28% of gastro-enteric involvement. Thirty-four patients presented a persistent low-level disease, that required a medium corticosteroids dose of 4 mg of 6-methylprednisolone. Moreover, 39 patients presented a VDI >1 . A significant correlation was found between disease flares and younger age and male sex; persistent low-level of disease and disease damage resulted significantly associated with early onset of disease and high number of disease flare in the first 2 years of disease. Notably, persistent low-level of disease and disease damage resulted inversely correlated with the use of anti TNF alpha agents, independently of the type of organ involvement.

Conclusions. As literature data suggest, a specific demographic profile exists of poor outcome in BD, represented by young males. The use of anti TNF alpha agents is associated with a positive effect on maintaining remission of disease, most likely due to their steroid sparing effect.

Keywords: *Behçet's disease, vasculitis, long-term outcome.*

TOWARDS THE DEFINITION OF A RISK MODEL PROFILE OF PERICARDITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A GENETIC STUDY

C. PERRICONE¹, C. CICCACCI², F. CECCARELLI¹, E. CIPRIANO¹, S. RUFINI²,
C. ALESSANDRI¹, F.R. SPINELLI¹, C. POLITI², A. LATIN², G. NOVELLI², G. VALESINI¹,
P. BORGIANI², F. CONTI¹

¹Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
²Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Genetica, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Aim of the study. We have recently demonstrated that polymorphisms (SNPs) in TRAF3IP2 gene are associated with susceptibility for systemic lupus erythematosus (SLE) and can predispose to the development of pericarditis (1). Recently, it has been demonstrated that a polymorphism in the region encoding for a microRNA gene, MIR1279, was associated with decreased levels of TRAF3IP2 expression. Moreover, other genes previously associated with the susceptibility to SLE seem to be involved in the development of pericarditis (2). Thus, we aimed to investigate the role of rs1463335 (MIR1279), rs7574865 (STAT4), rs2542151 (PTPN2), rs2205960 (TNFSF4), rs33980500 (TRAF3IP2) SNPs in SLE pathogenesis. Moreover, we aimed at constructing a pericarditis genetic risk profile for SLE patients.

Methods. We recruited 315 Italian SLE patients and 278 healthy controls. SNPs genotyping was performed by allelic discrimination assay. A case/control association study and a genotype/phenotype correlation analysis were performed and a risk profile model for pericarditis in SLE was built. Rs1463335, located upstream MIR1279 gene, was further sequenced in 50 patients.

Results. The full sequencing of the MIR1279 gene in SLE patients did not reveal any novel or known variation. Deviations from Hardy-Weinberg equilibrium for the studied SNPs were not observed. The variant alleles of the rs1463335 (MIR1279) (P=0.017, OR=1.67) and rs2205960 (TNFSF4) (P=0.013, OR=2.14) were significantly associated with susceptibility to pericarditis. Concerning MIR1279, patients carrying the A allele were more susceptible to develop the pericarditis with an allele-additive effect: patients carrying the

variant homozygous genotype have a higher risk than patients carrying the heterozygous genotype (P=0.013, OR=3.28 vs P=0.06, OR=2.4, respectively). A risk profile model for pericarditis considering the risk alleles of MIR1279 and the other four genes (STAT4, PTPN2, TNFSF4 and TRAF3IP2) showed that patients with more than 4 risk alleles have a significantly higher risk to develop pericarditis (OR=7.03 with P=0.002 respectively). Anti-Sm antibodies were the only laboratory parameter associated with the development of pericarditis. Thus, a multivariate analysis by binary regression analysis, considering as dependent variable the presence or absence of pericarditis and as independent variables all the studied SNPs associated with pericarditis, was performed. In a stepwise approach including anti-Sm, MIR1279, STAT4, TNFSF4, TRAF3IP2 and PTPN2 SNPs, the model explains about 25% (R² Cox & Snell) of the variability involved in the susceptibility to pericarditis. **Conclusions.** We describe for the first time the contribution of MIR1279 and TNFSF4 SNPs in pericarditis development in SLE patients. We propose a genetic risk profile model useful to identify patients more susceptible to develop pericarditis in SLE. This approach could help to improve the prediction and the management of this manifestation.

REFERENCES

1. Perricone C, et al. Immunogenetics. 2013; 65): 703-9.
2. Ciccacci C, et al. PLoS One. 2014; 9: e111991.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, genetica, pericardite.

THE PREDICTIVE EFFECT OF A RANGE OF DURATION OF REMISSION ON DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS FROM A PROSPECTIVE COHORT OF 293 PATIENTS

M. ZEN, F. SACCON, S. BETTIO, M. GATTO, M. LAROSA, L. IACCARINO, L. PUNZI, A. DORIA

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Aim. To assess the prevalence of a range of durations of remission and its predictive effect on damage accrual in a cohort of Caucasian patients affected with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods. Caucasian patients diagnosed with SLE between 1990 and 2009 and quarterly seen from 2009 to 2015 were included. Disease activity was assessed using the SLE Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K) and damage using the SLICC/ACR Damage Index (SDI). Three levels of remission were defined:

1) complete remission, i.e. SLEDAI-2K=0 in corticosteroid- and immunosuppressant-free patients;
2) clinical remission off-corticosteroids, i.e. clinical SLEDAI-2K=0 in corticosteroid-free patients;

3) clinical remission on corticosteroids, i.e. clinical SLEDAI-2K=0 in patients taking prednisone 1-5 mg/day; antimalarials were allowed in all groups and immunosuppressives in group 2 and 3. Five durations of remission were evaluated: 1, 2, 3, 4, or ≥ 5 consecutive years. The impact of different levels and durations of remission on SDI was evaluated by univariable and multiple logistic regression analysis. Statistical analysis was performed by the SPSS software for Windows (version 22.0).

Results. 293 patients were enrolled; mean \pm SD disease duration 11.1 \pm 7.8 years. During the 7-year follow-up, 113 patients (38.6%) achieved ≥ 5 -year remission, 26 (8.9%) 4-year remis-

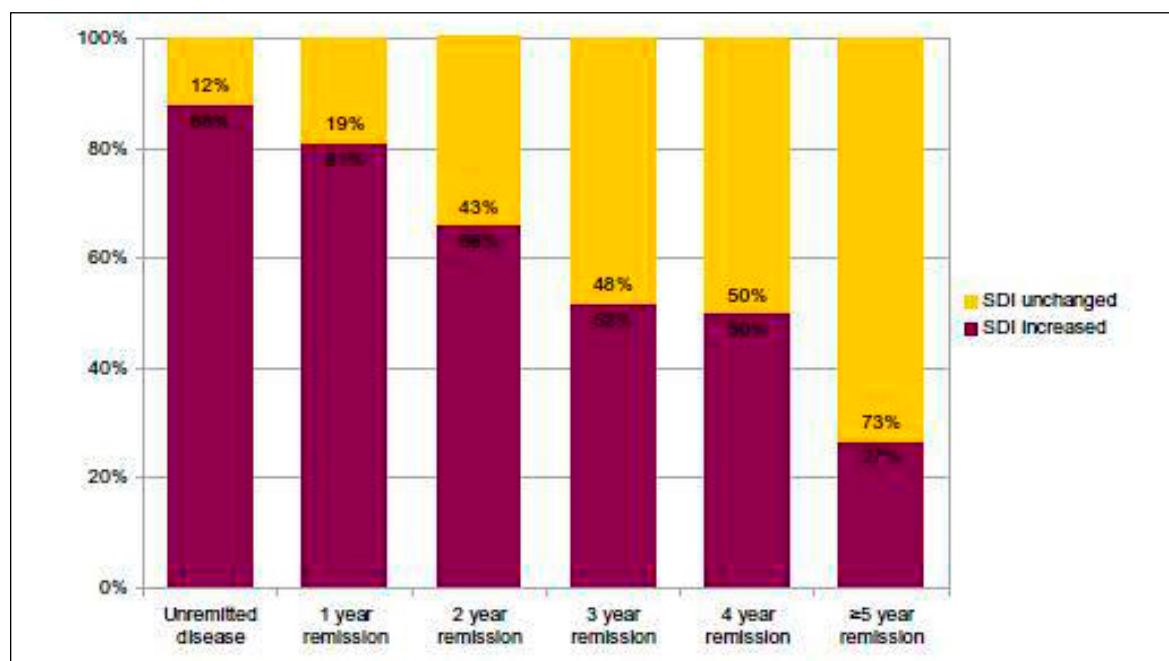


Figure 1 - Percentage of patients who accrued or not damage during the follow-up according to their remission state.

Tabella I

	1-year remission	2-year remission	3-year remission	4-year remission	≥-year remission
Unremitted disease	n.s.	0.018	<0.001	<0.001	<0.001
1-year remission	-	n.s.	0.010	0.021	<0.001
2-year remission	-	-	n.s.	n.s.	<0.001
3-year remission	-	-	-	n.s.	0.005
4-year remission	-	-	-	-	0.001

sion, 45 (15.4%) 3-year remission, 47 (16.0%) a 2-year remission, and 27 (9.2%), 1-year remission. Thirty-five patients (11.9%) never achieved remission.

The median SDI increase was lower in patients in remission for at least 2 years compared with unremitted patients (non remission 1 (0-6) vs 2-year remission 1 (0-3): $p=0.005$; vs 3-year remission 1 (0-4): $p<0.001$; vs 4-year remission 0 (0-3): $p=0.001$; vs ≥ 5 -year remission 0 (0-3): $p<0.001$). No difference between unremitted and 1-year remitted patients was observed.

No differences in SDI median increase among different levels of remission in 1-, 2-, 3-, and 4-year remitted patients were found. Among patients in ≥ 5 -year remission, those in complete or clinical remission off-corticosteroids accrued less damage (0 (0-2)) than patients in remission on-corticosteroids (0 (0-3), $p<0.001$).

An inverse association between remission duration and damage accrual was observed (coeff Beta

-0.508, 95% IC -0.323 to -0.217, $p<0.001$), after adjustment for age, disease duration, and level of remission achieved.

SDI increased less frequently in patients in remission for at least 2 years compared with 1-year remitted or unremitted patients (Fig. 1).

At multivariate logistic regression analysis, remission lasting at least 2 years resulted a protective factor for damage accrual: 2-year remission OR (95% IC) 0.228 (0.061 to 0.850); 3-year remission 0.116 (0.031 to 0.436); 4-year remission 0.118 (0.027 to 0.519); ≥ 5 -year remission 0.044 (0.012 to 0.159).

Conclusion. A disease remission of 2 consecutive years was associated with a significantly better outcome in terms of damage accrual; thus, it could be considered as a clinically meaningful target in the management of SLE patients.

Keywords: SLICC damage index, remission in SLE, SLEDAI-2K

OCULAR INVOLVEMENT SECONDARY TO BEHCET'S DISEASE: PREDICTIVE FACTORS OF LONG-TERM CLINICAL OUTCOME IN A PROSPECTIVE COHORT STUDY

E. CIOFFI¹, R. TALARICO¹, M. FIGUS², A. D'ASCANIO¹, E. ELEFANTE¹, C. STAGNARO¹, C. BALDINI¹, C. TANI¹, R. NERI¹, M. MOSCA¹

¹Rheumatology Unit, University of Pisa; ²Ophthalmology Unit, University of Pisa

Background. Behçet's disease (BD) is a multi-systemic, chronic relapsing inflammatory disease classified among the vasculitis. Eye involvement represent one of the most serious manifestation of BD and occurs in half of all patients. It seems more frequent and severe among young males and, unluckily, it still represents a significant cause of morbidity.

Objectives. The aims of the study was to identify factors able to predict long-term outcome in a cohort of patients with BD

Patients and Methods. fifty patients (31 males and 18 females; mean age at the onset 29 ± 4 years) with a diagnosis of BD according the ISG criteria were studied. The probability of clinical relapse after remission of the first ocular attack was calculated using the Kaplan-Meier method. Predictors of long-term outcome were identified by univariate analysis using the log-rank test and by multivariate analysis using Cox proportional hazards regression models.

Results. The mean time between the first initial symptoms of BD and the onset of eye lesions was

3 ± 1 years. The number of ocular attacks were the following: 35 posterior uveitis, 28 anterior uveitis, 23 retinal vasculitis, while panuveitis developed in 17 subjects. Medical treatments received at time of the study were: cyclosporine A (n=23), infliximab (n=13), azathioprine (12), adalimumab (2). The cumulative relapse rates at 1 year, 3 years, and 5 years after remission of the first ocular attack were 20%, 39%, and 41%, respectively. On multivariate analysis, a younger age (<30 years) at the onset of ocular involvement, male sex and medical treatments other than biological agents represent independent predictive factors for relapse in BD patients with ocular involvement.

Conclusions: As awaited, the use of anti TNF alpha agents seems to be associated with a positive effect on maintaining remission in ocular involvement due to BD. However, as literature data suggest, younger age and male sex represent predictive factors of poor long-term clinical outcome.

Keywords: *Morbo di Behçet, ocular involvement, long-term outcome.*

CHROMOGRANIN-A AND ITS PROTEOLYTIC FRAGMENTS IN TAKAYASU ARTERITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. SARTORELLI¹, E. TOMBETTI^{1,2}, B. COLOMBO², G.A. RAMIREZ^{1,2}, E. TOMBOLINI¹, M.G. SABBADINI^{1,2}, M. PAPA², E. BALDISSERA², F. DE COBELLI^{1,2}, A. CORTI^{1,2}, A.A. MANFREDI^{1,2}

¹Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ²IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Chromogranin-A (CgA) is a protein stored in granules of cells of various tissues, especially of neuroendocrine cells. CgA is proteolytically processed into a group of bioactive fragments with paracrine and endocrine functions, including regulation of vascular biology and neoangiogenesis: CgA1-439 (CgA439) and vasostatin-1 (VS1, CgA1-76) have anti-angiogenic properties, while fragments lacking the C-terminal domain (CgA-FRs) are pro-angiogenic. The mechanisms underlying the regulation of the neuroendocrine system in Takayasu Arteritis (TA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are mostly unclear. The aim of this work is to study CgA and its peptides in patients with TA and SLE.

42 consecutive patients with TA were enrolled and matched with 20 age- and sex- matched SLE patients and 20 healthy subjects (HCs). Exclusion criteria were moderate/severe heart failure or contraindication to MR angiography (MRA). TA patients were longitudinally studied with 2 MRAs (12 months apart). Disease activity was evaluated according to NIH criteria and SLEDAI in the TA and SLE group, respectively. Arterial progression was defined as the appearance of new lesions or worsening of pre-existing lesions at MRA. CgA fragments and total CgA (CgAtot) were quantified with validated ELISAs. CgA processing was studied by ratios of CgA peptides to CgAtot. The anti-angiogenic CgA potential was quantified in TA by summing the ranks of CgA439 and VS1.

Median age of TA patients (39W, 3M) was 46 (IQR 34-54) years. Median disease duration was

10 (IQR 7-14) years for TA, and 13 (7-21) years for SLE. Twelve TA and eight SLE patients had active disease. Thirty TA and ten SLE patients received proton pump inhibitors (PPIs). Nine TA patients (eight treated with PPIs) underwent arterial progression. Serum CgA-FRs were significantly higher in TA patients than in SLE patients ($p < 0.001$) and HCs ($p < 0.001$); VS1 was higher in SLE and TA than HCs ($p < 0.001$ and $p = 0.020$). CgA processing was similar in TA and HCs; a distinctive processing was evident in SLE, with higher VS1/CgAtot ($p < 0.001$ Vs Ta and HCs) and lower CgA-FR/CgAtot ($p = 0.001$ Vs TA and 0.009 Vs HCs). PPIs increased serum CgA-FRs, with a greater effect in TA, and quenched the distinctive SLE-associated processing. The concentration of CgA fragments did not correlate with disease activity in TA nor in SLE. Multi-factor ANOVA showed that arterial progression was associated with a reduced anti-angiogenic CgA potential after taking potential confounders into account ($p = 0.010$).

A distinct processing of CgA occurs in SLE, whose molecular basis are unknown. TA associates with a greater increase in CgA-FR levels than SLE during PPI therapy. Levels of CgA peptides do not correlate with disease activity. Anti-angiogenic CgA potential is diminished in TA undergoing progression, highlighting the role of angiogenesis in arterial remodelling and suggesting an involvement of the CgA system in TA pathogenesis.

Keywords: Arterite di Takayasu, LES, cromogranina.

THE EXPRESSION OF THE ADHESION MOLECULES CD44V3 AND CD44V6 ON T CELLS CORRELATES WITH DISEASE ACTIVITY AND CLINICAL PHENOTYPE IN SLE PATIENTS

L. NOVELLI¹, C. BARBATI², F. CECCARELLI², F.R. SPINELLI², C. ALESSANDRI², C. PERRICONE², G. VALESINI², R. PERRICONE¹, F. CONTI²

¹Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; ²Università di Roma La Sapienza, Roma

Aim of the study. Adhesion molecule CD44 enables T lymphocytes' adhesion to endothelial cells. During inflammation, increased expression of CD44 contributes to T cell migration into target organs. Infiltration of peripheral tissues is crucial in SLE organ damage development and the different isoforms of CD44 seem to be involved in this process: both CD44v3 and CD44v6 isoforms have been found in kidney biopsies of SLE patients, and the CD44v3 also in the skin. A higher expression of CD44v3 and v6 has been identified on T cells from SLE patients compared to healthy subjects (HS) and the expression levels seem to correlate with disease activity. The aim of this study was to

investigate the expression of the CD44v3/v6 isoforms on T cells of SLE patients in to evaluate the correlation with disease activity and the association with specific disease phenotypes.

Patients and Methods. We enrolled 19 patients (19F, mean age±SD 46.5±13.6 years, mean disease duration±SD 13.64±8.1 years) affected by SLE according to the 1997 ACR criteria, and 8 HS (8F, mean age±SD 30.8±8.0 years). Disease activity was evaluated by SLEDAI-2K: remission was defined as SLEDAI-2k=0, active disease as SLEDAI-2K=4 and higher. Peripheral blood mononuclear cells were obtained from 5 ml of venous blood by centrifugation against a density

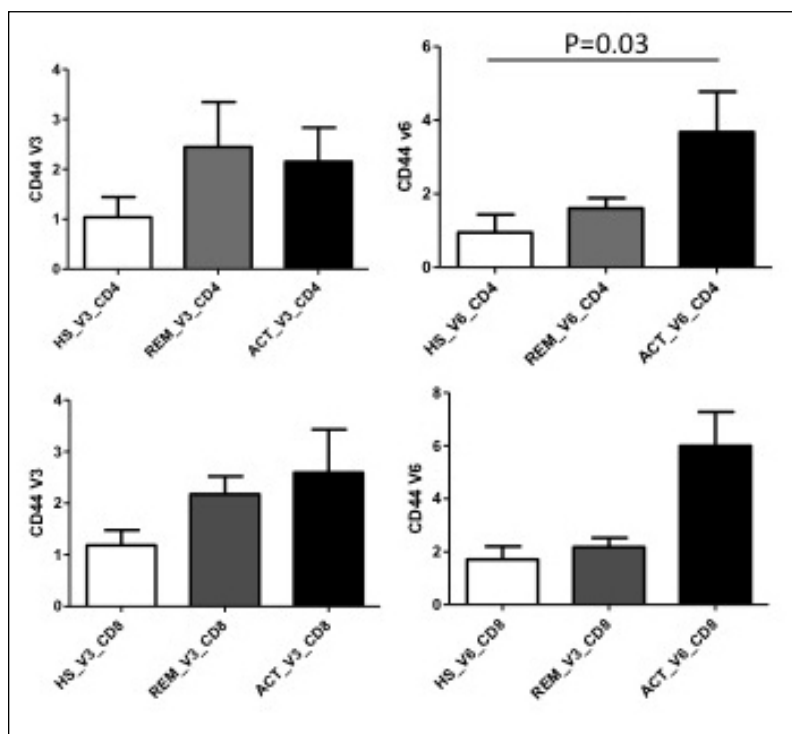


Figure 1 - Expression of CD44v3/v6 on CD4+ and CD8+ T cells in healthy subjects (HS, n=8). SLE patients with SLEDAI-2k=0 (REM, n=9) and SLE patients with SLEDAI-2k≥4 (ACT, n=10).

gradient (Ficoll). The FcR-blocking reagent was added and cells were stained with anti-CD4, anti-CD8, and anti-CD44v3 or anti-CD44v6. Expression of CD44v3 and v6 on T cells was determined by flow cytometry. To quantify the percentage of cells positive for CD44v3 and v6, a gate was set according to the staining intensity of an isotype control.

Results. T cell expression of CD44v3 and v6 was higher in patients compared with HS, with a significant difference in the expression of both CD44v3 (2.3 ± 2.4 versus 1.03 ± 1.1 , $P=0.04$) and CD44v6 (2.3 ± 1.8 versus 0.9 ± 1.2 , $P=0.03$) on CD4+ cells. SLE patients with SLEDAI-2k=4 and higher showed increased expression of CD44v3 and v6 on CD4+ and CD8+ cells compared to patients in remission, despite the difference was not statistically significant (Fig. 1). Expression of CD44v6

on CD4+ was significantly higher in patients with active disease compared to HS ($P=0.03$, Fig. 1). There was a trend for a higher mean expression of CD44v6 on CD4+ and CD8+ cells in patients with kidney involvement compared to those with skin and joint involvement.

Conclusions. Our study confirms previous evidences suggesting a higher expression of CD44v3 and v6 on T cells from SLE patients compared to HS. Expression of CD44v3 and v6 was higher in patients with active disease compared to those in remission, suggesting their usage as biomarkers of disease activity. The results were more evident for the CD4+ T cells, suggesting the relevant involvement of these cells in the inflammatory process of the disease.

Keywords: CD44, disease activity, biomarkers.

BOSENTAN AND MACITENTAN REVERSE THE ENDOTHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION (ENDOMT) IN SYSTEMIC SCLEROSIS

C. CORALLO^{1,2}, M. CUTOLO³, B. KAHALEH⁴, G. PECETTI⁵, A. MONTELLA¹, C. CHIRICO¹, S. SOLDANO³, R. NUTTI¹, N. GIORDANO¹

¹Scleroderma Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; ²Target Discovery and Validation, Galapagos B.V., Leiden - NL; ³Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa; ⁴Division of Rheumatology and Immunology, University of Toledo, College of Medicine, Toledo - OH; ⁵Medical and Scientific Direction, Actelion Pharmaceuticals Italy, Imola (BO)

Objective. Systemic Sclerosis (SSc) is characterized by early vascular abnormalities and subsequent fibroblast activation to myofibroblasts, leading to fibrosis. Recently, endothelial to mesenchymal transition (EndoMT), a complex biological process in which endothelial cells lose their specific markers and acquire a mesenchymal or myofibroblastic phenotype, has been reported in SSc. In the present study, we evaluated the ability of endothelin-1 (ET-1) dual receptor antagonists bosentan (BOS) and macitentan (MAC) to antagonize EndoMT in vitro.

Methods. 10 women affected by limited SSc (ISSc) were enrolled. Patients underwent double skin biopsy (affected and not-affected skin sites). Fibroblasts and microvascular endothelial cells (MVECs) were isolated from biopsies. Co-cultures of MVECs (isolated from not-affected skin) with fibroblasts (isolated from affected skin) stimulated with ET-1 and transforming growth factor beta (TGF- β), were performed. MVECs layer was left undisturbed or pre-incubated with BOS or MAC. After 48 hours of co-cultures, MVECs were analysed for tube formation ability and for mRNA and protein expression of different vascular (CD31, vascular endothelial growth factor-A/VEGF-A, VEGF-A165b) and pro-fibrotic (alpha

smooth muscle actin/ α -SMA, type-I-collagen/Col-I, TGF- β) molecules.

Results. After 48 hours, MVECs showed a reduced tube formation ability when co-cultured with SSc affected fibroblasts. Tube formation ability resulted restored when MVECs were pre-incubated with BOS or MAC. CD31 and VEGF-A resulted downregulated while VEGF-A165b, the anti-angiogenic isoform, resulted upregulated. At the same time, mesenchymal markers α -SMA, Col-I and TGF- β resulted overexpressed in MVECs. BOS and MAC pre-incubations reduced the expression of mesenchymal markers in MVECs, restoring CD31 expression and the imbalance between VEGF-A and VEGF-A165b.

Conclusions. Thanks to this innovative EndoMT in vitro model, realized by co-culturing not-affected MVECs with affected SSc-fibroblasts it has been shown that the presence of myofibroblast phenotype in the fibroblast layer, coupled with ET1/ TGF- β synergic effect, are responsible of EndoMT. BOS and MAC are able to antagonize this phenomenon in vitro, confirming previous evidences on endothelium-derived fibrosis in SSc and possible pharmacological interferences.

Keywords: EndoMT, bosentan, macitentan.

CXCL10 IN SYSTEMIC SCLEROSIS DEVELOPMENT AND POSSIBLE ROLE FOR PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITION: IN VIVO AND IN VITRO EVIDENCE

C. ANTINOZZI¹, M. VASILE^{1,2}, C. CORINALDESI¹, K. STEFANANTONI², I. SCIARRA², G. VALESINI², L. DI LUIGI¹, A. LENZI³, V. RICCIERI², C. CRESCIOLI¹

¹Dipartimento di Scienze Motorie Umane e della Salute, Università di Roma Foro Italico, Roma;

²Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Aim. This study aims to verify the potential role for the T helper (Th)1 type chemokine CXCL10 in systemic sclerosis (SSc) and its modulation by the phosphodiesterase inhibitor sildenafil. CXCL10/IP10 (IFN γ -induced protein of 10 kDa) is one of the major trigger for activation/polarization of Th1 driven detrimental response in autoimmunity, at systemic and tissue level (Christen U, J Immunol 2003; Romagnani, Clinica Chimica Acta 2009). SSc is an autoimmune disorder ending in skin and organ fibrosis, characteristically preceded by early immunologic abnormalities and widespread vascular alterations. Th cells contribute to SSc initiation/progression with different cytokine/chemokine repertoires, earlier Th1/Th17, later

Th2. Subjects with very early diagnosis of SSc (VEDOSS) show still a low degree of vasculopathy and fibrosis; currently, no reliable indices can evidence a shift to Th1/Th17 predominance, associated with fully disease occurrence. However, IFN-inducible chemokines, including CXCL10, correlate with more severe SSc (Liu X, Arthritis Rheum 2013; Tan FK, Rheumatology 2006), with muscle, skin and lung involvement. Sildenafil is the treatment for severe complications secondary to SSc, such as pulmonary arterial hypertension and digital ulcers. Beside its potent vasodilator effect, it exerts a significant inhibition onto Th1-driven processes (Shenoy P, Autimmun Rev 2010). We compared 1. CXCL10 serum level in sex and

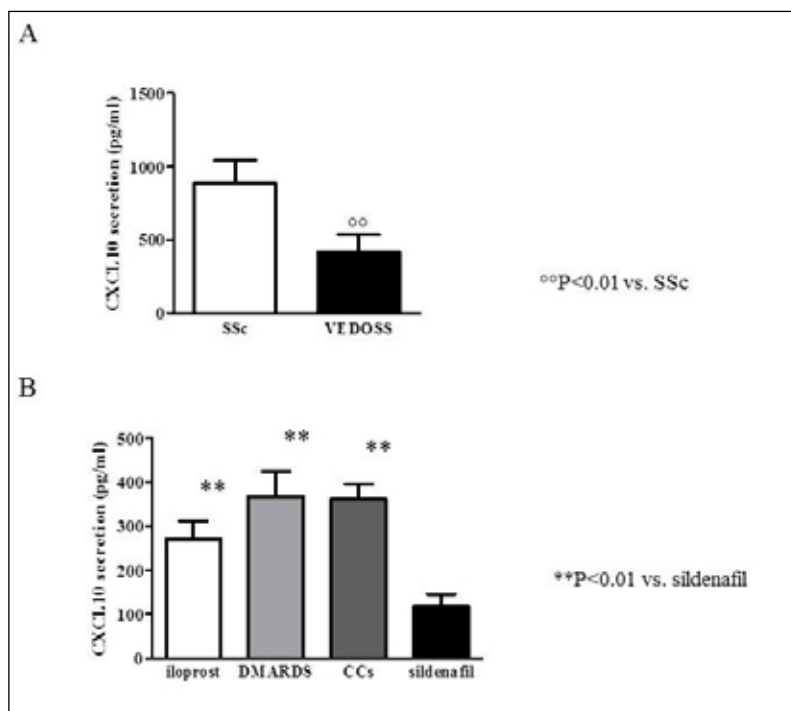


Figure 1

age matched: VEDOSS (14) and SSc patients without immunomodulatory treatment (12); in SSc patients treated with sildenafil (11), iloprost (6), immunosuppressants/DMARDs (8) and corticosteroids/CCs (10); 2. CXCL10 release by human skeletal muscle cells (Hfsmc), fibroblasts (Hf), cardiomyocytes (Hfcm), endothelial cells (Hfaec) challenged by Th1 type conditions IFN γ (1000U/ml) +TNF α (10ng/ml) before and after sildenafil.

Materials and Methods. Bioplex-Luminex technology and ELISA were used to measure CXCL10 from patient sera and cell supernatants, respectively; western blot analysis was to reveal intracellular Stat1 phosphorylation. The use of human samples was in accordance with Ethics Committee.

Results. Circulating CXCL10 in VEDOSS was roughly half vs. SSc patients without immunosuppressive therapy ($P < 0.01$, 418.09 ± 115.52 pg/ml vs. 885.40 ± 158.6 pg/ml, panel A); it was signifi-

cantly lower in SSc patients receiving sildenafil (118.35 ± 8.08 pg/ml) vs. subjects sorted by other therapeutic regimens (iloprost: 270.24 ± 40.71 pg/ml; DMARDs: 367.89 ± 56.29 pg/ml; CCs: 360.34 ± 35.20 pg/ml, $P < 0.01$ vs. sildenafil, panel B). Sildenafil significantly decreased CXCL10 release in all cell types tested - particularly in skeletal muscle cells (about 40% of inhibition) - and counteracted activation of Stat1, IFN γ -dependent intracellular path.

Conclusions. The higher serum CXCL10 in SSc vs. VEDOSS subjects supports the possible role of this chemokine in disease progression. In presence of sildenafil CXCL10 decreases at systemic and cellular level. PDE5 inhibition might be useful to counteract CXCL10 detrimental effects since very early stages in SSc.

Keywords: CXCL10, systemic sclerosis, VEDOSS.

COMUNICAZIONI ORALI ARTRITE REUMATOIDE (1)

Moderatori: C. Cavagna (Pavia), G. Paolazzi (Trento)

I LIVELLI SIERICI DEL MARCATORE DI ATTIVITÀ DA CENTRO GERMINATIVO CXCL13 MIGLIORANO LA CAPACITÀ DEGLI AUTOANTICORPI DI PREDIRE L'INSTABILITÀ DELLA REMISSIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO

S. Bugatti, B. Vitolo, F. Benaglio, C. Montecucco, R. Caporali, A. Manzo
Pavia

ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-ALFA ENOLASI CITRULLINATA E CARATTERISTICHE CLINICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. Alunno¹, O. Bistoni¹, F. Pratesi², F. Topini¹, I. Puxeddu², V. Valentini¹, G. Cafaro¹, E. Bartoloni Bocci¹, P. Migliorini², R. Gerli¹
¹Perugia, ²Pisa

POLIMORFISMI NEI GENI STAT4, IL10, PSORS1C1, PTPN2 E MIR146A SONO ASSOCIATI A FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI IN PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P. Conigliaro, C. Perricone, C. Ciccacci, S. Rufini, P. Triggianese, C. Politi, G. Novelli, P. Borgiani, R. Perricone
Roma

ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE E ATEROSCLEROSI SUBCLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

F.R. Spinelli, A. Pecani, F. Ciciarello, T. Colasanti, M. Di Franco, F. Conti, C. Alessandri, G. Valesini
Roma

ANALISI DELLE RELAZIONI TRA IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE, LA MASSA VENTRICOLARE SINISTRA INAPPROPRIATA E L'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. Giollo¹, O. Viapiana¹, G. Cioffi², F. Ognibeni², D. Gatti¹, L. Idolazzi¹, M. Rossini¹
¹Verona, ²Trento

EFFETTI DEI POLIMORFISMI NEI GENI STAT4, PTPN2, PSORS1C1, E TRAF3IP2 SULLA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON INIBITORI DEL TNF IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P. Conigliaro, C. Ciccacci, C. Perricone, S. Rufini, P. Triggianese, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, P. Borgiani, R. Perricone
Roma

**CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA MEMBRANA SINOVIALE
IN PAZIENTI SOVRAPPESO E OBESI CON ARTRITE REUMATOIDE NAIVE
AL TRATTAMENTO: CORRELAZIONE TRA INFILTRATO INFIAMMATORIO,
BMI E RISPOSTA ALLA TERAPIA**

L. Petricca, S. Alivernini, B. Tolusso, L. Bui, C. Di Mario, M.R. Gigante, R. Benvenuto,
E. Gremese, G. Ferraccioli
Roma

**CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA MEMBRANA SINOVIALE DI PAZIENTI
AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ED ARTRITE PSORIASICA IN REMISSIONE
CLINICA ED ULTRASONOGRAFICA DOPO TERAPIA CON ANTI-TNF**

S. Alivernini, L. Petricca, L. Bui, B. Tolusso, G. Di Sante, A. Carbonella, R. Benvenuto,
A.L. Fedele, E. Gremese, G. Ferraccioli
Roma

I LIVELLI SIERICI DEL MARCATORE DI ATTIVITÀ DA CENTRO GERMINATIVO CXCL13 MIGLIORANO LA CAPACITÀ DEGLI AUTOANTICORPI DI PREDIRE L'INSTABILITÀ DELLA REMISSIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO

S. BUGATTI, B. VITOLO, F. BENAGLIO, C. MONTECUCCO, R. CAPORALI, A. MANZO

Divisione di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Il raggiungimento e il mantenimento della remissione clinica migliorano gli outcomes a lungo termine nei pazienti con artrite reumatoide (AR), e rappresentano il presupposto per l'eventuale riduzione/sospensione dei trattamenti. La prevalenza e i predittori di remissione stabile nell'AR di nuova diagnosi non sono tuttavia noti. In questo studio, abbiamo analizzato l'impatto dello stato di attivazione B-linfocitaria (autoanticorpi, livelli sierici del marcatore di attività da centro germinativo CXCL13) sul raggiungimento e sulla sostenibilità della remissione.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 205 pazienti consecutivi con AR di recente esordio afferenti alla nostra Early Arthritis Clinic che avessero completato 24 mesi di follow-up e di cui fosse disponibile un campione di siero al basale. Tutti i pazienti avevano un'artrite di breve durata (<12 mesi) ed erano naïve ai trattamenti all'arruola-

mento. Dopo la diagnosi, i pazienti sono stati trattati con metotrexato (\pm prednisone) secondo strategia treat-to-target tight-control finalizzata alla bassa attività di malattia, con controlli bimestrali nei primi 6 mesi e poi trimestrali. La determinazione del fattore reumatoide (FR), degli anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) e dei livelli di CXCL13 è stata effettuata sui sieri basali. Si è definita remissione puntuale il soddisfacimento del criterio di remissione DAS28 (<2,6) o SDAI (<=3.3) in una qualsiasi visita nei primi 12 mesi. La remissione stabile è stata invece definita come DAS28 medio <2,6 o SDAI medio <=3.3 nelle 3 visite successive alla prima remissione (7-9 mesi).

Risultati. 95/205 (46,3%) pazienti raggiungevano la remissione puntuale DAS28 e 69/205 (33,7%) quella SDAI, dopo una mediana (IQR) di 6 (2-9) e 6 (4-9) mesi rispettivamente. All'analisi multivariata, non si osservava alcun effetto dello stato

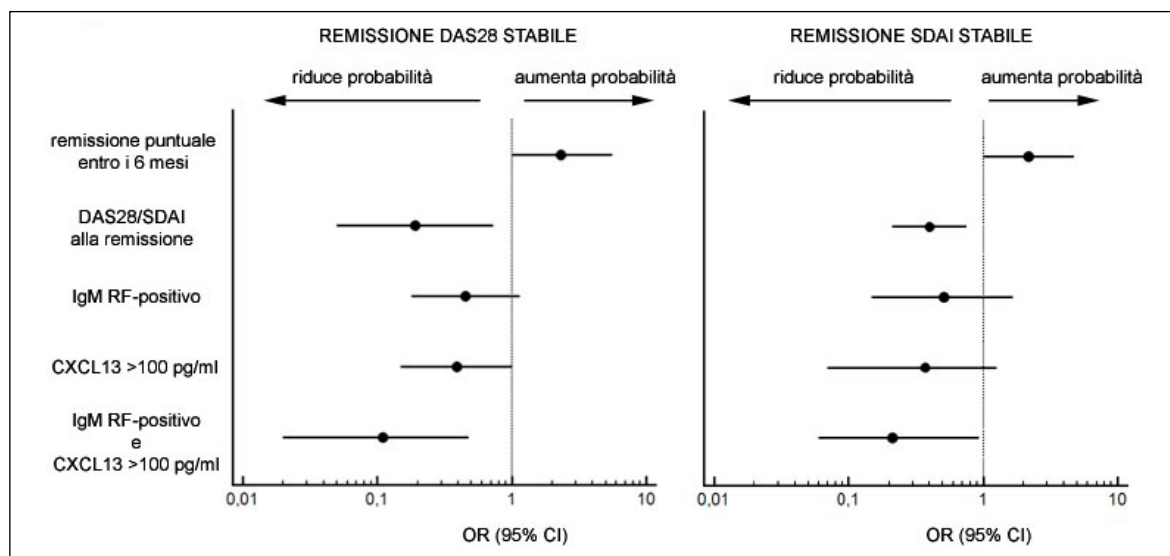


Figura 1

autoanticorpale e dei livelli sierici di CXCL13, da soli o in combinazione, sul raggiungimento della remissione clinica puntuale. Indipendentemente dal criterio utilizzato, più della metà dei pazienti perdeva lo stato di remissione nel follow-up (54,7% per DAS28, 62,3% per SDAI). Un più rapido raggiungimento della remissione e una remissione più profonda erano predittori indipendenti di remissione stabile (Fig. 1). Sia la remissione DAS28 che quella SDAI mostravano una tendenza ad essere meno frequentemente mantenute nei pazienti FR-positivi e nei pazienti con livelli basali di CXCL13 >100 pg/ml (Fig. 1), mentre la positività per ACPA non appariva significativa. La

positività del FR in combinazione con alti livelli di CXCL13 prediceva in maniera indipendente la perdita della remissione con un'OR (95% CI) di 8,07 (1,83-35,61) per il DAS28 e 4,23 (1,01-23,22) per lo SDAI (Fig. 1).

Conclusioni. Nei pazienti con AR all'esordio, lo stato di remissione clinica è difficilmente mantenuto. La positività combinata di FR e elevati livelli sierici di CXCL13 identifica un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio di remissione instabile, indipendentemente dalla precocità e dalla stringenza con cui la remissione viene raggiunta.

Keywords: *Autoanticorpi, chemochine, remissione.*

ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-ALFA ENOLASI CITRULLINATA E CARATTERISTICHE CLINICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. ALUNNO¹, O. BISTONI¹, F. PRATESI², F. TOPINI¹, I. PUXEDDU², V. VALENTINI¹, G. CAFARO¹, E. BARTOLONI BOCCI¹, P. MIGLIORINI², R. GERLI¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;

²U.O. Immunoallergologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) sono attualmente impiegati nella pratica clinica per la diagnosi di artrite reumatoide (AR). Tuttavia, crescenti evidenze dimostrano che molte proteine self che subiscono il processo di citrullinazione di specifici residui aminoacidici possono fungere da autoantigeni e pertanto indurre la produzione di autoanticorpi (auto-Ab). L'identificazione del possibile ruolo diagnostico e/o prognostico di tali auto-Ab è pertanto di notevole interesse. Ad esempio, il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che gli Ab anti-vimentina citrullinata sono presenti in pazienti affetti da AR ma sono meno sensibili e specifici rispetto agli anti-CCP ai fini diagnostici. Per contro, gli Ab anti- α enolasi citrullinata (CEP-1) sono stati riscontrati in circa il 30% dei pazienti con AR e sono stati associati a malattia erosiva. Lo scopo del presente studio è stato quello di verificare l'associazione degli anti-CEP-1 con altre manifestazioni cliniche in corso di AR in una ampia casistica di pazienti.

Metodi. Sono stati studiati campioni di siero di 252 pazienti affetti da AR afferenti alle Strutture di Reumatologia dell'Università di Perugia e di Immunoallergologia dell'Università di Pisa. Gli Ab anti-CCP sono stati determinati con kit ELISA di seconda generazione (Euro Diagnostica). Gli Ab anti-CEP-1 sono stati determinati con kit ELISA Anti-CEP-1 IgG utilizzando gli intervalli di riferimento forniti dal produttore (Euroimmun). Sono stati raccolti i dati clinici e sierologici di tutti i pazienti e analizzati in relazione alla positività/titolo dei suddetti Ab.

Risultati. 120 pazienti (44%) presentavano gli Ab anti-CEP-1 e, di questi, 97 pazienti (87%) presentavano anche gli Ab anti-CCP. I pazienti con anti-CCP ed anti-CEP-1 presentavano titoli anticorpali più alti rispetto ai pazienti singoli positivi. Non abbiamo evidenziato differenze di età, durata di malattia ed età alla diagnosi tra i gruppi. L'analisi in regressione logistica binaria ha rivelato un'associazione significativa tra la presenza di entrambi gli anticorpi e l'impegno polmonare (odds ratio-OR=2.9; 95%CI=1.06-7.9; p=0.04). Tale associazione non era invece evidente nei pazienti singoli positivi. Per quanto concerne la presenza di erosioni, abbiamo osservato un'associazione non solo con la doppia positività per anti-CCP and anti-CEP-1 (OR=2.02; 95%CI=1.06-3.9; p=0.03) ma anche con la singola positività per anti-CCP (OR=2.1; 95%CI= 1.05-4.2; p=0.03) e per anti-CEP-1 (OR=4.12; 95%CI=1.06-16; p=0.04).

Conclusioni. I risultati del nostro studio suggeriscono per la prima volta che gli Ab anti-CEP-1 potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo di manifestazioni polmonari associate ad AR in maniera sinergica con gli anti-CCP. Abbiamo altresì confermato l'associazione tra Ab anti-CEP-1 e malattia erosiva dimostrando un'associazione verosimilmente più forte rispetto a quella con gli anti-CCP. Pertanto, potrebbe essere utile applicare la determinazione degli anti-CEP-1 alla pratica clinica per la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da AR.

Keywords: Artrite reumatoide, ACPA, polmone.

POLIMORFISMI NEI GENI STAT4, IL10, PSORS1C1, PTPN2 E MIR146A SONO ASSOCIATI A FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI IN PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P. CONIGLIARO¹, C. PERRICONE², C. CICCACCI³, S. RUFINI³, P. TRIGGIANESE¹, C. POLITI³, G. NOVELLI³, P. BORGIANI³, R. PERRICONE¹

¹U.O.C. Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Genetica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmunitaria che colpisce la sinovia e determina erosioni cartilaginee e ossee. L'AR è associata alla presenza del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA); clinicamente si definiscono una forma

ACPA-positiva e una ACPA-negativa. Diversi geni sono stati identificati come biomarcatori di suscettibilità alla malattia, associati ad un particolare pattern di malattia e associati alla risposta o tossicità terapeutica. È importante identificare nuovi biomarcatori genici, non solo di suscettibilità alla malattia, ma anche capaci di identifica-

[A]

Gene	SNPs	N	Genotypes*					Alleles				
			W1	hz	var	P**	OR (95% CI)	wt	var	P	OR (95% CI)	
TRAF3IP2	rs33980500 C>T	Cases	191	161	29	1	0.54	1.18 (0.70-1.98)	351	31	0.46	1.20 (0.74-1.97)
		Controls	278	240	38	0			518	38		
	rs13190932 G>A	Cases	191	168	22	1	0.57	1.19 (0.66-2.13)	358	24	0.47	1-23 (0.70-2.16)
	rs13196377 G>A	Cases	190	167	22	1	0.32	1.35 (0.74-2.46)	356	24	0.27	1.38 (0.78-2.46)
		Controls	269	244	25	0		513	25			
ILIO	rs1800872 G>T	Cases	192	112	63	17	0.014	0.63 (0.43-0.91)	287	97	0.058	0.75 (0.56-1.01)
		Controls	278	130	124	24			384	172		
	rs3024505 G>A	Cases	192	137	52	3	0.14	1.38 (0.9-2.1)	326	58	0.15	1.32 (0.9-1.94)
		Controls	270	209	58	3		476	64			
STAT4	rs7574863 G>T	Cases	191	101	79	11	0.06	1.43 (0.98-2.11)	281	101	0.035	1.41 (1.02-1.93)
		Controls	243	150	87	6			387	99		
MIR146A	rs2910164 G>C	Cases	192	109	69	14	0.41	0.86 (0.60-1.24)	287	97	0.47	0.90 (0.67-1.20)
		Controls	298	158	117	23			433	163		
PSORS1C1	rs2233945 C>A	Cases	191	122	63	6	0.29	1.23 (0.84-1.81)	307	75	0.40	1.15 (0.83-1.61)
		Controls	289	198	81	10			477	101		
ERAP1	rs30187 C>T	Cases	192	61	98	33	0.07	1.44 (0.97-2.14)	220	164	0.11	1.24 (0.95-1.63)
		Controls	256	103	114	39			320	192		
	rs27524 C>T	Cases	192	63	95	34	0.25	1.26 (0.85-1.86)	221	163	0.23	1.18 (0.90-1.55)
		Controls	255	97	120	38			314	196		
PTPN2	rs2542151 T>G	Cases	147	117	28	2	0.33	0.75 (0.42-1.33)	262	32	0.35	0.78 (0.46-1.31)
		Controls	122	91	29	2			211	33		
	rs7234029 A>G	Cases	145	101	40	4	0.28	1.35 (0.78-2.32)	242	48	0.46	1.20 (0.74-1.92)
		Controls	123	93	25	5			211	35		

Figura 1 - [A] Case-control association analysis. [B] Genotype-phenotype association analyses. SNP: single nucleotide polymorphism; OR: odds ratio; CI: confidence interval; RF: rheumatoid factor; ACPA: anti-citrullinated protein antibody. Significant P values are reported in bold. **"wt" indicates the homozygous genotype for the wild-type allele; "hz" indicates the heterozygous genotype; "var" indicates the homozygous genotype for the variant allele. **Heterozygotes and variant homozygotes were considered together (1 df) in the comparisons between genotypes by Chi square test.

[B]

a) Association with RF

Gene	SNP		Number of patients		Genotype*		p**	OR (95%CI)	Alleles		p	OR (95%CI)
IL10	rs1800872 G>T	RF positive	130	69	49	12	0.032	2.0 (1.06-3.8)	187	73	0.07	1.63 (0.97-2.74)
		RF negative	62	43	14	5			100	24		
MIR146A	rs2910164 G>C	RF positive	130	80	42	8	0.05	0.55 (0.3-1.02)	202	58	0.05	0.63 (0.39-1.0)
		RF negative	62	29	27	6			85	39		

b) Association with ACPA

Gene	SNP		Number of patients		Genotypes*		p**	OR (95%CI)	Alleles		p	OR (95%CI)
STAT4	rs7574865 G>T	ACPA positive	135	64	64	9	0.004	2.64 (1.34-5.18)	192	82	0.01	2.09 (1.18-3.69)
		ACPA negative	53	37	14	2			85	18		

c) Association with erosions presence

Gene	SNP		Number of patients		Genotypes*		p**	OR (95%CI)	Alleles		p	OR (95%CI)
PSORS1C1	rs2233945 C>A	Erosions presence	69	51	16	2	0.042	0.44 (0.20-0.98)	118	20	0.06	0.52 (0.27-1.03)
		Erosions absence	45	25	18	2			68	22		
PTPN2	rs2542151 T>G	Erosions presence	54	38	14	2	0.044	3.26 (1-10.77)	90	18	0.03	3.3 (1.07-10.21)
		Erosions absence	35	31	4	0			66	4		

re i pazienti con fattori prognostici negativi che possono beneficiare di un approccio terapeutico aggressivo. Scopo di questo studio è valutare se alcuni polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) in geni già noti come associati all'AR e in geni associati ad altre malattie autoimmunitarie, si associano alla malattia e contribuiscono al fenotipo clinico in una coorte di malati con AR Caucasiche naïve per farmaci biologici.

Materiali e Metodi. Un totale di 192 pazienti con AR [femmine n=147 (76.5%), età 54.1±13.2 anni, durata di malattia 7.8±9 anni, FR positivo n=130 (67.7%), ACPA positivi n=137 (71.7%), 28 joint count disease activity score (DAS28) 5.2±1.3, erosione ossea alla diagnosi n=69 (60%) valutata alle radiografie di mani e piedi mediante simple erosion narrowing score, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) n=148 (77.1%)] sono stati reclutati. 278 controlli sani comparati per sesso ed età sono stati inclusi. Abbiamo analizzato un totale di 12 SNPs nei geni STAT4, IL10, PSORS1C1, PTPN2, ERAP1, TRAF3IP2 e MIR146A mediante saggio di discriminazione allelica. Sono stati eseguiti uno studio caso-controllo e analisi di correlazioni genotipo/fenotipo (Fig. 1A-B).

Risultati. Un più alto rischio di sviluppare AR è stato osservato per lo SNP rs7574865 nel gene STAT4 (P=0.035, OR=1.41). Abbiamo dimostrato

un'associazione significativa tra la variante allelica rs1800872 nel gene IL-10 e la suscettibilità a sviluppare l'AR: soggetti portatori dell'allele variante (in eterozigosi e omozigosi) mostravano un rischio minore di sviluppare l'AR rispetto agli individui con allele wildtype (P=0.014, OR=0.63). La presenza del FR risultava associata in modo significativo alla variante rs1800872 nel gene IL10 (P=0.032, OR=2), mentre la variante rs2910164 nel gene MIR146A era protettiva (P=0.05, OR=0.55). Gli ACPA erano associati significativamente allo SNP rs7574865 nel gene STAT4 (P=0.004, OR=2.64). Lo SNP rs2233945 nel gene PSORS1C1 era protettiva per la presenza di erosioni ossee (P=0.042, OR=0.44), mentre lo SNP rs2542151 nel gene PTPN2 si associava al danno strutturale osseo alla diagnosi (P=0.044, OR=3.26).

Conclusioni. I risultati hanno confermato che polimorfismi nei geni STAT4 e IL10 si associano alla suscettibilità di sviluppare l'AR. Descriviamo per la prima volta l'associazione tra gli SNPs nei geni PSORS1C1, PTPN2 e MIR146A e un fenotipo di malattia severa in termini di positività autoanticorpale e danno radiografico in una coorte di pazienti caucasiche con AR.

Keywords: Genetica, fattori prognostici, autoanticorpi.

ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE E ATEROSCLEROSI SUBCLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

F.R. SPINELLI¹, A. PECANI¹, F. CICIARELLO², T. COLASANTI¹, M. DI FRANCO¹, F. CONTI¹, C. ALESSANDRI¹, G. VALESINI¹

¹Sapienza Università di Roma - Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Roma;

²Sapienza Università di Roma - Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche, Roma

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica, sistemica, associata ad un eccesso di morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale. I fattori di rischio cardiovascolare tradizionali non giustificano del tutto l'aterosclerosi accelerata osservata nei pazienti affetti da AR e fattori legati alla malattia infiammatoria contribuiscono allo sviluppo della placca aterosclerotica. Modificazioni post-traduzionali - come citrullinazione e carbamilaione - a carico di proteine e lipoproteine sono state chiamate in causa sia nella patogenesi dell'AR che nello sviluppo della placca aterosclerotica.

Scopo. Scopo dello studio è stato quello di indagare l'eventuale associazione tra aterosclerosi subclinica e positività degli anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-CarP) in una coorte di pazienti affetti da AR.

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati allo stu-

dio pazienti consecutivi con AR diagnosticata in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2010 e soggetti sani di controllo comparabili per sesso ed età, con anamnesi negativa per progressi eventi cardiovascolari o fattori di rischio tradizionali. Gli anti-CarP sono stati ricercati con metodica ELISA "home-made". Anticorpi anti peptide citrullinati (ACPA) e Fattore Reumatoide (FR) sono stati valutati con kit ELISA commerciali. L'aterosclerosi subclinica è stata valutata ecograficamente mediante Flow-Mediated Dilatation (FMD) dell'arteria brachiale, Spessore Medio-Intimale (IMT) carotideo, Ankle-Brachial Index (ABI) e Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI).

Risultati. Sono stati arruolati 50 pazienti affetti da AR (34 F e 16 M, età media±DS 58.4±13.1 anni, durata media di malattia±DS 127±96.7 mesi) e 30 controlli sani comparati per sesso ed

Tabella 1 - Caratteristiche sierologiche e fattori di rischio cardiovascolare tradizionali nelle due popolazioni.

	Artrite Reumatoide (n=50)	Controlli sani (n=30)	p
Indici diflogosi			
VES (mm/ora, mediana ± IQR)	22.9±17.6	10.6±9.3	ns
PCR (mg/L; mediana ± IQR)	5.4± 5.7	2.9±1.7	ns
Profilo anticorpale			
ACPA+ (n, %)	35 (70)	0(0)	ns
Anti-CarP + (n, %)	19 (38)	0(0)	ns
FR+ (n, %)	34 (68)	0(0)	ns
Fattori di rischio tradizionali			
Fumo di sigaretta (n, %)	15 (30)	5 (16.6)	0.002
Pressione sistolica (mmHg, media±DS)	135.9±19.5	135.06±19.01	ns
Pressione diastolica (mmHg, media±DS)	84.5±10.8	80.5±8.91	ns
Colesterolo totale (mg/dl, media±DS)	188±37.6	186±34.6	ns
HDL (mg/dl, media±DS)	60.06±14.25	40.5±6.6	0.001
LDL (mg/dl, media±DS)	117±35.5	114±32.3	0.02
Trigliceridi (mg/dl, media±DS)	93.2±35.9	93.1±35.01	ns
Body Mass Index (kg/m ² , media±DS)	24.8±4.19	25.4±4.54	ns

età. La tabella I riporta indici di flogosi, profilo autoanticorpale e fattori di rischio cardiovascolare tradizionale delle due popolazioni studiate. La FMD è risultata significativamente inferiore nei pazienti rispetto ai controlli ($5.6 \pm 3.2\%$ vs $10.7 \pm 8.1\%$; $p < 0.004$). I valori del CAVI erano significativamente superiori nei pazienti rispetto ai controlli (CAVI destro 8.8 ± 1.6 vs 8.0 ± 1.4 ; $p < 0.04$; CAVI sinistro 8.9 ± 1.7 vs 8.11 ± 1.5 ; $p < 0.04$). L'IMT carotideo non differiva significativamente tra pazienti e controlli. L'analisi multivariata ha evidenziato un'associazione significativa tra positività per anti-CarP e FMD, e IMT ($R=0.22$, $p=0.01$ e $R=0.2$, $p=0.03$ ri-

spettivamente) e tra positività per ACPA e IMT ($R=0.2$, $p=0.03$).

Conclusioni. I risultati di questo studio confermano un'alterazione della funzione endoteliale in pazienti affetti da AR privi di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Inoltre, l'associazione con la positività degli anticorpi diretti verso proteine citrullinate e carbamilate suggerisce un possibile ruolo delle modificazioni post-traduzionali nello sviluppo della disfunzione endoteliale nei pazienti affetti da AR.

Keywords: *Anti-CarP, aterosclerosi subclinica, rischio cardiovascolare.*

ANALISI DELLE RELAZIONI TRA IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE, LA MASSA VENTRICOLARE SINISTRA INAPPROPRIATA E L'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. GIOLLO¹, O. VIAPIANA¹, G. CIOFFI², F. OGNIBENI², D. GATTI¹, L. IDOLAZZI¹, M. ROSSINI¹

¹Dipartimento di Reumatologia, Università di Verona; ²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Villa Bianca, Trento

Scopo del lavoro. Calcolare il rischio cardiovascolare in un ampio campione di pazienti ambulatoriali con artrite reumatoide (AR) secondo uno score validato. Analizzare le relazioni tra tale score e l'attività di malattia. Valutare le relazioni tra l'attività di malattia, terapia reumatologica e il rischio cardiovascolare con la massa ventricolare inappropriata (iLVM), di cui la AR è un predittore indipendente.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti trasversalmente i dati clinici ed ecocardiografici di 200 pazienti con diagnosi di AR, escludendo quelli con precedenti eventi cardiovascolari. La massa ventricolare sinistra (LVM) è stata calcolata ecograficamente mediante una formula validata. La iLVM è stata definita per un rapporto LVM osservata/predetta $\geq 123\%$. Il rischio cardiovascolare a 10 anni è stato stimato secondo il metodo ERS-RA precedentemente validato, e considerato elevato se $\geq 10\%$.

Risultati. I pazienti erano prevalentemente di sesso femminile (79%), anti-CCP+ (60%), in terapia con biologico (62%), DMARDs (81%), cortico-

steroidi (55%). L'età media era 62 ± 12 anni, la durata di malattia 16 ± 11 anni, i pazienti in bassa attività di malattia il 56% (CDAI 11 ± 9). Lo score ERS-RA è risultato del $20 \pm 17\%$ (rischio elevato per il 67% dei pazienti).

I pazienti con una bassa attività di malattia (CDAI ≤ 10) avevano un rischio cardiovascolare minore rispetto a quelli con malattia attiva (17% vs 23%, $p=0.026$). Tuttavia il 60% di essi aveva un rischio elevato di eventi cardiovascolari. La massa ventricolare sinistra era inappropriatamente elevata indipendentemente dall'attività di malattia (66% vs 57% per CDAI ≤ 10 e >10), e correlava con lo score ERS-RA ($r=0.372$, 95% IC BCa [0.25-0.50], $p<0.001$). Inoltre, la iLVM era significativamente associata con un elevato rischio cardiovascolare (OR 3.55 [1.74-7.26], $p<0.001$) (Fig. 1). In un modello di regressione logistica binaria, nessuna delle covariate testate (biologico, MTX, FANS, anti-CCP, corticosteroidi, PCR) è risultata significativamente associata alla iLVM, dopo aggiustamento per l'accorciamento centroparietale corretto per lo stress di parete e la presenza di una geometria concentrica del ventricolo sinistro.

Conclusioni. Il rischio cardiovascolare è elevato nei pazienti con AR, indipendentemente dall'attività di malattia. Una iLVM è un reperto di frequente riscontro nei pazienti con AR, e risulta associata ad un elevato rischio cardiovascolare. Il controllo dell'attività di malattia, almeno quello espresso con la clinimetria di uso routinario, non ha una sostanziale influenza su questo importante fattore prognostico, che risulta indipendente anche dall'uso del biologico o del MTX. Sugeriamo quindi che in futuro la valutazione dell'attività di malattia e le terapie per la AR tengano conto anche della iLVM.

Keywords: Rischio cardiovascolare, artrite reumatoide, ecocardiografia.

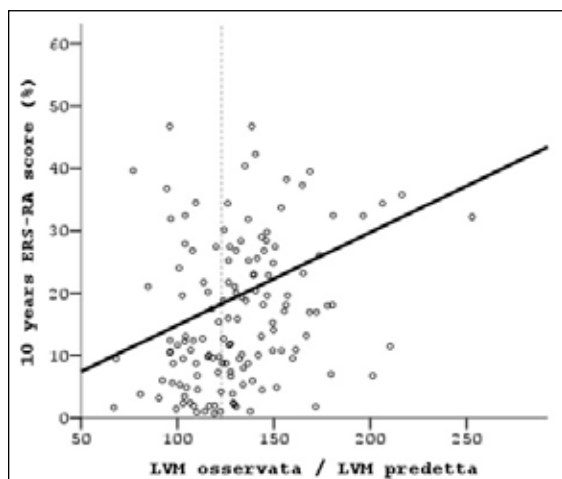


Figura 1

EFFETTI DEI POLIMORFISMI NEI GENI STAT4, PTPN2, PSORS1C1, E TRAF3IP2 SULLA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON INIBITORI DEL TNF IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P. CONIGLIARO¹, C. CICCACCI², C. PERRICONE³, S. RUFINI², P. TRIGGIANESE¹, C. POLITI², A. LATINI², G. NOVELLI², P. BORGIANI², R. PERRICONE¹

¹U.O.C. Reumatologia, Allergologia, Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

²Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Genetica, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

³U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è investigare il ruolo dei polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) nei geni STAT4, PTPN2, PSORS1C1, e

TRAF3IP2 come predittori di risposta alla terapia in una coorte di pazienti con Artrite Reumatoide (AR) trattati con anti-TNF.

Tabella A

SNP and gene	Variable	TNFi Response	Six months				Two years					
			Genotypes wt/hz/var	P value	OR (95% CI)	P _{adj}	ORadj (95% CI)	Genotypes wt/hz/var	P value	OR (95% CI)	P _{adj}	ORadj (95% CI)
rs33980500 C>T TRAF3IP2	SDAILDA	Yes	81/7/0	0.035	0.36 (0.14-0.96)	0.03	0.33 (0.12-0.9)	61/6/0 33/5/1	0.31	0.54 (0.16-1.81)	0.31	0.53 (0.16-1.79)
		No	59/13/1									
	SDAI remission	Yes	43/1/0	0.013	0.11 (0.02-0.87)	0.02	0.09 (0.01-0.70)	31/1/0 62/10/1	0.077	0.18 (0.02-1.47)	0.11	0.18 (0.02-1.49)
		No	97/19/1									
EULAR	Good/moderate	103/14/1	0.60	0.77 (0.29-2.04)	0.45	0.68 (0.25-1.87)	74/7/1 19/4/0	0.31	0.51 (0.14-1.89)	0.32	0.51 (0.14-1.91)	
	No	37/7/0										
rs7574865 G>T STAT4	SDAILDA	Yes	49/34/5	0.58	0.84 (0.45-1.56)	0.54	0.82 (0.44-1.54)	34/27/6 18/18/3	0.65	0.83 (0.38-1.84)	0.6	0.81 (0.36-1.79)
		No	38/32/4									
	SDAI remission	Yes	25/15/4	0.63	0.84 (0.42-1.69)	0.68	0.86 (0.42-1.75)	12/18/2 39/27/7	0.13	1.91 (0.82-4.48)	0.12	2 (0.84-4.76)
		No	62/51/5									
EULAR	Good/moderate	67/45/7	0.22	0.65 (0.32-1.3)	0.22	0.64 (0.31-1.3)	44/31/7 7/14/2	0.05	0.38 (0.14-1.02)	0.06	0.38 (0.14-1.03)	
	No	20/22/2										
rs2233945 C>A PSORS1C1	SDAILDA	Yes	65/21/2	0.002	0.35 (0.18-0.68)	0.003	0.36 (0.19-0.71)	41/25/1 23/13/3	0.82	0.91 (0.41-2.04)	0.85	0.92 (0.41-2.08)
		No	37/33/4									
	SDAI remission	Yes	31/11/2	0.23	0.63 (0.30-1.34)	0.29	0.66 (0.31-1.41)	23/8/1 41/29/3	0.13	0.5 (0.2-1.23)	0.12	0.49 (0.2-1.21)
		No	71/43/4									
EULAR	Good/moderate	79/37/3	0.16	0.61 (0.30-1.23)	0.24	0.65 (0.32-1.33)	46/34/2 18/3/2	0.05	2.82 (0.95-8.32)	0.06	2.9 (0.97-8.67)	
	No	24/17/3										
rs7234029 A>G PTPN2	SDAI LDA	Yes	64/22/2	0.31	0.71 (0.36-1.38)	0.25	0.66 (0.33-1.33)	46/20/1 31/7/1	0.23	1.77 (0.7-4.5)	0.24	1.77 (0.69-4.58)
		No	47/23/2									
	SDAI remission	Yes	32/10/2	0.57	0.80 (0.37-1.73)	0.42	0.72 (0.33-1.59)	23/8/1 53/19/1	0.94	1.04 (0.41-2.62)	0.93	1.05 (0.40-2.71)
		No	79/35/2									
	EULAR	Good/moderate	86/29/3	0.11	0.55 (0.26-1.14)	0.08	0.5 (0.23-1.08)	59/22/1 17/5/1	0.85	1.11 (0.39-3.15)	0.77	1.17 (0.40-3.44)
		No	25/16/1									

Materiali e Metodi. Lo studio include 171 pazienti con AR Caucasici [femmine n=132 (77.2%), età 53.6±13.1 anni, durata di malattia 9.2±18.8 anni, FR positivo n=119 (69.6%), ACPA positivi n=127 (74.3%), SDAI basale 27.2±13.6, csDMARDs n=132 (77.2%)]. I pazienti sono stati trattati con Etanercept [ETN, n=107 (62.6%)] o Adalimumab [ADA, n=64 (37.4%)]. L'attività di malattia e la risposta alla terapia sono stati valutati mediante SDAI e risposta EULAR. Sono stati analizzati i seguenti SNPs: rs7574865 (STAT4), rs2233945 (PSORS1C1), rs7234029 (PTPN2) e rs33980500 (TRAF3IP2). Abbiamo valutato la correlazione tra varianti geniche e remissione, LDA e risposta EULAR a 6 e 24 mesi dall'inizio dell'anti-TNF. L'analisi multivariata di regressione logistica è

stata usata per correggere i valori di P per sesso, DMARDs e sieropositività.

Risultati. Dopo 6 mesi di terapia anti-TNF, la remissione è stata raggiunta nel 26.7%, la LDA nel 54% e la risposta EULAR buona-moderata nel 73.3% dei pazienti. A 2 anni la remissione è stata raggiunta nel 29.8%, la LDA nel 63.5% e la risposta EULAR buona-moderata nel 77.9% dei pazienti. Nessuna differenza è stata dimostrata nelle caratteristiche demografico/cliniche/risposta alla terapia tra i pazienti trattati con ETN e ADA. Un'analisi primaria ha considerato l'intera popolazione AR e una secondaria i pazienti divisi per terapia (Fig. 1A-C). Nell'intera popolazione lo SNP nel gene TRAF3IP2 era associato al mancato raggiungimento di LDA e remissione a 6 mesi di terapia,

Tabella B

SNP and gene	Variable	ETN Response	Six months				Two years					
			Genotypes wt/hz/var	P value	OR (95% CI)	P _{adj}	OR _{adj} (95% CI)	Genotypes wt/hz/var	P value	OR (95% CI)	P _{adj}	OR _{adj} (95% CI)
rs33980500 C>T TRAF3IP2	SDAILDA	Yes	45/4/0	0.15	0.41 (0.12-1.42)	0.13	0.36 (0.1-1.36)	41/3/0	0.56	0.61 (0.11-3.26)	0.61	0.64 (0.12-3.51)
		No	41/8/1									
	SDAI remission	Yes	28/1/0	0.066	0.17 (0.02-1.40)	0.08	0.14 (0.02-1.23)	21/1/0	0.43	0.42 (0.05-3.82)	0.56	0.51 (0.05-4.98)
		No	58/11/1									
EULAR	Good/moderate	60/8/1	0.68	0.78 (0.24-2.55)	0.75	0.88 (0.23-2.89)	52/5/1	0.23	ND	1	ND	
	No	26/5/0										
rs7574865 G>T STAT4	SDAILDA	Yes	23/23/3	0.84	1.09 (0.5-2.38)	0.82	1.1 (0.48-2.50)	21/19/4	0.91	0.95 (0.37-2.45)	0.8	0.88 (0.33-2.33)
		No	25/22/4									
	SDAI remission	Yes	15/11/3	0.63	0.81 (0.34-1.93)	0.7	0.84 (0.34-2.06)	8/14/0	0.25	1.82 (0.65-5.12)	0.2	2.08 (0.68-6.34)
		No	33/34/4									
EULAR	Good/moderate	34/31/5	0.75	0.87 (0.37-2.04)	0.78	0.88 (0.36-2.17)	31/22/5	0.013	0.16 (0.03-0.78)	0.02	0.14 (0.03-0.73)	
	No	14/15/2										
rs2233945 C>A PSORS1C1	SDAILDA	Yes	36/12/1	0.012	0.35 (0.15-0.80)	0.023	0.37 (0.16-0.87)	24/19/1	0.94	0.96 (0.37-2.49)	0.9	1.07 (0.40-2.83)
		No	25/24/2									
	SDAI remission	Yes	20/8/1	0.3	0.62 (0.25-1.54)	0.38	0.66 (0.26-1.67)	13/8/1	0.64	0.78 (0.28-2.17)	0.64	0.77 (0.26-2.29)
		No	41/28/2									
EULAR	Good/moderate	47/22/1	0.074	0.46 (0.19-1.09)	0.11	0.48 (0.2-1.18)	30/26/2	0.25	2.1 (0.58-7.59)	0.21	2.35 (0.63-8.84)	
	No	15/14/2										
rs7234029 A>G PTPN2	SDAI	Yes	34/14/1	0.39	0.7 (0.30-1.61)	0.33	0.64 (0.26-1.56)	32/12/0	0.83	1.13 (0.38-3.32)	0.77	1.19 (0.39-3.65)
		No	30/19/0									
	SDAI remission	Yes	18/10/1	0.66	1.22 (0.5-3.01)	0.74	1.17 (0.46-3.01)	15/7/0	0.52	1.44 (0.48-4.36)	0.52	1.49 (0.44-5.03)
		No	46/23/0									
	EULAR	Good/moderate	46/22/1	0.66	0.82 (0.33-2.02)	0.77	0.86 (0.33-2.89)	43/15/0	0.72	0.79 (0.21-2.93)	0.86	0.88 (0.22-3.5)
		No	18/11/0									

Tabella C

SNP and gene	Variable	ADA Response	Six months				Two years					
			Genotypes wt/hz/var	P value	OR (95% CI)	P _{adj}	OR _{adj} (95% CI)	Genotypes wt/hz/var	P value	OR (95% CI)	P _{adj}	OR _{adj} (95% CI)
rs33980500 C>T TRAF3IP2	SDAILDA	Yes	36/3/0	0.11	0.3 (0.06-1.4)	0.11	0.25 (0.05-1.37)	20/3/0 8/3/0	0.31	0.4 (0.07-2.42)	0.37	0.41 (0.06-2.87)
		No	18/5/0									
	SDAI remission	Yes	15/0/0	0.09	ND	1	ND	10/0/0 18/6/0	0.08	ND	1	ND
		No	39/8/0									
	EULAR	Good/moderate	43/6/0	0.76	0.77 (0.14-4.34)	0.73	0.71 (0.10-4.86)	22/2/0 6/4/0	0.027	0.14 (0.02-0.93)	0.16	0.16 (0.02-1.57)
		No	11/2/0									
rs7574865 G>T STAT4	SDAILDA	Yes	26/11/2	0.42	0.65 (0.23-1.88)	0.46	0.66 (0.22-1.98)	13/8/2 5/6/0	0.55	0.64 (0.15-2.72)	0.48	0.58 (0.13-2.61)
		No	13/10/0									
	SDAI remission	Yes	10/4/1	0.73	0.81 (0.24-2.74)	0.58	0.7 (0.2-2.46)	4/4/2 14/10/0	0.33	2.1 (0.47-9.44)	0.37	2.12 (0.42-10.81)
		No	29/17/1									
	EULAR	Good/moderate	33/14/2	0.16	0.42 (0.12-1.44)	0.16	0.39 (0.11-1.45)	13/9/2 5/5/0	0.82	0.85 (0.19-3.71)	0.53	0.58 (0.11-3.16)
		No	6/7/0									
rs2233945 C>A PSORS1C1	SDAILDA	Yes	29/9/1	0.075	0.38 (0.13-1.12)	0.073	0.35 (0.11-1.10)	17/6/0 8/2/1	0.94	0.94 (0.19-4.76)	0.88	0.88 (0.16-4.8)
		No	12/9/2									
	SDAI remission	Yes	11/3/1	0.5	0.64 (0.18-2.33)	0.43	0.58 (0.15-2.2)	10/0/0 15/8/1	0.024	ND	1	ND
		No	30/15/2									
	EULAR	Good/moderate	32/15/2	0.79	1.20 (0.32-4.46)	0.75	1.25 (0.32-4.85)	16/8/0 9/0/1	0.16	4.5 (0.48-42)	0.23	4.24 (0.40-44.55)
		No	9/3/1									
rs7234029 A>G PTPN2	SDAI LDA	Yes	30/8/1	0.79	0.85 (0.26-2.8)	0.87	0.91 (0.27-3.04)	14/8/1 10/0/1	0.072	6.43 (0.7-59.17)	0.09	6.94 (0.73-65.68)
		No	17/4/2									
	SDAI remission	Yes	14/0/1	0.069	0.17 (0.02-1.41)	0.09	0.15 (0.02-1.32)	8/1/1 16/7/1	0.44	0.5 (0.09-2.93)	0.4	0.43 (0.06-2.99)
		No	33/12/2									
	EULAR	Good/moderate	40/7/2	0.038	0.26 (0.071-0.97)	0.06	0.27 (0.07-1.03)	16/7/1 8/1/1	0.44	2 (0.34-11.70)	0.37	2.43 (0.35-17.08)
		No	7/5/1									

associazione confermata con analisi multivariata (Padj=0.03, ORadj=0.33; Padj=0.02, ORadj=0.09, rispettivamente). Pazienti portatori dell'allele variante rs2233945 nel gene PSORS1C1 non raggiungevano la LDA a 6 mesi di terapia, associazione confermata con analisi multivariata (Padj=0.003, ORadj=0.36). Considerando solo i pazienti trattati con ETN, abbiamo confermato che lo SNP PSORS1C1 si associava al mancato raggiungimento della LDA a 6 mesi di terapia (Padj=0.023, ORadj=0.37). Pazienti portatori della variante allelica nel gene STAT4 raggiungevano una peggiore risposta EULAR a 2 anni di terapia (Padj=0.02, ORadj=0.14). Riguardo al trattamento con ADA, lo SNP PTPN2 era associato a peggiore risposta EULAR a 6 mesi di terapia (P=0.038,

OR=0.26), risultato parzialmente confermato con analisi multivariata (Padj=0.06, ORadj=0.27). A 2 anni di terapia con ADA lo SNP PSORS1C1 era associato alla remissione SDAI (P=0.024), mentre lo SNP TRAF3IP2 si associava ad una peggiore risposta EULAR (P=0.027, OR=0.14); queste associazioni non sono state confermate mediante analisi multivariata.

Conclusioni. Le varianti genetiche possono rappresentare biomarcatori predittivi di risposta alla terapia anti-TNF permettendo la selezione del trattamento ottimale per ogni paziente con AR.

Keywords: Genetica, remissione clinica, Anti-TNF.

CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA MEMBRANA SINOVIALE IN PAZIENTI SOVRAPPESO E OBESI CON ARTRITE REUMATOIDE NAIVE AL TRATTAMENTO: CORRELAZIONE TRA INFILTRATO INFIAMMATORIO, BMI E RISPOSTA ALLA TERAPIA

L. PETRICCA¹, S. ALIVERNINI¹, B. TOLUSSO¹, L. BUI², C. DI MARIO^{1,2}, M.R. GIGANTE¹, R. BENVENUTO², E. GREMESE¹, G. FERRACCIOLI¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Patologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'obesità rappresenta un fattore di rischio per l'Artrite Reumatoide (AR) influenzandone l'evoluzione e la risposta terapeutica. Tuttavia, non è noto l'impatto del Body Mass Index (BMI) sull'entità dell'infiammazione dell'organo target in corso di AR. Scopo dello studio è valutare il grado dell'infiammazione sinoviale in pazienti affetti da AR con differenti categorie di BMI e il possibile impatto di BMI e pattern sinoviale sulla risposta terapeutica in pazienti con AR naive al trattamento.

Pazienti e Metodi. Cento pazienti affetti da AR [(57 naive ai DMARDs e 43 no responder a Methotrexate (MTX)] sono stati inclusi nello studio, sottoposti a biopsia sinoviale e suddivisi in relazione al BMI (BMI < 25 kg/m² = normopeso, BMI > 25 kg/m² = sovrappeso e BMI > 30 kg/m² = obesità). La presenza di cellule CD68+, CD21+, CD20+ e CD3+ nella membrana sinoviale è stata valutata attraverso immunocistochimica. L'entità dell'infiltrato infiammatorio sinoviale è stato classificato come diffuso o follicolare attraverso uno score semiquantitativo. I pazienti con AR naive al trattamento sono stati trattati secondo protocollo "treat to target".

Risultati. I pazienti con AR naive al trattamento non differivano dai pazienti con AR no responder al MTX per le caratteristiche demografiche, sieropositività (50.9% sieropositivi in AR naive al trattamento vs 48.8% in AR no responder al MTX, p=0.50), attività di malattia (DAS: 3.39 ± 1.11 in AR naive al trattamento vs 3.30 ± 0.92 in AR no responder al MTX, p=0.95) e pattern sinoviale (57.9% di pazienti con sinovite follicolare in AR naive al trattamento vs 48.8% di pazienti con sinovite follicolare in AR no responder al MTX, p=0.42).

Considerando la coorte di pazienti con AR naive al trattamento, i pazienti con BMI > 30 kg/m² mostravano più frequentemente un pattern follicolare (78.6%) alla biopsia sinoviale rispetto ai pazienti normopeso (39.1%; p=0.02). In particolare, i pazienti con BMI > 35 kg/m² presentavano maggiori score istologici per CD68+ (p=0.03 e p=0.01 per lining e sublining), CD20+ (p=0.01 per sublining), CD21+ (p<0.001 e p=0.003 per lining e sublining) e CD3+ (p=0.003 per sublining) rispetto ai pazienti normopeso. Inoltre, è stata riscontrata una correlazione diretta tra BMI e grado dell'aggregato sinoviale (R=0.31; p=0.02) e score istologici di CD21+ (R=0.34; p=0.01), CD20+ (R=0.30; p=0.03) e CD3+ nel sublining (R=0.26; p=0.05). Valutando la coorte di pazienti affetti da AR no responder a MTX, non vi era una significativa differenza nella distribuzione del pattern sinoviale in relazione alle differenti categorie di BMI.

Infine, stratificando i pazienti con AR naive al trattamento in relazione al pattern sinoviale e alla categoria di BMI, i pazienti normopeso con pattern diffuso presentano un maggior tasso di risposta a 6 (p<0.05) e 12 (p<0.05) mesi di follow-up rispetto ai pazienti sovrappeso/obesi con pattern follicolare.

Conclusioni. Nei pazienti con AR naive al trattamento, il sovrappeso e l'obesità rappresentano fattori associati ad un maggior grado di sinovite in termini di cellule mieloidi e linfoidi residenti. Inoltre la categoria di BMI in combinazione con il pattern sinoviale influenza il tasso di risposta al T2T.

Keywords: Artrite Reumatoide, obesità, membrana sinoviale.

CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA MEMBRANA SINOVIALE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ED ARTRITE PSORIASICA IN REMISSIONE CLINICA ED ULTRASONOGRAFICA DOPO TERAPIA CON ANTI-TNF

S. ALIVERNINI¹, L. PETRICCA¹, L. BU², B. TOLUSSO¹, G. DI SANTE¹, A. CARBONELLA¹, R. BENVENUTO², A.L. FEDELE¹, E. GREMESE¹, G. FERRACCIOLI¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Istituto di Patologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'utilizzo combinato di criteri clinimetrici ed ultrasonografici per la remissione riducono il rischio di flare di malattia dopo riduzione del trattamento con anti-TNF in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) ma non in pazienti con Artrite Psoriasica (PsA). Scopo dello studio è stato definire le caratteristiche istologiche della membrana sinoviale di pazienti con AR e PsA in remissione clinica e ultrasonografica ottenuta con combinazione di Methotrexate (MTX) e anti-TNF (Adalimumab 40 mg o Etanercept 50 mg).

Pazienti e Metodi. Sono stati inclusi 22 pazienti con AR in remissione duratura (DAS < 1.6 per 6 mesi), 8 pazienti con AR in bassa attività di malattia (LDA) (1.6 < DAS < 2.4 per 6 mesi) e 15 pazienti con PsA in remissione clinica stabile (DAS < 1.6 e PASI = 0 per 6 mesi) con Ipertrafia Sinoviale Power Doppler (PD) negativa. Ogni paziente è stato sottoposto a biopsia sinoviale ed è stata effettuata immunistochimica per CD68, CD21, CD20, CD3, CD31 e Collagene (Tricromica secondo Goldner). L'entità dell'infiltrato infiammatorio sinoviale è stato valutato utilizzando uno score semiquantitativo. Cinquanta pazienti affetti da AR con elevata attività di malattia, naïve al trattamento con DMARDs sono stati inclusi come controllo.

Resultati. I pazienti affetti da AR in remissione clinica non differivano per età, sesso, durata di malattia, durata di trattamento e dosaggio medio di MTX rispetto a pazienti con da AR in LDA e ai pazienti affetti da PsA in remissione. In particolare, i pazienti affetti da AR in remissione clinica e ultrasonografica presentavano minori score istolo-

gici per cellule CD68+ (p=0.001 per lining e sublining), CD20+ (p=0.01 per lining e p=0.03 per sublining) e CD3+ (p=0.01 per lining e sublining) e CD31+ (p<0.001) rispetto a pazienti affetti da AR con elevata attività di malattia, naïve ai DMARDs. Al contrario, i pazienti affetti da AR in LDA presentavano minori score istologici solo per cellule CD68+ nel sublining (p=0.03), CD20+ (p=0.05) e CD3+ nel lining (p=0.04) e CD31+ (p<0.001) rispetto a pazienti affetti da AR con elevata attività di malattia naïve ai DMARDs. Inoltre, i pazienti con AR in remissione non differivano dai pazienti con AR in LDA in relazione agli score istologici per cellule CD68+, CD20+, CD3+ e CD31+ nel lining e sublining. I pazienti con AR in remissione non differivano dai pazienti in LDA circa la deposizione di collagene sinoviale. Al contrario, i pazienti con PsA in remissione clinica e ultrasonografica presentavano maggiori score istologici per cellule CD68+ (p=0.04) e CD3+ (p=0.04) nel sublining e per vasi CD31+ (p=0.01) rispetto a pazienti con AR in remissione clinica ed ultrasonografica.

Conclusioni. Le caratteristiche istologiche della membrana sinoviale non sono dissimili comparando pazienti con AR in remissione clinica e in LDA a parità di negatività del PD. Tuttavia i pazienti con PsA in remissione clinica e ultrasonografica mostrano un maggiore grado istologico di sinovite residua rispetto ai pazienti con AR in remissione clinica ed ultrasonografica.

Keywords: Artrite reumatoide, artrite psoriasica, remissione.

COMUNICAZIONI ORALI VASCULITI

Moderatori: R. Neri (Pisa), D. Roccatello (Torino)

CRIOGLOBULINEMIA HCV-RELATA E NUOVI FARMACI ANTIVIRALI: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

L. Belloli, D. Filippini, E. Bruschi, C. Casu, V. Campanella, E. Schito, M. Muscarà, O.M. Epis
Milano

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA: STUDIO CROSS-SECTIONAL DEI MARCATORI DI DANNO VASCOLARE SUBCLINICO CON APPROCCIO INTEGRATO NON INVASIVO ULTRASONOGRAFICO E DELL'INDICATORE DI STIFFNESS VASCOLARE CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX (CAVI)

P. Sessa, I.M. Rutigliano, R. Scrivo, V. Silvestri, F. Ciciarello, C. Sestili, A. Mannocci, G. La Torre,
C. Alessandri, F. Conti, M. Di Franco, A. Iagnoeco, R. Priori, V. Riccieri, G. Valesini
Roma

VALUTAZIONE, TRAMITE IL VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI), DELL'ESTENSIONE E DEL TIPO DI DANNO PRECOCE NELLE DIVERSE VASCULITI SISTEMICHE E CONFRONTO CON ALTRE CONDIZIONI CHE POSSONO MIMARE UNA VASCULITE

A. Floris¹, K. Wawrzycka-Adameczyk^{2,3}, J. Sznajd^{2,3}, J. Robson², A. Craven², P.A. Merkel⁴,
R.A. Watts⁵, R.A. Luqmani²
¹ *Castellana Grotte - IT*, ² *Castellana Grotte - IT*, ³ *Castellana Grotte - IT*, ⁴ *Philadelphia - PA*, ⁵ *Ipswich - UK*

FATTORI ANGIOGENETICI ED ANTI-ANGIOGENETICI: BIOMARCATORI PER LE VASCULITI DEI GRANDI VASI?

O. Addimanda¹, L. Pulsatelli¹, L. Boiardi², E. Assirelli¹, G. Pazzola², F. Muratore², P. Dolzani¹,
A. Versari², M. Casali², L. Magnani², B. Bottazzi³, A. Mantovani³, C. Salvarani², R. Meliconi¹
¹ *Bologna*, ² *Reggio Emilia*, ³ *Rossano, MI*

IL COINVOLGIMENTO UDITIVO NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

S. Gentileschi¹, A. Vitale¹, J. Sota¹, I. Orlando¹, G. Lopalco², F. Iannone², B. Frediani¹,
M. Galeazzi¹, L. Cantarini¹
¹ *Siena*, ² *Bari*

UTILIZZO DEL BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE (BVAS) COME STRUMENTO DI SCREENING NEI PAZIENTI CON SOSPETTA VASCULITE

A. Floris¹, N. Goodfellow², K. Wawrzycka-Adameczyk^{2,3}, J. Sznajd^{2,3}, H. Querin⁴, A. Craven²,
J. Rosa², P.A. Merkel⁵, R.A. Watts⁶, R.A. Luqmani²
¹ *Castellana Grotte - IT*, ² *Castellana Grotte - IT*, ³ *Castellana Grotte - IT*, ⁴ *Castellana Grotte - IT*, ⁵ *Philadelphia - PA*, ⁶ *Ipswich - UK*

**MANIFESTAZIONI OTORINOLARINGOIATRICHE ALL'ESORDIO
NELLA GRANULOMATOSI CON POLIANGITE: STUDIO OSSERVAZIONALE
IN UNA COORTE DI 97 PAZIENTI**

M. Felicetti¹, R. Padoan¹, D. Cazzador¹, A. Berti^{2,3}, E. Zanoletti¹, M. Cerchiaro¹, G. Paolazzi³,
A. Martini¹, F. Schiavon¹
¹Padova, ²Milano, ³Trento

**CARATTERIZZAZIONE DELL'IMPEGNO OTORINOLARINGOIATRICO
IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON GRANULOMATOSI
EOSINOFILA CON POLIANGITE (EGPA): PREVALENZA E IMPATTO
SULLA QUALITÀ DELLA VITA**

E. Elefante, V. Seccia, M. Latorre, F. Ferro, C. Tani, R. Talarico, A. Della Rossa, M. Mosca, C. Baldini
Pisa

CRIOGLOBULINEMIA HCV-RELATA E NUOVI FARMACI ANTIVIRALI: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

L. BELLOLI, D. FILIPPINI, E. BRUSCHI, C. CASU, V. CAMPANELLA, E. SCHITO, M. MUSCARÀ, O.M. EPIS

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La sindrome crioglobulinemica è una malattia multisistemica ad andamento cronico caratterizzata da una vasculite dei vasi di medio e piccolo calibro causata dalla deposizione intravasale di crioprecipitati e dalla successiva attivazione della cascata complementare. L'infezione da virus C'è l'agente eziologico responsabile di molti casi di vasculite crioglobulinemica. L'opzione terapeutica più frequentemente utilizzata in questi pazienti è la terapia antivirale con interferone-peghilato associato a ribavirina. Più recentemente sono stati introdotti nuovi regimi interferon-free che hanno significativamente modificato il trattamento dell'infezione da virus C. Scopo del lavoro è valutare efficacia e sicurezza dei nuovi trattamenti antivirali.

Materiali e Metodi. 27 pazienti afferenti alla nostra Struttura sono stati ritenuti idonei a iniziare terapia antivirale. Sono stati raccolti i dati relativi a: manifestazioni cliniche, criocrito e livelli di C3/C4 pre e post trattamento, effetti collaterali, tempistica di raggiungimento e durata della risposta clinica (HCV-RNA non rilevabile).

Risultati. Dei 27 pazienti valutati, 15 hanno attualmente completato il trattamento. I rimanenti 12 sono così distribuiti: 2 con trattamento ancora in corso, 6 in attesa di iniziare, 4 persi al follow-up. Le principali manifestazioni cliniche dei 15 pazienti trattati sono state porpora (86,7%), neuropatia periferica (86,7%), artralgie (40%), glomerulonefrite (13,3%) e ulcere cutanee (0,7%).

Nove pazienti (60%) hanno raggiunto la completa risposta clinica dopo 4 settimane, 4 (26,7%) dopo 8 settimane e i rimanenti 2 pazienti uno alla 12^a e l'altro alla 16^a settimana. Tutti i pazienti hanno mantenuto la risposta clinica al termine del trattamento (settimane 20.27 ± 13.05 , media \pm DS, min 4- max 48 settimane).

I livelli di criocrito sono diminuiti mentre sono aumentati i livelli di C3 e C4 durante il trattamento (Tab. I).

Effetti collaterali di lieve entità (astenia, cefalea, tosse) si sono verificati in 4 pazienti (26,7%). Un paziente ha manifestato una pancitopenia poco dopo l'inizio del trattamento, la riduzione del dosaggio di ribavirina ha determinato la normalizzazione del quadro.

Conclusioni. Il trattamento con i nuovi farmaci antivirali appare efficace e sicuro nei pazienti affetti da crioglobulinemia-HCV relata.

Keywords: Crioglobulinemia, epatite C, terapie antivirali.

Tabella I

	Pre-trattamento (media \pm DS)	Post-trattamento (media \pm DS)	P
Criocrito	4,69 \pm 7,33	2,57 \pm 5,06	0,364
C3	94,91 \pm 19,28	103,22 \pm 27,79	0,349
C4	6,75 \pm 7,06	10,21 \pm 6,65	0,178

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA: STUDIO CROSS-SECTIONAL DEI MARCATORI DI DANNO VASCOLARE SUBCLINICO CON APPROCCIO INTEGRATO NON INVASIVO ULTRASONOGRAFICO E DELL'INDICATORE DI STIFFNESS VASCOLARE CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX (CAVI)

P. SESSA, I.M. RUTIGLIANO, R. SCRIVO, V. SILVESTRI, F. CICIARELLO, C. SESTILI, A. MANNOCCI, G. LA TORRE, C. ALESSANDRI, F. CONTI, M. DI FRANCO, A. IAGNOCCO, R. PRIORI, V. RICCIERI, G. VALESINI

Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. La polimialgia reumatica (PMR) è una patologia infiammatoria caratterizzata da dolore e rigidità dei cingoli scapolare e pelvico, che colpisce pazienti di età superiore a 50 anni. Sebbene sia noto l'incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da malattie reumatiche infiammatorie croniche, i pochi dati relativi alla PMR derivano da studi retrospettivi di coorte ed evidenziano un rischio relativo pari a 2.6. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la presenza di patologia vascolare subclinica in pazienti con PMR utilizzando per la prima volta un approccio integrato non invasivo che includeva l'ultrasonografia (ecocolorDoppler) e l'indicatore di stiffness arteriosa cardio-ankle vascular index (CAVI).

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi con PMR in accordo con i criteri EULAR/ACR del 2012; come controlli, sono stati arruolati soggetti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, familiarità per patologie cardiovascolari, abitudine tabagica). Dopo la firma del consenso informato, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'approfondita anamnesi e ad ecocolorDoppler dei vasi epiaortici e dell'aorta addominale per valutare eventuali stenosi carotidee, lo spessore medio-intimale (IMT), il diametro aortico sotto-renale. È stata inoltre valutata la stiffness arteriosa con metodica CAVI, contestualmente all'indice di perfusione periferica ankle-brachial index (ABI).

Risultati. Sono stati reclutati 48 pazienti affetti da PMR (M/F: 20/28, età media 73.9 ± 6.8 anni, durata media di malattia 3 ± 2.9 mesi) e 56 controlli (M/F: 26/30, età media 71.6 ± 6.8 anni). Non abbiamo ri-

scontrato differenze nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei 2 gruppi. Rispetto ai controlli, i pazienti con PMR presentavano un incremento significativo dei valori (media \pm DS) relativi all'IMT carotideo ($1,03 \pm 0.23$ vs $0,89 \pm 0,20$ mm; $p < 0.02$), all'indice CAVI (8.59 ± 1.23 vs 7.59 ± 0.93 ; $p < 0.01$), al diametro dell'aorta addominale (22 ± 4.8 vs $19 \pm 4,6$ mm; $p < 0.03$), pur in assenza di aneurismi, e una tendenza ad una maggiore prevalenza di stenosi carotidea (27.1% vs 12.5%; $p = 0.06$). Non vi erano invece differenze rispetto all'indice ABI. In entrambi i gruppi abbiamo riscontrato una correlazione positiva tra l'IMT e l'indice CAVI ($r^2 = 0.845$ nei pazienti con PMR; $r^2 = 0.556$ nei controlli; $p < 0.001$). Infine, nei pazienti con PMR non abbiamo riscontrato correlazioni tra la durata della terapia con glucocorticoidi e gli indici CAVI e IMT.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano un incremento delle alterazioni cardiovascolari subcliniche nei pazienti con PMR. Non avendo riscontrato differenze nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari rispetto ai controlli né correlazioni tra la durata della terapia steroidea e gli indici CAVI e IMT, è verosimile che tale dato sia imputabile alla risposta infiammatoria sistemica nei pazienti con PMR. Inoltre, la correlazione positiva tra CAVI e IMT sia nei pazienti che nei controlli conferma il potenziale ruolo dell'indice CAVI quale marcatore affidabile e non invasivo di rischio cardiovascolare.

Keywords: *Polimialgia reumatica, indice IMT, indice CAVI.*

VALUTAZIONE, TRAMITE IL VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI), DELL'ESTENSIONE E DEL TIPO DI DANNO PRECOCE NELLE DIVERSE VASCULITI SISTEMICHE E CONFRONTO CON ALTRE CONDIZIONI CHE POSSONO MIMARE UNA VASCULITE

A. FLORIS¹, K. WAWRZYCKA-ADAMCZYK^{2,3}, J. SZNAJD^{2,3}, J. ROBSON², A. CRAVEN², P.A. MERKEL⁴, R.A. WATTS⁵, R.A. LUQMANI²

¹Rheumatology Unit, University Clinic of Cagliari, Monserrato (CA);

²Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford - UK;

³Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, Kraków - PL; ⁴Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, Philadelphia - PA; ⁵ Rheumatology Department, University of East Anglia, Ipswich - UK

Scopo del lavoro. Le vasculiti primarie sono delle patologie a decorso cronico caratterizzate da un progressivo accumulo di danno irreversibile, originato come risultato dell'attività di malattia o del suo trattamento. Lo scopo di questo lavoro è di descrivere, tramite l'utilizzo del Vasculitis Damage Index (VDI), l'estensione ed il tipo di danno precoce nelle diverse forme di vasculite e di confrontare gli stessi con condizioni che possono mimare una vasculite (comparators).

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati del Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis Study (DCVAS), nel quale la valutazione VDI è registrata a 6 mesi dalla diagnosi sia in pazienti con vasculite che nei comparators. La diagnosi formulata dal medico arruolante è stata utilizzata per l'identificazione dei pazienti con vasculite; mentre predeterminati criteri per i rispettivi com-

parators. Sono state studiate le seguenti vasculiti e rispettivi comparators: Granulomatosi con Poliangerite (GPA), Granulomatosi Eosinofila con Poliangerite (EGPA), Poliangerite Microscopica (MPA), Poliarterite Nodosa (PAN), Arterite a Cellule Giganti (GCA); Arterite di Takayasu (TAK).

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 1243 pazienti con vasculite e 506 comparators. I valori del VDI score nelle diverse forme di vasculite e nei rispettivi comparators sono riportati in figura. Gli items di danno più frequentemente registrati in ciascun tipo di vasculite sono stati: alterazioni della mucosa nasale (28%), riduzione dell'udito (22%) e alterata funzionalità renale (15%) nella GPA; neuropatia periferica (56%), asma cronico (44%) e dispnea cronica (20%) nella EGPA; ridotta funzionalità renale (38%), proteinuria (28%) e neuropatia periferica (16%) nella MPA; neuro-

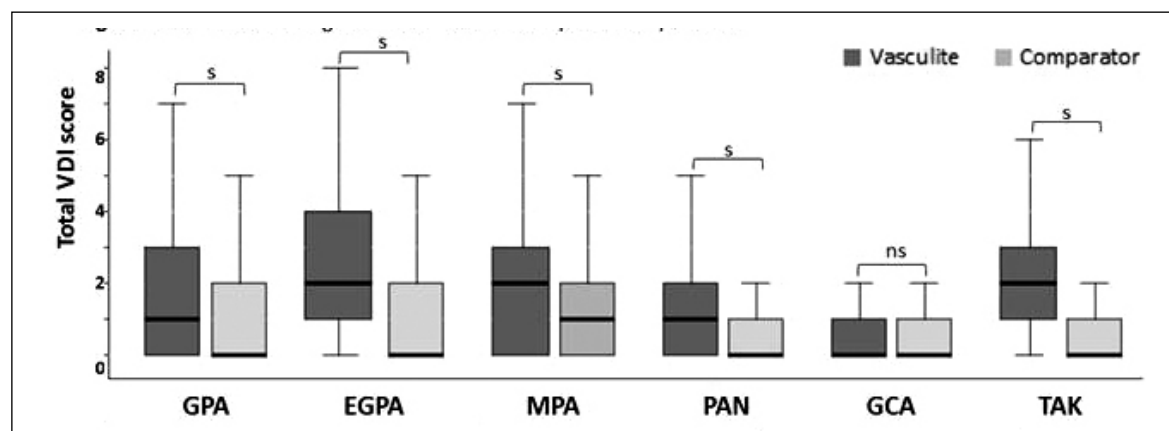


Figura 1 - Total VDI score di ogni forma di vasculite e rispettivi comparators.

s = differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$), confermata alla analisi multivariata; ns = differenza non statisticamente significativa all'analisi multivariata.

Tabella 1 - VDI items significativamente più frequenti nelle vasculiti rispetto ai comparators.

	<i>GPA (n=394)</i>	<i>GPAC (n=364)</i>	<i>p value</i>
Nasal blockage/chronic discharge/crusting	111 (28%)	9 (2%)	<0.0001
Hearing loss	88 (22%)	5 (2%)	<0.0001
Estimated/measured GFR <50%	60 (15%)	13 (4%)	<0.0001
Proteinuria => 0.5 g/24 hours	42 (11%)	8 (2%)	<0.0001
Chronic sinusitis/radiological damage	40 (10%)	6 (2%)	<0.0001
Peripheral neuropathy	38 (10%)	14 (4%)	0.0026
Nasal bridge collapse/septal perforation	30 (8%)	3 (1%)	<0.0001
Osteoporosis/vertebral collapse	15 (4%)	5 (1%)	0.0419
	<i>EGPA (n=106)</i>	<i>EGPAC (n=134)</i>	<i>p value</i>
Peripheral neuropathy	59 (56%)	5 (4%)	<0.0001
Chronic asthma	47 (44%)	4 (3%)	<0.0001
Nasal blockage/chronic discharge/crusting	17 (16%)	8 (6%)	0.0202*
Chronic sinusitis/radiological damage	15 (14%)	5 (4%)	0.0045
Cardiomyopathy	8 (8%)	2 (1%)	0.0243*
Myocardial infarction	5 (5%)	0 (0%)	0.0159*
Proteinuria > 0.5 g/24 hours	4 (4%)	0 (0%)	0.0368*
	<i>MPA (n=158)</i>	<i>MPAC (n=185)</i>	<i>p value</i>
Estimated/measured GFR < 50%	60 (38%)	8 (4%)	<0.0001
Proteinuria > 0.5 g/24 hours	4 (28%)	8 (4%)	<0.0001
Peripheral neuropathy	26 (16%)	11 (6%)	0.0031
Diastolic BP >95 or requiring antihypertensive	220 (13%)	6 (3%)	0.0021
Osteoporosis/vertebral collapse	17 (11%)	2 (1%)	<0.0001
Diabetes	12 (7%)	5 (3%)	0.0480*
End stage renal disease	10 (6%)	2 (1%)	0.0150
Nasal bridge collapse/septal perforation	8 (5%)	1 (1%)	0.0140
Cataract	6 (4%)	0 (0%)	0.0010
	<i>PAN (n=39)</i>	<i>PANc (n=54)</i>	<i>p value</i>
Peripheral neuropathy	13 (33%)	4 (7%)	0.0022
Gut infarction/resection	6 (15%)	0 (0%)	0.0043
	<i>GCA (n=453)</i>	<i>GCAc (n=127)</i>	<i>p value</i>
Diabetes	30 (7%)	1 (1%)	0.0006
Osteoporosis/vertebral collapse	26 (6%)	0 (0%)	0.0025
	<i>TAK (n=93)</i>	<i>TAKc (n=34)</i>	<i>p value</i>
Claudication >3 months	44 (47%)	4 (12%)	0.0002
Major vesseistenosis	42 (45%)	4 (12%)	0.0004
Absent puises in one limb	41 (44%)	4 (12%)	0.0007

p values were calculated using Chi-squared or Fisher's exact test; *non-significant after Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons with false discovery rate of 0.25 and total number of variables 64.

patia periferica (33%), infarto intestinale (15%) e ulcere cutanee (8%) nella PAN; riduzione della acuità visiva/diplopia (11%), cecità a livello di singolo occhio (8%) e diabete (7%) nella GCA; claudicatio >3 mesi (47%), stenosi di un vaso di grosso calibro (45%), alterazione del polso (44%) a livello di un arto nella TAK. Nella tabella sono rappresentati gli items registrati in maniera significativamente più frequente nei pazienti con vasculite rispetto ai relativi comparators. Considerando esclusivamente gli items di danno steroide-relati, essi sono stati registrati più frequentemente nei pazienti con MPA (19%) e GCA (16%).

Conclusioni. Il pattern di danno precoce differisce tra le verse forme di vasculite, raggiun-

gendo il maggior livello estensione nei pazienti con MPA e TAK, mentre quello più basso nella GCA. Il livello di danno è inoltre risultato significativamente più elevato in tutte le forme di vasculite vs comparators, ad eccezione che per la GCA. Focalizzandosi sul danno steroide-relato, esso è stato registrato più frequentemente nei pazienti con MPA e GCA. Sono stati infine individuati specifici pattern di danno per ogni forma di vasculite. Lo studio suggerisce che tali pattern di danno rappresentano rilevanti outcome sui quali focalizzare l'attenzione nella gestione della terapia.

Keywords: *Vasculitis damage index, VDI, danno.*

FATTORI ANGIOGENETICI ED ANTI-ANGIOGENETICI: BIOMARCATORI PER LE VASCULITI DEI GRANDI VASI?

O. ADDIMANDA^{1,2}, L. PULSATELLI³, L. BOIARDI⁴, E. ASSIRELLI³, G. PAZZOLA⁵, F. MURATORE⁵, P. DOLZANI³, A. VERSARI⁶, M. CASALI⁶, L. MAGNANI⁵, B. BOTTAZZI⁷, A. MANTOVANI⁷, C. SALVARANI^{5,8}, R. MELICONI^{1,2}

¹S.S.D. Medicina e Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ²Dipartimento Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna; ³Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁴Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia; ⁵S.C. Reumatologia, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia; ⁶Medicina Nucleare, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia; ⁷Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, MI; ⁸Università di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Valutare l'espressione di fattori angiogenetici ed anti-angiogenetici nelle vasculiti dei grandi vasi (LVV) - arterite di Takayasu (TA) ed arterite a cellule giganti (GCA), malattie infiammatorie dell'aorta e delle sue principali diramazioni, così da valutarne il significato come biomarcatori.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 67 pazienti con vasculite dei grandi vasi [TA (40, 59.7%) o GCA (27, 40.3%)] e 50 controlli normali (CN). Fattori angiogenetici (angiopoietin-1, angiopoietin-2, Fibroblast Growth Factor2 - FGF-2, Vascular Cell Adhesion Molecule1 - VCAM-1)

2, Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) e fattori anti-angiogenetici (angiostatin, Endostatin-1, Pentraxin 3 - PTX3) sono stati analizzati utilizzando enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA). L'attività di malattia è stata valutata effettuando gli scores validati di Kerr (positivo se ≥ 2) e ITAS (positivo per valori ≥ 1), solo 47 (70.1%) pazienti sono stati sottoposti a TC/PET. I livelli sierici riscontrati dei fattori angiogenetici ed anti-angiogenetici sono stati confrontati fra LVV attive, LVV inattive e CN. Per quanto riguarda

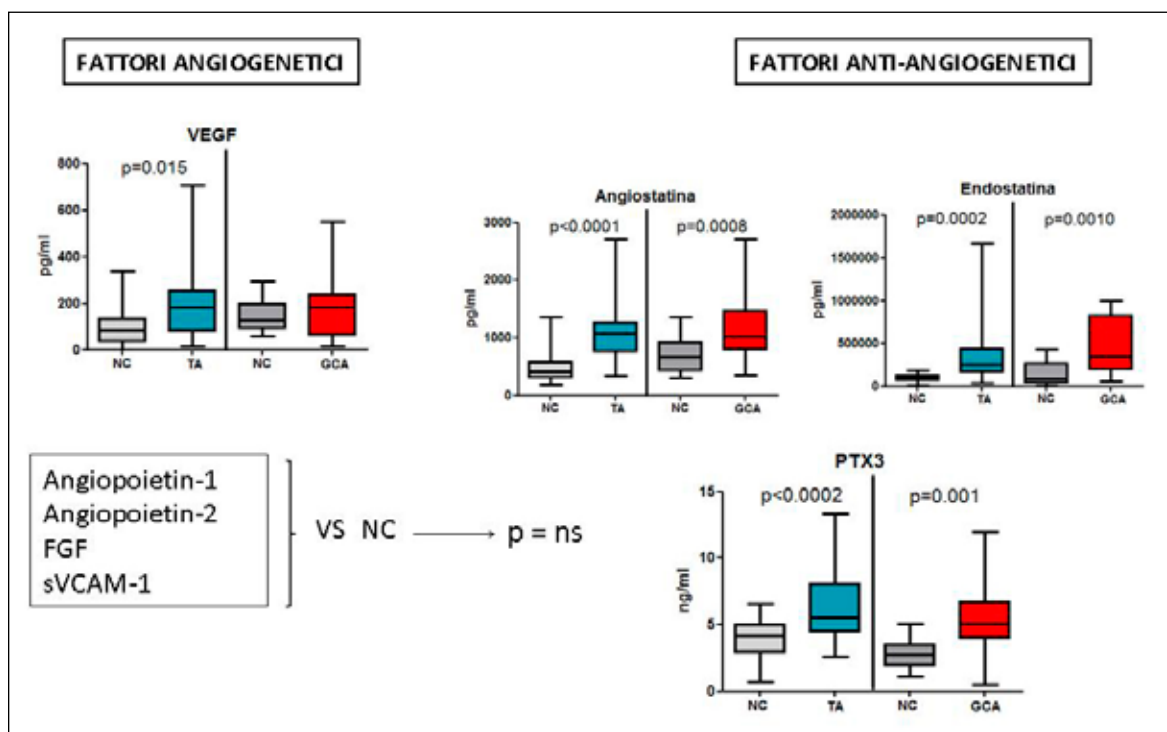


Figura 1

da invece la valutazione di attività di malattia nei pazienti sottoposti a TC/PET, la malattia è stata considerata attiva per valori di SUV >2. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando i test di Mann Whitney, il test di Kruskal Wallis per confronti multipli ed il test post hoc di Dunn, utilizzando il software Graph Pad Prism.

Risultati. Evidenziato non sono state evidenziate differenze significative nei livelli sierici dei fattori angiogenetici fra LVV e CN, ad eccezione di un aumento del VEGF nei pazienti con TA. Al contrario i livelli sierici di tutti i fattori anti-angiogenetici sono risultati significativamente aumentati nelle LVV (sia GCA che TA) quando confrontate con i CN (angiostatina: TA vs NC, $p < 0.0001$; GCA vs NC, $p = 0.0008$; endostatina: TA vs NC, $p = 0.0002$; GCA vs NC, $p = 0.001$; PTX-3: TA vs

NC, $p < 0.0002$; GCA vs NC, $p = 0.001$ - Fig. 1). Stratificando i pazienti in base all'attività di malattia (sia utilizzando gli scores di Kerr ed ITAS, sia prendendo in considerazione i risultati della TC/PET), non sono state evidenziate differenze significative nei livelli sierici dei fattori angiogenetici e/o antiangiogenetici confrontando i pazienti con malattia attiva e inattiva.

Conclusioni. I risultati delle nostre analisi dimostrano uno sbilanciamento nell'espressione sierica dei fattori angiogenetici ed anti-angiogenetici nelle vasculiti dei grandi vasi, tuttavia non è stata evidenziata nessuna correlazione con l'attività di malattia.

Keywords: *Vasculiti dei grandi vasi, fattori angiogenetici, fattori antiangiogenetici.*

IL COINVOLGIMENTO Uditivo NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

S. GENTILESCHI¹, A. VITALE¹, J. SOTA¹, I. ORLANDO¹, G. LOPALCO², F. IANNONE², B. FREDIANI¹, M. GALEAZZI¹, L. CANTARINI¹

¹Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Siena; ²Università degli Studi di Bari, U.O.C. Reumatologia, Bari

Obiettivo dello studio. Verificare l'eventuale coinvolgimento uditivo in pazienti affetti da Malattia di Behçet (MB) valutando la ricorrenza di ipoacusia neurosensoriale, le frequenze coinvolte, la severità del deficit, identificando possibili correlazioni con specifici aspetti clinici, demografici e terapeutici.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 44 pazienti (15 Uomini e 29 Donne) che soddisfacevano i criteri diagnostici dell'International Study Group (ISG) e/o degli International Criteria for Behçet's disease (ICBD). Tutti i pazienti hanno eseguito un esame audiometrico tonale; era considerata patologica una deflessione di almeno 25 deciBell (dB).

Tabella 1 - Ddati demografici, clinici e terapeutici, suddivisi in base al riscontro di eventuale ipoacusia neurosensoriale.

	Pazienti con ipoacusia (%)	Pazienti senza ipoacusia (%)	p-value
Sesso	19 F9 M	10F6M	0.065
Età media	49.96±13.10	37.5±12.28	0.0034
Età media all'esordio	35.36±15.64	25.38±11.75	0.0345
Durata di malattia	14.89±9.75	12.13±7.97	0.3404
Soddisfacimento dei criteri ISG vs ICBD	23 vs 28	8 vs 15	0.040 vs 0.364
HLA-B51	21 (75)	8(50)	0.111
Aftosi bipolare	19 (68)	11 (69)	1.000
Coinvolgimento articolare	23 (82)	9 (56)	0.085
Manifestazioni cutanee	24 (86)	9 (56)	0.067
Coinvolgimento oculare	18 (64)	8 (50)	0.525
Manifestazioni a carico del SNC	18 (64)	8 (50)	0,525
SNP	8 (29)	6 (38)	0.738
Sintomi gastrointestinali	17 (61)	10 (63)	1.000
Febbre	10 (36)	5 (31)	1.000
Coinvolgimento cutaneo ed articolare	20 (71)	5 (31)	0.013
<i>Trattamenti Precedenti e Concomitanti</i>			
Steroidi	22 (79)	10 (63)	0.303
Colchicina	13 (46)	6 (38)	0.753
DMARDs	21 (75)	10 (63)	0.496
Farmaci Biologici	16 (57)	8 (50)	0.757

Abbreviazioni: DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs; F, femmine; HLA, human leukocyte antigen; ICBD, International Criteria for Behçet's Disease; ISG, international study group; M: maschi; SNC, sistema nervoso centrale; SMP, sistema nervoso periferico.

Il test di Mann-Whitney e il test esatto di Fisher erano impiegati per una analisi delle differenze tra pazienti risultati affetti o meno da ipoacusia neurosensoriale.

Risultati. L'età media \pm DS dei pazienti esaminati era di 45.00 ± 14.05 anni; l'età media \pm DS di insorgenza di malattia 31.54 ± 15.53 anni; la durata di malattia media \pm DS era di 13.89 ± 9.15 anni. In 28 pazienti (63%) è stata riscontrata ipoacusia neurosensoriale, che quindi è risultata essere la quarta manifestazione clinica più frequente nel nostro gruppo di pazienti. La tabella I descrive in maniera dettagliata le correlazioni tra il coinvolgimento uditivo, le manifestazioni cliniche e la terapia pregresse. Il riscontro di ipoacusia è stato significativamente più frequente tra i soggetti che soddisfacevano i criteri diagnostici ISG rispetto agli ICBD ($p=0.04$). Per ciò che concerne le manifestazioni cliniche, la sordità neurosensoriale è risultata es-

sere maggiormente associata al simultaneo coinvolgimento cutaneo ed articolare ($p=0.013$); al contrario, l'analisi di correlazione eseguita sulle singole manifestazioni cutanee o quelle articolari non evidenziava differenze statisticamente significative ($p=0.085$ e $p=0.067$, rispettivamente). Non erano riscontrate ulteriori correlazioni tra sordità neurosensoriale ed altre manifestazioni cliniche della MB.

Conclusioni. Il coinvolgimento otologico è probabilmente sottostimato nei pazienti affetti da MB; i pazienti maggiormente predisposti a tale coinvolgimento erano quelli caratterizzati dall'associazione di manifestazioni cutanee ed articolari, che ad oggi rappresentano uno dei due sottogruppi clinici di malattia descritti in letteratura.

Keywords: Sordità, manifestazioni atipiche, audiogramma.

UTILIZZO DEL BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE (BVAS) COME STRUMENTO DI SCREENING NEI PAZIENTI CON SOSPETTA VASCULITE

A. FLORIS¹, N. GOODFELLOW², K. WAWRZYCKA-ADAMCZYK^{2,3}, J. SZNAJD^{2,3}, H. QUERIN⁴, A. CRAVEN², J. ROSA², P.A. MERKEL⁵, R.A. WATTS⁶, R.A. LUQMANI²

¹Rheumatology Unit, University Clinic of Cagliari, Monserrato, CA; ²Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford - UK; ³Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, Krakow - PL; ⁴School of Medicine and Dentistry, James Cook University, Cairns - AU; ⁵Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, Philadelphia - PA; ⁶University of East Anglia, Ipswich - UK

Scopo del lavoro. Il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) è uno strumento validato per la valutazione dell'attività di malattia nelle vasculiti sistemiche; sono tuttavia limitati i dati relativi alle sue performance in patologie che possono mimare una vasculite (vasculitis mimics o comparators). Lo scopo di questo studio è di esplorare la potenziale utilità del BVAS nel distinguere tra vasculiti e vasculitis mimics.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati del Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis Study (DCVAS), studio osservazionale (129 centri coinvolti) in cui sono reclutati sia pazienti con vasculite che vasculitis mimics. La diagnosi del medico arruolante è stata utilizzata per l'identificazione dei pazienti con vasculite e predeterminati criteri per i rispettivi comparators. Sono stati studiati i pazienti affetti dalle seguenti vasculiti e rispettivi comparators: Arterite a Cellule Giganti (GCA); Takayasu (TAK); Poliarte-

rite Nodosa (PAN); vasculiti ANCA-associate (AAV), rappresentate da Granulomatosi con Poliangiote (GPA), Granulomatosi Eosinofila con Poliangiote (EGPA), Poliangiote Microscopica (MPA).

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 1.122 pazienti con vasculite e 487 comparators. Il BVAS-score era significativamente (>0.0001) più elevato in tutte le forme di AAV rispetto ai relativi comparators (Fig. 1). Per ciascuna AAV sono stati rilevati numerosi BVAS items significativamente (<0.05) più frequenti nelle vasculiti che nei comparators, tra i quali: epistassi/croste nasali, sinusite, infiltrato e noduli/cavità polmonari, proteinuria e ematuria per la GPA; infiltrato polmonare, sibili all'auscultazione toracica, neuropatia periferico-sensitiva, mononeurite multipla e coinvolgimento cardiaco (pericardite, angina, cardiomiopatia e scompenso cardiaco) nella EGPA; febbre, epistassi/croste nasali, infiltrato

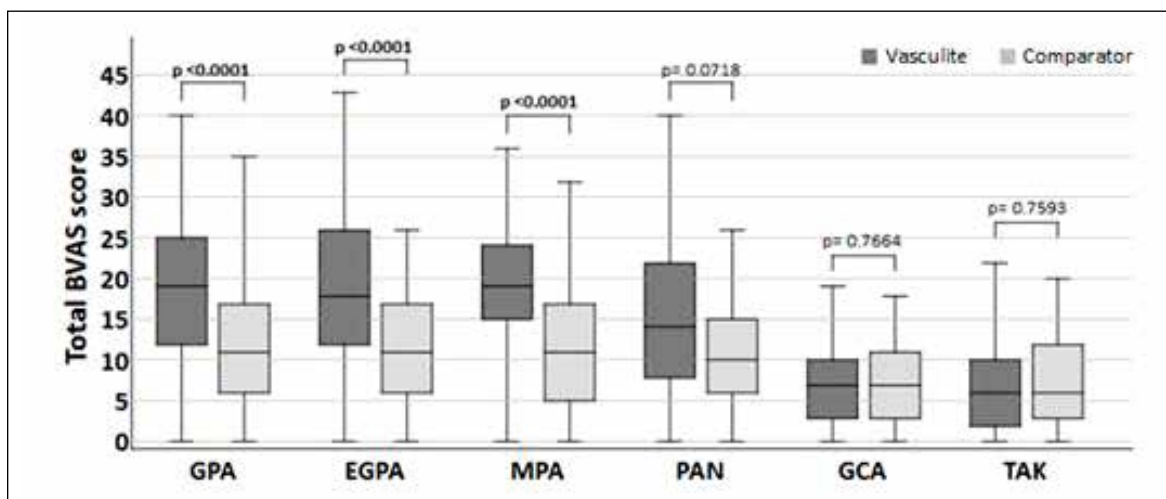


Figura 1 - BVAS score in diverse forme di vasculite vs comparators.

polmonare ed alterazione del sedimento urinario e della funzionalità renale nella MPA. Tramite tali items, per ciascuna AAV, sono stati sviluppati degli algoritmi classificativi con le seguenti performance in termini di sensibilità (Se) e specificità (Sp): Se:82% e Sp:81% per GPA; Se:82% e Sp:94% per EGPA; Se:71% e Sp:83% per MPA. È stato quindi valutato se l'inclusione dei risultati della determinazione degli ANCA modificava le performance di tali algoritmi: un importante incremento della sensibilità è stato osservato per la MPA (da 71% a 98%); ma nessuna significativa modifica per GPA e EGPA.

Per la PAN, GCA e TAK non sono state rilevate differenze significative in termini di BVAS-score (figura) e sono stati individuati pochi o nessun

item significativamente discriminante rispetto ai comparators.

Conclusioni. Il BVAS è costituito da numerosi items specifici per GPA, EGPA ed MPA, attraverso i quali sono stati sviluppati degli algoritmi classificativi che possono facilitare un accurato e sistematico screening dei pazienti con sospetta AAV, esclusivamente sulla base di parametri clinici. La determinazione degli ANCA ha contribuito alla classificazione della MPA, mentre ha avuto ridotta utilità per GPA ed EGPA. Il BVAS non si è dimostrato sufficientemente utile nel distinguere PAN, GCA e TAK dai comparators.

Keywords: *Birmingham vasculitis activity, BVAS, screening.*

MANIFESTAZIONI OTORINOLARINGOIATRICHE ALL'ESORDIO NELLA GRANULOMATOSI CON POLIANGITE: STUDIO OSSERVAZIONALE IN UNA COORTE DI 97 PAZIENTI

M. FELICETTI¹, R. PADOAN¹, D. CAZZADOR², A. BERTI^{3,4}, E. ZANOLETTI²,
M. CERCHIARO¹, G. PAOLAZZI⁴, A. MARTINI², F. SCHLAVON¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova;

²Dipartimento di Neuroscienze, U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova;

³Dipartimento di Medicina e Immunologia Clinica, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano;

⁴U.O. di Reumatologia, Ospedale San Chiara, Trento

Scopo del lavoro. La Granulomatosi con poliangite (GPA) è una vasculite multisistemica con uno spiccato tropismo per il distretto otorinolaringoiatrico (ORL) in tutte le fasi di malattia. Lo scopo del nostro studio è valutare la prevalenza e il tipo di manifestazioni ORL, oltre che la loro associazione con altre manifestazioni di malattia nei pazienti con esordio di GPA afferenti a due centri di Reumatologia del Nord-Est Italiano.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente tutti i pazienti con GPA all'esordio afferenti alle U.O. di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova e dell'Ospedale S. Chiara di Trento dal 1981 al 2015, valutando le caratteristiche demografiche, i parametri di laboratorio, il coinvolgimento d'organo e le sedi del coinvolgimento ORL. L'analisi statistica è stata eseguita

con il test non parametrico di Mann Whitney e il Fisher Test.

Risultati. Abbiamo valutato 97 pazienti con diagnosi di GPA, di cui sono stati esclusi 9 pazienti per dati clinici insufficienti. L'analisi è stata condotta su 88 pazienti (52,3% donne) con GPA all'esordio ed età media alla diagnosi di 54,07±15,59 anni. I pazienti sono risultati ANCA positivi nell'81,2% dei casi con anti PR3 specificità nel 79,4%.

Il 65,9% (59/88) presenta manifestazioni ORL (ORL-GPA), 59,3% donne (35/59) e 78,9% ANCA positivi (PR3 80%). Nell'86,4% (51/59) dei pazienti si è osservato impegno rino-sinusale (crostosità nasali, epistassi recidivante, sinusite cronica, perforazione settale e/o erosione ossea), nel 38,9% (23/59) otomastoideo (otite esterna, otite media sierosa, ipoacusia trasmissiva, otomastoidite), nel

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche, laboratoristiche e cliniche della coorte GPA all'esordio dei centri Padova-Trento.

	ORL-GPA (n 59)	Non ORL GPA (n 29)	p
F	35 (59,3%)	11 (37,9%)	0,07
ANCA positività	45 (78,9%)	23 (79,3%)	ns
PR3	36	18	
MPO	9	5	
Età alla diagnosi anni (media±DS)	50,6±15,2	61,1±14,3	p=0,001
Latenza esordio-diagnosi, mesi (media±DS)	13,4±37,4	7,9±15,8	ns
VES mm/h (media±DS)	70,1±39,5	75,7±32,1	ns
PCR mg/L (media±DS)	77,8±76,1	74,3±74,3	ns
Impegno sistemico	41 (69,4%)	19/20 (95,0%)	ns
Impegno polmonare	37 (62,7%)	19/28 (67,8%)	ns
Impegno renale	27 (45,7%)	24/28 (85,7%)	P<0,001
Impegno neurologico	18 (30,5%)	10/28 (35,7%)	ns

13,5% (8/59) ipoacusia neurosensoriale e nel 3,4% (2/59) stenosi subglottica con necessità di dilatazione endoscopica. In 2 pazienti abbiamo, inoltre, rilevato pseudotumor infiammatorio rispettivamente retrofaringeo ed etmoidale. Per quanto riguarda le localizzazioni extra ORL, il 69,4% (41/59) dei pazienti lamentava sintomi sistemici, il 62,7% (37/59) impegno polmonare, il 45,7% (27/59) renale e il 30,5 % (18/59) neurologico.

L'impegno ORL risulta significativamente associato a un'età inferiore alla diagnosi (50.6 ± 15.2 anni) e all'assenza di concomitante interessamento renale al confronto con il gruppo di pazienti con GPA privi d'impegno ORL (non ORL-GPA) (entrambi $P < 0.001$), mentre dall'analisi delle altre variabili considerate (sesso, ANCA positività e specificità, latenza esordio-diagnosi, VES, PCR, frequenza di impegno sistemico, polmonare e

neurologico) non sono emerse differenze statisticamente significative fra le due coorti (Tab. I).

Conclusioni. Nella nostra casistica, il coinvolgimento ORL nei pazienti con GPA è presente nella maggior parte di essi fin all'esordio e sembra prediligere pazienti di sesso femminile e di fascia di età inferiore. Questo dato potrebbe essere secondario ad una diagnosi in fase più precoce di malattia. Inoltre, nei pazienti ORL-GPA abbiamo confermato, anche nei nostri pazienti, una minor prevalenza di manifestazioni renali rispetto ai pazienti non ORL GPA, dato emerso recentemente anche in altri studi.

Keywords: *Granulomatosi con poliangite, manifestazioni ORL, studio osservazionale.*

CARATTERIZZAZIONE DELL'IMPEGNO OTORINOLARINGOIATRICO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE (EGPA): PREVALENZA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

E. ELEFANTE¹, V. SECCIA², M. LATORRE³, F. FERRO¹, C. TANI¹, R. TALARICO¹, A. DELLA ROSSA¹, M. MOSCA¹, C. BALDINI¹

¹U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa; ²U.O. Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Pisa;

³U.O. Pneumologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere i quadri di presentazione dell'impegno otorinolaringoiatrico (ORL) in una coorte monocentrica di pazienti con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) valutandone impatto sulla qualità della vita e sul controllo della malattia.

Materiali e Metodi. Studio monocentrico di tipo cross-sectional condotto in una coorte di pazienti affetti da EGPA. I dati clinici, sierologici e bioumorali sono stati raccolti in una cartella dati ad hoc. Tutti i pazienti hanno effettuato valutazione reumatologica, otorino e pneumologia secondo un protocollo prestabilito che prevedeva anamnesi specialistica dettagliata, e per quanto relativo alla valutazione ORL, esame obiettivo specialistico e fibroscopia nasale. In caso di poliposi nasale per la severità dell'impegno rinologico sono stati calcolati l'HOX clinical score e il Lund-Mackay clinical score. Sono stati infine raccolti come PRO: lo SNOT-22 (questionario di valutazione dell'impegno nasale sulla qualità della vita) e l'SF-36.

Risultati. Nello studio sono stati arruolati 39 pazienti (19 M:20 F). Il 28,2% (11/39) dei pazienti era ANCA-MPO positivo. La valutazione eseguita ha permesso di documentare la presenza di impegno nasale in 38/39 casi, di impegno audiologico in 20/39 casi e di impegno laringeo da reflusso gastroesofageo di diversa gravità in 30/39 pazienti. L'età all'esordio dei sintomi ORL (mediana (IQR)) era di 25 (18-41) anni con una latenza rispetto alla diagnosi successiva di EGPA di 180

(36,5-393) mesi. Nell'ambito dei quadri di impegno audiologico l'otite media cronica era il quadro più frequentemente osservato mentre relativamente alla patologia nasale la diagnosi più comune era quella di rinosinusite cronica con poliposi nasali. Il 51,3% dei pazienti aveva già subito interventi di polipectomia nasale prima della diagnosi. Entrambi gli score di severità della poliposi nasale (Hox e Lund-Mackay) riportavano punteggi medio alti. Una minoranza di pazienti presentava invece quadri di rinite allergica o non allergica. Nessuna associazione è stata osservata tra la positività degli ANCA e il livello di eosinofili e le manifestazioni ORL osservate. L'impatto delle manifestazioni ORL e, in particolare dell'impegno rinosinusale, sulla qualità della vita dei pazienti è apparso indubbio con una correlazione significativa tra lo SNOT-22 e l'SF-36 ($p=0.001$) e tra lo SNOT-22 e il controllo dell'asma. Nonostante l'impatto clinico dei quadri ORL osservati, seppure tutti i pazienti assumessero basse dosi di corticosteroidi per os in cronico, solo 4/39 soggetti al momento della valutazione ORL faceva terapia nasale topica specifica.

Conclusioni. L'impegno ORL è comune in corso di EGPA ed eterogeneo. I quadri rinosinusalari hanno un impatto sfavorevole sulla qualità di vita dei pazienti e sul controllo dell'asma e meritano una valutazione multidisciplinare.

Keywords: EGPA, poliposi nasale, vasculiti ANCA.

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: A. Marchesoni (Milano), A. Mathieu (Cagliari)

- La patogenesi della spondilite anchilosante
F. Ciccia (Palermo)
- Artrite psoriasica: dalla remissione alla perdita della remissione
E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)
- Artrosi o artrite psoriasica?
A. Cauli (Cagliari)

COMUNICAZIONI

- Livelli di IFI16 ed anticorpi anti-IFI16 nel siero e liquido sinoviale di pazienti con artrite psoriasica
*M. De Santis¹, V. Caneparo^{2,3}, M. De Andrea^{2,3}, E. Generali¹, A. Ceribelli¹,
N. Isailovic¹, S.A. Lari¹, M. Gariglio², C.F. Selmi^{1,4}*
(¹Rozzano, MI, ²Torino, ³Novara, ⁴Milano)
- Achieving minimal disease activity and remission in psoriatic arthritis patients treated continuously with TNF inhibitors for 2 years in the real life
M.S. Chimenti, P. Triggianese, F. Sunzini, M. Tonelli, P. Conigliaro, R. Perricone
(Roma)

LA PATOGENESI DELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

F. CICCIA

Palermo

Non pervenuto.

ARTRITE PSORIASICA: DALLA REMISSIONE ALLA PERDITA DELLA REMISSIONE

E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso

INTRODUZIONE

Il raggiungimento della remissione clinica o di una bassa attività di malattia è un obiettivo possibile nei pazienti con Artrite Psoriasica (AP), come dimostrato dai dati ottenuti da trials clinici randomizzati, da analisi "post-hoc", da registri e da studi osservazionali (1-5). Inoltre, in alcuni casi, il raggiungimento di tale condizione ha dimostrato di rallentare la progressione del danno strutturale (3, 6).

Il concetto di remissione venne introdotto da Dafna Gladmann nel 2001 per i pazienti affetti da AP (7), aprendo un nuovo scenario gestionale per tali pazienti. Infatti, il raggiungimento della remissione clinica è, per il reumatologo clinico, un obiettivo fondamentale e particolarmente sfidante. Le più recenti raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con AP hanno proposto la remissione o una condizione di bassa attività di malattia come l'obiettivo primario del trattamento (8, 9). Una volta raggiunta la remissione, è quindi necessario monitorare il trattamento ed, eventualmente, adattarlo al mantenimento della stessa. A tal riguardo è stato introdotto il concetto di "Treat to Target" anche nell'ambito delle Spondiloartriti (SpA) (10) e le stesse recenti raccomandazioni hanno adottato questo modello di approccio terapeutico.

La AP si manifesta clinicamente in maniera particolarmente eterogenea e, pertanto, l'obiettivo della remissione o di una bassa attività di malattia può risultare talvolta molto complesso e non facilmente raggiungibile. Di qui le diverse impostazioni metodologiche sull'individuazione di misure adatte ad identificare le fasi di remissione o di bassa attività di malattia.

Nell'ambito della AP, diverse sono state le proposte da parte di reumatologi per la definizione della remissione, il più delle volte basato solo sulla valutazione della componente articolare (11). Più di recente, è stato introdotto il concetto di "Minimal Disease Activity" (MDA) nei pazienti con AP, che

può essere considerato un surrogato ottimale per la valutazione di quello stato di attività di malattia giudicato dal medico e dal paziente come raggiungibile e soddisfacente (12). Il raggiungimento di una condizione di MDA è stato da noi valutato sia nelle forme di AP (4) che in quelle a prevalente interessamento assiale di AP (5), oltretutto come persistenza di MDA a 12 mesi dal raggiungimento (13). Molto più di recente è stata considerata una variante di MDA che può essere considerata come una "clinical deep remission" che, in una percentuale minore rispetto alla MDA "classica", è comunque raggiungibile (14, 15). La questione ancora aperta è, sicuramente, lo strumento da scegliere come "gold standard" per la misura dell'attività di malattia e/o remissione. A tal riguardo i due indici che, al momento, sembrerebbero i più considerati sono la MDA e il DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis) (16). Un altro aspetto importante è la valutazione della perdita della remissione e di un'eventuale riacutizzazione di malattia in pazienti in condizione di bassa attività di malattia, il cosiddetto "flare". A tal riguardo il gruppo ASAS (Assessment of Spondyloarthritis) ha proposto una definizione preliminare di "flare" basata, essenzialmente, su un criterio quantitativo (perdita di un valore di ASDAS-PCR o di BASDAI) (17). Recentemente abbiamo pubblicato uno studio multicentrico nazionale ottenuto da dati provenienti dalla pratica clinica relativo alla perdita della remissione e/o riacutizzazione di malattia (18). Questo studio ha mostrato come entrambe le condizioni possono verificarsi, anche se con percentuali diverse e ha identificato possibili predittori di tali condizioni (18). Infine, il gruppo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ha proposto uno studio prospettico multicentrico e multinazionale sulla validazione di uno strumento (basato sulla percezione dei pazienti) che possa identificare i fattori qualitativi di una riacutizzazione di malattia (19).

CONCLUSIONI

Allo stato attuale sono stati raggiunti significativi miglioramenti nella gestione dei pazienti con AP per quel che riguarda il raggiungimento della remissione e/o di un basso livello di attività di malattia. Restano ancora da chiarire quali sono gli strumenti da utilizzare per la valutazione e, al tempo stesso, come identificare eventuali riacutizzazioni di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Haddad A, Thavaneswaran A, Ruiz-Arruza I, Pellett F, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Minimal disease activity and anti-tumor necrosis factor therapy in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67: 842-7.
2. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 965-9.
3. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Goleimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 267-74.
4. Perrotta FM, Marchesoni A, Lubrano E. Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF α - Drugs. *J Rheumatol*. 2016; 43: 350-5.
5. Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol*. 2016; 43: 918-23.
6. Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 970-6.
7. Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1045-8.
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 499-510.
9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1060-71.
10. Smolen J, Braun J, Dougados M et al. Treating Spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2013; 73: 6-16.
11. Caperon A, Helliwell PS. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39 (Suppl. 89): 19-21.
12. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 48-53.
13. Perrotta FM, Lubrano E. Subcutaneous anti-TNF α induced sustained minimal disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Postgraduate Med* 2016 in press.
14. Coates LC, Helliwell PS. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol*. 2016; 43: 371-5.
15. Lubrano E, Perrotta FM. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol*. 2016 in press.
16. 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: 811-818.
17. Gossec L, Portier A, Landewé R, Etcheto A, Navarro-Compán V, Kroon F, et al. Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 991-6.
18. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, et al. Predictors of Loss of Remission and Disease Flares in Patients with Axial Spondyloarthritis Receiving Antitumor Necrosis Factor Treatment: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2016 Jun 1. pii: jrheum.160363. [Epub ahead of print].
19. Moverley AR, Waxman R, de Wit M, Parkinson A, Campbell W, Brooke M, et al. Development of a Flare Instrument for Use in Psoriatic Disease: A Report from the 2015 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2016; 43: 974-8.

ARTROSI O ARTRITE PSORIASICA?

A. CAULI

Cagliari

Non pervenuto.

LIVELLI DI IFI16 ED ANTICORPI ANTI-IFI16 NEL SIERO E LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

M. DE SANTIS¹, V. CANEPARO^{2,3}, M. DE ANDREA^{2,3}, E. GENERALI¹, A. CERIBELLI¹, N. ISAILOVIC¹, S.A. LARI¹, M. GARIGLIO², C. SELMI^{1,4}

¹Reumatologia ed Immunologia Clinica, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano;

²Laboratorio di Patogenesi Virale, Università degli Studi di Torino;

³Unità di Virologia, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara; ⁴Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'attivazione delle molecole della signature di interferon (IFN) è stata riportata in numerose malattie autoimmuni, suggerendo un collegamento tra fattori ambientali e prima il sistema immunitario innato quindi quello adattativo. IFI16 (IFN-gamma inducibile protein 16) è una proteina codificata dal gene IFI16 e rappresenta un sensore per il DNA microbico intracellulare. Livelli di IFI16 e di anticorpi diretti contro IFI16 sono stati determinati in diverse malattie reumatiche, tuttavia mancano dati nella malattia psoriasica, ove pare di particolare interesse in quanto IFI16 è espresso nei cheratinociti.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato sieri di 96 pazienti (51% donne, età mediana 51 anni, durata di malattia mediana 60 mesi, psoriasi 81%) e liquidi sinoviali di 7 pazienti con artrite psoriasica sono stati analizzati per i livelli di IFI16 utilizzando capture ELISA, mentre per la ricerca degli anticorpi anti-IFI16 è stato utilizzato un home-made ELISA. Inoltre per verificare la presenza di bande compatibili con gli anticorpi anti-IFI16 abbiamo utilizzato l'immunoprecipitazione su cellule K562, dopo radiomarcatura con ³⁵S-metionina.

Risultati. I livelli sierici di IFI16 erano misurabili in 29% dei pazienti, mentre gli anticorpi sierici anti-IFI16 erano presenti nel 37% dei pazienti. Solo 9 sog-

getti sono risultati positivi sia per IFI16 sia per anti-IFI16. Non è stato possibile identificare differenze significative nei pazienti positivi per IFI16, sebbene questi ultimi avessero minore durata di malattia. Gli anticorpi anti-IFI16 erano più frequenti nei pazienti di sesso femminile (65.7% vs 42.6%, $p=0.029$) e, anche se non con differenza statisticamente significativa, nei soggetti con lunga durata di malattia (>5 anni), bassi livelli di proteina C reattiva o in terapia con farmaci biologici. Nel liquido sinoviale IFI16 era dosabile in 1/7 (14%) paziente; anti-IFI16 erano riscontrabili in 3/7 (43%) pazienti. Infine, il siero di 34 pazienti è stato sottoposto ad immunoprecipitazione ed in 12 (35%) dei pazienti con anti-IFI16 era visibile una banda corrispondente ad una proteina di circa 90 kDa suggestiva per IFI16, che richiede ulteriore caratterizzazione mediante Western Blot.

Conclusioni. IFI16 è dosabile nel siero e liquido sinoviale di una minoranza dei pazienti con artrite psoriasica, soprattutto durante le fasi precoci di malattia, mentre gli anticorpi anti-IFI16 sono presenti in frequenza maggiore e potrebbero essere un biomarcatore di malattia di lunga durata con scarsa attività, suggerendo un potenziale ruolo protettivo.

Keywords: IFI16, immunità innata, biomarker.

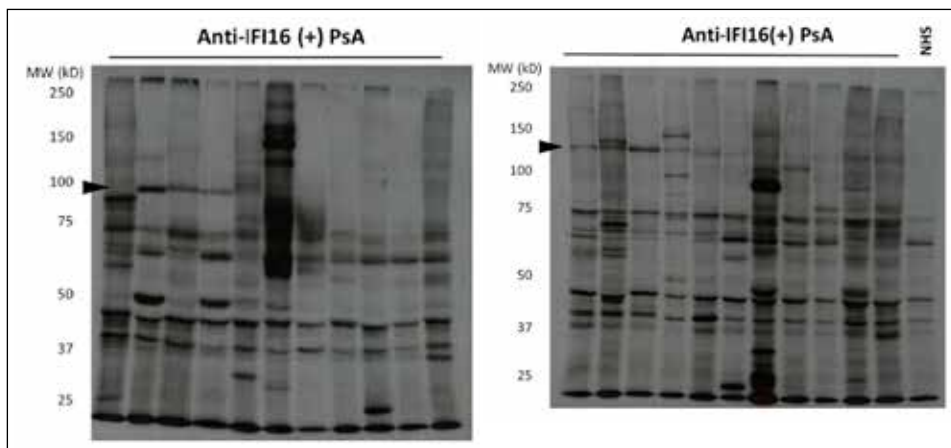


Figura 1

Immunoprecipitazione sierica di 34 pazienti affetti da artrite psoriasica.

ACHIEVING MINIMAL DISEASE ACTIVITY AND REMISSION IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS TREATED CONTINUOUSLY WITH TNF INHIBITORS FOR 2 YEARS IN THE REAL LIFE

M.S. CHIMENTI, P. TRIGGIANESE, F. SUNZINI, M. TONELLI, P. CONIGLIARO, R. PERRICONE

Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Rome

Objective. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy commonly associated with psoriasis. Minimal disease activity (MDA) and remission represent treatment targets. However, their assessment is to date an unmet need in PsA patients. Aim of the study was to prospectively evaluate MDA and remission in PsA patients who were treated with subcutaneous TNF inhibitors (iTNF), every 3/6 months for 2 years.

Methods. Clinical and laboratory data from 221 PsA patients were analyzed (F:M=1.3, age 55 ± 13 years, disease duration 12.3 ± 6.1 years) at baseline (T0), after 22 (T22), 54 (T54) and 104 (T104) weeks from the beginning of TNFi (adalimumab n=94; etanercept n=84; golimumab n=43). Values of DAS28-CRP, CPDAI, and DAPSA were calculated, and MDA/remission were assessed at the all the time points. MDA was defined as the occurrence of 5/7 criteria, while remission was

assessed as DAS28-CRP < 2.6, DAPSA < or = 3.3, and CPDAI < 2. Occurrences of comorbidities such as cardio-vascular, renal, respiratory, infectious, metabolic, neuropsychiatric and thyroid diseases were registered. Concomitant therapies (steroids and csDMARDs) and predictive factors of remission were analyzed in accordance with the above-mentioned scores. The Chi-square test was used to compare the remission rate at the follow-up and to analyze the predictive factors. Cohen's kappa analysis was performed to measure the concordance between clinimetric scores: kappa > or = 0.6 was considered as a good agreement and kappa > or = 0.8 was considered as an excellent agreement.

Results. Prevalence of patients on DAS28 and DAPSA remission was significantly higher at T104 comparing to T0, T22 and T54 while patients on MDA and CPDAI remission were more frequent

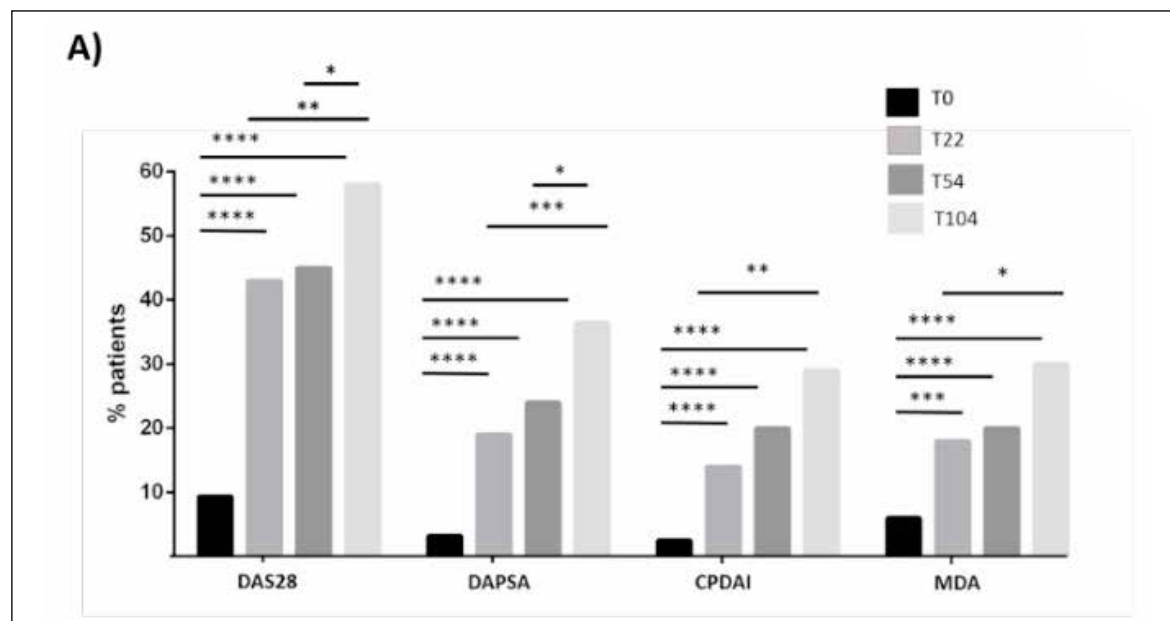


Figura 1A

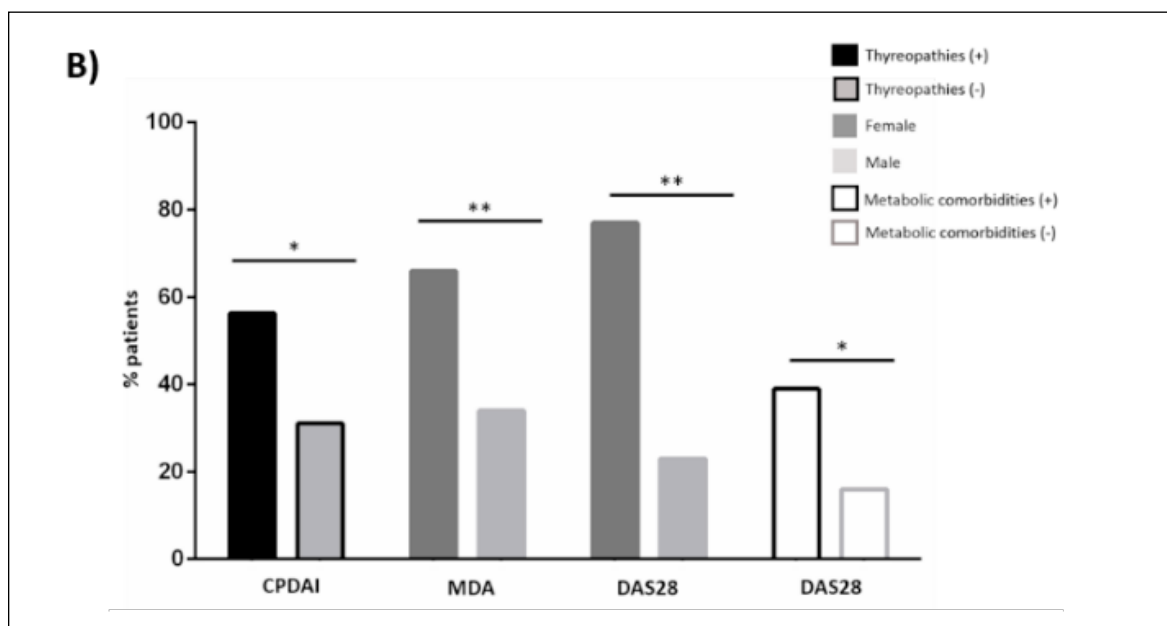


Figure 1B

at T104 compared with T0 and T22 (Fig. 1A). At all the time points, a good concordance between MDA and DAS28 $<$ 2.6 occurred ($k=0.63$) and an excellent concordance was obtained between MDA, CPDAI $<$ 2 and DAPSA $<$ or=3.3 ($k=0.81$). At T22, patients with thyreopathies achieved the CPDAI remission in a lower percentage compared to patients without thyreopathies ($P=0.02$, $OR=3.3$) (Figure 1B). At T104, the female sex was associated with a lower prevalence of patients on DAS28 remission ($P=0.005$, $OR=2.3$) and MDA ($P=0.01$, $OR=2.7$) while a lower percentage of patients with metabolic comorbidities was on DAS28 remission with the respect to patients without them ($P=0.02$, $OR=3.3$) (Fig. 1B). Patients on concomitant ste-

roid therapy were fewer at T22/54/104 with the respect to T0 ($P<0.0001$ for all the comparisons) while the rate of patients on csDMARDs was lower at T104 compared with T0 ($P<0.01$).

Conclusion. In clinical practice, MDA and remission were achieved in a high prevalence of PsA patients during TNFi treatment with a rate that increased from 22 to 104 weeks. Tapering of the concomitant treatment was thus allowed. Predictors as thyreopathies, female sex, and metabolic comorbidities were associated with a lower probability to achieve clinical remission.

Keywords: *TNF inhibitors, psoriatic arthritis, minimal disease activity.*

SCLERODERMIA, MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: A. Doria (Padova), C. Ferri (Modena)

- Controversie nel trattamento della sclerosi sistemica: opinioni a confronto
Presenter: A. Doria (Padova)
*Discussants: F. Cozzi (Padova), N. Del Papa (Milano),
A. Gabrielli (Ancona), M. Matucci Cernic (Firenze)*
- Biopsia ghiandole salivari: è sempre necessaria?
R. Gerli (Perugia)

COMUNICAZIONI

- Ruolo della scintigrafia oro-faringo-esofagea nella valutazione della funzione deglutitoria nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica: risultati preliminari uno studio prospettico
*S. Barsotti^{1,2}, G. Puccini¹, A. Tripoli¹, R. Talarico¹, D. Volterrani¹, M. Mosca¹,
R. Neri¹, M. Grosso¹*
(¹Pisa, ²Siena)

CONTROVERSIE NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: OPINIONI A CONFRONTO

A. DORIA

Padova

Non pervenuto.

BIOPSIA GHIANDOLE SALIVARI: È SEMPRE NECESSARIA?

V. VALENTINI, E. BARTOLONI BOCCI, A. ALUNNO, R. GERLI

Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

INTRODUZIONE

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmunitaria sistemica caratterizzata da una flogosi cronica a carico delle ghiandole esocrine con conseguente atrofia e deficit funzionale delle stesse, la cui manifestazione patognomonica è rappresentata da una sindrome secca prevalentemente orale ed oculare. La patologia può comportare sia delle manifestazioni extraghiandolari viscerali, con interessamento polmonare, renale, cardiaco, gastrointestinale, endocrino e neurologico, che extraviscerali, con impegno cutaneo, articolare e muscolare. La SS è poi notoriamente gravata da un rischio di sviluppo di linfoma a cellule B.

A differenza di altre patologie nelle quali alcuni organi sono dei semplici bersagli di malattia, come ad esempio il rene in corso di LES o il polmone nelle vasculiti sistemiche, c'è una chiara evidenza che le ghiandole salivari in corso di SS costituiscono non solo il fulcro del processo patogenetico, ma ne rappresentano anche il bersaglio principale (1). Le ghiandole salivari sono una fonte di autoantigeni, di segnali ectopici per il reclutamento e sopravvivenza dei linfociti e forniscono il microambiente dove avviene la produzione di autoanticorpi responsabili sia dei danni alle stesse che delle manifestazioni sistemiche (1).

La valutazione clinico-strumentale della secchezza orale ed oculare, la ricerca di anticorpi rivolti contro gli autoantigeni SSA/Ro ed SSA/La, oltre che la valutazione istologica del danno a carico delle ghiandole salivari, rappresentano gli strumenti su cui si fonda la diagnosi di SS.

In tale contesto, la biopsia delle ghiandole salivari minori rappresenta il 'gold standard' per poter osservare la peculiare epitelite autoimmune, istologicamente rappresentata da una scialoadenite focale linfocitaria (FLS), ed è dotata di un'elevata specificità (2). La risposta flogistica immuno-mediata si autoalimenta comportando nel tempo la perdita di

cellule acinari e duttali con conseguente distruzione del parenchima ghiandolare. L'analisi istologica del tessuto ghiandolare non permette solo di valutare la presenza dell'infiltrato infiammatorio, ma anche di caratterizzarne l'estensione e l'organizzazione, due elementi che, come discusso successivamente, rivestono una grande importanza in termini sia diagnostici che prognostici, essendo predittivi di sviluppo sia di manifestazioni sistemiche che di una delle più temibili complicanze della malattia, il linfoma, sia sotto forma di MALT che di linfoma conclamato non-Hodgkin a cellule B, che può insorgere in circa il 5% dei pazienti (3).

LA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI NEI NUOVI CRITERI CLASSIFICATIVI

La biopsia delle ghiandole salivari, oltre che dare la possibilità di escludere tutti quei disordini che talora possono determinare una scialoadenite cronica o possono mimarne i sintomi come la sarcoidosi, la malattia da IgG4, l'emocromatosi, l'infezione da HCV o il linfoma tipo MALT, rappresenta un criterio cardine per la classificazione e la diagnosi di SS.

Nonostante sin dagli anni '80 siano stati proposti numerosi sets di criteri classificativi, la centralità della biopsia delle ghiandole salivari nell'iter diagnostico della SS è stata recepita appieno con la stesura dei criteri dell'American-European Consensus Group ed i più recenti stilati dall'American College of Rheumatology (4, 5). In diversi criteri precedenti, infatti, il riscontro bioptico e la presenza di specifici autoanticorpi non erano considerati items essenziali per la classificazione di SS. Il percorso che ha determinato l'enfaticizzazione di questi due elementi nella classificazione della patologia è stato basato sull'osservazione che tali criteri non sono tra loro disgiunti: come è intuitivo immaginare, essendo la ghiandola salivare il bersaglio principale della malattia, ma anche il luogo

dove inizia e si automantiene nel tempo parte della risposta autoimmunitaria e quindi anticorpale, è stato osservato che coloro che possiedono un infiltrato infiammatorio più esteso presentano più frequentemente anticorpi anti-Ro ad anti-La positivi (6). Non solo, l'estensione di tale infiltrato è correlata inversamente con l'età alla diagnosi e direttamente con la presenza di manifestazioni extra-ghiandolari di malattia, quali linfadenomegalia, splenomegalia, leucopenia, vasculite e fenomeno di Raynaud (6).

Per tali motivi, quindi, la biopsia delle ghiandole salivari non può essere confinata a semplice criterio classificativo, ma è in grado di fornire importanti elementi per una valutazione globale sia dell'attività che della prognosi della malattia stessa.

BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI: TECNICHE E COMPLICANZE

La SS è una esocrinopatia autoimmune e come tale presenta infiltrato infiammatorio diffuso a tutte le ghiandole esocrine. In tale contesto, tuttavia, la maggiore invasività nel prelievo biopsico delle ghiandole salivari maggiori come quelle sublinguali o direttamente della parotide, con rischio in quest'ultimo caso di andare incontro a gravi seppur rare complicanze, come paralisi del nervo faciale o fistole parotidiche, hanno reso la biopsia delle ghiandole salivari minori il metodo più facile e meno invasivo per ottenere frammenti di parenchima adeguati (7). Va sottolineato, peraltro, che anche la biopsia delle ghiandole salivari minori non è del tutto scevra da potenziali complicanze tra le quali, la più frequente, è un'ipoestesia non sempre transitoria a livello del labbro inferiore (8, 9).

A tale proposito va ricordato che la tecnica che prevede l'utilizzo di un bisturi circolare, la cosiddetta punch biopsy, seppur di facile esecuzione, a differenza degli altri metodi che prevedono biopsie incisionali, determina con maggiore facilità delle lesioni a carico delle fibre nervose (10).

Un altro aspetto critico correlato alla biopsia delle ghiandole salivari è rappresentato dalla riproducibilità del test intesa sia come adeguatezza del campione in termini di lunghezza e profondità delle sezioni esaminate, ma anche dall'interpretazione istopatologica delle stesse. È interessante notare a tale proposito che è stata studiata recentemente la concordanza inter-osservatore della valutazione di 50 biopsie delle ghiandole salivari minori tra 7 Centri Reumatologici italiani: mentre è stata

riscontrata una concordanza nella valutazione di presenza/assenza di alterazioni compatibili con la diagnosi di SS, sono state rilevate delle discrepanze significative nell'attribuzione dello score di Chisholm and Mason (11), soprattutto nei casi caratterizzati da scarso infiltrato infiammatorio (12). Quest'ultimo aspetto, come vedremo qui di seguito, è cruciale per una corretta stratificazione dei pazienti in base al rischio potenziale di sviluppare importanti interessamenti d'organo.

LA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI: UTILE STRUMENTO PROGNOSTICO

Come già accennato, l'elemento cardine della SS è la presenza di un infiltrato linfocitario focale che rappresenta la principale caratteristica istopatologica della malattia. La FLS si caratterizza per la presenza, osservata su 4 mm² di parenchima ghiandolare, di un infiltrato infiammatorio di almeno 50 cellule linfoidi mononucleate usualmente localizzate a livello peri-duttale o peri-vascolare circondate da tessuto normo-conformato, con presenza anche di plasmacellule. Al fine di quantificare l'entità dell'infiltrato infiammatorio, vengono utilizzati sia il sistema di scoring descritto da Chisholm e Mason (11), che il focus score (FS, ossia il numero di foci per 4 mm² di tessuto ghiandolare). L'osservazione dell'infiltrato linfocitario focale è di primaria importanza nei pazienti con sindrome secca, e va distinto da altri quadri istologici che possono essere più comunemente riscontrabili e fuorvianti per l'anatomopatologo, in particolare in caso di scialoadenite cronica aspecifica o cronica sclerosante (13). Va ricordato inoltre che con l'età aumenta la possibilità di riscontrare una sclerosi periduttale. Solo nella FLS è possibile calcolare il focus score, ed in caso di FS maggiore o uguale ad 1 è stata rilevata una netta associazione sia con la presenza di alterazioni laboratoristiche, notoriamente correlate allo sviluppo di manifestazioni cliniche extraghiandolari (anti-SSA/SSB, fattore reumatoide, ANA a titolo significativo, ipocomplementemia, ipergammaglobulinemia), che con la cheratocongiuntivite secca ed un alterato flusso salivare (13); inoltre, il riscontro di un numero ancora maggiore di foci linfocitari (≥ 3) correla significativamente con lo sviluppo di linfoma (3, 14). Attualmente, non è stata ancora riscontrata una chiara correlazione tra l'estensione dell'infiltrato infiammatorio e la perdita di funzione delle ghiandole salivari.

È stato invece comprovato che a seconda del grado di infiltrazione e di infiammazione varia la composizione dell'infiltrato linfocitario. I piccoli foci linfocitici, organizzati intorno a dotti intralobulari ed interlobulari, sono costituiti prevalentemente da linfociti T CD4+ e cellule dendritiche.

Durante il decorso della malattia si osserva il progressivo aumento della componente B cellulare che è strettamente legato allo sviluppo di manifestazioni sistemiche oltre che con l'incremento dell'estensione dell'infiltrato infiammatorio (1). All'aumentare del focus score si assiste inoltre ad una maggiore probabilità di riscontro dei centri germinativi (GC), ossia di strutture linfoidi ectopiche in cui vi è un denso infiltrato di cellule B (14). Nei GC, osservati approssimativamente nel 20-25% dei pazienti affetti da SS (15), avviene un'attivazione cronica dei linfociti B con conseguente rischio di una espansione clonale aberrante.

Non è un caso quindi che vi è evidenza che la presenza dei GC è correlata ad una maggiore frequenza di manifestazioni extraghiandolari, ad un maggiore focus score, all'ipergammaglobulinemia ed alla presenza di autoanticorpi (16, 17).

Inoltre è stata dimostrata la rilevanza prognostica della presenza di infiltrati linfocitari organizzati in GC nello sviluppo di linfoma non-Hodgkin (9, 14).

CONCLUSIONI

Le ghiandole salivari rappresentano il fulcro intorno a cui si consuma gran parte della risposta autoimmunitaria con conseguente reclutamento di linfociti, produzione di citochine pro-infiammatorie e di autoanticorpi con danno loco-regionale, ma anche sistemico.

La biopsia delle ghiandole salivari minori riveste un ruolo di primaria importanza nella diagnosi di SS sia per la sua specificità che la minima invasività che comporta; ciò consente di effettuare una diagnosi differenziale con altri disordini che possono provocare una scialoadenite o che ne mimano i sintomi. È pertanto uno strumento che avere una particolare utilità in pazienti che presentano delle manifestazioni atipiche (aspecifiche, solo extraghiandolari o molto precoci o in caso di negatività anticorpale), ma può aiutare a predire l'evoluzione e la prognosi della malattia anche in pazienti che presentano sia criteri clinici che sierologici per la diagnosi di SS. Può essere quindi considerata in tale contesto un vero e proprio biomarcatore capa-

ce di inquadrare il paziente in maniera più adeguata già alla diagnosi.

A tale proposito la valutazione delle caratteristiche e della estensione dell'infiltrato infiammatorio e la presenza di una linfoneogenesi ectopica a livello dei centri germinativi ha dimostrato avere un alto valore predittivo per lo sviluppo sia di un interessamento extra-ghiandolare che di linfoma. Ciò rappresenta un metodo di fondamentale importanza per la stratificazione del rischio corso dai pazienti affetti da SS di sviluppare complicanze potenzialmente letali correlate alla malattia, e per la definizione di un più stretto follow-up nei casi più a rischio.

Si dovrà valutare in un prossimo futuro se la valutazione istologica possa fornire importanti informazioni anche per la valutazione della risposta alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Campos J, Hillen MR, Barone F. Salivary gland pathology in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am.* 2016; 42: 473-83.
2. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 416-20.
3. Carubbi F, Alunno A, P Cipriani, et al. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus.* 2015; 24: 315-20.
4. 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.
5. 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 (Hoboken).* 2012; 64: 475-87.
6. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, 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 Rheum.* 1997; 36: 969-75.
7. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 147-56.
8. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, et al. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques

- and related complications. *Rheumatol.* 2010; 49: 2117-21.
9. Spijkervet FKL, Haake E, Kroese FGM et al. Parotid gland biopsy, the alternative way to diagnosis Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am.* 2016; 42:485-99.
 10. Varela-Centelles Lip biopsy for the diagnosis of Sjögren's syndrome: beware of the punch. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43: 127-30.
 11. Chisholm DM, Mason DK Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Path.* 1968; 21: 656-60.
 12. Tavoni AG, Baldini C, Bencivelli W, et al. Minor salivary gland biopsy and Sjögren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers. *Clin Exp Rheum.* 2012; 30: 929-33.
 13. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2021-30.
 14. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, et al. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1537-40.
 15. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3187-201.
 16. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, et al. Is minor salivary gland biopsy more than a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome? Association between clinical, histopathological, and molecular features: a retrospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 314-24.
 17. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organization in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1363-8.

RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA ORO-FARINGO-ESOFAGEA NELLA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DEGLUTITORIA NEI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA: RISULTATI PRELIMINARI UNO STUDIO PROSPETTICO

S. BARSOTTI^{1,2}, G. PUCCINI³, A. TRIPOLI¹, R. TALARICO¹, D. VOLTERRANI³, M. MOSCA¹, R. NERI¹, M. GROSSO³

¹U.O. Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²Dottorato GenOMeC - Università degli Studi di Siena; ³Centro Regionale di Medicina Nulceare - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. La scintigrafia del transito oro-faringo-esofageo (TOFES) è una metodica utilizzata nello studio della funzionalità deglutitoria nei pazienti con malattie neuromuscolari e può fornire utili informazioni nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica (MII). La TOFES fornisce risultati semi-quantitativi ripetibili a livello orofaringeo (OF) ed esofageo (E), non espone i pazienti ai rischi di una polmonite ab-ingestis. Obiettivi dello studio sono stati la valutazione della prevalenza di coinvolgimento gastrointestinale superiore con TOFES e correlare le alterazioni con sintomi di disfagia e parametri di attività di malattia.

Metodi. Sono stati arruolati 33 pazienti con MII: 13 dermatomiosite, 19 polimiosite, 1 miosite a corpi inclusi, M:F=5:28; età media 63±9.6 anni, durata media di malattia di 47.7±44,8 mesi. È stata valutata l'attività di malattia mediante: scala visuale-analogica del medico e paziente (mVAS e pVAS), health quality assessment questionnaire (HAQ), test muscolare manuale (MMT8), creatin-chinasi (CK), lattico deidrogenasi (LDH) e aldo-

lasi. La disfagia è stata valutata con questionario "MD-Anderson dysphagia inventory" (MDADI), in assente, lieve, moderata e severa.

La TOFES è stata eseguita con deglutizione di 10ml di bolo liquido (L) e semisolido (SS) marcato con 99mTecnecio nanocolloidale. Sono stati valutati: aspirazione, tempo di transito OF ed E e relativi indici di ritenzione (IR). L'IR orofaringea è stata classificata come: no ritenzione (<8% del bolo), ritenzione lieve (9-20%), moderata (21-40%) e severa (>40%). L'IR esofagea è stata classificata in: no ritenzione (<20%), lieve (20-45%) e severa (>45%).

Risultati. In base allo score MDADI, 18 pazienti (55,5%) presentavano disfagia di cui 12 (36,3%) lieve, 4 moderata (12,1%) e 2 (6,1%) severa.

La disfagia si associa a valori più alti di CK (p=0.05), LDH (p=0.032) e aldolasi (p=0.004), nonché a valori di mVAS più alti (p=0.013). Sebbene non statisticamente significativo i pazienti con disfagia avevano MMT8 più basso (61 vs 69). La TOFES ha mostrato tempo di transito normale

Tabella I

Disfagia	Ritenzione orofaringea		Ritenzione esofagea	
	Bolo liquido	Bolo semisolido	Bolo liquido	Bolo semisolido
Si (18 pazienti)	13 10 lieve 3 moderato	9 6 lieve 3 moderata	14 7 lieve 2 moderata 5 grave	13 8 lieve 5 moderata
No (15 pazienti)	10 9 lieve 1 moderata	9 8 lieve 1 moderata	10 7 lieve 2 moderata 1 grave	8 5 lieve 3 moderata 1 grave
	p=n.s.	p=n.s.	p=n s.	p=ns.

in tutti i pazienti mentre l'IR OF e E erano alterati in 30 pazienti, senza differenze tra pazienti asintomatici e sintomatici (Tab. I). La presenza di ritenzione del bolo non correla con i parametri di attività di malattia.

Sedici pazienti presentavano movimenti incoordinati (7 a livello E e 9 OF) e presentavano valori di CK più alti rispetto al resto della coorte (863 UI/ml vs 239 p=0.047). Due pazienti hanno presentato inalazione di bolo SS.

Conclusioni. La disfagia rappresenta un sintomo disabilitante nel 55.5% dei pazienti con MII ed è

correlata con vari parametri di attività di malattia. La TOFES consente l'identificazione di interessamento subclinico del tratto gastrointestinale superiore nel 91% dei pazienti. La presenza di movimenti incoordinati sembra correlare con maggiore attività di malattia. Un accurato follow-up prospettico dei pazienti potrà chiarire il significato clinico delle alterazioni evidenziate con TOFES ed il loro valore prognostico.

Keywords: *Disfagia, scintigrafia, esofago.*

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Moderatori: L. Cantarini (Siena), L. Punzi (Padova)

- La patogenesi delle malattie autoinfiammatorie sistemiche
O.M. Lucherini (Siena)
- Le febbri periodiche ereditarie: dal sospetto clinico alla diagnosi
A. Soriano (Reggio Emilia)
- Caso Clinico (Sindrome di Blau)
P. Sfriso (Padova)

COMUNICAZIONI

- Produzione di citochine pro-infiammatorie in pazienti con malattia di Behçet mediante stimolazione dei monociti con siero amiloide-A (SAA)
G. Lopalco¹, O.M. Lucherini², L. Cantarini², V. Venerito¹, A. Vitale², D. Rigante³, M. Fornaro¹, A. Lopalco⁴, D. Natuzzi¹, M. Galeazzi², G. Lapadula¹, F. Iannone¹
(¹Bari, ²Siena, ³Roma, ⁴Lawrence - KS)
- Morbo di STILL dell'adulto: studio clinico policentrico retrospettivo in una coorte di 245 pazienti
P. Sfriso¹, R. Priori², S. Colafrancesco², G. Valesini², S. Rossi³, C. Montecucco³, A. D'Ascanio⁴, L. Carli⁴, S. Bombardieri⁴, G. Laselva⁵, F. Iannone⁵, G. Lapadula⁵, S. Alivernini², G. Ferraccioli², M. Colaci⁶, C. Ferr⁶, D. Iacono⁷, G. Valentini⁷, L. Costa⁷, R. Scarpa⁷, A. Lo Monaco⁸, V. Bagnari⁸, M. Govoni⁸, I. Piazza⁹, S. Adami⁹, F. Ciccia¹⁰, G. Triolo¹⁰, E. Alessandri¹¹, M. Cutolo¹¹, L. Cantarini¹², M. Galeazzi¹², P. Ruscitti¹³, R. Giacomelli¹³, F. Caso¹, P. Galozzi¹, L. Punzi¹
(¹Padova, ²Roma, ³Pavia, ⁴Pisa, ⁵Bari, ⁶Modena, ⁷Napoli, ⁸Ferrara, ⁹Verona, ¹⁰Palermo, ¹¹Genova, ¹²Siena, ¹³L'Aquila)

LA PATOGENESI DELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE SISTEMICHE

O.M. LUCHERINI, A. VITALE, I. ORLANDO, S. GENTILESCHI, L. CANTARINI, M. GALEAZZI

Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena

Le malattie autoinfiammatorie sistemiche (MAIS) costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie rare caratterizzate dalla ricorrenza apparentemente spontanea di episodi infiammatori acuti a carico di cute, sierose, articolazioni, apparato gastroenterico e sistema nervoso centrale. Nel corso degli anni grazie all'identificazione dei geni alla base di alcune di queste sindromi e allo sviluppo delle tecniche molecolari è stato possibile integrare questo concetto che oggi descrive le sindromi autoinfiammatorie come patologie associate ad una regolazione difettiva del sistema dell'immunità innata determinata dall'alterazione funzionale di alcune proteine coinvolte nella risposta infiammatoria (1, 2). Lo spettro delle malattie autoinfiammatorie è in continua evoluzione e ad oggi comprende molte patologie classificate sulla base della diversa sintomatologia. La mancata regolazione della risposta immunitaria innata, per alcune di queste sindromi, presenta un'origine genetica ben distinta caratteristica principale di una sottoclasse di malattie autoinfiammatorie denominate febbri ricorrenti ereditarie monogeniche (3, 4). Le febbri ricorrenti ereditarie monogeniche includono una serie di patologie tra le quali le meglio caratterizzate sono: la febbre mediterranea familiare, FMF; la sindrome associata alla mevolanato chinasi, MKD, già conosciuta come la sindrome da ipergammaglobulinemia D, HIDS; la sindrome associata al recettore-1 del TNF (tumor necrosis factor receptor-1-associated periodic syndrome, TRAPS) e le criopirinopatie (suddivise in tre forme: la sindro-

me di Muckle-Wells, MWS; l'orticaria da freddo familiare, FCAS e la sindrome cronica infantile neurologica cutanea ed articolare, CINCA) (4). La conoscenza dei meccanismi molecolari responsabili di tali patologie ha permesso di identificare e descrivere nel corso degli anni nuovi meccanismi di regolazione della risposta immunitaria innata, contribuendo inoltre alla caratterizzazione patogenetica di ulteriori immunopatologie (5).

BIBLIOGRAFIA

1. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. 2000. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol.* 2000; 12: 479-486.
2. Masters SL, Lobito AA, Chae J, Kastner DL. 2006. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 6: 428-333.
3. Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, Vitale A, Frediani B, Cimaz R, Galeazzi M. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 10-13.
4. Caso F, Cantarini L, Lucherini OM, Sfriso P, Fioretti M, Costa L, Vitale A, Attenu M, Galeazzi M, Muscari I, Magnotti F, Frediani B, Punzi L, Rigante D. Working the endless puzzle of hereditary autoinflammatory disorders. *Mod Rheumatol.* 2013 Oct 18.
5. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 823-874.

LE FEBBRI PERIODICHE EREDITARIE: DAL SOSPETTO CLINICO ALLA DIAGNOSI

A. SORIANO

Reggio Emilia

Non pervenuto.

CASO CLINICO (SINDROME DI BLAU)

P. SFRISO

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Una donna caucasica di 31 anni è giunta alla nostra osservazione per artrite delle mani e dei piedi e un rash papulonodulare. All'età di 20 anni aveva sviluppato uveite cronica bilaterale e glaucoma e qualche anno più tardi la cataratta. A 24 anni riferiva iridectomia e 7 anni dopo intervento di cataratta. L'artrite coinvolgeva in modo simmetrico le piccole articolazioni delle mani, i polsi ed i piedi. In particolare le articolazioni MCF e IFP apparivano tumefatte ma non arrossate né calde. Le manifestazioni cutanee consistevano in papule diffuse e noduli sottocutanei alle estremità apparsi inizialmente durante l'adolescenza e, successivamente, ripresentatisi ad intermittenza.

Le radiografie di mani e piedi mostravano solo un leggero allargamento periostale dell'osso. Gli indici di flogosi sistemica erano normali. Una biopsia delle lesioni cutanee dimostrava granulomi non caseosi, contenenti diversi istiociti e cellule giganti multinucleate con una forte positività PAS, rari linfociti ed eosinofili. Sono state quindi introdotte basse dosi di steroide (metilprednisolone 4 mg / die), con un controllo soddisfacente delle manifestazioni della malattia. La paziente giungeva nuovamente alla nostra attenzione il mese successivo, questa volta per accompagnare la figlia di 5 anni che aveva da poco sviluppato manifestazioni cutanee simili, anche se meno gravi.

Nessuna terapia veniva prescritta in quel momento, essendo l'entità dei disordini trascurabile. Tuttavia, quattro anni più tardi la figlia sviluppava artrite con leggero gonfiore di tutte le dita di entrambe le mani e dolore moderato. Poiché c'era un simultaneo peggioramento della dermatite, veniva effettuata una biopsia della cute dell'avambraccio che rivelava alcuni granulomi, prevalentemente composti da istiociti PAS-positivi e cellule giganti multinucleate senza lipidi intracellulari, simili a quelli osservati nella madre. Veniva pertanto posta diagnosi di sindrome di Blau.

La sindrome di Blau (BS; OMIM 186580) è una rara malattia ereditaria granulomatosa con trasmissione autosomica dominante caratterizzata da artrite, rash cutaneo e uveite, ma che può coinvolgere altri organi e apparati.

La base genetica della malattia è stata individuata in alcune mutazioni a carico di CARD15/NOD2, gene noto anche per l'associazione con il morbo di Crohn.

Le mutazioni più frequentemente osservate nella BS sono sostituzioni missenso che coinvolgono il residuo di arginina alla posizione 334 (p.R334W o p.R334Q). La proteina codificata (NOD2) svolge un ruolo cruciale nella clearance dei batteri, attivando la via del segnale NF- κ B.

L'esordio della sindrome di Blau è generalmente nell'infanzia; i primi sintomi sono articolari e cutanei, mentre quelli oculari sono più tardivi e compaiono in un'età compresa tra i 7 e i 12 anni. La manifestazione più comune è l'artrite, prevalentemente poliarticolare simmetrica a carico di polsi, mani, caviglie, piedi e gomiti. L'infiammazione granulomatosa a carico delle strutture periarticolari può essere anche alla base della formazione di cisti periarticolari e tumefazioni tenosinoviali. L'impegno cutaneo si manifesta con rash maculopapulo-nodulare color rosso-marrone, intermittente a possibile esito cicatriziale, noduli sottocutanei multipli e fissi, lesioni papulari simil-lichenoidi di colore variabile dal giallo al marrone, piccole e talora confluenti al tronco e agli arti. L'esame istologico delle lesioni cutanee dimostra la presenza di granulomi non-caseosi e cellule giganti multinucleate. L'impegno oculare è particolarmente severo con uveite anteriore o panuveite granulomatosa, spesso bilaterale. L'infiammazione può interessare qualunque struttura oculare determinando corion-retinite, cataratta, glaucoma e distacco della retina con deficit visivi rilevanti e talvolta cecità completa.

Nella BS sono anche descritti febbre persistente o intermittente, insufficienza epatica e renale, itti-
si volgare, arterite granulomatosa, interessamento
del sistema nervoso centrale, ipoacusia e infarto
cerebrale.

Non esiste una terapia consolidata per i pazienti
con BS. Basse dosi di glucocorticoidi sono ge-
neralmente efficaci nel controllo dei sintomi arti-
colari, cutanei e oculari nelle fasi di quiescenza;
mentre le fasi acute richiedono dosaggi più elevati.
L'uso di farmaci biologici può rappresentare una
possibile alternativa in caso di inefficacia dei glu-
cocorticoidi.

BIBLIOGRAFIA

1. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev.* 2012;12:44-51.
2. Galozzi P, Negm O, Greco E, Alkhatabi N, Gava A, Sfriso P, Fairclough L, Todd I, Tighe P, Punzi L. Ex vivo and in vitro production of pro-inflammatory cytokines in Blau syndrome. *Reumatismo.* 2015;66:277-84.
3. Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open.* 2015;1:e000097.

PRODUZIONE DI CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE IN PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET MEDIANTE STIMOLAZIONE DEI MONOCITI CON SIERO AMILOIDE-A (SAA)

G. LOPALCO¹, O.M. LUCHERINI², L. CANTARINI², V. VENERITO¹, A. VITALE², D. RIGANTE³, M. FORNARO¹, A. LOPALCO⁴, D. NATUZZI¹, M. GALEAZZI², G. LAPADULA¹, F. IANNONE¹

¹Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, Bari; ²Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Siena; ³Institute of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; ⁴Department of Pharmaceutical Chemistry, The University of Kansas, Lawrence - KS

Scopo del lavoro. La malattia di Behçet (MB) è un disordine infiammatorio, caratterizzato da un'anomala risposta dell'immunità innata e adattativa cui segue un'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie. Le principali manifestazioni cliniche della malattia che configurano il cosiddetto "Triple symptom complex", sono rappresentate dalla ricorrenza di aftosi orale, ulcere genitali, ed episodi di uveite cronica bilaterale recidivante. La siero amiloide-A (SAA) è un bio-marcatore che è stato recentemente associato alla MB e la cui produzione sembra influenzata da diversi mediatori della flogosi quali IL-6, IL-1 e TNF-alfa. È stato inoltre dimostrato che diverse cellule dell'immunità innata tra cui i neutrofili, sono in grado di produrre citochine pro-infiammatorie mediante l'attivazione dell'inflammasoma dopo stimolazione con SAA. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il possibile ruolo della SAA nella patogenesi della MB.

Materiali e Metodi. Monociti ottenuti da sangue venoso eparinizzato di pazienti con MB (n=14) e controlli sani (n=7) sono stati stimolati e non con SAA, ed i livelli di citochine pro-infiammatorie IL-1beta, IL-18, IL-6 e TNF-alfa sono stati di conseguenza valutati mediante multiplex immunoassays. L'analisi statistica per il confronto tra gruppi è stata condotta mediante il test di Mann-Whitney (gruppi non parametrici) ed il test-t di Student (gruppi parametrici). Le correlazioni sono state dimostrate mediante il coefficiente di correlazione rho di Spearman.

Risultati. Dopo stimolazione con SAA, i monociti dei pazienti con MB esprimevano un'aumentata produzione di IL-1beta (p=0.0017), TNF-alfa (p=0.0003) e IL-6 (p=0.0003). La quantità di citochine prodotte, non differiva tra il gruppo di controllo e il gruppo con MB. I livelli di IL-1beta correlavano positivamente con quelli di IL-6 (r=0,842, p<0.001), e TNF-alfa (r=0.889, p<0.001) ed una correlazione

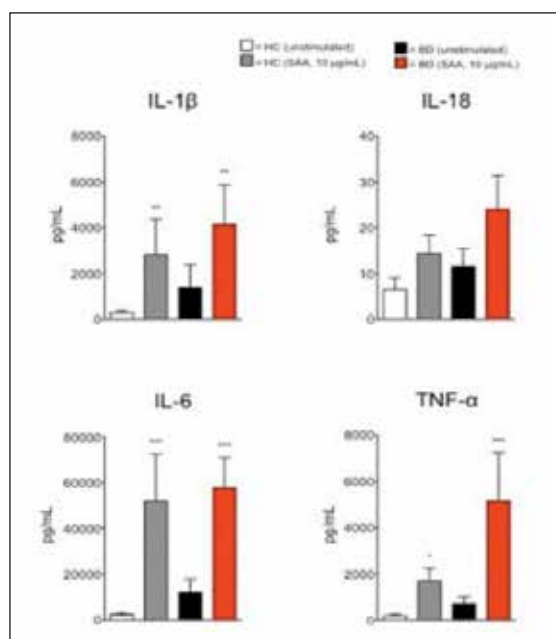


Figura 1 - Monociti ottenuti da 14 pazienti con MB e 7 controlli sani, sono stati stimolati e non con siero amiloide-A (10 µg/mL) in "RPMI 0% FCS" per 24 h. Le concentrazioni nel sovrantante sono state misurate mediante multiplex immunoassays. I dati sono espressi come media ± SEM. L'analisi statistica per il confronto tra gruppi è stata condotta mediante il test di Mann-Whitney ed il test-t di Student.

positiva veniva riscontrata tra i livelli di TNF-alfa e quelli di IL-6 (r=0,894, p<0,001). Inoltre, anche IL-18 ha mostrato un trend positivo senza differenze significative tra i due gruppi.

Conclusioni. La SAA sarebbe in grado di innescare i monociti del sangue periferico dei pazienti con MB stimolando la produzione in eccesso di mediatori pro-infiammatori e contribuendo in tal modo alla comparsa delle manifestazioni infiammatorie tipicamente osservate in questa malattia.

Keywords: Behçet, siero amiloide A, citochine.

MORBO DI STILL DELL'ADULTO: STUDIO CLINICO POLICENTRICO RETROSPETTIVO IN UNA COORTE DI 245 PAZIENTI

P. SFRISO¹, R. PRIORI², S. COLAFRANCESCO², G. VALESINI², S. ROSSI³, C. MONTECUCCO³, A. D'ASCANIO⁴, L. CARLI⁴, S. BOMBARDIERI⁴, G. LASELVA⁵, F. IANNONE⁵, G. LAPADULA⁵, S. ALIVERNINI⁶, G. FERRACCIOLI⁶, M. COLACI⁷, C. FERRI⁷, D. IACONO⁸, G. VALENTINI⁸, L. COSTA⁹, R. SCARPA⁹, A. LO MONACO¹⁰, V. BAGNARI¹⁰, M. GOVONI¹⁰, I. PIAZZA¹¹, S. ADAMI¹¹, F. CICCIA¹², G. TRIOLO¹², E. ALESSANDRI¹³, M. CUTOLO¹³, L. CANTARINI¹⁴, M. GALEAZZI¹⁴, P. RUSCITTI¹⁵, R. GIACOMELLI¹⁵, F. CASO¹, P. GALOZZI¹, L. PUNZI¹

¹Università di Padova; ²Università La Sapienza, Roma; ³Università degli Studi di Pavia; ⁴Università degli Studi di Pisa; ⁵Università degli Studi di Bari; ⁶Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁷Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁸Seconda Università di Napoli; ⁹Università Federico II, Napoli; ¹⁰Università degli Studi di Ferrara; ¹¹Università degli Studi di Verona; ¹²Università degli Studi di Palermo; ¹³Università degli Studi di Genova; ¹⁴Università degli Studi di Siena; ¹⁵Università dell'Aquila

Scopo del lavoro. Il morbo di Still dell'adulto (AOSD) è una rara malattia reumatica ad eziologia sconosciuta con una prevalenza stimata in meno di 1 caso per 100.000 abitanti. La diagnosi è difficile e spesso ritardata per la necessità di escludere altre patologie. Data la limitata numerosità delle casistiche monocentriche, il gruppo di studio SIR sulle malattie autoinfiammatorie ha promosso una raccolta dati multicentrica per caratterizzare il fenotipo clinico dei pazienti italiani con AOSD e costituire un registro di malattia.

Materiali e Metodi. I dati riguardanti le manifestazioni cliniche, i parametri di laboratorio, le indagini strumentali, l'andamento di malattia, e le diverse terapie tradizionali e biologiche sono stati raccolti da ciascun centro aderente allo studio mediante uno specifico database e spediti anonimizzati al centro coordinatore per le analisi. Per la diagnosi di AOSD sono stati adottati i criteri di Yamaguchi.

Risultati. Allo studio hanno aderito 15 centri reumatologici contribuendo con i dati di 245 pazienti affetti da AOSD. Il 52,7% dei pazienti è di sesso maschile. La mediana dell'età all'esordio è di 38,8 anni. Le principali manifestazioni riportate all'esordio sono: artralgie 93%, febbre 92,6%, artrite 75,8%, rash maculopapulare 67,7%, mal di gola 62%, linfadenopatia/splenomegalia (60,4%), epatomegalia 41,7%, pericardite 17,3%. Per quanto riguarda i parametri di laboratorio, la

leucocitosi viene riportata nell'89% dei pazienti, la PCR risulta aumentata nel 93%, e vi è trombocitosi nel 46% dei pazienti. L'aumento degli enzimi epatici è stato osservato nel 53,5% dei pazienti e il fattore reumatoide è positivo solo nel 3,8%. I valori di ferritina sierica sono aumentati nel 56,4% dei casi, (media±SD 5743±9723). Per quanto riguarda i trattamenti, l'87,5% dei pazienti ha assunto corticosteroidi associati nel 35% dei casi a FANS e nel 51% a DMARDs (60% metotrexate, 18,5% ciclosporina, 13,2% idrossiclorochina, 3,4% sulfasalazina, 2,4% azatioprina e 2,4% leflunomide). Il trattamento con farmaci biologici di prima linea è avvenuto in 58 occasioni (23,7%). La seconda linea di biologici è stata prescritta in 19 casi (7,7%), mentre la terza linea in 7 (2,8%).

Complessivamente Anakinra si è dimostrato più efficace nel controllare la malattia rispetto agli anti-TNF con una risposta nel 94% dei casi contro il 46%.

Conclusioni. Questo studio policentrico ha permesso di raccogliere la più grande coorte italiana di pazienti con AOSD e di delinearne il fenotipo clinico. Pur con i limiti dovuti alla natura retrospettiva dello studio, i dati raccolti indicano l'IL-1 come primario target terapeutico.

Keywords: Morbo di Still dell'adulto, studio policentrico, kineret.

25 NOVEMBRE

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Moderatori: M. Govoni (Ferrara), R. Perricone (Roma)

- "Standard treatment" nei pazienti con LES:
focus sull'attività di malattia lieve-moderata
M. Mosca (Pisa)
- Meccanismi patogenetici emergenti
C. Alessandri (Roma)

COMUNICAZIONI

- Effetto di B lymphocyte stimulator e della sua inibizione su marcatori di funzione endoteliale nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico
F.R. Spinelli, C. Barbatì, F. Ceccarelli, F. Morello, L. Massaro, V. Orefice, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini (Roma)
- Fattori di rischio per flare muscoloscheletrici e artropatia di Jaccoud in pazienti con lupus eritematoso sistemico: studio prospettico a 5 anni
M. Piga, A. Gabba, M. Congia, F. Figus, A. Cauli, A. Mathieu (Cagliari)
- Prevalenza degli anticorpi anti-vimentina carbamidata in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: associazione con la nefrite lupica
F.R. Spinelli, S. Truglia, T. Colasanti, A. Pecani, F. Ceccarelli, F. Miranda, R. Mancini, M. Pendolino, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini (Roma)
- IgG di pazienti affetti da nefrite lupica sono in grado di indurre la produzione di IL-32 da parte di cellule embrionali renali
S. Truglia¹, C. Alessandri¹, F. Ciccìa², A. Rizzo², T. Colasanti¹, F. Miranda¹, F.R. Spinelli¹, F. Ceccarelli¹, G. Triolo², M. Sorice¹, A. Capozzi¹, G. Valesini¹, F. Conti¹ (¹Roma, ²Palermo)

“STANDARD TREATMENT” NEI PAZIENTI CON LES: FOCUS SULL’ATTIVITÀ DI MALATTIA LIEVE-MODERATA

M. MOSCA

U.O. di Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Il quadro clinico del lupus eritematoso sistemico (LES) è estremamente eterogeneo e variabile. Questa eterogeneità non è spiegata esclusivamente dalla estrema varietà di manifestazioni cliniche ed impegno di organo, ma anche dal fatto che il quadro clinico che osserviamo deriva dalla combinazione di differenti fattori quali la coesistenza di manifestazioni legate ad attività di malattia e secondarie al danno, l’impatto delle comorbidità e degli effetti collaterali dei farmaci e, infine, ma non meno importante l’impatto sulla qualità della vita dei pazienti (1).

Recentemente sono state sviluppate delle Raccomandazioni Treat-to-target (T2T) che possono costituire una guida al medico nel monitoraggio e trattamento del paziente con LES. In accordo con ali raccomandazioni lo scopo della terapia del LES è quello di “assicurare una sopravvivenza a lungo termine, prevenire il danno e ottimizzare la qualità della vita attraverso il controllo della attività di malattia, la minimizzazione delle comorbidità e della tossicità da farmaci” (2, 3).

Il trattamento della malattia lieve si basa sull’utilizzo di basse dosi di steroidi (0.1- 0.2 mg/kg/die) e farmaci antimalarici (principalmente idrossiclorochina 200 mg/die) (4). Numerosi dati suggeriscono che la prosecuzione della terapia steroidea per lunghi periodi si associa ad un incremento del rischio di comorbidità e danno e pertanto, la sospensione della terapia steroidea è raccomandata (2). Al momento non ci sono protocolli per la sospensione dello steroide o dati che aiutino ad individuare il momento migliore per tentarne la sospensione. Al contrario, la sospensione della terapia con antimalarici appare associata ad un incremento delle riacutizzazioni e pertanto la raccomandazione è di proseguire tale terapia nel corso della malattia (5, 6).

La terapia del LES moderato si basa sull’utilizzo di dosi medie di steroidi (0.2-0.5 mg/kg/die) nella

fase di induzione della remissione, in associazione ad antimalarici e a farmaci immunosoppressori, tra i quali quelli abitualmente più utilizzati sono la azatioprina, il methotrexate, la ciclosporina. La scelta dello specifico immunosoppressore non è basata su trial ma sulla pratica clinica e dati che derivano da studi osservazionali e generalmente è guidata dall’impegno di organo principale (per esempio methotrexate nel trattamento di artrite e manifestazioni cutanee, azatioprina e ciclosporina per le manifestazioni ematologiche) (4).

Infine, come sottolineato dalle Raccomandazioni Treat to Target, il ruolo del paziente nelle decisioni terapeutiche è centrale, così come cruciale è la gestione multidisciplinare di questa complessa patologia (2).

Un aspetto molto importante da considerare nel trattamento del LES è l’aderenza alle terapie; la non aderenza, infatti, è un problema generalizzato nel trattamento di soggetti affetti da malattie croniche. Molti studi hanno mostrato la non aderenza alla terapia di una elevata percentuale di pazienti che può raggiungere il 50% e che riguarda in particolare la idrossiclorochina e la terapia osteoprotettiva.

La non aderenza ha un impatto sul rischio di riacutizzazioni così come sullo sviluppo di danno e pertanto dovrebbe essere valutata nel corso delle visite ambulatoriali particolarmente in pazienti in remissione e con malattia lieve moderata (7).

BIBLIOGRAFIA

1. 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: 1269-1274.
2. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K et al. Treat-to-target in sys-

- temic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 958-967.
3. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 195-205.
 4. EULAR textbook on rheumatic diseases. SLE treatment, 2012 edition.
 5. The Canadian hydroxychloroquine study group, a long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 80-85.
 6. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Pijoan J-I, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 577-583.
 7. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Leroux G, Marra D et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27: 329-340.

MECCANISMI PATOGENETICI EMERGENTI

C. ALESSANDRI, L. MASSARO, F. CONTI, G. VALESINI

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Lupus Clinic, Sapienza Università di Roma

La patogenesi del lupus eritematoso sistemico (LES) dipende dalla complessa interazione tra fattori genetici, ambientali, ormonali ed immunologici (1).

La predisposizione genetica conferisce la suscettibilità allo sviluppo della malattia e, sebbene in rari casi il LES possa essere associato al deficit di un singolo gene (2), il più delle volte un ampio numero di geni risulta coinvolto. È importante sottolineare che il limite principale degli studi di genetica è rappresentato dal fatto che includono in genere un numero limitato di pazienti e quindi non raggiungono un'adeguata potenza statistica. Tuttavia, è noto che diversi geni, oltre ad influenzare la sintesi di interferone (INF), sono implicati anche nelle pathways di attivazione sia delle cellule T che B. Alcuni studi hanno evidenziato come polimorfismi di un singolo nucleotide (single nucleotide polymorphisms - SNPs) conferiscano non soltanto una maggiore suscettibilità alla malattia, ma giochino anche un ruolo nel determinismo di uno specifico fenotipo di malattia. È stato dimostrato che alcune varianti genetiche sono coinvolte nello sviluppo del danno renale, mentre disponiamo di un numero inferiore di studi per ciò che riguarda la loro associazione con le manifestazioni clinico-immunologiche della malattia. In particolare, alcuni polimorfismi sembrano essere associati a più fenotipi di malattia, come nel caso delle varianti genetiche di ITGAM, che predispongono allo sviluppo di manifestazioni articolari, renali, cutanee ed alla presenza di autoanticorpi (3). Inoltre, modificazioni epigenetiche, quali la metilazione del DNA/RNA o la deacetilazione degli istoni, giocano un ruolo chiave nella formazione di cloni linfocitari autoreattivi.

Tra i fattori di rischio ambientali gli agenti infettivi sembrano giocare un ruolo prominente nello sviluppo del LES in soggetti geneticamente predisposti. Diverse possono essere le modalità con cui un agente infettivo scatena una risposta autoimmune, tra cui la cross-reazione con antigeni self (mime-

tismo molecolare) e l'induzione di apoptosi cellulare con conseguente esposizione di autoantigeni sulla membrana cellulare. In presenza di un deficit dei meccanismi di clearance dei corpi apoptotici, la persistenza di questi autoantigeni può evocare l'attivazione di una risposta autoimmunitaria con produzione di autoanticorpi (4, 5). Diversi sono i possibili agenti infettivi implicati nella patogenesi della malattia e tra questi il virus di Epstein-Barr (EBV) è stato ampiamente studiato. È stato dimostrato infatti che pazienti affetti da LES presentano un elevato titolo di anticorpi anti-EBV rispetto ai controlli sani (6). Interessante è stato inoltre il riscontro di omologie di sequenza tra la proteina virale EBNA I e gli antigeni Sm e Ro (7). Altri virus implicati nella patogenesi della malattia sono il Parvovirus B19, il virus Cocksackie 2B ed i retrovirus (HIV-1 e HTLV-1) in quanto presentano fenomeni di mimetismo molecolare con antigeni tipici del lupus (8). Considerando gli altri fattori di rischio ambientali, è noto da anni che i raggi UV sono determinanti per l'insorgenza e le riacutizzazioni di malattia. Inoltre, i raggi UV favoriscono l'esposizione di antigeni self da parte dei cheratinociti in seguito a processi di aumentata apoptosi, inducendo così la produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B. Inoltre, l'esposizione ai raggi UV stimola direttamente il rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1, TNF) da parte dei cheratinociti (9).

Anche alcuni farmaci, quali l'idralazina, la procainamide, la penicillamina, l'isoniazide e l' α -metildopa, possono indurre il LES; si tratta di una particolare forma (lupus da farmaci) in cui si riscontra in genere la positività per gli anticorpi anti-nucleo (ANA) e per gli anti-istoni, in assenza degli anticorpi rivolti verso il DNA nativo (anti-dsDNA) (10).

Considerando che il LES si manifesta prevalentemente nelle donne in età fertile è stato da tempo ipotizzato un importante ruolo patogenetico dei fattori ormonali. È noto che gli estrogeni sono in

grado di aumentare la risposta immunitaria umorale mentre il progesterone e gli androgeni hanno un effetto inibitorio. Di rilievo è il fatto che recettori degli estrogeni sono stati identificati in diverse cellule del sistema immunitario (linfociti B, linfociti T, monociti, neutrofilo e cellule natural killer) (11). Gli estrogeni sembrano anche in grado di attivare direttamente i linfociti T e amplificare l'interazione T-B cellulare, favorendo la produzione di autoanticorpi (12). Studi su modelli murini hanno dimostrato che la castrazione nei maschi anticipa l'insorgenza della malattia, così come l'ovariectomia nelle femmine ne ritarda l'insorgenza, confermando che gli ormoni sessuali giocano un ruolo chiave nella patogenesi del LES (13). Recentemente, è stata studiata l'espressione dei due diversi tipi di recettore per gli estrogeni (ER α e ER β) sui linfociti T di pazienti affetti da LES. Questi due recettori sembrerebbero avere un ruolo opposto: ER α esplica un ruolo pro-infiammatorio, ER β anti-infiammatorio. La prevalenza dell'uno o dell'altro è quindi responsabile dei diversi effetti degli estrogeni. È stato anche dimostrato che l'espressione intracellulare dei livelli dell'ER β nei linfociti T di soggetti affetti da LES risulta ridotta in confronto ai controlli sani e che questa riduzione correla positivamente con l'attività di malattia (14).

I meccanismi di morte e sopravvivenza cellulare sono stati ampiamente studiati nella patogenesi del LES. La morte cellulare per apoptosi svolge un ruolo patogenetico di primo piano. Infatti, i meccanismi di apoptosi infatti sono fondamentali per evitare che si instaurino processi infiammatori (15). Nei pazienti affetti da LES un difetto nella rimozione dei corpi apoptotici potrebbe spiegare la persistenza in circolo di autoantigeni cellulari con attivazione del sistema immunitario (16). In condizioni normali il complemento ha la funzione di favorire l'eliminazione di cellule necrotiche o apoptotiche mentre nel LES si assiste ad una riduzione di questo fenomeno dovuta ad una riduzione dei livelli circolanti di alcune frazioni del complemento (17, 18). L'alterata clearance dei corpi apoptotici, che esprimono radicali di fosfatidilserina riconosciuti dall'integrina avb3, induce il rilascio di autoantigeni responsabili della formazione di autoanticorpi (19). Infine, è stato anche descritto un deficit della fagocitosi delle cellule apoptotiche (necroapoptosi) responsabile direttamente dell'attivazione dei linfociti T CD4+ (20). Più recentemente è stato dimostrato che la pro-

teina cromosomica HMGB1 (high mobility box protein 1) si lega alla cromatina durante i processi apoptotici formando dei complessi in grado di attivare il TLR2 e il TLR4 con conseguente attivazione dell'immunità innata e perdita della tolleranza (22). Anche il DNA ipometilato, rilasciato in corso di apoptosi, è fortemente immunogeno e correla con il livello degli anti-dsDNA (23). A conferma di queste evidenze sperimentali è stato dimostrato che topi knock-out per Fas (CD95) presentano un difetto di apoptosi e fagocitosi dei corpi apoptotici e sviluppano un LES murino fatale (21).

Durante il processo di sopravvivenza cellulare, noto come autofagia, porzioni di citoplasma vengono sequestrate all'interno di vescicole chiamate autofagosomi che si fondono con i lisosomi con formazione dell'autofagolisosoma dove si realizza la degradazione del materiale citoplasmatico ad opera di idrolasi lisosomiali (24). Recentemente, è stato proposto il ruolo dell'autofagia in alcuni meccanismi chiave della risposta immunitaria, come ad esempio la presentazione di antigeni intracellulari e l'attivazione dei linfociti T CD4+ (25). Nel LES è stata evidenziata una resistenza dei linfociti T periferici all'induzione di autofagia, correlata alla produzione di autoanticorpi diretti contro D4GDI, una proteina della famiglia degli inibitori delle GTPasi (26, 27). Altri studi hanno invece dimostrato che l'attivazione della via autofagica è essenziale per la sopravvivenza dei linfociti B autoreattivi e la differenziazione delle plasmacellule (28).

Ancor più di recente, è stato indagato il ruolo dei neutrofilo nella patogenesi del LES. È stato osservato che i neutrofilo dei pazienti affetti da LES possono andare incontro ad una forma peculiare di morte cellulare: la NETosi. Nei pazienti affetti da LES i neutrofilo attivati sarebbero in grado di formare ed espellere delle reti (neutrophil extracellular traps - NETs) in cui si riscontrano complessi immunogenici composti da peptidi antimicrobici dei neutrofilo e DNA self. Queste strutture sarebbero poi in grado di innescare l'immunità innata mediante l'attivazione del TLR9 e potrebbero agire anche come autoantigeni in grado di attivare le cellule B (29, 30).

I linfociti B e T svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi del LES. Nei pazienti con LES si osserva una riduzione di cellule B naïve ed un aumento del numero di plasmacellule, specialmente nelle fasi di attività di malattia. L'attivazione poligonale dei linfociti B è associata alla produzione

di un ampio spettro di autoanticorpi diretti contro antigeni nucleari (31). In tale contesto è fondamentale il ruolo del B-lymphocyte stimulator (Blys), molecola solubile appartenente alla famiglia del TNF, che è in grado di stimolare la sopravvivenza dei linfociti B. Elevati livelli di questa molecola sono stati riscontrati nel sangue periferico di pazienti con LES e sembrano correlare con il titolo degli anticorpi anti-dsDNA e con l'attività di malattia (32). Blys, così come altri fattori di sopravvivenza linfocitaria, inibisce la selezione negativa attraverso il B cell receptor ed induce la trascrizione del TLR7 e del TLR9 (33). Le cellule B intervengono anche nel processo di presentazione dell'antigene alle cellule T contribuendo alla formazione di cloni T autoreattivi (34). Più di recente, è stata identificata una nuova sottopopolazione di cellule B, le cosiddette cellule B regolatorie, in grado di favorire uno switch verso la risposta dei linfociti T regolatori (Treg), con produzione di citochine anti-infiammatorie, quali l'IL-10 (35). Nella patogenesi del LES sono implicate anche cellule T autoreattive che esprimono un TCR aberrante la cui attivazione conduce alla iperattivazione delle cellule T. In particolare, sono state riscontrate alterazioni nell'espressione del TCR ζ e nell'attivazione di una tirosin-chinasi splenica (Syk) (36). I livelli nell'espressione del TCR ζ risultano infatti ridotti nella maggioranza dei pazienti affetti da LES (37). È stato altresì dimostrato che l'alterata espressione del TCR ζ interferisce con i normali processi di selezione clonale timica di cellule T e si associa a un aumentato numero di linfociti T autoreattivi (38). Inoltre, è stato descritto che il TCR ζ chain down-regolato può essere sostituito da un recettore più funzionale che è l'FC γ R (39). Alla base di questa osservazione è stato suggerito il possibile ruolo della tirosin-chinasi splenica Syk che è attivata dalla stimolazione del l'FC γ R a differenza della tirosin-chinasi ZAP-70 che è invece attivata normalmente dal TCR ζ chain (40). Di rilievo, Syk è più potente rispetto a ZAP-70 nella fosforilazione dei diversi target nella cascata di trasduzione del segnale. Inoltre, sono stati dimostrati aumentati livelli nell'espressione di Syk in pazienti affetti da LES rispetto ai controlli sani, mentre i livelli di ZAP-70 sono simili nei due gruppi (39). Così come in altre malattie autoimmuni anche nella patogenesi del LES si assiste ad un alterato equilibrio tra i livelli di Treg e Th17. Infatti, in maniera del tutto simile all'artrite reumatoide, livelli ridotti di Treg e livelli aumentati di Th17 sono

associati allo sviluppo della malattia. Nel LES sono state descritte delle cellule T doppie negative (CD4-CD8-) che producono IL-17 e sono associate alla patogenesi della malattia (36). Prima della scoperta delle cellule Th17, si credeva che esclusivamente le cellule Th1 e Th2 avessero un ruolo chiave nello sviluppo di autoimmunità e del danno tissutale. Nel corso degli anni, invece, diversi studi hanno evidenziato la presenza di elevati livelli di IL-17 e di cellule Th17 sia in modelli murini che nei soggetti affetti da LES (41, 42). In merito al ruolo dei Treg nel LES esistono dati discordanti in letteratura. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato una riduzione nel numero delle Treg in soggetti affetti da LES (43) mentre altri hanno riscontrato un numero simile di Treg nei pazienti affetti da LES e nei controlli (44). Inoltre, è stata anche descritta una minore suscettibilità delle cellule T autoreattive all'effetto soppressivo mediato dalle Treg (45). La differenziazione linfocitaria e la modulazione dei diversi subset cellulari è largamente influenzata dal milieu citochinico (46). Il TGF- β promuove la differenziazione delle cellule T naïve in Treg, mediante l'espressione di FOXP3 sulle cellule T (46). Per lo sviluppo delle Th17, invece, oltre al TGF- β , è richiesta la presenza di IL-6 e IFN- α , quest'ultimo prodotto principalmente dalle cellule dendritiche plasmocitoidi in seguito all'attivazione dei TLR7 e 9 (47, 48). L'IFN- α promuove la differenziazione in Th17 sia direttamente che indirettamente, mediante la stimolazione del rilascio, da parte delle cellule dendritiche mieloidi, di IL-6 che a sua volta promuove lo sviluppo di Th17 (49). Per questi motivi notevole rilievo è stato attribuito al ruolo svolto dalla cosiddetta IFN signature. Infatti, i soggetti affetti da LES presentano livelli più elevati di IFN α . L'IFN- α induce la differenziazione e l'attivazione delle cellule dendritiche plasmocitoidi, stimolando la produzione di citochine da parte di tali cellule (51). Infine, un particolare apotipo del fattore di trascrizione dell'IFN 5 (IRF5) è stato recentemente associato alla malattia (50).

In conclusione, la patogenesi del LES è caratterizzata da una complessa interazione tra predisposizione genetica, modificazioni epigenetiche e alterazione dell'omeostasi linfocitaria. Le alterazioni dei meccanismi di morte cellulare e il deficit di clearance dei corpi apoptotici si associano alla produzione di immunocomplessi circolanti attivanti il complemento ed a una spiccata flogosi tissutale. Il milieu citochinico svolge un ruolo fonda-

mentale nella regolazione di tutti questi fenomeni la cui comprensione è fondamentale per identificare nuovi target terapeutici e utili biomarcatori che siano in grado di definire l'attività di malattia e la sua prognosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2110-21.
2. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annual Rev Immunol.* 2004; 22: 431-56.
3. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, et al. Genetic Factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype. *J Immunol Res.* 2015; 745647.
4. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity.* 2005; 38: 235-45.
5. Gaipf US, Voll RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 189-94.
6. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis.* 2012; 189096.
7. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2006; 39: 63-70.
8. Agmon-Levin N, Blank M, Paz Z, Shoenfeld Y. Molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009; 18: 1181-5.
9. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19: 1036-46.
10. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev.* 2010; 10: 46-50.
11. Cunningham M, Gilkeson G. Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 40: 66-73.
12. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1830-9.
13. Dhaher YY, Greenstein BD, Khamashta MA, Hughes GR. Effects of oestradiol and the oestrogen antagonist ICI 162,780 on the delayed type hypersensitivity (DTH) index and on serum levels of IgM and IgG in ovariectomised Balb/C and MRL/Mp-Lpr/Lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus (SLE). *Autoimmunity.* 2001; 33: 237-43.
14. Maselli A, Conti F, Alessandri C, et al. Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ.* 2016; 7: 3.
15. Janko C, Schorn C, Grossmayer GE, et al. Inflammatory clearance of apoptotic remnants in systemic lupus erythematosus (SLE). *Autoimmun Rev.* 2008; 8: 9-12.
16. Reefman E, Horst G, Nijk MT, et al. Opsonization of late apoptotic cells by systemic lupus erythematosus autoantibodies inhibits their uptake via an Fc γ receptor-dependent mechanism. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3399-411.
17. Mevorach D. Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system. *Apoptosis.* 2010; 15: 1114-23.
18. Gullstrand B, Martensson U, Sturfelt G, et al. Complement classical pathway components are all important in clearance of apoptotic and secondary necrotic cells. *Clin Exp Immunol.* 2009; 156: 303-11.
19. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, et al. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1241-50.
20. Kaplan MJ. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2004; 112: 210-8.
21. Stetler DA, Sipes DE, Jacob ST. Anti-RNA polymerase I antibodies in sera of MRL lpr/lpr and MRL +/+ autoimmune mice. Correlation of antibody production with delayed onset of lupus-like disease in MRL +/+ mice. *J Exp Med.* 1985; 162: 1760-70.
22. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem.* 2004; 279: 7370-7.
23. Qiao B, Wu J, Chu YW, et al. Induction of systemic lupus erythematosus-like syndrome in syngeneic mice by immunization with activated lymphocyte-derived DNA. *Rheumatology.* 2005; 44: 1108-14.
24. Pierdominici M, Vomero M, Barbati C, et al. Role of autophagy in immunity and autoimmunity, with a special focus on systemic lupus erythematosus. *FASEB J.* 2012; 26: 1400-12.
25. Gannagé M, Münz C. Autophagy in MHC class II presentation of endogenous antigens. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009; 335: 123-40.
26. Alessandri C, Barbati C, Vacirca D, et al. T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus are resistant to induction of autophagy. *FASEB J.* 2012; 26: 4722-32.
27. Barbati C, Alessandri C, Vomero M, et al. Autoantibodies specific to D4GDI modulate Rho GTPase mediated cytoskeleton remodeling and induce autophagy in T lymphocytes. *J Autoimmun.* 2015; 58: 78-89.
28. Clarke AJ, Ellinghaus U, Cortini A, et al. Autophagy is activated in systemic lupus erythematosus and required for plasmablast development. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 912-20.
29. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 73ra19.
30. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neu-

- trophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 73ra20.
31. Keren DF. Antinuclear antibody testing. *Clin Lab Med.* 2002; 22: 447-74.
 32. Liu Z, Davidson A. BAFF and selection of autoreactive B cells. *Trends Immunol* 2011; 32: 388-94.
 33. Conti F, Spinelli FR, Truglia S et al. Kidney Expression of Toll Like Receptors in Lupus Nephritis: Quantification and Clinicopathological Correlations-. *Mediator of inflammation* 2016 in press.
 34. Dörner T, Jacobi AM, Lee J, Lipsky PE. Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods.* 2011; 363: 187-97.
 35. Mauri C, Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells. *Trends Immunol.* 2008; 29: 34-40.
 36. Rother N, van der Vlag J. Disturbed T. Cell Signaling and Altered Th17 and Regulatory T Cell Subsets in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2015; 6: 610.
 37. Takeuchi T, Suzuki K, Kondo T, et al. CD3 zeta defects in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 78-81.
 38. Tanaka S, Maeda S, Hashimoto M, et al. Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function. *J Immunol.* 2010; 185: 2295-305.
 39. Kyttaris VC, Tsokos GC. Targeting lymphocyte signaling pathways as a therapeutic approach to systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 449-53.
 40. Krishnan S, Juang YT, Chowdhury B, et al. Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol.* 2008; 181: 8145-52.
 41. Hsu HC, Yang P, Wang J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol.* 2008; 9: 166-75.
 42. Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of pro-inflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000; 9: 589-93.
 43. Bonelli M, Savitskaya A, von Dalwigk K, et al. Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Int Immunol.* 2008; 20: 861-8.
 44. Alvarado-Sanchez B, Hernandez-Castro B, Portales-Perez D, et al. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2006; 27: 110-8.
 45. Vargas-Rojas MI, Crispin JC, Richaud-Patin Y, Alcocer-Varela J. Quantitative and qualitative normal regulatory T cells are not capable of inducing suppression in SLE patients due to T-cell resistance. *Lupus.* 2008; 17: 289-94.
 46. Li X, Kang N, Zhang X, et al. Generation of human regulatory gammadelta T cells by TCRgammadelta stimulation in the presence of TGF-beta and their involvement in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011; 186: 6693-700.
 47. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1979; 301: 5-8.
 48. Ronnblom L. Potential role of IFNalpha in adult lupus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:14.
 49. Yasuda K, Richez C, Maciaszek JW, et al. Murine dendritic cell type I IFN production induced by human IgG-RNA immune complexes is IFN regulatory factor (IRF)5 and IRF7 dependent and is required for IL-6 production. *J Immunol.* 2007; 178: 6876-85.
 50. Biggioggero M, Gabbriellini L, Meroni PL. Type I interferon therapy and its role in autoimmunity. *Autoimmunity.* 2010; 43: 248-54.
 51. Xu Y, Lee PY, Li Y, et al. Pleiotropic IFN-dependent and -independent effects of IRF5 on the pathogenesis of experimental lupus. *J Immunol.* 2012; 188: 4113-21.

EFFETTO DI B LYMPHOCYTE STIMULATOR E DELLA SUA INIBIZIONE SU MARCATORI DI FUNZIONE ENDOTELIALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F.R. SPINELLI, C. BARBATI, F. CECCARELLI, F. MORELLO, L. MASSARO, V. OREFICE, C. ALESSANDRI, F. CONTI, G. VALESINI

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

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da aterosclerosi accelerata e aumentato rischio cardiovascolare. La disfunzione endoteliale è la fase più precoce e reversibile della formazione della placca aterosclerotica. I pazienti affetti da LES presentano diverse alterazioni quantitative e qualitative delle cellule endoteliali mature e dei progenitori endoteliali circolanti (endothelial progenitor cells - EPC) che contribuiscono alla disfunzione endoteliale. Scopo dello studio è stato quello di indagare ex vivo l'effetto del Belimumab sul numero di EPC in pazienti affetti da LES ed in vitro l'effetto di B Lymphocyte Stimulator (BLyS) e della sua inibizione sull'apoptosi delle cellule endoteliali e delle EPC.

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati allo studio pazienti consecutivi candidati alla terapia con Belimumab, con anamnesi negativa per pregressi eventi cardiovascolari. Ad ogni paziente è stato prelevato un campione di sangue venoso per lo studio delle EPC. Come controllo sono stati selezionati 10 soggetti sani comparabili per sesso ed età. Dal sangue venoso sono state isolate le cellule mononucleate di sangue periferico (peripheral blood mononuclear cells - PBMC). Le EPC circolanti sono state identificate dalle PBMC, mediante analisi citofluorimetrica, impiegando come marcatori anticorpi anti-CD34 e anti-vascular endothelial growth factor-receptor 2 (VEGF-R2 o KDR). L'attività di malattia è stata valutata mediante Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) 2K.

Per gli studi *in vitro* sono state utilizzate EPC isolate da PBMC di donatore sano e cellule EA.hy926

linea cellulare di cordone ombelicale umano. L'apoptosi delle EPC e delle cellule EA.hy926 è stata indagata dopo 6, 12 e 24 ore di incubazione con diverse concentrazioni di BLyS (5, 20 e 100 ng/ml) e rivalutata dopo 6 ore di incubazione con BLyS e Belimumab.

Risultati. Sono state arruolate 13 donne candidate alla terapia con Belimumab (età media 45.6 ± 10.2 anni, durata media di malattia 17.8 ± 10.8 anni, SLEDAI medio al basale 8.4 ± 2.6). Al basale, il numero di EPC è risultato significativamente inferiore nelle pazienti rispetto ai controlli ($p=0.005$). Dopo 4 settimane, il numero medio di EPCs aumentava da 0.013 ± 0.016 a 0.021 ± 0.016 ($p=0.012$ vs basale; $p=n.s.$ vs controlli). Dopo 12 settimane il numero di EPC non si modificava significativamente rispetto alla settimana 4.

In vitro, dopo 6 ore di incubazione con 20 ng/ml di BLyS si osservava un aumento dell'apoptosi delle EPC e delle cellule EA.hy926; l'effetto era inibito dall'aggiunta in coltura di 173 e 300 $\mu\text{g/ml}$ di Belimumab.

Conclusioni. I risultati del presente studio confermano una riduzione del numero di EPC nei pazienti affetti da LES ed un significativo aumento dopo terapia con Belimumab. I dati in vitro evidenziano un ruolo pro-apoptotico di BLyS e suggeriscono un effetto diretto del Belimumab sulle EPC e sulle cellule endoteliali mature a conferma del possibile ruolo di BLyS nella promozione dell'aterosclerosi.

Keywords: *Disfunzione endoteliale, BLyS, Belimumab.*

FATTORI DI RISCHIO PER FLARE MUSCOLOSCHIELETRICI E ARTROPAZIA DI JACCOUD IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO PROSPETTICO A 5 ANNI

M. PIGA, A. GABBA, M. CONGIA, F. FIGUS, A. CAULI, A. MATHIEU

Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari

Scopo di questo studio prospettico è stato determinare quali fattori sono associati ad un aumentato rischio di flare muscoloscheletrici e sviluppo di deformità tipiche dell'artropatia di Jaccoud (JA) nei pazienti affetti da LES.

Materiali e metodi. Ottanta pazienti su 94 (76 donne; età 45.5 ± 13.2 anni) con artrite non-deformante non-erosiva e 48/60 controlli sani (42 donne; età 49.6 ± 11.6 anni) hanno completato il periodo di osservazione della durata di 5 anni e sono stati inclusi nell'analisi. Ogni paziente è stato prospetticamente valutato per il manifestarsi di flare muscoloscheletrici (attraverso il BILAG2004) e per lo sviluppo di deformità delle mani (in accordo con l'indice articolare di Jaccoud) quali la sublussazione delle MCF, deviazione ulnare, deformità a collo di cigno o "en boutonniere", deformità a Z del pollice).

Le caratteristiche demografiche, cliniche, sierologiche,

le erosioni ossee ultrasonografiche, la sinovite e tenosinovite in scala di grigi e power-Doppler (PD) valutate attraverso uno score semi-quantitativo (0-3) rispettivamente a livello delle articolazioni delle mani e dei polsi e dei tendini estensori e flessori delle mani e dei polsi, la somma dei punteggi di PD rilevati a livello articolare (PD-synovitis sum score) e la somma dei punteggi di PD rilevati a livello tendineo (PD-tenosynovitis sum score) sono stati usati come co-variate nell'analisi statistica univariata e multivariata per l'identificazione dei fattori predittivi di flare muscoloscheletrici e di deformità articolari. Il questionario Short Form 36 v2 (SF36v2) è stato somministrato per la valutazione della qualità di vita.

Risultati. Nel corso del follow-up si sono determinati 12 flare muscoloscheletrici in 10 (12.5%) pazienti, con un'incidenza di 3.0 per 100 pazienti-anno. Il PD-synovitis sum score è risultato indi-

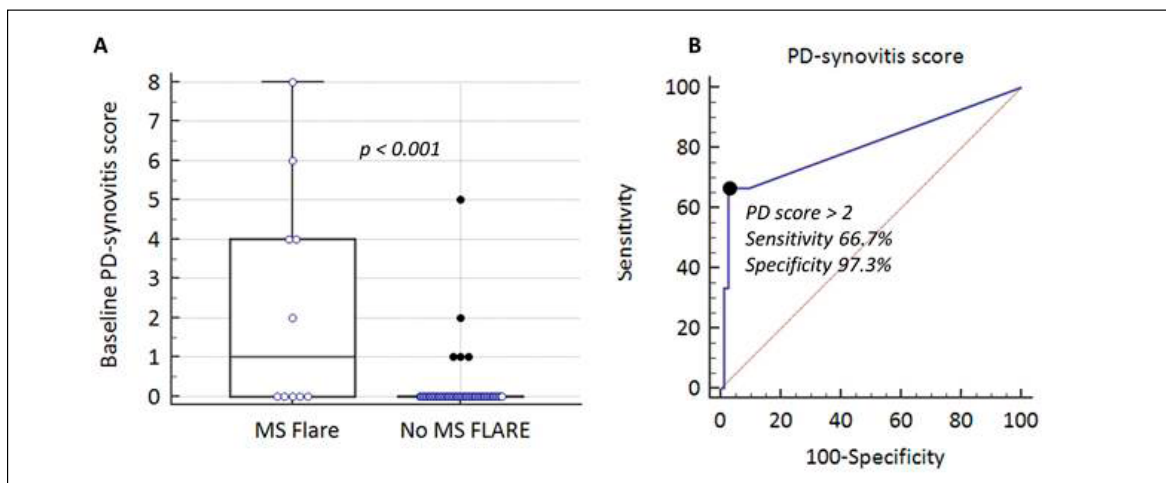


Figura 1

pendentemente predittivo di flare muscoloscheletrici ($p < 0.001$; RR 2.0; 95%CI 1.4-3.0) nel periodo di 2 anni successivo all'esame ultrasonografico. In particolare un PD-synovitis sum score > 2 rilevato al baseline era associato al rischio di flare a 2 anni con una sensibilità del 66.7% e una specificità del 97.3% (area sotto la curva=0.804; 95%CI 0.699-0.886, Fig. 1).

L'incidenza delle deformità è risultata pari a 1.25 per 100 pazienti-anno essendo determinatasi in 5 pazienti (6.2%). Sono risultati fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di JA un più elevato punteggio BILAG valutato longitudinalmente nel dominio muscoloscheletrico ($p = 0.005$; RR 2.4 95%CI 1.3-4.6) e una maggiore durata di malat-

tia ($p = 0.013$; RR 1.2; 95%CI 1.1-1.3). L'attività di malattia nel dominio muscoloscheletrico del BILAG (BILAG \geq C) e l'JA, ma non le erosioni ossee riscontrate all'ultrasonografia, sono risultate associate con più bassi risultati nei domini fisici e mentali dell'SF-36v2.

Conclusioni. L'ultrasonografia può essere utile nel predire flare muscoloscheletrici in pazienti con LES. Le deformità tipiche dell'JA si sviluppano in pazienti con lunga durata di malattia e prolungata, anche subclinica, attività di malattia a livello articolare e tendineo.

Keywords: *Muscoloscheletrico, flare, ultrasonografia.*

PREVALENZA DEGLI ANTICORPI ANTI-VIMENTINA CARBAMILATA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ASSOCIAZIONE CON LA NEFRITE LUPICA

F.R. SPINELLI, S. TRUGLIA, T. COLASANTI, A. PECANI, F. CECCARELLI, F. MIRANDA, R. MANCINI, M. PENDOLINO, C. ALESSANDRI, F. CONTI, G. VALESINI

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

La vimentina, proteina del citoscheletro secreta dai macrofagi e resa accessibile alle cellule presentanti l'antigene nelle condizioni flogistiche, è stata recentemente indicata come uno dei bersagli della risposta immune nella nefrite lupica. Le modificazioni post-traduzionali della vimentina rendono la proteina più immunogena, come dimostrato dal riscontro di anticorpi anti-vimentina citrullinata nel siero di pazienti affetti da Artrite Reumatoide. Il ruolo delle modificazioni post-traduzionali nell'immunogenicità della vimentina nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) non è noto.

Scopo dello studio è stato quello di indagare la prevalenza degli anticorpi anti-vimentina carbamilata in una coorte di pazienti affetti da LES e valutare eventuali associazioni con le caratteristiche cliniche e sierologiche della popolazione studiata. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con diagnosi di LES formulata in accordo con i criteri classificativi ACR del 1987. Ad ogni paziente è stato effettuato un prelievo di sangue venoso; il siero ottenuto è stato utilizzato per la ricerca degli anticorpi anti-vimentina carbamilata con metodica immunoenzimatica "home made". I dati sono stati espressi come media±deviazione standard o mediana (range interquartile) a seconda della distribuzione delle variabili. Per valutare le differenze di prevalenza e livelli sierici degli anticorpi anti-vimentina carbamilata sono stati utilizzati il test di Mann-Whitney e il Chi quadro. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

Sono stati arruolati 109 pazienti affetti da LES (102F:7M, età media 39.4 ± 12.6 anni, durata media della malattia 10.5 ± 9.5 anni, SLEDAI medio 5 ± 5.5). La tabella I mostra le principali caratteristiche cliniche e sierologiche della popolazione. Il 27.5% dei pazienti (30/109) è risultato positivo per anticorpi anti-vimentina carbamilata. Considerando la prevalenza degli anti-vimentina carbamilata in base alle manifestazioni cliniche e sierologiche

Tabella I - Principali caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti al momento dell'arruolamento.

Manifestazione clinica o sierologica	N (%)
Artrite	15 (13.8)
Manifestazioni mucocutanee	16 (14.7)
Nefrite Lupica	43 (39.4)
Lupus neuropsichiatrico	7 (6.4)
Sierositi	3 (2.7)
Manifestazioni ematologiche	21 (19.3)
Anti-dsDNA +	39/74 (52.7)
Ipocomplementemia	35/61 (57.4)

è emersa una differenza significativa tra i pazienti con nefrite lupica rispetto ai pazienti senza impegno renale (41.8% vs 18.2%, $p=0.006$); inoltre, i livelli sierici degli anticorpi anti-vimentina carbamilata sono risultati significativamente superiori nei pazienti con nefrite lupica [2195(927)] rispetto a quelli senza impegno renale [1970(792)] ($p=0.0006$). Non è emersa alcuna differenza nella prevalenza degli anticorpi anti-vimentina carbamilata tra i pazienti che presentavano e quelli che non presentavano manifestazioni articolari, mucocutanee, neuropsichiatriche, ematologiche o ipocomplementemia, né tra i pazienti positivi o negativi per anti-dsDNA. Inoltre, non è emersa alcuna correlazione tra i livelli sierici degli anticorpi anti-vimentina carbamilata e l'attività di malattia valutata mediante SLEDAI 2K. L'elevata prevalenza e il titolo significativamente superiore degli anticorpi anti-vimentina carbamilata nei pazienti con nefrite lupica da un lato confermano un possibile ruolo della vimentina come bersaglio della risposta immune e dall'altro suggeriscono che gli anticorpi anti-vimentina possano rappresentare un biomarcatore di impegno renale nei pazienti affetti da LES.

Keywords: *Nefrite lupica, anticorpi anti-vimentina, carbamilazione.*

IgG DI PAZIENTI AFFETTI DA NEFRITE LUPICA SONO IN GRADO DI INDURRE LA PRODUZIONE DI IL-32 DA PARTE DI CELLULE EMBRIONALI RENALI

S. TRUGLIA¹, C. ALESSANDRI¹, F. CICCIA², A. RIZZO², T. COLASANTI¹, F. MIRANDA¹, F.R. SPINELLI¹, F. CECCARELLI¹, G. TRIOLO², M. SORICE³, A. CAPOZZI³, G. VALESINI¹, F. CONTI¹

¹Lupus Clinic, Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Palermo;

³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Introduzione. Nella patogenesi della nefrite lupica (NL) intervengono diversi meccanismi immuni umorali e cellulari, appartenenti sia all'immunità innata che adattativa. Un ruolo chiave nel processo infiammatorio che porta al danno renale è svolto dalle citochine la cui produzione, in corso di NL, avviene precocemente nei glomeruli precedendo la formazione dell'infiltrato infiammatorio. L'interleuchina 32 (IL-32) è una citochina che svolge un ruolo importante sia nell'immunità innata che adattativa; essa è un mediatore pro-infiammatorio e pro-apoptotico ed è stata associata a diverse patologie come le infezioni, le malattie infiammatorie croniche e i tumori. Recenti studi hanno dimostrato come il Poli I:C, attivatore del Toll Like Receptor 3 (TLR3), sia tra i più potenti induttori della produzione di IL-32 in cellule endoteliali, epiteliali e macrofagiche. Studi condotti ex vivo ed in vitro hanno fornito evidenze di un ruolo dei TLRs nella patogenesi della NL. Fino ad oggi non è stato valutato il ruolo dell'IL-32 sull'attivazione del TLR3 nella patogenesi della NL.

Obiettivo. Indagare se in cellule di una linea embrionale renale umana, l'attivazione del TLR3 da parte di IgG di pazienti affetti da NL è in grado di indurre la produzione di IL-32.

Metodi. Per valutare la produzione dell'IL-32 mediata dall'attivazione del TLR3 sono state utilizzate colture cellulari di Human Embryonic Kidney 293 transfettate con il TLR3 (HEK293/T3). Per la stimolazione cellulare sono state

utilizzate le IgG (a concentrazioni crescenti) di pazienti affetti da NL ottenute dalla precipitazione con il solfato d'ammonio. Come controllo positivo è stato utilizzato il Poli I:C e come controllo negativo un inibitore commerciale del TLR3. Dopo la stimolazione è stata valutata la produzione citochinica, secondo un time course (30 min, 2 h, 4 h, 16 h, 24 h e 48 h), nel supernatante attraverso un test ELISA commerciale e nel lisato delle HEK293/T3 con analisi Western blot. Infine, per valutare l'attivazione del TLR3 è stata eseguita analisi per l'NFkB.

Risultati. I risultati dell'analisi di Western blot hanno mostrato la produzione di NFkB dopo 2 h e di IL-32 dopo 4 h dalla stimolazione con la concentrazione più bassa di anticorpi (5 µ/ml). Non sono stati dimostrati livelli rilevabili di citochina nei supernatanti delle colture cellulari.

Conclusioni. L'aumentata produzione di IL-32 da parte di cellule embrionali renali sotto stimolo anticorpale, probabilmente mediata dall'attivazione del TLR3, potrebbe far ipotizzare la produzione locale della citochina e un suo possibile ruolo nella patogenesi. L'attivazione del TLR3, infatti, potrebbe indurre, non solo la ben nota produzione di IFN di tipo I e molecole ad esso correlate, ma anche la secrezione di IL-32 da parte delle cellule renali residenti.

Keywords: Nefrite lupica, interleuchina 32, toll like receptor 3.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: G. Arioli (Mantova), L. Di Matteo (Pescara)

- Malattie metaboliche dello scheletro: one year review
M. Rossini (Verona)
- Meccanismi regolatori del segnale Wnt e loro ricaduta clinica
B. Frediani (Siena)
- L'edema osseo nell'osteoartrosi: significato clinico e prognostico
M. Varenna (Milano)

COMUNICAZIONI

- Effects of TNF inhibitors on parathyroid hormone and Wnt signaling antagonists in rheumatoid arthritis
G. Adami, G. Orsolini, O. Viapiana, L. Idolazzi, D. Gatti, M. Rossini (Verona)
- Long term treatment with neridronate in adults affected by osteogenesis imperfecta
G. Orsolini, A. Fassio, G. Adami, L. Idolazzi, G. Tripi, C. Benini, E. Vantaggiato, M. Rossini, D. Gatti, O. Viapiana (Verona)

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO: ONE YEAR REVIEW

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

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Di seguito una sintesi dei contributi sul tema nell'ultimo anno.

Riduzione nell'incidenza delle fratture di femore in soggetti ultrasessantacinquenni negli anni 2000-2011 nella Regione Veneto.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'incidenza della frattura del femore nella Regione Veneto, rispetto ai dati nazionali.

Abbiamo analizzato l'incidenza di frattura dell'anca in soggetti con 65 anni o più, negli anni 2000-2011, utilizzando il database regionale delle ospedalizzazioni. I pazienti sono stati divisi per sesso, anno della frattura e classi di età. Sono stati ottenuti anche dati dalle singole Province. Sono stati valutati il numero assoluto di frattura e l'incidenza per 10.000 abitanti corretta per l'età.

Durante il periodo di studio, ci sono state 53.917 ospedalizzazioni per frattura del femore (77,7% in donne). Nell'arco degli 11 anni di osservazione, il numero assoluto di frattura di femore è aumentato del 17,7% negli uomini e del 10,6% nelle donne. Tuttavia, i tassi di incidenza standardizzati per età sono diminuiti del 18% nello stesso periodo (IRR 0,82, 95% CI 0,78-0,87). Questa riduzione si è confermata per tutti le classi di età fino a 84 anni. L'incidenza di frattura del femore è risultata più bassa per le Province di Padova (IRR 0,63, 95% CI 0,60-0,66) e Verona (IRR 0,66, 95% CI 0,63-0,70). Questo andamento dell'incidenza delle fratture di femore nella Regione Veneto non si osserva a livello nazionale. Probabilmente ciò è da attribuirsi all'avvio nella Regione Veneto di strategie di prevenzione con la supplementazione vitaminica D e con specifici percorsi diagnostico-terapeutici per migliorare l'appropriatezza (1).

Terapia combinata di Teriparatide e Denosumab e metabolismo osseo

Lo scopo di questo studio è stato quello di comparare le variazioni dei markers di turnover osseo in pazienti trattati solamente con Denosumab, con

teriparatide (TPTD) o, in un terzo schema terapeutico, quando TPTD è stata aggiunta ai pazienti precedentemente trattati con Denosumab.

Sono state arruolate nello studio 59 donne oltre i 65 anni con osteoporosi severa post-menopausale (evidenza di almeno 2 fratture vertebrali moderate-severe). I campioni di siero sono stati raccolti ogni 3 mesi. Sono stati analizzati il propeptide N-terminale del collagene Tipo I (P1NP), telo peptidico C-terminale del collagene tipo I (CTX), ormone paratiroideo intatto (PTH), 25 idrossi-vitamina D (25 OHD), Sclerostina (SOST), e Dickkopf-related protein 1 (DKK1). La Densità Minerale Ossea (BMD) è stata valutata tramite dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) alla colonna lombare e al femore.

Nei gruppi trattati solo con TPTD o con Denosumab, i markers di turnover osseo sono nel primo caso aumentati, nel secondo diminuiti. Nel gruppo TPTD, è stata osservata una successiva crescita di DKK1, mentre nel gruppo del Denosumab, si è osservata una crescita progressiva di SOST, associata a una progressiva diminuzione di DKK1. Nel gruppo trattato prima con Denosumab e nel quale si è poi aggiunto TPTD, sia CTX che P1NP sono aumentati dopo 3 mesi dall'inizio della TPTD. Il forte effetto del Denosumab sui markers di turnover osseo risulta pertanto invertito dal trattamento con TPTD. La terapia di combinazione è associata a crescite significative sia di Dkk1 che di SOST.

In questo studio, abbiamo mostrato che la TPTD è capace di esprimere la sua attività biologica anche quando il turnover osseo è completamente soppresso dal trattamento con Denosumab (2).

Prevalenza, patogenesi e opzioni di trattamento dell'osteoporosi associata a mastocitosi

La mastocitosi è una rara condizione caratterizzata da un'anomala proliferazione dei mastociti cui conseguono diverse manifestazioni cliniche che

interessano vari organi e tessuti. L'Osteoporosi è una delle più frequenti manifestazioni della mastocitosi sistemica, particolarmente negli adulti. L'interessamento osseo è spesso complicato da fratture da fragilità, per lo più vertebrali, che portano a una severa disabilità. Il meccanismo di perdita ossea è il risultato di diversi meccanismi patogenetici, non ancora completamente scoperti. L'attore principale è l'osteoclasta, con una predominanza relativa o assoluta di riassorbimento osseo. Tra gli stimoli che inducono l'attività osteoclastica, il più importante sembra essere il RANKL, ma anche l'istamina ed altre citochine hanno un ruolo significativo nel processo. Il ruolo centrale degli osteoclasti rendono i bisfosfonati, il trattamento più razionale per il coinvolgimento osseo in corso di mastocitosi sistemica. Ci sono tuttavia piccoli studi che supportano questo approccio, con una larga eterogeneità di farmaci e schemi di somministrazione. Nella nostra esperienza lo Zoledronato ha le maggiori evidenze in termini di guadagno di densità minerale ossea e di soppressione dei markers di turnover osseo, indici surrogati di efficacia anti-fratturiva (3).

Livelli di DKK1 e SOST in pazienti con Mastocitosi Sistemica

Il coinvolgimento osseo, soprattutto in termini di osteoporosi ma anche di osteosclerosi, è frequente in pazienti con Mastocitosi Sistemica indolente (MSI). La recente caratterizzazione del Wnt/ β -catenin pathway nella regolazione del rimodellamento osseo ha fornito importanti contributi per la nostra conoscenza della patogenesi di molte condizioni. Il Wnt nell'osso è regolato da inibitori fisiologici come DKK1 e SOST. È stato condotto uno studio cross-sectional study in una coorte di 13 uomini e 13 donne affetti da MSI, messi a confronto con 52 soggetti sani di pari età e sesso. Sono stati valutati nel siero la fosfatasi alcalina ossea, CTX, DKK1, SOST, ormone paratiroideo (PTH), oltre a indagare la BMD e la presenza di fratture vertebrali. I livelli sierici di DKK1 sono risultati il doppio che nei controlli ($65,0 \pm 43,3$ vs $33,1 \pm 19,4$ pmol/L, rispettivamente; $p < 0,001$), indipendentemente dalla manifestazione osteoporotica od osteosclerotica. I livelli di DKK1 erano correlati positivamente con PTH e sia CTX che bALP. I livelli sierici di SOST invece non erano significativamente diversi nei pazienti rispetto ai controlli, e non abbiamo osservato alcuna correlazione significativa tra SOST e gli altri parame-

tri clinici o di laboratorio disponibili, con la sola eccezione di una positiva correlazione con l'età. I nostri risultati suggeriscono che il Wnt/ β -catenin pathway non sembra primariamente coinvolto nella patogenesi del coinvolgimento osseo in corso di MSI (4).

Forte relazione tra Vitamina D e BMD nell'Anoressia Nervosa

È noto che l'Anoressia Nervosa (AN) si associa ad una grave compromissione della massa ossea. Lo stato vitaminico D e le sue implicazioni ossee nei pazienti affetti da AN sono stati esaminati precedentemente solo in piccoli studi. Abbiamo valutato i livelli sierici di 25OHD e il metabolismo osseo in una larga coorte (n=89) di pazienti non trattati affetti da AN.

La carenza di Vitamina D è risultata endemica in pazienti non supplementati: il 16,9% aveva i livelli di 25OHD sotto i 12 ng/ml, il 36% sotto i 20 ng/ml e il 58,4% sotto i 30 ng/ml. I valori di PTH erano più alti e la BMD a entrambi i siti femorali era più bassa in pazienti con 25OHD < 20 ng/ml. La significatività statistica si è mantenuta quando l'analisi è stata corretta per BMI o peso corporeo.

Abbiamo pertanto trovato una forte relazione tra lo stato vitaminico D e i valori di BMD del femore, documentando un beneficio ulteriore per livelli di 25OHD sopra i 20 ng/ml (5).

Metabolismo osseo in una larga coorte di pazienti con Sclerosi Sistemica

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare in una vasta coorte di pazienti con Sclerosi Sistemica (SS) la BMD e di analizzare i suoi possibili determinanti. Sono stati arruolati 106 pazienti esterni consecutivamente afferenti all'ambulatorio. Per le analisi statistiche, abbiamo preferito lo Z score al BMD o al T score, dato che la popolazione era composta da pazienti di diverse età e di entrambi i sessi. Lo Z score del collo è risultato lievemente mediamente negativo. Non sono state trovate invece differenze significative per gli altri siti. Le pazienti donne hanno mostrato anche uno Zscore lievemente negativo anche al femore totale ($p=0,028$). Il 13% dei pazienti aveva avuto almeno una frattura vertebrale morfometrica non-clinica. In analisi univariate, lo Zscore del femore totale era più basso nelle donne ($p=0,050$) e correlava positivamente con BMI ($p=0,001$); lo Z score del collo femorale correlava positivamente con l'età ($p=0,016$) e lo Z score del totalbody correlava po-

sitivamente con il BMI ($p < 0,001$). Non sono state trovate correlazioni per lo Z score lombare. L'analisi multivariata ha confermato la correlazione positiva tra BMI e lo Z score del femore totale del totalbody e tra età e Z score del collo femorale ($p = 0,005$, $p < 0,001$ e $p = 0,040$, rispettivamente). L'interessamento del polmone da parte della SS era correlato con un totalbody Z score più basso nell'analisi multivariata ($p = 0,037$). Abbiamo pertanto trovato un rischio complessivamente modesto per bassa BMD in pazienti con SS ed evidenziato l'importante ruolo protettivo del BMI (6).

In pazienti con artrite reumatoide, i livelli sierici di DKK1 si correlano con quelli dell'ormone paratiroideo, le erosioni ossee e la BMD

Questo cross-sectional study includeva 154 donne in post-menopausa con Artrite Reumatoide (AR) e 125 controlli sani. DKK1, 25OH vitamin D (25OHD), markers di turnover osseo, e PTH sono stati misurati mediante ELISA nel siero; sono stati inoltre valutati la BMD del femore e della colonna e la presenza di erosioni. I pazienti AR e i controlli sani non erano significativamente diversi in termini di età, BMI e livelli sierici di 25OHD. I livelli sierici di DKK1 e PTH era significativamente più alti nei pazienti con AR che nei controlli sani (172 ± 68 vs 96 ± 55 pmol/L, e 30 ± 15 vs 22 ± 11 , rispettivamente; $p < 0,0001$). DKK1 era positivamente correlato con l'età ($p < 0,05$) solo nei controlli sani, mentre era correlato con PTH solo nei pazienti con AR ($p < 0,0001$). Tra i pazienti con AR, i livelli di DKK1, corretti per età, PTH e durata della malattia, erano significativamente più alti nei pazienti con erosioni ossee (176 vs 167 pmol/L, rispettivamente; $p < 0,05$). Inoltre i livelli di DKK1 corretti per età e PTH erano correlati negativamente con la BMD del femore ($p < 0,05$). Infine nei pazienti con AR non in trattamento con bisfosfonati, i livelli di DKK1 correlavano positivamente con quelli del CTX ($p < 0,05$).

In conclusione nei pazienti con AR i livelli sierici di DKK1, significativamente aumentati, correlano con il PTH e sono associati con un aumentato rischio di erosioni ossee e osteoporosi (7).

Effetti a breve termine degli inibitori del TNF sui Markers di Turnover Osseo e sulla BMD nell'artrite reumatoide

In letteratura si trovano a riguardo risultati incerti e discordanti, probabilmente anche a causa della scarsa

considerazione degli steroidi concomitanti. Abbiamo voluto pertanto indagare gli effetti a breve termine della terapia anti TNF sul metabolismo osseo e sulla BMD. Abbiamo studiato 54 pazienti con AR che iniziavano un farmaco biologico anti TNF. Abbiamo misurato al basale e dopo una terapia di 6 mesi i markers di turnover osseo: il propeptide del collagene di tipo I (P1NP) e bALP per la formazione ossea e CTX come marker di riassorbimento osseo. Tutti i markers ossei sono cresciuti significativamente e questi cambiamenti non dipendevano dal dosaggio degli steroidi concomitanti. Sorprendentemente si è inoltre documentata una diminuzione significativa della BMD al femore. Questi risultati indicano che la terapia con anti TNF può associarsi nel breve termine ad un aumento del turnover osseo ed a una diminuzione della BMD corticale (8). Bisogna indagarne i motivi per potenziare i loro effetti anti erosivi ed anti osteoporotici.

Effetti degli inibitori del TNF sull'ormone paratiroideo e sugli inibitori del sistema Wnt nell'artrite reumatoide

Gli effetti degli anti-TNF sull'infiammazione e sul controllo della malattia sono ben stabiliti, ma non altrettanto per quelli sul metabolismo osseo, specialmente per fattori chiave come PTH ed inibitori del sistema Wnt. Questi fattori stanno dimostrando una grande importanza nella patogenesi del danno osseo nell'AR, sia sistemico che locale, ma non sono ancora noti gli effetti su di essi del trattamento con biologici. Abbiamo studiato 54 pazienti affetti da AR che hanno iniziato un trattamento anti TNF α a causa del fallimento dei farmaci antireumatici convenzionali. I livelli sierici degli inibitori del sistema Wnt (DKK1 e SOST), del PTH e dei markers di turnover osseo sono stati misurati al basale e dopo 6 mesi di terapia. Abbiamo osservato un aumento significativo dei livelli sierici di PTH ($+32 \pm 5\%$; $p = 0,002$) e una diminuzione nei livelli medi di DKK1 ($-2,9 \pm 12,1$; $p = 0,05$). Le variazioni percentuali del PTH erano positivamente correlate sia con quelle del CTX che con quelle del DKK1. I livelli sierici di SOST non hanno mostrato differenze significative. Pertanto riteniamo che il trattamento con anti-TNF possa provocare nel breve termine un aumento del PTH, il quale può favorire il riassorbimento osseo ed attenuare la normalizzazione dei livelli sierici di DKK1 nell'AR. Questi dati mostrano effetti metabolici sino ad ora mai descritti degli anti-TNF sull'osso e suggeriscono

nuove strategie per raggiungere risultati migliori con il loro uso in termini di prevenzione delle erosioni ossee e dell'osteoporosi in corso di AR (9).

Livelli più alti di DKK1 si associano a ridotta BMD e ad una più alta prevalenza di fratture vertebrali in pazienti con Spondilite Anchilosante

È noto che i pazienti con Spondilite Anchilosante (SA) hanno un rischio aumentato di perdita ossea e di fratture vertebrali. In questo studio, abbiamo esplorato l'ipotesi che l'eccesso di perdita ossea e di fratture vertebrali possa essere correlata con l'attività del sistema Wnt ed in particolare con i livelli sierici dei suoi inibitori, DKK1 e SOST. Abbiamo reclutato 71 pazienti con SA ed un numero equivalente di controlli sani. I livelli sierici di DKK1, ma non quelli di SOST, sono risultati inversamente correlati allo Z score BMD della colonna. Inoltre i pazienti con una o più fratture vertebrali avevano livelli di DKK1 significativamente più alti, senza differenze significative in quelli di SOST. Questi risultati indicano che un fattore metabolico come il DKK1 potrebbe contribuire alla severità dell'Osteoporosi nella SA (10).

Ringraziamenti

Si ringrazia la Dr.ssa Sara Rossini per l'assistenza editoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Giannini S, Sella S, Rossini M, Braghin D, Gatti D, Vilei MT, Amabile A, Fusaro M, Frigo AC, Sergi G, Lovato R, Nobile M, Fabris F, Adami S. Declining trends in the incidence of hip fractures in people aged 65 years or over in years 2000-2011. *Eur J Intern Med.* 2016.
2. Idolazzi L, Rossini M, Viapiana O, Braga V, Fassio A, Benini C, Kunnathully V, Adami S, Gatti D. Teriparatide and denosumab combination therapy and skeletal

- metabolism. *Osteoporos Int.* 2016. [Epub ahead of print].
3. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, Zamò A, Bonadonna P, Kunnathully V, Adami S, Gatti D. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 2411-21.
4. Rossini M, Viapiana O, Zanotti R, Tripi G, Perbellini O, Idolazzi L, Bonifacio M, Adami S, Gatti D. Dickkopf-1 and sclerostin serum levels in patients with systemic mastocytosis. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96: 410-6.
5. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, Giollo A, Idolazzi L, Adami S, Dalle Grave R. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone.* 2015; 78: 212-5.
6. Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, Orsolini G, Idolazzi L, Gatti D, Viapiana O, Adami S, Biasi D, Rossini M. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *Calcif Tissue Int.* 2016; 99: 23-9.
7. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Orsolini G, Gatti D. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33: 77-83.
8. Orsolini G, Adami G, Adami S, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, Rossini M. Short-Term Effects of TNF Inhibitors on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98: 580-5.
9. Adami G, Orsolini G, Adami S, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, Rossini M. Effects of TNF Inhibitors on Parathyroid Hormone and Wnt Signaling Antagonists in Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2016. [Epub ahead of print].
10. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Ghellere F, Fracassi E, Troplini S, Povino MR, Kunnathully V, Adami S, Gatti D. Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98: 438-45.

MECCANISMI REGOLATORI DEL SEGNALE WNT E LORO RICADUTA CLINICA

B. FREDIANI

Sienna

Non pervenuto.

L'EDEMA OSSEO NELL'OSTEOARTROSI: SIGNIFICATO CLINICO E PROGNOSTICO

M. VARENNA, L. SINIGAGLIA

U.O. Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche, Day Hospital di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

La progressiva diffusione dell'impiego della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) nella diagnostica delle patologie dell'apparato locomotore ha condotto al riscontro di un elevato numero di patologie per le quali è documentabile la presenza di un alterato segnale a livello del tessuto osseo, genericamente definito edema midollare (bone marrow edema). Il reale significato di tale riscontro è profondamente diverso nelle diverse patologie reumatologiche, soprattutto in termini istopatologici, mentre clinicamente tende a correlarsi, trasversalmente nelle diverse affezioni, alla presenza di una sintomatologia dolorosa. Non fa eccezione in questi termini l'Osteoartrosi (OA), patologia per la quale è stata proposta una denominazione alternativa a quella di edema midollare, ovvero "bone marrow lesion" (BML) che nella sua genericità sottolinea l'assenza di riscontri istologici evocativi di un edema midollare. Va tuttavia sottolineato come tali studi risentano di un inevitabile limite legato all'intervallo di tempo che trascorre dalla comparsa di tali lesioni e l'analisi istologica che viene eseguita in occasione del trattamento chirurgico della patologia artrosica.

Relativamente alle indagini eseguite sui pazienti affetti da OA, il riscontro RMN di alterazioni di segnale inquadrabili come BMLs ha assunto nel tempo un notevole significato non solo speculativo, ma anche clinico in ragione dei risultati di studi inizialmente trasversali e successivamente longitudinali che mostrano come il riscontro di BMLs correli sia con la presenza di una sintomatologia dolorosa articolare che con la progressione del danno anatomico.

L'associazione tra l'intensità della sintomatologia dolorosa artrosica e la presenza di BMLs, segnalata da oltre 15 anni (1), trova riscontri in meta-analisi che dimostrano definitivamente tale correlazione (2), sia sulla base dei risultati di studi trasversali che longitudinali. In particola-

re l'intensità del dolore artrosico correla con le dimensioni delle lesioni midollari e con la loro tendenza ad aumentare di estensione nel tempo (3, 4), così come con la loro recente comparsa (5). Per converso la riduzione dell'estensione delle lesioni o la loro scomparsa si associa ad un miglioramento/risoluzione della sintomatologia dolorosa artrosica (4).

Analogamente, i dati di letteratura offrono credibili riscontri di come la presenza di BMLs correli con la progressione anatomica di malattia, intesa sia come riduzione dello spessore cartilagineo (6) che con la comparsa di lesioni geodiche subcondrali (7). A conferma di questi riscontri, la presenza e l'estensione delle BMLs (8) sono da porre in relazione ad una più elevata probabilità di andare incontro ad un intervento protesico.

Dai risultati di tali studi ne deriva che l'evidente compartecipazione del tessuto osseo alla sintomatologia e all'evoluzione anatomica della malattia artrosica abbia indirizzato la ricerca clinica verso l'impiego di farmaci attivi sul metabolismo scheletrico nel tentativo di controllare sia l'intensità dell'impegno doloroso artrosico che la progressione del danno anatomico articolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Annals of internal medicine*. 2001; 134: 541-9.
2. Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 60-7.
3. Felson DT, Niu J, Guermazi A, et al. Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 2986-92.
4. Zhang Y, Nevitt M, Niu J, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions,

- and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 691-9.
5. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 904-8.
 6. Edwards MH, Parsons C, Bruyère O, et al. High Kellgren-Lawrence Grade and Bone Marrow Lesions Predict Worsening Rates of Radiographic Joint Space Narrowing; The SEKOIA Study. *J Rheumatol.* 2016; 43: 657-65.
 7. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging - the MOST study. *Radiology.* 2010; 256: 855-62.
 8. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, et al. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. *Rheumatology.* 2010; 49: 2413-9.

EFFECTS OF TNF INHIBITORS ON PARATHYROID HORMONE AND WNT SIGNALING ANTAGONISTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

G. ADAMI, G. ORSOLINI, O. VIAPIANA, L. IDOLAZZI, D. GATTI, M. ROSSINI

Rheumatology Unit, University of Verona

Aims. Tumor Necrosis Factor α inhibitors (TNFi) are the major class of biologic drug used for the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). Their effects on inflammation and disease control is well established, but this is not true also for bone metabolism, especially for key factors as parathyroid hormone and Wnt pathway. Those two pathways are gaining importance in the pathogenesis RA bone damage, both systemic and local, but how the new treatment affect them is still largely unknown.

Materials and Methods. We studied 54 RA patients that were starting an anti-TNF α treatment due to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs failure. Serum levels of Wnt/ β catenin pathway inhibitors (Dickkopf related protein 1, Dkk1, and Sclerostin), Parathyroid hormone (PTH), vitamin D, and bone turnover markers were measured fasting at morning at baseline and after six months of therapy.

Results. We found a significant percentage increase in serum PTH ($+32\% \pm 55\%$; $p=0,002$) and a decrease in Dkk1 mean serum levels (-2.9 ± 12.1 ; $p=0,05$). PTH percentage changes were positively correlated both with C terminal telopeptide of type I collagen and Dkk1 percentage changes. Sclerostin serum levels showed no significant differences.

Conclusion. TNFi treatment provokes in the short-term a rise in PTH levels and a decrease in Dkk1 serum levels. The increase of PTH might promote bone resorption and blunt the normalization of Dkk1 serum levels in RA. Those data give new insight in TNFi metabolic effects on bone and suggest new strategies to achieve better results in terms of prevention of bone erosions and osteoporosis with TNFi treatment in RA.

Keywords: *Anti-TNF, bone turnover markers, rheumatoid arthritis.*

LONG TERM TREATMENT WITH NERIDRONATE IN ADULTS AFFECTED BY OSTEOGENESIS IMPERFECTA

G. ORSOLINI, A. FASSIO, G. ADAMI, L. IDOLAZZI, G. TRIPI, C. BENINI, E. VANTAGGIATO, M. ROSSINI, D. GATTI, O. VIAPIANA

Rheumatology Unit, University of Verona

Aims. Osteogenesis Imperfecta (OI) is a generalized rare connective tissue disease characterized by skeletal fragility. The objective of this study was to assess the long-term efficacy and safety of i.v. neridronate already demonstrated to increase bone mineral density (BMD) and to reduce the fracture risk both in adults than in children affected by OI.

Materials and Methods. The study involved 114 patients and 97 of whom (85.1%) completed the scheduled 36-month treatment period. Neridronate was administered by i.v. infusion (2 mg/kg, up to a maximum of 100 mg at three-monthly intervals). We evaluated dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine, hip and ultradistal and proximal radius every 6 months and bone markers every 3 months. The occurrence of clinical and biochemical adverse event (AEs) was recorded at every visit.

Results. The mean lumbar spine and total hip BMD significantly increased from baseline to any time point ($p < 0.001$). The mean ultradistal radius BMD significantly increased from baseline only at month 18 ($p = 0.026$), 30 ($p = 0.046$) and 36 ($p = 0.013$) respectively. The mean proximal radius BMD did not change during the whole observation.

As expected, the levels of bone turnover markers significantly decreased from baseline to any post-baseline time. Fractures occurred in 24 patients (21.1%). The mean amount of fractures observed in the 3 years of treatment was significantly lower (about 50%) than that observed in the 3 years before the start of treatment. The most common AEs were: pathological fractures (21.1%); back pain (21.9%); arthralgia (20.2%); pyrexia (3.5%); joint sprain (6.1%). An acute phase reaction with an influenza-like illness was reported in 26 (22.8%) patients, and that was the most frequent adverse event. No fatal events occurred. Serious adverse events (SAEs) were reported in 26 (22.8%) patients but none of the reported SAEs was considered as treatment-related, i.e. with possible, probable or highly probable relationship with study treatment.

Conclusions. In conclusion, in an adult population of patients affected by OI, long-term treatment with i.v. neridronate has positive effects on BMD, bone turnover markers and fracture risk with a good safety profile.

Keywords: *Osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, fracture.*

FIBROMIALGIA E DOLORE CRONICO

Moderatori: L. Bazzichi (Pisa), M. Di Franco (Roma)

- Prevalenza di sindrome fibromialgica nelle altre affezioni reumatologiche
F. Salaffi (Ancona)
- Camera iperbarica: ipotesi di efficacia nel dolore cronico
L. Bazzichi (Pisa)
- L'utilizzo di oppioidi e cannabinoidi nel dolore cronico: dubbi e certezze
P. Sarzi-Puttini (Milano)

COMUNICAZIONI

- Valutazione dell'efficacia del trattamento con cannabis flos 19% in pazienti affetti da sindrome fibromialgica: studio osservazionale monocentrico
M. Gerardi, A. Batticciotto, R. Talotta, M.C. Ditto, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini (Milano)
- Caratteristiche cliniche di una coorte di soggetti di sesso maschile afferenti ad un ambulatorio dedicato alla sindrome fibromialgica: analisi di una casistica monocentrica e confronto con una coorte di soggetti di sesso femminile
M.P. Guzzo¹, M.C. Gerardi², C. Iannuccelli¹, A.C. Di Lollo¹, B. Lucchino¹, M. Di Franco¹, G. Valesini¹
(¹Roma, ²Milano)

PREVALENZA DI SINDROME FIBROMIALGICA AFFEZIONI REUMATOLOGICHE

F. SALAFFI

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

La fibromialgia (FM) occupa, per frequenza, il 2°-3° posto tra le malattie reumatiche e rappresenta il 12-20% delle diagnosi formulate in ambito ambulatoriale. La Tabella I riporta il tasso di prevalenza della FM riscontrata in letteratura (1). I numerosi studi sono difficilmente confrontabili per difformità dei criteri classificativi, delle procedure diagnostiche e delle coorti esaminate. Inoltre, sono spesso invariabilmente impiegate le definizioni di "period prevalence" (prevalenza valutata durante un periodo di mesi o anni) e di "point prevalence" (fotografia istantanea della situazione in un unico momento) senza indicare i periodi di osservazione. In generale, tuttavia, la prevalenza varia nei maschi tra lo 0% ed il 3,9% e nelle donne tra il 2,5% ed il 10,5%. Nelle donne cresce con l'aumentare dell'età, fino ai 79 anni. La FM sembra essere, inoltre, frequente anche tra i bambini ed uno studio effettuato in Israele ha riportato una prevalenza del 6,2% (2).

La FM è solitamente distinta in forma primitiva o isolata ed in forma associata o concomitante ad altre malattie reumatiche o di altra natura. La dizione "FM secondaria" non è attualmente più in uso, poiché lo studio dell'*American College of Rheumatology* (ACR) relativo alla validazione dei criteri classificativi della FM (3) ha sottolineato l'impossibilità di distinguere, da un punto di vista diagnostico, la forma primitiva da quella secondaria. La FM concomitante ad altre malattie è più comune della forma primitiva ed in particolare risulta associata a diverse malattie reumatiche e più comunemente al lupus eritematoso sistemico (LES), alla sindrome di Sjögren (SS) alle spondiloartriti (SpA) ed all'artrite reumatoide (AR).

FM E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

La FM è stata osservata nel 5-35,7% dei pazienti affetti da LES (Tabella II) (4). Oltre l'80% dei pazienti affetti da LES lamenta astenia marcata ed artromialgie diffuse; una percentuale inferior-

re soffre di disturbi psico-affettivi e cefalea. La diagnosi di FM in un paziente affetto da LES può essere, pertanto, non facile, data la somiglianza di alcuni sintomi, comuni ad entrambe le malattie. Nei pazienti in cui le due condizioni coesistono, il dolore e l'astenia sono particolarmente intensi e si possono osservare altri disturbi come rigidità articolare, sindrome secca, fenomeno di Raynaud e depressione. Inoltre, i casi associati a FM presentano un maggiore impatto sullo stato funzionale globale e sulla qualità della vita (5, 6). Non è tuttora noto perché la coesistenza di FM determini un peggioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da LES, ma si ritiene possa essere condizionata dagli aspetti psico-emozionali (6). L'elevata frequenza dell'associazione tra LES e FM suggerisce l'esistenza di possibili meccanismi patogenetici comuni alla base di sintomi, quali dolore, ansia e depressione. Sebbene il dolore e l'astenia siano correlati ai livelli di anticorpi anti-polimerasi nei pazienti con FM (7), non vi è sufficiente evidenza che tali manifestazioni siano di origine autoimmune in questa malattia. Recenti osservazioni suggeriscono come, in entrambe le malattie, possano essere coinvolti i recettori NMDA (N-Metil-D-Aspartato) ed i recettori per la neurokinina-1 (NK-1) che rappresentano i mediatori dell'iperexcitabilità nervosa centrale, possibile causa di iperalgesia. Pertanto, il coinvolgimento di questi recettori, mediato da meccanismi autoimmuni o di altra natura, potrebbe essere alla base dei disturbi dell'umore e dello stato di dolore cronico, registrato sia nel LES che nella FM. Il trattamento dei pazienti affetti da LES o FM con inibitori dei recettori NMDA e delle neurokinine sembra prevenire o alleviare il dolore cronico ed i disturbi della sfera cognitiva (8).

FM E SINDROME DI SJÖGREN (SS)

La prevalenza della FS associata a sindrome di Sjögren (SS) è stata riportata dal 12% al 55% (Ta-

Tabella I - Prevalenza della FM nella popolazione generale (studi clinici e di popolazione).

Autore (anno)	Cohort size (n. pazienti)	Tipo di prevalenza indagata	Prevalenza riportata della FM (%)
Studi clinici			
Yunus et al. (1981)	100	Point prevalence	20,0
Campbell et al. (1983)	596	Period prevalence	5,7
Wolfe et al. (1984)	280	Period prevalence	13,6
Hartz et al. (1987)	692	Point prevalence	2,1
Muller et al. (1987)	11.500	Period prevalence	7,5
Greenfield et al. (1992)	2.781	Period prevalence	4,6
Middleton et al. (1994)	102	Period prevalence	22,0
Tietjen et al. (2009)	1.413	Point prevalence	9,8
Bannwarth et al. (2009)	178	Point prevalence	10,6
Almodovar et al. (2010)	462	Point prevalence	4,1
Branco et al. (2010)	1.1125	Point prevalence	14,0
Studi di popolazione:			
Jacobsen et al. (1989)	876	Point prevalence	1,0
Makela & Herliovaara (1991)	7.217	Point prevalence	0,75
Forseth & Gran (1992)	2.038	Point prevalence	10,5
Lydell et al. (1992)	1.102	Point prevalence	3,2
Raspe et al. (1993)	541	Point prevalence	3,0
Buskila et al. (1993)	338	Point prevalence	6,2
Wolfe et al. (1995)	3.006	Point prevalence	2,0
Clark et al. (1998)	548	Point prevalence	1,2
White et al. ((1999)	3.395	Point prevalence	3,3
Lindell et al. (2000)	147	Point prevalence	4,2
Haq et al. (2005)	2.635	Point prevalence	4,4
Salaffi et al. (2005)	2.155	Point prevalence	2,2
Mas et al. (2008)	2.192	Point prevalence	2,4
Assumpcao et al. (2009)	768	Point prevalence	4,4
Wenzel et al. (2009)	55.046	Point prevalence	2,0
Bannwarth et al. (2009)	1.014	Point prevalence	2,2
Santos et al. (2010)	361	Point prevalence	5,5
Branco et al. (2010)	4.517	Point prevalence	4,7
Perrot et al. (2011)	3.081	Point prevalence	1,6
Ablin et al. (2012)	1.019	Point prevalence	2,6
Wolfe et al. (2013)	2.445	Point prevalence	2,1
Jones et al. (2015)	1.604	Point prevalence	1,7

bella III). Il quadro clinico della SS comprende, oltre ai sintomi secondari al coinvolgimento delle ghiandole esocrine, manifestazioni extra-ghiandolari, quali le artromialgie e l'astenia, o sintomi correlati all'impegno d'organo, come la cefalea, i disturbi del sonno e dell'umore (ansia e depressione), la vasculite cutanea, la mononeurite multipla, la polmonite interstiziale e la nefrite interstiziale (9). La patogenesi delle manifestazioni extra-ghiandolari non è nota e si ritiene che tali disturbi siano in parte di origine algo-disfunzionale. I di-

sturbi dell'umore, come l'ansia e la depressione, si osservano nel 10-40% dei casi di SS e secondo alcuni autori sono secondari all'impegno vasculitico del sistema nervoso centrale (SNC) (10), mentre secondo altri rappresentano disturbi da somatizzazione (11). Anche l'astenia e le turbe del sonno potrebbero essere causate dal coinvolgimento vasculitico del SNC o dal rilascio di IL-1 o altre citochine a livello del SNC (12). Nella FM sono frequenti l'astenia, i disturbi del sonno ed alcuni sintomi caratteristici della SS come la xerosto-

Tabella II - Prevalenza della FM in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES).

Autore (anno)	Numero di pazienti con LES	Prevalenza della FM (%)
Middleton et al. (1994)	102	22,0
Morand et al. (1994)	87	25,3
Gladman et al. (1997)	119	22,0
Wallace et al. (1997)	102	23,0
Handa R et al. (1998)	158	8,2
Lopez-Osa et al. (1999)	90	10,0
Karaaslan et al. (1999)	56	25,0
Friedman et al. (2003)	266	5,0
Valencia-Flores et al. (2004)	187	9,5
Akkasilpa et al. (2005)	173	17,3
Wolfe et al. (2009)	834	22,1
Torrente Segorra et al. (2010)	84	35,7
Iannuccelli et al. (2012)	50	32,0
Haliloglu et al. (2014)	67	13,4
Torrente Segorra et al. (2016)	3.591	6,2

Tabella III - Prevalenza della FM in pazienti affetti da sindrome di Sjögren (SS).

Autore (anno)	Numero di pazienti con SS	Prevalenza della FM (%)
Vitali et al. (1989)	30	47,0
Dohrenbush et al. (1996)	18	44,0
Tishler et al. (1997)	65	55,0
Giles et al. (2000)	75	12,0
Ostuni R et al. (2002)	100	22,0
Iannuccelli et al. (2012)	50	18,0
Choi et al. (2014)	100	25,0

mia e la xeroftalmia. È stato ipotizzato che molti di questi disturbi possano essere correlati alla depressione/ansia, ad alterazioni del ritmo sonno-veglia, al coinvolgimento organico del SNC o ad alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

FM E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (SPA)

Il termine di spondiloartriti (SpA) è stato introdotto per definire un gruppo di malattie reumatiche infiammatorie ad andamento cronico classificate tra le affezioni su base immunitaria (*Immune-Mediated Inflammatory Disease*). Attualmente, nell'adulto, le SpA vengono suddivise in cinque sottotipi principali: la spondilite anchilosante (SA), l'artrite psoriasica (AP), le spondiloartriti reattive, le spondiloartriti enteropatiche (associate a malattie infiammatorie croniche intestinali, quali la colite ulcerosa e la malattia di Crohn) e le spondiloartriti indifferenziate. La SA e l'AP sono i sottotipi più frequenti e quelli con decorso,

solitamente, più infausto. Le SpA condividono i seguenti elementi:

- 1) sul piano clinico, il frequente coinvolgimento dello scheletro assiale, l'interessamento prevalentemente oligoarticolare ed asimmetrico degli arti inferiori, le entesiti (infiammazione delle entesi, cioè delle inserzioni al periostio dei tendini, dei legamenti e di altre componenti fibrocartilaginee dell'apparato locomotore) e l'uveite anteriore acuta ricorrente;
- 2) sul piano sierologico le SpA si caratterizzano per la negatività dei test per il fattore reumatoide (da cui la denominazione di "SpA sieronegative");
- 3) sul piano patogenetico, la possibile aggregazione familiare, anche non omologa (possibile presenza di malattie diverse del gruppo in membri diversi della stessa famiglia) e la frequente associazione con l'antigene d'istocompatibilità HLA-B27.

La prevalenza delle SpA mostra un'ampia variabilità geografica, con diversità che possono essere,

Tabella IV - Prevalenza della FM in pazienti affetti da spondiloartriti (SpA).

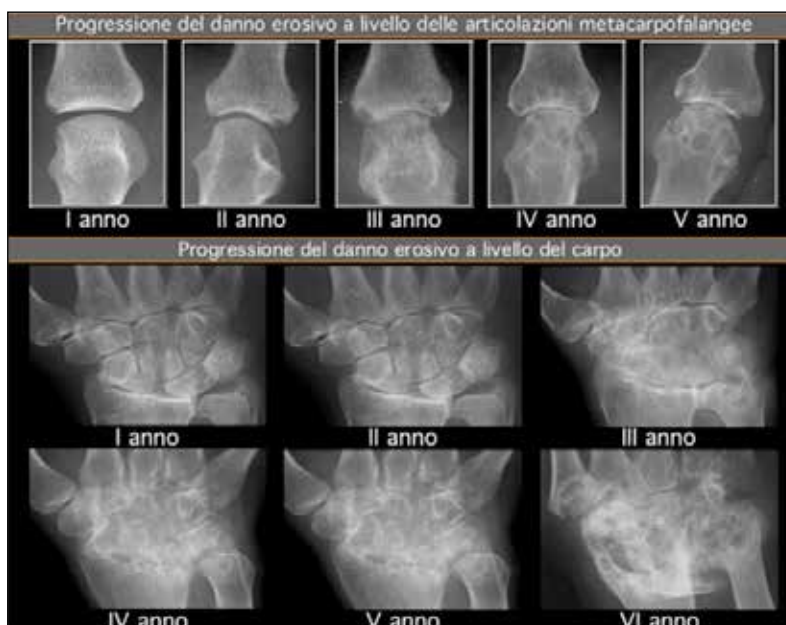
Autore (anno)	Numero di pazienti con SpA	Prevalenza della FM (%)
Artrite psoriasica (AP)		
Magrey et al. (2012)	34	22,0
Salaffi et al. (2014)	191	17,2
Brikman et al. (2016)	73	17,8
Salaffi et al. (2016)	144	18,7
Spondilite anchilosante (SA)		
Almodovar et al. (2010)	462	4,1
Azevedo et al. (2010)	71	15,0
Salaffi et al. (2014)	211	12,7
Bello et al. (2016)	196	21,4

Tabella V - Prevalenza della FM in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

Autore (anno)	Numero di pazienti con AR	Prevalenza della FM (%)
Naranjo et al. (2002)	57	14,8
Wolfe et al (2004)	11.866	17,1
Dhir et al. (2009)	200	15,0
Ranzolin et al (2009)	270	13,4
Wolfe et al. (2011)	9.739	7,4
Kaapor et al. (2011)	285	15,0
Hallioglu et al. (2014)	197	6,6

in parte, riconducibili a differenze nella metodologia utilizzata per la stima ed alla tipologia della popolazione indagata. La prevalenza riportata nei diversi studi clinici ed epidemiologici è compresa fra il 17,2% ed il 22,0% per la AP ed il 4,1% ed il 50% per SA (Tabella IV). Tali differenze, inoltre,

possono essere ascrivibili ai diversi criteri utilizzati per classificare e diagnosticare le SpA. In Italia, la prevalenza delle SpA è stimata nell'ordine dell'1% (13). Almodovar et al. in un ampio studio cross-sectional, condotto su 462 pazienti con SA, del registro REGISPOSER, ha documentato una

Figura 1

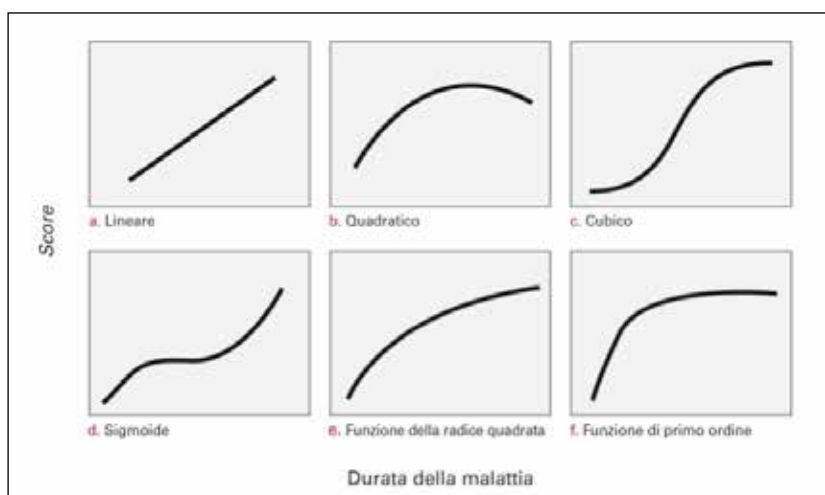


Figura 2

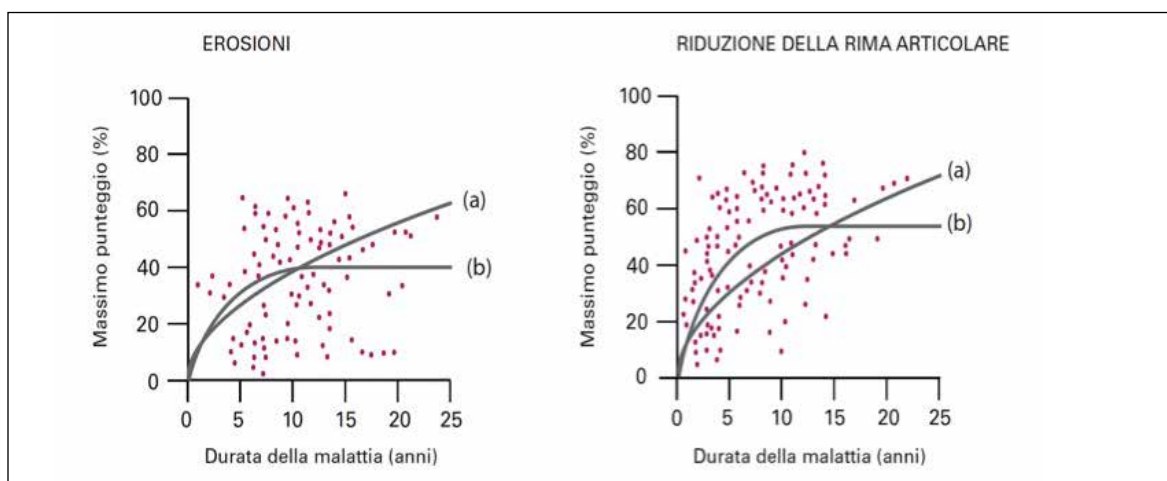


Figura 3

prevalenza di FM del 4,1% (10,8% nelle donne) (14). Nella nostra esperienza, in una coorte di 402 pazienti affetti da SpA ad interessamento assiale (axial-SpA), abbiamo osservato una prevalenza di FM del 14,9%; fra le donne la percentuale di FM è pari al 34,2% (95% CI 31,9-36,4) e negli uomini al 6,1% (95% CI 5,0-7,6) ($p < 0,0001$) (15). Nei pazienti con AP, la FM è risultata più frequente (17,2% vs 12,7%; $p < 0,05$). Più recentemente abbiamo confermato nell'AP una prevalenza di FM pari al 18,7% (dati submitted. *J Rheumatol* 2016). Analogamente a quanto osservato nell'AR, gli strumenti comunemente impiegati per la valutazione dell'impegno assiale o di quello periferico, come il BASDAI o l'HAQ, possono essere significativamente influenzati e compromessi sul piano clinimetrico dalla componente algo-disfunzionale della FM (15-18).

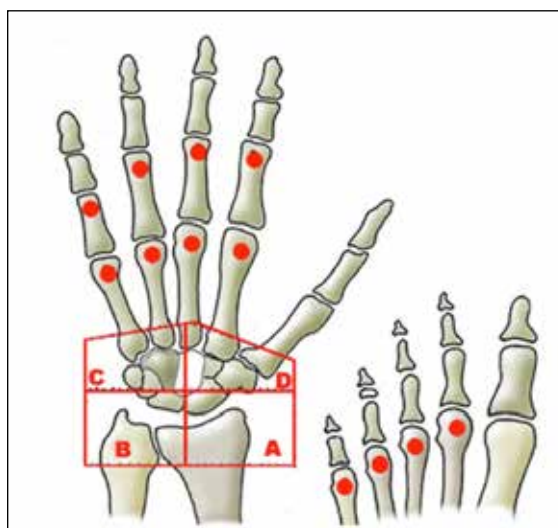


Figura 4



Figura 5

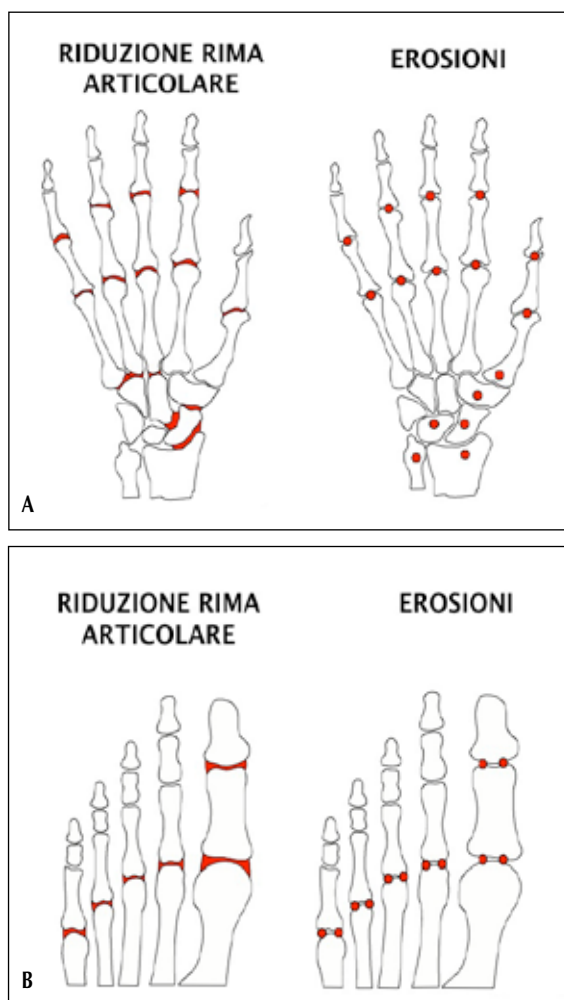


Figura 6

Uno studio policentrico italiano su pazienti con AP e con FM ha documentato la scarsa risposta al trattamento farmacologico dei soggetti fibromialgici che mostravano un maggior numero di tender points e sintomi somatici (19).

La presenza di ≥ 6 sintomi somatici e di ≥ 8 tender points all'analisi multivariata è risultata predittiva di FM (19).

FM E ARTRITE REUMATOIDE (AR)

La FM è risultata associata all'AR con frequenza compresa tra il 6,6% e il 17,1% (Tabella V). I pazienti affetti da AR associata con FM differiscono per numerosi aspetti da quelli con sola AR. Attività di malattia, intensità del dolore, compromissione funzionale, stile di coping, ansia e depressione sono solo alcune delle principali caratteristiche differenziali.

Wolfe and Michaud, hanno sottolineato la maggiore severità clinica dell'AR associata a FM in termini sia di compromissione della funzione fisica che della qualità della vita (20). Analogamente, Coury et al. (21), Lebb et al. (22) hanno documentato il maggiore impatto della malattia, in termini di richiesta di prestazioni sanitarie nel paziente con artrite associata alla FM. Recenti osservazioni personali hanno evidenziato una maggiore compromissione funzionale in corso di AR ed un comparabile impatto algico (23). Occorre, tuttavia, sottolineare che la validità di costrutto degli strumenti composti di valutazione dell'attività di malattia, quali il DAS28, nella FM, siano



Figura 7

marcatamente influenzati dalla componente algodisfunzionale (24). Lebb et al. (22) hanno, a tal proposito, osservato come il DAS28 sia del tutto sovrapponibile nelle due affezioni.

BIBLIOGRAFIA

1. McBeth J, Mulvey MR. Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 24; 8: 108-16.
2. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol*. 1993; 20: 368-70.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 600-10.
4. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa I, et al. RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER); Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER). Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (2 Suppl. 96): S40-7.
5. Doria A, Rinaldi S, Salaffi F, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 1580-6.
6. Rinaldi S, Doria A, Salaffi F, et al. Health related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 1574-9.
7. Sarzi-Puttini P, Di Franco M, Atzeni F, et al. Antipolymer antibodies are correlated with pain and fatigue severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Autoimmunity*. 2008; 41: 74-9.
8. Staud R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8: 430-5.
9. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjögren's Syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheum*. 1990; 8: 283-8.
10. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric Dysfunction in Primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 344-50.
11. Drosos AA. Sjögren's syndrome patients: hostility features and psychiatric symptomatology. Second International Symposium on Sjögren's syndrome, Austin, Texas, 1988.
12. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 875-8.
13. 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: 819-28.

14. Almodóvar R, Carmona L, Zarco P, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28 (6 Suppl. 63): S33-9.
15. Salaffi F, De Angelis R, Carotti M, Gutierrez M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol Int*. 2014; 34: 1103-10.
16. Heikkilä S, Ronni S, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Functional impairment in spondyloarthropathy and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002; 29: 1415-9.
17. Brikman S, Furer V, Wollman J, et al. The Effect of the Presence of Fibromyalgia on Common Clinical Disease Activity Indices in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2016 Jun 1. pii: jrheum.151491. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27252430.
18. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009, 18; 7: 25.
19. Marchesoni A, Atzeni F, Spadaro A, et al. Identification of the clinical features distinguishing psoriaticarthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 201X; 39: 849-55.
20. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004; 31: 695-700.
21. Coury F, Rossat A, Tebib A, et al. Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia: A frequent Unrelated Association Complicating Disease Management. *J Rheumatol*. 2009; 36: 58-62.
22. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology Oxford*. 2004; 43: 1504-7.
23. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Ciapetti A, Atzeni F. Assessment instruments for patients with fibromyalgia: properties, applications and interpretation. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (Suppl. 56): S92-105.
24. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Disease Activity Score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1987-91.

CAMERA IPERBARICA: IPOTESI DI EFFICACIA NEL DOLORE CRONICO

L. BAZZICHI, C. GIACOMELLI, A. ROSSI, M. MOSCA

U.O. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

L'Ossigenoterapia Iperbarica (OTI) è una terapia etica, riconosciuta dalla medicina convenzionale, basata sulla respirazione di ossigeno puro al 100% o miscela gassose iperossigenate all'interno di una camera iperbarica, cioè con una pressione più elevata di quella che si trova al livello del mare.

L'OTI è stata inizialmente sviluppata per il trattamento delle sindromi da decompressione, un rischio associato alle immersioni in acque profonde. Questa fornisce al paziente ossigeno ad elevata pressione, andando ad aumentare la pressione parziale di Ossigeno all'interno degli alveoli. Questo si traduce con un potenziale aumento della quantità di ossigeno disciolto e trasportato nel sangue, andando a eliminare gas tossici come l'azoto o il monossido di carbonio (nel caso di malattia da decompressione) o andando ad aumentare l'ossigenazione di un tessuto ischemico. Alcuni studi hanno evidenziato come questo aumento di ossigenazione porti ad un conseguente aumento di vascolarizzazione, con neovascolarizzazione, ripristino dei tessuti e miglioramento della funzione leucocitaria (1).

Per queste ragioni la OTI viene largamente utilizzata anche in casi di ustioni estese, osteonecrosi, lesioni non cicatrizzanti ed infezioni batteriche.

Studi recenti effettuati su modelli animali e sull'uomo indicano inoltre che OTI induce un effetto antalgico, che risulterebbe utile in varie condizioni di dolore cronico, sia esso infiammatorio, che neuropatico, anche se il meccanismo di azione non è ancora stato ben chiarito.

Diversi studi hanno esaminato l'efficacia di OTI nel trattamento e nella prevenzione dell'emicrania. In una interessante review pubblicata nel 2008 da Bennett (2), emerge come tutti gli studi pubblicati siano caratterizzati da bassa qualità metodologica a causa del campione sottodimensionato (da 8 a 40 pazienti per studio). Dall'analisi dei dati tuttavia emerge come l'OTI sia in grado di alle-

viare un attacco di emicrania acuta, ma non nella prevenzione delle recidive.

Un altro utilizzo di OTI è stato nella Fibromiagia (FM). Tra i meccanismi patogenetici è stato proposto che l'ipossia locale possa causare alterazioni degenerative a livello muscolare, che portano ad una condizione di dolore cronico (3, 4). In uno studio pubblicato nel 2004, emerge come in pazienti con FM, in seguito a terapia iperbarica vi sia una diminuzione dei punteggi del dolore e del numero di Tender Points.

In questo studio 26 pazienti hanno ricevuto 15 sessioni da 90 minuti ciascuna di OTI, mentre 24 pazienti respiravano aria a 1 atmosfera (trattamento sham). Già dopo la prima sessione si assisteva ad una diminuzione significativa dei punteggi delle scale del dolore e del numero di Tender Points nel gruppo di pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo (5).

OTI è stata anche utilizzata nella sindrome dolorosa regionale complessa (6). In uno studio effettuato su pazienti con lesione post-traumatica di polso, si osserva che nel gruppo di pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo, si assisteva ad una riduzione dei punteggi VAS dolore alla fine del trattamento (15 sedute da 90 minuti) fino a 45 giorni dopo la fine dello studio. Accanto alla riduzione del dolore, emergeva anche una maggior particolarità nel gruppo di pazienti trattati, con aumento significativo dell'estensione di polso e minor edema. Limite di questo studio è la ridotta numerosità campionaria.

Concludendo, la terapia con OTI sembra essere sicuro ed efficace in pazienti affetti da dolore cronico, tuttavia, dati i limiti degli studi proposti e gli alti costi di gestione della camera iperbarica, sono necessari ulteriori studi per approfondire i meccanismi d'azione di questa terapia e le reali implicazioni nella gestione dei pazienti con dolore cronico.

BIBLIOGRAFIA

1. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127 (Suppl. 1): 131S-141S.
2. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiaik J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD005219.
3. Fassbender HG, Wegner K. Morphology and pathogenesis of soft-tissue rheumatism. *Z Rheumaforsch.* 1973; 32: 355-74.
4. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1986; 15: 165-73.
5. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res.* 2004; 32: 263-7.
6. Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, Keskin I, Ay H, Dursun H. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *J Int Med Res.* 2004; 32: 258-62.

L'UTILIZZO DI OPIOIDI E CANNABINOIDI NEL DOLORE CRONICO: DUBBI E CERTEZZE

P. SARZI-PUTTINI

Direttore UOC Reumatologia, Università degli Studi di Milano, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

INTRODUZIONE

In Italia l'uso degli antidolorifici oppiacei è in crescita, dopo decenni in cui il consumo nel nostro Paese era molto inferiore alla media delle altre nazioni. Il dato proviene dal rapporto Osmed 2014 (Osservatorio sull'impiego dei medicinali) in cui l'Aifa (Agenzia italiana del farmaco), ogni anno, raccoglie le statistiche sul consumo dei farmaci (1). Nello specifico della categoria dei farmaci antidolorifici ad azione centrale si registrano rilevanti incrementi del consumo rispetto al 2013, sia degli alcaloidi naturali dell'oppio (morfina, idromorfone, oxicodone e codeina in associazione), sia degli altri oppiacei (tramadolo e tapentadolo) (1).

L'Italia rimane comunque tra gli ultimi paesi in Europa per valore complessivo di oppioidi, mentre è il primo Paese invece per utilizzo di Fans, i farmaci antinfiammatori non steroidei.

La scala OMS (2, 3) prevedeva in particolare uno schema di trattamento sequenziale e progressivo secondo cui i farmaci venivano suddivisi in base alla potenza antalgica in tre gradini: per il dolore di lieve intensità sono indicati i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o paracetamolo (I gradino) eventualmente associati a farmaci adiuvanti (quali ad esempio corticosteroidi o antidepressivi triciclici); il dolore di intensità da lieve a moderata può essere trattato con oppioidi deboli (farmaci del II gradino, rappresentati in Italia da tramadolo e codeina) associati a farmaci adiuvanti; mentre per il dolore di intensità da moderata a severa sono raccomandati gli oppioidi forti (farmaci del III gradino, quali morfina, oxicodone, idromorfone, fentanil e buprenorfina) associati a farmaci adiuvanti. Per quasi trent'anni la scala OMS ha costituito il punto di riferimento nella gestione del dolore non soltanto oncologico, ma anche benigno, nonostante lo stratificarsi nel tempo di numerose evidenze che gettavano un'ombra sulla sua validità e i vari tentativi da parte della

comunità scientifica di modificare il suo approccio sequenziale (3)

In effetti l'individuazione del farmaco, più che all'intensità, deve adattarsi al tipo di meccanismo che sostiene il dolore e alle caratteristiche anamnestiche del paziente stesso, nel tentativo di mantenere la massima adesione terapeutica, associando efficacia e tollerabilità (4-8).

La correttezza nell'utilizzo di un'appropriata terapia antalgica deve pertanto essere correlata alla diagnosi differenziale, alla tipologia del paziente da trattare, alla probabile durata del trattamento e al rischio/beneficio connesso con l'utilizzo del farmaco scelto. La terapia analgesica rimane nella maggior parte dei casi di dolore cronico non oncologica una terapia sintomatica e non causale, spesso non risolutiva ma gravata dal rischio di effetti collaterali specifici della categoria di approccio farmacologico che decidiamo di scegliere. Inoltre occorre considerare che, mentre nel trattamento del dolore oncologico si accompagna il paziente spesso all'exitus, il dolore cronico benigno affligge una popolazione più giovane, con prognosi meno severa, nella quale la durata del trattamento antalgico, spesso non risolutivo, deve essere protratto per anni col rischio significativo di eventi avversi spesso peggiori e più complessi del dolore stesso (7-9).

DUBBI E CERTEZZE SUGLI OPIOIDI

Le parole dolore cronico e oppioidi sono troppo spesso citate nello stesso contesto, quasi a testimoniare una correlazione simbolica tra le due, come se gli oppioidi fossero sempre la risposta giusta al dolore cronico e il dolore cronico necessitasse sempre dell'utilizzo di oppioidi (5).

Innanzitutto occorre mettere in chiaro che non sono ci sono benefici sicuri da parte della terapia con oppioidi nel dolore cronico a lungo termine, e che nel dolore acuto i vantaggi sono lievi o mode-

rati. Inoltre, non sono stati provati benefici a lungo termine per condizioni frequenti come il dolore lombare, la cefalea e la fibromialgia (6-9).

Nel prendere in considerazione la terapia oppioide a lungo termine occorre porsi obiettivi realistici basandosi sulla diagnosi e sulla tipologia del dolore, assicurandosi che siano state già tentate ed ottimizzate:

- a) le terapie antidolorifiche non oppioidi: antinfiammatori non steroidei (FANS), triciclici, inibitori duali della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI), o anticonvulsivanti;
- b) terapia fisica (es. fisioterapia, perdita di peso);
- c) terapie comportamentali (es. terapia cognitivo-comportamentale);
- d) interventistica (es. infiltrazioni di corticosteroidi) (6-9).

Occorre discutere con il paziente i rischi (primi fra tutti lo sviluppo di una dipendenza e l'eventualità di un'overdose) e i benefici possibili; In particolare trattare i rischi di uso inappropriato e di effetti avversi, considerando: fattori di rischio (ad esempio anamnesi positiva per utilizzo di sostanze psicoattive legali o illegali, di pregresse overdosi, l'eventuale comorbidità psichiatrica come ansia e depressione, i disturbi respiratori nel sonno, e l'uso di altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale come le benzodiazepine); considerare eventuali ulteriori prescrizioni farmacologiche; definire, insieme al paziente, i criteri per decidere l'interruzione o la continuazione del trattamento con oppioidi; valutare con un appropriato strumento il grado di dolore e di qualità di vita prima e durante il del trattamento (clinicamente nelle visite successive è significativa una eventuale riduzione del 30% o più dal valore iniziale); preferire oppioidi a breve durata d'azione, a bassi dosaggi, limitando la durata della prescrizione in funzione della visita di controllo prenotata (visitare il paziente almeno ogni 2-4 settimane soprattutto nelle fasi iniziali di trattamento) (6-9).

Negli USA le agenzie federali e le società scientifiche raccomandano ai clinici un maggior controllo sulle prescrizioni di farmaci narcotici nel dolore cronico visto l'incremento di abuso di oppioidi, dipendenza e incremento della mortalità da utilizzo di terapia inappropriata e fuori controllo (10-12).

Secondo una stima recente, più di 650.000 prescrizioni di oppioidi sono effettuate ogni giorno negli USA. La situazione prescrittiva europea, in particolare in Italia, appare molto diversa sia in

termini numerici sia in termini di abuso prescrittivo ma occorre sottolineare che utilizzare questi farmaci per tempi lunghi comporta una particolare attenzione, un attento controllo dei dosaggi e dei risultati clinici.

CANNABINOIDI E DOLORE CRONICO

Nell'Agosto 2016, il distretto di Colombia e 25 altri stati della costellazione USA hanno legalizzato la Cannabis per uso medico. L'utilizzo a scopo voluttuario è stato legalizzato in 4 di questi stati ed è possibile che il numero degli stati che liberalizzano l'uso della Cannabis aumenti nei prossimi anni (13).

Ad oggi la cannabis per "uso ricreativo e personale" è illegale in Italia. Il discorso è differente se l'assunzione avviene per ragioni di salute. In questo caso, solo se su indicazione del medico curante, è possibile l'acquisto presso le farmacie accreditate. Nelle farmacie italiane è possibile acquistare cannabis terapeutica contenuta in cartine (utili ad essere infuse nelle bevande o vaporizzate), in tinture alcoliche e in olio.

A oggi, i dati empirici che supportano l'uso della Cannabis come terapia efficace per il dolore non sono molto robusti: una revisione sistematica del 2015 descrive i cannabinoidi come moderatamente efficaci nel dolore neuropatico e nel dolore da cancro (14, 15). Inoltre, l'utilizzo dei cannabinoidi nella pratica clinica è complicato dal numero limitato di studi clinici, che risulta in un'evidenza incerta per il trattamento della maggior parte delle patologie. È difficile correlare le formulazioni standardizzate di cannabinoidi spesso utilizzate nei trials clinici all'attuale utilizzo clinico con un ampio spettro di formulazioni di Cannabis disponibili e di modalità di somministrazione.

Le evidenze scientifiche indicano che parecchie classi di farmaci upregolano il sistema endocannabinoidale (eCB), compresi gli analgesici (paracetamolo, FANS, oppioidi, glucocorticoidi), gli antidepressivi, gli antipsicotici, gli ansiolitici e gli anticonvulsivanti (16).

In 4 studi a breve termine che comprendevano 203 pazienti (58 con artrite reumatoide, 71 con fibromialgi, e 74 con osteoartrosi), i cannabinoidi hanno dimostrato un'efficacia statisticamente significativa sul dolore in 2, sul sonno in 2 e sul miglioramento della qualità di vita in 1 (17-19). Parestesie, problemi cognitivi, nausea erano riportati da quasi la metà dei pazienti; nessun evento

avverso serio è stato comunque descritto in questi lavori. Non esistono al momento studi clinici sulla formulazione di Cannabis in foglie (herbal Cannabis).

La breve durata degli studi clinici, la dimensione campionaria ridotta, l'eterogeneità delle malattie reumatiche e dei prodotti utilizzati, e l'assenza di studi sulla Cannabis in foglie (herbal Cannabis) non permettono di trarre considerazioni realistiche sugli effetti dei cannabinoidi nelle patologie reumatiche. Il controllo del dolore, e l'effetto sul sonno possono costituire potenziali effetti terapeutici ma con una considerevole numero di effetti collaterali anche se nella maggior parte dei casi di lieve entità. Attualmente non vi è ancora evidenza clinica sufficiente per raccomandare il trattamento con cannabinoidi nelle malattie reumatiche. Dati estremamente promettenti ci vengono da dati preliminari sull'utilizzo della Cannabis Flos nel trattamento della sindrome fibromialgica (20).

Molte domande rimangono ancora da chiarire e sia i trials clinici sia gli studi osservazionali a lungo termine potranno rispondere ad alcuni dei quesiti che rimangono ancora da definire; ne citiamo alcuni:

- a) La Cannabis deve essere considerata come l'alcool, suggerendo che un livello soglia sotto il quale è sicura - perfino efficace - e sopra il quale diventa pericolosa? Se è così, quale è questa soglia?
- b) Se la Cannabis è un sostituto accettabile per gli oppioidi, in quali concentrazione e forme dovrebbe essere iniziata e come la si dovrebbe dosare mentre si scala il dosaggio degli oppioidi?
- c) Come i clinici dovrebbero guidare la prescrizione di Cannabis salvaguardando le persone a rischio? Inoltre come viene definito una persona a rischio?
- d) Come possono i clinici determinare se la cannabis sta trattando o causando nausea e vomito?

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La prescrizione di terapia con oppioidi, per il dolore cronico non neoplastico continua a crescere in maniera graduale in Italia; l'esperienza descritta negli USA dove il mercato degli oppioidi è cresciuto in maniera incontrollata ha messo in evidenza la comparsa di eventi avversi oppioido-correlati che hanno raggiunto proporzioni allarmanti. Per assicurarsi che la comunità medica non ripeta questo

errore con la Cannabis, i medici devono bilanciare la necessità di mantenere il controllo prescrittivo confrontandosi con il clima culturale, sociale e legale che circonda l'utilizzo della Cannabis per il trattamento del dolore ma con l'imperativo di guidare la propria pratica secondo una medicina basata sull'evidenza scientifica (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015.
2. WHO Cancer Pain relief 2nd Edition Geneva. World Health Organization 1966
3. Allegrì M. Il dolore cronico: caratteristiche, fisiopatologia e trattamenti. In: Libro bianco sul dolore cronico HPS - Health Publishing & Services Srl 2014.
4. Choi C.Y. Chronic pain and opiate management, *Disease-a-Month*. 2016; 62: 334-345.
5. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65: 1-49.
6. Ballantyne JC. Intensity of chronic pain-the wrong metric? *N Engl J Med*. 2015; 373: 2098-2099
7. Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: a ten year perspective on the complexities and complications of escalating use, abuse and non-medical use of opioids. *Pain Physician*. 2008; 11 (Suppl. 2): S63-S88.
8. Rosenblum A. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008; 16: 405-416.
9. Chou R, Fanciullo G. Opioid treatment guidelines: clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009; 10: 113-130.
10. Warner M, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief* 2009 1-8.
11. Pletcher MJ, Kertesz SG, Kohn MA, Gonzales. Trends in opioid prescribing by race/ethnicity for patients seeking care in US emergency departments. *JAMA*. 2008; 29: 970-8.
12. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18: 1166-75.
13. Hayes MJ, Brown MS. Legalization of medical marijuana and incidence of opioid mortality. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1673-4.
14. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313: 2456-73.
15. Ziemianski D, Capler R, Tekanoff R, Lacasse A, Lucioni F, Ware MA. Cannabis in medicine: a national educational needs assessment among Canadian physicians. *BMC Med Educ*. 2015; 15: 52.

16. McPartland JM, Guy GW, Di Marzo V. Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One*. 2014; 9: e89566.
17. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: CD011694.
18. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 681-8.
19. Ste-Marie PA, Fitzcharles MA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 1202-8.
20. Gerardi MC, Batticciotto A, Talotta R, Ditto MC, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Efficacy of Cannabis Flos in Patients with Fibromyalgia: A Monocentric Observational Study. (abs n. 53) 2016 ACR/ARHP Annual Meeting.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON CANNABIS FLOS 19% IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME FIBROMIALGICA: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

M. GERARDI, A. BATTICCIOTTO, R. TALOTTA, M.C. DITTO, F. ATZENI, P. SARZI-PUTTINI

Unità Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASST Fatebenefratelli L. Sacco Polo Universitario, Milano

Introduzione. La Fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso, disturbi del sonno, astenia e alterazioni dell'umore che incidono pesantemente sulla qualità della vita dei pazienti. A tutto oggi il trattamento di tale sindrome rappresenta una sfida terapeutica per il medico. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che i cannabinoidi sono efficaci per trattare la FM. In Italia è disponibile per il trattamento del dolore cronico un preparato (Cannabis flos 19%) contenente il 19% di Delta-9-tetracannabinolo (THC) e <1% di cannabidiolo (CBD) da assumere come decotto.

Scopo. Valutare l'efficacia della terapia con Cannabis flos 19% (formulazione decotto) sul dolore, astenia, disturbi del sonno, ansia e depressione in pazienti affetti da FM.

Metodi 15 pazienti affetti da FM secondo i criteri ACR 2010 e trattati con Cannabis flos 19%, (30 mg due volte al giorno per il primo mese, 60 mg due volte al giorno per il secondo mese), sono stati valutati al basale e dopo 2 mesi di trattamento mediante i seguenti questionari: Fibromyalgia Impact Questionnaire revised (FIQR), Fibromyalgia Activity Score (FAS), Scala dell'affaticamento (FACIT), The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Zung Self-Rating Anxiety Scale (ZS-RA) e Zung Self-Rating Depression Scale (ZS-RD).

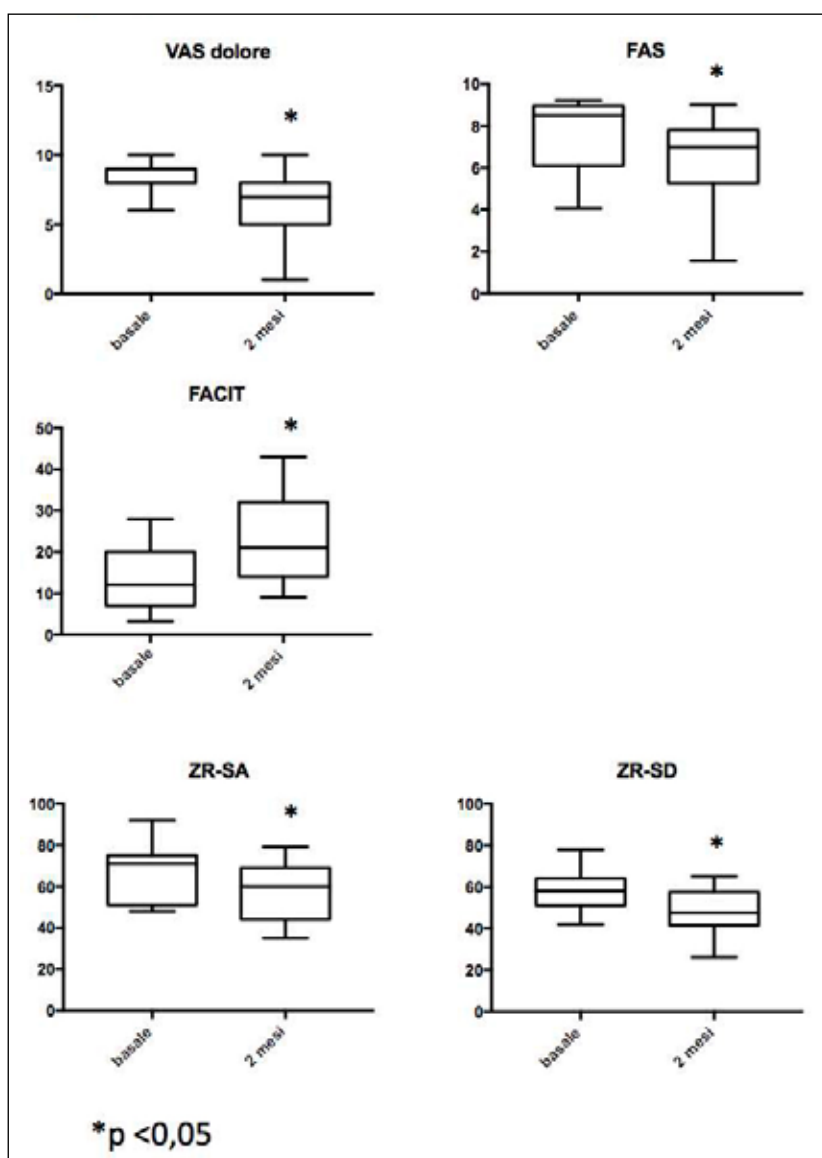
Risultati. Nella tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata. 11/15 pazienti hanno completato il follow up a 2 mesi. Dopo due mesi di trattamento i pazienti che hanno completato il follow up a 2 mesi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei seguenti punteggi: VAS dolore (basale vs 2 mesi, media±DS

8.2±1 vs 6.2±2.4, p=0,0273), FAS (basale vs 2 mesi, media±DS 7.8±1.7 vs 6.2±2.1, p=0,0494), FACIT (basale vs 2 mesi, media±DS 13.5±7.4 vs 22.9±10.5, p=0,0042), ZR-SA (basale vs 2 mesi, media±DS 66.2±14 vs 57.6±13.3, p=0,0172) e ZS-RD (basale vs 2 mesi, media±DS 58±10.3 vs 48.7±11.5, p=0,0491) (Fig. 1). Non è invece stato osservato alcun miglioramento statisticamente significativo dei valori di FIQR (basale vs 2 mesi, media±DS 74.4±17.2 vs 60.3±24.3, p=0,0615) e PSQI (basale vs 2 mesi, media±DS 11±2.8 vs 10.5±3.8, p=0,5435). Due pazienti (13%) hanno interrotto il trattamento spontaneamente per mancanza di efficacia. Sebbene non siano stati osservati effetti collaterali gravi, un paziente ha

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche della popolazione.

	Pazienti FM (n=15)
Età, mediana (IQR)	53 (50-54)
Donne/Uomini	13/2
BMI, mediana (IQR)	26.6 (22-29)
Non fumatori, n (%)	4 (27)
Ex-fumatori, n (%)	3 (20)
Fumatori, n (%)	8 (53)
Durata malattia (mesi), mediana (IQR)	180 (120-240)
Terapia, n (%)	
Pregabalin	2 (13)
Duloxetina	7 (47)
Amitriptilina	1 (7)
Tramadololo	4 (27)
Tapentadololo	2 (13)
Altri SNRIs	2 (13)
Altri oppiacei	3 (20)
Benzodiazepine	4 (27)

Figura 1 - Miglioramento significativo VAS dolore, FAS, FACIT, ZI-SA e ZR-SD.



interrotto il trattamento per sudorazioni, stato confusionale e un altro paziente per deflessione del tono dell'umore.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano che Cannabis flos 19% è efficace sui diversi sintomi della FM, quali dolore, astenia, ansia e depressio-

ne. Ulteriori studi, su più ampie casistiche e con un follow-up a lungo termine, sono necessari per confermare questi dati preliminari.

Keywords: *Fibromialgia, trattamento, cannabinoidi.*

CARATTERISTICHE CLINICHE DI UNA COORTE DI SOGGETTI DI SESSO MASCHILE AFFERENTI AD UN AMBULATORIO DEDICATO ALLA SINDROME FIBROMIALGICA: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA E CONFRONTO CON UNA COORTE DI SOGGETTI DI SESSO FEMMINILE

M. GUZZO¹, M.C. GERARDI², C. IANNUCELLI¹, A.C. DI LOLLO¹, B. LUCCHINO¹, M. DI FRANCO¹, G. VALESINI¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma;

²Unità di Reumatologia, ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario, Milano

La Fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso associato ad astenia, disturbi del sonno e dell'umore. (Wolfe et al., 2010). La prevalenza oscilla tra 1-3% ed è più frequente nel sesso femminile con un rapporto femmine/maschi variabile a seconda dei criteri ACR applicati (1990, 2010, 2010 modificati). (Jones et al., 2015). Scopo di questo studio retrospettivo è analizzare le caratteristiche di una popolazione di sesso maschile con sospetta FM e confrontarle con una coorte di sesso femminile.

Sono stati inclusi nello studio 90 soggetti di sesso maschile afferenti consecutivamente presso l'Ambulatorio dedicato alla diagnosi della Fibromialgia, nel periodo compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2015.

Ottantasei soggetti (95%) si rivolgevano all'ambulatorio per storia di dolore muscoloscheletrico, tra questi il 53% lamentava astenia e il 61% disturbi del sonno.

Il 44% riconosceva un fattore scatenante stressogeno a cui far risalire l'esordio della sintomatologia dolorosa (problemi lavorativi o familiari, lutto, infezioni) ed il 53% dei soggetti riferiva alterazioni del tono dell'umore.

L'esame obiettivo mostrava iperalgesia nell'11%

dei soggetti e la media del numero dei tender points (TP) dolorabili era di 3.8 (range 0-18).

Poiché nell'analisi sono stati inseriti pazienti afferenti all'ambulatorio precedentemente alla pubblicazione dei criteri ACR 2010 e 2010 modificati, la diagnosi è stata posta, utilizzando i criteri classificativi ACR del 1990 (Wolfe et al. Arthritis Rheum 1990), solo in 12 soggetti (13%).

Successivamente sono stati analizzati i dati di 90 soggetti di sesso femminile afferenti consecutivamente, nello stesso periodo, all'ambulatorio.

In questo gruppo il sintomo dolore era riferito nel 97% dei casi, l'astenia nel 61% e i disturbi del sonno nel 71% dei casi.

Tra gli eventi stressogeni riferiti dalla popolazione di sesso femminile (47%) si registravano depressione post partum, incidenti stradali, interventi chirurgici e lutti.

Le alterazioni del tono dell'umore descritte dal 57% dei soggetti erano prevalentemente di tipo depressivo.

All'esame obiettivo si rilevava iperalgesia in 42 soggetti (46%) e la media del numero dei TP dolorabili era di 11 (range 0-18); la diagnosi di FM secondo i criteri classificativi ACR 1990 veniva formulata nel 60% dei soggetti.

Tabella 1 - Dati demografici e anamnesi fisiologica.

	Maschi (90)	Femmine (90)	p value
Età visita media aa (range)	42.2 (8-79)	47 (19-79)	0.005
Età esordio media aa (range)	37.4 (6-76)	39 (12-77)	ns
Fumo	23	22	ns
Alterazioni alvo	31	31	ns
Disturbi diuresi	6	18	0.008

Figura 1 - Diagnosi più frequenti nella popolazione di sesso maschile.

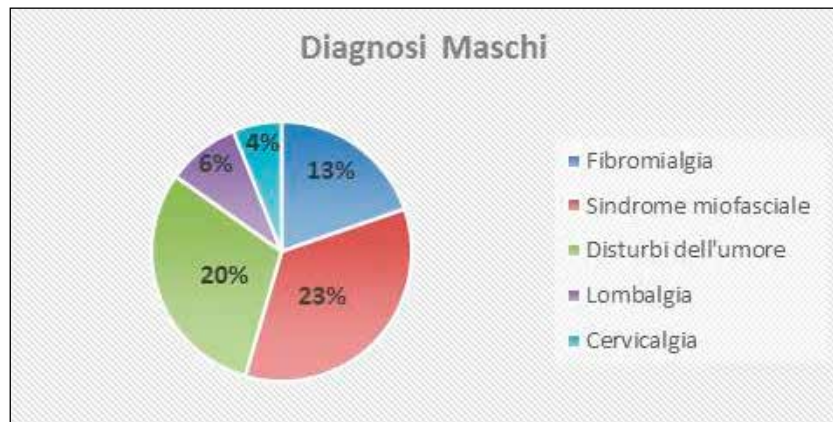
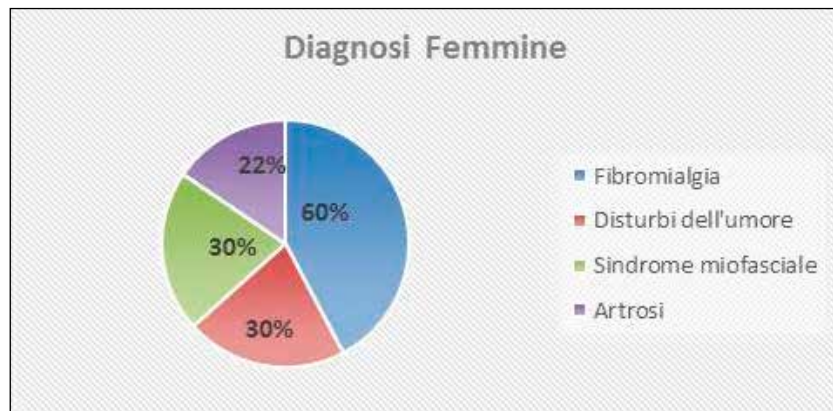


Figura 2 - Diagnosi più frequenti nella popolazione di sesso femminile.



Confrontando le popolazioni di pazienti con FM l'età media al momento della visita risultava superiore in maniera significativa nel sesso femminile ($p=0,01$).

Non vi erano differenze statisticamente significative per quanto riguarda il numero dei TP dolorabili, i fattori stressogeni, l'astenia, i disturbi del sonno e del tono dell'umore. L'unica variabile che risultava più frequente nel sesso femminile era l'iperalgia ($p=0,02$).

In conclusione, l'elevata frequenza di iperalgia nelle donne conferma che la prevalenza di FM è maggiore rispetto agli uomini quando si applicano i criteri ACR 1990 ma probabilmente la prevalenza nel sesso maschile aumenta usando i criteri diagnostici più recenti, che non contemplano la valutazione oggettiva del medico.

Keywords: *Fibromialgia, sesso maschile, prevalenza.*

COMUNICAZIONI ORALI CONNETTIVITI E VASCULITI

Moderatori: L. Cavagna (Pavia), A. Ghirardello (Padova)

ESPERIENZA CON TRATTAMENTO CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTICD20 IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA

S. Barsotti^{1,2}, E. Cioffi¹, A. Tripoli¹, A.G. Tavoni¹, A. D'Ascanio¹, M. Mosca¹, R. Neri¹
¹Pisa, ²Siena

TWO NOVEL ASSOCIATED ERAP1 POLYMORPHISMS IN AN ITALIAN GROUP OF BEHÇET DISEASE PATIENTS

M.C. Padula, S. D'Angelo, M. Gilio, P. Leccese, I. Olivieri, G. Martelli
Potenza

TIPIZZAZIONE CLINICA DELLA SINDROME ANTISINTETASICA: CONFRONTO TRA PAZIENTI ANTI JO-1 POSITIVI E NEGATIVI

V. Codullo¹, M.A. Gonzalez-Gay², R. Neri³, S. Barsotti³, F. Franceschini⁴, I. Cavazzana⁴,
C. Montecucco¹, R. Caporali¹, S. Balduzzi¹, C.F. Selmi⁵, A. Pesci⁶, G. Dei⁶, F. Meloni¹, A. Batticiotto⁵,
G. Emmi⁷, M. Benucci⁷, M. Cimmino⁸, A. Doria⁹, A. Ghirardello⁹, L. Quartuccio¹⁰, G. Paolazzi¹¹,
N. Pipitone¹², F. Salaffi¹³, M. Sebastiani¹⁴, A. Manfredi¹⁴, M. Govoni¹⁵, F. Furini¹⁵, S. Parisi¹⁶,
R. Pellerito¹⁶, F. Iannone¹⁷, M. Giannini¹⁷, E. Bartoloni Bocci¹⁸, F. Conti¹⁹, E. Bravi²⁰,
A. Iuliano¹⁹, P. Tomietto²¹, C.A. Scirè⁵, S. Castaneda²², C. Cosso⁸, A. Selva O'Callaghan²³,
M. Confalonieri²¹, L. Cavagna¹
¹Pavia, ²Santander - ES, ³Pisa, ⁴Brescia, ⁵Milano, ⁶Monza, ⁷Firenze, ⁸Genova, ⁹Padova, ¹⁰Udine,
¹¹Trento, ¹²Reggio Emilia, ¹³Jesi, AN, ¹⁴Modena, ¹⁵Ferrara, ¹⁶Torino, ¹⁷Bari, ¹⁸Perugia, ¹⁹Roma,
²⁰Piacenza, ²¹Trieste, ²²Madrid - ES, ²³Barcellona - ES

ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA (MII) TRATTATI CON IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA

E. Cioffi¹, S. Barsotti^{1,2}, A. Tripoli¹, A. D'Ascanio¹, R. Neri¹, M. Mosca¹
¹Pisa, ²Siena

PROFILO CITOCHINICO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET E POSSIBILE CORRELAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA

O.M. Lucherini¹, G. Lopalco², L. Cantarini¹, A. Vitale¹, D. Rigante³, A. Lopalco⁴, V. Venerito²,
M. Fornaro², R. Bizzoca², N. Lacarpia², M. Galeazzi¹, G. Lapadula², F. Iannone²
¹Siena, ²Bari, ³Roma, ⁴Laxerence - KS

EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET: STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO

G. Lopalco¹, G. Emmi², S. Gentileschi³, C. Rotondo¹, A. Vitale³, E. Silvestri¹, M. Beccati², B. Frediani³,
D. Prisco², G. Lapadula¹, F. Iannone¹, L. Cantarini³
¹Bari, ²Firenze, ³Siena

ESPERIENZA CON TRATTAMENTO CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTICD20 IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA

S. BARSOTTI^{1,2}, E. CIOFFI¹, A. TRIPOLI¹, A. TAVONI³, A. D'ASCANIO¹, M. MOSCA¹, R. NERI¹

¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²Dottorato GenOMeC, Università di Siena, Siena;

³U.O. Immunoallergologia clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Numerosi reports suggeriscono un possibile ruolo della terapia con rituximab (RTX) nel trattamento delle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) refrattarie alla terapia steroidea. Scopo del nostro studio è valutare l'efficacia di RTX in pazienti con MII refrattaria. Sono stati inoltre valutati gli eventi avversi (EA) verificatisi nel corso del periodo di trattamento.

Pazienti e Metodi. Revisione retrospettiva di una coorte monocentrica di pazienti con MII trattati con RTX (1000 mg con una nuova infusione dopo 14 giorni). Ritrattamenti sono stati effettuati in caso di relapse di malattia.

Abbiamo analizzato: attività di malattia attraverso l'uso di scala visiva analogica (VAS), creatinina sierica (CK), indicazioni cliniche al trattamento, terapie pregresse e in atto, posologia e dose totale di steroide, intervallo libero da malattia, numero e timing degli eventuali ritrattamenti.

Risultati. Tra gennaio 2003 e dicembre 2015 sono stati trattati 23 pazienti con MII istologicamente documentata (M/F:8/15; età media 54.5 ± 16 anni; durata media di malattia 43 ± 36 mesi), 13 Polimiositi, 7 Dermatomiositi DM, 3 miosite a corpi inclusi MCI. Durata della media del follow-up 52 ± 38 mesi.

Indicazioni al trattamento sono state: deficit di forza muscolare (tutti i pazienti-6 allettati), disfagia (8), dispnea (3), rash cutaneo in pazienti con DM (4) e artrite (2).

Tutti i pazienti avevano assunto 6 metilprednisolone (6MP) ad alte dosi con dose cumulativa media di 5.4 g (min-max 0.2-19) ed erano stati trattati con almeno un DMARDS (16 methotrexate-MTX, 7

ciclosporina-CYA, 5 ciclofosfamide-CYC, 4 azatioprina-AZA, 5 micofenolato mofetile-MMF); 15 pazienti eseguivano immunoglobuline ev (IgeV).

A 6 mesi dal trattamento, le CPK si sono ridotte in media dell'87% ($272 \text{ UI/ml} \pm 241$ vs 1961 ± 2448) $p=0.04$. La VAS si è ridotta da 7.5 cm (min-max 5-10) a 3.7cm (min-max 1-6) $p=0.035$.

La forza muscolare è migliorata in 13/23 pazienti, stabilizzata in 6; nessuno dei pazienti con IBM ha presentato un miglioramento. La disfagia è migliorata in 4/8 pazienti, l'artrite in tutti i pazienti. Al contrario non ci sono stati miglioramenti delle manifestazioni cutanee.

Un paziente è stato perso al follow-up e 3 sono deceduti per cause correlate alla MII. All'ultima osservazione, tutti i pazienti in FU assumevano 6MP a basse dosi, 15 associati a DMARDS (6 CYA, 4 MTX, 5 MMF) e 4 a IgEV.

Sette pazienti sono stati ritrattati dopo 18 mesi in media (min 6 max 60), mantenendo buoni risultati. In relazione agli EA, 1 paziente ha sviluppato severa polmonite da CMV, 1 cistite, 3 rash eritematoso pochi giorni dopo l'infusione, 1 una reazione anafilattica nel corso della seconda somministrazione.

Conclusioni. In accordo con la letteratura, i nostri risultati hanno confermato che RTX è efficace nel trattamento delle MII. Il trattamento non è libero da EA ma perlopiù sono stati rilevati eventi lievi. La conduzione di studi randomizzati controllati potrebbe consentire di valutare meglio l'efficacia di RTX nelle MII.

Keywords: Miositi, rituximab, efficacia.

TWO NOVEL ASSOCIATED ERAP1 POLYMORPHISMS IN AN ITALIAN GROUP OF BEHÇET DISEASE PATIENTS

M. PADULA¹, S. D'ANGELO², M. GILIO², P. LECCESE², I. OLIVIERI², G. MARTELLI¹

¹Department of Science, University of Basilicata, Potenza;

²Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza

Background and aim. Genome-wide association studies (GWAS) have identified several genes as risk loci for Behçet disease (BD), including the endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) gene which plays a role in influencing the stability and immunological properties of MHC-I peptides (1-4). The present study aimed to assess the mutational state of ERAP1 gene in a group of Italian BD patients in order to evaluate the association of gene SNPs with BD susceptibility.

Patients and Methods. We studied 21 consecutive BD patients (mean age: 45,5 years; range: 26-67 years; sex ratio: 11M/10F). Genomic DNA was isolated from patient whole blood by means of standard procedures. After a step of primer design (NCBI Primer-Blast tool), the collected DNA was screened for ERAP1 whole structure, by using in vitro PCR and direct sequencing. About computational analysis, bioinformatics software (BlastN and Mutation Surveyor) were applied for DNA variant analysis compared to the NCBI Reference Sequence (NG_027839.1). PolyPhen-2 tool was employed for predicting SNP functional effects.

RESULTS. A novel variation was found within ERAP1 exon 2 (NG_027839.1: g.15377G>C) and it was responsible for arginine to proline aminoacid change (NP_0575262.3:p.Arg-53Pro).

The polymorphism was found in 3/20 patients (14%) and was predicted to be have a role in the pathogenesis (maximum pathogenicity PolyPhen-2 score). It was found to be associated with another de novo gene variant, such the substitution g.15385G>C leading to the G>L aminoacid change (p.Glu56Leu). No pathogenic effect was attributed to the second variation.

Conclusions. Here we reported two novel variations in a cohort of BD Italian patients; a predicted pathogenicity was found for p.Arg53Pro polymorphism. Our preliminary data were consistent with an association between ERAP1 and BD. However, future genetic and functional studies, including a larger number of patients, are required to confirm our preliminary finding.

Keywords: Behçet disease, SNPs, genetics.

TIPIZZAZIONE CLINICA DELLA SINDROME ANTISINTETASICA: CONFRONTO TRA PAZIENTI ANTI JO-1 POSITIVI E NEGATIVI

V. CODULLO¹, M.A. GONZALEZ-GAY², R. NERI³, S. BARSOTTI³, F. FRANCESCHINI⁴, I. CAVAZZANA⁴, C. MONTECUCCO¹, R. CAPORALI¹, S. BALDUZZI¹, C. SELMI⁵, A. PESCI⁶, G. DEI⁶, F. MELONI⁷, A. BATTICCIOTTO⁸, G. EMMI⁹, M. BENUCCI¹⁰, M. CIMMINO¹¹, A. DORIA¹², A. GHIRARDELLO¹², L. QUARTUCCIO¹³, G. PAOLAZZI¹⁴, N. PIPITONE¹⁵, F. SALAFFI¹⁶, M. SEBASTIANI¹⁷, A. MANFREDI¹⁷, M. GOVONI¹⁸, F. FURINI¹⁸, S. PARISI¹⁹, R. PELLERITO²⁰, F. IANNONE²¹, M. GIANNINI²¹, E. BARTOLONI BOCCI²², F. CONTI²³, E. BRAVI²⁴, A. IULIANO²⁵, P. TOMIETTO²⁶, C. SCIRÈ²⁷, S. CASTANEDA²⁸, C. COSSO¹¹, A. SELVA O'CALLAGHAN²⁹, M. CONFALONIERI³⁰, L. CAVAGNA¹

¹Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ²Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander - ES; ³Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Pisa,

⁴Reumatologia, Università e AO Spedali Civili, Brescia; ⁵Reumatologia, Ospedale Humanitas, Milano;

⁶Pneumologia, Ospedale Universitario S. Gerardo, Monza; ⁷Pneumologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ⁸Reumatologia, Ospedale Universitario Sacco, Milano; ⁹Immunologia, AOU Careggi, Firenze;

¹⁰Reumatologia, Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; ¹¹Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Genova; ¹²Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Padova; ¹³Reumatologia, DSMB, Ospedale

Santa Maria della Misericordia, Udine; ¹⁴Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; ¹⁵Reumatologia, IRCCS Ospedale Santa Maria, Reggio Emilia; ¹⁶Reumatologia, Università delle Marche, Ospedale, C. Urbani, Jesi (AN);

¹⁷Reumatologia, Azienda Policlinico e Università, Modena; ¹⁸Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara; ¹⁹Reumatologia, Città Della Salute e della Scienza, Torino; ²⁰Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino;

²¹Reumatologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Bari; ²²Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Perugia;

²³Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università la Sapienza, Roma;

²⁴Reumatologia, Ospedale G. da Saliceto, Piacenza; ²⁵Reumatologia, Ospedale S. Camillo, Roma;

²⁶Reumatologia, Ospedale Cattinara, Trieste; ²⁷Unità di Epidemiologia Società Italiana di Reumatologia, Milano;

²⁸Reumatologia, Ospedale Universitario La Princesa, Madrid - ES; ²⁹Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Generale Vall d'Hebron, Barcelona - ES; ³⁰Pneumologia, Ospedale Cattinara, Trieste

Scopo del lavoro. Valutare se il pattern di presentazione e evoluzione clinica della sindrome antisintetasi (SAS) sia influenzato dal profilo autoanticorpale del paziente (anti Jo-1 versus non anti Jo-1).

Materiali e Metodi. Criteri di inclusione:

- 1) doppia positività per gli anticorpi antisintetasi;
- 2) presenza di almeno una manifestazione tra artrite, miosite e interstiziopatia polmonare (ILD).

Tabella 1 - Differenze tra i pazienti anti Jo-1 e non anti Jo-1 positivi. Significatività statistica: $p < 0.05$. Legenda, IQR: range interquartile.

	Anti Jo-1 (428 pazienti)	Non anti Jo-1 (152 pazienti)	Valore p
Età mediana a esordio, anni (IQR)	52 (43-61)	53 (43-63.5)	0.361
Ritardo diagnostico mediano, mesi (IQR)	5 (2-15.5)	10 (4-27.5)	0.106
Follow-up mediano, mesi (IQR)	71 (30.5-132)	51.5 (20-97)	0.002
Pazienti anti Ro + (pazienti con risultato del test disponibile; % positivi)	208 (427/49)	76 (141/54)	0.286
Pazienti con forma completa all'esordio (%)	66 (15.5)	13 (8.5)	0.034
Follow-up mediano in mesi (IQR)	6 (27-136)	57 (27-128)	0.929
Pazienti con forma incompleta all'esordio	362 (84)	139 (91.5)	0.034
Follow-up mediano, mesi (IQR)	71.5 (31-130)	50 (20-97)	0.001
Pazienti con sviluppo successivo di nuove manifestazioni (% forma incompleta)	234 (64.5)	51(36.5)	0.001
Tempo mediano di progressione, mesi	12 (6-36)	12 (5-24)	0.002

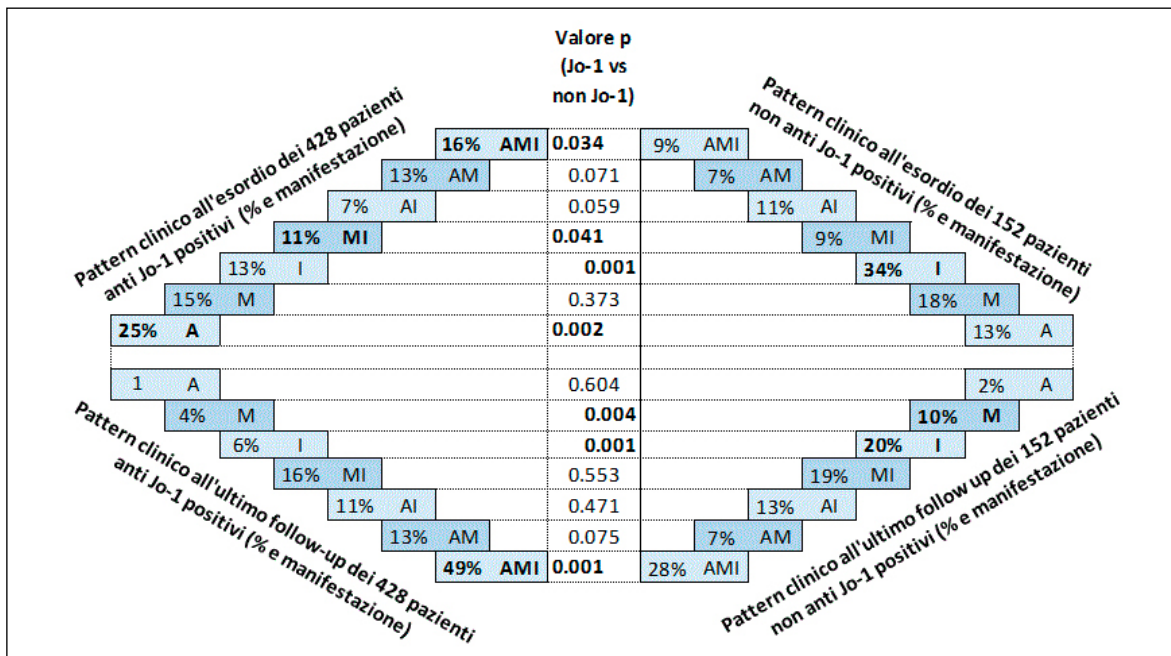


Tabella 2 - Evoluzione del pattern clinico dei pazienti anti Jo-1 e non anti Jo-1 positivi. Significatività statistica: p<0.05.

Legenda, A = artrite, M = miosite, I = intertiopatia polmonare

Definizioni:

- a) esordio: prima evidenza di interessamento articolare, muscolare o polmonare;
- b) esordio concomitante: meno di 3 mesi tra la comparsa di 2 interessamenti d'organo successivi;
- 3) definizione del pattern di malattia: forma completa, artrite, miosite e ILD; forma incompleta, mancanza di almeno una delle manifestazioni della triade;
- 4) tipo di studio: retrospettivo.
- 5) analisi statistica: test Chi quadro, t-test o Mann-Whitney test (in relazione al tipo di variabile e di distribuzione). Stata software (2009, 11; StataCorp, TX, USA).

Risultati. Valutati 580 pazienti (431 F, 149 M). Mediane e range interquartili: esordio: 53 anni (43-62), ritardo diagnostico: 6 mesi (2-20.5), follow-up 63.5 mesi (27-122). Pazienti anti Jo-1 positivi: 428;

pazienti con altri Ab antisintetasi: 152 (63 anti-12, 59 PL-7, 18 EJ, 8 OJ, 1 EJ e OJ, 2 PL-7 e PL-12, 1 PL-12 e EJ). Nelle tabelle 1 e 2 sono riassunte e confrontate le principali caratteristiche dei pazienti Jo-1 e non Jo-1 inclusi nello studio.

Conclusioni. Il pattern di presentazione e di evoluzione della SAS appare influenzato dalla sottostante positività autoanticorpale. Se la forma completa, l'artrite isolata e l'associazione tra miosite e ILD sono più comuni all'esordio nei pazienti anti Jo-1 positivi, l'ILD isolata è più comune nei pazienti non anti Jo-1 positivi. La progressione delle manifestazioni appare più evidente nella SAS anti Jo-1 positiva, anche se questa osservazione potrebbe essere influenzata dalla minor lunghezza del follow-up nei pazienti non anti Jo-1 positivi.

Keywords: *Sindrome antisintetetica, anticorpi antisintetasi.*

ANALISI DI UNA CORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA (MII) TRATTATI CON IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA

E. CIOFFI¹, S. BARSOTTI^{1,2}, A. TRIPOLI¹, A. D'ASCANIO¹, R. NERI¹, M. MOSCA¹

¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, ²Dottorato GenOMeC, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. I dati sull'uso delle immunoglobuline endovena (IgEV) nella terapia delle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono numerosi, ma i risultati derivano soprattutto da coorti piccole e disomogenee. Scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia del trattamento con IgEV in una coorte monocentrica di pazienti con MII.

Pazienti e Metodi. Studio retrospettivo di pazienti afferenti trattati con IgEV tra 2014 e 2015 (2 gr/kg/mese in 5 o 2 giorni). Al basale, a 6 mesi e all'ultima osservazione abbiamo valutato: esami ematochimici (CPK, LDH, GPT, GOT, aldolasi, proteine totali e percentuale di immunoglobuline), forza muscolare (manual muscle test 8-MMT8), sintomi clinici (disfagia, dispnea, mialgie, deficit di forza). Inoltre, abbiamo valutato: indicazioni alla terapia e impegno d'organo, terapie pregresse e concomitanti, numero delle infusioni e eventi avversi (EA).

Risultati. Sono stati inclusi 20 pazienti (5M e 15F), 10 con polimiosite, 9 con dermatomiosite, 1 con miosite a corpi inclusi. Durata di malattia media di 31.9 mesi (min 0-max 164). 14 pazienti avevano anticorpi antinucleo positivi, 14 antiENA (3 SSA, 2 antiSSA/antiSSB, 2 anti-Jo1, 1 anti-Mi2, 1 anti-PM-Scl/antiSSA, 1 anti-Ku, 1 anti-RNP), 3 pazienti specificità anticorpali non identificabili presso il nostro laboratorio. L'interessamento muscolare era presente in 17/20 pazienti, esofageo in 9, cutaneo in 7, polmonare in 3. Prima della terapia con IgEV, i pazienti erano stati trattati con steroidi ad alte dosi, in 17 casi associati ad almeno un immunosoppressore (IS): 11 methotrexate, 4 micofenolato mofetile, 3 azatioprina, 3 ciclospori-

na, 3 ciclofosfamide, 2 infliximab, 1 tocilizumab. Cinque pazienti avevano controindicazioni agli IS: 4 infezioni ricorrenti, 1 neoplasia.

Sono stati eseguiti mediamente 42 cicli infusionali (min 3- max 165). 4/20 pazienti hanno manifestato EA entro 48 ore dall'infusione (2 ischemie transitorie cerebrali, 1 cefalea e 1 dolore toracico non ischemico). In tutti questi casi la terapia è stata ripresa senza successive complicazioni. Rispetto ai valori basali, dopo 6 mesi di terapia non sono state osservate differenze significative negli esami ematochimici; diversamente è stato osservato un significativo miglioramento della forza muscolare-MMT8 ($p < 0.003$). Dopo 12 mesi di trattamento i valori di CPK e LDH sono risultati significativamente ridotti ($p = 0.05$ e $p = 0.006$) la forza muscolare è rimasta stabile.

All'ultima osservazione 9/17 pazienti hanno riferito miglioramento del quadro muscolare, 5/9 pazienti della disfagia, 6/7 dell'interessamento cutaneo, il quadro polmonare è rimasto stabile.

Nel corso del follow-up tre pazienti sono deceduti rispettivamente per morte cardiaca improvvisa, insufficienza respiratoria e sepsi.

Conclusioni. Nonostante l'alto costo, i nostri dati confermano il possibile ruolo delle IgEV nel trattamento di MII refrattarie, soprattutto nei pazienti con controindicazione agli IS. Il miglioramento del quadro clinico e di laboratorio avviene principalmente nel primo anno di terapia. Resta da identificare il subset di pazienti in cui essa è più appropriata e l'esatta collocazione tra le varie opzioni terapeutiche.

Keywords: Miositi, immunoglobuline, terapia.

PROFILO CITOCHINICO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET E POSSIBILE CORRELAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA

O.M. LUCHERINI¹, G. LOPALCO², L. CANTARINI¹, A. VITALE¹, D. RIGANTE³, A. LOPALCO⁴, V. VENERITO², M. FORNARO², R. BIZZOCA², N. LACARPIA², M. GALEAZZI¹, G. LAPADULA², F. IANNONE²

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Siena;

²Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, Bari; ³Institute of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; ⁴Department of Pharmaceutical Chemistry, The University of Kansas, Lawrence - KS

Scopo del lavoro. La sindrome di Behçet (SB) è una vasculite multi-sistemica caratterizzata dalla presenza di ulcere oro-genitali recidivanti, uveite, e dal possibile coinvolgimento dell'apparato vascolare, gastrointestinale, del sistema nervoso centrale e muscolo-scheletrico. Sebbene la eziologia

patogenesi della malattia non sia ancora ben definita, elevati livelli di specifiche citochine coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria innata e adattativa, hanno mostrato svolgere un ruolo centrale nell'insorgenza della patologia, suggerendo il loro utilizzo come potenziali biomarcatori

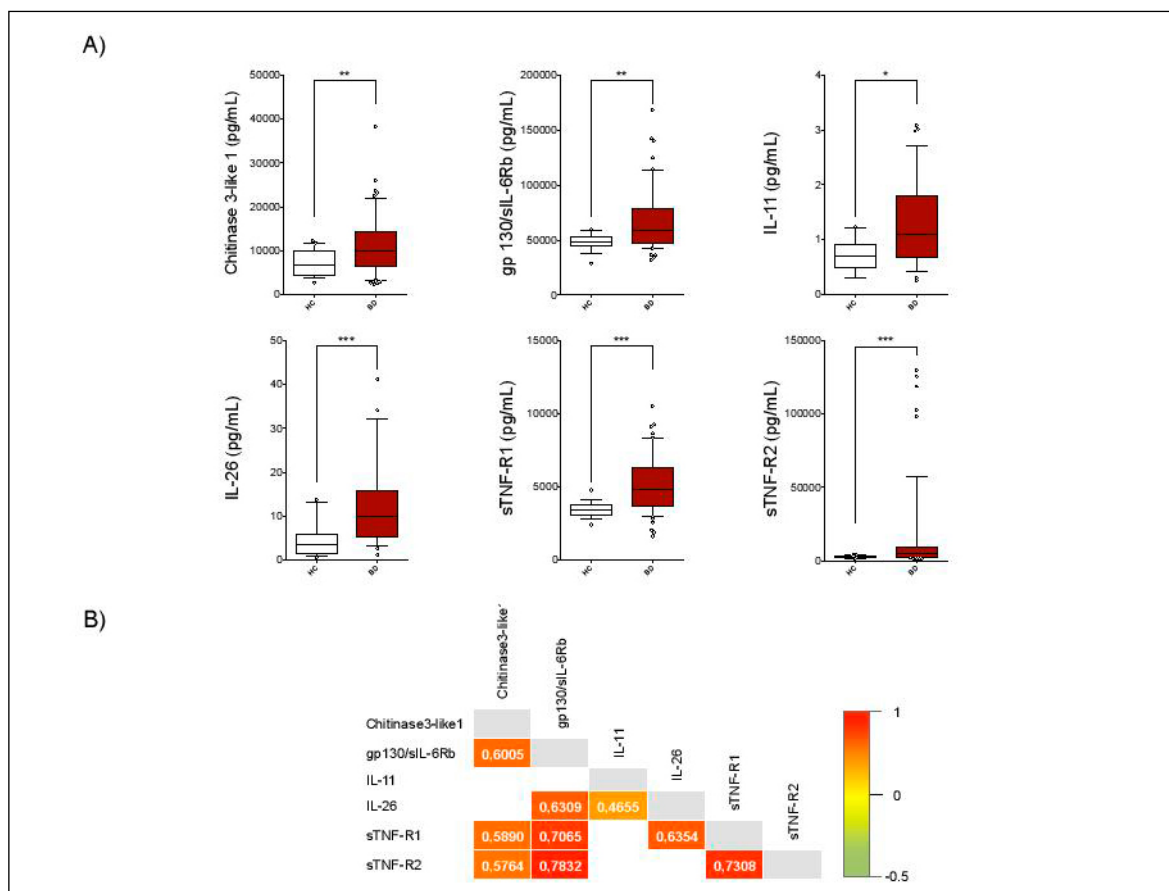


Figura 1A e 1B - Boxplot delle citochine up-regolate in pazienti affetti da sindrome di Behçet (SB, n=54) rispetto ai controlli sani (HC, n=19) (A). Il Mann-Whitney U-test e lo Student's t-test sono stati eseguiti per verificare la significatività statistica tra due gruppi (**p<0.001, **p<0.01, *p<0.05). B) Matrice di correlazione Rho di Spearman delle citochine significativamente up-regolate nei pazienti BD rispetto ai controlli sani.

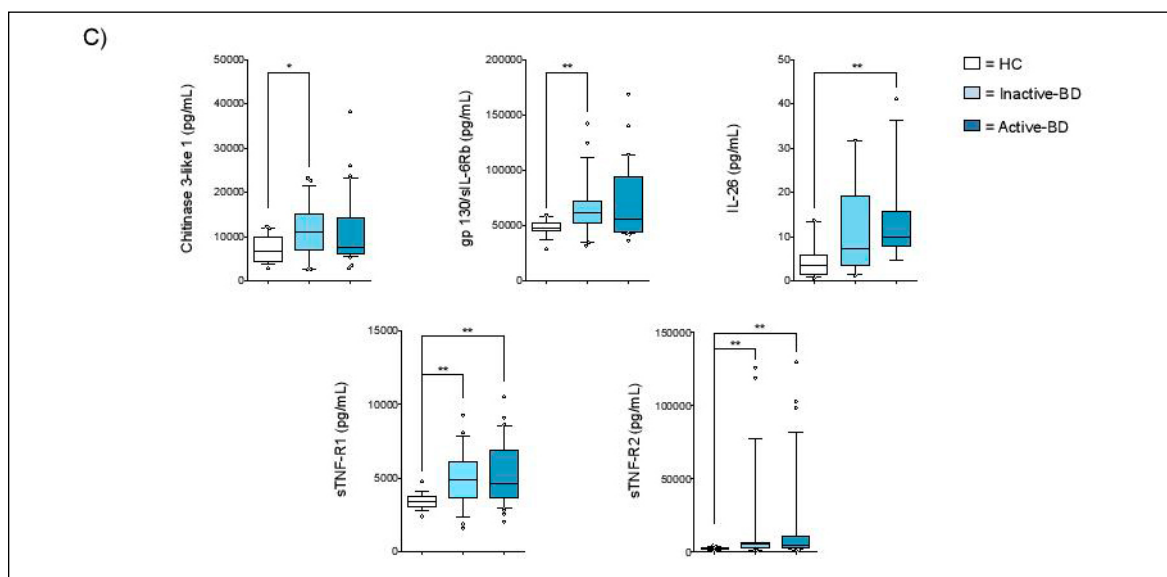


Figura 1C - Boxplot dei livelli sierici di citochine up-regolate nei pazienti BD con fase inattiva (inactive-, n=23) e attiva (active-BD, n=31) di malattia confrontati con HC (n=19). L'Analisi della varianza (ANOVA) è stata effettuata per verificare la significatività statistica tra i gruppi (** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$).

diagnostici o di attività di malattia. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli sierici di venticinque citochine nei pazienti affetti da SB, confrontandoli con quelli di 19 soggetti sani e correlandoli all'attività di malattia.

Materiali e Metodi. 54 campioni di siero, ottenuti da 46 pazienti con SB, sono stati utilizzati per analizzare i livelli sierici di un set di citochine tra cui APRIL/TNFSF13, BAFF/TNFSF13B, sCD30/TNFRSF8, sCD163, Chitinase3-like1, gp130/sIL-6Rb, IFN β , sIL-6Ra, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-26, IL-27 (p28), IL-28A/IFN-lambda2, IL-29/IFN-lambda1, IL-32, IL-34, IL-35, LIGHT/TNFSF-14, Pentraxin-3, sTNF-R1, sTNF-R2, TSLP and TWEAK/TNFSF-12 mediante multiplex immunoassays.

Risultati. Rispetto ai controlli sani i pazienti con SB mostravano aumentati livelli sierici di Chitinase3-like1, gp130/sIL-6Rb, IL-11, IL-26, sTNF-R1 e sTNF-R2. Analisi di correlazione dei parametri mediante il coefficiente di correlazione rho di Spearman ha permesso di identificare una moderata

correlazione positiva fra le citochine sTNF-R1, sTNF-R2 e gp130/sIL-6Rb (Spearman rho 0.706 e 0.783 rispettivamente) e tra sTNF-R1 e sTNF-R2 (Spearman rho 0.7308). I pazienti con malattia sia in fase attiva sia in fase inattiva, hanno mostrato aumentati livelli di sTNF-R1 ($p < 0,01$) e sTNF-R2 ($p < 0,01$) rispetto ai controlli sani. Inoltre, rispetto a controlli sani, i livelli sierici di Chitinase3-like1 ($p < 0,05$) e gp130/sIL-6Rb ($p < 0,01$) erano significativamente più elevati nei pazienti con malattia inattiva, mentre l'IL-26 ($p < 0,01$) risultava up-regolata nei pazienti con malattia attiva.

Conclusioni. Tali risultati supportano il ruolo decisivo dell'attivazione cellulare mediata da IL-6 e TNFalfa, osservata, in particolare in pazienti con malattia inattiva. L'aumentato livello sierico di IL-26, inoltre, conferma il potenziale coinvolgimento della risposta legata alle cellule Th17, tipico di questa patologia.

Keywords: Behçet, citochine, malattie autoinfiammatorie.

EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET: STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO

G. LOPALCO¹, G. EMMI², S. GENTILESCHI³, C. ROTONDO¹, A. VITALE³, E. SILVESTRI¹, M. BECCATI⁴, B. FREDIANI³, D. PRISCO², G. LAPADULA¹, F. IANNONE¹, L. CANTARINI³

¹Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, Bari; ²Department of Experimental and Clinical Medicine, Firenze; ³Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Siena, ⁴Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, Firenze

Scopo dello studio. La comprovata efficacia degli inibitori del Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa nel trattamento della malattia di Behçet (MB) supporta l'importante ruolo patogenetico svolto da tale

mediatore. Nel nostro studio abbiamo riportato la nostra esperienza con Certolizumab Pegol (CZP) in pazienti affetti da MB refrattaria alle terapie immunosoppressive convenzionali.

Tabella 1 - Descrizione dei regimi terapeutici nei pazienti trattati con CZP e variazioni dell'attività di malattia tra il baseline e l'ultima visita di follow-up. CZP, certolizumab pegol; BDCAF, Behçet's Disease Current Activity Form; DMARDs, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; MPD, metilprednisolone; MTX, metotrexate; PDN, prednisone; MFM, micofenolato mofetile; AZA, azatioprina; SLZ, sulfasalazina; COL, colchicina.

Pz	Durata della terapia con CZP (mesi)	BDCAF al baseline	BDCAF all'ultimo follow-up (se ancora in trattamento) o alla sospensione di CZP	A-BDCAF	Steroide associato + variazioni dello steroide	DMARDs associati + variazione dei DMARDs	Switch ad altro biologico
1	10	7	5	2	MPD 4 mg/die	reinserimento MTX 7,5 mg/settimana	-
2	4	8	9	-1	Budesonide 800 mgx3/die	-	Infliximab 5 mg/kg
3	2	8	10	-2	PDN increased to 10 mg/die	-	Infliximab 5 mg/kg
4	6	10	7	3	MPD 4 mg/die	-	-
5	12	7	5	2	PDN 5 mg/die	MFM	-
6	11	11	11	0	PDN 7.5 mg/die	AZA incrementato a 100 mg/die	-
7	8	8	7	1	PDN 7.5 mg/die	AZA	-
8	6	7	8	-1	PDN 5 mg/die	MTX	Infliximab 5 mg/kg
9	5	9	9	0	PDN 5 mg/die	-	Golimumab 50 mg/mese
10	13	10	10	0	PDN 7.5 mg/die	MTX incrementato a 15 mg/settimana	-
11	4	7	10	-3	-	-	Golimumab 50 mg/mese
12	4	8	8	0	PDN 25 mg/die	-	Golimumab 50 mg/mese
13	5	8	5	+3	PDN 5 mg/die	SLZ, COL	-

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio 13 pazienti adulti affetti da MB, diagnosticata secondo i criteri dell'International Study Group, con elevata attività di malattia nonostante il trattamento con diversi disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) o a seguito della perdita di efficacia di almeno un agente anti-TNF-alfa. CZP è stato somministrato sottocute al dosaggio di 200 mg ogni 14 giorni, dopo la fase di induzione, come indicato nel trattamento dell'Artrite Reumatoide. Glucocorticoidi e DMARDs sono stati utilizzati in associazione a CZP in 12/13 e 7/13 pazienti rispettivamente (Tab. I). L'attività di malattia, prima e durante il trattamento veniva valutata con il Behçet Disease Current Activity Form (BDCAF). La variazione del BDCAF è stata calcolata tenendo conto del punteggio ottenuto in occasione della prima e dell'ultima visita durante l'intero follow-up. I dati sono stati riportati come media \pm deviazione standard. Il confronto tra le variabili nei diversi tempi è stato analizzato con il Wilcoxon Signed Ranks Test.

Risultati. Due pazienti su 13 hanno ricevuto CZP in prima linea, mentre 11 pazienti (84,6%) erano stati già trattati con almeno un farmaco biologico. Sei pazienti su 13 hanno assunto terapia di combinazione CZP + DMARDs. Tutti i pazienti tranne uno, hanno assunto corticoste-

roidi per os a dosaggi medio-bassi. Durante la terapia con CZP in sei pazienti (46,15%) è stato riscontrato un peggioramento dei sintomi dopo $4,16 \pm 1,21$ mesi di trattamento. In particolare, 5 pazienti hanno mostrato una mancata risposta alla terapia con CZP, e in un singolo paziente si è verificata una reazione cutanea generalizzata alla terza somministrazione. I 6 pazienti ai quali è stato sospeso CZP, hanno successivamente trovato beneficio dall'introduzione di un nuovo inibitore del TNF-alfa. Sette pazienti (53,84%), sono tuttora in terapia con CZP dopo $9,28 \pm 3,03$ mesi di trattamento. La variazione del BDCAF tra la prima e l'ultima visita nei 13 pazienti è stata di $0,308 \pm 1,84$, non risultando statisticamente significativa (media \pm DS rispettivamente di $8,3 \pm 1,3$ e $8 \pm 2,08$; $p=0,51$).

Conclusioni. Il nostro studio riporta la più ampia casistica di pazienti con MB refrattaria a trattamento con DMARDs ed a precedenti agenti anti-TNFalfa, trattati con CZP. Nonostante la variazione del BDCAF non sia risultata statisticamente significativa, in 7 pazienti su 13 era riscontrato un miglioramento delle manifestazioni cliniche. Questo suggerisce che CZP rappresenta una possibile scelta terapeutica in pazienti con MB.

Keywords: *Behçet, certolizumab, TNFalfa.*

COMUNICAZIONI ORALI ARTROPATIE E MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Moderatori: M. Scarpellini (Magenta, MI), M. Sebastiani (Modena)

RATE OF MALIGNANCIES AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: OUR EXPERIENCE

V. D'Abrosca, D. Iacono, I. Pantano, L. Meo, G. Cuomo
Napoli

IMPATTO DEL RHEUMATIC DISEASE COMORBIDITY INDEX (RDCI) SULLA SOPRAVVIVENZA DELLA TERAPIA BIOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE

M. Fornaro¹, M. Di Carlo¹, S. Gentileschi¹, M. Giannotta¹, L. Cantarini³, F. Salaffi², F. Iannone¹
¹Bari, ²Jesi, AN, ³Siena

CONFRONTO TRA PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI AFFETTI DA SINDROME PFAPA

A. Vitale¹, D. Rigante², M.F. Natale², G. Lopalco³, B. Frediani¹, F. Iannone³, L. Cantarini¹
¹Siena, ²Roma, ³Bari

DESCRIZIONE DI UNA COORTE DI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA SINDROME PFAPA

A. Vitale¹, I. Orlando¹, G. Lopalco², G. Emmi³, M. Cattalini⁴, M. Galeazzi¹, F. Iannone², D. Rigante⁵, L. Cantarini¹
¹Siena, ²Bari, ³Firenze, ⁴Brescia, ⁵Roma

LIVELLI DELLA BACTERICIDAL/PERMEABILITY-INCREASING PROTEIN (BPI) NEL LIQUIDO SINOVIALE ED EFFETTI SULLA PRODUZIONE DI CITOCHINE PRO-IFIAMMATORIE INDOTTE DA CRISTALLI PATOGENI

A. Scanu, L. Luisetto, F. Oliviero, P. Galozzi, R. Ramonda, L. Punzi
Padova

I LIVELLI SIERICI DI S100A8/A9 SONO ELEVATI NEI PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELLA MANO

O. Addimanda¹, L. Pulsatelli¹, T. Vogl², J. Roth², E. Assirelli¹, R. Ramonda³, A. Fioravanti⁴, R. Meliconi¹
¹Bologna, ²Muenster - DE, ³Padova, ⁴Siena

RATE OF MALIGNANCIES AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: OUR EXPERIENCE

V. D'ABROSCA, D. IACONO, I. PANTANO, L. MEO, G. CUOMO

Rheumatology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, Second University of Naples

Background. Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at increased risk of malignancies as compared with the general population. This has raised concerns regarding these patients, particularly with the widespread use of immunomodulating therapies, including biologic and non biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (1).

Objective. To assess the incidence rate of malignancies in a cohort of RA patients from a South Italy tertiary centre, and investigate differences between patients receiving biologic (bDMARDs) and non biologic Disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs).

Methods. RA patients admitted to the outpatient from 01/01/2008 were investigated. For all patients baseline characteristics were recorded (age, sex, onset disease, year of diagnosis, disease activity index, HAQ, FR, ACPA, treatment and concomitant comorbidity), table 1. Incidence rate of malignancies in all patients without prior malignancy (event/100person year) was calculated, baseline predictors of mortality were analyzed by univariate and multivariate cox-regression analysis.

Results: All the patients were stratified according to their prior malignancy status. For our analysis we identified 254 patients on cDMARDs (80% on MTX, 20% on other non biologic DMARDs) and 354 patients on bDMARDs (307 on anti-TNF, 22 on abatacept, 25 on tocilizumab).

A total of 30 malignancies were found: 1 laryngeal cancer, (abatacept); 9 breast cancers (3 cDMARDs, 3 enbrel, 1 abatacept, 1 certolizumab, 1 adalimumab); 1 neuroendocrin cancer (cD-

MARD); 1 pancreatic cancer (etanercept); 2 lung cancers (1 etanercept, 1 adalimumab); 3 prostatic cancers (2 cDMARDs, 1 adalimumab) 1 renal cancer (adalimumab); 1 rectal cancer (infliximab), 3 thyroid cancers (2 adalimumab, 1 cDMARD); 2 cervical uterine cancers (2 adalimumab); 3 bladder cancers (1 abatacept, 1 certolizumab, 1 cDMARD); 3 lymphomas (LNH) (3 cDMARDs).

The Incidence rate of malignancies in our cohort was 0.47 events/100 person-year calculated from disease duration at on onset. No significant differences in the overall incidence of malignancies in patients exposed or unexposed to bDMARDs were found.

Cox regression analysis (univariate analysis) pointed out age at first visit (HR 1.05; $p < 0.0001$), disease duration (HR 1.10; $p < 0.0001$) as predictors of malignancies. Multivariate analysis, confirmed the potential role of both.

Conclusion. In our cohort, patients with malignancies were significantly older ($p < 0.0001$) and had a longer disease duration ($p < 0.0001$) rather than patients without malignancies. As reported in the German register (RABBIT) (2) no significant differences in the overall incidence of malignancies in patients exposed or unexposed to bDMARDs were found, nevertheless our incidence rate of malignancies was lower than the Rabbit one.

REFERENCES

1. Simon TA, et al. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 212.
2. Strangfeld A, et al. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(1): R5.

Keywords: *Malignancies, biological drugs, conventional DMARDs.*

IMPATTO DEL RHEUMATIC DISEASE COMORBIDITY INDEX (RDCI) SULLA SOPRAVVIVENZA DELLA TERAPIA BIOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE

M. FORNARO¹, M. DI CARLO¹, S. GENTILESCHI¹, M. GIANNOTTA¹, L. CANTARINI³, F. SALAFFI², F. IANNONE¹

¹Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, University of Bari Aldo Moro, Bari;

²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN);

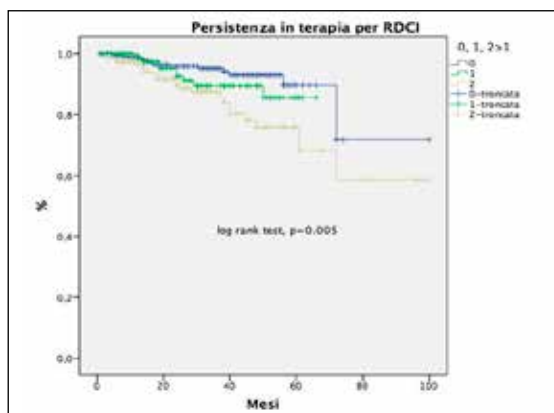
³Clinica Reumatologica, Università degli Studi di Siena

Background. Uno degli aspetti più rilevanti nella gestione dei pazienti con poliartriti croniche è la valutazione dell'impatto delle comorbidità sulla sopravvivenza della terapia con farmaci biologici. Essendo complessa la valutazione dell'influenza di ogni singola comorbidità, sono stati proposti diversi score compositi che potessero esprimere una misura globale del peso delle comorbidità. Recentemente, è stato validato un nuovo indice denominato "rheumatic disease comorbidity index" (RDCI).

Obiettivo. Valutare l'influenza del RDCI sulla sopravvivenza della terapia con farmaci biologici nei pazienti affetti da Artrite Psoriasica (APs), Artrite Reumatoide (AR) e Spondiloartriti (SpA).

Metodi. Sono stati retrospettivamente valutati tutti i pazienti con APs, AR e SpA che hanno iniziato terapia con farmaci biologici dal 2011 fino a febbraio 2016. Sono state considerate le seguenti caratteristiche demografiche e cliniche: età, sesso, classe BMI, durata di malattia, concomitante terapia con glucorticoidi o DMARDs, HAQ, DAS28, BASDAI, anno di inizio della terapia biologica, il numero di farmaci biologici assunti, RDCI. Il tempo di sopravvivenza in terapia è stato valutato mediante l'analisi di Kaplan-Meier, la correlazione tra RDCI e le altre variabili al basale con il test di Pearson, mentre l'analisi di regressione di COX è stata applicata per la valutazione dell'interruzione definitiva della terapia biologica.

Risultati. Sono stati analizzati 637 pazienti in terapia con farmaci biologici, 210 con PsA, 214 con RA, and 213 con SpA. Molti dei pazienti (53.7%) non avevano comorbidità al basale (RDCI=0), 22% avevano RDCI=1, e 24,3% avevano RDCI >=2. Gran parte erano in trattamento con un 1° biologico (nr. 477), 106 con un 2° biologico, 41 assumevano un 3° biologico e 13 erano al loro 4° biologico. Al basale, RDCI correlava signifi-



cativamente con la classe BMI ($p=0.0001$), età ($p=0.0001$), durata di malattia ($p=0.0001$), and con il numero di "switches" di biologici ($p=0.0001$). L'analisi di Kaplan-Meier mostrava che i pazienti con RDCI=0 avevano una sopravvivenza di 95.3% (MST, mesi 88.1 (95% CI: 78.6-97.6)); quelli con RDCI=1 92.9% (MST, mesi 60.6 (95% CI: 57.5-63.7)); mentre i pazienti con RDCI >=2 avevano una persistenza della terapia biologica di 85.2% (MST, mesi 77.0 (95% CI: 67.8-86.3)), e la differenza era statisticamente significativa (log rank test, $p=0.005$). L'analisi di Cox mostrava che predittori indipendenti della interruzione della terapia erano il sesso femminile (HR 2.9, 95% CI 1.5-5.4) e RDCI (HR 1.6, 95% CI 1.2-2.3).

Conclusioni. Si dimostra su una ampia coorte di pazienti con poliartrite cronica che le comorbidità già presenti all'inizio del trattamento con farmaci biologici possono influenzare negativamente la persistenza in terapia. Il RDCI appare un utile strumento per valutare il peso delle comorbidità.

Keywords: Artrite reumatoide, artrite psoriasica, SpA, comorbidità.

CONFRONTO TRA PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI AFFETTI DA SINDROME PFAPA

A. VITALE¹, D. RIGANTE², M.F. NATALE², G. LOPALCO³, B. FREDIANI¹, F. IANNONE³, L. CANTARINI¹

¹Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Siena; ²Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; ³Università degli Studi di Bari, U.O.C. Reumatologia, Bari

Scopo del lavoro. La sindrome PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy) è un disordine autoinfiammatorio da sempre relegato all'età pediatrica. Ciò nonostante, evidenze recenti mostrano come tale patologia possa manifestarsi anche in età adulta. Lo scopo del presente lavoro è valutare le differenze cliniche tra pazienti adulti e pediatrici affetti da sindrome PFAPA.

Pazienti e Metodi. Abbiamo arruolato 115 pazienti sia pediatrici che adulti con storia di febbri ricorrenti di origine sconosciuta e che soddisfacevano i criteri clinici per la diagnosi della sindrome PFAPA. Dopo aver raccolto i dati demografici, clinici e terapeutici dei pazienti arruolati abbiamo eseguito un'analisi statistica in modo da identificare le differenze tra pazienti adulti e bambini con sindrome PFAPA.

Risultati. Sono stati arruolati ottantacinque bambini (49 maschi e 36 femmine) e 30 pazienti adulti (19 maschi e 11 femmine): la frequenza degli attacchi febbrili era significativamente maggiore nei pazienti pediatrici ($p < 0.0001$), mentre la durata degli attacchi febbrili era significativamente maggiore negli adulti ($p < 0.0001$). Tutti i pazienti pediatrici ed adulti non presentavano manifestazioni cliniche tra un attacco febbrile e il successivo; la periodicità ad orologio degli attacchi febbrili era osservata più frequentemente nei bambini ($p < 0.0001$). Tra le manifestazioni cliniche, la faringite era significativamente più espressa in età pediatrica ($p = 0.0001$), mentre non vi erano differenze per quanto concerne l'aftosi orale e la linfadenopatia laterocervicale. Al contrario,

le manifestazioni cutanee ($p = 0.005$), la congiuntivite ($p = 0.016$), il dolore periorbitale ($p = 0.013$), la cefalea ($p = 0.007$), l'artralgia ($p = 0.011$), l'artrite ($p = 0.016$), la mialgia ($p = 0.026$) e l'astenia ($p < 0.0001$) erano significativamente più comuni negli adulti. Il manifestarsi di due dei tre segni cardinali della sindrome PFAPA non mostrava differenze tra i due gruppi di pazienti, mentre la presenza di un solo segno cardinale era significativamente maggiore tra gli adulti ($p = 0.008$). Per quanto riguarda il trattamento, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) controllavano la febbre nel 7.1% dei bambini e nell'83.3% degli adulti; i corticosteroidi erano efficaci nel 98.82% dei casi pediatrici e nell'83.3% degli adulti. Beneficiavano dell'approccio chirurgico uno dei due pazienti pediatrici e uno dei tre pazienti adulti sottoposti a tonsillectomia. I FANS erano significativamente più efficaci nell'adulto ($p < 0.0001$), mentre non venivano riscontrate differenze tra i due gruppi in merito alla risposta ai corticosteroidi ($p = 0.071$), alla colchicina ($p = 0.250$) ed alla tonsillectomia ($p = 1.000$).

Conclusioni. Nei pazienti adulti con sindrome PFAPA il repertorio delle possibili manifestazioni infiammatorie è maggiore che nel bambino, mentre la periodicità ad orologio degli attacchi febbrili è rara. La maggior parte dei pazienti con sindrome PFAPA è responsiva ad una singola somministrazione di corticosteroidi; la sindrome PFAPA resta un'entità clinica ancora sottostimata e lasciata senza adeguato trattamento nell'adulto.

Keywords: PFAPA, adulto, confronto con bambini.

DESCRIZIONE DI UNA COORTE DI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA SINDROME PFAPA

A. VITALE¹, I. ORLANDO¹, G. LOPALCO², G. EMMI³, M. CATTALINI⁴, M. GALEAZZI¹, F. IANNONE², D. RIGANTE⁵, L. CANTARINI¹

¹Università degli Studi di Siena, UOC Reumatologia, Siena; ²Università degli Studi di Bari, UOC Reumatologia, Bari;

³Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Firenze;

⁴Università degli Studi di Brescia e Spedali Civili di Brescia, Clinica Pediatrica, Brescia;

⁵Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. La sindrome PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy) è una malattia autoinfiammatoria poligenica multifattoriale ad oggi descritta quasi esclusivamente nell'età pediatrica. Recentemente, un sempre maggior numero di case reports hanno messo in evidenza la possibilità che la sindrome PFAPA può esordire anche in età adulta. La diagnosi della sindrome PFAPA si basa su determinati criteri clinici (criteri di Marshall rivisti da Thomas).

Materiali e Metodi. I criteri diagnostici sono stati applicati a 989 pazienti adulti afferenti al nostro

centro per episodi febbrili ricorrenti non altrimenti specificati. Trenta di questi pazienti mostravano manifestazioni cliniche compatibili con PFAPA. Sono stati poi raccolti i dati clinici, demografici e terapeutici dei pazienti che soddisfacevano i criteri clinici; al contrario, erano esclusi i soggetti con eventuali malattie infettive, neoplastiche, autoimmuni o altre patologie autoinfiammatorie monogeniche.

Risultati. Abbiamo identificato 30 pazienti adulti (19 maschi, 11 femmine) con sindrome PFAPA. L'età media all'esordio dei sintomi era di 33.75 ± 14.01 anni, l'età media alla diagnosi era

Tabella 1 - L'efficacia dei farmaci anti-infiammatori non-steroidi e del paracetamolo è stata valutata in riferimento alla capacità di controllare o meno gli episodi febbrili; l'efficacia della colchicina, dei corticosteroidi, e degli agenti anti-IL-1 è stata valutata in riferimento al controllo clinico di tutti i sintomi e alla capacità di prevenire le recidive. Abbreviazioni: CFC, completo controllo della febbre; RC, risposta completa; F, fallimento; IL, interleukina; OD, *on demand*; PFC, controllo parziale della febbre; RP, risposta parziale; FANS, farmaco anti-infiammatorio non steroideo.

	Farmaci somministrati (Dosaggio)	Numero di pazienti	Risposta (%)
FANS	Ibuprofene 400 mg OD	1	CFC (100)
	Ketoprofene 80 mg OD	1	CFC (100)
	Indometacina 50 mg OD	2	CFC (100)
	Acido acetilsalicilico 400 mg OD	1	CFC (100)
	Altri FANS	7	5 CFC (71.42) 2 PFC (28.57)
Antipiretici	Paracetamolo 1000 mg OD	4	CFC (100)
Farmaci ad azione sui neutrofili	Colchicina (1 mg/die)	3	2 RC (66.67) 1 RP (33.33)
	Prednisone (25 mg/day)	9	3 RC (37.5) 4 RP (50) 1 F (12.5) 1 non determinato
Corticosteroidi	Metilprednisolone (16-40 mg)	8	5 RC (62.5) 2 RP (25) 1 non determinato
	Betametasona (1 mg)	1	1 RC (100)
	Anti-IL 1	Anakinra (100 mg/die)	1
	Canakinumab (150 mg/8 settimane)	1	RC

39.1±14.39 anni e la temperatura massima era in media 39.5±0.7°C. In media la frequenza degli attacchi febbrili era di 11.58±8.97 flare all'anno; 6/30 (20%) pazienti avevano sofferto di sintomi compatibili con la PFAPA anche durante l'età pediatrica, fatta salva la temporanea risoluzione dei sintomi. In aggiunta alla febbre, i pazienti presentavano anche faringite (76.66%), linfadenite laterocervicale (73.33%), astenia (63.33%), artralgia (66.67%), aftosi orale (50%), mialgia (53.66%), cefalea (43.33%), dolore addominale (26.66%),

nausea/vomito (16.66%), dolore periorbitario (16.66%), e artrite (10%). La tabella I descrive i trattamenti eseguiti dai pazienti arruolati.

Conclusioni. Descriviamo la coorte di pazienti adulti affetti da sindrome PFAPA più ampia ad oggi descritta; suggeriamo, inoltre, che la sindrome PFAPA può ricadere durante l'età adulta dopo una temporanea remissione raggiunta durante l'età pediatrica.

Keywords: *PFAPA, adulto, coorte.*

LIVELLI DELLA BACTERICIDAL/PERMEABILITY-INCREASING PROTEIN (BPI) NEL LIQUIDO SINOVIALE ED EFFETTI SULLA PRODUZIONE DI CITOCINE PRO-INFIAMMATORIE INDOTTE DA CRISTALLI PATOGENI

A. SCANU¹, L. LUISETTO², F. OLIVIERO¹, P. GALOZZI¹, R. RAMONDA¹, L. PUNZI¹

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova;

²Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche-DISCOG, Università di Padova

Scopo del lavoro. La BPI (Bactericidal/Permeability-Increasing protein), una glicoproteina antibatterica e antiinfiammatoria rilasciata da cellule polimorfonucleate (PMN), è stata identificata nel liquido sinoviale (LS) di pazienti con artrite reattiva, artrite reumatoide (RA), artrite psoriasica (PsA) e artrosi (OA).

Lo scopo principale del nostro studio è stato valutare la presenza della BPI nel LS di artriti indotte da cristalli e confrontarne i livelli con quelli di altre artropatie. Successivamente abbiamo valutato se la BPI esercita effetti antiinfiammatori anche in modelli in vitro d'infiammazione da microcristalli.

Materiali e Metodi. LS, prelevati da 50 pazienti non trattati con diverse artropatie, sono stati analizzati per determinare il n° di globuli bianchi (GB) e la percentuale di PMN. I livelli della BPI nei LS sono stati determinati mediante ELISA.

Nello studio in vitro, monociti della linea THP-1, preattivati per 3 ore con forbolo miristato acetato (300 ng/ml), sono stati stimolati per 24 ore con cristalli di urato monosodico (MSU) (0,5 mg/ml) o di pirofosfato di calcio (CPP) (0,1 mg/ml) in presenza o in assenza della BPI (1 o 5 µg/ml). La produzione di IL-1β e IL-8 è stata determinata mediante ELISA.

Risultati. I risultati dell'analisi e i livelli della BPI del LS sono riportati nella tabella.

I livelli della BPI erano simili nei LS di OA e OA con cristalli di CPP (OA+CPP). Nonostante le concentrazioni della BPI nei LS di gotta e artrite indotta da CPP (CPP-IA) fossero superiori a quelle di OA e OA+CPP, le differenze non raggiungevano la significatività statistica. I livelli più alti della BPI sono stati determinati nei LS di RA (p<0,001 vs gotta, CPP-IA, OA, OA+CPP, PsA). Nel totale di pazienti è stata trovata una correlazione tra la BPI, la conta leucocitaria totale (r=0,474; p=0,004) e la percentuale di PMN (r=0,354; p=0,037).

L'esposizione delle THP-1 ai cristalli aumentava la produzione di IL-1β (MSU:65,55±2,83 pg/ml; CPP:49,65±0,92 pg/ml) e IL-8 (MSU:4538,5±37,48 pg/ml; CPP:4324,7±34,65 pg/ml). Il trattamento con la BPI diminuiva il rilascio di entrambe le citochine indotte dai cristalli in maniera dose dipendente (BPI 1 µg/ml: 24% IL-1β, 43% IL-8; BPI 5 µg/ml: 100% IL-1β, 58% IL-8).

Conclusioni. Questo studio identifica per la prima volta la presenza della BPI nei LS di pazienti con artriti indotte da cristalli. I nostri risultati di-

Tabella I

	N° SF	GB x 10/mm ³	PMN %	BPI ng/ml
Totale	50	12,40±12,68	59,03±36,62	43,78±53,17
Gotta	9	25,32±10,13	87,75±15,28	31,07±7,31
CPP-IA	9	25,32±10,13	87,75±15,28	23,53±9,47
OA	8	0,3±0,54	0,33±0,52	12,21±8,40
OA+CPP	8	0,82±0,70	28,80±25,16	15,87±14,73
RA	8	21,35±8,98	68,00±22,63	146,02±32,10
PsA	8	9,16±3,56	63,00±24,17	63,79±31,87

mostrano che nonostante i LS di gotta e CPP-IA presentassero i più alti livelli di GB e PMN, le concentrazioni della BPI erano più basse rispetto a quelle osservate nella RA e nella PsA. Questo potrebbe essere spiegato dalla mancanza nelle artriti da microcristalli di specifici attivatori dei PMN in grado di indurre il rilascio della BPI.

L'inibizione del rilascio delle citochine infiammatorie nei nostri modelli in vitro suggerisce un'attività anti-infiammatoria di questa proteina anche nell'infiammazione indotta da microcristalli.

Keywords: *Microcristalli, liquido sinoviale, citochine.*

I LIVELLI SIERICI DI S100A8/A9 SONO ELEVATI NEI PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELLA MANO

O. ADDIMANDA^{1,2}, L. PULSATELLI³, T. VOGL⁴, J. ROTH⁴, E. ASSIRELLI³, R. RAMONDA⁵, A. FIORAVANTI⁶, R. MELICONI^{1,2}

¹SSD Medicina e Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ²Dip. Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna; ³Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁴Institute of Immunology, University of Muenster, Muenster - DE; ⁵DIMED, Università di Padova, Padova; ⁶Unità di Reumatologia, Dip Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università degli Studi di Siena, Siena

Scopo del lavoro. L'OA della mano (HOA) è una delle forme più diffuse di OA. Frequentemente sono presenti caratteristiche cliniche di tipo infiammatorio, soprattutto nella forma erosiva della malattia, ed è ipotizzato un ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'HOA. A oggi non sono ancora disponibili biomarkers validati per indagare tale aspetto in corso di HOA. Le allarmine (S100A8/A9), proteine prodotte prevalentemente da neutrofili, monociti e macrofagi attivati, avrebbero un ruolo nell'induzione del danno cartilagineo (evidenziato in modelli sperimentali di OA). Livelli sierici aumentati sono stati inoltre evidenziati in pazienti con OA. Abbiamo pertanto dosato i livelli sierici di allarmine in un'ampia casistica di pazienti con HOA al fine di valutare una potenzia-

le correlazione fra livelli sierici e danno strutturale determinato con scores radiografici.

Pazienti e Metodi. Abbiamo prelevato i sieri di 296 pazienti con HOA e 51 controlli normali (NC). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radiografia delle mani ed il danno strutturale è stato valutato utilizzando gli scores di Kellgren-Lawrence, Kallman e OARSI. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla presenza di erosioni centrali (CE): gruppo 0, no CE; gruppo 1, un'unica CE; gruppo 2: 2 o più articolazioni con CE. Infine i pazienti sono stati divisi in due ulteriori gruppi: quelli con sola HOA (lone HOA) e quelli con HOA associata ad artrosi di anca o ginocchio (OA generalizzata). I livelli sierici di S100A8/A9 sono stati determinati con test ELI-

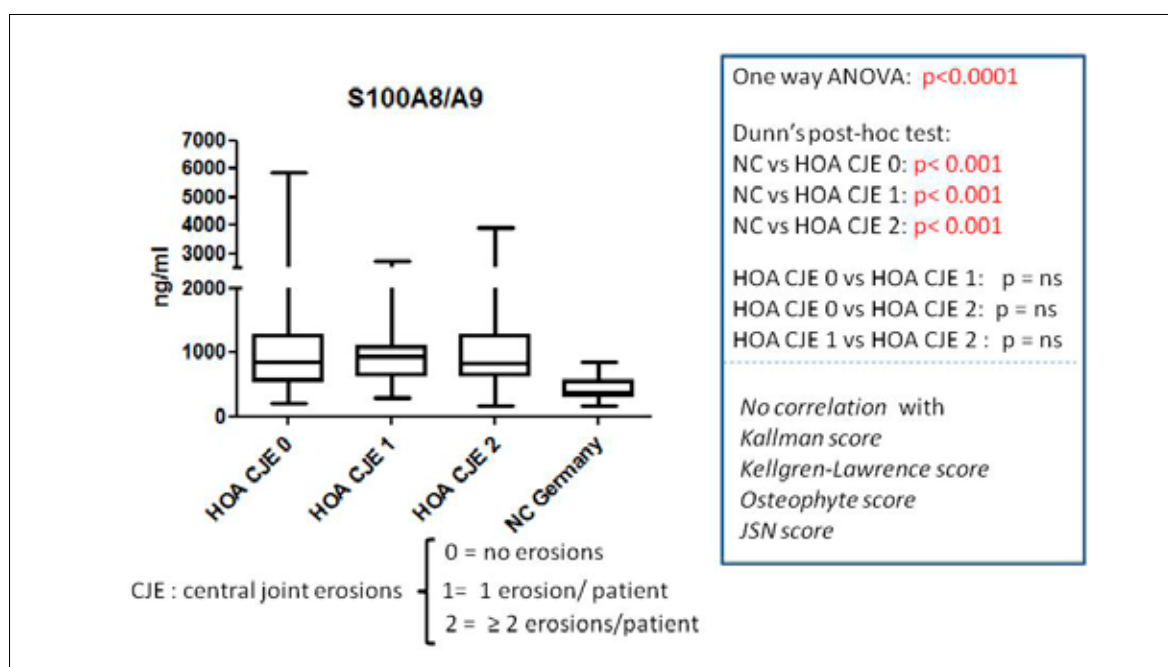


Figura 1

SA. Le analisi statistiche hanno previsto l'utilizzo del test One way ANOVA e del test post hoc di Dunn per confrontare i diversi gruppi, ed il coefficiente di correlazione di Spearman per correlare i livelli di allarmine con il danno strutturale valutato con gli scores specifici.

Risultati. Livelli sierici significativamente più elevati di allarmine sono stati riscontrati nei pazienti con HOA rispetto ai NC, senza differenze significative fra i tre gruppi di HOA in base alle caratteristiche di erosività (Fig. 1) o nei pazienti con lone HOA rispetto all'OA generalizzata. Infine non sono state evidenziate correlazioni significative fra i livelli sierici di allarmine e gli scores radiografici.

Conclusioni. I nostri risultati confermano la presenza di infiammazione in corso di HOA e suggeriscono che essa sia indipendente dalla severità della forma erosiva, dal danno strutturale e dalla presenza di OA generalizzata. L'incremento dei livelli di allarmine in tutti i sottogruppi di HOA fa pensare che l'infiammazione sia una caratteristica costante di questa forma di OA, come evidenziato anche da studi di imaging.

Keywords: *Osteoartriosi delle mani, allarmine, infiammazione.*

COMUNICAZIONI ORALI IMAGING

Moderatori: M. Carotti (Ancona), U. Fiocco (Padova)

CORRELAZIONE TRA PREVALENZA DELLA TENOSINOVITE SUBCLINICA ECOGRAFICA E TERAPIA NEI PAZIENTI CON AR IN REMISSIONE CLINICA: RISULTATI DALLO STUDIO STARTER DELLA SIR

S. Parisi¹, G. Carrara², C.A. Sciré², A. Batticciotto², E. Bellis¹, M. Canzoni³, O. De Lucia², I. Farina⁵, C. Venditti³, A. Iagnocco³, G. Filippou⁶
¹Torino, ²Milano, ³Roma, ⁴Ferrara, ⁵Benevento, ⁶Siena

PERSISTENZA DI ALTERAZIONI ECOGRAFICHE SUBCLINICHE ARTICOLARI E TENDINEE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA STABILE

A. Becciolini¹, M. Di Carlo², E.G. Favalli¹, C. Crotti¹, M. Biggioggero¹, E. Agape¹, F. Salaffi², P.L. Meroni¹
¹Milano, ²Ancona

I NUOVI CRITERI DEL GRUPPO OMERACT "US IN CPPD" PER L'INDIVIDUAZIONE ECOGRAFICA DELLE LESIONI ELEMENTARI NELLA ARTROPATIA DA DEPOSITI DI PIROFOSFATO DI CALCIO

A. Adinolfi¹, G. Filippou¹, C.A. Sciré², N. Damajanov³, G. Carrara², V. Picerno¹, C. Toscano¹, A. Delle Sedie⁴, E. Filippucci⁵, F. Porta⁶, B. Frediani¹, A. Iagnocco⁷, on behalf of the OMERACT group US in CPPD
¹Siena, ²Milano, ³Belgrade - RS, ⁴Pisa, ⁵Jesi, AN, ⁶Firenze, ⁷Roma

LA TENOSINOVITE E LA SINOVITE RILEVATE MEDIANTE ECOGRAFIA SONO PREDITTIVE DI FLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA: RISULTATI CONCLUSIVI DELLO STUDIO STARTER DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

E. Bellis¹, G. Sakellariou², C.A. Sciré³, G. Carrara³, A. Iagnocco⁴, Gruppo di studio STARTER³
¹Torino, ²Pavia, ³Milano, ⁴Roma

VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO CARDIOVASCOLARE SUBCLINICO NEI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA MEDIANTE NUOVE TECNICHE DIAGNOSTICHE NON INVASIVE

S. Barsotti^{1,2}, M. Gaggini¹, S. Talarico¹, E. Bianchini¹, N. Di Lascio¹, C. Saponaro¹, A. Gastaldelli¹, M. Mosca¹, R. Neri¹, A.M. Morales¹
¹Pisa, ²Siena

CORRELAZIONE TRA PREVALENZA DELLA TENOSINOVITE SUBCLINICA ECOGRAFICA E TERAPIA NEI PAZIENTI CON AR IN REMISSIONE CLINICA: RISULTATI DALLO STUDIO STARTER DELLA SIR

S. PARISI¹, G. CARRARA², C.A. SCIRE², A. BATTICCIOTTO³, E. BELLIS⁴, M. CANZONI⁵, O. DE LUCIA⁶, I. FARINA⁷, C. VENDITTI⁸, A. IAGNOCCO⁹, G. FILIPPOU¹⁰

¹A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - S.C. Reumatologia, Torino; ²Unità Studi Epidemiologici SIR, Milano;

³U.O.C. Reumatologia ASST Fatebenefratelli-Sacco Polo Universitario L. Sacco, Milano;

⁴Ospedale ordine mauriziano, Torino; ⁵Istituto di Reumatologia-Università La Sapienza, Roma;

⁶Divisione e Cattedra di Reumatologia ASST Centro Ortopedico Traumatologico G. Pini-CTO, Milano;

⁷U.O.C. di Reumatologia A.O.U. S. Anna, Ferrara; ⁸SSD Reumatologia A.O. Rummo, Benevento;

⁹Policlinico Umberto I - Università Sapienza, Roma, ¹⁰Istituto di Reumatologia - Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Questo studio è una sottoanalisi dei dati raccolti sulla coorte di pazienti dello studio STARTER (447 pazienti) condotto dal gruppo di studio “Ecografia in reumatologia” della SIR. In questo studio si è dimostrata l’associazione tra prevalenza della tenosinovite ecografica nei pazienti con AR in remissione e maggiore rischio di flare ad un anno. Lo scopo di questo studio ancillare è stato di valutare se i pazienti in terapia combinata DMARDs e biologico presentino minore coinvolgimento articolare e/o tendineo all’esame ecografico rispetto ai pazienti in terapia con solo DMARDs o solo biologico in monoterapia.

Materiali e Metodi. STARTER è uno studio multicentrico promosso dalla SIR che coinvolge 24 centri reumatologici italiani reclutati tra ottobre 2013 e Giugno 2014. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con AR in remissione clinica; all’ingresso nello studio(T0), a 6(T1) e a 12(T2) mesi ogni paziente è stato sottoposto a valutazione clinica (eseguita da reumatologi in cieco rispetto ai dati ecografici) ed ecografica utilizzando uno score semiquantitativo 0-3 in scala di grigi (GS) e in power Doppler (PD) per la valutazione dei tendini flessori ed estensori delle dita delle mani e dei polsi. Per ogni paziente è stato calcolato uno score

Tabella 1 - Caratteristiche Demografiche e di Terapia al basale dei 3 sottogruppi di pazienti.

GRUPPO (257)	Età (m±DS)	BMI (m±DS)	Durata Malattia (M-IQR)	Durata Remissione (M-IQR)	Steroidi (no/si)	FANS (no/si)	FR (+/-)	Anti-CCP (+/-)
BIO (49)	54.63±13.4	24.59±3.6	12.27 (9.1-17.9)	16 (10-30)	27/22	21/28	18/31	23/26
DMARDs (152)	57.59±13.6	24.67±4.3	4.92 (2.29-9.35)	12 (6-24)	78/74	75/77	77/75	71/80
DMARDs+BIO (56)	55.36±11.8	24.70±4.1	8.06 (5.7-14.7)	14 (9.5-24)	35/21	26/30	23/33	20/36

Tabella 1 - Caratteristiche Clinimetriche e di Terapia al basale dei 3 sottogruppi di pazienti.

GRUPPO (257)	Flare Questionnaire (M-IQR)	HAQ (M-IQR)	DAS28 (m±DS)	CDAI (m±DS)	SDAI (m±DS)
BIO (49)	5 (0-20)	0.250 (0-0.625)	1.97±0.7	3.04±3.3	4.03±6.7
DMARDs (152)	2 (0-10)	0 (0-0.250)	2.07±0.7	2.07±2.1	2.24±2.1
DMARDs+BIO (56)	1 (0-7.5)	0.062 (0-0.250)	1.86±0.7	1.60±1.8	1.94±1.9
DMARDs+BIO (56)	1 (0-7.5)	0.062 (0-0.250)	1.86±0.7	1.60±1.8	1.94±1.9

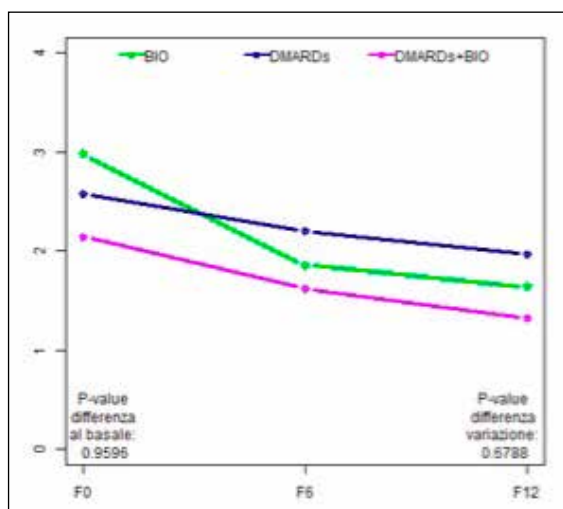


Figura 1

finale di GS-tenosinovite, PD-tenosinovite. La remissione ecografica è stata definita come score =0. Sono stati inclusi nello studio 427 pazienti, divisi in 3 sottogruppi in base alla terapia di fondo in atto al momento di ingresso nello studio: pazienti con biologico in monoterapia (BIO), pazienti con DMARD in monoterapia (DMARDs), pazienti in terapia di combinazione (DMARDs+BIO).

Risultati. 257 pazienti hanno completato il periodo di osservazione. 49 pz in gruppo BIO (19.07%,

F34/M15), 152 pz in gruppo DMARDs (59.14%-F105/M47), 56 pz in gruppo DMARDs+BIO (21.79%-F47/M9). Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale sono presentate in tabella I e II. Al basale il 56.03% (144/257) dei pazienti mostrava tenosinovite, il 48.98% (24/49) BIO, il 57.89% (88/152) DMARDs, il 57.14% (32/56) DMARDs+BIO. L'evoluitività della tenosinovite al basale a 6 e 12 mesi, suddivisa nei tre sottogruppi analizzati non ha riportato variazioni statisticamente significative (Fig. 1). Nel gruppo BIO c'è stato un paziente che ha avuto un flare alcuni giorni prima della visita di controllo T12.

Conclusioni. Come dimostrato nello studio STARTER, la prevalenza della tenosinovite subclinica è rilevante nella sottopopolazione di pazienti con AR in remissione clinica. L'analisi in sottogruppi sulla base della terapia eseguita, sebbene non abbia evidenziato differenze significative, ha mostrato un trend ad una più bassa prevalenza di manifestazioni infiammatorie a carico dei tendini delle mani e dei polsi in favore dei pazienti in terapia combinata (DMARDs+BIO) rispetto ai pazienti in monoterapia con biologico o DMARDs. Questi risultati potrebbero indicare una più alta possibilità di ottenere outcome migliori nei pazienti in terapia di combinazione.

Keywords: Remissione, tenosinovite, terapia.

PERSISTENZA DI ALTERAZIONI ECOGRAFICHE SUBCLINICHE ARTICOLARI E TENDINEE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA STABILE

A. BECCIOLINI¹, M. DI CARLO², E.G. FAVALLI¹, C. CROTTI³, M. BIGGIOGGERO³, E. AGAPE³, F. SALAFFI², P.L. MERONI^{3,4}

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;

²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ⁴IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Scopo dello studio. Sulla base delle più recenti raccomandazioni, remissione e bassa attività di malattia sono obiettivi da perseguire nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR). A fronte di una remissione clinica, la persistenza di sinovite/tenosinovite subclinica, potenzialmente associate alla progressione del danno radiologico, può essere osservata in una percentuale rilevante di pazienti. Lo scopo dello studio è valutare la presenza ecografica di infiammazione articolare o tendinea rilevata sia in scala di grigi (SG) che al power Doppler (PD) in pazienti affetti da AR trattati con farmaci biologici (bDMARDs) o sintetici (sDMARDs) che raggiungono una remissione clinica stabile.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti affetti da AR, afferenti a due unità di Reumatologia di terzo livello, trattati con bDMARDs o sDMARDs, che raggiungevano una remissione clinica stabile (DAS28 < 2.6 per almeno 6 mesi consecutivi ed assenza di articolazioni tumefatte). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia di entrambe le mani ed i polsi. La valutazione ecografica è stata effettuata su 22 articolazioni (interfalangee prossimali, metacarpofalangee e polsi) e 26 tendini/compartimenti tendinei dotati di guaina sinoviale (dal primo al sesto canale degli estensori del carpo, dal primo al quinto flessore delle dita, flessore radiale del carpo e flessori delle dita a livello del tunnel carpale). La presenza di sinovite/tenosinovite essudativa o ipertrofica in SG e di ipervascolarizzazione al PD sono state valorizzate in base ad uno score semiquantitativo: assente, lieve, moderato e marcato (0-3). Le differenze tra i due gruppi di trattamento sono state analizzate con un test del chi-quadrato.

Risultati. Sono stati inclusi 48 pazienti affetti da AR. In totale sono state analizzate 1056 articolazioni e 1248 tendini/compartimenti tendinei. 27 (56.2%) pazienti presentavano almeno un'articolazione con effusione o ipertrofia sinoviale in SG (9/20 nel gruppo bDMARDs e 16/28 nel gruppo sDMARDs; p=0.559). In 15 (31.2%) pazienti è stata documentata almeno un'articolazione con ipervascolarizzazione al PD (7/20 nel gruppo bDMARD e 8/28 in quello sDMARDs, p=0.755). 8 (16.7%) pazienti presentavano almeno una guaina tendinea con effusione o ipertrofia sinoviale in SG (2/20 nel gruppo bDMARDs e 6/28 nel gruppo sDMARDs; p=0.44). Nessun paziente in trattamento con bDMARDs presentava alterazione al PD a livello delle guaine tendinee, a differenza di 3/28 pazienti trattati con sDMARDs. Infine, le alterazioni rilevate in SG sono state osservate più frequentemente nella mano dominante (22 [45.8%] vs 10 [20.8%]; p=0.017).

Conclusioni. I nostri dati hanno confermato un'alta prevalenza di alterazioni subcliniche all'esame ecografico in pazienti affetti da AR in persistente remissione DAS28. Le articolazioni sono risultate più frequentemente coinvolte dal processo infiammatorio rispetto alle guaine tendinee. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra pazienti trattati con bDMARDs e sDMARDs. Alterazioni in SG si sono riscontrate più frequentemente nella mano dominante.

Keywords: Ecografia, artrite reumatoide, remissione.

I NUOVI CRITERI DEL GRUPPO OMERACT “US IN CPPD” PER L’INDIVIDUAZIONE ECOGRAFICA DELLE LESIONI ELEMENTARI NELLA ARTROPATIA DA DEPOSITI DI PIROFOSFATO DI CALCIO

A. ADINOLFI¹, G. FILIPPOU¹, C.A. SCIRÉ², N. DAMAJANOV³, G. CARRARA², V. PICERNO¹,
C. TOSCANO¹, A. DELLE SEDIE⁴, E. FILIPPUCCI⁵, F. PORTA⁶, B. FREDIANI¹,
A. IAGNOCCO⁷, ON BEHALF OF THE OMERACT GROUP US IN CPPD

¹Università di Siena; ²SIR-Unità di Epidemiologia, Milano; ³Università di Belgrado, Belgrado - RS; ⁴Università di Pisa;
⁵Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ⁶Università Di Firenze; ⁷Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. L’ecografia ha mostrato risultati ottimali nella diagnosi della malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD), ma alcune limitazioni rendono il suo ruolo tuttora controverso. Una delle principali è l’eterogeneità dei criteri usati per l’identificazione dei depositi di pirofosfato di calcio (CPP).

Lo scopo di questo studio, quindi, è stato la definizione di nuovi criteri ecografici per il riconoscimento delle lesioni elementari nella CPPD.

Materiali e Metodi. 18 reumatologi, esperti in ecografia ed artriti microcristalline e membri del gruppo OMERACT sull’ecografia nella CPPD (US in CPPD) hanno partecipato nello studio.

La selezione delle definizioni ha richiesto fasi successive. La prima è stata un “round preliminare” in cui è stato sottoposto agli esperti un gruppo di definizioni selezionato attraverso una revisione sistemica della letteratura, focalizzata su ecografia e CPPD (1). Le definizioni sono state suddivise per struttura anatomica: fibrocartilagine, cartilagine ialina, tendini e liquido sinoviale e per ciascuna sono stati definiti: forma, ecogenicità, localizzazione e comportamento alla scansione dinamica. Gli esperti hanno valutato le definizioni raccolte, aggiungendo altre preposizioni che potessero migliorare il set iniziale.

Il gruppo di definizioni raccolte durante il round

Tabella I

Structure	Shape	Echogenicity	Localization	Behavior at Dynamic scanning
Fibrocartilage	Deposits of variable shape	Hyperechoic (similar to the bone cortex echogenicity)	Localized within the fibrocartilage structure	Remain fixed and move together with the fibrocartilage during dynamic assessment (i.E. Joint movement and probe compression).
Hyaline cartilage	Deposits varying in size and shape	Hyperechoic (similar to the bone cortex echogenicity) that do not create posterior shadowing	Localized within the hyaline cartilage	The deposits remain fixed and move together with the hyaline cartilage (i.E. Joint movement and probe compression)
Tendon	Multiple, linear (parallel to the tendon fibrillar structure and not in continuity with the bone profile) deposits	Hyperechoic (in relation to the tendon echogenicity), that generally not create posterior shadowing. The deposits maintain their high degree of echogenicity even at very low levels of gain and are not affected by anisotropy as the surrounding tendon.	Localized within the tendon	Remain fixed and move together with the tendon during movement and probe compression
Synovial fluid	Deposits of variable size (from punctuate to large)	Hyperechoic (similar to the bone cortex Echogenicity), that generally do not create Posterior shadowing	Localized within the synovial fluid	Are mobile according to joint Movement and probe pressure.

preliminare sono state successivamente valutate dagli esperti seguendo la tecnica Delphi. Per ciascuna proposizione, quindi, i partecipanti hanno espresso il proprio livello di accordo con la scala di Likert (1: fortemente in disaccordo, 5: fortemente in accordo), aggiungendo eventualmente commenti o proponendo modifiche. Al termine di ciascun round di Delphi, un facilitatore ha modificato le proposizioni in accordo ai commenti ricevuti.

L'accordo era ritenuto raggiunto se la percentuale raggiunta è stata pari o superiore al 75%.

Risultati. Tre round di Delphi sono stati necessari per il raggiungimento dell'accordo. Nella fase preliminare sono state raccolte 93 preposizioni. Al termine del primo round di Delphi, 23 definizioni hanno raggiunto l'accordo e, dopo il secondo round, il numero delle proposizioni selezionate

era 24. Al termine dell'ultimo giro di Delphi, la percentuale di accordo prevista è stata raggiunta per 25 preposizioni. Le definizioni selezionate dagli esperti sono riassunte nella tabella allegata.

Conclusioni. L'ecografia è uno strumento estremamente promettente per la diagnosi di CPPD, ma la variabilità dei criteri adottati è attualmente un limite alla sua diffusione. Questo lavoro rappresenta il tentativo, effettuato per la prima volta da un gruppo internazionale di esperti, di definire criteri ecografici per le lesioni elementari della CPPD che ne potrebbe facilitare l'utilizzo tra gli ecografisti. Ulteriori studi sono necessari per definire sia l'accuratezza diagnostica che la riproducibilità di questo nuovo set di criteri.

Keywords: *Ecografia, CPPD, diagnosi.*

LA TENOSINOVITE E LA SINOVITE RILEVATE MEDIANTE ECOGRAFIA SONO PREDITTIVE DI FLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA: RISULTATI CONCLUSIVI DELLO STUDIO STARTER DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

E. BELLIS¹, G. SAKELLARIOU², C.A. SCIRE³, G. CARRARA³, A. IAGNOCCO⁴, GRUPPO DI STUDIO STARTER³

¹Ospedale Ordine Mauriziano, Torino; ²Policlinico S. Matteo, Pavia; ³Società Italiana di Reumatologia, Milano; ⁴Università Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Nei pazienti con artrite reumatoide (AR) in remissione clinica la flogosi sinoviale subclinica rilevata mediante esame ecografico si associa a riacutizzazione di malattia. In questo contesto il significato della tenosinovite subclinica non è noto. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra tenosinovite e sinovite rilevate dall'ecografia e flare a 12 mesi nei pazienti con AR in remissione.

Materiali e Metodi. STARTER è uno studio multicentrico di coorte promosso dal gruppo di studio di Ecografia della Società Italiana di Reumatologia. Lo studio è stato condotto da ecografisti esperti selezionati attraverso un esercizio di reliability, utilizzando ecografi di alta fascia e sonde ad elevata frequenza. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con AR in remissione clinica, sottoposti a valutazione clinica ed ecografica all'inizio dello studio, ripetendo la valutazione clinica a 6 mesi e a 12 mesi: l'esame ecografico è stato mirato al rilevamento della sinovite (S) e della tenosinovite (T) a livello di mani e polsi, assegnando un punteggio 0-3 sia per la scala di grigi (GS) che per il power Doppler (PD); dalla somma dei punteggi delle singole sedi è stato ottenuto uno score finale per singolo paziente. Il flare nei 12 mesi è stato definito come aumento >1.2 del DAS28 op-

pure >0.6 in caso di DAS28 >3.2 . L'associazione tra presenza di GS-T/-S, PD-T/-S e flare è stata valutata con modelli di regressione logistica, comprendenti anche analisi aggiustate per confondenti pre-specificati (Adj), presentando i risultati come odds ratios (OR) e intervalli di confidenza al 95%. **RISULTATI:** sono stati inclusi 361 pazienti (72.3% femmine, età media (sd) 56.1 (13.3), durata mediana di malattia (IQR) 7.1 anni (3.6-13.5)). 98/326 (30.6%) pazienti hanno avuto un flare nei 12 mesi. Considerando le variabili ecografiche separatamente, solo la presenza di PD-S era significativamente predittiva di flare (OR 1.87 (1.12,3.14)). Includendo nel modello sia la -T che la -S, solo la presenza concomitante di -T e -S era predittiva di flare (PD-T+S: OR 2.06 (1.04, 4.07); GS-T+S: OR 2.27 (1.01,5.10)) mentre -S e -T separatamente non lo erano.

Conclusioni. I pazienti con AR in remissione clinica, la co-presenza della tenosinovite e della sinovite rilevate mediante ecografia identifica i pazienti a rischio di flare. L'ecografia può assistere la gestione di questo gruppo di pazienti, suggerendo al clinico cautela nel ridurre la terapia in corso.

Keywords: Ecografia articolare, tenosinovite, remissione.

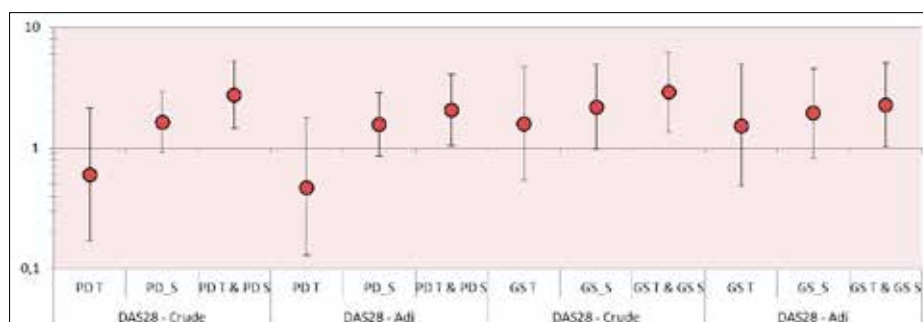


Figura 1

VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO CARDIOVASCOLARE SUBCLINICO NEI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA MEDIANTE NUOVE TECNICHE DIAGNOSTICHE NON INVASIVE

S. BARSOTTI^{1,2}, M. GAGGINI³, S. TALARICO¹, E. BIANCHINI³, N. DI LASCIO³, C. SAPONARO³, A. GASTALDELLI³, M. MOSCA¹, R. NERI¹, A.M. MORALES³

¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

²Dottorato GenOMeC; Università degli Studi di Siena, ³Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

Background. L'impegno cardiovascolare è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nei pazienti con miopatie infiammatorie idiopatiche (MII). I parametri derivati dalla valutazione ultrasonografica delle arterie carotidee e l'accumulo dei prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs), rappresentano dei marker non invasivi di impegno cardiovascolare anche subclinico in ampie popolazioni a rischio cardiovascolare. Scopo dello studio è quello di valutare se l'utilizzo di questi markers sia o meno in grado di identificare un danno cardiovascolare subclinico nei pazienti con MII e analizzare la possibile correlazione con dati clinici e di laboratorio.

Pazienti e Metodi. Nel nostro studio sono stati arruolati 27 pazienti consecutivi con diagnosi di MII (14 con dermatomiosite, 13 con polimiosite) secondo i criteri di Bohan e Peter. Le caratteristiche dei pazienti erano le seguenti: 8 maschi, 19 femmine, età media 57 ± 12.3 anni, con una durata media di malattia di 8.8 ± 7 anni. I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica e laboratoristica dei fattori di rischio cardiovascolare e ad una valutazione dell'attività di malattia in base a criteri standardizzati. Come gruppo di controllo sono stati arruolati 27 soggetti sani comparabili con il gruppo di pazienti per età e sesso. Cinque pazienti presentavano malattia attiva.

I parametri carotidei sono stati misurati mediante un sistema automatico (Carotid Studio, Quipu). I parametri acquisiti erano: lo spessore medio intimale (IMT), il diametro medio carotideo (mAD), la distension arteriosa carotidea (DAC) e il co-

efficiente di distensibilità (DC), calcolato come $DC = \Delta A / (PP * A)$, dove A è l'area del lume dia-stolico, ΔA il cambiamento dell'area del lume carotideo durante la sistole e PP è la pressione arteriosa differenziale.

Sono stati inoltre valutati i livelli di AGEs a livello cutaneo dopo analisi dell'autofluorescenza (AF) tramite con AGE reader (Diagn Optics technologies B.V Netherlands) a livello della pelle dell'avambraccio.

Risultati. Nei pazienti con MII il diametro medio arterioso ($p=0.007$) e i valori di AF sono risultati più alti ($p<0.001$) rispetto ai controlli sani. Non è stata riscontrata correlazione con i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e valori sierici di colesterolo o glicemia. Tra i parametri di attività di malattia è emersa una correlazione positiva tra i valori di aldolasi e il diametro medio carotideo ($p=0.04$ $r=0.49$) e tra aldolasi e AF ($p=0.049$ $r=0.42$) mentre è stata riscontrata una correlazione negativa tra aldolasi e coefficiente di distensibilità carotidea ($p=0.009$ $r=-0.58$).

Conclusioni. Dal nostro studio è emerso come i soggetti con MII siano maggiormente esposti ad un impegno cardiovascolare subclinico. La correlazione tra i marker analizzati e i valori di aldolasi sierica, un marcatore di attività di malattia comunemente utilizzato nella valutazione della MII, potrebbe suggerire un aumento del rischio CV nei pazienti con MII anche se in presenza di modesta attività di malattia.

Keywords: Cardiovascolare, miosite, carotidi.

TAVOLA ROTONDA
IL RUOLO DELL'INTERLEUCHINA 23
NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

Moderatore: E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)

*Relatori: F. Ciccia (Palermo), A. Marchesoni (Milano), A. Armuzzi (Roma),
A. Costanzo (Roma)*

TAVOLA ROTONDA

IL RUOLO DELLA IL-23 NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHEA. MARCHESONI¹, F. CICCIA², A. COSTANZO³, A. ARMUZZI⁴¹ASST G. Pini-CTO, Milano; ²Università degli Studi di Palermo, Palermo; ³Humanitas University, Milano;⁴Fondazione Policlinico Gemelli Università Cattolica, Roma

La IL-23 svolge un ruolo chiave nella patogenesi di varie malattie infiammatorie croniche tra cui le spondiloartriti, la psoriasi e le malattie infiammatorie intestinali.

Queste patologie condividono meccanismi patogenetici comuni, in particolare sono caratterizzate da processi di disregolazione del sistema immunitario sostenuti da una inappropriata produzione di citochine pro-infiammatorie, tra le quali IL-6, IL-12, IL-23 e il fattore di necrosi tumorale (TNF) alfa. La IL-23, rilasciata dalle cellule dell'immunità innata presentanti l'antigene in seguito a fattori scatenanti sia a livello cutaneo che intestinale, determina l'innescamento di una cascata infiammatoria e l'attivazione di varie vie immunitarie, quale quella che porta al differenziamento dei linfociti T CD4+ in linfociti Th17.

Queste cellule, attraverso la produzione di IL17, IL22 e TNF-alfa, sono responsabili del mantenimento di uno stato infiammatorio cronico e conseguente danno anatomico a livello tissutale nei diversi distretti (1, 2). Oltre alle cellule T CD4+, la IL-23 è in grado di attivare molte altre cellule, soprattutto della immunità innata, a produrre IL-17. A questo proposito molto interessante è stata la scoperta che la IL-23 è in grado di indurre una forma di spondiloartrite agendo su cellule T residenti CD3+ e ROR γ mat+, ma CD4-e CD8-, a livello delle entesi (3).

L'artrite psoriasica può essere considerata una delle manifestazioni cliniche di una malattia polidistrettuale definita 'malattia psoriasica'. I pazienti con questa malattia, oltre ad avere la psoriasi e, spesso, l'artrite, hanno una maggiore prevalenza di malattia di Crohn, uveite anteriore acuta, sindrome metabolica, obesità, malattie cardiovascolari, disturbi cognitivi, ansia e depressione e neoplasie. Le malattie infiammatorie intestinali a loro volta

si associano alle spondiloartriti, sia assiali che periferiche. L'uveite anteriore acuta non raramente compare in pazienti con spondiloartrite assiale.

Un approccio moderno a queste patologie comporta in prima istanza un inquadramento diagnostico preciso, che tenga conto di tutte le possibili manifestazioni cliniche. In un paziente con psoriasi o malattia infiammatoria intestinale sarà, ad esempio, necessario valutare la presenza di una forma artritica. Allo stesso modo in un paziente con artrite psoriasica bisognerà fare attenzione alla possibilità di una malattia di Crohn.

Questo approccio ha assunto un'importanza ancora maggiore con la scoperta che molto spesso sono presenti forme subcliniche di malattia infiammatoria intestinale e di artrite psoriasica (4-6). L'imaging (ecografia, RMN) ha spesso un ruolo fondamentale per la diagnosi precoce delle varie manifestazioni cliniche.

Per il trattamento di queste malattie immunomediate si impiegano molti farmaci, alcuni specifici per le singole patologie, altri efficaci in più di una forma. Tra questi ultimi abbiamo gli inibitori del TNF alfa, della IL-23, della IL-17 (7) e della fosfodiesterasi-4, ognuno di questi con delle differenze di efficacia sulle varie manifestazioni cliniche e nel profilo di sicurezza. Per ogni singolo paziente bisogna, quindi, "confezionare" una terapia che tenga conto non solo di tutte le manifestazioni cliniche, ma anche della loro gravità, dello stato stato generale di salute e degli aspetti economici.

Il medico che si occupa di questi pazienti deve, quindi, essere a conoscenza non solo di quanto a lui compete, ma anche di alcuni aspetti multidisciplinari fondamentali. Linee guida e raccomandazioni basate sull'evidenza e formulate da esperti saranno un utile strumento nella gestione di queste malattie immunomediate.

Un approccio olistico ai pazienti con queste patologie non può, quindi, prescindere dal coinvolgimento di diversi specialisti. Reumatologi, dermatologi, gastro-enterologici, oculisti devono necessariamente collaborare in ogni fase di malattia, a partire dalla diagnosi fino ad arrivare alla terapia e alla valutazione nel tempo. Inoltre, nella malattia psoriasica, non raramente è anche utile inviare il paziente a specialisti competenti in materia di malattie metaboliche, cardio-vascolari e neuro-psichiatriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Marinoni B, et al. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights*. 2014; 5: 9-19.
2. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmunity Reviews*. 2016 Sep 22. pii: S1568-9972(16)30210-5.
3. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ t+ CD3+ CD4- CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012; 18: 1069-72.
4. Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2015; (Suppl.) 93: 21-3.
5. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A et al. Overexpression of Interleukin-23, but Not Interleukin-17, as an Immunologic Signature of Subclinical Intestinal Inflammation in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 955-65.
6. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G. et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case control study. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 26-30.
7. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014; 4: 585-600.

EVIDENZE ED ESPERIENZE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE E AGGRESSIVA

Moderatore: M. Govoni (Ferrara)

- Ruolo della costimolazione T Linfocitaria nella patogenesi delle malattie autoimmuni
R. Foti (Catania)
- Identificazione e trattamento dei pazienti con artrite reumatoide a prognosi sfavorevole
A. Carletto (Verona)

RUOLO DELLA COSTIMOLAZIONE T LINFOCITARIA NELLA PATOGENESI DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

R. FOTI

Ospedale Vittorio Emanuele, Catania

Le malattie reumatiche a patogenesi autoimmune, quali ad esempio l'artrite reumatoide (AR), la sindrome di Sjögren e il lupus eritematoso sistemico, sono accumulate dalla perdita di tolleranza immunologica nei confronti di antigeni self (1).

La risposta immunitaria cellulo-mediata ha un ruolo centrale nello sviluppo di tali patologie, anche se i meccanismi non sono stati, a oggi, completamente caratterizzati.

Un ruolo importante potrebbe essere giocato dai meccanismi molecolari di attivazione e maturazione dei linfociti T che è finemente coordinato nel tempo dall'espressione di segnali co-stimolatori e co-inibitori; la disregolazione di questi importanti checkpoint potrebbe condurre a una iper-stimolazione della risposta immunitaria.

Tra gli effetti della perdita di tolleranza c'è la produzione di anticorpi autoreattivi rilasciati dalle cellule B, diretti verso le proteine citrullinate (ACPA) che possono avere un coinvolgimento diretto nell'insorgenza di danni tissutali/funzionali (2) nella AR. La sintesi di questi autoanticorpi sembra precedere anche di diversi anni la comparsa dei sintomi e della malattia (3, 4); per questo motivo sono divenuti importanti marcatori diagnostici e prognostici.

La strategia terapeutica per il trattamento delle malattie autoimmuni prevede l'utilizzo di terapie

sintomatiche, immunosoppressive (i.e. corticosteroidi, metotrexato) o inibitori citochinici (anti-TNF- α e anti IL-6) e infine molecole in grado di modulare la co-stimolazione cellulare (CTLA4Ig). Il CTLA4Ig è stato il primo farmaco modulatore della co-stimolazione approvato per il trattamento dell'AR.

La potenziale efficacia di questa molecola è stata testata anche in altre patologie (sindrome di Sjögren (5), lupus eritematoso sistemico (6), sclerosi sistemica (7) con studi sia in vitro, che in vivo (modelli murini e umani). La versatilità nell'impiego del CTLA4Ig può essere spiegata sia dall'azione sul linfocita T, e dal ruolo centrale che questo ha in molte patologie autoimmuni, sia dalla capacità di intervenire su molteplici target cellulari (8).

BIBLIOGRAFIA

1. Ceeraz S. ART. 2014.
2. Kleyer et al. Ann Rheum Dis. 2012.
3. Eriksson C, et al. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R30.
4. Nielen MM, et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 380-386.
5. Meiners PM, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1393-96.
6. Danion F, et al. Lupus. 2016; 0: 1-8.
7. Ponsoye M, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 0: 1-8.
8. Cutolo M, 2016, Expert Review of Clinical Immunology. 2016.

IDENTIFICAZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE A PROGNOSI SFAVOREVOLE

A. CARLETTO

UOC Reumatologia, Policlinico G.B. Rossi, Verona

La gestione dell'artrite reumatoide (AR) è in continua evoluzione e si cerca sempre più di identificare la terapia più sicura ed efficace per ogni paziente, partendo dalle caratteristiche della malattia stessa.

Le linee guida EULAR delineano le diverse opzioni terapeutiche, ma, tranne rare eccezioni, non vengono definiti i criteri sui quali basare la scelta del farmaco biologico nel singolo paziente; vengono comunque identificati i fattori prognostici sfavorevoli (presenza di autoanticorpi, elevata attività di malattia e sviluppo precoce di erosioni) che, dopo il fallimento del DMARD tradizionale, richiedono un intervento tempestivo con terapia biologica al fine di prevenire il danno strutturale nei pazienti a rischio (1). Tuttavia, anche in questo caso, le linee guida non identificano con chiarezza quale farmaco utilizzare.

Tra i fattori prognostici negativi un ruolo particolarmente importante è rappresentato dagli autoanticorpi: è stato dimostrato che la doppia positività per il fattore reumatoide (FR) e per gli anticorpi contro i peptidi citrullinati (ACPA), assieme ad una elevata PCR, si associa ad un rischio maggiore di progressione radiografica (2) ed è ormai consolidato il ruolo degli ACPA nella patogenesi dell'AR ed in particolare la loro correlazione con i processi sottesi al danno strutturale (3, 4).

Una sottoanalisi dello studio AMPLE (5) ha suggerito come la presenza degli ACPA possa rap-

presentare un fattore predittivo di buona risposta alla terapia con abatacept; In particolare, è stato dimostrato che elevati livelli di ACPA identificano una popolazione di pazienti che risponde meglio a questo preparato rispetto ai pazienti ACPA negativi.

Questi dati sono stati confermati anche dall'analisi dei registri internazionali e dagli studi osservazionali "real life" (6-8), supportando l'ipotesi che la positività agli ACPA possa essere un fattore predittivo di buona risposta ad abatacept e possa essere correlato ad una maggiore persistenza in terapia con abatacept.

In conclusione la letteratura, pur non fornendo ancora dati definitivi, induce a considerare Abatacept un'buona opzione per il trattamento dei pazienti con fattori prognostici negativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 492-509.
2. Visser et al. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1333-7. Epub 2010 May 24.
3. Harre U, et al. *J Clin Invest.* 2012; 122: 1791-802.
4. Kleyer A, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 854-60.
5. Sokolove J, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 709-14.
6. Gottenberg JE, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1346-52.
7. Alten R, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(suppl 10): #551.
8. LR Harrold et al. EULAR 2016 OP0178.

COMUNICAZIONI ORALI

ARTRITE REUMATOIDE (2)

Moderatori: G. Bianchi (Genova), E. Fusaro (Torino)

SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON DMARDs CONVENZIONALI NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE (DRUG-FREE REMISSION): ANALISI DEL VALORE PREDITTIVO PER RECIDIVA DEL QUADRO IMMUNITARIO, CLINICO E ULTRASONOGRAFICO

A. Manzo, F. Benaglio, G. Sakellariou, B. Vitolo, S. Bugatti, R. Caporali, C. Montecucco
Pavia

CONFRONTO TRA DUE STRATEGIE DI TRATTAMENTO CON METHOTREXATE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE EARLY: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

F. Benaglio, S. Bugatti, G. Sakellariou, G. Crepaldi, C. Montecucco, R. Caporali
Pavia

REMISSIONE E ARTRITE REUMATOIDE: FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE ACR/EULAR IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE

A. Zabotti, L. Quartuccio, L. Picco, S. Sacco, S. Salvin, S. De Vita
Udine

INFLUENZA DELL'IMMUNOGENICITÀ SULL'EFFICACIA DELLA TERAPIA CON INFlixIMAB, ADALIMUMAB ED ETANERCEPT NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E SULL'OUTCOME DELLO SWITCH AD ALTRO FARMACO BIOTECNOLOGICO

L. Dinoia, R. Bizzoca, C. Rotondo, R. Fanizzi, V. Venerito, G. Righetti, M.G. Giannotta, O. Magazzino, G. Lapadula, F. Iannone
Bari

PREVALENZA E DETERMINANTI DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE PERIFERICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ESENTI DA EVENTI CARDIOVASCOLARI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

M.L. Cadoni¹, G.L. Erre¹, M. Piga², A.L. Fedele³, S. Mura¹, A. Piras¹, M.G. Longu¹, I. Cangemi², M. Dessi², G. Di Sante³, B. Tolusso³, E. Gremese³, A. Cauli², A. Mathieu², G. Ferraccioli³, G. Passiu¹
¹Sassari, ²Cagliari, ³Roma

EFFICACIA, SAFETY E TOLLERANZA DI ADALIMUMAB IN PRIMA E SECONDA LINEA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: ESPERIENZA DAI REGISTRI ITALIANI DEI FARMACI BIOLOGICI

V. Codullo¹, F. Iannone², L. Sinigaglia³, E.G. Favalli³, P. Sarzi-Puttini³, F. Atzeni³, G. Ferraccioli⁴, E. Gremese⁴, A. Carletto⁵, A. Giollo⁵, M. Govoni⁶, F. Bergossi⁶, M. Galeazzi⁷, L. Cantarini⁷, F. Salaffi⁸, M. Di Carlo⁸, C. Bazzani⁹, R. Pellerito¹⁰, M. Sebastiani¹¹, R. Ramonda¹², G. Lapadula², R. Caporali¹

¹Pavia, ²Bari, ³Milano, ⁴Roma, ⁵Verona, ⁶Ferrara, ⁷Siena, ⁸Jesi, AN, ⁹Brescia, ¹⁰Torino, ¹¹Modena, ¹²Padova

LA PERSISTENZA IN TERAPIA A 6 ANNI DI ABATACEPT NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA

E.G. Favalli¹, A. Becciolini¹, A. Giollo², C. Bazzani³, S. Piantoni³, G. Ciancio⁴, K. Botsios⁵, B. Raffeiner⁶, A. Marchesoni¹, A. Carletto²

¹Milano, ²Verona, ³Brescia, ⁴Ferrara, ⁵Padova, ⁶Bolzano

LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO DI PRIMA LINEA PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: CONFRONTO DI EFFICACIA E PERSISTENZA IN TERAPIA TRA BLOCCO DEL TNF E DELL'IL-6 IN UNA CASISTICA RETROSPETTIVA

E.G. Favalli, A. Becciolini, C. Crotti, M. Biggioggero, E. Agape, A. Marchesoni, P.L. Meroni

Milano

SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON DMARDS CONVENZIONALI NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE (DRUG-FREE REMISSION): ANALISI DEL VALORE PREDITTIVO PER RECIDIVA DEL QUADRO IMMUNITARIO, CLINICO E ULTRASONOGRAFICO

A. MANZO, F. BENAGLIO, G. SAKELLARIOU, B. VITOLO, S. BUGATTI, R. CAPORALI, C. MONTECUCCO

Divisione di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La diagnosi precoce e il trattamento intensivo nell'artrite reumatoide (AR) hanno permesso il raggiungimento dello stato di remissione in un'elevata percentuale di pazienti. Non è al momento definito se e in quali casi sia possibile sospendere il trattamento. In questo studio abbiamo analizzato il valore predittivo per recidiva del quadro immunitario, clinico e ultrasonografico (US) articolare, in pazienti con AR in remissione clinica valutati dopo sospensione del trattamento di fondo.

Materiali e Metodi. 70 pazienti in trattamento con DMARDs convenzionali sono stati reclutati presso la Remission Clinic del nostro Centro e introdotti al regime drug-free secondo i seguenti criteri di inclusione:

- 1) soddisfacimento criteri ACR/EULAR 2010 entro 12 mesi dalla visita iniziale;
- 2) trattamento con DMARDs entro 12 mesi dall'esordio dei sintomi;
- 3) ≥ 24 mesi di trattamento con DMARDs tramite protocollo DAS-drive;
- 4) DAS28 $< 2,6$ da almeno 6 mesi in assenza di corticosteroidi.

Tutti i pazienti sono stati monitorati trimestralmente tramite valutazione clinica e US (mani-piedi). La ripresa del trattamento è stata considerata in caso di DAS28 $> 3,2$ o DAS28 $\geq 2,6 < 3,2$ persistente (recidiva). I titoli di ACPA-RF, la distribuzione linfocitaria (sottopopolazioni T-B) e lo stato di attivazione B (markers di proliferazione) sono stati valutati tramite ELISA e FACS. La predittività è stata analizzata tramite regressione di Cox considerando un periodo di osservazione variabile di 6-24 mesi.

Risultati. Al basale, 57/70 (81,4%) pazienti erano in remissione SDAI, 52/70 (74,3%) in remis-

sione ACR/EULAR Boolean e 23/70 (32,9%) presentavano assenza di sinovite (SJC44=0 e power Doppler [PD] mani-piedi=0). La necessità di ripresa del trattamento è stata riscontrata in 28/70 (40%) pazienti, con un intervallo di tempo mediano (IQR) dalla sospensione di 6 (6-10,5) mesi. Nessuna delle caratteristiche cliniche al momento della diagnosi ha mostrato valore predittivo per recidiva. Il relapse si è verificato invece più frequentemente in pazienti non soddisfacenti la remissione SDAI al momento della sospensione (HR [95% CI] 2.56 [1.15-5.70], $p=0.02$). Livelli di stringenza superiori alla remissione SDAI (remissione Boolean) non hanno mostrato un valore protettivo e in 10/23 casi è stato possibile comunque registrare un relapse malgrado assenza di sinovite clinica/sub-clinica. Tra i pazienti in remissione SDAI alla sospensione, la positività per ACPA IgG è stata riconosciuta come l'unico predittore di relapse, indipendentemente dalla durata di remissione e dal grado di infiammazione US (HR [95% CI] 4.38 [1.50-12.89], $p=0.008$). La doppia positività ACPA-RF IgM ha mostrato un incrementato potere predittivo (HR [95% CI] 7.11 [2.38-21.25], $p<0.001$).

Conclusioni. Anche dopo trattamento precoce ed intensivo con raggiungimento di remissione profonda e sostenuta, la sospensione del trattamento di fondo non è un'opzione praticabile in modo sistematico. Lo stato autoimmunitario sistemico incidente appare come un fattore rilevante per la riattivazione di malattia nei pazienti che raggiungono un controllo stringente del quadro infiammatorio.

Keywords: Remissione, drug-free, autoanticorpi.

CONFRONTO TRA DUE STRATEGIE DI TRATTAMENTO CON METHOTREXATE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE EARLY: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

F. BENAGLIO, S. BUGATTI, G. SAKELLARIOU, G. CREPALDI, C. MONTECUCCO, R. CAPORALI

U.O. Reumatologia, Early Arthritis Clinic, Università degli Studi di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Confrontare due diverse strategie di utilizzo di methotrexate (MTX) in pazienti con artrite reumatoide (AR) precoce giunti alla nostra Early Arthritis Clinic (EAC) al fine di valutare la quota di pazienti che raggiunge il target (remissione/bassa attività di malattia) a 6 mesi, in accordo con le linee guida EULAR.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati pazienti con AR (durata di malattia <12 mesi) giunti alla nostra EAC tra il 2005 e il 2016 e trattati con MTX + glucocorticoidi (GC). I pazienti sono stati seguiti con protocollo treat to target finalizzato alla bassa attività di malattia, la terapia con MTX veniva incrementata ogni 2 mesi in caso di mancato raggiungimento del target. I pazienti valutati tra il 2005 e il 2009 sono stati inizialmente trattati con MTX 10 mg/settimana + GC (gruppo A) con incremento del MTX a 15 e poi 20 mg/settimana in caso di mancato raggiungimento del target; i pazienti valutati dal 2010 sono stati inizialmente trattati con MTX 15 mg/settimana + GC (gruppo B) con possibile incremento a 20 e 25 mg/settimana. Dopo 6 mesi di terapia è stata valutata la risposta DAS28.

Risultati. 260 pazienti analizzati: 123 nel gruppo A vs 137 nel gruppo B. Al basale i gruppi mostravano differenze in termini di DAS28 (5.2 ± 1.15 vs 4.6 ± 1.16 , $p < 0.0001$) e HAQ (1.125 IQR $0.75-1.875$ vs 1 IQR $0.375-1.5$, $p = 0.006$); non c'erano differenze in termini di sieropositività. Dopo 6 mesi di

terapia non si evidenziavano differenze nella risposta clinica: il 32% dei pazienti del gruppo A raggiungeva la remissione DAS28 vs il 40% dei pazienti del gruppo B ($p = ns$), il 27% dei pazienti del gruppo A era in bassa attività vs il 24% dei pazienti del gruppo B ($p = ns$), il 41% dei pazienti del gruppo A era in moderata attività vs il 36% dei pazienti del gruppo B ($p = ns$). La necessità di incrementare il dosaggio di MTX durante i primi 6 mesi di terapia era sovrapponibile: il 27% del gruppo A vs il 30% del gruppo B ($p = ns$) mentre la necessità di ridurre il MTX per intolleranza e/o evento avverso era significativamente più elevata nel gruppo B (gruppo A: 1.6% vs gruppo B: 9.5%, $p = 0.014$).

Conclusioni. L'utilizzo di dosaggi maggiori di MTX si associa a una più elevata frequenza di effetti collaterali ma non apporta, a breve termine, un miglioramento in termini di raggiungimento dell'outcome clinico mentre l'impiego iniziale di MTX 10 mg/settimana, con rapido incremento del dosaggio in caso di mancato raggiungimento del target, sembra essere una adeguata opzione terapeutica per buona parte dei pazienti con AR iniziale. La nostra esperienza conferma che esiste una quota di pazienti che non raggiunge il target clinico a breve termine indipendentemente dal dosaggio iniziale di MTX.

Keywords: *Artrite reumatoide, early arthritis clinic, methotrexate.*

REMISSIONE E ARTRITE REUMATOIDE: FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE ACR/EULAR IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE

A. ZABOTTI, L. QUARTUCCIO, L. PICCO, S. SACCO, S. SALVIN, S. DE VITA

Clinica di Reumatologia - A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Il raggiungimento della remissione è l'obiettivo primario nella terapia dell'Artrite Reumatoide (RA). Il trattamento precoce, la strategia treat to target e l'accesso precoce alle terapie biotecnologiche hanno reso la remissione un target reale e sempre più frequente nelle Early Arthritis Clinic (EAC). Tuttavia la remissione non è ancora un obiettivo raggiungibile in tutti i pazienti, perciò nell'ottica di una stratificazione e personalizzazione delle terapie, l'identificazione di fattori predittivi di remissione risulterebbe di grande utilità clinica. L'obiettivo dello studio è identificare i fattori predittivi di raggiungimento della remissione ACR/EULAR al mese + 12 in una coorte monocentrica di Early-RA (ERA).

Materiali e Metodi. Pazienti, afferenti all'EAC, con diagnosi di ERA, soddisfacimento dei criteri classificativi ACR/EULAR del 2010 per RA e con un follow-up di trattamento di almeno 12 mesi, sono stati inclusi nello studio. L'esordio dei

Tabella I - Caratteristiche basali dei pazienti studiati.

Baseline Variables	N = 101 patients
Age, year, mean ± SD	54,5±12,5
F/M, gender (%)	32/69 (31,6%)
Smoke, n (%)	28 (27,7%)
BMI, mean ± SD	25,3±4,7
Symptom duration at first visit, month, mean ± SD	12,5±10,9
Onset of first persistent patient-reported joint swelling, months, mean ± SD	5,4±3,7
RF positive, n (%)	52 (51,4%)
Anti-CCP, n (%)	50 (49,5%)
CRP (mg/dl), median	(1,5)
Tender Joint Count (68), mean ± SD	8,9±5,5
Swollen Joint Count (66), mean, ± SD	5,4±4,2
DAS28 T0, mean ± SD	4,3±1,0
Erosion in US, n (%)*	29/101 (28,7%)

*>1 erosione valutata su 7 articolazioni target come da US7 score.

Tabella II - Predittori di remissione ACR/EULAR al mese ± 12.

Baseline Variables	OR 95% (CI)	p-value	OR 95% (CI)	p-value
Age	0,99 (0,95-1,02)	0,62		
Gender	0,78 (0,32-1,87)	0,58		
Smoke	0,25 (0,08-0,805)	0,02	0,14 (0,35-0,56)	0,006
BMI	0,85 (0,75-0,96)	0,01	0,84 (0,73-0,97)	0,01
Symptom duration	0,91 (0,85-0,96)	0,003	0,89 (0,83-0,96)	0,02
Onset of first persistent patient-reported joint swelling	0,80 (0,69-0,92)	0,003	0,89 (0,83-0,96)	0,002
RF	2,25 (0,94-5,35)	0,06	3,60 (1,11-11,6)	0,03
Anti-CCP	1,00 (0,43-2,30)	0,99		
CRP (mg/dl)	1,02 (0,82-1,26)	0,81		
Tender Joint Count (68)	0,89 (0,81-0,98)	0,02		
Swollen Joint Count (66)	0,92 (0,83-1,03)	0,17		
DAS28	0,71 (0,46-1,09)	0,12		
Erosions in US*	0,30 (0,10-0,89)	0,03		

*2 >1 erosione valutata su 7 articolazioni target come da US7 score.

sintomi e della prima tumefazione persistente è stato retrospettivamente raccolto alla valutazione basale. L'analisi multivariata è stata utilizzata per identificare i fattori predittivi di remissione ACR/EULAR, includendo le variabili con una $p < 0.1$ all'analisi univariata. Le curve di ROC sono state utilizzate per valutare la capacità discriminante delle fasi di malattia nel predire il raggiungimento della remissione ACR/EULAR.

Risultati. Sono stati inclusi 101 pazienti e le caratteristiche basali sono riportate in tabella I. Al mese +12, 31/101 (30,7%) pazienti hanno raggiunto la remissione ACR/EULAR e 63/101 (62,3%) la remissione secondo DAS28.

Dalla regressione lineare multivariata le variabili associate alla remissione ACR/EULAR al mese +12 sono l'esordio dei sintomi (OR 0,89; 95% CI 0,83-0,96), il BMI (OR 0,84; 95% CI 0,73-0,97), l'assenza del fumo (OR 0,14; 95% CI 0,35-0,56) e inversamente la presenza del FR (OR 3,6; 95% CI 1,1-11,6) (Tabella II). Dalle curve ROC si è ottenuto che la durata delle fasi malattia con una

migliore capacità discriminativa, considerato come outcome la remissione ACR/EULAR al mese +12, è rispettivamente di 5,5 mesi dall'esordio dei sintomi e 2,5 mesi dalla prima tumefazione persistente.

La probabilità di raggiungere la remissione ACR/EULAR al mese +12 è significativamente più bassa per i pazienti con almeno 2 delle seguenti variabili cliniche modificabili (esordio dei sintomi $> 5,5$ mesi, BMI > 25 e tabagismo) con OR 5,7 (95% CI, 2,2-15,1 $p = 0,0004$).

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che la diagnosi precoce, il controllo del peso corporeo e la sospensione del fumo sono fattori cruciali nel raggiungimento della remissione in ERA. Le raccomandazioni sulla gestione di RA dovrebbero pertanto includere, oltre alla diagnosi e terapia precoce, anche il controllo del BMI e la sospensione del fumo.

Keywords: *Artrite reumatoide precoce, remissione, treat to target.*

INFLUENZA DELL'IMMUNOGENICITÀ SULL'EFFICACIA DELLA TERAPIA CON INFLIXIMAB, ADALIMUMAB ED ETANERCEPT NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E SULL'OUTCOME DELLO SWITCH AD ALTRO FARMACO BIOTECNOLOGICO

L. DINOIA, R. BIZZOCA, C. ROTONDO, R. FANIZZI, V. VENERITO, G. RIGHETTI, M.G. GIANNOTTA, O. MAGAZZINO, G. LAPADULA, F. IANNONE

Dipartimento interdisciplinare di Medicina, Sezione di Reumatologia Universitaria, Az. Osp. Policlinico di Bari

Scopo del lavoro. I farmaci anti-TNF α hanno dimostrato grande efficacia nella terapia dell'artrite reumatoide (AR). Tuttavia, nel 35% circa dei pazienti il trattamento risulta inefficace e nel 30% si osserva una perdita di efficacia progressiva. Si ipotizza che una delle possibili cause dell'inefficacia secondaria risieda nella formazione di anticorpi anti-farmaco (ADA).

Scopo di questo lavoro è valutare nei pazienti affetti da AR trattati con infliximab (IFX), adalimumab (ADL) ed etanercept (ETN) l'associazione tra ADA, livelli sierici del farmaco e risposta terapeutica, la presenza di ADA ed eventuali eventi avversi al farmaco, influenza degli ADA sull'outcome del farmaco post-switch.

Materiali e Metodi. 115 pazienti affetti da AR, 41 trattati con IFX, 45 con ETN e 29 con ADL. La

concentrazione del farmaco è stata determinata con metodica sandwich-ELISA, gli ADA sono stati rilevati con metodica bridging-ELISA. Sono stati ana-

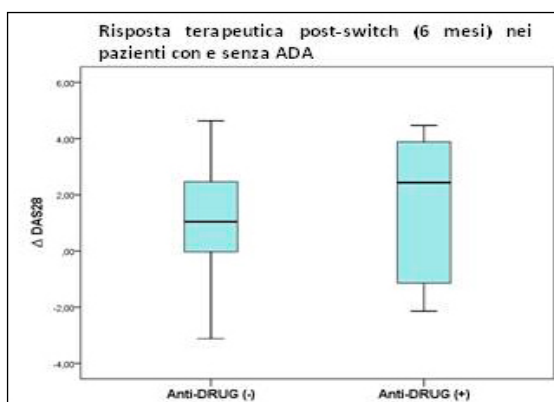
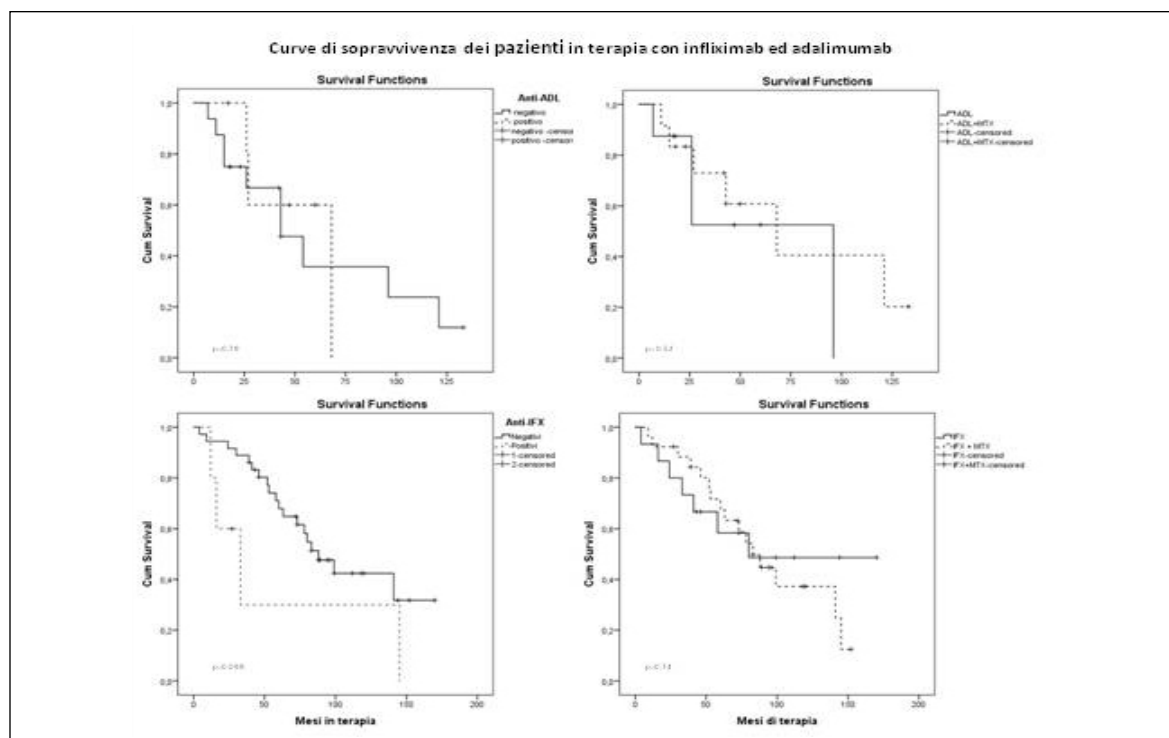


Tabella I - Caratteristiche cliniche, laboratoristiche e demografiche dei pazienti al baseline.

	<i>Infliximab (Remicade)</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>p</i>
Numero pz	41	45	29	
Femmine (%)	33 (80,49%)	33 (84,44%)	27 (93,1%)	0.34
Maschi (%)	8 (19,51%)	7 (15,56)	2 (6,9%)	
Età	60,41±11,37	59,33±11,19	53,14± 12,64	0.035
FR + (%)	20 (48,78%)	24 (53,33%)	12 (41,38%)	0.58
Anti-CCP + (%)	63,421%	26 (57,78%)	14 (48,27%)	0.53
DAS28 al baseline	5,13±1,70	4,79±1,39	4,77±1,39	0.48
Dose giornaliera di steroide (mg)	6,55±3,30	5,09±2,87	5,16±1,43	0.09
DMARDs:				
Methotrexate	29 (70,73%)	32 (71,11%)	18 (62,07%)	0.015
Sulfasalazina	1 (2,44%)	0	2 (6,89%)	
Leflunomide	1 (2,44%)	3 (6,67%)	1 (3,45%)	
Idrossiclorochina	3 (7,32%)	4 (8,89%)	1 (3,45%)	0.84
Cyclosporina	3 (7,32%)	1 (2,22%)	0	
Azatioprina	0	1 (2,22%)	0	

Tabella II - Risposta terapeutica ad infliximab ed adalimumaba al T1 e al T2 nei pazienti con ADA positivi e negativi.

	Risposta EULAR Buona		Risposta EULAR Moderata		Risposta EULAR Assente		p	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Anti-IFX (-)	11 (50%)	14 (33.9%)	3 (13.6%)	5 (13.9%)	8 (36.4%)	14 (39.9%)	0.99	0.24
Anti-IFX (+)	4 (50%)	0	1 (12.5%)	1 (20%)	3 (37.5%)	4 (80%)		
Anti-ADL (-)	5 (22.7%)	5 (31.3)	6 (27.3%)	2 (12.57%)	4 (18.21%)	4 (25%)	0.74	0.19
Anti-ADL (+)	1 (33.3%)	2 (33.3)	0	3 (50%)	1 (33.3%)	1 (16.67%)		



lizzati i sieri dei pazienti raccolti dopo circa 9 mesi dall'inizio della terapia (T1) ed un secondo campione ottenuto al momento dello switch per i pazienti che hanno interrotto la terapia, o in occasione dell'ultimo controllo disponibile per quelli ancora in trattamento (T2). Sono stati raccolti i dati clinici al baseline, al T1, al T2 e a 6 mesi dallo switch.

Risultati. Al T1 e al T2 gli anti-IFX erano presenti rispettivamente in 8 (23,5%) e 5 (12,2%) pazienti, gli anti-ETN in 1 (2,3%) e 1 (2,8%), gli anti-ADL in 3 (12%) e 6 (27,3%). In nessun caso è stata trovata una differenza significativa nella risposta clinica tra pazienti ADA positivi e ADA negativi. Solo per IFX i livelli sierici del farmaco erano significativamente maggiori nei pazienti senza ADA; inoltre al T2 nei pz con anti-IFX positivi il farmaco è risultato indosabile. Non è stata rilevata una correlazione significativa tra la concentrazione del farmaco e la risposta terapeutica, fatta eccezione per l'ETN. I due

pazienti che hanno presentato una reazione infusoriale ad IFX presentavano gli ADA. La terapia di combinazione con methotrexate o altri DMARDs non sembra esercitare un'azione protettiva sullo sviluppo degli ADA. La presenza di ADA non sembra modificare in modo significativo la sopravvivenza in terapia, tantomeno l'associazione con MTX. Tuttavia i pazienti con ADA presenterebbero una migliore risposta ad un nuovo trattamento rispetto ai pazienti senza ADA.

Conclusioni. dei tre farmaci testati, l'ETN è quello dotato di minore immunogenicità, comunque la formazione di ADA non sembra influenzare in modo significativo la risposta al trattamento con IFX e ADL, tuttavia gli anti-IFX sembrano essere coinvolti nell'insorgenza delle reazioni infusionali al farmaco.

Keywords: Anticorpi anti-farmaco, anti-TN-Falpa, artrite reumatoide.

PREVALENZA E DETERMINANTI DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE PERIFERICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ESENTI DA EVENTI CARDIOVASCOLARI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

M. CADONI¹, G.L. ERRE¹, M. PIGA², A.L. FEDELE³, S. MURA¹, A. PIRAS¹, M.G. LONGU¹, I. CANGEMI², M. DESSÌ², G. DI SANTE³, B. TOLUSSO³, E. GREMESE³, A. CALF², A. MATHIEU², G. FERRACCIOLF³, G. PASSIU¹

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Sassari; ²U.O.C. Reumatologia, Policlinico Universitario, Cagliari; ³U.O. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

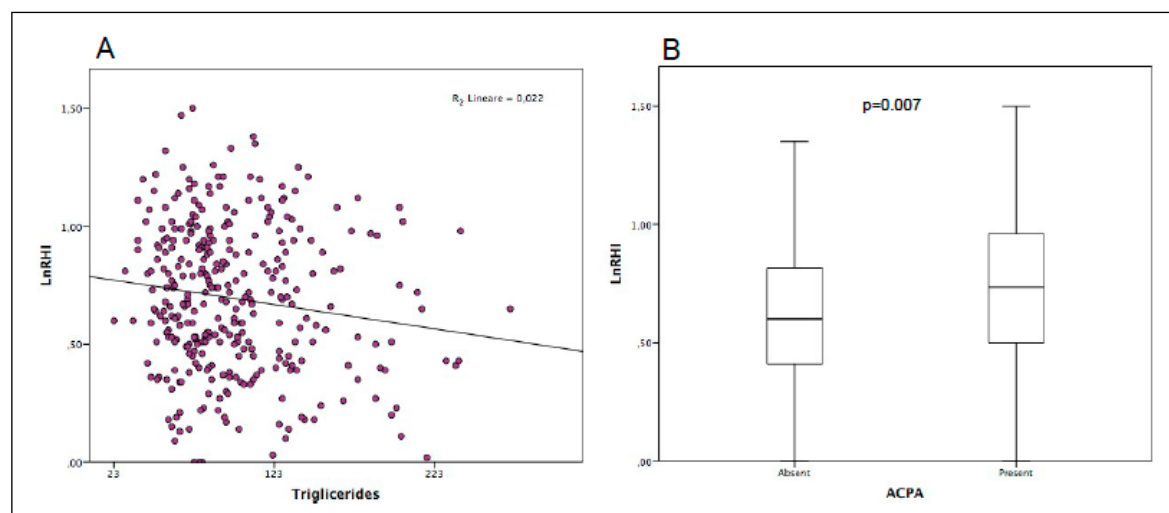
Introduzione. La disfunzione endoteliale è considerata un marcatore surrogato di aterosclerosi precoce e un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare.

Obiettivi. Definire la prevalenza e i determinanti della disfunzione endoteliale (DE) periferica in pazienti con AR liberi da precedenti eventi cardiovascolari.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati di pazienti affetti da AR di età compresa tra i 45 e gli 84 anni, liberi da eventi cardiovascolari, arruolati nello studio prospettico EDRA volto a valutare il valore della misurazione della DE nella predizione degli eventi coronarici a 3 anni. La DE periferica è stata misurata mediante tonometria delle arterie digitali con lo strumento EndoPAT2000 ed è stata espressa come LnRHI: la presenza di DE è definita da valori di LnRHI inferiori a 0.51. Il

grado di correlazione lineare tra LnRHI e variabili demografiche, fattori di rischio cardiovascolare tradizionale, flogosi (VES e Pcr) e descrittori della AR (DAS28, CDAI, SDAI, HAQ, FR, ACPA, dose cumulativa di steroide e tipo di terapia immunosoppressiva) è stato studiato mediante il calcolo del rho di Spearman. Il t-test e il chiquadro sono stati impiegati per valutare rispettivamente le medie del LnRHI e la proporzione di pazienti con LnRHI<0.51 nei gruppi stratificati per le variabili dicotomiche.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 381 pazienti consecutivi (294 F; età 60,9±9,33; DAS28ESR 3.42±1.5; HAQ 0.74±0.6) arruolati nello studio EDRA (1) presso le UO di Reumatologia di Sassari, Cagliari e Roma. Il 29.1% (111/381) dei pazienti arruolati avevano valori di LnRHI <0.51 (LnRHI 0.68±0.3). I valori di LnRHI risultavano



correlati in maniera lineare con i valori di trigliceridi ($\rho=-0,109$, $p=0.047$; Fig A) ma non con i restanti fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Non è emersa alcuna correlazione lineare tra i valori di lnRHI e i valori puntuali e cumulativi di flogosi sistemica e i restanti descrittori di malattia. I pazienti con AR ACPA negativi hanno mostrato valori significativamente più bassi di lnRHI rispetto ai pazienti ACPA positivi (lnRHI 0.63 ± 0.29 vs 0.72 ± 0.29 ; $p=0.007$; Fig B).

Conclusioni. nei pazienti con AR liberi da precedenti eventi cardiovascolari la DE periferica, misurata come lnRHI, è una condizione estremamente prevalente (circa 1/3 dei pazienti) ed è correlata con i livelli ematici di trigliceridi ma non con i

restanti fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Contrariamente a quanto atteso la DE non sembra essere correlata con la flogosi sistemica, l'attività e severità della AR e il tipo di terapia immunosoppressiva. Il dato di una significativa riduzione dei valori di lnRHI nei pazienti con ACPA negativi è di difficile interpretazione e necessita di ulteriori conferme su casistiche più ampie.

Lo Studio EDRA (GR-2011-02352816) è un progetto di Ricerca Finalizzata 2011 cofinanziato dal Ministero della Salute e dalla Regione Sardegna (RAS). ClinicalTrials.gov: NCT02341066.

Keywords: *Disfunzione endoteliale, arteriosclerosi subclinica, tonometria digitale.*

EFFICACIA, SAFETY E TOLLERANZA DI ADALIMUMAB IN PRIMA E SECONDA LINEA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: ESPERIENZA DAI REGISTRI ITALIANI DEI FARMACI BIOLOGICI

V. CODULLO¹, F. IANNONE², L. SINIGAGLIA³, E.G. FAVALLI³, P. SARZI-PUTTINI⁴, F. ATZENI⁴, FERRACCIOLI⁵, E. GREMESE⁵, A. CARLETTO⁶, A. GIOLLO⁶, M. GOVONI⁷, F. BERGOSSI⁷, M. GALEAZZI⁸, L. CANTARINI⁸, F. SALAFFI⁹, M. DI CARLO⁹, C. BAZZANI¹⁰, R. PELLERITO¹¹, M. SEBASTIANI¹², R. RAMONDA¹³, G. LAPADULA², R. CAPORALI¹

¹S.C. Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Bari;

³Unità di Reumatologia, Ospedale G. Pini, Milano; ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale Sacco, Milano;

⁵Unità di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁶Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona; ⁷Unità di Reumatologia, Università di Ferrara;

⁸Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ⁹Unità di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN);

¹⁰Unità di Reumatologia, Università degli Studi degli Studi di Brescia; ¹¹Unità di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino;

¹²Unità di Reumatologia, Università of Modena e Reggio Emilia, Modena;

¹³Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Padova

I farmaci biotecnologici con specifici target patogenetici hanno significativamente migliorato gli outcome dell'artrite reumatoide (AR). Tali farmaci sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica e i loro registri permettono di ricavare informazioni uniche circa il loro utilizzo. Adalimumab (ADA) induce un controllo di malattia globale (comprehensive disease control) nell'AR ottenendo risultati clinici, funzionali e radiografici.

Scopo. Attraverso l'analisi di due registri italiani, il LORHEN ed il GISEA, sono state analizzate e comparate l'efficacia la sicurezza e la tollerabilità di ADA in prima e seconda linea. I dati sono stati analizzati con STATA software per Windows.

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 2262 pazienti con AR. ADA rappresentava la prima linea in farmaco biologico in 1780 (78.7%) soggetti e la seconda linea in 482 (21.3%).

I pazienti in 1^a linea erano significativamente più anziani (53.3 ± 13.1 vs 51.4 ± 13.2 , $p=0.010$), con attività di malattia e HAQ score meno elevate che in 2^a linea (5.3 ± 1.5 vs 5.5 ± 1.3 , $p=0.002$ e 1.2 ± 0.7

vs 1.4 ± 0.7 , $p=0.001$ rispettivamente). In 1^a linea la percentuale di remissione DAS28 a 2 anni era del 34.4% mentre era del 26.5% in 2^a linea ($p=0.038$). Una normalizzazione dell'HAQ (HAQ ≤ 0.5) era ottenuto nel 53.5% dopo 2 anni in 1^a linea versus 30.1% in 2^a ($p<0.0001$). La combinazione dei 2 parametri, DAS28rem+HAQ ≤ 0.5 , uno score che abbiamo definito "global clinical disease control", è stato ottenuto nel 20.7% in 1^a linea versus 13.3% in 2^a ($p<0.01$). La sopravvivenza in terapia a 5 anni era più elevata in 1^a linea (45.6% vs 33.2%, $p<0.0001$). La sospensione della terapia per mancanza di efficacia era inferiore in 1^a linea (37.4 vs 54.4%, $p<0.0001$). Le percentuali di eventi avversi erano simili tra I due gruppi.

Discussione. La risposta clinica e funzionale è in generale migliore in 1^a linea che dopo un primo fallimento di un anti-TNF alfa ma i pazienti in 2^a linea hanno peggiori caratteristiche al basale e le percentuali riscontrate permangono in assoluto elevate. Il global disease control è un target auspicabile e raggiungibile in entrambi i gruppi di trattamento.

LA PERSISTENZA IN TERAPIA A 6 ANNI DI ABATACEPT NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA

E.G. FAVALLI¹, A. BECCIOLINI¹, A. GIOLLO², C. BAZZANTI³, S. PIANTONI³, G. CIANCIO⁴, C. BOTSIOS⁵, B. RAFFAINER⁶, C. CROTTI¹, A. MARCHESONI¹, A. CARLETTO²

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona;

³U.O.C. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ⁴U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona-Ferrara, Ferrara; ⁵U.O.C. di Reumatologia, Clinica Medica e sperimentale, Policlinico Universitario, Padova; ⁶Divisione di Medicina Interna, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano

Scopo del lavoro. Nonostante abatacept venga ormai comunemente utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), i dati a lungo termine di impiego nella pratica clinica italiana sono ancora limitati. L'obiettivo di questo studio è di valutare la persistenza in terapia a 6 anni del trattamento con abatacept in una ampia coorte multicentrica di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nella valutazione pazienti affetti da AR, trattati con abatacept tra dicembre 2007 ed aprile 2016, afferenti a cinque centri di reumatologia di terzo livello del nord Italia. La persistenza in terapia complessiva è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier, comparando tramite un log-rank test stratificato la retention rate di pazienti che hanno ricevuto abatacept come prima o seconda linea biologica.

Risultati. L'analisi ha incluso 513 pazienti affetti da AR (età media [±SD] 58.6 [±11.9] anni, durata di malattia media 14.4 [±9.7] anni, DAS28 basale medio 4.99 [±1.22], HAQ basale mediano [IQR] 1.125 [0.75-1.875]). 115 (22.4%) pazienti avevano ricevuto abatacept come prima linea di terapia biologica, 167 (32.5%) come seconda linea e 231 (45%) come terza linea o successiva. Il tasso di persistenza in terapia a 1, 3 e 6 anni è risultato

rispettivamente 77.4%, 61.7% e 53.5%. In totale 181 (35.3%) pazienti hanno interrotto il trattamento con abatacept per le seguenti cause: inefficacia (n=113, 22%), eventi avversi (n=56, 10.9%) ed altro (quali: compliance, drop-out ad altro centro, remissione; n=12, 2.3%). Nella subanalisi in rapporto alla linea di impiego di abatacept, il tasso di persistenza in terapia a 1, 2 e 4 anni è risultato più elevato (seppur in assenza di una significatività statistica) nei pazienti naïve rispetto a coloro che hanno ricevuto abatacept come seconda linea di terapia (rispettivamente 80.8%, 70%, e 56.4% contro 72.2%, 65%, e 55.6%).

Conclusioni. In un'ampia coorte multicentrica, la persistenza in terapia con abatacept a 6 anni è risultata globalmente elevata. In particolar modo, l'utilizzo del farmaco nei pazienti naïve alla terapia biologica ha mostrato una retention rate lievemente migliore rispetto all'impiego in soggetti non responsivi ad un precedente agente biologico. Il profilo di sicurezza di abatacept si è confermato molto favorevole con solo il 10.9% di sospensioni per eventi avversi.

Keywords: Artrite reumatoide, abatacept, retention rate.

LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO DI PRIMA LINEA PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: CONFRONTO DI EFFICACIA E PERSISTENZA IN TERAPIA TRA BLOCCO DEL TNF E DELL'IL-6 IN UNA CASISTICA RETROSPETTIVA

E.G. FAVALLI¹, A. BECCIOLINI¹, C. CROTTI², M. BIGGIOGGERO², E. AGAPE², A. MARCHESONI¹, P.L. MERONI^{2,3}

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ³IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Scopo del lavoro. L'armamentario dei farmaci biotecnologici (bDMARDs) per la terapia dell'artrite reumatoide (AR) si è via via arricchito di prodotti con un diverso meccanismo d'azione e ad oggi uno dei principali bisogni insoddisfatti del trattamento dell'AR è rappresentato dalla scelta del bDMARD da impiegare per primo al fallimento del methotrexate (MTX). L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare retrospettivamente in un contesto real-life l'efficacia comparativa e la persistenza in terapia dei farmaci anti-tumor necrosis factor (TNFi) e di tocilizumab (TCZ) nell'arco di un anno di terapia.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati da un registro locale tutti i pazienti affetti da AR trattati con un TNFi o TCZ tra gennaio 2010 e maggio 2015, con almeno un anno di follow-up. La risposta clinica è stata valutata a 6 e 12 mesi come tasso di remissione clinica (Disease Activity Score 28-ESR [DAS28] <2.6). Tale dato è stato inoltre pesato (attraverso la metodica LUNDEX) per la persistenza in terapia, valutata con il metodo di Kaplan-Meier e comparata tra i due gruppi con un log-rank test. I confronti di efficacia tra i due gruppi di trattamento sono stati eseguiti con un test chi-quadrato. Subanalisi sono state condotte in rapporto alla terapia concomitante con MTX.

Risultati. Sono stati inclusi 215 pazienti (164 [76.3%] femmine, età media [±SD] 52.8 [±12.1] anni, durata di malattia 8.8 [±7.8] anni) trattati con TNFis (76 etanercept, 33 adalimumab, 24 cer-

tolizumab pegol, 15 infliximab e 12 golimumab; 59.4% in associazione con MTX) o TCZ (52.7% in associazione con MTX). Le caratteristiche basali sono risultate sovrapponibili nei 2 gruppi di trattamento eccetto che per un DAS28 significativamente ($p=0.025$) più elevato nel gruppo TCZ (5.49) che in quello TNFis (5.03). Il tasso di persistenza è risultato sovrapponibile ($p=0.345$) nei due gruppi di terapia sia a 6 (TCZ 83.6% vs TNFis 79.8%) che a 12 mesi (TCZ 76.4% vs TNFis 70.5%). Nei pazienti trattati rispettivamente con TCZ o TNFis, la remissione clinica è stata raggiunta nel 52.7% e 37.5% a 6 mesi ($p=0.047$) e nel 52.7% e 36.9% a 12 mesi ($p=0.039$), mentre il dato corretto con il LUNDEX è risultato rispettivamente 44% e 29.9% a 6 mesi 40.3% e 26% a 12 mesi. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa in rapporto all'uso concomitante di MTX.

Conclusioni. A fronte di una persistenza in terapia a 12 mesi sovrapponibile, il tasso di remissione clinica corretta per il LUNDEX è risultata sia a 6 che 12 mesi significativamente più elevato nei pazienti che hanno ricevuto come primo bDMARD TCZ piuttosto che un TNFi, indipendentemente dalla concomitante assunzione di MTX. Se confermati da casistiche più ampie, questi risultati potrebbero indirizzare la scelta del bDMARD di prima linea.

Keywords: Artrite reumatoide, tocilizumab, anti-TNF.

CASI DIFFICILI

Moderatori: M. Gabini, E. Gremese (Roma)

- Meloreostosi
Presenter: M. Bardelli (Siena)
Discussant: G.M. Guidelli (Siena)
- Spondilite anchilosante non responsiva al trattamento con anti-TNF: perché?
Presenter: G.A. Mennillo (Potenza)
Discussant: C. Palazzi (Matera-Potenza)

COMUNICAZIONI

- Malattia di Still complicata da sindrome da attivazione macrofagica (MAS) e miocardite acuta trattata con alte dosi di anakinra
F. Parisi, A. Paglionico, V. Varriano, E. Gremese, G. Ferraccioli (Roma)
- Gli anticorpi anti-KU nella diagnosi differenziale delle miositi: descrizione di un caso clinico
J. Pilia, I. Cangemi, M. Piga, A. Cauli, A. Mathieu (Cagliari)
- Febbre, artrite, orticaria e ipoacusia neurosensoriale: un caso isolato di sindrome di Muckle-Wells nell'adulto
M. Piga, M. Concas, M. Cristo, A. Zedda, A. Cauli, A. Mathieu (Cagliari)

MELOREOSTOSI

M. BARDELLI, G.M. GUIDELLI, S. TENTI, M. GALEAZZI, E. SELVI

Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze sezione di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

DESCRIZIONE CASO

- B.A., Uomo, caucasico, 53 anni, disoccupato
- Familiarità per psoriasi (padre)
- Diabete mellito tipo II, Ipertrofia prostatica benigna, Steatosi epatica moderata
- Ex fumatore
- BMI 35.2

- *Anamnesi patologia remota e prossima:* circa 20 anni fa comparsa di indurimento e perdita di elasticità a livello della cute e sottocute degli arti inferiori bilateralmente, in regione distale associato ad incremento degli indici aspecifici di flogosi; sulla base di un esame bioptico su cute lesionale viene posta diagnosi di Fascite Eosinofila (referto non disponibile) e trattato in maniera discontinua con terapia steroidea sistemica con scarso beneficio. Nel corso degli anni progressiva espansione della superficie cutanea coinvolta dal quadro fibrotico e della deformità del ginocchio sinistro e caviglie.

Durante il ricovero presso il nostro reparto giungeva alla nostra osservazione con un franco quadro artrite a livello delle ginocchia e delle caviglie.

Gli indici aspecifici di flogosi mostravano un incremento di VES 80mm/h, PCR 3,90 mg/dl, fibrinogeno 574 mg/dl.

L'esame a fresco del liquido sinoviale prelevato dal ginocchio sx cellularità di circa 10.000 elementi, prevalentemente rappresentati da PMN, in assenza di cristalli.

L'emocromo mostrava lieve leucocitosi neutrofila (79,8% su GB 11.000 migl/mm^3), con valori normali degli eosinofili. Nella norma funzionalità epatica e renale, e enzimi muscolari (CPK LDH aldolasi e mioglobina).

L'elettroforesi mostrava minimo aumento della frazione beta2, e normalità delle gammaglobuline. Il dosaggio autoanticorpale mostrava positi-

vità ANA con pattern nucleolare 1:640 con ENA, ANCA ed Anti-nDNA negativi. PTH nella norma con deficit Vit D 9.9 ng/ml (vn 30-100). Fosfatasi alcalina nel range.

EO: cute e sottocute delle estremità distali degli arti inferiori si presentavano diffusamente indurite, iperemiche, con evidenti teleangectasie ed ectasie venose superficiali.

L'arto inferiore sinistro presentava inoltre evidenti atteggiamento in flessione non riducibile ed atteggiamento in varo, con aspetto clinico obiettivo simil-pagetoide.

Il quadro artrite, unito al coinvolgimento dei tessuti molli (cute e sottocute) rendevano estremamente limitati i movimenti articolari attivi e passivi e la normale deambulazione.

Durante il ricovero sono stati eseguiti i seguenti esami strumentali:

- *RMN gamba sx:* ipotrofia muscolare associata ad aree di edema con relativo incremento dell'enhancement post-contrastografico (miosite?). Versamento articolare del ginocchio, segni di artrosi del comparto femorotibiale mediale, con edema della midollare.
- *Scintigrafia ossea:* ipercaptazione dell'indicatore a livello del ginocchio sx, ed in particolare al



condilo femorale mediale, compatibile con alterazione flogistica.

- *Ecografia articolare*: importante sinovite del ginocchio sx modicamente vascolarizzata (segnale PD positivo), con moderato versamento articolare.
- *Rx arti inferiori*: iperostosi della corticale ossea con aspetto irregolare soprattutto a livello tibiale sinistro, con aspetto a “colata di cera”.
- *EMG arti inferiori*: nella norma, non segni miopatici.
- *Biopsia cutanea gamba sx*: frammentazione cospicua delle fibre elastiche, area di estesa fibrosi dermo-epidermica, neoformazione lobulata di piccoli vasi capillari.

Sulla base delle indagini cliniche, bioumorali e strumentali le nostre ipotesi diagnostiche iniziali sono state:

- *Miosite*: PRO: astenia, aumento indici di flogosi, alla RM ipotrofia muscolare con aspetto edematoso; CONTRO: negatività enzimi muscolari, e normalità del quadro elettromiografico.
- *Malattia di Paget*: PRO: dolore osseo, limitazione funzionale, deformità in varo con atteggiamento in flessione del ginocchio non riducibile; CONTRO: negatività della scintigrafia ossea, ALP nei limiti, ed assenza di aree di sclerosi alternate ad aree di osteolisi alla radiografia.
- *Fascite eosinofila*: PRO: assottigliamento della cute, indurimento cute e sottocute, teleangectasie, aumento indici di flogosi; CONTRO assenza di eosinofilia, assenza di eosinofili e segni infiammatori nella biopsia lesionale.

La nostra *diagnosi definitiva* è stata tuttavia quella di *Meloreostosi*, sulla base di alcuni elementi caratteristici, quali:

- Coinvolgimento fibrotico dei tessuti molli.
- Aspetto radiografico peculiare “a colata di cera” a carico delle ossa lunghe arti inferiori.
- Contrattura, rigidità articolare e deformità ossea.
- Manifestazioni cutanee, vascolari e linfatiche degli arti inferiori.
- Quadro oligoartrite (ginocchia e tibiotarsiche).

Il paziente durante il ricovero, è stato trattato localmente al ginocchio sx con terapia infiltrativa steroidea (Triamcinolone Acetonide 40 mg), con buon controllo delle manifestazioni sinovitiche e successivamente dopo un mese dalla dimissione, per la ricomparsa del quadro artrite, è stata inserita empiricamente, terapia sistemica con:

- *Methotrexate 20 mg fl*: 1 fl sottocute 1 volta/settimana.



- *Deltacortene 25 mg cp*: 1 cpr al mattino per 10 giorni successivamente ½ cpr al mattino.
- *Omeprazolo 20 mg cp*: 1 cpr/die.

La Meloreostosi è una rara displasia benigna del mesoderma e dei tessuti molli adiacenti su base genetica (mutazione del gene LEMD3), con incidenza di 0,9 casi per milione ed è caratterizzata da ispessimento della corticale ossea con aspetto radiografico peculiare “a colata di cera” e sovrappiombamento della struttura dei tessuti molli sovrastanti. Le manifestazioni cutanee possono essere sia di natura vascolare/linfatica, sia a carattere fibrotico. La Meloreostosi si può presentare a qualsiasi età anche se di solito appare nella tarda infanzia o l'adolescenza, e colpisce storicamente più le donne degli uomini 4:1. Seppur nella maggior parte dei casi il dolore articolare sia imputabile alle contratture e alla rigidità delle strutture articolari ed extra-articolari coinvolte, sono stati descritti casi di Meloreostosi associati ad un franco quadro artrite (5%), come nel caso del nostro paziente. Il disturbo tende ad essere unilaterale e monostotico e generalmente vengono colpite le ossa lunghe de-

gli arti inferiori (tibia) rispetto agli arti superiori (mano e polso) e raramente il tratto assiale. Quadro istopatologico caratterizzato da incremento di matrice ossea (Osteoide) ed aumento dell'attività di angiogenesi.

Attualmente non è presente una terapia riconosciuta. Sul piano farmacologico a parte una terapia sintomatica con FANS, Analgesici, è descritto una possibile efficacia dei bisfosfonati ev. È consigliato il trattamento riabilitativo finalizzato a limitare i deficit funzionali articolari ma nei casi più gravi si ricorre ad un approccio chirurgico, fino alla amputazione degli arti coinvolti. Nel nostro caso il paziente è stato trattato sia localmente che per via sistemica per intervenire sul quadro artrite poliartricolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Melorheostosis: A Retrospective Clinical Analysis of 24 Patients at an Academic Medical Center.
2. Smith GC, Pingree MJ, Freeman LA, Matsumoto JM, Howe BM, Kannas SN, Pyfferoen MD, Struss LT, Wenger DE, Amrami KK, Matsumoto M, Jurisson ML. *PM R*. 2016 Jul 30.
3. Melorheostosis and a review of the literature in China. Zhang C, Dai W, Yang Y, Tang Q, Yao Z. *Intractable Rare Dis Res*. 2013; 2: 51-4. Review.
4. Classical and unusual imaging appearances of melorheostosis. Suresh S, Muthukumar T, Saifuddin A. *Clin Radiol*. 2010; 65: 593-600. Epub 2010 Apr 18. Review.
5. Melorheostosis: a literature review and case report with surgical considerations. Gagliardi GG, Mahan KT. *J Foot Ankle Surg*. 2010; 49: 80-5. Review.
6. Scleroderma-like disorders. Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, Canova M, Doria A.

SPONDILITE ANCHILOSANTE NON RESPONSIVA AL TRATTAMENTO CON ANTI-TNF: PERCHÉ?

G.A. MENNILLO

Potenza

Non pervenuto.

MALATTIA DI STILL COMPLICATA DA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS) E MIOCARDITE ACUTA TRATTATA CON ALTE DOSI DI ANAKINRA

F. PARISI, A. PAGLIONICO, V. VARRIANO, E. GREMESE, G. FERRACCIOLI

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. La malattia di Still è un disordine auto-infiammatorio mediato principalmente da Il-1 e Il-6. Complicanze rare potenzialmente fatali sono la miocardite (7% dei casi) (1) e la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) (10% casi) (2).

Case report. Paziente di 42 anni giunta alla nostra osservazione per febbre intermittente con doppio picco quotidiano fino a 39°C, associata a rash maculopapulare e artralgie (insorti alcuni mesi prima e trattati con idrossiclorochina e prednisone a basse dosi, senza beneficio). Gli esami ematochimici mostravano leucocitosi neutrofila (GB 45190 con N 43890), marcato rialzo delle transaminasi (GOT 634 UI/l, GPT 604 UI/l), degli indici di flogosi (VES 57 mm1h, PCR 256 mg/l) e della ferritinaemia (13138 ng/ml). Escluse altre patologie di natura infettiva o neoplastica, si poneva diagnosi di malattia di Still secondo i criteri di Yamaguchi. Per la rapida comparsa di pancitopenia con riduzione di fibrinogeno, si diagnosticava MAS e si iniziava terapia con metilprednisolone fino a 125 mg ev ogni sei ore associato a ciclosporina ev 5 mg/kg/die, con parziale risposta sulla febbre. Dopo alcuni giorni, la paziente riferiva dispnea acuta. Si eseguiva pertanto ecocardiogramma con riscontro di ipocinesia globale e severa disfunzione ventricolare sinistra (FE 25%) con associato rialzo degli indici di miocardionecrosi, quadro pertanto compatibile con miocardite acuta. Si sospendeva ciclosporina e, in considerazione del rapido peggioramento delle condizioni generali (e dopo episodio di ar-

sto cardiaco), la paziente veniva trasferita in UTIC e, previo ottenimento in urgenza di consenso da parte del Comitato Etico, si iniziava terapia con Anakinra 100 mg/die. In UTIC la paziente veniva sottoposta a supporto farmacologico e trasfusioni di emoderivati, con scarsa risposta. Si decideva pertanto di aumentare Anakinra fino a 400 mg/die (1 fl sc ogni 6 ore), effettuare ciclo ev di immunoglobuline (400 mg/kg/die per 5 giorni) e ridurre metilprednisolone a 125 mg/die. Al primo ecocardiogramma di controllo persisteva disfunzione ventricolare diffusa con FE 30%. Trasferita nuovamente presso il nostro reparto la paziente iniziava terapia con ciclosporina 150 mg/die e prednisone 1 mg/kg/die, con progressiva pancitopenia, per cui si riduceva la dose di Anakinra a 100 mg/die e si effettuava nuovo ciclo di Ig ev, mantenendo ciclosporina e steroide. Al controllo ecocardiografico effettuato il mese successivo si assisteva ad un recupero completo della funzione cardiaca con assenza di deficit di cinesi con FE 65%. A 6 mesi di follow-up la paziente, attualmente in terapia con ciclosporina 200 mg/die, Anakinra 100 mg/die e basse dosi di prednisone (2.5 mg/die), mantiene uno stato di remissione.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerfaud-Valentin M, et al. *Medicine*. 2014.
2. Minoia F, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014.

Keywords: *Still, miocardite, anti-IL1ra.*

GLI ANTICORPI ANTI-KU NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MIOSITI: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

J. PILIA, I. CANGEMI, M. PIGA, A. CAULI, A. MATHIEU

Università di Cagliari A.O.U. Cagliari, Monserrato (CA)

Introduzione. Gli anticorpi anti-Ku sono diretti contro un complesso eterodimerico, composto da due subunità proteiche legate alla frazione terminale del DNA. Il complesso-Ku gioca un ruolo chiave nel meccanismo della riparazione del DNA, nella ricombinazione dei geni delle immunoglobuline, nella protezione del telomero e nella regolazione della trascrizione genica. Gli anti-Ku mostrano un pattern nucleare punteggiato associato a fluorescenza nucleolare all'IFI. La prevalenza è approssimativamente del 2% nelle malattie autoimmuni.

Caso clinico. Uomo, 49 anni, sovrappeso (BMI=29), nel luglio 2015 occasionale riscontro di CPK elevate (1000 UI/dl). Nel novembre 2015 persistono elevati valori di CPK (1500 UI/l) con debole positività ANA (1:80). Viene ricoverato presso il nostro Reparto per sospetta connettivite. All'anamnesi il paziente riferisce fenomeno di Raynaud da dieci anni, associato a edema delle mani e peggioramento di questa sintomatologia da circa due anni, marcata astenia, crampi muscolari, dispnea per sforzi moderati, disfagia, xerostomia e xeroftalmia. Il paziente presenta deambulazione anserina, iperlordosi lombare e cifosi dorsale, ipostenia a livello della muscolatura prossimale degli arti e della colonna cervicale (dropped head syndrome), ptosi palpebrale. All'esame obiettivo si rileva scleredema delle mani e ipercheratosi palmare suggestive per un quadro di mechanic's hands, riduzione della forza muscolare agli arti e insufficienza venosa arti inferiori. Gli esami di laboratorio mettono in evidenza: CPK 1010UI/l e LDH 731UI/l, AST 38UI/l, ALT 44UI/l, ANA 1:80 pattern nucleolare, ENA (Ro/SSA, La/SSB,

Sm, RNP, Jo1, SCL70) assenti. La TC torace mette in evidenza lieve interstiziopatia polmonare con riscontro di DLCO nei limiti. L'Rx Esofago con pasto baritato dimostra una ridotta peristalsi. La Scialoscintigrafia evidenzia un deficit funzionale delle ghiandole salivari maggiori e il test di Shirmer (ODX11 mm, OSX5 mm) è nella norma. Videocapillaroscopia normale. La RMN della muscolatura prossimale degli arti inferiori non mostra edema del muscolo nelle sequenze dedicate e mette in evidenza degenerazione adiposa degli hamstring bilateralmente, maggiore a sinistra, e a carico del retto femorale sinistro. L'elettromiografia mostra alterazioni di tipo miopatico. La biopsia del retto femorale mostra necrosi delle fibre muscolari con infiltrato linfomonocitario, espressione sarcolemmale dell'HLA I e fibrosi. Il profilo sierologico per autoanticorpi miosite-specifici e miosite-associati mostra la presenza isolata di anticorpi anti-Ku. Il paziente viene dimesso con diagnosi di Polimiosite in trattamento con Azatioprina 100 mg/die e Prednisone con riduzione programmata.

Conclusioni. L'analisi del profilo sierologico per autoanticorpi miosite-specifici e miosite-associati è utile nell'inquadramento diagnostico delle miositi. Gli anti-Ku non sono marcatori specifici di una malattia ma sono associati ad una sintomatologia clinica ricorrente, caratterizzata da fenomeno di Raynaud, artralgie e miopatia infiammatoria in particolare nel contesto di connettiviti in overlap. Essi si associano a un'ottima risposta alla terapia corticosteroidica e una buona prognosi.

Keywords: Polimiosite, anti KU, miopatie infiammatorie.

FEBBRE, ARTRITE, ORTICARIA E IPOACUSIA NEUROSENSORIALE: UN CASO ISOLATO DI SINDROME DI MUCKLE-WELLS NELL'ADULTO

M. PIGA, M. CONCAS, M. CRISTO, A. ZEDDA, A. CAULI, A. MATHIEU

Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari

Le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) comprendono un gruppo di malattie autoinfiammatorie rare con esordio in età pediatrica che include la Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), la Sindrome di Muckle-Wells (MWS) e la Sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA). Queste tre malattie esistono su un continuum di gravità e sono caratterizzate dalla mutazione dello stesso gene, il *NRLP3*, che codifica la criopirina implicata nella formazione dell'inflamosoma che porta al processamento e secrezione dell'IL-1 β .

Case report. Uomo di 37 anni viene visitato presso il nostro ambulatorio di Reumatologia per episodi di poliartralgie diffuse con tumefazione dei polsi e delle piccole articolazioni delle mani della durata di 4-5 giorni, associate ad episodi di febbre (max 38°) sincrona, remittente, ricorrente con cadenza mensile soprattutto nei mesi invernali da circa 20 anni. Per tale sintomatologia il paziente è stato trattato in passato con FANS nel sospetto di una forma di Reumatismo Palindromico. All'anamnesi patologica remota riferisce: Orticaria Cronica Idiopatica dall'età di 3 anni, ipoacusia neurosensoriale bilaterale verosimilmente secondaria a ototossicità iatrogena dall'età di 16 anni. L'anamnesi familiare è muta per patologie di rilievo. All'esame obiettivo è presente deficit staturò-ponderale (altezza 146 cm; peso corporeo 38 kg), con deformità delle dita "en boutonniere", è apiretico e non presenta artrite in atto né artralgie evocabili. Severa ipoacusia nonostante la protesi acustica. Sono rilevabili numerose lesioni cutanee maculari, eritematose, di grandezza

variabile da pochi mm a 5-10 cm, pruriginose, che il paziente riferisce essere scatenate in particolare dall'esposizione alle basse temperature e dall'attrito. Tali lesioni sono attribuite dal paziente all'orticaria diagnosticata in età infantile, che con il passare degli anni avrebbe assunto un andamento cronico con la scomparsa dei precedenti periodi inter-critici di durata variabile da pochi giorni a diversi mesi. La documentazione del paziente mostra leucocitosi neutrofila, indici di flogosi persistentemente elevati (VES 70-80 mm/h PCR 50-100 mg/dl) senza alcuna correlazione apparente con gli episodi artrici, negatività di ANA, ENA, ANCA, Fattore Reumatoide, Anti-CCP, normocomplementemia. Nel sospetto di una malattia auto-infiammatoria, e in particolare di una CAPS, viene effettuato il dosaggio della proteina sieroamiloide A (SAA) e la ricerca delle mutazioni del gene *NRLP3* che mostrano, rispettivamente, elevati valori di SAA 181 mg/litro e la mutazione D303N, la quale è riportata in associazione al fenotipo severo delle CAPS. Posta la diagnosi di sindrome di Muckle-Wells viene intrapresa terapia con l'anticorpo monoclonale anti-IL-1 β Canakinumab 150 mg ogni 8 settimane con repentina e protratta remissione della sintomatologia e normalizzazione degli indici di flogosi. È necessario sospettare una possibile CAPS in quei pazienti che pur in assenza di familiarità manifestano una sintomatologia ricorrente caratterizzata da febbre, artrite e orticaria presente sin dall'età pediatrica.

Keywords: CAPS, Muckle-Wells, Canakinumab.

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2017 (2)

Moderatori: A. Afeltra (Roma), S. Bugatti (Pavia)

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL PRESENTATION OF OCULAR INVOLVEMENT IN A POPULATION OF 299 PATIENTS WITH NON INFECTIOUS UVEITIS

V. Venerito¹, G. Lopalco¹, L. Cantarini², S. Guerriero¹, R. Favale¹, A. Nacucchi¹, C. Rotondo¹,
M. Fornaro¹, D. Rigante³, M. Galeazzi², G. Lapadula¹, F. Iannone¹

¹Bari, ²Siena, ³Roma

ANGIOTENSIN II TYPE 2 RECEPTOR (AT2R) IS OVER-EXPRESSED IN SYNOVIAL OA AND RA TISSUE AND INCREASES STEADILY WITH INFLAMMATORY STIMULI: A POTENTIAL NEW TARGET FOR PAIN AND ANTI-INFLAMMATORY THERAPIES

R. Terenzi, I. Rosa, M. Manetti, F. Galluccio, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, M. Matucci Cerinic
Firenze

TREATING EXPERIMENTAL ARTHRITIS WITH THE INNATE IMMUNE INHIBITOR IL-37 REDUCES JOINT AND SYSTEMIC INFLAMMATION

G. Cavalli¹, M. Koenders², C. Garlanda³, A. Mantovani³, L. Joosten², L. Dagna¹, C.A. Dinarello⁴

¹Milano, ²Nijmegen - NL, ³Rozzano, MI, ⁴Denver - CO

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IS ASSOCIATED TO INFECTIONS OF LOWER RESPIRATORY TRACT IN IMMUNOCOMPROMISED RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

G. Cassone, M. Sebastiani, A. Manfredi, F. Campomori, A. Spinella, G. Sandri, F. Luppi,
S. Cerri, C. Ferri

Modena

CORRESPONDENCE BETWEEN QUANTITATIVE CHEST CT AND HISTOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS AFFECTED BY INTERSTITIAL LUNG DISEASE

A. Ariani¹, N. Rotolo², M. Castiglioni², E. Daffrè², A. Imperatori², C. Catellani², M. Aiello²,
A. Chetta², L. Dominioni²

¹Parma, ²Varese

PREDICTING VASCULAR PROGRESSION IN TAKAYASU ARTERITIS: A ROLE FOR FUNCTIONAL MRI?

E. Tombetti, E. Baldissera, M. Papa, S. Sartorelli, E. Tombolini, A. Salerno, G. Benedetti,
G. Balconi, F. De Cobelli, M.G. Sabbadini, A.A. Manfredi

Milano

NOVEL PATHOGENIC MECHANISMS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: FOCUS ON SYNOVIAL CHEMOTAXIS OF T-LYMPHOCYTES

A. Alunno¹, O. Bistoni¹, M. Manetti², E. Bartoloni Bocci¹, V. Valentini¹, G.M.C. La Paglia¹,
E. Valentini¹, A. Liso³, R. Gerli¹

¹Perugia, ²Firenze, ³Foggia

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL PRESENTATION OF OCULAR INVOLVEMENT IN A POPULATION OF 299 PATIENTS WITH NON INFECTIOUS UVEITIS

V. VENERITO¹, G. LOPALCO¹, L. CANTARINI², S. GUERRIERO³, R. FAVALE³, A. NACUCCHI³, C. ROTONDO¹, M. FORNARO¹, D. RIGANTE⁴, M. GALEAZZI², G. LAPADULA¹, F. IANNONE¹

¹Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, University of Bari;

²Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, University of Siena;

³Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, Ophthalmology Unit, University of Bari;

⁴Institute of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Aim of the study. To describe the presentation of the clinical features of ocular involvement in a population of patients with newly diagnosed Non Infectious Uveitis (NIU).

Material and Methods. 299 patients (mean age 43±18,74 years, range 4 - 87) from three specialized centres, all affected by Uveitides, were enrolled; 170 were female, 128 male, all caucasian but one asiatic. Complete ophthalmologic examination was carried out in all of them, malignancy or infections of any kind were preventively ruled out. In addition blood tests, serum antibodies level evaluation and HLA haplotype typization were performed. Moreover instrumental tests were prompted when a relation with systemic diseases was suspected. Uveitides were then classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria.

Results. 159 (53,2%) patients were affected by Anterior Uveitis (AU), 45 (15,1%) by Panuveitis, 15 (5%) by Intermediate Uveitis (IU) and 66 (22%) by Posterior Uveitis (PU). In 14 patients, Uveitis did not fulfill classification criteria, due to undefined ocular findings. Only 62 (20,7%) patients were known to have a systemic disease at the moment of the Uveitis diagnosis. HLA-B27 positivity was found in 13,4% of patients while HLA-B51 positivity was found in 19,7% of patients. Behçet's Disease (BD) was diagnosed in 40 (13,4%) patients and AU was found in 10 (25%) of them, while PU

in 16 (40%) of them. Ankylosing Spondylitis (AS) was recognized in 23 (7,7%) patients: 16 (69,6%) of them had AU and 4 (17,4%) of them had Panuveitis. The cases of Psoriatic Arthritis (PsA) were 10 (3,3%); the most common ocular manifestation of PsA was AU, found in 7 (70%) patients. We also determined which was the most common form of Uveitis in groups of patients affected by Juvenile Idiopathic Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Sarcoidosis, Vogt-Koyanagi-Harada disease and Inflammatory Bowel Diseases presenting NIU. Idiopathic form of Uveitis, diagnosed in 176 (58,9%) patients. Anti-nuclear antibodies (ANA) levels were evaluated in 158 patients of whom 61 (38,6%) have been found positive and 97 (61,4%) negative. 40 (25,3%) ANA positive patients were affected by AU.

Conclusions. Our study provides a depiction of clinical features and epidemiology of ocular involvement in a huge population of patients presenting newly diagnosed NIU. Notably, in our population, Idiopathic Uveitis was the most commonly diagnosed form; it took shape of AU in 56,25% of cases. The majority of HLA-B27 positive Uveitis were also AU (70%), while, among HLA-B51 Uveitis, PU (37,3%) and AU (37,3%) were both recognized as the most common presentations.

Keywords: Uveitis, epidemiology, autoimmunity.

ANGIOTENSIN II TYPE 2 RECEPTOR (AT2R) IS OVER-EXPRESSED IN SYNOVIAL OA AND RA TISSUE AND INCREASES STEADILY WITH INFLAMMATORY STIMULI: A POTENTIAL NEW TARGET FOR PAIN AND ANTI-INFLAMMATORY THERAPIES

R. TEREZI¹, I. ROSA², M. MANETTI², F. GALLUCCIO¹, S. GUIDUCCI¹, L. IBBA-MANNESCHI², M. MATUCCI CERINIC¹

¹S.O.D. Reumatologia A.O.U. Careggi, Università degli Studi di Firenze; ²Dipartimento di Anatomia Umana, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Activation of transient potential type I vanilloid receptor (TRPV1) is crucial for pain perception and inflammation. During rheumatoid arthritis (RA) direct stimulation of TRPV1 positive fibroblast-like synoviocytes (FLS) promotes secretion of inflammatory cytokines, like IL-6 and IL-8. Despite these data there aren't TRPV1 antagonist available for human therapies. Recently, a new membrane receptor, the angiotensin II type 2 receptor (AT2R) has been discovered as crucial activator of TRPV1.

To demonstrate the presence of AT2R in synovial tissues of RA and OA patients.

To evaluate expression of AT2R in FLS, macrophages, T and B cells of RA tissue.

To evaluate differences of expression of AT2R in cultured healthy FLS (H-FLS), osteoarthritis FLS (OA-FLS), RA-FLS at baseline and after IL1 β or TNF- α incubation.

Materiali e Metodi. Synovial biopsies were collected from 8 patients with active knee-RA and 8 with OA-knee. Also H-FLS were obtained. For

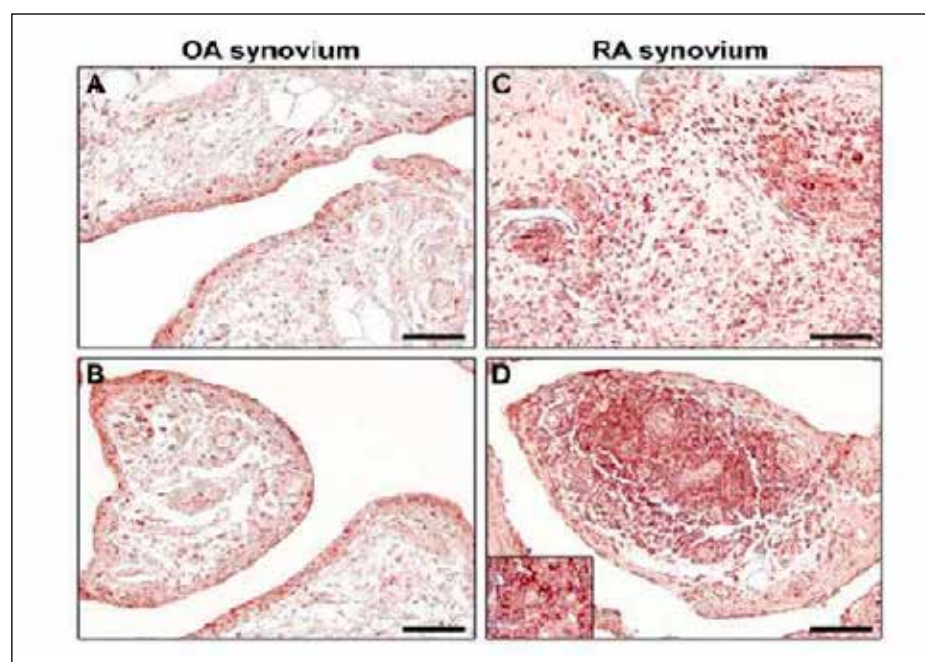


Figure 1

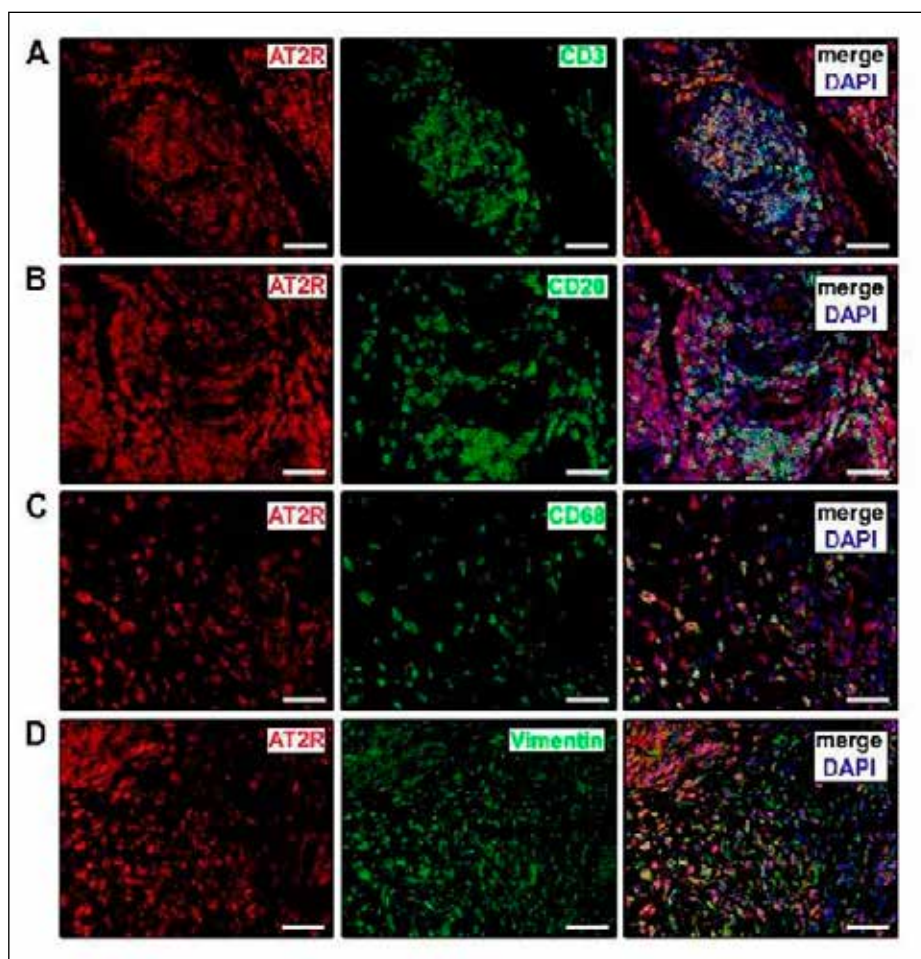


Figure 2

immunohistochemistry, immunocytochemistry and western blotting analysis AT2R antibody were used. For fluorescence immunohistochemistry analysis specimens were also incubated with anti-CD3, anti-CD20, anti-CD68 and anti-vimentin.

Nuclei were counterstained with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). For fluorescence immunocytochemistry and western blotting analysis FLS were serum-starved for 24 hours or incubated with IL1 β , TNF- α alone or in combination. For statistical analysis the Student's t-test was used (p value < 0.05 was considered statistically significant).

Risultati. AT2R was expressed from every layer of OA and RA synovial samples (Fig. 1, A-D). RA lining layer had significantly higher levels of AT2R than OA ($p=0,035$) (Fig. 1, A, C, E). Furthermore expression of AT2R was significantly higher in RA sub-lining layer than OA lining layer

($p=0,002$) (Fig. 1, B, D, E). Merge immunohistochemistry of RA samples showed that FLS, macrophage and T and B cells strongly expressed AT2R (Fig. 2, A-D).

Immunocytochemistry and western blotting analysis showed that quantitative AT2R baseline expression was significantly higher in OA-FLS than H-FLS ($p<0,001$), nevertheless RA-FLS showed the higher levels of baseline AT2R ($p<0,001$) (Fig. 3). Incubation with IL1 β and TNF- α significantly increased expression of AT2R-FLS baseline levels in all cellular lines ($p<0,05$) (Fig. 3).

Conclusioni. This study demonstrates, for the first time, the presence of AT2R in human synovial specimens. AT2R was found in every RA and OA samples suggesting a possible constitutive role in RA and OA pathogenesis. However RA samples had higher AT2R expression than OA, both in lining and sub-lining layers. Macrophages, FLS, T and B lymphocytes, leading cells

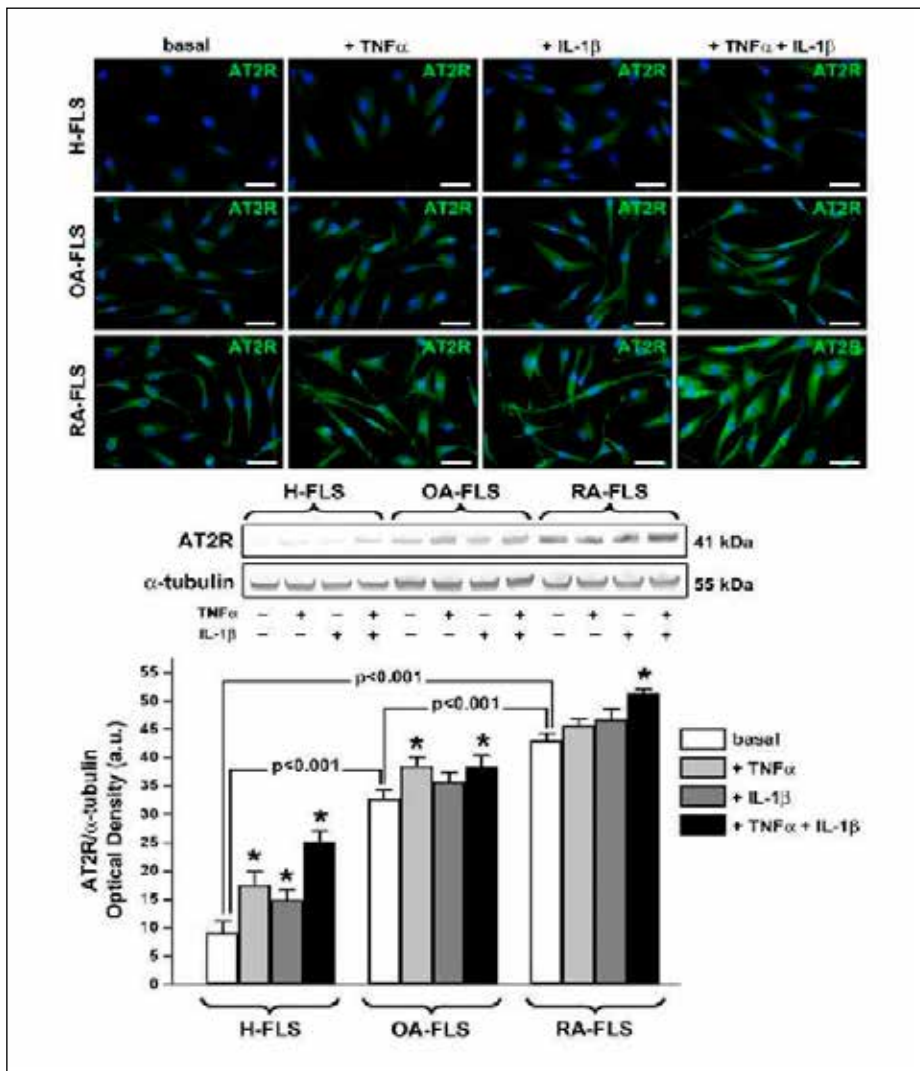


Figure 3

in inducing and sustaining RA inflammation, strongly expressed AT2R. Moreover, inflammatory stimuli induce AT2R expression, as demonstrated by levels of AT2R in H-FLS, OA-FLS and RA-FLS at baseline and after incubation with IL1 β and TNF- α . These evidences suggest that

AT2R could act as pro-inflammatory receptor in OA and RA. AT2R antagonism could be a potentially new target for OA and RA treatment.

Keywords: Angiotensin II type 2 receptor, rheumatoid arthritis, new drugs.

TREATING EXPERIMENTAL ARTHRITIS WITH THE INNATE IMMUNE INHIBITOR IL-37 REDUCES JOINT AND SYSTEMIC INFLAMMATION

G. CAVALLI¹, M. KOENDERS², C. GARLANDA³, A. MANTOVANI³, L. JOOSTEN², L. DAGNA¹, C.A. DINARELLO⁴

¹Vita-Salute San Raffaele University, Milano; ²Radboud University Medical Center, Nijmegen - NL; ³Humanitas Research Institute, Rozzano (MI); ⁴University of Colorado, Denver - CO

Objectives. IL-1 family member IL-37 was recently characterized as a fundamental inhibitor of innate inflammation. We investigated the effects of recombinant IL-37 in joint inflammation and joint pathology in a mouse model of arthritis. In addition, we explored the potential for therapeutic use in human joint inflammation.

Methods. Wild-type (WT) mice were treated systemically with a recombinant form of the naturally occurring human IL-37, and then the knee joints were injected with streptococcal cell wall (SCW) fragments; joint inflammation, synovial cytokine levels and histology were evaluated after 24 hours. Mice deficient in IL-1 family decoy receptor IL-1R8 were similarly treated. The effects of IL-37 treatment were also assessed in a model of SCW-induced systemic inflammation. Changes in IL-37 and IL-1R8 gene expression were evaluated in the synovia of patients with rheumatoid arthritis.

Results. In WT mice, low doses (40 µg/kg) of IL-37 suppressed joint inflammation by 51.7% ($p < 0.001$), and significantly decreased synovial IL-1 β by 84%, IL-6 by 73%, TNF α by 33%, KC by 58%, CCL3/MIP1 α by 64%, IL-1 α by 40%, and MPO by 60%. These reductions were associated with a lower recruitment of neutrophils into the joint. The anti-inflammatory properties of IL-37 were dependent on the presence of IL-1R8, also in SCW-induced peritonitis. We found that gene expression of IL-1R8, but not IL-37, is markedly increased in the synovia of patients with rheumatoid arthritis.

Conclusion. IL-37 emerges as a key suppressor of joint and systemic inflammation. These findings indicate a rationale for using recombinant IL-37 in the treatment of arthritis.

Keywords: Cytokine, neutrophils, immunotherapy.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IS ASSOCIATED TO INFECTIONS OF LOWER RESPIRATORY TRACT IN IMMUNOCOMPROMISED RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

G. CASSONE¹, M. SEBASTIANI¹, A. MANFREDI¹, F. CAMPOMORI¹, A. SPINELLA¹, G. SANDRI¹, F. LUPPI², S. CERRI², C. FERRI¹

¹Rheumatology Unit and Rare Lung Disease Unit (MARP), Azienda Policlinico di Modena; ²Respiratory disease Unit; Rare Lung Disease Unit (MARP), Azienda Policlinico di Modena

Objectives. To investigate the possible association between demographic, serological and clinical features of rheumatoid arthritis (RA) and the lower respiratory tract (LRT) infections.

We further analyzed the possible relationships between demographic, serological and clinical features and LRT infections in a sub-group of patients with RA-associated interstitial lung disease (ILD).

Materials and Methods. Demographic, serological, clinical and therapeutic features of 563 RA patients were retrospectively analyzed (female/male ratio 3.43, mean age 64.8±13.6SD years, mean disease duration 11.5±9.4SD years).

Results. During a mean follow-up of 138.9±131.3SD months, we observed 47 patients with at least one episode of LRT infection.

The presence of RA-associated ILD, therapy with steroids, and b-DMARDs were significantly associated to LRT infections ($p=0.016$, $p=0.000$, and $p=0.01$ for ILD, steroids and b-DMARDs, respectively).

All variables remained independently associated to infections of LRT also at logistic regression analysis; while no differences were observed with regard to the kind of the b-DMARDs, namely anti-tumor necrosis factors alpha inhibitors, rituximab, abatacept, tocilizumab. Moreover, the presence of ILD was associated to more severe LRT infectious complications, requiring hospitalization in 55.6% of patients, compared to 27.8% of patients without ILD ($p=0.042$). Since patients with ILD showed a risk to develop an infection of LRT 4.5 times higher of patients without ILD, we further analyzed this peculiar sub-group of patients. Among 33/563 (5.9%) patients with ILD (female/male ratio 2/1,

mean age 71.8±10.6 years, mean disease duration 16.1±13.0 years), only b-DMARDs were associated to infections of LRT ($p=0.002$). Of interest, a combination therapy with b-DMARDs, methotrexate, and corticosteroids was significantly more frequently recorded in RA-ILD patients compared to those without LRT infections (81.8% vs 13.6% of patients; $p=0.001$).

Conclusions. ILD is an important extra-articular complication of RA, involving about 5-10% of patients, and its current therapeutic approach is still under debate, because the lack of evidences that immunosuppressants are effective both on joint and lung involvement. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is usually compared to RA-ILD for their similarity in radiological and histological features. In IPF patients, the PANTHER-IPF study showed an excess mortality due to pulmonary infection in azathioprine and prednisone treatment arm, and corticosteroids increase the risk of serious infection fourfold. Our data confirm, with the limit of a low number of patients analyzed, that immunosuppressive treatment increase the risk of LRT infections particularly in RA-ILD patients, suggesting a more careful surveillance in this sub-group of patients.

In conclusion, in patients with RA-ILD, it is necessary to balance the control of joint inflammation with the risk of drug-related LRT infections; this latter could be significantly reduced by tailoring both drug combination and doses (corticosteroids, traditional, and b-DMARDs) on individual patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, pulmonary infections, interstitial lung disease.

CORRESPONDENCE BETWEEN QUANTITATIVE CHEST CT AND HISTOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS AFFECTED BY INTERSTITIAL LUNG DISEASE

A. ARIANI¹, N. ROTOLO², M. CASTIGLIONI², E. DAFFRÈ², A. IMPERATORI², C. CATELLANI², M. AIELLO², A. CHETTA³, L. DOMINIONI³

¹U.O. di Medicina Interna e Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;

²Centro di Ricerca in Chirurgia Toracica, Ospedale di Circolo - Università dell'Insubria, Varese;

³Unità di Malattie Respiratorie e Funzione Polmonare - Università di Parma

Background. The Quantitative chest CT (QCT) is emerging more and more as a promising tool for the assessment of the extent and severity of interstitial lung disease (ILD). However, the precise relationships between QCT parameters and the fibrotic lesions detectable in lung tissue, remain to be established.

The aim of this study was to compare QCT with histopathological examination in patients affected by ILD. Moreover we verified if the QCT assessment is similar in patients with or without a ILD diagnosis proven by a biopsy.

Methods. Twenty patients affected by ILD who underwent a chest CT and, later, a lung biopsy, were enrolled. These patients were divided in two groups (respectively A and B) according to the histopathological findings (10 with UIP vs 10 with sarcoidosis). Other 31 patients with a radiological diagnosis of UIP (20 subjects) and sarcoidosis (11 subjects) were selected to create two control groups (respectively C and D). All CTs were post-processed with a free software (Horos) in order to obtain an ILD quantitative assessment. Finally statistics and lung functional data of all patients were

collected. Non parametrical statistical tests were adopted as appropriate; $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results. There were no differences in terms of sex prevalence, smoking habit and spirometric values between the four patients' groups. Group C subjects were older than the others: 67-years vs (respectively) 62, 44 e 47 years ($p < 0,001$). Between groups A and B we observed a QCT parameters' different distribution ($p < 0,01$) while in group A and C they were comparable. Similarly, group A and D were different ($p < 0,01$).

Conclusion. QCT parameters were similar in subjects affected by the same type of ILD (i.e. UIP or sarcoidosis) detected with biopsy and with CT alone. Moreover, QCT seems to be helpful even in distinguishing subjects with UIP and sarcoidosis. These findings make the assumption stronger that QCT can identify the presence of pulmonary fibrosis and, ultimately, represent an effective tool to assess ILD.

Keywords: *Interstitial lung disease, quantitative CT, truth validity.*

PREDICTING VASCULAR PROGRESSION IN TAKAYASU ARTERITIS: A ROLE FOR FUNCTIONAL MRI?

E. TOMBETTI¹, E. BALDISSERA¹, M. PAPA¹, S. SARTORELLI^{1,2}, E. TOMBOLINI^{1,2},
A. SALERNO^{1,2}, G. BENEDETTI^{1,2}, G. BALCONI¹, F. DE COBELLI^{1,2}, M.G. SABBADINI^{1,2},
A.A. MANFREDI^{1,2}

¹IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Vascular involvement is the main determinant of clinical features and of prognosis in Takayasu's arteritis (TA). Although prevention of progression in vascular involvement (i.e. vascular progression) is an important therapeutic goal, predictors have not been identified yet. Disease activity and acute-phase reactants are scarcely related to vascular progression.

Objectives. To explore whether functional characterisation of arterial lesions by magnetic resonance imaging (MRI) can predict vascular progression in TA.

Methods. Prospective analysis of 60 TA patients followed at our Institution (an interim analysis of 40 patients is presented). Baseline assessment included disease activity (VAS activity, NIH criteria, ITAS2010, ITAS-CRP and ITAS-ESR) and contrast-enhanced (CE)-MRI. At MRI, vascular lesions were morphologically characterized in terms of length, thickness and percentage of stenosis and functionally characterised by assessment of contrast enhancement in terms of delta contrast-to-noise ratio (δ CNR), when possible. A second CE-MRI was performed after 8-18 months, and vascular progression was defined in terms of worsening of morphological features of lesions (length, thickness and percentage of stenosis). Potential

predictors of vascular progression were studied by logistic regression. A "per patient" and "per lesion" analysis was performed.

Results. Most of our patients were on active treatment (33 on steroids, 28 on DMARDs, 19 on biologic agents). 16 patients underwent vascular progression. At "per patient" analysis acute-phase reactants, disease activity measures (VAS, NIH criteria, ITAS2010, ITAS-CRP and ITAS-ESR) and maximum δ CNR did not predict vascular progression. At "per lesion" analysis 281 lesions were evaluated (Fig. 1B). 23 lesions progressed during follow-up. Lesion thickness ($p=0.027$) and δ CNR ($p=0.005$) were positively related to progression, while stenosis at baseline had a significant inverse relationship ($p=0.030$).

Conclusions. Systemic variables and disease activity scarcely predict subsequent progression, while local variables may be more informative. Functional characterisation of arterial lesions by contrast enhancement at MRI may reveal local inflammatory features associated with progression. However, background noise is high, possibly influenced by therapeutic changes during follow-up.

Keywords: *Arterite di Takayasu, risonanza magnetica, progressione vascolare.*

NOVEL PATHOGENIC MECHANISMS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: FOCUS ON SYNOVIAL CHEMOTAXIS OF T-LYMPHOCYTES

A. ALUNNO¹, O. BISTONI¹, M. MANETTI², E. BARTOLONI BOCCI¹, V. VALENTINI¹, G.M.C. LA PAGLIA¹, E. VALENTINI¹, A. LISO³, R. GERLI¹

¹Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ²Department of Experimental and Clinical Medicine, Section of Anatomy and Histology, University of Florence; ³Department of Haematology, University of Foggia

Background. The IGF (insulin-like growth factor) system is essential for physiological growth and is implicated in a number of chronic diseases. IGF activity is modulated by a family of high-affinity IGF-binding proteins (BPs), including IGFBP-6 that preferentially binds IGF-II over IGF-I. Recent studies revealed that IGFBP-6 also exerts IGF-independent effects, including the promotion of cancer cell migration. Given the relevance of immune cell migration to target tissues in rheumatoid arthritis (RA) and the lack of data regarding IGFBP-6 in this disease, the aim of the present study was to investigate the concentration, distribution and possible chemotactic effects of IGFBP-6 in peripheral blood and target tissues of RA patients.

Methods. Eighty-eight patients with RA were included in the study. Serum and synovial fluid (SF) concentration of IGFBP-6 was assessed with Bio-Plex technology. IGFBP-6 intracellular expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was measured by flow cytometry. Fifteen healthy donors (HD) were used as controls. IGFBP-6 expression in RA and osteoarthritis (OA) synovial

tissue was evaluated by immunofluorescence. Cell migration assay with recombinant IGFBP-6 was performed in 24-well plates using transwell with 0.3 μm pores.

Results. Serum IGFBP-6 was significantly increased in RA compared to HD whereas SF IGFBP-6 was significantly lower in RA compared to OA. Intracellular IGFBP-6 was mainly expressed by PB T cells in HD and by PB monocytes in RA. IGFBP-6 was markedly overexpressed in RA synovial tissue compared to OA. Recombinant IGFBP-6 was able to induce cell migration mainly attracting RA T lymphocytes and, to a lesser extent, monocytes.

Conclusions. This study demonstrates for the first time that IGFBP-6 is overexpressed in RA PB and synovial tissue and drives RA T lymphocyte chemotaxis. Therefore, IGFBP-6 may represent an interesting novel target for therapeutic purposes in this disease.

Keywords: IGFBP6, chemotaxis, synovial membrane.

ARTRITE REUMATOIDE: ONE YEAR IN REVIEW

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

- Clinica
M. Todoerti (Pavia)
- Laboratorio/Basic Research
B. Tolusso (Roma)

COMUNICAZIONI

- L'applicazione dei criteri classificativi ACR/Eular 2010 e una strategia terapeutica iniziale con più alte dosi di metotrexato sono associate a migliori outcomes clinici nell'artrite reumatoide con positività autoanticorpale ma non in quella sieronegativa
G. Crepaldi, S. Bugatti, F. Benaglio, G. Sakellariou, A. Manzo, C. Montecucco, R. Caporali (Pavia)
- Coesistenza di multiple specificità auto-anticorpali in corso di artrite reumatoide: ruolo degli anticorpi anti-proteina 16 indotta dall'interferone e degli anticorpi anti-alfa enolasi citrullinata
G.M.C. La Paglia¹, A. Alunno¹, O. Bistoni¹, V. Caneparo², M.C. Leone¹, M. De Andrea³, E. Bartoloni Bocci¹, E. Marcucci¹, S. Landolfo³, R. Gerli¹ (¹Perugia, ²Novara, ³Torino)
- Influenza del polimorfismo dell'enhancer HS1,2a nell'artrite reumatoide attraverso l'attivazione di NF-KB nei linfociti B
G. Di Sante, B. Tolusso, A.L. Fedele, S. Canestri, L. Petricca, S. Alivernini, C. Di Mario, E. Gremese, G. Ferraccioli (Roma)

CLINICA

M. TODOERTI

SC di Reumatologia, I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

Attualmente il progressivo riconoscimento dei diversi meccanismi implicati nella eziopatogenesi e nella progressione dell'artrite reumatoide (AR), e di conseguenza il crescente sviluppo di nuovi agenti farmacologici specificatamente rivolti contro definiti targets molecolari, oltre che il consolidamento dei principi del *Treat to Target* e del *Tight Control*, hanno comportato un significativo miglioramento nella gestione della patologia, rendendo il controllo clinico di malattia (remissione clinica) un obiettivo realisticamente raggiungibile, in particolare sempre più precocemente e frequentemente. Il raggiungimento degli outcomes rilevanti relati più o meno direttamente alla AR, sia dal punto di vista articolare sia extra-articolare, necessita però di ulteriore ottimizzazione nelle diverse fasi sensibili e cruciali del percorso diagnostico-terapeutico. Nella presente relazione si discuteranno gli aspetti più rilevanti in merito a tali fondamentali steps alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

Tra le attuali entusiasmanti sfide da vincere, ad esempio, si riconosce oggi la necessità di ulteriormente migliorare il riconoscimento di malattia in stadio ancora più precoce (early RA) o addirittura in fase pre-clinica, ottimizzando pertanto proprio in questi setting la gestione della patologia al fine di migliorarne ulteriormente la prognosi; rispettivamente l'obiettivo prossimo potrebbe essere quello di evitare idealmente, in prevenzione primaria, lo sviluppo conclamato di malattia nei soggetti a rischio e limitando, in prevenzione secondaria, la progressione da stadio "early" a stadio "established" di malattia. Predizione del rischio in entrambi tali scenari clinici comporta di necessità la conoscenza e il riconoscimento di definiti fattori prognostici. Più recentemente si sono acquisite maggiori informazioni sui tradizionali fattori di rischio associati allo sviluppo di malattia e se ne sono riconosciuti di nuovi, tra cui ad esempio il consumo di caffè e bevande zuccherate (verosi-

milmente mediato dal maggior rischio di obesità ed insulino-resistenza), i disturbi del sonno e le tireopatie (1).

Queste acquisizioni fanno indirettamente intendere come la modifica di determinati stili di vita possa essere importante nell'evitare lo sviluppo di malattia in soggetti potenzialmente predisposti (ad esempio parenti di pazienti con AR): se e quanto questi interventi possano effettivamente influire sulla prognosi di questi soggetti a rischio non è tuttavia stato ancora quantificato e avvalorato, ma è in corso di valutazione in uno studio disegnato ad hoc (2). In aggiunta, l'obiettivo di una diagnosi sempre più precoce non dovrebbe comportare di converso il rischio di over-diagnosi ed over-trattamento: se da un lato infatti i nuovi criteri classificativi ACR/EULAR hanno consentito un più precoce riconoscimento di malattia, d'altra parte potrebbero comportare, come dimostrato, una percentuale non trascurabile di pazienti con artrite di recente insorgenza tendente però ad autolimitarsi, pertanto di falsi positivi. Il riconoscimento di questo subset di pazienti mediante specifici fattori predittivi risulta indispensabile sia nella pratica clinica, al fine di evitare inutili e dannosi trattamenti immunomodulatori, sia nella conduzione dei trials clinici (evitando così l'inclusione di pazienti non affetti da AR a prognosi intrinsecamente favorevole).

Alla luce di un recente studio nord europeo infatti il 14% dei pazienti che inizialmente soddisfaceva i criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per AR, trattati così secondo giudizio del reumatologo curante, ha presentato un decorso self-remitting durante i due anni di follow-up; i fattori risultati significativamente associati a tale outcome favorevole sono risultati lo status di non fumatore, una minore durata della sintomatologia (tumefazione) articolare, la negatività degli ACPA. Tali riconosciuti aspetti necessitano ovviamente di ulteriore approfondimento e validazione esterna, ma sotto-

lineano l'importanza di delucidare criteri di esclusione per i trials clinici condotti su early AR e di individuare nella pratica clinica pazienti in cui necessariamente la diagnosi e l'eventuale terapia meritino di essere criticamente rivalutate durante il follow-up (3).

Una volta diagnosticata la patologia però ad oggi non è stato ancora completamente chiarito quando, come e perché una AR "early" diventi definitivamente "established", sottintendendo la progressiva consolidazione ed accumulo irreversibile del "carico" infiammatorio, a prescindere dal trattamento instaurato, con possibilità di instaurazione del danno conclamato a livello articolare ed extra (4). È quindi ancora non univocamente definito quando effettivamente possa essere considerata chiusa la ben nota "finestra di opportunità terapeutica", ovvero quello spazio temporale limitato in cui il processo infiammatorio risulta essere maggiormente sensibile alla modulazione terapeutica: da studi più recenti parrebbe comunque confermata una significativa correlazione inversa tra la latenza di avvio dei farmaci stessi all'esordio di malattia e la probabilità di raggiungimento della remissione clinica csDMARDs-free (5).

Pur confermandosi pertanto il paradigma del "prima è meglio", mancano comunque ancora ad oggi informazioni esaurienti circa i determinanti della consolidazione irreversibile di tale processo, la possibilità di quantificazione clinica di tale carico infiammatorio (considerato globalmente come insieme complessivo di durata ed intensità del medesimo) a livello del singolo paziente, la capacità da parte di specifici trattamenti e strategie terapeutiche di diversamente influire sulla evoluzione di tale processo (6).

Fondamentale poi oggi è la possibilità di individualizzazione del trattamento, in particolare nei pazienti refrattari alla terapia convenzionale con methotrexato/equivalenti, al fine di adottare fin da subito l'agente biologico a priori più efficace e sicuro (7). In merito un board di reumatologi esperti italiani ("Italian board for the Tailored BIOlogic therapy-ITABIO"), ha recentemente proposto un algoritmo decisionale, basato sia sulla revisione estesa della letteratura scientifica sia sull'opinione condivisa tra gli specialisti, che potesse offrire l'opportunità di una scelta terapeutica del primo farmaco biologico il più possibile targetizzata al tipo di paziente e patologia in soggetti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloneuroartrite (8).

Complessivamente sono stati individuati alcuni determinanti in grado di indirizzare la scelta terapeutica verso uno specifico agente biologico (bDMARD), delineando così dei percorsi preferenziali evidence-based e condivisi da proporre in specifici setting di pazienti affetti da AR, quali ad esempio la condizione di maggiore rischio infettivo, di infezione latente da TBC, la necessità di monoterapia, l'alto rischio cardio-vascolare, la sieropositività per ACPA e RA test, la presenza di desiderio gravidico; ovviamente restano da considerare nella scelta del bDMARD anche la preferenza espressa dal paziente (via di somministrazione e timing), la personale esperienza del clinico curante oltre che inevitabili considerazioni di tipo farmaco-economico. Non esisterebbero invece evidenze di confronto diretto o indiretto tra i diversi agenti biologici che possano suggerire una loro significativa differente performance nel controllo clinico-funzionale e strutturale di malattia, al punto da guidarne la scelta elettiva. L'eventualità di una scelta "guidata" anche in caso di fallimento del primo agente biologico resta anch'essa ancora da meglio definire e stratificare sulla base del tipo di paziente e patologia, del biologico inizialmente fallito e della motivazione, di considerazioni cliniche e farmaco-economiche (9).

Non ancora elucidati poi quei fattori clinimetrici determinanti a priori la rapidità e l'entità della risposta ad un dato agente biologico (10). Recentemente infatti dall'analisi congiunta di 9 registri nazionali includenti pazienti affetti da AR che hanno iniziato il trattamento con abatacept, si sono potuti delineare tre differenti subset di pazienti in base alla cinetica della risposta al farmaco valutata prospetticamente durante un periodo di 2 anni. La maggior parte dei pazienti (92%) è risultata "gradual responder", con progressivo miglioramento nel tempo del DAS28; il 6-7% dei pazienti ha presentato invece una "rapid response", ovvero una significativa riduzione a partire da elevati livelli basali del DAS28 entro i primi 6-12 mesi di terapia; il restante 2,6% di pazienti ha presentato invece una risposta inadeguata al farmaco, con solo iniziale miglioramento clinico, ma successiva ripresa dell'attività di malattia (10).

Globalmente tuttavia non si sono riconosciuti fattori clinico-demografici basali significativamente predittivi di una specifica "traiettoria" nella risposta clinica, eccezion fatta per un trend di iniziale maggiore attività e disabilità di malattia nei pazienti "rapid responders". Restano quindi da

meglio chiarire quali siano i principali predittori di risposta ad uno specifico trattamento che possano ulteriormente supportare il clinico nel processo decisionale; da valutare poi se questi possano differire in modo farmaco-specifico. Rimane oggi supportata anche da evidenze più recenti la necessità di mirare sempre al raggiungimento di targets clinimetrici prestabiliti e possibilmente stringenti nel controllo clinico di malattia, al fine di ottenere più frequentemente risultati favorevoli nella gestione non solo della componente articolare in pazienti con malattia sia di recente insorgenza sia di lunga durata, ma anche delle comorbidità in particolare di natura cardio-vascolare (11).

Infine ancora più eterogeneo e discutibile resta oggi l'approccio terapeutico da perseguire nei pazienti in remissione clinica persistente: l'eterogeneità dei crescenti dati a disposizione in termini di disegno degli studi, popolazioni target, strategie di tapering, outcomes prescelti, definizione stessa di flare di malattia, rende ragione della difficoltà di definire univocamente una condivisa strategia di riduzione del trattamento (con DMARDs convenzionali o biologici) (12). In tale setting, l'implementazione della valutazione clinimetrica mediante metodiche di imaging sensibili e non eccessivamente time-consuming, quali l'indagine ultrasonografica articolate, potrebbe ulteriormente ottimizzare la precisa identificazione del subset più idoneo da candidare a questo tipo di strategia terapeutica di de-escalation terapeutica (13). L'identificazione pertanto anche in questo setting dei fattori associati significativamente ad un minor rischio di relapse di malattia durante la fase di decalage terapeutico, potrebbe essere utile nel delineare algoritmi predittivi ed identificare così i pazienti candidabili a tale approccio. Da ultimo, oltre come detto alla recente sensibilizzazione ed acquisizione di tali importanti paradigmi di cura, non si può non annoverare l'attuale disponibilità di un ampio ventaglio di agenti terapeutici sia nei pazienti naive al trattamento immunomodulatore di prima linea sia nei soggetti refrattari ad esso: l'ottimizzazione dell'uso del methotrexato (dosaggi iniziali maggiori, rapido step up posologico, utilizzo della formulazione sottocute ab initio o dopo fallimento del farmaco per via orale), le ulteriori acquisizioni provenienti dagli studi clinici ma anche dai dati di registro in termini di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici anti-TNF e non anti-TNF, gli studi in merito a nuovi agenti farmacologici (in particolare della famiglia dei JAK

inibitori), consentono globalmente di offrire oggi ottime chance di trattamento (14). Di fronte a tale ampia disponibilità si ribadisce oggi la fondamentale necessità di personalizzare il più possibile la terapia, adottandola precocemente, modulandola attraverso ad uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico e strumentale, finalizzandola a target prestabiliti al fine di garantire il miglior controllo possibile delle manifestazioni articolari ed extra-articolari relate alla patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Jalil SF, Arshad M, Bhatti A, et al. Rheumatoid arthritis: What have we learned about the causing factors? *Pak J Pharm Sci.* 2016; 29: 629-45.
2. Sparks JA, Iversen MD, Miller Kroouze R, et al. Personalized risk estimator for rheumatoid arthritis (PRE-RA) family study: rationale and design for a randomized controlled trial evaluating rheumatoid arthritis risk education to first-degree relatives. *Contemporary Clinical Trials.* 2014; 39: 145-57.
3. Norli ES, Brinkmann GH, Kvien TK, et al. Self-limiting arthritis among patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a very early arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jul 20.
4. van Beers-Tas MH, Turk SA, van Schaardenburg D. How does established rheumatoid arthritis develop, and are there possibilities for prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015; 29: 527-42.
5. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015; 74: 806-12.
6. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open.* 2015; 1 (Suppl. 1): e000057.
7. Huizinga TW. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: is the glass half full or half empty? *J Intern Med.* 2015; 277: 178-87.
8. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. The Italian board for the Tailored Biologic therapy (ITABIO). Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45: 519-32.
9. Navarro Coy NC, Brown S, Bosworth A, et al. The 'Switch' study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2015; 15: 452.
10. Courvoisier DS, Alpizar-Rodriguez D, Gottenberg JE,

- et al. Rheumatoid Arthritis Patients after Initiation of a New Biologic Agent: Trajectories of Disease Activity in a Large Multinational Cohort Study. *EBioMedicine*. 2016.
11. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 16-22.
 12. Fautrel B, Den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015; 29: 550-65.
 13. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug 23.
 14. Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34: 357-72.

LABORATORIO/BASIC RESEARCH

B. TOLUSSO, S. ALIVERNINI, E. GREMESE, G. FERRACCIOLI

Istituto di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia autoimmune caratterizzata da una infiammazione cronica persistente e progressiva del compartimento sinoviale che porta nel tempo, se non adeguatamente trattata, a perdita di funzionalità, disabilità e peggiore *outcome*. Le linee guida redatte da una task-force internazionale di esperti suggeriscono che il principale target del trattamento dell'AR debba essere il raggiungimento della remissione clinica, definito come l'assenza di segni e sintomi di infiammazione. A tal proposito, il concetto di "window of opportunity" indica che la diagnosi di AR nelle fasi iniziali di malattia è essenziale per arrestare la progressione del danno nel tempo (1). I risultati ottenuti da studi di biologia cellulare e molecolare hanno contribuito in modo sostanziale alla migliore comprensione della patogenesi e allo sviluppo di nuovi trattamenti per l'AR. L'eterogeneità della presentazione clinica e la variabilità della risposta terapeutica sottolineano la complessità di questa malattia. Pertanto, l'interesse nello studio di biomarcatori coinvolti in differenti stadi della malattia e l'identificazione di sempre nuove molecole bersaglio, ha contribuito ad una maggiore comprensione degli step patogenetici dell'AR. Nell'AR, la complessa interazione tra fattori genetici e ambientali e la ripetuta attivazione del sistema innato e adattativo evolve nella rottura della tolleranza immunitaria, con aberrante presentazione degli auto-antigeni e conseguente attivazione T e B cellulare antigene-specifica e conseguente sviluppo della cascata infiammatoria (2-5). La perdita della tolleranza immunologica rappresenta quindi un punto biologico cruciale sin dalle fasi pre-cliniche di malattia. Infatti la sieropositività per gli anticorpi anti proteine citrullinate (Anti-CCP) e per il Fattore Reumatoide è entrata nei criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per la diagnosi di AR. È ad oggi ancora incerta la correlazione tra positività autoanticorpale e progressione di malattia in termini di risposta terapeutica e progressione del danno articolare (6-8).

La recente identificazione di anticorpi anti proteine carbamilate (anti-CarP) in soggetti asintomatici a rischio di sviluppare AR e in pazienti con AR precoce, indipendentemente dalla sieropositività per anti-CCP2 e Fattore Reumatoide e la loro correlazione con il danno strutturale osseo, ha contribuito alla migliore identificazione di subset di pazienti con peggiore evoluzione clinica (9-13). Il contributo del background genetico alla patogenesi dell'AR è stato stimato essere pari al 50-60%, spiegando in parte i diversi fenotipi di malattia e i diversi outcome. I principali geni associati alla malattia appartengono al complesso HLA, in particolare HLA-DR4 e DR1, ed in termini percentuali il loro contributo è pari a circa il 40%. Dati recentemente pubblicati mostrano una significativa associazione tra HLA-DRB1*04/04, 04/01 and 04/11 e cellule T con un repertorio specifico del TCR (TRBV25), selettivo per il collagene 261-273, anche non citrullinato, individuando particolari riarrangiamenti in grado di fungere da biomarcatori di attività/severità di malattia e di risposta terapeutica, in particolare a farmaci biologici anti-TNF (14-16). Negli ultimi anni gli studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno drasticamente migliorato la conoscenza delle basi genetiche dell'AR. Fino ad oggi, più di 100 regioni del genoma sono state associate al rischio di sviluppare l'AR, individuando un set di loci genetici associati sia al rischio di sviluppare la malattia, anche in pazienti sieronegativi, sia alla risposta alla terapia, confermando una eterogeneità genetica tra pazienti (17-23). Tuttavia variazioni genetiche possono essere correlate non solo alla positività autoanticorpale in corso di AR, ma anche essere associate ai diversi step di maturazione delle cellule dell'immunità adattativa, sia B che T. L'insorgenza dell'AR non può essere però completamente spiegata con la sola suscettibilità genetica, essendovi solo una parziale concordanza nei gemelli omozigoti, suggerendo che sia fattori epi-

genetici che ambientali possano esserne coinvolti. I fattori epigenetici si riferiscono alle variazioni ereditabili e potenzialmente reversibili nel DNA e della cromatina che regolano l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA. I principali meccanismi di regolazione epigenetica comprendono la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni e la regolazione mediata da RNA non codificanti. Recenti evidenze hanno dimostrato la presenza di aberrante metilazione del DNA non solo in cellule dell'immunità innata ma anche dell'immunità adattativa con l'identificazione di circa 2000 isole CpG differenzialmente metilate in cellule T e B isolate da pazienti affetti da AR early naive a trattamento farmacologico (24).

I microRNA (miRNA) sono una classe di regolatori post-trascrizionali di recente scoperta in grado di indurre la degradazione di mRNA o inibirne la traduzione. Di particolare rilevanza nel contesto dell'infiammazione articolare in corso di AR è il miR-155 la cui espressione è aumentata nelle cellule mieloidi e fibroblasti sinoviali contribuendo alla produzione di mediatori pro-infiammatori (25, 26). In particolare, l'espressione di miR-155 è maggiore in monociti isolati da pazienti affetti da AR, sieropositivi per anti-CCP e correla direttamente con parametri di attività di malattia (come DAS, VES e conta articolare) e con l'espressione di chemochine (CCL3, CCL4, CCL5 e CCL8) e dei loro recettori (CCR7 e CCR2) promuovendo il reclutamento e la persistenza di cellule mieloidi nella membrana sinoviale in corso di AR (27). Inoltre miR-155, che svolge un ruolo cruciale nella regolazione dello switch isotipico delle Immunoglobuline, nella maturazione dei linfociti B e nello sviluppo del centro germinativo, è over-espresso nei linfociti B dei pazienti affetti da AR sieropositivi per gli anti-CCP ed è fortemente associato alla presenza di un pattern sinoviale di tipo follicolare e ad un fenotipo B cellulare attivato (28). Un ruolo chiave nella promozione della iperplasia sinoviale in corso di AR è svolto dai fibroblasti sinoviali il cui fenotipo cellulare è stato recentemente correlato alla deregolazione da parte di RNA non codificanti di molecole cruciali in grado di regolare l'invasività.

In particolare, miR-27a attraverso la down-regolazione della Follistatin-Like Protein 1 è in grado di inibire la migrazione cellulare e l'invasività dei fibroblasti sinoviali in corso di AR modulando il pathway di attivazione cellulare TLR4/NFkB suggerendone un possibile utilizzo terapeutico (29).

Inoltre, la recente possibilità di modulare l'espressione di RNA non codificanti in vivo è stata applicata anche a modelli murini di artropatia infiammatoria con risultati favorevoli sull'outcome clinico (30).

Le sempre nuove evidenze sul ruolo cruciale di fattori epigenetici legati alla regolazione di step importanti nella fisiopatologia dell'AR hanno suggerito la conduzione di studi prospettici sul possibile ruolo predittivo di fattori di regolazione, come i miRNA, per la risposta al trattamento farmacologico di pazienti affetti da AR al fine di migliorare l'identificazione dei migliori candidati alle differenti terapie. Ad oggi diverse specie di miRNA sono state associate alla risposta favorevole a differenti terapia farmacologiche biotecnologiche come miR-99a e miR-143 ad Adalimumab e miR-23a e miR-197 ad Etanercept, tuttavia con risultati ancora contrastanti e non confermati in modo multicentrico (31-33).

L'attivazione di cellule mieloidi in corso di malattie infiammatorie croniche come l'AR, sembra tuttavia sottostare anche alla regolazione da parte di fattori ambientali come il sovrappeso o l'obesità suggerendo un link biologico tra eccesso di tessuto adiposo e insorgenza e progressione dell'AR (34). In soggetti sani obesi infatti, un elevato Body Mass Index (BMI) sembra essere associato ad una aumentata espressione di molecole pro-infiammatorie come MCP-1, TNF e adipochine nel tessuto adiposo capaci di richiamare cellule mieloidi a livello dello stesso (35). Inoltre, le cellule mieloidi sembrano essere a loro volta suscettibili a molecole pro-infiammatorie rilasciate dagli adipociti durante la loro differenziazione cellulare contribuendo alla creazione e al mantenimento del loop biologico della meta-infiammazione in pazienti in sovrappeso o obesi affetti da AR. In particolare, evidenze crescenti hanno dimostrato che adipochine come chemerina, leptina, vaspina, omentina e adiponectina correlano direttamente con il BMI e con i markers di infiammazione sistemica (VES e PCR) già nelle fasi precliniche in soggetti a rischio di sviluppo di AR ed in particolare i livelli plasmatici di vaspina sembrano essere associati in modo indipendente allo sviluppo di artrite clinicamente evidente (36). Queste evidenze suggeriscono che la riduzione del tessuto adiposo attraverso regimi dietetici controllati, in pazienti obesi affetti da AR, potrebbe ridurre la meta-infiammazione legata al sovrappeso, aumentando la possibilità di raggiungere la remissione clinica, riducendo l'at-

tività di malattia e migliorando i *patient reported outcomes*, fortemente influenzati dallo stato di obesità (37).

Infine, nuovi meccanismi biologici in grado di regolare l'attivazione di cellule dell'immunità innata ed adattativa sono stati recentemente elucidati incrementando la lista dei possibili target terapeutici. In particolare, la fosforilazione della *spleen tyrosine kinase* (SYK) è stata riscontrata incrementata in linfociti B isolati da pazienti affetti da AR, soprattutto nei pazienti sieropositivi per anti-CCP. Tale iper-fosforilazione sembra infatti strettamente associata alla produzione di autoanticorpi e suscettibile al trattamento per 24 settimane con CTLA-4 Ig (38). Inoltre l'utilizzo di inibitori selettivi di Syk, come P505-15 sono stati dimostrati ridurre l'infiltrazione mieloide e il danno articolare in un modello murino di artropatia infiammatoria (CIA) (39).

In conclusione, l'approccio diagnostico all'AR può beneficiare notevolmente della sempre crescente disponibilità di informazioni derivanti da molte variabili contemporaneamente, come per esempio lo studio di biomarcatori circolanti associato alle informazioni genetiche, portando inoltre ad una previsione più accurata del decorso della malattia e ad un più efficace trattamento.

Ad oggi nessun test di laboratorio *per sé* può ancora essere applicato alla valutazione diagnostica, prognostica e di monitoraggio terapeutico del singolo paziente affetto da AR come invece accade per i livelli sierici di glucosio o di emoglobina glicosilata per i pazienti affetti da diabete mellito. I test di laboratorio attualmente disponibili sembrano essere utili in molti pazienti ma indispensabili in pochi, richiedendo una loro corretta interpretazione da parte dei medici al fine di ottenere un aiuto nella comprensione, nel trattamento e nel raggiungimento dei migliori outcomes clinici per i pazienti affetti da AR.

BIBLIOGRAFIA

- Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 858-62.
- Benson RA, McInnes IB, Brewer JM, et al. Cellular imaging in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11: 357-67.
- Ferraccioli G, Zizzo G. The potential role of Th17 in mediating the transition from acute to chronic autoimmune inflammation: rheumatoid arthritis as a model. *Discov Med*. 2011; 11: 413-24.
- Ria F, Penitente R, De Santis M, et al. Collagen-specific T-cell repertoire in blood and synovial fluid varies with disease activity in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10: R135.
- Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016. Epub ahead of print.
- Degboé Y, Constantin A, Nigon D, et al. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open*. 2015; 1: e000180.
- Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, et al. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One*. 2012; 7: e40362.
- Too CL, Murad S, Hansson M, et al. Spectrum of Anti Citrullinated Peptide Antibodies (ACPA) fine specificities is different between Malaysian and Swedish rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis of RA. *Arthritis Rheumatol* 2016. Epub ahead of print.
- Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 25.
- Hitchon CA, Koppejan H, Trouw LA, et al. Anti-Carbamylated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis, First-Degree Relatives and Controls: Comparison to Anti-Citrullinated Protein Antibodies-Reply to letter to the editor from Hutchinson and colleagues. *Arthritis Rheumatol* 2016. Epub ahead of print.
- Brink M, Hansson M, Mathsson-Alm L, et al. Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 43.
- Montes A, Regueiro C, Perez-Pampin E, et al. Anti-Carbamylated Protein Antibodies as a Reproducible Independent Type of Rheumatoid Arthritis Autoantibodies. *PLoS One*. 2016; 11: e0161141.
- Alessandri C, Bartosiewicz I, Pendolino M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: lack of correlation with anti-cyclic citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 824-30.
- Di Sante G, Tolusso B, Fedele AL, et al. Collagen Specific T-Cell Repertoire and HLA-DR Alleles: Biomarkers of Active Refractory Rheumatoid Arthritis *EBioMedicine*. 2015; 2: 2037-2045.
- Chemin K, Pollastro S, James E, et al. A novel HLADRB1*10:01 restricted T cell epitope from citrul-

- linated type II collagen relevant for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1124-35.
16. Di Sante G, Tulusso B, Ria F, et al. Is Citrullination Required for the Presence of Restricted Clonotypes Reacting With Type II Collagen? *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 2052-3.
 17. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014; 506: 376-81.
 18. Bossini-Castillo L, de Kovel C, Kallberg H, et al. A genome-wide association study of rheumatoid arthritis without antibodies against citrullinated peptides. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: e15.
 19. Julià A, Blanco F, Fernández-Gutierrez B, et al. Identification of IRX1 as a Risk Locus for Rheumatoid Factor Positivity in Rheumatoid Arthritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1384-91.
 20. Tulusso B, Frezza D, Mattioli C, et al. Allele *2 of the HS1,2A enhancer of the Ig regulatory region associates with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 416-9.
 21. Walsh AM, Whitaker JW, Huang CC, et al. Integrative genomic deconvolution of rheumatoid arthritis GWAS loci into gene and cell type associations. *Genome Biol.* 2016; 17: 79.
 22. Saad MN, Mabrouk MS, Eldeib AM, et al. Identification of rheumatoid arthritis biomarkers based on single nucleotide polymorphisms and haplotype blocks: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Res.* 2016; 7: 1-16.
 23. Goulielmos GN, Zervou MI, Myrthianou E, et al. Genetic data: The new challenge of personalized medicine, insights for rheumatoid arthritis patients. *Gene.* 2016; 583: 90-101.
 24. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al. Genome-wide profiling in treatment-naïve early rheumatoid arthritis reveals DNA methylome changes in T and B lymphocytes. *Epigenomics.* 2016; 8: 209-24.
 25. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 111938.
 26. Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2008; 58: 10019.
 27. Elmesmari A, Fraser AR, Wood C, et al. MicroRNA-155 regulates monocyte chemokine and chemokine receptor expression in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 2016; pii: kew272.
 28. Alivernini S, Tulusso B, Kurowska-Stolarska M, et al. MicroRNA-155/PU.1 Axis as an epigenetic regulator of B-Cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: (Suppl. 10).
 29. Shi DL, Shi GR, Xie J, et al. MicroRNA-27a Inhibits Cell Migration and Invasion of Fibroblast-Like Synoviocytes by Targeting Follistatin-Like Protein 1 in Rheumatoid Arthritis. *Mol Cells.* 2016; 39: 611-8.
 30. Peng JS, Chen SY, Wu CL, et al. Amelioration of Experimental Autoimmune Arthritis Through Targeting of Synovial Fibroblasts by Intraarticular Delivery of MicroRNAs 140-3p and 140-5p. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 370-81.
 31. Cuppen BV, Rossato M, Fritsch-Stork RD, et al. Can baseline serum microRNAs predict response to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 189.
 32. Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 49.
 33. Hruskova V, Jandova R, Vernerova L, et al. MicroRNA-125b: association with disease activity and the treatment response of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 124.
 34. Tulusso B, Alivernini S, Gigante MR, et al. Biomolecular features of inflammation in obese rheumatoid arthritis patients: management considerations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12: 751-62.
 35. Kang YE, Kim JM, Joung KH, et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One.* 2016; 11: e0154003.
 36. Majer KI, Neumann E, Müller-Ladner U, et al. Serum Vaspin Levels Are Associated with the Development of Clinically Manifest Arthritis in Autoantibody-Positive Individuals. *PlosOne.* 2015; 10: e0144932.
 37. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. The Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2016. Epub ahead of print.
 38. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, et al. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatol.* 2015; 67: 63-73.
 39. Zhang Z, Cao C, Sun S, et al. Selective spleen tyrosine kinase inhibition delays autoimmune arthritis in mice. *Molecular Medicine Reports.* 2015; 12: 2902-6.

L'APPLICAZIONE DEI CRITERI CLASSIFICATIVI ACR/EULAR 2010 E UNA STRATEGIA TERAPEUTICA INIZIALE CON PIÙ ALTE DOSI DI METOTREXATO SONO ASSOCIATE A MIGLIORI OUTCOMES CLINICI NELL'ARTRITE REUMATOIDE CON POSITIVITÀ AUTOANTICORPALE MA NON IN QUELLA SIERONEGATIVA

G. CREPALDI, S. BUGATTI, F. BENAGLIO, G. SAKELLARIOU, A. MANZO, C. MONTECUCCO, R. CAPORALI

Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del Lavoro. Le attuali linee guide raccomandano un trattamento precoce e intensivo nei pazienti con artrite reumatoide (AR) di nuova diagnosi. Non è tuttavia noto se l'introduzione dei

criteri classificativi ACR/EULAR 2010 e l'ottimizzazione della terapia con metotrexato (MTX) abbiano condotto a risultati clinici migliori in tutti i pazienti, o se caratteristiche specifiche di ma-

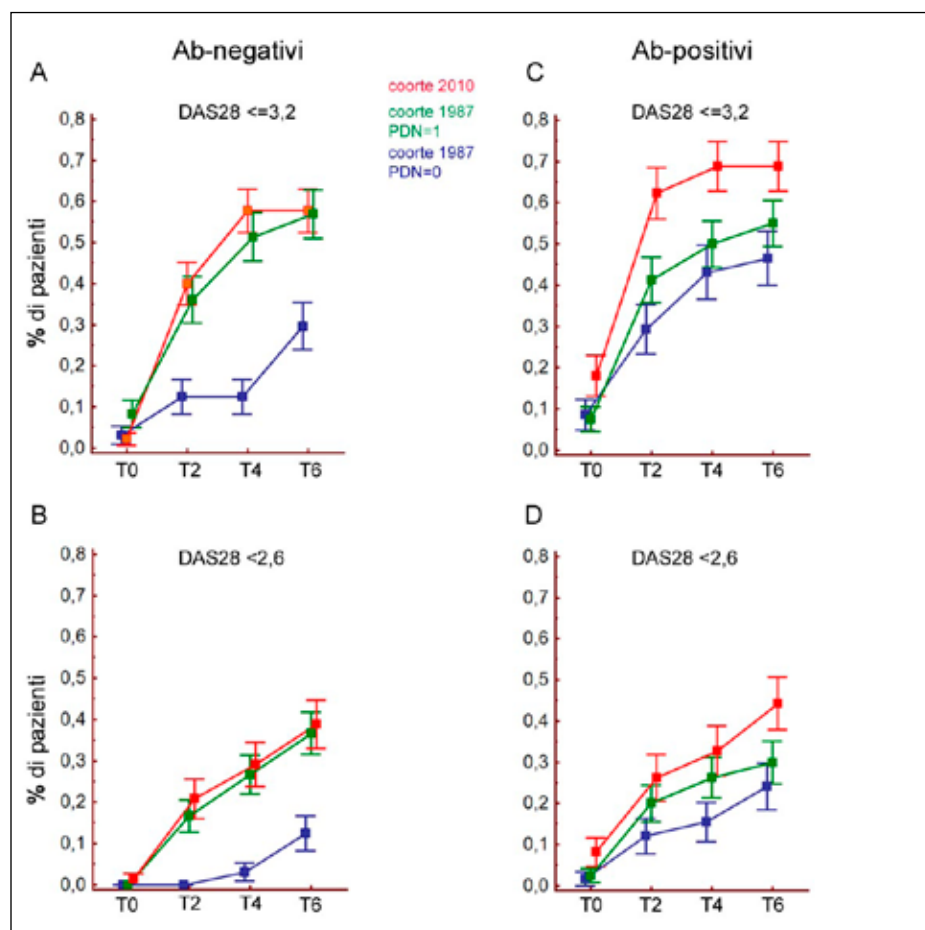


Figura 1

lattia, quali lo stato di attivazione immunologica, possano influenzare la risposta alla terapia. In questo studio, abbiamo valutato se la diagnosi precoce e l'impiego di dosi maggiori di MTX migliorano gli outcomes clinici dell'AR indipendentemente dallo stato autoanticorpale.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 584 pazienti consecutivi con AR di recente esordio (<12 mesi), naïve ai trattamenti, afferenti alla nostra Early Arthritis Clinic negli anni 2005-2014. La diagnosi di AR è stata formulata sulla base dei criteri classificativi ACR 1987 negli anni 2005-2010 (n. 360, coorte 1987) e ACR/EULAR 2010 negli anni 2011-2014 (n.224, coorte 2010). I pazienti sono stati classificati in autoanticorpo (Ab)-negativi (RFneg-ACPAneg) e Ab-positivi (RF e/o ACPA-pos). La strategia terapeutica treat-to-target tight-control, finalizzata al raggiungimento della bassa attività di malattia (LDA, DAS28 <=3,2), è consistita in:

coorte 1987, MTX a partire da 10 mg/sett ± prednisone (PDN) 5 mg/die;

coorte 2010, MTX a partire da 15 mg/sett + PDN 5 mg/die. La frequenza e i predittori di raggiungimento dello stato di LDA e remissione clinica (DAS28 <2,6) nei primi 6 mesi di trattamento sono stati valutati mediante regressione di Cox.

Risultati. Sia nella coorte 1987 che nella coorte 2010, i pazienti Ab-negativi erano più anziani, con malattia più attiva e maggiore disabilità. 483

(84,9%) dei 569 pazienti eleggibili a terapia con MTX completavano un periodo di osservazione di almeno 6 mesi, senza differenze significative nelle caratteristiche demografiche e cliniche basali rispetto ai persi al follow-up. Nei pazienti Ab-negativi, lo stato di LDA e di remissione clinica venivano raggiunti complessivamente nel 62,8% e 37,2% dei casi in presenza di terapia di combinazione con PDN, e la coorte 2010 non mostrava outcomes significativamente migliori rispetto a quella 1987 (HR [95% CI] 0,86 [0,61-1,23] per LDA; 1,04 [0,65-1,69] per remissione) (Fig. 1A, B). Nei pazienti Ab-positivi, invece, l'applicazione dei criteri classificativi 2010 e la terapia iniziale con MTX 15 mg (coorte 2010) erano associate ad una maggiore frequenza di LDA (70% vs 54%, p=0,005) a parità di altre covariate (età, sesso, PDN, DAS28 basale; HR [95% CI] 1,39 [1,01-2]) (Fig. 1C). Lo stato di remissione clinica veniva raggiunto nel 41,3% dei casi, a fronte del 29,6% nella coorte 1987 (p=0,17) (Fig. 1D).

Conclusioni. La diagnosi precoce e una strategia terapeutica iniziale più aggressiva conducono a risultati significativamente superiori nei pazienti con AR e positività autoanticorpale. La gestione dei pazienti sieronegativi resta invece ancora subottimale.

Keywords: Autoanticorpi, diagnosi precoce, metotrexato.

COESISTENZA DI MULTIPLE SPECIFICITÀ AUTO-ANTICORPALI IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE: RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-PROTEINA 16 INDOTTA DALL'INTERFERONE E DEGLI ANTICORPI ANTI-ALFA ENOLASI CITRULLINATA

G.M.C. LA PAGLIA¹, A. ALUNNO¹, O. BISTONI¹, V. CANEPARO², M.C. LEONE¹, M. DE ANDREA³, E. BARTOLONI BOCCI¹, E. MARCUCCI¹, S. LANDOLFO³, R. GERLI¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Novara; ³Dipartimento di Sanità Pubblica e Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) rappresentano attualmente il gold standard nell'algoritmo diagnostico per artrite reumatoide (AR). Recenti evidenze tuttavia suggeriscono che i pazienti affetti da AR presentano altre specificità autoanticorpali circolanti dirette verso proteine self, sia citrullinate che non citrullinate. In tal senso, abbiamo recentemente dimostrato un'aumentata prevalenza di anticorpi anti-proteina 16 indotta dall'interferone (anti-IFI16) (Alunno A et al. *Arthritis Care Res* 2016; 68(4): 440-5) e di anticorpi anti- α enolasi citrullinata (CEP-1) in una casistica di pazienti affetti da AR. L'identificazione del ruolo diagnostico e della possibile associazione con manifestazioni cliniche proprie della malattia può essere utile al clinico per l'identificazione di specifiche sottopopolazioni di pazienti ai fini di una personalizzazione dei protocolli terapeutici e di follow-up. Scopo del presente studio è valutare le caratteristiche di pazienti che presentano positività isolata per anti-CCP, anti-IFI16 ed anti CEP-1 o una combinazione di essi.

Metodi: Sono stati studiati 113 pazienti affetti da AR. Gli anticorpi sono stati determinati su campioni di siero come di seguito illustrato:

1. anti-CCP EDIA ELISA kit di seconda generazione (Eurodiagnostica);
2. anti-CEP-1 IgG ELISA kit (Euroimmun); anti-IFI16 kit ELISA homemade (Alunno A et al. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 440-5).

Risultati. Trentadue pazienti (28%) non presentavano nessuno dei 3 anticorpi, 26 pazienti (23%)

presentavano solo gli anti-CCP, 46 pazienti (41%) presentavano gli anti-CCP insieme agli anti-IFI16 o agli anti-CEP-1, 9 pazienti (8%) presentavano tutti e 3 gli anticorpi. In quest'ultimo gruppo il numero di pazienti di sesso maschile risultava significativamente superiore rispetto agli altri gruppi ($p=0.04$) e si osservava una maggior prevalenza di noduli reumatoidi ($p=0.01$). L'impegno polmonare risultava significativamente prevalente nel gruppo con anti-CCP in associazione ad anti-IFI16 o anti-CEP-1 e nel gruppo con tutti e 3 gli anticorpi positivi ($p=0.03$). Il fattore reumatoide si osservava con frequenza progressivamente crescente all'aumentare del numero di specificità anticorpali presenti ($p<0.0001$ e $p=0.007$ rispettivamente). L'analisi in regressione logistica binaria ha mostrato un'associazione significativa tra la presenza di anticorpi anti-IFI16 e il sesso maschile (odds ratio-OR=3,5; $p=0.02$) mentre né gli anti-CCP né gli anti-CEP-1 vi si associavano in maniera significativa. L'aumento del numero di specificità anticorpali si associava in maniera significativa con lo sviluppo di noduli reumatoidi (OR=5,3; $p=0.015$) e di impegno polmonare (OR=2,6; $p=0.007$).

Conclusioni. Il nostro studio ha confermato l'utilità di determinare diverse specificità anticorpali nella pratica clinica al fine di identificare sottopopolazioni di pazienti a rischio di sviluppare manifestazioni extra-articolari di malattia.

Keywords: Artrite reumatoide, anti-CCP, anti-IFI16.

INFLUENZA DEL POLIMORFISMO DELL'ENHANCER HS1,2A NELL'ARTRITE REUMATOIDE ATTRAVERSO L'ATTIVAZIONE DI NF-KB NEI LINFOCITI B

G. DI SANTE¹, B. TOLUSSO¹, A.L. FEDELE¹, S. CANESTRI¹, L. PETRICCA¹, S. ALIVERNINI¹, C. DI MARIO^{1,2}, E. GREMESE¹, G. FERRACCIOLI¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Istituto di Patologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Diverse malattie infiammatorie croniche autoimmuni sono state associate ad un polimorfismo dell'enhancer HS1,2A situato nella regione regolatoria al 3' del locus della catena pesante delle immunoglobuline (IgH 3'RR-1) (1, 2).

Obiettivi

indagare la distribuzione del polimorfismo in HS1,2A in una coorte di Artrite Reumatoide all'esordio di malattia (ERA), come possibile biomarker di attività della malattia e di risposta alla terapia;

valutare se tale polimorfismo sia legato alle vie di attivazione di NF-kB confrontando le cellule B di pazienti ERA con differenti genotipi.

Metodi. Trecentosessantatré pazienti ERA, trattati secondo la strategia treat to target sono stati arruolati nello studio. Ad ogni visita di controllo sono stati valutati il tasso di risposta e di remissione secondo i criteri ACR/EULAR (3). Ogni paziente è stato genotipizzato per il polimorfismo in HS1, 2A (4). Sono stati valutati i livelli sierici di IL6 e BAFF (ELISA) plasmatici e le sottopopolazioni linfocitarie B attraverso metodica citofluorimetrica. Inoltre, è stata analizzata l'espressione di geni specifici attraverso Real-Time PCR (PCR Array) di cellule B isolate da sangue periferico di 8 pazienti con ERA (4 con genotipo 2/2 e 4 con 1/1). Il software Ingenuity Pathway Analysis (IPA) è stato utilizzato per esaminare reti biologiche associate al polimorfismo e per identificare i possibili geni funzionalmente correlati alle vie di segnale.

Risultati. Il 29% dei pazienti ERA arruolati presentava un genotipo 2/2 rispetto all'14,9% in sog-

getti di controllo paragonabili per età e sesso [OR (95%CI) = 2,35 (1,55-3,57)]. I pazienti ERA con genotipo 2/2 presentavano una malattia più attiva al basale rispetto al genotipo 1/1, con un aumento sia dei livelli di VES, PCR e IL6, sia degli indici quali DAS28 e SDAI, e con una minore probabilità di remissione dopo 3 mesi di terapia [(19,4% vs 32,4%, OR (IC al 95%): 0,31 (0,14-0,67)], necessitando al 6° mese di follow-up di terapie più aggressive [18,8% vs 6%, OR (IC al 95%): 3,63 (1,40-9,41)]. Infine, l'analisi IPA dei geni espressi nelle cellule B isolate da pazienti ERA con genotipo 2/2 ha evidenziato una maggiore attivazione delle vie di segnale di NF-kB rispetto alle cellule B isolate da pazienti con genotipo 1/1.

Conclusioni. La presenza dell'allele*2 del gene HS1,2A è emerso essere in relazione con l'attività di malattia e la risposta alla terapia nei pazienti con ERA e che tale background genetico è fortemente correlato all'attivazione di NF-kB. Il polimorfismo nell'enhancer HS1,2A potrebbe essere considerato un biomarcatore genetico da includere insieme ad altri parametri in una matrice al fine di definire una possibile terapia personalizzata nell'AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Tolusso B, et al. Ann Rheum Dis. 2009.
2. Frezza D, et al. Ann Rheum Dis. 2012.
3. Felson DT, et al. Arthritis Rheum. 2011.
4. Giambra V, et al. Gene. 2005.

Keywords: Artrite reumatoide, B cellule, NF-kB.

GRAVIDANZA NELLE MALATTIE REUMATICHE E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: P.L. Meroni (Milano), A. Ruffatti (Padova)

- Una gravidanza complicata dalla positività per anticorpi anti Ro/SS-A
Presenter: A. Hoxha (Padova)
Discussant: A.L. Brucato (Bergamo)
- Il trattamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi:
sempre e per sempre soltanto anticoagulanti?
Presenter: L. Andreoli (Brescia)
Discussant: G. Valesini (Roma)

COMUNICAZIONI

- Studio multicentrico su efficacia e sicurezza delle tecniche di procreazione medicalmente assistita applicate in donne affette da malattie autoimmuni sistemiche
R. Reggia¹, H. Sebbar¹, L. Andreoli¹, A. Hoxa², A. Ruffatti², F. Ceccarelli³, F. Conti³, G. Valesini³, V. Canti⁴, P. Rovere-Querini⁴, M. Larosa², A. Doria², V. Ramoni⁵, R. Caporali⁵, C. Montecucco⁵, A. Lojcono¹, A. Tincani¹
(¹Brescia, ²Padova, ³Roma, ⁴Milano, ⁵Pavia)
- Connettiviti indifferenziate diagnosticate in gravidanza.
Analisi degli outcome materno e fetale.
M. Romano, V. Ramoni, B. Vitolo, V. Cocco, R. Caporali, C. Montecucco
(Pavia)

UNA GRAVIDANZA COMPLICATA DALLA POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI RO/SS-A

A. HOXHA, M. FAVARO, T. DEL ROSS, A. CALLIGARO, M. TONELLO, E. MATTIA, L. PUNZI, A. RUFFATTI

U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE

Il blocco cardiaco congenito (BCC) è una rara malattia autoimmune causata dal trasferimento transplacentare di autoanticorpi materni (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) nella circolazione fetale (1, 2). Esso è caratterizzato da un blocco di conduzione del segnale nel nodo atrio-ventricolare (AV) che avviene in utero o nell'epoca neonatale (<28 giorni dalla nascita) in un cuore strutturalmente normale (1). Il BCC si verifica più comunemente durante la 18a-24a settimana di gravidanza (3). La sua prevalenza è intorno a 1-5% nelle donne anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB positive con un rischio di ricorrenza di circa 12-25% (1). BCC progredisce gradualmente da un blocco atrioventricolare (BAV) di primo grado a un BAV di secondo grado e poi al irreversibile BAV di terzo grado entro una settimana (4).

Un BAV di terzo grado è una condizione potenzialmente letale, associata ad un alto tasso (20%) di mortalità fetale a causa di una severa cardiomiopatia e con un alto tasso di morbidità infantile essendo che oltre il 64% dei bambini che sopravvivono richiedono il posizionamento di un pacemaker, e in rari casi il trapianto di cuore (3). Nonostante il posizionamento di un pacemaker, il 10% dei bambini sviluppa cardiomiopatia. Il follow-up a lungo termine dei bambini con BCC ha mostrato tassi di mortalità del 20-30% e morbidità del 35%, con una probabilità cumulativa di 80% della sopravvivenza a 3 anni di età (3, 5).

Al momento non ci sono linee guida per il trattamento del BCC. La riduzione dell'infiammazione con l'uso di steroidi fluorinati come desametasone o betametasone, che vengono solo parzialmente inattivati a livello placentare e quindi conferiscono una buona biodisponibilità fetale è stato considerato un logico approccio al trattamento del BCC. Tuttavia, recentemente i dati provenienti da

tre grandi registri internazionali (6-8) hanno dimostrato che l'uso dei steroidi fluorinati in utero è inefficace a prevenire la progressione del BCC e ridurre il tasso di mortalità.

Il numero dei trattamenti alternativi è limitato e comprendono la plasmaferesi o le immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) (9-13). La plasmaferesi rimuove gli autoanticorpi materni, invece le IVIg hanno diversi possibili meccanismi d'azione tra cui la regolazione anti-idiotipo, l'inibizione del trasporto placentare di autoanticorpi materni, l'aumentata clearance degli autoanticorpi potenzialmente patogeni, la modulazione dell'attivazione delle citochine, la neutralizzazione del complemento e la modulazione del segnale inibitorio sui macrofagi potrebbero spiegare il loro ruolo nel trattamento del BCC autoimmune.

Dal Giugno 1995 al Giugno 2016, abbiamo seguito prospetticamente presso l'ambulatorio di Immunopatologia delle Malattie Reumatiche, UOC di Reumatologia, Università di Padova 142 gravi-de consecutive con positività per autoanticorpi anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB. Cinque (3,5%) sono state diagnosticate con BCC fetale tra la 20a e la 22a settimana di gestazione. Ci sono stati quattro casi di BAV di terzo grado e un blocco di secondo grado. Diciannove pazienti sono afferiti alla nostra unità da altri dieci centri al momento della diagnosi di BCC fetale. Di questi dodici avevano un BAV di terzo grado e sette un BAV di secondo grado, diagnosticati tra la 20a e la 27a settimana di gestazione. Così, la nostra esperienza complessivamente comprende 161 gravidanze con positività per anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB.

Qui di seguito vi riportiamo il primo caso di BCC trattato con un protocollo di terapia combinata che comprende betametasone, plasmaferesi settimanale e IVIg 1g/kg ogni 15 giorni (14). Inoltre, anche il neonato è stato trattato con IVIg subito dopo la nascita.

CASO CLINICO

Primigravida di 32 anni è stata riferita al nostro ambulatorio di Immunopatologia delle Malattie Reumatiche, UOC di Reumatologia, Università di Padova nel Gennaio 2009 alla 20^a settimana gestazionale per riscontro di bradicardia fetale all'ecografia fetale. La paziente era diagnosticata con Sindrome di Sjögren due anni prima. All'ecocardiografia fetale effettuata al momento del rinvio si confermava un BAV di secondo grado con una frequenza ventricolare media di 74 battiti al minuto (bpm) e una frequenza atriale media di 142 bpm. L'anatomia cardiaca fetale e la funzione cardiaca erano normali, e non venivano rilevati segni di versamento pericardico, pleurico o ascite.

Previo l'approvazione del Comitato Etico dell'Università di Padova e il consenso informato della paziente, il trattamento con betametazone (4 mg/die) per un mese poi a scalare fino alla sospensione e le sessioni di plasmateresi settimanali sono iniziati. Due settimane più tardi, alla 22^a settimana di gestazione, la frequenza cardiaca media è aumentata da 74 bpm a 124 bpm ed una ecocardiografia fetale ha mostrato episodi di ritmo sinusale (media dei tassi 160 bpm) alternati a BAV di secondo grado a conduzione 2:1. Alla 25^a settimana gestazionale IVIG sono stati aggiunti (1 g/kg) al regime di terapia. Le infusioni di IVIG (Kedron, Italia) sono stati programmati a intervalli di 15 giorni piuttosto che in due giorni consecutivi al mese, che è il consueto regime terapeutico. Le infusioni sono state somministrate con questa tempistica nel tentativo di ridurre la quantità di IVIG che viene rimossa dalla plasmateresi settimanale. L'aspirina a basso dosaggio (100 mg/die), sospesa una settimana prima del taglio cesareo programmato, è stata empiricamente somministrata per contrastare la trombofilia legata al IVIG. Alla 26^a settimana gestazionale l'ecocardiografia fetale dimostrava un ritmo sinusale a conduzione 1:1. Ecocardiografie seriali sono state effettuate settimanalmente fino alla nascita confermando una frequenza cardiaca media stabile tra i 148 e i 175 bpm e un intervallo PR tra 0,110 e 0,125 secondi.

Il titolo degli anticorpi materni anti-SSA/Ro (52 e 60 kd), determinato da un enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Technogenetics, Italia), erano 244 e 1.264 unità/ml, rispettivamente al riscontro del BCC e 129 e 296 unità/ml, rispettivamente, la fine della gravidanza. I livelli anticorpali materni degli anti-SSB/La erano 37,9 unità/ml al

riscontro del BCC e sono diventati non rilevabili dopo quattro procedure di plasmateresi.

Un taglio cesareo è stato programmato alla 35^a settimana di gestazione a causa di una lieve restrizione della crescita con la nascita e un neonato di sesso maschile del peso di 1.905 g. Il bambino, il cui punteggio Apgar era 8 a cinque minuti, è apparso in buona salute alla nascita, e non sono stati notati segni di lesioni cutanee e/o alterazioni ematologiche e/o segni di epatite colestatica. I titoli degli anticorpi neonatali anti-SSA/Ro (52 e 60 kd) erano 95 e 280 Unità/ml, rispettivamente, mentre gli anticorpi anti-SSB/La risultavano negativi. Tutti gli esami del sangue standard, tra cui i livelli di immunoglobuline (Ig) G, IgA e IgM, erano normali per la sua età. Il monitoraggio elettrocardiografico (ECG) dopo la nascita ha mostrato un ritmo sinusale con un BAV di primo grado e una frequenza cardiaca media di 158 bpm durante le prime 19 ore dopo la nascita. A quel punto un BAV variabile tipo Mobitz I è stato riscontrato al monitoraggio ECG, e confermato da un ECG estemporanea. Quindi terapia con IVIG (0,8 g/kg al giorno per due giorni consecutivi) è stata immediatamente somministrata al neonato per contrastare gli effetti degli anticorpi passivi materni e sei giorni dopo un ritmo sinusale con un BAV di primo grado è stato registrato ad un ECG e confermato successivamente da un ECG Holter 24 ore. Il bambino eseguiva monitoraggio ECG Holter 24 ore mensilmente per i primi sei mesi e poi semestrali rilevando un stabile ritmo sinusale con un BAV di primo grado. Attualmente il bambino ha sette anni, è in buona salute e non riceve nessun tipo di terapia.

In conclusione, questa terapia di combinazione sembra essere un metodo efficace per neutralizzare gli anticorpi anti-SSA/Ro e anti-SSB/La e i loro effetti sul sistema di conduzione cardiaca fetale. Tuttavia, studi prospettici multicentrici sono necessari per determinare la reale efficacia e limiti di questa strategia terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ambrosi A, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Molecular mechanisms of congenital heart block. *Experimental cell research*. 2014; 325: 2-9.
2. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis research & therapy*. 2012; 14: 208.
3. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of auto-

- immune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11: 301-12.
4. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, et al. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1253-61.
 5. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007; 9: 101-8.
 6. Eliason H, Sonesson SE, Sharland G, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus. A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011; 124: 1919-26.
 7. Levesque K, Morel N, Maltret A, et al. on behalf of the "Lupus Néonatal" group. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 1154-60.
 8. Izmirly PM, Saxena A, Sahl SK, et al. Assessment of fluorinated steroids to avert progression and mortality in anti-SSA/Ro-associated cardiac injury limited to the fetal conduction system. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1161-5.
 9. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2335-45.
 10. Ruffatti A, Favaro M, Cozzi F, et al. Anti-SSA/Ro-related congenital heart block in two family members of different generations. [letter]. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1623-25.
 11. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 138-46.
 12. David AL, Ataullah I, Yates R, Sullivan I, Charles P, Williams D. Congenital fetal heart block: a potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (Suppl. 2): 543-7.
 13. Brucato A, Ramoni V, Gerosa M, Pisoni MP. Congenital fetal heart block: a potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin [letter]. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 177.
 14. Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, et al. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block. A strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus*. 2012; 21: 666-71.

IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: SEMPRE E PER SEMPRE SOLTANTO ANTICOAGULANTI?

L. ANDREOLI¹, C. BENIGNO^{1,2}, A. TINCANI¹, G. VALESINI³

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

²Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Reumatologia, Università Federico II di Napoli;

³Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, La Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia sistemica autoimmune, caratterizzata dalla coesistenza di un peculiare quadro clinico, che consta di trombosi arteriose e/o venose in qualsiasi distretto corporeo e complicanze ostetriche associate alla presenza di autoanticorpi patogenetici, denominati anticorpi antifosfolipidi (aPL). Le metodiche di laboratorio attualmente raccomandate per la ricerca di aPL sono: il lupus anticoagulant (LAC), gli anticorpi anticardiolipina (aCL) IgG e IgM e gli anticorpi anti- β 2glicoproteina I (anti- β 2GPI) IgG e IgM. Possiamo distinguere due forme di APS, una primaria (PAPS), in pazienti senza alcuna manifestazione clinica di altre malattie autoimmuni, ed una associata ad altre connettiviti, in particolare al Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (1).

Nel corso dei primi 30 anni dalla definizione della APS come entità nosologica, gruppi di lavoro collaborativi a livello internazionale hanno impegnato risorse per meglio definire le caratteristiche cliniche di questa malattia, migliorare la standardizzazione dei test di laboratorio per aPL e implementare strategie terapeutiche.

Si è reso sempre più evidente che gli aPL andrebbero considerati come fattore di rischio per eventi trombotici ed ostetrici, più che un test diagnostico da applicare una volta che la manifestazione clinica si sia presentata (2).

Questa visione degli aPL fa sì che grande attenzione venga posta non solo alla tromboprofilassi secondaria, ma anche a quella primaria. La stratificazione del rischio trombotico/ostetrico basato su multipli parametri (inclusi i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali) è fondamentale per

identificare quei pazienti a maggior rischio di eventi clinici e dunque poter offrire il miglior trattamento preventivo.

In questo contesto, molto si è lavorato per studiare le caratteristiche sierologiche di pazienti portatori di aPL e con diverse manifestazioni cliniche. Durante il 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies (tenutosi nel 2010 a Galveston, Texas, USA), diverse Task Force di esperti internazionali hanno revisionato la letteratura per produrre delle raccomandazioni sia in termini di metodologia per futuri studi clinici nell'ambito dell'APS sia in merito alle indicazioni per la tromboprofilassi primaria e secondaria (3, 4).

In particolare, una importante innovazione è stata la definizione del cosiddetto "aPL high risk profile", identificato dalla persistenza delle seguenti caratteristiche sierologiche:

- LAC;
 - aCL IgG e/o anti- β 2GPI IgG ad alto titolo;
 - Triplice positività (LAC + aCL + anti- β 2GPI).
- Di converso, un profilo aPL può essere considerato a basso rischio per eventi trombotici in caso di bassi titoli anticorpali, isotipo IgM e/o singola positività per aCL o anti- β 2GPI.

I successivi paragrafi riportano le correnti raccomandazioni per la tromboprofilassi primaria e secondaria elaborate dalle Task Force di Galveston, unitamente a quelle che tuttora rimangono questioni aperte nel trattamento dell'APS.

TROMBOPROFILASSI PRIMARIA

I portatori di aPL (siano essi del tutto asintomatici oppure affetti da altre malattie autoimmuni) e le donne che abbiano manifestato in passato soltanto complicanze ostetriche devono essere pro-

tetti dall'eventuale insorgenza di un primo evento trombotico.

Prima di tutto lo specialista deve individuare i fattori di rischio cardio-vascolari (CV) modificabili (fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, iperlipidemia, uso di estroprogestinici, etc.) e, per quanto possibile, eliminarli o monitorarli soprattutto negli individui con profilo aPL ad alto rischio. Questo deve avvenire indipendentemente dalla concomitante presenza di LES, o precedenti eventi trombotici.

In situazioni ad elevato rischio trombotico (ad es. interventi chirurgici, puerperio, viaggi aerei superiori alle 4 ore, immobilizzazione prolungata, etc) tutti i pazienti aPL positivi dovrebbero ricevere tromboprolifassi con Eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio profilattico (5, 6).

I pazienti affetti da LES (che rappresenta di per sé un fattore di rischio CV) con profilo aPL ad alto rischio dovrebbero ricevere tromboprolifassi primaria con acido acetil salicilico a basso dosaggio (LDA) (7-9) e idrossiclorochina (HCQ) (farmaco dotato di potere antiaggregante e che ha dimostrato un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di trombosi) (10, 11). Il razionale di questa raccomandazione è che la somministrazione di LDA ha dimostrato un bilancio favorevole tra prevenzione degli eventi trombotici e il rischio di episodi emorragici (12). L'assunzione giornaliera di LDA riduce il rischio CV e la frequenza di un primo evento trombotico in pazienti aPL positivi (13). Anche l'HCQ è stata dimostrata avere un effetto antitrombotico in pazienti con LES (10, 14) soprattutto nei pazienti con associata positività di aPL (15). HCQ riduce i trigliceridi, il colesterolo totale, colesterolo LDL e VLDL mentre aumenta i livelli di colesterolo HDL (10, 16-19). Inoltre inibisce anche l'attivazione e l'aggregazione piastrinica indotta da aPL (20) oltre che ridurne i livelli (21, 22).

In portatori asintomatici di aPL non affetti da LES si suggerisce la tromboprolifassi primaria a lungo termine con LDA in quelli che posseggono un profilo aPL ad alto rischio, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio.

La terapia con Warfarin a bassa intensità (INR=1,5) è stata proposta recentemente nella profilassi primaria dei pazienti aPL positivi (23). Il trial ALI-WAPAS confrontava l'efficacia della LDA in monoterapia con l'associazione tra LDA e Warfarin: i dati disponibili evidenziavano un'incidenza simile di eventi trombotici tra i 2 gruppi di trattamento;

più episodi emorragici e un più alto tasso di interruzione della terapia nel gruppo di combinazione. Per cui si è concluso che il regime che prevedeva la terapia di combinazione era meno sicuro e meno accettato dai pazienti rispetto alla monoterapia con LDA.

Donne portatrici asintomatiche di aPL che affrontino una prima gravidanza o abbiano avuto gravidanze normodecorse antecedenti al rilievo degli aPL potrebbero beneficiare della terapia con LDA in considerazione del suo effetto protettivo sullo sviluppo di pre-eclampsia (24), unitamente ad uno stretto monitoraggio reumatologico-ostetrico.

TROMBOPROFILASSI SECONDARIA

Non è stato ancora raggiunto un pieno consenso riguardo la strategia terapeutica da adottare in prevenzione secondaria. Numerose revisioni della letteratura hanno dimostrato che i pazienti a maggior rischio di recidiva sono coloro che abbiano sviluppato come primo evento la trombosi di un distretto arterioso, in particolare se portatori di triplice positività anticorpale, presenza di LAC e contemporanea diagnosi di LES (25). Il tasso di recidiva di un evento trombotico tra i pazienti aPL positivi è variabile (diversi patterns di malattia e variabilità interpersonale). Si stima che circa il 17% dei pazienti recidivi dopo 5 anni (26), percentuale che sale fino al 44% dopo 10 anni (27) in pazienti con profilo aPL ad alto rischio. La percentuale è significativamente più alta quando la terapia viene interrotta (27). Ogni vaso può essere interessato, ma in genere, gli eventi tendono a ricorrere nello stesso distretto (28). La stratificazione del rischio è importante per decidere sia il tipo di terapia (LDA, anticoagulanti orali, o terapia di combinazione), sia la durata del trattamento. È bene ricordare che interrompere la terapia anticoagulante è un fattore di rischio per nuovi eventi trombotici (27, 29). Secondo le raccomandazioni correnti (3):

- Pazienti aPL positivi che non soddisfano i criteri di laboratorio per APS e che manifestano un primo episodio di trombosi arteriosa/venosa possono essere trattati nello stesso modo di pazienti aPL negativi che sviluppano eventi trombotici simili (Warfarin con INR 2-3 per 3-6 mesi). Fanno parte di questa categoria i pazienti che presentano positività occasionali che non si riconfermano nel tempo (es: positività per un singolo test) o quelli con singole positività a basso titolo per aCL e anti-

β 2GPI (soprattutto se di classe IgM). In assenza di concomitanti fattori di rischio CV non modificabili, si ritiene possibile, trascorsi i primi 3-6 mesi, evitare di sottoporre questi pazienti alla terapia anticoagulante a vita e proporre l'antiaggregazione o il semplice controllo dei fattori di rischio.

- Pazienti con APS definita ed un primo evento trombotico venoso sembrerebbero beneficiare della terapia anticoagulante orale a lungo termine sufficiente a mantenere un INR tra 2 e 3.

- Pazienti con APS definita ed un evento arterioso dovrebbero invece essere trattati con Warfarin mantenendo un INR > di 3 (terapia anticoagulante ad alta intensità, seppur gravata da un aumentato rischio emorragico) o, in alternativa, con la terapia di combinazione con LDA (100 mg/die) e Warfarin con INR 2-3. Altre opzioni proposte per pazienti con profilo aPL a basso rischio sono: l'istituzione della sola terapia antiaggregante o della sola terapia anticoagulante (INR 2-3).

- Pazienti che sviluppano un ictus cerebrale potrebbero giovare della terapia con LDA (o altro antiaggregante piastrinico) come alternativa alla terapia anticoagulante quando è esclusa l'origine cardio-embolica. Mentre in caso di ictus cardio-embolico è raccomandata la terapia con anticoagulante orale (30). È stato osservato in un piccolo trial clinico randomizzato che pazienti con APS definita trattati con la terapia di combinazione (LDA e anticoagulante orale) hanno una più alta sopravvivenza, senza recidive, rispetto a quelli che ricevevano LDA in monoterapia (31).

Riguardo la durata della terapia anticoagulante, la task force ha raggiunto un vasto consenso nel raccomandare un trattamento antitrombotico permanente per pazienti con APS e trombosi.

QUANDO LA TROMBOPROFILASSI NON BASTA A PREVENIRE LE RECIDIVE

Difficile è la gestione dei pazienti con trombosi ricorrenti nonostante la terapia anticoagulante perché non vi sono indicazioni di trattamento basate sull'evidenza e ogni singolo caso va dunque inquadrato singolarmente. La recidiva di trombosi non è un evento raro: durante i 10 anni di follow-up della coorte Europhospholipids che include 1.000 pz con APS, trombosi ricorrenti si verificavano in un terzo dei pazienti (32). È importante sottolineare che le recidive si verificano soprattutto per la scarsa aderenza dei pazienti al trattamento. Nella nostra casistica composta da 96 pazienti con PAPS

seguiti per almeno 10 anni, il 40% è andato incontro a recidive, prevalentemente a causa della sospensione della terapia anticoagulante orale (29).

Una review sistematica della letteratura ha mostrato che la maggior parte dei pazienti trattati con Warfarin che avevano trombosi recidivanti avevano un INR < 3 al momento dell'evento. Al contrario la frequenza di eventi trombotici ricorrenti era bassa tra i pazienti che ricevevano anticoagulanti orali con INR tra 3 e 4 (33). Date queste evidenze, in pazienti con APS ed eventi trombotici ricorrenti, la terapia di prima linea è volta a mantenere INR corretto (tra 2 e 3). Nei casi in cui le recidive si verificassero in corso di INR stabilmente in range, il passo successivo potrebbe essere di aumentare l'intensità della terapia anticoagulante (INR > 3) (34). Nei pazienti che non possono raggiungere un adeguato INR o in quelli in cui si hanno trombosi ricorrenti nonostante la terapia anticoagulante ad alta intensità, bisogna considerare il passaggio alla terapia con EBPM a lungo termine o aggiungere all'anticoagulante orale LDA, HCQ o statine (3), ma queste raccomandazioni non sono basate sull'evidenza (4). Infine il Rituximab è stato usato in pochi pazienti con APS primaria per ridurre il titolo di aPL (e quindi ridurre il rischio trombotico) con efficacia variabile (35-37).

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Ancora pochi sono gli studi volti a valutare l'efficacia dei nuovi farmaci anticoagulanti nell'APS. Fondaparinux è un pentasaccaride di sintesi, inibitore selettivo del fattore Xa, approvato per la tromboprofilassi. In base ai pochi studi disponibili, il suo utilizzo potrebbe essere utile nei pazienti intolleranti all'EBPM (38). Gli "anticoagulanti orali diretti" (DOA) agiscono attraverso l'inibizione di un enzima specifico della cascata della coagulazione (39). In particolare, Dabigatran è un inibitore diretto della trombina mentre Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban sono inibitori diretti del fattore Xa. A differenza del Warfarin questi nuovi anticoagulanti vengono somministrati come dose fissa, sono altamente selettivi, non hanno interazioni con alimenti ed alcool e hanno poche interazioni farmacologiche non essendo metabolizzati dal citocromo p450. Pertanto non richiedono un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione migliorando la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, date le poche evidenze nell'APS (40), i DOA trovano attualmente spazio in pazienti con

allergia e/o intolleranza o che non riescono ad ottenere un buon controllo con Warfarin (41). Sono in corso trials di confronto tra Rivaroxaban e Warfarin per la terapia della trombosi in APS. Il trial RAPS è uno studio prospettico, randomizzato, controllato, di fase II/III che ha arruolato pazienti APS con storia di tromboembolismo venoso. L'obiettivo primario di questo studio è dimostrare la non inferiorità del Rivaroxaban rispetto al Warfarin, in particolare dal punto di vista dell'effetto sulla coagulazione misurato in termini di thrombin generation (42).

Il trial TRAPS è uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto il cui outcome primario è l'incidenza di nuovi eventi trombotici nell'arco di almeno 2 anni di follow-up in pazienti con APS e triplice positività, randomizzati tra Rivaroxaban e Warfarin (43).

TERAPIA DELLA SINDROME OSTETRICA

Scopo del trattamento farmacologico è di ridurre al minimo il rischio di eventi tromboembolici e di migliorare l'outcome materno-fetale riducendo il rischio di complicanze ostetriche. I farmaci maggiormente utilizzati sono LDA e l'EBPM, entrambi con potere anti-trombotico a livello sistemico e a livello placentare. La terapia di combinazione composta da LDA e EBPM è attualmente la terapia raccomandata nella sindrome ostetrica definita secondo i criteri internazionali (44). L'approccio terapeutico viene tuttavia modulato a seconda della storia clinica della paziente:

In donne con storia di aborti precoci (≤ 10 a settimana di gestazione) e senza trombosi precedenti, la monoterapia con LDA può essere usata come terapia di prima linea, specialmente in donne giovani al di sotto dei 35 anni (in donne di età più avanzata, il ginecologo-ostetrico potrebbe proporre la terapia di combinazione).

In donne con storia di aborto/i tardivo/i (> 10 a settimana di gestazione) e senza trombosi precedenti, la terapia di combinazione con LDA e EBPM a dosaggio profilattico è considerata la terapia di prima linea. LDA dovrebbe essere iniziata prima del concepimento e EBPM al test di gravidanza positivo o al più tardi alla dimostrazione di embrione vitale alla prima ecografia ostetrica.

In pazienti con APS e precedenti trombosi, EBPM deve essere somministrata a dosaggio terapeutico (45). Visto che il Warfarin è stato associato a malformazioni fetali, soprattutto durante l'organoge-

nesi (settimane 6a-14a), il passaggio dall'anticoagulante orale all'EBPM a dose piena deve essere istituito prima di questo periodo (in genere al test di gravidanza positivo, test da effettuarsi precocemente fin dal primo giorno di ritardo mestruale) (46). La terapia anticoagulante orale potrebbe essere considerata per gravide con alto rischio di trombosi, come quelle con precedenti eventi arteriosi, o trombosi ricorrenti, ma solo dopo la 14^o settimana di gestazione. Per le pazienti con precedenti trombosi, l'anticoagulante orale può essere reintrodotta appena possibile dopo il parto (47), essendo il Warfarin comunque compatibile con l'allattamento.

Dato che le donne con APS ostetrica sono ad aumentato rischio di tromboembolismo (48), le raccomandazioni generali sono di trattare queste pazienti con EBPM a dose profilattica per 6 settimane dopo il parto (49), in quanto il puerperio è già di per sé il periodo più a rischio per eventi trombotici.

Riguardo le complicanze ostetriche: nonostante la terapia di combinazione con LDA e EBPM circa il 20% delle pazienti continua a sperimentare insuccessi gravidici (50).

Diverse strategie terapeutiche incluse l'iniziare LDA almeno 4 settimane prima del concepimento, iniziare l'EBPM all'inizio della gravidanza o aumentare la dose di EBPM (dalla profilattica alla terapeutica), possono essere considerate (51). L'aggiunta di HCQ durante la gravidanza (51) o basse dosi di prednisone (10 mg/die) nel primo trimestre (52, 53) alla terapia standard oppure la plasmaferesi (54) potrebbero essere tutte valide opzioni.

Infine, la terapia con immunoglobuline endovena (IgIV) in associazione a LDA e EBPM potrebbe essere un'altra opzione in pazienti con complicanze persistenti nonostante diverse linee di trattamento, sebbene i reports sull'efficacia di questo approccio siano contraddittori (55).

NUOVE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE PER IL TRATTAMENTO DELLA CAPS E DELLE MANIFESTAZIONI NON CRITERIO

Nelle manifestazioni più severe dell'APS la terapia anticoagulante da sola può non essere in grado di dominare il quadro. L'approccio complementare è dunque costituito dalla immunomodulazione, sia con trattamenti tradizionali che di più recente introduzione.

Il trattamento corrente della Sindrome Catastrofica (CAPS) richiede una combinazione di strategie terapeutiche.

L'approccio tradizionale include anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, corticosteroidi, plasmaferesi e/o IgIV (56, 57). Inoltre in pazienti con LES può essere aggiunta alla terapia la Ciclofosfamide (58).

Tra i farmaci con azione immunomodulante recentemente studiati possiamo annoverare il Rituximab, l'Eculizumab e il Sirolimus.

Rituximab

È stato studiato in pazienti con APS con severa piastrinopenia (59, 60), anemia emolitica (61), ulcerazioni e necrosi cutanee (62, 63), nefropatia (64), CAPS (56) con risposta variabile. Recentemente uno studio pilota prospettico non controllato, non randomizzato volto a mostrare l'efficacia e la sicurezza del Rituximab nel trattamento delle manifestazioni non criterio dell'APS (valvulopatie cardiache; ulcere cutanee; piastrinopenia; nefropatia; manifestazioni neurologiche) ha dimostrato l'efficacia del farmaco nel trattamento della piastrinopenia e delle ulcere cutanee (35). Inoltre si è dimostrato utile nel ridurre la ricorrenza degli eventi trombotici e la piastrinopenia refrattaria (36), e nella riduzione dei livelli di aPL (65). A questo proposito il Rituximab può essere considerato come alternativa di seconda linea nel trattamento della CAPS (56).

Eculizumab

È un anticorpo monoclonale diretto contro la frazione C5 del complemento che si è dimostrato efficace nel trattamento e nella prevenzione della microangiopatia trombotica susseguente il trapianto renale nei pazienti con APS (permette il successo del trapianto renale) (35, 66). Ha mostrato anche di indurre una lunga remissione in pazienti con CAPS ricorrenti (67, 68).

Sirolimus

Inibisce l'attivazione del complesso mTOR, una chinasi critica per la progressione del ciclo cellulare (coinvolta nelle lesioni vascolari associate all'APS) (69).

Sirolimus è stato usato in fase di trapianto renale per la nefropatia nella APS. Confrontato con la terapia standard, i pazienti che assumono Sirolimus hanno un alto tasso di riuscita del trapianto e un basso tasso di lesioni vascolari (69).

CONCLUSIONI

Ad oggi la terapia dei pazienti con APS si basa sulla terapia anticoagulante orale e antiaggregante (o associazione delle due) per le manifestazioni trombotiche e sulla terapia di combinazione (LDA+EBPM) per quelle ostetriche. La carenza di studi clinici adeguati e il dato epidemiologico che mostra una elevata frequenza di eventi trombotici recidivanti in corso di trattamento suggeriscono la necessità di implementare le raccomandazioni esistenti. Problemi aperti rimangono il miglioramento della gestione della terapia anticoagulante (possibile ruolo dei DOA da verificare in trial in corso) e l'adeguato utilizzo dell'immunomodulazione, con particolare riferimento all'HCQ che si profila come promettente in termini di riduzione dei livelli di aPL e del rischio di recidiva trombotica a fronte di un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. In ogni caso, la gestione del paziente con APS dovrebbe essere basata sulla individuazione del profilo di rischio e dunque del trattamento farmacologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295-306.
2. Andreoli L, Tincani A, Beyond the "syndrome": Antiphospholipid antibodies as risk factors. *Arthritis & Rheumatism.* 2012; 64: 342-5.
3. Ruiz-Irastorza G, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011; 20: 206-18.
4. Erkan D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 685-96.
5. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 397-9.
6. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1560-7.
7. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus

- erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 29-36.
8. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus.* 2007; 16: 39-45.
 9. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus.* 2008; 17: 11-5.
 10. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 20-8.
 11. Jung H, Bobba R, Su J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 863-8.
 12. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2042-8.
 13. Arnaud L, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 281-91.
 14. Jung H, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 863-8.
 15. Mok MY, Chan EY, Fong DY, Leung KF, Wong WS, Lau CS. Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005; 32: 622-8.
 16. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 358-62.
 17. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001; 28: 780-5.
 18. Cairolì E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus.* 2012; 21: 1178-82.
 19. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2142-5.
 20. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 518-22.
 21. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013; 40: 30-3.
 22. Nuri E, Taraborelli M, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2016; 14: 358-62 [epub ahead of print].
 23. Cuadrado MJ, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53: 275-84.
 24. Urowitz MB, Ibanez D, Su J, Gladman DD. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2016; 43: 875-9.
 25. Neville C, et al. Antiphospholipid antibodies predict imminent vascular events independently from other risk factors in a prospective cohort. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 100-7.
 26. Cervera R, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5 year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-32.
 27. Pengo V, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 237-42.
 28. Khamashta MA R-IGMotiasIKM, editor. *Hughes syndrome.* 2nd edition. Springer-Verlag; London. 2006; 547-54.
 29. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16: 405.
 30. Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, Andreoli L, Khamashta M, Tincani A. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun Rev.* 2012; 11: 577-580.
 31. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *International journal of medical sciences.* 2009; 7: 15-8.
 32. Cervera, R. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1011-8.
 33. Ruiz-Irastorza G, et al. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 1487-95.
 34. Les I, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Intensity and duration of anticoagulation therapy in antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 339-47.
 35. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 464-71.
 36. Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of an-

- tiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008; 17: 50-5.
37. Pons I, Espinosa G, Cervera R. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review [Spanish]. *Med. Clin. (Barc.)*. 2015; 144: 97-104.
 38. Giannubilo SR, Tranquilli AL. Anticoagulant therapy during pregnancy for maternal and fetal acquired and inherited thrombophilia. *Curr Med Chem*. 2012; 19: 4562-71.
 39. Sciascia S, Lopez-Pedreria C, Cecchi I, Pecoraro C, Roccatello D, Cuadrado MJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; pii: kev445. [epub ahead of print].
 40. Noel N, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 680-5.
 41. Chighizola CB, Moia M, Meroni PL. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014; 23: 1279-82.
 42. Cohen H, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015; 24: 1087-94.
 43. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in Anti Phospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016; 25: 301-6.
 44. Andreoli L, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy, and menopause in patients with Systemic Lupus Erythematosus and/or the Antiphospholipid Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 74 (2016) *Ann Rheum Dis*. 2016; 209770 [epub ahead of print].
 45. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 281-8.
 46. Reggia R, Andreoli L, Tincani A, Shoenfeld Y. Current treatment strategies for management of antiphospholipid syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014; 2: 3.
 47. Ostensen M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: 209.
 48. Arnaud L, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun. Rev*. 2015, 14: 195-200.
 49. Erkan D, et al. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (Suppl. 3): iii23-27.
 50. De Jesus GR, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev*. 2014; 13: 795-813.
 51. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013; 22: 6-17.
 52. Quenby S, et al. Successful pregnancy outcome following 19 consecutive miscarriages. *Hum. Reprod*. 2003; 18: 2562-4.
 53. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011; 117: 6948-51.
 54. Ruffatti A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 727-35.
 55. Vaquero E, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*. 2001; 45: 174-9.
 56. Berman H, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 1085-90.
 57. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: 409-13.
 58. Cervera R, Rodriguez-Pinto I. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus*. 2014; 23: 1283-5.
 59. Ames PR, Tommasino C, Fossati G, Scenna G, Brancaccio V, Ferrara F. Limited effect of rituximab on thrombocytopenia and anticardiolipin antibodies in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol*. 2007; 86: 227-8.
 60. Tommasino C, Fossati G, Saulino A, Margarita A, Ferrara F, Iannaccone L, et al. Shortterm lack of efficacy of rituximab in a thrombocytopenic patient with primary antiphospholipid syndrome [abstract]. *Thromb Res*. 2004; 114: 652.
 61. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica*. 2004; 89: ECR34 [Abstract].
 62. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Rituximab in the Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS). *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52: 4078.
 63. Costa R, Fazal S, Kaplan RB, Spero J, Costa R. Suc-

- cessful plasma exchange combined with rituximab therapy in aggressive APS-related cutaneous necrosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (Suppl. 1): S79-82.
64. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs*. 2011; 35: 420-5.
65. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009; 18: 767-76.
66. Lonze BE, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *American journal of transplantation:official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014; 14: 459-65.
67. Bucciarelli S, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2568-76.
68. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2719-23.
69. Canaud G, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371: 303-12.

STUDIO MULTICENTRICO SU EFFICACIA E SICUREZZA DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA APPLICATE IN DONNE AFFETTE DA MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

R. REGGIA¹, H. SEBBAR¹, L. ANDREOLI¹, A. HOXHA², A. RUFFATTI², F. CECCARELLI³, F. CONTI³, G. VALESINI³, V. CANTI⁴, P. ROVERE⁴, M. LAROSA⁵, A. DORIA⁵, V. RAMONI⁶, R. CAPORALI⁶, C. MONTECUCCO⁶, A. LOJACONO⁷, A. TINCANI¹

¹Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili and University of Brescia; ²Rheumatology Unit, Department of Medicine - DIMED, University of Padua; ³Internal Medicine and Medical Specialties Department, Policlinico Umberto I, La Sapienza University of Rome; ⁴Allergology and Clinical Immunology, U.O. Internal medicine, Ospedale San Raffaele, Milan; ⁵Rheumatology Unit, University of Padua; ⁶Rheumatology Unit, IRCCS Policlinico San Matteo and University of Pavia; ⁷Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, ASST Spedali Civili and University of Brescia

Le malattie autoimmuni sistemiche (MAS) si manifestano spesso in donne in età fertile e per quanto non sia chiara la loro eventuale influenza sulla fertilità delle pazienti (pz), tale ipotesi è verosimile

(infiammazione cronica, terapia, età al tentativo di concepimento). Capita sempre più frequentemente che pz affette da MAS si rivolgano al Reumatologo per ricevere consigli in vista di una procedura

Tabella I - Principali caratteristiche delle pazienti, delle procedure effettuate e dell'outcome gestazionale.

Età media alla procedura; [mediana]; range	36.3; [37]; 19-23								
Durata media di malattia alla procedura; [mediana]; range	8.26 anni; [9]; 1-18								
Terapia profilattica durante la stimolazione ovarica	<table border="0"> <tr> <td>Si in 46 (82.1%)</td> <td> <table border="0"> <tr> <td>Solo LDA 13 (28.3%)</td> </tr> <tr> <td>Solo EBPM 16 (38.4%)</td> </tr> <tr> <td>Profilattica 16 (100%)</td> </tr> <tr> <td>LDA+EBPM 17 (36.9%)</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>No in 10 (17.9%)</td> <td></td> </tr> </table>	Si in 46 (82.1%)	<table border="0"> <tr> <td>Solo LDA 13 (28.3%)</td> </tr> <tr> <td>Solo EBPM 16 (38.4%)</td> </tr> <tr> <td>Profilattica 16 (100%)</td> </tr> <tr> <td>LDA+EBPM 17 (36.9%)</td> </tr> </table>	Solo LDA 13 (28.3%)	Solo EBPM 16 (38.4%)	Profilattica 16 (100%)	LDA+EBPM 17 (36.9%)	No in 10 (17.9%)	
Si in 46 (82.1%)	<table border="0"> <tr> <td>Solo LDA 13 (28.3%)</td> </tr> <tr> <td>Solo EBPM 16 (38.4%)</td> </tr> <tr> <td>Profilattica 16 (100%)</td> </tr> <tr> <td>LDA+EBPM 17 (36.9%)</td> </tr> </table>	Solo LDA 13 (28.3%)	Solo EBPM 16 (38.4%)	Profilattica 16 (100%)	LDA+EBPM 17 (36.9%)				
Solo LDA 13 (28.3%)									
Solo EBPM 16 (38.4%)									
Profilattica 16 (100%)									
LDA+EBPM 17 (36.9%)									
No in 10 (17.9%)									
Effetto della profilassi sul pregnancy rate	<ul style="list-style-type: none"> - qualsiasi tipo di profilassi vs non trattati (p: 0.72); - LDA vs EBPM (p: 1); - LDA vs LDA+EBPM (p: 0.45). 								
N. medio di embrioni trasferiti in utero; [mediana]; range	1.8; [2]; 1-4								
Single embryo-transfer vs Multiple embryo-transfer	n: 15 (31.2%), pregnancy rate del 46.7% n: 33 (68.8%), pregnancy rate del 42.4% (p:1)								
Pregnancy rate nei diversi protocolli di stimolazione	<ul style="list-style-type: none"> - agonista vs antagonista (13/36 vs 4/9, p: 0.71); - agonista o antagonista vs sole gonadotropine (17/45 vs 2/5, p: 1); - stimolato vs ciclo naturale (21/52 vs 2/3, p: 1) 								
Pregnancy rate con oociti congelati	n: 4 (8.3%), 3 gravidanze (75%) Rispetto a oociti freschi (3/4 vs 16/43, p: 0.29)								
Terapia profilattica durante la gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> - Solo LDA 8 (36.5%); - Solo EBPM 1 (4.5%); - LDA+EBPM profilattica 12 (54.5%); - UH terapeutica 1 (4.5%) 								
Caratteristiche dei parti espletati	vaginale n: 10 (41.7%), cesareo n: 14 (58.3%); a termine n: 18 (75%), pre-termine n: 6 (25%).								
Epoca gestazionale media al parto; [mediana]; range	36 settimane; [38]; 34-40								
Peso e lunghezza medi al parto; [mediana], range	2654 g; [2900 g]; 420-3900 g. 47 cm; [49]; 28-5								

di Procreazione Medicalmente Assistita(PMA).

Scopo dello studio. Analizzare una casistica di pz infertili affette da MAS che si siano sottoposte a PMA per determinare l'outcome delle procedure, l'andamento della malattia e l'insorgenza di complicanze materno-fetali.

Pazienti e Metodi. Abbiamo incluso tutte le pz consecutive affette da malattia reumatica valutate dalla Reumatologia di BS, BG, MI, PD, PV, RO, dopo essersi sottoposte a 1 o più cicli di PMA.

Risultati. Sono state incluse 30 pz, che si sono sottoposte a 56 procedure di PMA:6IUI, 33FIVET (2 eterologhe maschili), 16ICSI (7su ovodonazione), 1embriodonazione. L'infertilità aveva causa determinata in 11pz (36.7%): 3 tubariche, 1 ormonale, 5 maschile, 2 miste. Positività per aPL in 16(54.7%) pz e in 30 (53.6%) procedure. Le procedure sono state eseguite su ciclo naturale in 4(7.1%) e dopo stimolazione ovarica in 52 (92.9%) casi: ciclo breve-antagonista in 9(17.4%), lungo-agonista in 36 (69.2%), con sole gonadotropine in 5 (9.6%) e con clomifene in 2 (3.8%) casi. Sindrome da Iperstimolazione Ovarica si è manifestata in 2 (3.6%) cicli di FIVET, lunghi-agonisti. Le 56 procedure hanno portato a 24(42.8%) gravidanze. Pregnancy rate delle procedure omologhe:39%, di quelle eterologhe:60%. Non abbiamo registrato AbS né MEU nelle gravidanze indotte, esitate in 19 parti singoli e 5 gemellari: 1 nato morto (3.6%) e 28 nati vivi: live-birth rate 96.5%.

Una o più complicanze fetali sono state registrate

in 9(37.5%) gravidanze: 3PROM, 3IUGR, 3oligoidramnios, 2malformazioni fetali severe (1 letale). L'età materna delle pz che hanno sviluppato complicanze fetali è risultata significativamente maggiore rispetto a quella delle pz che non le hanno sviluppate (p: 0.03).

Una o più complicanze materne sono state registrate in 4 (16.7%) gravidanze: 1 diabete gestazionale, 2 piastrinopenie, 1 placenta previa. Flare di malattia materna in 4 (16.7%) gravidanze: 2 articolari in 2 pz con AR, 1 articolare in 1 pz con LES, 1 ematologico in 1 pz con LES. Nessun caso di trombosi durante la stimolazione ovarica, la gravidanza e/o il puerperio. Durante il puerperio: 1 (4.2%) emorragia post-partum (pz non in EBPM), 1 (4.2%) flare articolare nella pz con AR che l'aveva sperimentato in gravidanza. Alcune informazioni aggiuntive sono disponibili in tabella I.

Conclusioni. Non sono emersi validi argomenti per sconsigliare tout-court l'esecuzione di procedure di PMA nelle pz reumatiche: la sicurezza sembrerebbe confermarsi elevata, il tasso di complicanze risulta in linea con quanto osservato nella popolazione generale ed in particolare, con quello delle gravidanze spontanee, un'adeguata profilassi durante stimolazione, gravidanza e puerperio sembra garantire una buona protezione dall'insorgenza di complicanze trombotiche

Keywords: *Procreazione assistita, efficacia e sicurezza, malattie reumatiche.*

CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE DIAGNOSTICATE IN GRAVIDANZA. ANALISI DEGLI OUTCOME MATERNO E FETALE.

M. ROMANO, V. RAMONI, B. VITOLO, V. COCCO, R. CAPORALI, C. MONTECUCCO

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Identificare patologie reumatiche precocemente e in corso di gravidanza è da ritenersi un passo fondamentale per poter impostare uno stretto monitoraggio delle potenziali complicanze e stabilire strategie terapeutiche efficaci. Scopo del nostro lavoro è confrontare due popolazioni di donne con diagnosi di Connettivite Indifferenziata (UCTD): un gruppo con diagnosi nota al momento della gravidanza e un gruppo la cui diagnosi è stata formulata durante la gravidanza stessa, per valutare eventuali differenze nelle modalità di interazione malattia-gravidanza, e in particolare se forme di malattia misconosciute prima della gravidanza siano più soggette a complicanze.

Materiali e Metodi. Sono state valutate pazienti gravide affette da UCTD che appartenevano a due gruppi diversi: il primo gruppo (A) comprendeva 40 donne con patologia nota prima della gravidanza e regolarmente seguite; il secondo gruppo (B) comprendeva 42 donne con UCTD diagnosticata per mezzo di uno screening effettuato in occasione dell'ecografia del I trimestre di gravidanza (questionario, valutazione autoanticorpi e visita reumatologica). Le pazienti sono state valutate mensilmente per tutta la durata della gravidanza e 12 mesi post partum.

Risultati. sono state prese in esame complessivamente 99 gravidanze avvenute tra il 2005 ed il 2014 ed occorse in 82 pazienti con diagnosi di UCTD. Andamento della gravidanza analizzando le complicanze ostetriche, non sono state evidenziate differenze significative nei 2 gruppi di donne

(58,14% nel gruppo A vs 57,14% nel gruppo B). Nel 44% delle donne con UCTD nota rispetto al 25% delle donne con patologia di recente diagnosi si è verificata più di una complicanza ostetrica. Le complicanze di più frequente riscontro risultano essere, in entrambi i gruppi, le alterazioni flussimetriche, la rottura prematura di membrane e la prematurità. Andamento della connettivite: donne con UCTD identificata in gravidanza presentano maggiori complicanze, in particolare artralgie e sindrome secca, rispetto alle donne con UCTD nota (gruppo B 47,62% vs gruppo A 28,07%). In generale, tali differenze non sono risultate significative.

Conclusioni. Le UCTD, indipendentemente dal momento in cui viene effettuata la diagnosi, sono patologie che possono influire sull'andamento della gravidanza portando all'insorgenza di complicanze ostetriche. Le donne con diagnosi posta in gravidanza possono sviluppare più frequentemente complicanze della malattia, probabilmente a causa della mancanza di una terapia di base impostata precedentemente, che invece è presente nel gruppo di donne con diagnosi preconcezionale. Questo studio suggerisce quindi che in donne con diagnosi di UCTD posta in gravidanza è fondamentale effettuare uno stretto monitoraggio della malattia a causa della più elevata probabilità di sviluppare complicanze materne.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, screening reumatologico, diagnosi preconcezionale.*

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SRF (SWEDISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY)

*Moderatori: P.-J. Jakobsson (Stockholm - SE),
G.D. Sebastiani (Roma)*

Patient registries in Rheumatology

- The Swedish Rheumatology Quality Register experience
D. Di Giuseppe (Stockholm - SE)
- The Italian Rheumatology Registry of Biologic Drugs (GISEA)
F. Iannone (Bari)

Challenges in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus

- Prevention of vascular damage: still an unmet need?
E. Svenungsson (Stockholm - SE)
- Patients needs and treatment goals in SLE
A. Doria (Padova)

THE SWEDISH RHEUMATOLOGY QUALITY REGISTER EXPERIENCE

D. DI GIUSEPPE

Swedish Rheumatology Quality Register, Karolinska Institutet, Stockholm - SE

The Swedish Rheumatology Quality Register (SRQ) was started in 1995 by the Swedish Rheumatology Society to improve the healthcare and treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA). SRQ followed on regional registry initiatives, to enable a national real-world documentation of many different aspects of RA and developed over time into a harmonized national registry. SRQ was started mainly for patients with RA, but over time it has been expanded to cover several other rheumatic diseases including ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), myositis, systemic lupus erythematosus and additional conditions. In the late 1990s, when the first biologic drug was approved for the treatment of RA in Sweden, the Swedish Biologics Register ARTIS (Anti-Rheumatic Treatment in Sweden) was started in collaboration with the Swedish Medical Products Agency. Built on the already existing SRQ, ARTIS serves as a national surveillance programme for investigation of safety and efficacy of new biologic anti-rheumatic drugs. The SRQ includes information on more than 80.000 patients with rheumatic conditions, including 108 different diagnosis. More than 500.000 single visits have been recorded, as well as more than 260.000 therapies, of which 68.000 were biologic DMARDs.

The SRQ was born as a tool to support health care. However, it is not used only by the doctors, who use it in the daily practice to track the health and therapeutic history of the patients, but also by the patients itself, that can monitor their progress directly. Patient reported outcomes (PROMs) relevant for the patient's disease and life situation are captured in the patient module known as PER (Pa-

tientens Egen Registrering, or Patient's sElf Registration) and then visualized to inform and prepare the patient for the clinical visit by showing a graphic display of the disease course and response to treatments. Patients can access the module via a secure national web portal called My Health Care Contacts or through a computer/tablet in the clinic's waiting room

National quality indicator are offered to doctor, patients and the general public on our website (www.srq.nu), through our Visualization and Analysis Platform (VAP). This platform is based on predefined types of analyses such as flexible tabular presentations, cross-sectional and longitudinal comparisons. A user interface with reactive programming was implemented to control the appearance of interactive graphs and tables, and to explore the changes in outcome measures. The register data are also used by researchers resulting in 50+ publications yearly, and pharmaceutical industry commissioned analyses of register data are offered to 8 pharma companies. Research conducted in ARTIS allows the use of enriched data on the patients, thanks to the linkage of the SRQ to several National registries, including the National Patient Register (data on hospitalization and outpatient care), the Prescribed Drug Register, the Cause of Death Register, the Cancer Register, etc., as well as information on economic status.

The SRQ is a unique tool for patients, clinicians and researcher to understand better rheumatologic diseases. As such, the SRQ is always up-to-date, and every year renew itself, from the inclusion of new treatment or disease indexes, to the development of new modules (i.e. the rehabilitation module will start in the Autumn 2016).

THE ITALIAN RHEUMATOLOGY REGISTRY OF BIOLOGIC DRUGS (GISEA)

F. IANNONE

Bari

Non pervenuto.

PREVENTION OF VASCULAR DAMAGE: STILL AN UNMET NEED?

E. SVENUNGSSON

*Unit of Rheumatology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet,
Karolinska University Hospital, Stockholm - SE*

Premature ischemic vascular disease (VD) is a major clinical problem and the main reason why patients with SLE have a shorter life expectancy than the general population.

SLE is a chronic autoimmune disease with a remarkable female predominance, 90%, a feature which seems to be common to all populations. SLE characterized by the production of autoantibodies, which together with complement factors form immune complexes that gather in affected organs where they cause immune activation and damage. These processes also fuel a chronic systemic inflammation.

Presently SLE is classified by a set of criteria, originally defined in 1982. There are published and ongoing efforts to update them, however this work has not yet reached international consensus. The bottom-line being that SLE is a very heterogeneous, difficult to delineate condition.

Vascular disease (VD), both ischemic heart disease (IHD) and ischemic cerebrovascular (ICVD) disease, is common in SLE, 10% and 12% respectively in a large cross-sectional Swedish study (1). Premenopausal SLE women are at particularly high relative risk of VD (2). The magnitude of risk estimates for VD in comparison to age matched general populations range from 5 to 50, depending on study population characteristics such as gender, age span, ethnicity and country. These high figures may even exceed those for VD in diabetes mellitus (3).

The enhanced incidence of VD in SLE is only to a minor part explained by abundance of traditional "cardiovascular risk factors" (4). The major causes of SLE related VD are hitherto not well understood, but there is strong evidence that they are mainly associated with the SLE disease per se or its treatment. The high risk of VD seems furthermore to be unaffected by modern SLE treatment (5).

The antiphospholipid syndrome (APS), first described among SLE patients in 1980, is nowadays

regarded as a specific clinical entity with a high risk of thrombotic complications. It is diagnosed when antiphospholipid antibodies (aPL) i.e. anti-cardiolipin (aCL), anti- β_2 Glycoprotein1 (anti- β_2 GPI) or positivity in the functional lupus anticoagulant test (LA) occur together with thrombosis and/or obstetric complications (6). Many APS patients are young and severely ill with stroke and other thrombotic manifestations. Importantly 40-50 % of APS patients overlap with SLE (7).

The immune system is important for the development of atherosclerosis in general and it also impacts the complications of atherosclerosis; plaque rupture and thrombosis, both of which cause acute vascular events (VE)(8). How immunological activity in SLE can harm the vascular system and give rise to atherothrombosis is a pivotal question for the understanding of VD in SLE. Further understanding of these mechanisms may also shed light on VD in other autoimmune conditions, -possibly also in the general population.

Studies of VD have been a major focus of the "Karolinska SLE cohort" which was founded in 1995. Our first study demonstrated that carotid measures of atherosclerosis were only enhanced compared to controls in SLE women with manifest VD, while SLE women free of VD did not essentially differ from age-matched controls (9). In a recent more elaborate follow up of these results we have investigated 281 consecutive SLE patients and 281 age and gender matched controls with carotid ultrasound. Our results demonstrate that excess carotid plaques, a reliable measure of the presence of atherosclerosis, are twice as common in SLE patients with nephritis as compared to matched controls. On the other hand, non-nephritis SLE patients did not, not even trend wise or numerically, differ from matched population controls regarding plaque occurrence (presented at 10th European Lupus meeting in Venice 2016, un-

published). Taken together our studies on atherosclerosis in SLE demonstrate that excess atherosclerosis is associated with VD, but this is mainly a problem for the subgroup of SLE patients with nephritis, which in our cohort comprises 40%.

In addition to impaired renal function and markers of endothelial activation, pro-thrombotic aPL are “risk factors”, which prospectively predict both the first VE and cardiovascular mortality in SLE (10, 11). Different isotypes of aPL have different clinical associations in our SLE cohorts. IgG aPL and positivity in the LA test were associated with stroke and venous thrombosis, while aPL of the IgM isotype were associated, though weaker, with IHD but not with ICVD or venous occlusions (12). We have also observed that systemic TNF- α activity is strongly associated with SLE related VD (13) and in particular with the pattern of “lupus dyslipidemia”, typical of SLE (14). VCAM-1 and von Willebrand factor are markers of endothelial activation, which also seem to be associated with the systemic inflammatory state. In SLE systemic inflammation is present but it is not well captured by traditional clinical measures such as C-reactive protein or sedimentation rate.

Smoking, is in our and in several other studies the only traditional risk factor which predicts VEs. We also noticed that smoking seems to be of importance for the occurrence of aPL in SLE and we observed a positive interaction between smoking and aPL, which enhanced the likelihood of a first thrombotic VE (15).

Another approach has been to investigate the contribution of genetic predisposition to SLE related vascular disease. Within the Swedish SLE network we have reported that the autoimmune risk genotypes *STAT4* and *HLA-DRB1*04* and **13* are strongly associated with both the occurrence of VD and pro-thrombotic aPL (1, 16). Furthermore, an interferon regulatory factor 8 (*IRF8*) gene variant was associated with IHD, but not with ICVD (17).

Given the high risk of VD in SLE and the emerging pattern of vascular risk factors it is time to act in order to protect our patients from premature VEs and mortality. When doing so I believe we need to start by subgrouping our patients in order to tailor prophylactic treatment depending on subgroup and presence of risk factors.

For all SLE patients it is important to monitor and treat traditional CVD risk factors since these likely interact and add to SLE associated risk factors.

In particular it is important to advocate smoke cessation as smoking is the risk factors, which seems to be most strongly associated with VE in prospective SLE studies. Additionally hypertension, hyperlipidemia, obesity should be addressed. Self-reported physical activity in SLE patients and controls revealed in our cohort that SLE patients reported lower exercise capacity and less frequent exercise than controls (18). This fact is also likely to contribute to the enhanced risk of VD, though a proper evaluation of the contribution of physical activity in the context of CVD risk in SLE remains to be performed.

Regarding SLE related risk factors our results indicate that nephritis patients should be aggressively treated with anti-atherosclerotic treatments and I believe that these treatments should be started already at nephritis onset, which often occurs at a young age. Statins and antihypertensives are likely important therapeutics for this group

The aPL positive group seems to be better protected by anticoagulation. The type and intensity of this treatment must rely on individual risk assessment where aPL profile, especially triple aPL positivity, and heart valve involvement are risk factors which need to be taken into account. Low dose aspirin was recently indicated to be an effective as prophylaxis for arterial events in a meta analysis (19), but further studies are needed.

Also surveillance of the systemic inflammatory status is likely important and we may need new inflammatory markers which are better suitable to evaluate inflammation in SLE. Commonly used CRP or sedimentation rate are not good reflections of systemic inflammation in SLE. Which biomarkers are best remains to be determined, but TNF- α , its soluble receptors or sVCAM-1, an endothelial other biomarker seem in our hands to be closely associated with the inflammatory status and with vascular risk. They merit further evaluation in larger prospective studies.

In order to facilitate vascular risk prevention in rheumatic disease in Sweden we have developed a vascular tool within the Swedish Rheumatology quality registries (SRQ). This is a screening instrument where patient and doctor together can register traditional risk factors according to the SCORE system. There is presently one output, which is written for doctors or health personal, but we are working on an additional output which will be formulated differently and suitable to give to the patients.

REFERENCES

1. Svenungsson E, Gustafsson J, Leonard D, et al. A STAT4 risk allele is associated with ischaemic cerebrovascular events and anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 834-40.
2. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 408-15.
3. Koenig K, Ribi C, Radosavac M, et al. Prevalence of vascular disease in systemic lupus erythematosus compared with type-1 diabetes mellitus: A cross-sectional study of two cohorts. *Lupus*. 2014.
4. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2331-7.
5. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekblom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004; 31: 713-9.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295-306.
7. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1019-27.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1685-95.
9. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001; 104: 1887-93.
10. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R186.
11. Gustafsson J, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2012; 14: R46.
12. Vikerfors A, Johansson AB, Gustafsson JT, et al. Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. *Rheumatology*. 2013; 52: 501-9.
13. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, et al. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus*. 2003; 12: 454-61.
14. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, et al. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2533-40.
15. Gustafsson JT, Gunnarsson I, Källberg H, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Accepted for publication.
16. Lundstrom E, Gustafsson JT, Jonsen A, et al. HLA-DRB1*04/*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72: 1018-25.
17. Leonard D, Svenungsson E, Sandling JK, et al. Coronary heart disease in systemic lupus erythematosus is associated with interferon regulatory factor-8 gene variants. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013; 6: 255-63.
18. Eriksson K, Svenungsson E, Karreskog H, et al. Physical activity in patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2012; 41: 290-7.
19. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 281-91.

PATIENTS NEEDS AND TREATMENT GOALS IN SLE

A. DORIA

Padova

Non pervenuto.

26 NOVEMBRE

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMIT
(SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE
E TROPICALI)
Infezioni e DMARDs biologici e non**

Moderatori: M. Galli (Milano), P. Sarzi-Puttini (Milano)

- Raccomandazioni SIR-SIMIT: infezioni genito-urinarie ed utilizzo di farmaci biologici e non
L. Quartuccio (Udine)
- Raccomandazioni SIR-SIMIT: infezioni cutanee ed utilizzo di farmaci biologici e non
M. Sebastiani (Modena), L. Meroni (Milano)
- Le infezioni erpetiche
A. Riva (Milano), F. Atzeni (Milano)

RACCOMANDAZIONI SIR-SIMIT: INFEZIONI GENITO-URINARIE ED UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI E NON

A. RIVA¹, L. QUARTUCCIO²

¹ *Unità di Reumatologia e di Infettivologia, Ospedale L.Sacco, Polo Universitario, Milano;*

² *Clinica di Reumatologia, Università degli Studi di Udine*

Rheumatoid arthritis (RA) shortens life expectancy for a variety of reasons. Excess deaths occur in part due to infection, mostly of respiratory origin. Morbidity from sepsis is also common, and a prevalence as high as 45% over 10 years has been recorded. An increase in hospitalisation for serious infections among patients with RA has recently been confirmed in a longitudinal cohort. RA patients now appear to be hospitalised as a result of urinary tract infections (UTI) as commonly as from pneumonia.

This complication of RA has attracted very little attention recently. The analysis of prospective and retrospective cohort studies as well as randomized controlled studies has established that UTIs are common among RA patients and the frequency of UTIs is increased if compared to age-matched population. The role of csDMARDs in this increase is not clearly documented in cohort studies. Little is known about UTI in Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis. UTI are observed at a higher rate in RA patients of female gender, older age, with multimorbidity, and chronic glucocorticoids/methotrexate therapy.

Genetic predisposition also appear to play a role, individuals with alleles TNF -238 A and LTA +365 C display higher risk of UTI. A recent consensus conference of Italian rheumatologist and infectivologists suggested the management of UTIs in patients with RA and AS. Patients at risk for UTI starting a biological treatment should be screened with history and a clinical examination, considering the following risk factors: older age (>65), multiple comorbidities, permanent urethral catheter, female gender, and chronic glucocorticoid use. Besides the general risk factors the following intrinsic factors should be considered: chronic glucocorticoid or methotrexate use. Differences among various available biologic drugs in UTI-

associated risk are not extensively documented. However, high-dose infliximab can determine an increase of risk of UTI. Even if not routinely used, in patients with risk factors for UTI, more attention should be paid to the use of high-dose infliximab (10 mg/kg) possibly switching to other biologic DMARDs.). However, risk of UTI is not increased with standard dose of infliximab. Microbiologic etiologies of UTIs in RA patients do not appear different from those observed in the general population, mainly represented by *E. coli*, *P. mirabili*, and *K. pneumoniae*.

No data about therapeutic choice are available in the studies. The best care strategy, including need of hospitalization, should be based on the severity of disease and/or individual risk of resistant bacterial strains. Empirical antibiotic treatment should be initiated and subsequently adjusted when microbiological results are available and National/international guidelines, local epidemiology, and infectious disease specialist consultation - when available - should guide the choice of the treatment. No data about interruption/tapering of DMARDs are available in the studies, and data about mortality are scarce, but no deaths due to complicated UTI are clearly documented.

In patients with RA with complicated UTI however, once a UTI is diagnosed and antibiotic treatment started, biologic DMARDs and csDMARDs, such as methotrexate or leflunomide, should be temporarily withdrawn, while sulphasalazine or antimalarials, as well as low dose glucocorticoids may be continued. No data about restarting DMARDs therapy after UTI are available in the studies; however restarting the same biological treatment is not contraindicated, but, in the case of complicated UTI, if the biologic DMARD is still needed for the disease control, the choice should be oriented to biologic DMARDs which seem to show the lowest

risk of infection, in general (such as etanercept or abatacept). Recurrences of UTI may be more frequently observed in AR than in general population but relation to use of DMARDs is inconsistent. In patients with recurrent UTIs an antibiotic prophylaxis could be recommended? No data about UTI prophylaxis are available in clinical studies, the

Consensus members agreed to avoid to routinely prescribe antibiotic prophylaxis to prevent symptomatic UTI, on the contrary prophylaxis for UTI should start from the best control of predisposing comorbidities. If prophylaxis is considered, the choice should follow national and/or international guidelines, and local epidemiology.

RACCOMANDAZIONI SIR-SIMIT: INFEZIONI CUTANEE ED UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI E NON

L. QUARTUCCIO¹, C.A. SCIRÉ², L. MERONI³, M. SEBASTIANI⁴

¹Clinica di Reumatologia, Università degli Studi di Udine; ²Società Italiana di Reumatologia; ³Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Luigi Sacco di Milano; ⁴Cattedra di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Infezioni cutanee e dei tessuti molli: definizione (1, 2)

Secondo i criteri della Food and Drug Administration (FDA) si definisce infezione acuta batterica di cute e tessuti molli un'infezione batterica della cute caratterizzata dalla presenza di segni di flogosi che coinvolgono una superficie cutanea di dimensioni ≥ 75 cm² di cute (misurata sulla base dell'estensione dei segni di flogosi: eritema, edema e infiltrato cutaneo). Può associarsi a segni e sintomi sistemici (SIRS).

Si definiscono complicated skin soft-tissue infection (cSSTI) le infezioni di cute e tessuti molli che presentano:

- coinvolgimento profondo (derma profondo-ipoderma);
- necessità di un drenaggio chirurgico;
- coesistenza di condizioni dell'ospite che compromettano la risposta alla terapia;
- presenza di segni di SIRS.

In relazione all'estensione in profondità, si distinguono in:

Infezioni cutanee superficiali

Erisipela (epidermide, derma, ipoderma).

Infezioni cutanee profonde

Non necrotizzanti: Celluliti, ascessi (ipoderma, fasce, muscoli).

Necrotizzanti: Celluliti necrotizzanti.

Fasciti necrotizzanti (coinvolgimento del grasso sottocutaneo e della fascia muscolare).

Gangrena gassosa.

Infezione di ferita/ulcera

Infezione caratterizzata da secrezione purulenta da una ferita/ulcera associata a segni di flogosi della cute circostante.

Aspetti epidemiologici

I dati sul rischio di infezione nei pazienti con artrite reumatoide (AR) in genere mostrano che i DMARDs (principalmente methotrexate [MTX]), sono relativamente sicuri, mentre il dibattito è ancora aperto sulla capacità dei corticosteroidi (CS) di aumentare la suscettibilità alle infezioni (3). Doran et al. analizzando pazienti affetti da AR, principalmente trattati con DMARDs e CS, non hanno trovato un aumento del rischio di infezione associato con DMARDs, mentre nell'analisi multivariata hanno identificato i CS come predit-

Criteri per la definizione di infezione complicata di cute e tessuti molli.

Locali	Sistemici	Microbiologici
Arteriopatia	Insufficienza renale cronica	Resistenze antibiotiche
Interessamento dei tessuti profondi	Malattie cardiovascolari	Infezioni polimicrobiche
Coinvolgimento di strutture anatomiche contigue	Cirrosi	Microrganismi produttori di tossine (es. PVL)
Coinvolgimento di corpi estranei (protesi, mezzi di sintesi, impianti vascolari)	Diabete mellito	
	Età avanzata	
	Infezione da HIV	
	Immunosoppressione iatrogena	
	Malnutrizione	
	Neuropatia	
	Obesità	
	Alcolismo/Fumo	
	Insufficienza venosa	
	Malattie onco-ematologiche	

Risultati preliminari della Consensus sulle Raccomandazioni SIR-SIMIT riguardanti le infezioni di cute e tessuti molli nei pazienti con artrite reumatoide o spondiloartriti sieronegative sottoposti a terapia con farmaci biotecnologici e non.

Raccomandazione	Livello di Evidenza	Grado della Raccomandazione	Punteggio di accordo (media±ds)
L'uso di corticosteroidi è associato ad un aumento del rischio di infezioni gravi, incluse infezioni della cute e dei tessuti molli, nei pazienti trattati con DMARD convenzionali e/o farmaci biologici bloccanti il TNF-alfa. Il dosaggio giornaliero di corticosteroidi può influenzare il rischio in modo dose-dipendente.	3b	C	9,24±1,01
La durata del trattamento con corticosteroidi potrebbe aumentare il rischio di infezioni della pelle e dei tessuti molli.	5	C	9,28±0,98
I DMARD convenzionali, in associazione a DMARD biologici, non aumentano di per sè il rischio di infezioni della pelle e dei tessuti molli.	2b	B	8,6±1,44
I DMARD biologici in monoterapia o in terapia di combinazione con metotressato non sono associati ad un aumentato rischio di infezioni della pelle e dei tessuti molli.	2b	B	8,4±1,47
Attenzione va prestata a infezioni rare e opportunistiche (batteriche, virali, da protozoi o micotiche invasive) durante la terapia immunosoppressiva con biologici e DMARD convenzionali. Le infezioni da Leishmania, micobatteri atipici, e micotiche invasive sono le più frequentemente riportate.	4	D	8,28±2,32

tore di infezioni (4) hanno dimostrato un aumento del rischio di infezioni lievi e gravi nei pazienti con AR che assumono CS, ma nessun aumento per i DMARDs. Parzialmente in contrasto, Bernatsky et al., hanno trovato un più alto rischio di infezioni gravi nei pazienti con AR trattati con CS e DMARDs (5). In conclusione, i dati a disposizione testimoniano un aumento complessivo del rischio infettivo soprattutto in relazione all'uso dei CS concomitanti, con un rischio che aumenta all'aumentare della dose giornaliera di CS (6). L'altro aspetto da considerare, oltre alle comorbidità predisponenti a infezioni (es. BPCO, diabete), è anche l'età avanzata, lo stato funzionale e la durata della malattia (7). L'utilizzo minore dei CS, l'età più bassa alla diagnosi e le minori comorbidità giustificano probabilmente il minor rischio di infezioni nei pazienti con spondiloartriti sieronegative (SpA) rispetto ai pazienti con AR (8). Per quanto riguarda i farmaci biologici, sebbene numerosi studi abbiano documentato la loro efficacia, sono contrastanti i risultati sul possibile aumento del numero e/o della severità delle infezioni. Negli studi controllati vs placebo, il tasso delle infezioni non sembra essere diverso tra il gruppo dei pazienti trattati con il farmaco biologico rispetto al placebo, mentre i dati provenienti da una meta-analisi suggeriscono un aumento del rischio per infezioni gravi (9). In effetti, i dati del registro

britannico hanno stimato un rischio 2 volte superiore per infezioni gravi (10) e una recente revisione (11) ha riportato un rischio 4 volte superiore per gravi infezioni batteriche nei pazienti con artrite reumatoide. Nell'analisi del Registro tedesco RABBIT, il rischio di infezioni gravi è stata direttamente correlata alla dose di CS (6), soprattutto quando associato con TNF.

In questo contesto epidemiologico, le infezioni della cute e dei tessuti molli rappresentano la terza categoria di infezioni severe in pazienti trattati con farmaci biologici, insieme alle infezioni delle vie respiratorie e delle vie urinarie (8). In più, per il ruolo svolto dal TNF nell'ambito delle difese dell'ospite verso le infezioni cutanee, esse rappresentano probabilmente la categoria di infezioni in cui i pazienti sottoposti a terapia con immunosoppressori che riducano i livelli di TNF-alfa sono a maggior rischio rispetto ai pazienti trattati con DMARD tradizionali, anche se la significatività statistica non viene raggiunta in tal senso nei dati di registro presenti in letteratura (12, 13).

Anche per questa classe di infezioni, i fattori di rischio più importanti sono rappresentati dall'età avanzata, dall'uso di corticosteroidi concomitanti, soprattutto se a dosaggio medio-alto, dalle comorbidità come il diabete mellito, e dalla storia di infezioni cutanee pregresse (14). Dato il possibile rischio più elevato di infezioni di cute e tessuti

molli sotto terapia con farmaci biologici, vanno tenuti presente alcuni aspetti di carattere generale, in parte già ricordati in precedenza, per la scelta della terapia più adeguata nel singolo paziente. Infatti, in generale, i farmaci biologici utilizzati alle dosi standard o ad alte dosi (con o senza i DMARDs tradizionali) sono associati ad un rischio maggiore di infezioni severe nei pazienti con artrite reumatoide, rispetto ai DMARDs tradizionali (15). Tuttavia, probabilmente per l'effetto steroide-risparmiatore, nei pazienti con già storia di infezioni severe, il rischio di una nuova infezione seria appare più basso quando il trattamento consiste in un anti-TNF in combinazione col DMARD tradizionale, piuttosto che nel DMARD in monoterapia (16); inoltre, nei pazienti con storia di infezione complicata sotto terapia con farmaci biologici anti-TNF-alfa, l'esposizione ad abatacept o etanercept sembrerebbe comportare un minor rischio di reinfezione (17), così come l'esposizione ad abatacept comporterebbe un rischio più basso di infezioni rispetto ad etanercept, infliximab o rituximab nei pazienti già esposti ad un precedente biologico (18). Infine, resta da considerare l'utilizzo della vaccinazione per *H. Zoster* come profilassi per le infezioni specifiche di cute e tessuti molli, almeno nei pazienti sottoposti a DMARDs biologici (8, 13).

BIBLIOGRAFIA

- Esposito S, Bassetti M, Borrelli S, Bouza E, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother.* 2011; 23: 251-62.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: e10-52.
- Winthrop KL. Infectious and biologic therapy in Rheumatoid Arthritis. Our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012; 38: 727-45.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 49: 2294-300.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1157-60.
- RABBIT Risk Score of Infections. 2014 November 3. Available from: <http://www.biologika-register.de/en/home/risk-score>.
- Atzeni F, Batticciotto A, Masala IF, Talotta R, Benvenuti M, Sarzi-Puttini P. Infections and Biological Therapy in Patients with Rheumatic Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18: 164-7.
- Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med.* 2014; 12: 77.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295: 2275-85.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M. Rates of serious infection, including sitespecific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2368-76.
- Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39: 327-46.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2368-76.
- Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 229-34.
- Wasson NJ, Varley CD, Schwab P, Fu R, Winthrop KL. "Serious skin & soft tissue infections in rheumatoid arthritis patients taking anti-tumor necrosis factor alpha drugs: a nested case-control study". *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 533.
- Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015; 386: 258-65.
- Accortt NA, Bonafede MM, Collier DH, Iles J, Curtis JR. Risk of Subsequent Infection Among Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Other Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 67-76.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1065-71.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 56-66.

LE INFEZIONI ERPETICHE

F. ATZENI, A. RIVA

Unità di Reumatologia e di Infettivologia, Ospedale L.Sacco, Polo Universitario, Milano

The introduction of therapies that work by selectively blocking mechanisms involved in the inflammatory immune response has revolutionized the treatment for numerous autoimmune conditions including rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 13 agents have been approved and currently are marketed for treating various chronic inflammatory and autoimmune disorders.

The major molecular targets of these TIMs include pro-inflammatory cytokines (mainly tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukins), T lymphocytes and B lymphocytes. Over 90% of the population acquire VZV during childhood or young adulthood and afterward the virus remains quiescent in the host. VZV reactivation is primarily related to an age-related decline in VZV-specific immunity; the majority of cases occurring in patients over 50 years of age. HZ complications can cause significant morbidity, for example chronic, debilitating pain syndromes. VZV virus reactivation is at least two-fold more frequent in RA patients compared with general population, and also increased in SpA; beside age and comorbidities, major disease-related risk factors include disease activity and severity variables, as well as medium-high dose corticosteroid administration. Conventional DMARDs are not significantly associated with an increase of VZV reactivation; Herpes zoster in RA patients treated with MTX appears to be self-limited, benign, and statistically related to MTX use in the presence of longer-term rheumatoid disease. Biological DMARDs, particularly

anti-TNF are consistently associated with a slight increase of the risk of reactivation in RA, with no obvious differences between drugs. Drug specific safety profiles for other bDMARDs on the risk of HVZ reactivation are not well defined. Tofacitinib is associated with a significant increase of the risk of VZV reactivation, especially at high dose and in combination with other cDMARDs probably due to its mechanism of action that potentially mitigates interferon signaling that is important to host antiviral responses. A recent consensus conference of Italian rheumatologist and infectivologists suggested the management of HZ in patients with RA. All patients should be assessed for previous VZV infection or serology at RA/SpA onset. VZV should be offered to seronegative patients when off of medium-high glucocorticoids or immunosuppressive drugs. HZ vaccination should be offered to all patients with previous VZV infection, when off of medium-high glucocorticoids and before starting immunosuppressive drugs. Once a HZ is diagnosed, the best care strategy, including need of hospitalization, should be based on the severity of disease (Disseminated, Oticus, Ophthalmic, Bilateral or > contiguous dermatomes, Encephalitis) and antiviral treatment should be initiated very precociously in RA patients with HZ; Biologics DMARDs should be immediately and temporarily withdrawn. Once a patient has recovered the patient should be assessed in regard to the immunologic status with an ID specialist before resuming biological DMARDs.

**MALATTIA REUMATICA O MALATTIA RARA?
LA SFIDA DELLA DIAGNOSI**

Moderatore: M. Govoni (Ferrara)

Relatori: M.T. Mascia (Modena), R. Manna (Roma)

MALATTIA REUMATICA O MALATTIA RARA? LA SFIDA DELLA DIAGNOSI

M.T. MASCIA

Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia

I Reumatologi affrontano sfide uniche nel discriminare tra patologie reumatologiche e non reumatologiche con manifestazioni simili, e tra quadri reumatologici che hanno caratteristiche comuni. La maggior parte delle malattie reumatiche sono multisistemiche con eziologia sconosciuta; tendono ad essere eterogenee sia nell'esordio che nel decorso e con outcome completamente diversi; raramente hanno un aspetto clinico, laboratoristico e radiologico che le caratterizzi talmente da essere un "gold standard" a sostegno della diagnosi. Sono stati così nel tempo sviluppati criteri classificativi per le patologie che permettano di avere coorti uniformi per ricercare poi gli elementi predittivi di outcome; tali criteri sono indubbiamente utili come strumenti didattici in ambito clinico, tuttavia, essi non possono comprendere tutte le diagnosi possibili.

Anche gli ultimi criteri classificativi per l'artrite reumatoide permettono la categorizzazione di pazienti anche con artriti all'esordio associando criteri clinici (sedi articolari e durata dei sintomi) al laboratorio (autoanticorpi FR e anti-CCP e indici di flogosi) ma la diagnosi è comunque affidata a reumatologi esperti che siano in grado di differenziare i sintomi di esordio di un'artrite reumatoide da altre patologie reumatiche (1). La diagnosi di artrite reumatoide si basa su criteri di inclusione che possono essere comuni a molteplici patologie, ma è prima indispensabile valutare i criteri di esclusione ovvero tutte le patologie che la mimano. L'elenco di patologie che possono mimare l'artrite reumatoide è piuttosto estesa. Un accurato esame obiettivo ed un'attenta anamnesi sono indispensabili per la diagnostica differenziale. Se questo è abbastanza semplice per patologie di comune diagnosi (osteoartrosi, artropatia psoriasica, forme microcristalline e connettivopatie) diventa sicuramente più complesso per patologie rare. Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di caso presenti

su una data popolazione, non supera in UE lo 0,05 per cento della popolazione, ossia 5 casi su 10.000 persone. Ma se il reumatologo è da considerarsi esperto in patologie rare il problema si complica quando le patologie non sono di pura pertinenza immunoreumatologica.

Per alcune di queste patologie è difficile trovare medici che abbiano visto anche un solo caso nella loro intera vita.

Se inseriamo nella diagnostica differenziale le mucopolisaccaridosi (MPS), molti reumatologi pensano ad una condizione rara, ereditaria, cronica e progressiva evidente in età infantile. Questo è vero per le forme più gravi o a rapida progressione diagnosticate precocemente dai pediatri dal momento che il bambino ha un grave ritardo mentale e può morire entro la prima decade di vita. Pazienti con forme meno gravi, attenuate o a lenta progressione, possono avere un aspetto quasi normale e presentare un fenotipo che rende difficile la diagnosi. I tassi di incidenza grezzi nei vari continenti suggeriscono che tra 1,8 e 4,5 per 100.000 nati vivi sono affetti da vari tipi di MPS (2) il che significa che questa condizione è solo occasionalmente osservata nella pratica clinica.

In una survey su 582 reumatologi dell'età adulta e pediatri in Europa e in America (Nord, Centro e Latina), il 20% dei medici aveva visto un caso di MPS negli ultimi 5 anni, il 40% conosceva in qualche modo le MPS ma soltanto il 10% si sentiva a suo agio nella diagnostica di questa patologia. Valutando un caso clinico di MPS il 48-72% degli specialisti formulava la diagnosi di artrite reumatoide in primis, seguita da lupus e da connettiviti. Nella stessa ricerca è stato evidenziato che su 60 pazienti con MPS attenuata oltre il 50% presenta rigidità articolare e il 30% deficit funzionale alle mani e dolori articolari (3).

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono malattie metaboliche da accumulo lisosomiale causate da deficit dell'attività di enzimi che catalizzano la degra-

dazione dei glicosaminoglicani. Le MPS sono un gruppo eterogeneo suddiviso in diverse tipologie con espressività differente in rapporto alla percentuale di deficit enzimatico. L'accumulo patologico di glicosaminoglicani in vari stadi di degradazione nei lisosomi del tessuto connettivo e dei condrociti è responsabile per la maggior parte delle manifestazioni muscolo-scheletriche viste nei differenti tipi di MPS. L'accumulo è comunque sempre evidente nella cartilagine, tendini ed articolazioni. Gli studi su animali con MPS hanno documentato una composizione anomala della matrice cartilaginea e fenomeni di apoptosi dei condrociti con rilascio di ossido nitrico ed elevati livelli di TNF alfa. Quadri molto simili all'osteoartrosi dell'uomo (4). La presenza di alti livelli di TNF-alfa nella sinovia può anche spiegare perché il quadro clinico possa mimare l'artrite reumatoide o le patologie infiammatorie reumatiche (5).

I pazienti con forme attenuate sviluppano nel tempo, nella quasi totalità dei casi, quadri clinici con coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico (rigidità articolare con contratture, dita a scatto, riduzione del range di movimento, sindrome del tunnel carpale, instabilità atlanto-assiale con ipoplasia del dente dell'epistrofeo, disostosi multipla con displasia acetabolare, coxa valga, ginocchio varo) per i quali giungono all'osservazione del reumatologo e dell'ortopedico. La rigidità e le contratture sono particolarmente evidenti nelle mani, soprattutto a carico delle IFD con caratteristica mano ad artiglio. Questi aspetti possono anche mimare la camptodattilia e la cheiroartropatia diabetica (6). Uno studio ecografico ha documentato le alterazioni del nervo mediano nei pazienti con MPS II caratterizzate da aumentato volume, ipoecogenicità, fascicoli ispessiti, contorni irregolari e in, alcuni casi, presenza di segnale powerDoppler all'interno del nervo sia a livello del tunnel carpale che nell'avambraccio (7).

Sono stati descritti casi singoli o di piccole coorti in studi multicentrici di pazienti con forme attenuate con insorgenza di sintomatologia in età pediatrica ma con diagnosi effettuata molti anni dopo, a volte decenni con intervallo fino a 50 anni. L'importanza della sfida discriminativa è evidenziata dalle diagnosi formulate sulla base dell'interessamento articolare: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, sclerodermia, malattia autoimmune, connettivite, dermatopolimiosite, polineuropatia, fibromialgia, spondiloartrite, dolori da crescita (8, 9)

Le MPS sono patologie progressive, croniche e invalidanti. Una corretta e precoce diagnosi è indispensabile per le possibilità terapeutiche fornite dalla terapia enzimatica sostitutiva attualmente disponibile per alcune di esse (I, II, IVA, VI) Quali le red flags che dovrebbero indurre il reumatologo a sospettare una MPS?

Un gruppo di reumatologi dell'adulto e del bambino insieme ad esperti di MPS ha elaborato un algoritmo diagnostico basato sugli aspetti reumatologici per la MPS I (10).

Il sospetto parte quando un paziente presenta contratture articolari importanti non associate a tumefazione o ad infiammazione locale, la rigidità non ha un ritmo giornaliero, gli indici di flogosi sono assenti, non vi è risposta a steroidi o FANS e non vi è evidenza radiologica di aspetti erosivi. In questi casi è indicata la ricerca dei GAGS (glicosaminoglicani urinari) aumentati nella MPS nei pazienti pediatrici ma non sempre nelle età adulta quando si tende ad avere un declino dei GAGS correlato all'età. Se la ricerca è negativa è quindi necessario valutare attentamente altri sintomi, che possono essere causati dall'accumulo lisosomiale nei vari organi ed apparati (ernia ombelicale o inguinale, compressione del mediano al carpo, soffi valvolari, ricorrenti infezioni delle prime vie aeree o dell'orecchio, opacità corneali).

La soluzione del problema non è semplice, perché si scontra con le difficoltà che ha il singolo specialista a inquadrare un sintomo o segno clinico abbastanza comune in una patologia rara che non ha mai incontrato. Più che un singolo sintomo o segno, sono importanti il riconoscimento e l'associazione di più segni che vanno a formare un cluster estremamente suggestivo per MPS. Per fare ciò è indispensabile un'accurata anamnesi indirizzata espressamente al riconoscimento della patologia. A tale scopo abbiamo proposto un'anamnesi semistrutturata, da noi progettata e realizzata ad hoc, che combina un set predeterminato di tutti quei segni e sintomi che contraddistinguono le MPS e che può essere compilata facilmente dallo stesso paziente. Oltre agli elementi clinici già considerati in precedenza, ad esempio sono inserite domande su storia di compressione del midollo spinale a livello del rachide da grave ispessimento del tessuto, interventi chirurgici ortopedici in più sedi, complicazioni da intubazione; presenza di ginocchio valgo, dito a scatto, lassità articolare, epatomegalia, splenomegalia, atrofia del nervo ottico, pigmentazione retinica (11). Non è tanto

importante la diagnosi precisa e sofisticata di un particolare tipo di MPS, considerato il significativo overlap tra le varie forme, quanto la possibilità di individuare soggetti da inviare a visita specialistica appropriata (esperto di MPS).

L'anamnesi semistrutturata riteniamo che sia uno strumento innovativo che, pur nella sua apparente semplicità, per la diagnosi precoce ed il susseguente precoce e appropriato trattamento delle MPS. Lo scopo di questa relazione è di stimolare la riflessione su tutti quei pazienti che sono nelle casistiche di artriti con caratteristiche diverse dalle forme classiche; se focalizziamo l'attenzione su pazienti che non hanno elevazione degli indici di flogosi come segnale discriminante ricordiamo che in 2 database di 1892 pazienti consecutivi con diagnosi di artrite reumatoide dal 1980 al 2004, in Finlandia e negli USA, VES, PCR e fattore reumatoide erano tutti e 3 negativi nel 15% dei casi. (12) L'aumentata sensibilità dei criteri classificativi per l'AR a scapito di una perdita di specificità e l'uso indiscriminato dei criteri classificativi aumenta il rischio di overtreatment; l'esclusione di altre diagnosi è essenziale (13)

Materiale educativo su patologie rare come le MPS è importante per i reumatologi (14) e normalmente porta ad un sostanziale aumento di sospette diagnosi; nella survey segnalata la percentuale dei medici che riferiva di sospettare di avere un paziente con MPS che avrebbero voluto testare almeno uno dei loro pazienti aumentava dal 5 al 32% e dal 27 al 59% rispettivamente (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580-8.
2. Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, M Burin, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 245-55.
3. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep.* 2016; 8: 67-73.
4. Calogera I, Simonaro M, Haskins ME, Schuchman EH Articular Chondrocytes from Animals with a Dermatan Sulfate Storage Disease Undergo a High Rate of Apoptosis and Release Nitric Oxide and Inflammatory Cytokines: A Possible Mechanism Underlying Degenerative Joint Disease in the Mucopolysaccharidoses. *Laboratory Investigation.* 2001, 81: 1319-28,
5. Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tylki-Szymanska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation Osteoarthritis and Cartilage. 2013. 21: 1813-23.
6. Morishita KI, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (Suppl. 5): v19-25.
7. Bocsa C, Asavaoie C, Bucerzan S, Nascu I, Brumboiu I, Al-Khzouz C. Ultrasonographic evaluation of the median nerve at the level of the carpal tunnel outlet and mid forearm in patients with type II Mucopolysaccharidosis. *Med Ultrason.* 2016; 18: 36-41.
8. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, Guffon N Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 196-202.
9. Scarpa M, Buffone E, Marca PL, Campello M, Rampazzo A Difficulties in diagnosing slowly progressive mucopolysaccharidosis VI: A case series. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010; 3: 71-5.
10. Cimaz R, Coppa G, Kone-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2009: 7-18.
11. Mascia MT. Proposta della compilazione di un'anamnesi semistrutturata da parte del paziente come screening nelle popolazioni a rischio di mucopolisaccaridosi (MPS). *Medici oggi.* 2015, XIX, N. 1, 1-4.
12. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1387-90.
13. Vonkeman HE, van de Laar MA The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: how are they performing? *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 354-9.
14. Coppa GV. Why should rheumatologists be aware of the mucopolysaccharidoses? *Rheumatology.* 2011; 50 (Suppl. 5) 1-3.

ALGORITMO PER LA DIAGNOSI DI MALATTIE RARE: IL CASO DELLA MALATTIA DI FABRY; UN'ANALISI RETROSPETTIVA SUL RUOLO DELLA FEBBRE E IPERTERMIA

R. MANNA, D. ANTUZZI, E. VERRECCHIA

Centro di ricerca per le febbri periodiche e malattie rare, A. Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

La malattia di Anderson-Fabry (MF, OMIM 301500) è una malattia da accumulo lisosomiale a causa di una carenza congenita di alfa-galattosidasi A idrolasi (1), che è codificata dal gene GLA, che si trova in Xq22. La MF colpisce i maschi, ma le femmine possono essere colpiti a causa dell'inattivazione casuale (l'ionizzazione) del cromosoma X.

Il difetto enzimatico provoca un accumulo intracellulare progressivo globotriaosilceramide (Gb3), che porta allo sviluppo di disfunzioni multiorgano e tissutali (1-4). A causa del incremento progressivo dell'accumulo, la presentazione clinica varia in funzione dell'età. Durante l'infanzia, la malattia di Fabry di solito si manifesta con ipoidrosi e dolore alle estremità distale (acroparestesie) (2, 5). Durante l'adolescenza, il dolore acrale può variare e di solito gli angiocheratomi possono apparire sulla "zona di costume da bagno", che coinvolge le cosce, regione ombelicale e i glutei (6).

La Cornea Verticillata, il tinnito e i sintomi gastrointestinali sono anche spesso segnalati al momento della comparsa di (3) MF. I sintomi gastrointestinali includono dolore addominale, digestione difficile e cambiamenti nelle abitudini intestinali stitichezza alternati a diarrea (2, 7). Un acufene può apparire come prima manifestazione neurologica e può peggiorare nel tempo a degenerare fino alla perdita di udito (8). Un più grave coinvolgimento neurologico è rappresentato dall'ictus precoce (9), la proteinuria si può sviluppare durante l'adolescenza e la funzione renale può degenerare nel tempo che porta a insufficienza renale (10). L'accumulo degli sfingolipidi nel tessuto di conduzione del cuore può causare di-

sturbi del ritmo in principio, può di solito essere accompagnato nel tempo da ipertrofia concentrica e valvolare (2).

La febbre è il sintomo più importante durante in pazienti maschi che presentano il classico grave fenotipo nell'infanzia (5), soprattutto nelle prime fasi della malattia o come un innesco per la crisi bruciore agli arti (11-17). Il meccanismo patogenetico della febbre in MF è ancora chiaro, ma è stata associata ad alterazioni dei meccanismi di dispersione del calore del corpo (18). L'ipotesi di dispersione del calore anormale è sostenuto dalla prova che i pazienti hanno una sudorazione ridotta, a causa della deposizione di globotriaosilceramide in ghiandole sudoripare e nelle cellule nervose colinergiche (18). Comunque, la febbre rappresenta uno dei primi sintomi di MF, che viene più frequentemente frainteso e conduce al ritardo diagnostico di MF (11, 17). A causa della sovrapposizione dello spettro clinico della MF con molte altre malattie, la MF è stata descritta come "il nuovo grande impostore" (19). Inoltre, la MF è stata proposta come una rara causa di febbre intermittente di origine sconosciuta (FUO) (20).

Sulla base di queste osservazioni, abbiamo mirato ad analizzare la febbre come sintomo di presentazione di MF, tenendo conto anche i marcatori infiammatori, al fine di valutare l'impatto sul ritardo diagnostico della malattia.

METODI

Abbiamo eseguito una revisione sistematica di una serie di casi di 58 pazienti con una biochimica e la diagnosi molecolare di MF, che sono state seguiti al Policlinico A. Gemelli, di Roma, per un periodo di 27 anni, (agosto 1987 dicembre 2014).

Abbiamo analizzato l'archivio contenente la storia medica e grafici per raccogliere le relative informazioni cliniche.

Abbiamo cercato gli episodi febbrili ricorrenti senza cause infettive certe. Ci siamo concentrati anche sui sintomi associati agli attacchi febbrili, che sono potenzialmente collegati alla MF. Abbiamo incluso l'acroparestesia, le tipiche crisi addominali, intolleranza al caldo, l'ipo-anidrosi, disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, dispepsia e/o diarrea), tinnito, vertigini, la proteinuria, la cornea verticillata e il coinvolgimento del cuore (anomalie del elettrocardiogramma e/o segni di ipertrofia concentrica su ecocardiografia). Sono stati considerati la frequenza degli episodi febbrili, i tempi di insorgenza e la scomparsa

della febbre ricorrente. Se disponibile, abbiamo registrati i risultati di laboratorio dei marcatori di infiammazione, come la VES e la proteina C reattiva, la beta-2-microglobulina, se eseguiti durante gli attacchi febbrili. Inoltre, abbiamo riportato l'età in cui la diagnosi MF è stata confermata mediante test enzimatico e test genetici. Per ogni paziente è stata calcolato il ritardo di diagnosi dopo l'insorgenza della febbre. Abbiamo cercato anche di precedenti indagini mediche rivolte a cercare l'origine della febbre. Nessun consenso informato è stato necessario in quanto i dati retrospettivi anonimi sono stati raccolti e analizzati secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki. Tutti i dati ottenuti sono riassunti nella tabella I, II e III (21-29).

Tabella I

Sintomi e segni della malattia di FABRY	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	TOT
Crisi dolorose	N	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	Y	Y	N	5
Acroparestesie	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	10
Ipo/anidrosi	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	7
Opacità corneali	N	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	3
Intolleranza al caldo	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	8
Proteinuria	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	2
Disturbi gastrointestinali	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
Angiocheratomi	N	N	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	7
Astenia	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
Coinvolgimento cardiaco	N	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	2
Coinvolgimento ORL	N	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	2

Tabella II

FEBBRE													
Età esordio	8	5	6	6	7	5	6	10	10	10	6	10	
Età scomparsa	18	36	10	10	34	20	19	16	30	30	30	18	
Recidive (per mese)	1-3	<1	1	1	1-3	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
VES (mm/h)	10	17	12	3	10	10	6	12	2	6	4	29	n
PCR (mg/l)	2	2	3	2	2	2	3	2	3	14.2	2	2	n
B₂microglobulina (mg/l)	1.7	1.1	2.1	1.5	1.9	1.8	2.4	3.3	5	1.4	1.7	2.37	

Tabella III

DIAGNOSI													
Età diagnosi	17	34	11	13	32	15	20	58	16	32	31	16	
Ritardo diagnostico	9	29	5	7	25	10	14	48	5	12	20	6	
Ricoveri per FUO	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	7

RISULTATI

Le cartelle cliniche di 58 pazienti (30 maschi, 28 femmine) con una diagnosi geneticamente confermata di Fabry sono stati rivisti. 12 di essi (10 maschi, 2 femmine) presentavano febbre (20,7%). L'età media di insorgenza di febbre era di 7,4±2,0 anni. La durata del periodo in cui hanno sofferto febbrile non era chiaramente descritto, ma tutti riferito hanno febbre ricorrente con meno di 1 episodio febbrile al mese.

Due individui avevano manifestato attacchi febbrili della durata di poche ore dopo l'esercizio fisico o esposizione al sole, mentre due pazienti hanno riferito di aver sofferto un episodio febbrile al mese durante l'infanzia e ogni attacco è durato 2-3 giorni con febbre intermittente associato ad altri sintomi precedentemente descritti e riportati in tabella I. Tutti i pazienti hanno descritto la scomparsa della febbre. 2/12 pazienti hanno riferito la scomparsa di attacchi febbrili insieme con la crescita. 6/12 pazienti presentavano una chiara scomparsa della febbre dopo la terapia con la sostituzione enzimatica. 4/12 pazienti non hanno associato eventi specifici come la scomparsa di convulsioni febbrili.

La registrazione dei marcatori infiammatori durante febbre (Tabella II) ha dimostrato un incremento della proteina C reattiva superiori a 10 mg/l solo in un paziente, mentre due pazienti avevano valori elevati della velocità di eritrosedimentazione (VES). Un quarto paziente manifestava alti livelli di beta-2-microglobulina nel corso di un episodio febbrile: è stato contemporaneamente vivendo insufficienza renale. 8 pazienti avevano una storia di valori normali stabili dei marcatori infiammatori. Episodi di febbre sono stati riportati in associazione con sintomi suggestivi di MF per tutti i pazienti. Tutti hanno dichiarato di fatica e gastrointestinali problemi intensi, come dolori addominali e cambiamento delle abitudini intestinali (6 pazienti

lamentavano dolori addominali, 4 diarrea e 2 avevano entrambi). 10 pazienti avevano acroparestesia durante gli attacchi febbrili (83,3%). 8 pazienti lamentavano intolleranza al calore (66,6%) e 7 di loro aveva anche ipoidrosi (58,3%). Solo 5 pazienti avevano le tipiche crisi di Fabry (crisi dolorose associate con la febbre).

Il verificarsi di coinvolgimento d'organo, come proteinuria, ipertrofia miocardica, e vertigini e/o tinnito, negli anni successivi al primo episodio febbrile è stata riportata in 3 pazienti: uno di loro paziente ebbe proteinuria con una rapida progressione della malattia, mentre due pazienti ricevettero una diagnosi tardiva di MF. Undici pazienti avevano un fenotipo classico di MF, mentre un paziente ha avuto una malattia ad esordio tardivo. Nella Tabella III è riportato il ritardo di diagnosi di questa serie, che era di 15,8±12,8 anni. Il ritardo più lungo si è verificato in un paziente che ha ricevuto la diagnosi di MF a 48 anni di età, che subì numerose indagini mediche in quanto la febbre verificò nel suo spettro clinico delle manifestazioni, che comprendeva solo pochi altri sintomi lievi. La diagnosi MF si basò sulla identificazione di MF in un suo altro membro della famiglia.

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha consentito di stimare la frequenza e l'età di insorgenza di febbre in MF basandosi su un piccolo ma significativo numero di pazienti. Abbiamo trovato che 20,7% dei pazienti con MF rappresentati con febbre al momento della comparsa della malattia. Sebbene numerosi articoli sono disponibili nella letteratura medica riportino che i bambini affetti da MF possono presentare frequentemente con attacchi febbrili (12-17), nessuno di loro ha studiato il verificarsi di questa manifestazione in un'ampia serie. La nostra analisi retrospettiva ha permesso di calcolare la frequenza di febbre in MF. Abbiamo anche sottolineato

che la febbre può essere presente anche in pazienti adulti affetti da MF.

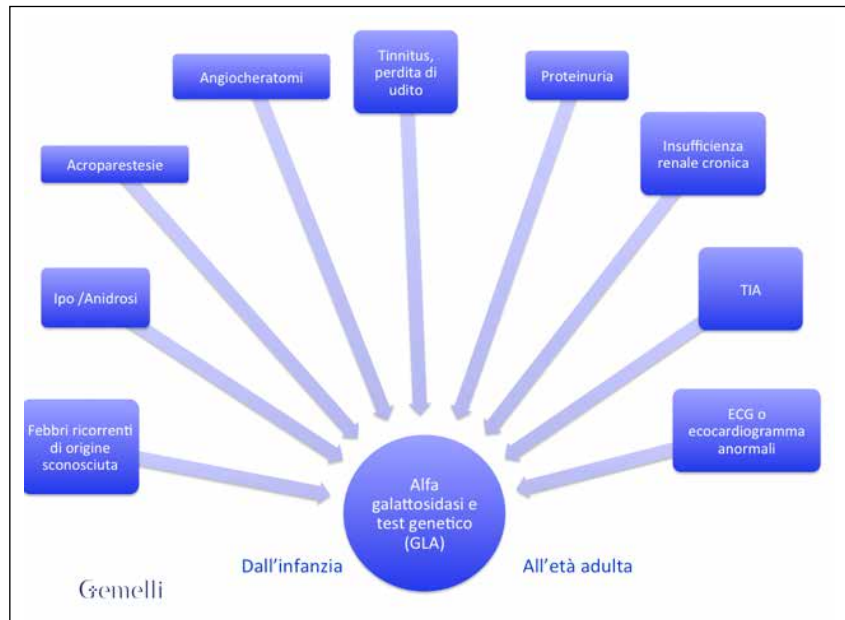
Altri risultati interessanti sono l'assenza di incrementi significativi di markers sistemici di infiammazione durante la febbre e una debole risposta della febbre agli antipiretici comuni. Quest'ultima osservazione conferma l'assenza di un meccanismo infiammatorio sottostante, indicando un'origine disregolatoria della febbre. Come precedentemente descritto MF, i depositi di Gb3 possono ridurre la conduzione delle fibre Ac e delta (30) che sono responsabili degli impulsi nocicettivi e termici, ma anche di riduzione dell'ampiezza del potenziale a stimoli specifici (31). Tali disfunzioni potrebbero influenzare i meccanismi riflessi di termoregolazione attraverso l'attivazione del metabolismo muscolare o vasocostrizione cutanea. Una disfunzione endoteliale è stata anche ampiamente documentata in MF (32-34) che potrebbe portare ad un controllo alterato del tono vascolare fino a fenomeni di vasocostrizione evidenti (come fenomeno di Raynaud), contribuendo ad ulteriori svalutazioni di termogenesi e dissipazione del calore. Pertanto, l'aumento della temperatura corporea osservata nella malattia di Fabry potrebbe essere attribuito in alcuni casi ad ipertermia, mentre in altri casi la febbre, potrebbe essere correlato a palese infiammazioni sistemiche.

Ipo/anidrosi erano assenti solo nel 25% dei nostri pazienti. Ipo/anidrosi è stata riportata in pazienti senza febbre (35). In due casi dalla nostra serie, un lieve aumento negli indici infiammatori era presente. Uno stato infiammatorio cronico è stato mostrato in MF in connessione con la deposizione sistemica Gb3 (13, 34) e in associazione con il pattern di febbre intermittente e ripetuti attacchi di infiammazione. A questo proposito, Kikumoto et al. (15) hanno riportato due casi di MF con manifestazioni neurologiche ed episodi febbrili ripetuti. In entrambi i casi descritti da Kikumoto hanno mostrato una marcata elevazione degli indici infiammatori come ERS, CRP e TNF alfa, che indica infiammazione acuta e cronica; in entrambi i casi, basse dosi di prednisolone orale e farmaci anti-infiammatori non steroidei sono stati somministrati senza benefici. La terapia di sostituzione enzimatica (ERT) somministrata dopo la diagnosi MF ha portato inefficace per ridurre i livelli di proteine infiammatorie (15). Anche se Kikumoto et al. (15) non erano stati in grado di spiegare la presenza di marker infiammatori elevati e febbre nei

loro pazienti, essi hanno affermato che uno stato infiammatorio persistente, come documentato da livelli cronicamente elevati di TNF alfa, avrebbe potuto essere responsabile delle complicanze vascolari osservate nei pazienti, come eventi ischemici cerebrali. Si è quindi tentati di ipotizzare che la presenza di markers infiammatori in alcuni pazienti potrebbe essere un indice di maggiore gravità della malattia, nonché un rischio per la progressione della malattia, per eventi ischemici (15), o per comparsa di anemia (36). In accordo con questa ipotesi, 2/12 pazienti della nostra serie ha avuto incrementi lievi di marcatori di infiammazione, con il coinvolgimento degli organi principali e la progressione della malattia.

Indipendentemente dalla sua origine, la febbre come un sintomo di presentazione di MF e la febbre persistente negli adulti con la malattia contribuisce al ritardo diagnostico significativo riportato per questa rara condizione. Il ritardo diagnostico medio della nostra serie è stata di $15,8 \pm 12,8$ anni, che è in linea con la letteratura (37). Poiché i pazienti Fabry comunemente riportano episodi di febbre durante la loro infanzia, dobbiamo affermare che la febbre rappresenta un sintomo molto precoce che dovrebbe essere preso in grande considerazione a sospettare MF. Tuttavia, la febbre spesso rimane non diagnosticata in MF o considerato come FOU (12-17), determinando in tal modo il ritardo diagnostico. Ciò è dovuto alle difficoltà incontrate ancora per i medici a fare diagnosi di MF, sia per la rarità della malattia, ed elevato numero di differenziali possibili ipotesi sulla causa di FOU (38). L'alta prevalenza di acroparestesia 10/12 (=83%) nei pazienti con febbre vs angiocheratoma 6/12 (=50%) potrebbe indurre l'ipotesi che la combinazione di febbre/ipertermia più acroparestesia potrebbe essere una manifestazione sindromica come causa di una neuropatia precoce. L'identificazione di tale quadro clinico sindromico sarebbe uno strumento utile per una diagnosi precoce di MF, se le storie cliniche dei pazienti venissero accuratamente raccolte quando i pazienti si presentano agli ambulatori di Medicina Interna o Reumatologia. Specialmente per le malattie rare, è vero il concetto che il riconoscimento di alcune malattie è strettamente legata alla conoscenza di queste malattie e delle loro manifestazioni. Questo è tanto più vero nella MF. È stato già proposto nella letteratura medica un algoritmo decisionale basata sui sintomi (19) che riportavano le principali

Figura 1



caratteristiche cliniche di MF. Per guidare i medici tra le possibili diagnosi differenziali di F.U.O., ci sono molti protocolli e diagrammi di flusso di indagine per F.U.O. (38). A causa del significativo tasso di insorgenza febbrile (20,7%), che abbiamo osservato nella nostra coorte di pazienti MF, la febbre dovrebbe essere correttamente considerato come un araldo di MF (Fig. 1).

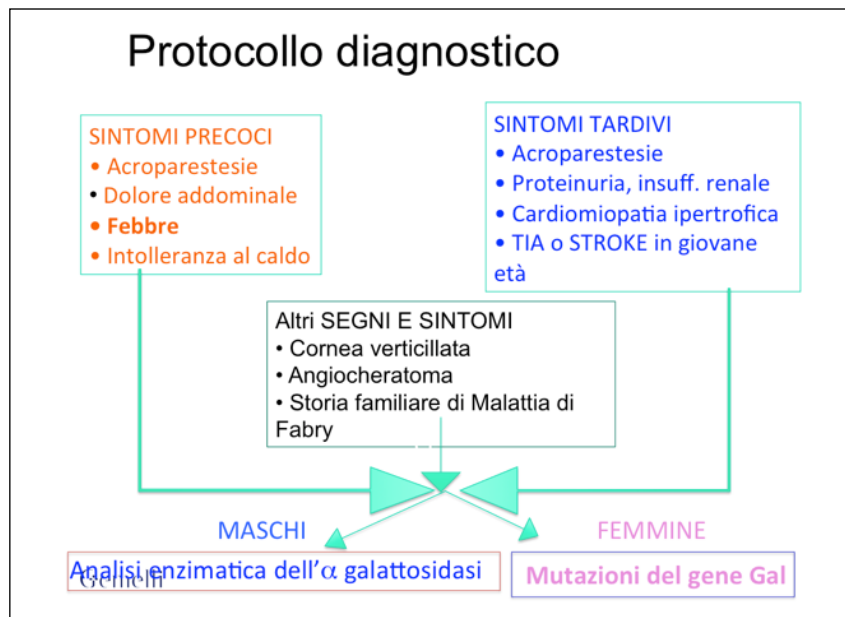
La MF deve essere considerata nella diagnosi differenziale delle F.U.O. ricorrenti. Una combina-

zione di sintomi come febbre/ipertermia con acroparestesie e/o altri sintomi legati alla MF deve essere inclusa nel algoritmo diagnostico di F.U.O. ricorrente, al fine di evitare costose e inutili indagini mediche a pazienti con MF (Fig. 2).

Take home messages:

- La febbre è un sintomo precoce della malattia di Fabry.
- La malattia di Fabry può essere una causa di ricorrenti di febbre di origine sconosciuta.

Figura 2



- La febbre nella malattia di Fabry può essere riscontrato anche negli adulti.
- L’inserimento di MF nella diagnosi differenziale della febbre ricorrente di origine sconosciuta dovrebbe essere obbligatorio.

CONCLUSIONE

La MF può essere una causa di ricorrenti di febbre di origine sconosciuta. I medici dovrebbero prendere in considerazione la MF quando la febbre non è accompagnata con un incremento delle proteine di fase acuta. In questi casi, è importante per la ricerca di segni e sintomi di MF come possibili disturbi causali di FUO, in particolare quando acroparestesie, crisi addominale, angiocheratomi, cornea verticillata o una storia personale o familiare di tinnito o sordità, cardiomiopatia, insufficienza renale o inspiegabile proteinuria o ictus giovanile o attacco ischemico transitorio sono presenti. Una diagnosi precoce di MF può prevenire la progressione di danno d’organo e di altre complicazioni data la disponibilità attuale della terapia enzimatica sostitutiva

Ringraziamenti

I più vivi ringraziamenti sono dovuti alla Dr Amelia Morrone, Roberta Ricci, Claudio Feliciani, e Anna Zampetti che hanno collaborato decisamente alla organizzazione ed alla struttura di questo lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain P, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 338-346.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.
3. Thomas AS, Hughes DA. Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12 (Suppl. 1): 88-101.
4. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 5974-5996.
5. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, Grange DK, Wilcox WR, Hopkin RJ. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine* 2014.
6. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarra M, Morrone A, Cardinali G, Kovacs D, Aspate N, Linder D, Parini R, Feliciani C; Interdisciplinary Study Group on Fabry Disease (ISGF). Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 712-720.
7. Buda P, Ksiazek J, Tyłki-Szymanska A. Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 6009-6013.
8. Malinvaud D, Germain DP, Benistan K, Bonfils P. Vestibular and cochlear manifestations in Fabry’s disease. *Rev Med Interne.* 2010; 31 (Suppl. 2): S251-256.
9. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011: 615218.
10. Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Di Nuzzi A, Mancini A, Marchetiello C, Riccio E. The kidney in Fabry’s disease. *Clin Genet.* 2014; 86: 301-309.
11. Marchesoni C, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Caceres G, Martinez P, Kisinovsky I, Bianchi A, Tarabuso AL, Reins R. Misdiagnosis in Fabry Disease. *J Pediatr.* 2010; 156: 828-831.
12. Abreo K, Oberley TD, Gilbert EF, Opitz JM, Updike SJ. Clinicopathological conference: a 29 yr-old man with recurrent episodes of fever, abdominal pain, and vomiting. *Am J Med Genet.* 1984; 18: 249-264.
13. Dubost JJ, Sauvezie B, Galtier B, Tixeront J, Rampon S. Fabry’s disease. Rare etiology of a long-term inflammatory syndrome. Apropos of a case. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1986; 53: 525-528.
14. Halligan C, Heese BA, Mellor G, Michels VV, Reed A. A boy with fever and whorl keratopathy. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1210-1211.
15. Kikumoto Y, Kai Y, Morinaga H, Iga-Murahashi M, Matsuyama M, Sasaki T, Maruyama H, Shimotori M, Makino H, Sugiyama H, Okayama A. Fabry disease exhibiting recurrent stroke and persistent inflammation. *Intern Med.* 2010; 49: 2247-2252.
16. Cruz M, Araújo F, Nogueira D, Neves F. A case of acroparesthesias, asthenia and fever. A new mutation in Fabry’s disease. *Acta Reumatol Port.* 2011; 36: 399-403.
17. Zizzo C, Colomba P, Albegiani G, Gallizzi R, Iemolo F, Nuzzo D, Vasto S, Caruso C, Duro G. Misdiagnosis of familial Mediterranean fever in patients with Anderson-Fabry disease. *Clin Genet.* 2013; 83: 576-578.
18. Kang WH, Chun SI, Lee S. Generalized anhidrosis associated with Fabry’s disease. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 883-887.
19. Lidove O, Kaminsky E, Hachulla E, Leguy-Seguin V, Lavigne C, Marie I, Maillot F, Serratrice S, Masseau A, Cherin P, Cabane J, Noel E. Fabry disease ‘The New Great Imposter’: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet.* 2012; 81: 571-577.
20. Chao CT, Yang CC, Kao TW. Fabry disease: a rare cause of Fever of unknown origin. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 161-162.
21. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 31-40.
22. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry dis-

- ease. *Am J Hum Genet.* 1993; 53: 1186-1197.
23. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty- two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Investig Med.* 2000; 48: 227-235.
 24. Schäfer E, Baron K, Widmer U, Deegan P, Neumann HP, Sunder-Plassmann G, Johansson JO, Whybra C, Ries M, Pastores GM, Mehta A, Beck M, Gal A. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat.* 2005; 25: 412.
 25. Duro G, Musumeci MB, Colomba P, Zizzo C, Albeggiani G, Mastromarino V, Volpe M, Autore C. Novel α -galactosidase A mutation in patients with severe cardiac manifestations of Fabry disease. *Gene.* 2014; 535: 365-369.
 26. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson-Fabry disease. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 1051-1053.
 27. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. *Mol Med.* 1999; 5: 806-811.
 28. Morrone A, Cavicchi C, Bardelli T, Antuzzi D, Parini R, Di Rocco M, Feriozzi S, Gabrielli O, Barone R, Pistone G, Spisni C, Ricci R, Zammarchi E. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet.* 2003; 40: e103.
 29. Guffon N, Froissart R, Chevalier-Porst F, Maire I. Mutation analysis in 11 French patients with Fabry disease. *Hum Mutat.* 1998; (Suppl. 1): S288-290.
 30. Torvin Møller A, Staehelin Jensen T. Neurology in Fabry disease. *Clin Ther.* 2008; 30: S47-S49.
 31. Samuelsson K, Kostulas K, Vrethem M, Rolfs A, Press R. Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for Fabry disease. *J Clin Neurol.* 2014; 10: 108-118.
 32. Satoh K. Globotriaosylceramide induces endothelial dysfunction in Fabry disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 2-4.
 33. Shen JS, Meg XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffman R et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecules expression in Fabry disease endothelial cell. *Mol Genet. Metab.* 2008; 95: 163-168.
 34. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab.* 2013; 109: 93-99.
 35. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB; FOS Investigators. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 331-337.
 36. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int.* 2005; 67: 1955-1960.
 37. Thomas AS, Mehta AB. Difficulties and barriers in diagnosing Fabry disease: what can be learnt from the literature? *Expert Opin Med Diagn.* 2013; 7: 589-599.
 38. Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013; 26: 315-326.

CASI DIFFICILI

Moderatori: L. Di Matteo (Pescara), G.D. Sebastiani (Roma)

- Fibrosi retroperitoneale e vasculite ANCA-associata: un'associazione casuale?
Presenter: F. Muratore (Reggio Emilia)
Discussant: G. Bajocchi (Reggio Emilia)

- Vasculite ANCA-associata in paziente con spondilodiscite settica: quando le apparenze ingannano
Presenter: I. Prevete (Roma)
Discussant: M. Bracci (Roma)

COMUNICAZIONI

- Sindrome demielinizzante espressione di lupus neuropsichiatrico: descrizione di un caso clinico
E. Chessa, I. Platè, M. Dessi, M. Piga, A. Cauli, A. Mathieu (Cagliari)

FIBROSI RETROPERITONEALE E VASCULITE ANCA-ASSOCIATA: UN'ASSOCIAZIONE CASUALE?

F. MURATORE

Reggio Emilia

Non pervenuto.

VASCULITE ANCA-ASSOCIATA IN PAZIENTE CON SPONDILODISCITE SETTICA: QUANDO LE APPARENZE INGANNANO

M. BRACCI, I. PREVETE, G.D. SEBASTIANI, G. MINISOLA

U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

INTRODUZIONE

Attualmente, gli anticorpi diretti contro i costituenti citoplasmatici dei leucociti polimorfonucleati e monociti (ANCA) vengono utilizzati come biomarker per la diagnosi di alcune vasculiti e per monitorarne l'attività (1). Ma spesso la positività degli ANCA può essere riscontrata in alcune patologie infettivologiche come infezione da HIV (2), polmoniti, endocarditi (3), malattie intestinali infiammatorie o in altre patologie non infettive come la gammopatia monoclonale o in alcuni tipi di neoplasie (4).

CASO CLINICO

Donna caucasica di 48 aa, affetta da diabete mellito ad esordio giovanile in terapia insulinica ad alto dosaggio trasportata al PS dell'Ospedale San Camillo di Roma nel marzo 2015 per la comparsa di febbre con puntate a 40° C, intensa cervicalgia, e vomito. Durante il ricovero presso il DEA furono

evidenziati: marcata iperglicemia in scompenso metabolico, elevata leucocitosi neutrofila, marcato incremento degli indici di flogosi, insufficienza renale e proteinuria, grave squilibrio idroelettrolitico. Gli esami diagnostici per immagini evidenziarono a livello cervicale una lesione compatibile con spondilodiscite C5-C6 (Figura 1). Fu praticata una biopsia della lesione discale che portò all'isolamento di uno stafilococco aureo presente anche all'emocoltura. Inoltre fu praticata un HRCT che evidenziò delle escavazioni polmonari che in prima ipotesi furono attribuite a una Granulomatosi di Wegener (Figura 2). Gli ulteriori accertamenti evidenziarono incremento della proteinuria e dell'insufficienza renale, neuropatia alla gamba sinistra, noduli polmonari, positività degli cANCA. Nel forte sospetto di una vasculite ANCA associata venne trasferita presso il nostro reparto. Non venne sottoposta a terapia immunosoppressiva in quanto le comorbidità in atto (spondilodiscite settica, diabete mellito in fase di scompenso me-

Figura 1 - 13/03/15
RM Cervicale e dorsale.





Figura 2 - 19/03/15 HRTC.

tabolico) ne controindicavano l'utilizzo. Tuttavia, impostata la terapia antibiotica di combinazione (oxacillina e piperacillina+tazobactam), riequilibrati metabolicamente il diabete e il disordine idroelettrolitico la funzionalità renale e la proteinuria si normalizzarono, la neuropatia periferica regredì fino a scomparire, i noduli polmonari si ridussero fino a scomparire quasi del tutto, l'emocromo e gli indici di flogosi tornarono nella norma.

DISCUSSIONE

Il riscontro degli ANCA in corso di patologie di diversa natura è un dato ampiamente documentato. Più rara è l'osservazione, oltre al dato sierologico, dei segni e dei sintomi suggestivi di una vasculite ANCA associata lungo il decorso clinico di altre malattie. Ciò può creare elementi di criticità nella gestione di questi pazienti.

Innanzitutto per quanto riguarda il corretto inquadramento diagnostico, in particolare quando le patologie che dobbiamo gestire possono avere un coinvolgimento sistemico: nel nostro caso una sepsi e un diabete mellito con difficile controllo metabolico. Infatti la nostra paziente mostrava un quadro clinico, laboratoristico, radiologico e sierologico fortemente suggestivo per una vasculite ANCA-associata: febbre, proteinuria, noduli polmonari e positività c-ANCA.

Un ulteriore aspetto critico è stato la corretta impostazione della strategia terapeutica. Infatti, nel caso da noi proposto le comorbidità che la paziente presentava, lo stato settico e il diabete mellito di

tipo I, rendevano problematico impostare il trattamento terapeutico più opportuno per una vasculite ANCA associata.

CONCLUSIONI

Abbiamo proposto il caso di una paziente affetta da diabete di tipo I scarsamente controllato che ha sviluppato una spondilodiscite settica da *S. aureus* associata ad un quadro settico. Nei pazienti diabetici, la porta di ingresso più probabile per questo patogeno è la cute, mediante l'iniezione di insulina (5). Quindi va ricordato che la batteriemia nei pazienti diabetici può essere un fattore di rischio per severe infezioni muscoloscheletriche.

Esame limitato dalla situazione clinica della pz. (non è stato somministrato mdc paramagnetico per i valori molto elevati di creatinina) ed effettuato in sedazione per la impossibilità della pz. a prestare sufficiente collaborazione.

Si rileva alterazione di segnale e morfostrutturale del soma delle vertebre cervicali C5 e C6 (iperintensità in seq. T2 dip e in seq. SPIrT2 dip., isointensità in seq. T1 dip.) con aspetto fortemente irregolare e iniziali segni osteodistruttivi, con netta iperintensità consensuale del disco intersomatico C5-C6 nelle seq. T2 dip e SPIrT2 dip, disco che appare modicamente ridotto in altezza. Si rileva altresì una quota di materiale patol. intraspedale di intensità intermedia nelle seq. effettuate, che oblitera lo spazio epidurale ant. determinando compressione sulla corda midollare cervicale nel tratto C4-C6 (tale materiale patol. solleva il LLP,

che mostra soluzione di continuità a livello del disco C5-C6).

Quota più rilevante di materiale patol. si ritrova anteriormente al rachide nel tratto da C3 a D1 con impegno dello spazio retrofaringeo, con 'pattern' disomogeneo con quota di intensità medio-elevata- La corda midollare cervicale nel tratto C4-C6 appare lievemente rigonfia verosimilmente per edema, pur in assenza di evidenti modificazioni del 'pattern' di segnale. Nella norma le restanti porzioni cordali (nei tratti restanti esaminati il canale vertebrale ha ampiezza nei limiti). Pur con i limiti di esecuzione dell'esame precedentemente esposti, il quadro depone in prima ipotesi per processo flogistico (Spondilodiscite in C5-C6) con caratteri morfologici che suggeriscono elevata aggressività: sono presenti aspetti di alterazione morfostrutturale vertebrale in C5 e C6, unitamente alla presenza di 'colate' di materiale patol. intraspeciale (C4-C6) con impegno dei forami neurali e prevertebrale - retrofaringeo (C3-D1), unitamente a iniziale alterazione di segnale dei piani muscolari locoregionali.

Polmoni: Presenza di nodulazioni parenchimali multiple sotto e sovracentimetriche, a distribuzione peribroncovasale e subpleurica, a margini netti in assenza di ground glass perinodulare. Si apprezzano cavitazioni intranodulari di cui la maggiore di circa 1,5 cm al lobo medio. Strie disventilative postero-basali.

Pleura: ispessimento pleurico postero-basale bilaterale in assenza di versamento.

Vie Aeree: pervie e di calibro regolare.

Mediastino ed ilo: nei limiti per volumetria. Non masse mediastiniche.

Cuore: nei limiti per volumetria.

Pericardio: versamento pericardico (spessore massimo di circa 10 mm).

Linfonodi: piccoli linfonodi in sede epiaortica e carenale.

Arteria Polmonare: ectasia del tronco comune dell'arteria polmonare con calibro assiale di circa 39 mm (vn 27 mm).

PA: A ratio: >1 (suggestivo per ipertensione polmonare).

Gabbia toracica: Normoconformata. Polmoni simmetrici.

Aorta: regolare per calibro e decorso. Ateromasia dell'arco aortico.

Ossa: assenza di lesioni focali ossee.

Sondino Nasogastrico.

CONCLUSIONI

Nodulazioni multiple a distribuzione peribroncovascolare, sovra e sottocentimetriche, alcune escavate. Versamento pericardico.

I reperti TC sono suggestivi per granulomatosi di Wegener.

BIBLIOGRAFIA

1. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis.* 1991; 18, 188-95.
2. Koderish J, Andrassy K, Rassmussen N, et al. False positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in HIV infection. *Lancet.* 1990; 335: 1227-8.
3. Efthimiou J, Spickett G, Lane D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis and infection. *Lancet.* 1991; 337: 1037-8.
4. Esnault VLM, Jayne DRW, Keogan MT, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in patients with monoclonal gammopathies. *J Clin Lab Immunol.* 1990; 32: 153-9.
5. Priest DH, Peacock JE Jr. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J.* 2005; 98: 854-62.

SINDROME DEMIELINIZZANTE ESPRESSIONE DI LUPUS NEUROPSICHIATRICO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. CHESSA, I. PLATÈ, M. DESSÌ, M. PIGA, A. CAULI, A. MATHIEU

Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari, Monserrato (CA)

Introduzione. Le sindromi demielinizzanti espressione di Lupus Neuropsichiatrico sono rare ed eterogenee; la diagnosi ed il trattamento rappresentano una sfida per il clinico e per il paziente, essendo gravate da elevata morbilità e mortalità.

Case Report. Donna, 49 anni, con diagnosi di LES dal 2001 (leucopenia, artrite, fotosensibilità, rash malare, ANA 1:320, anti-Ro/SSA+) in trattamento con Prednisone 5 mg/die e idrossiclorochina 400 mg/die, viene ricoverata per decadimento cognitivo, nistagmo, paralisi del VI e VII nervo cranico, atassia, disfagia, disartria, ipostenia dell'emisoma destro. PAO: 130/80 mmHg. Alle indagini di laboratorio si rilevano anemia (Hb 8,4 g/dl), proteinuria (0,4 g/24 h), consumo del complemento (C3=72 mg/dl, C4=11 mg/dl), ipercreatinemia (2,17 mg/dl), negatività di anticardiolipina, anti-Beta2GPI, anti-dsDNA e LAC. Inoltre test di Schirmer positivo (<5 mm OO) e marcato deficit funzionale delle ghiandole parotidi e sottomandibolari alla scialoscintigrafia.

La RM di encefalo e midollo documenta aree di iperintensità nelle sequenze in T2 e FLAIR a livello di mesencefalo, bulbo, uncus, in sede periventricolare, ai mielomeri C2-C3-C4 con limitato enhancement leptomeningeo in sede ponto-mesencefalica dopo somministrazione di Gadolinio. All'esame del liquor: glucosio 55 mg/dl, proteine 40 mg/dl, <10 cell/mmc, sintesi intratecale di IgA e IgM con bande oligoclonali di tipo 4. Negatività dei test sierologici e biomolecolari su sangue e liquor per la ricerca di HIV, HHV, CMV, JCV, VZV, Borrelia Burgdorferi, TBC, Sifilide e negatività degli anticorpi anti-NMO IgG e anticorpi anti-neuronali (anti-GAD, anti-NMDAR, anti-GABA, anti-VGKC).

Sulla base dei criteri internazionali viene esclusa una sindrome demielinizzante primitiva e, soddi-

sfatti i criteri ACR 1999 e l'algoritmo SIR 2015 per la diagnosi e l'attribuzione del Lupus Neuropsichiatrico, viene posta diagnosi di sindrome demielinizzante secondaria a LES con sindrome di Sjogren secondaria.

La paziente pratica Metilprednisolone 500 mg ev per 3 giorni consecutivi e Ciclofosfamide 500 mg ev. Dopo pochi giorni per la comparsa di mononeurite multipla agli arti inferiori (confermata da ENG) e peggioramento della funzionalità renale viene sospesa la Ciclofosfamide. Pratica 2 infusioni di rituximab 1 g a 15 giorni di distanza, seguite da terapia di mantenimento con Micofenolato 2 g/die e Prednisone 37,5 mg/die per 5 giorni su 7 (con decalage programmato).

Dopo 2 mesi la paziente presenta miglioramento della deambulazione e delle facoltà cognitive e scomparsa del nistagmo. Sono previste visita di follow-up e ripetizione della RM encefalo a breve termine per monitoraggio della risposta al trattamento.

Conclusioni. Le sindromi demielinizzanti in corso di LES hanno una prevalenza pari a circa l'1%. Devono essere sospettate in caso di sintomatologia neuropsichiatrica complessa e la diagnosi differenziale deve includere le sindromi demielinizzanti primitive (es. Sclerosi Multipla, ADEM) o secondarie (es. infettive, leucoencefalopatia multifocale progressiva). Il rituximab può rappresentare una valida scelta terapeutica nel trattamento del Lupus Neuropsichiatrico con lesioni demielinizzanti.

Keywords: *Npsle, sindrome demielinizzante, rituximab.*

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIDEMAST
(SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA,
CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE
SESSUALMENTE TRASMESSE)**

**Manifestazioni cutanee e reumatiche:
associazioni meno comuni**

Moderatori: M. Galeazzi (Siena), F. Rongioletti (Cagliari)

- Sindromi sclerodermoidi
F. Rongioletti (Cagliari)
- Le panniculiti
C.F. Tomasini (Torino)
- La vasculite orticarioide
C. Salvarani (Reggio Emilia)

SINDROMI SCLERODERMoidI

F. RONGIOLETTI

Clinica Dermatologica, AOU di Cagliari, Dipartimento di Scienze della Salute e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

La sclerodermia è una rara malattia autoimmune sistemica con molteplici manifestazioni d'organo, tra cui la sclerosi cutanea. Esiste un gruppo di patologie caratterizzate ugualmente da una sclerosi cutanea simil-sclerodermica ma che presenta un differente inquadramento diagnostico, prognostico e terapeutico.

Le principali sindrome sclerodermiformi comprendono lo scleromixedema, lo scleredema e la fibrosi sistemica nefrogenica (1, 2). L'autore esplorerà le principali caratteristiche di queste rare sindromi sclerodermiformi sottolineando la diagnosi differenziale con la sclerodermia.

BIBLIOGRAFIA

1. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 66-72.
2. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, et al. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2399-404.

LE PANNICULITI

C.F. TOMASINI

Clinica Dermatologica, IRCC Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

CENNI DI ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

Il tessuto sottocutaneo costituisce la parte più profonda dell'apparato tegumentario, collocato al di sotto del derma reticolare, e si estende alla fascia, separando la cute dall'aponeurosi o dal periostio sottostanti (Figura 1A). La stretta contiguità anatomica tra il derma e il tessuto sottocutaneo e tra quest'ultimo e la fascia può spiegare il fatto che sia il derma che la fascia sono talvolta interessati nelle panniculiti (1).

La cellula principale del tessuto sottocutaneo è l'adipocita, cellula specializzata in grado di sintetizzare e immagazzinare lipidi, di circa 10 micron di diametro, di forma tondeggiante, con citoplasma occupato da un grosso vacuolo lipidico (trigliceridi, acidi grassi) che comprime il nucleo alla periferia. Nei preparati istologici colorati con ematosilina-eosina, gli adipociti appaiono come cellule otticamente vuote a causa dello scioglimento del contenuto lipidico durante le fasi di processazione (fissazione-disidratazione) (Figura 1C).

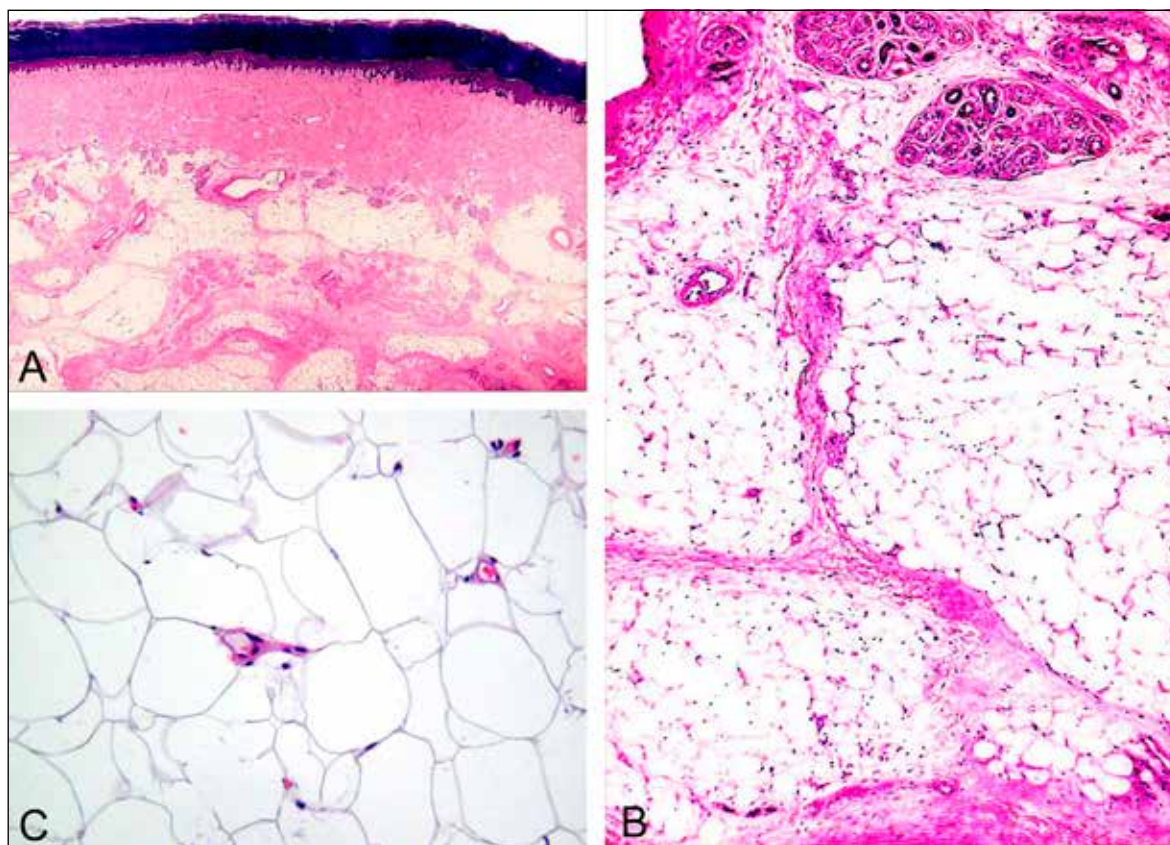


Figura 1

Gli adipociti sono disposti in lobuli, primari e secondari, la cui morfologia è variabile a seconda del sesso e della regione corporea. I lobuli adiposi sono separati da setti di tessuto connettivale contenente cellule (fibroblasti, mastociti, cellule dendritiche), ghiandole sudoripare, vasi e nervi che contribuiscono alla formazione dei corrispondenti plessi dermici (Figura 1B).

Dalla prospettiva clinico-patologica, la conoscenza delle basi anatomiche del sistema vascolare sottocutaneo è utile per meglio comprendere la fisiologia di alcune forme di panniculite.

Le strutture vascolari del tessuto sottocutaneo si estendono dai setti ai lobuli formando una rete di vasi responsabile dell'apporto ematico ai singoli adipociti.

Ogni lobulo secondario è fornito di una piccola arteriola muscolare che a livello dei setti si ramifica per formare le arteriole che forniscono ogni singolo microlobulo che, a loro volta, si ramificano

per formare la rete di capillare che circonda ogni singolo adipocita. La circolazione sanguigna di ogni microlobulo è di tipo terminale: ciò significa che non vi sono connessioni di tipo capillare tra microlobuli adiacenti o tra il derma e il tessuto sottocutaneo.

All'interno di ogni microlobulo, l'arteriola occupa una posizione centrale mentre la venula è posta alla periferia, mentre le venule post-capillari confluiscono in vene a livello dei setti (Figura 2).

Di conseguenza, un processo infiammatorio che coinvolge il comparto venoso si manifesta prevalentemente con alterazioni a livello dei setti (panniculite settale), mentre se è il comparto arterioso ad essere interessato le relative alterazioni patologiche saranno prevalentemente a carico dei lobuli (panniculite lobulare).

Inoltre, una vasculite che colpisce i vasi arteriosi del setto si associa solitamente a scarso coinvolgimento lobulare (periarterite nodosa)

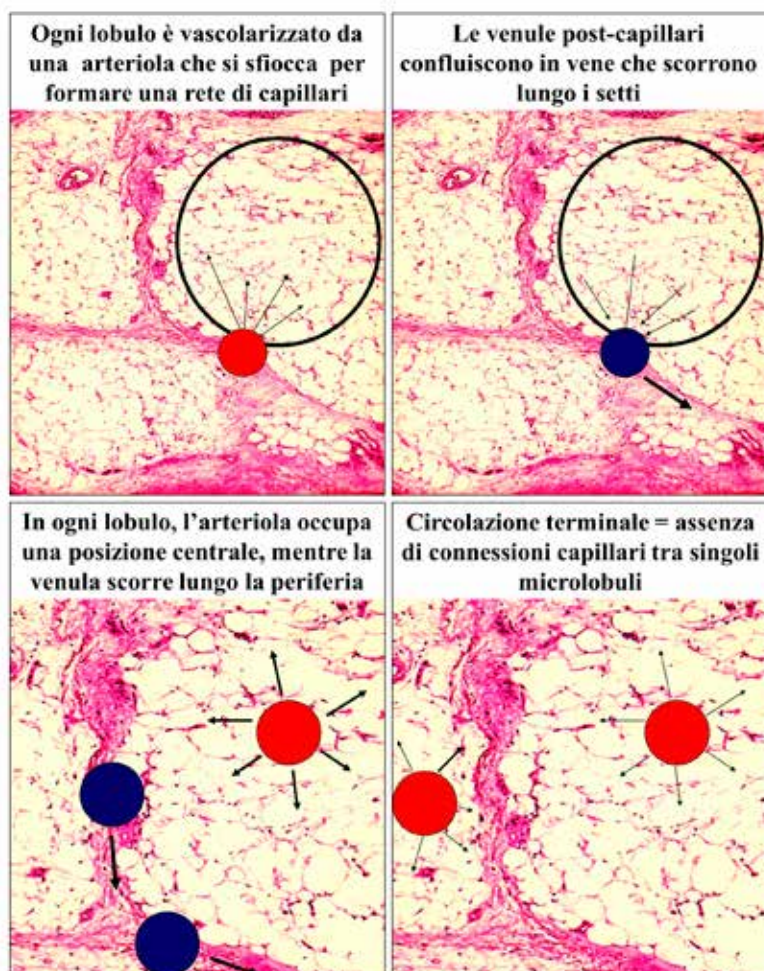


Figura 2

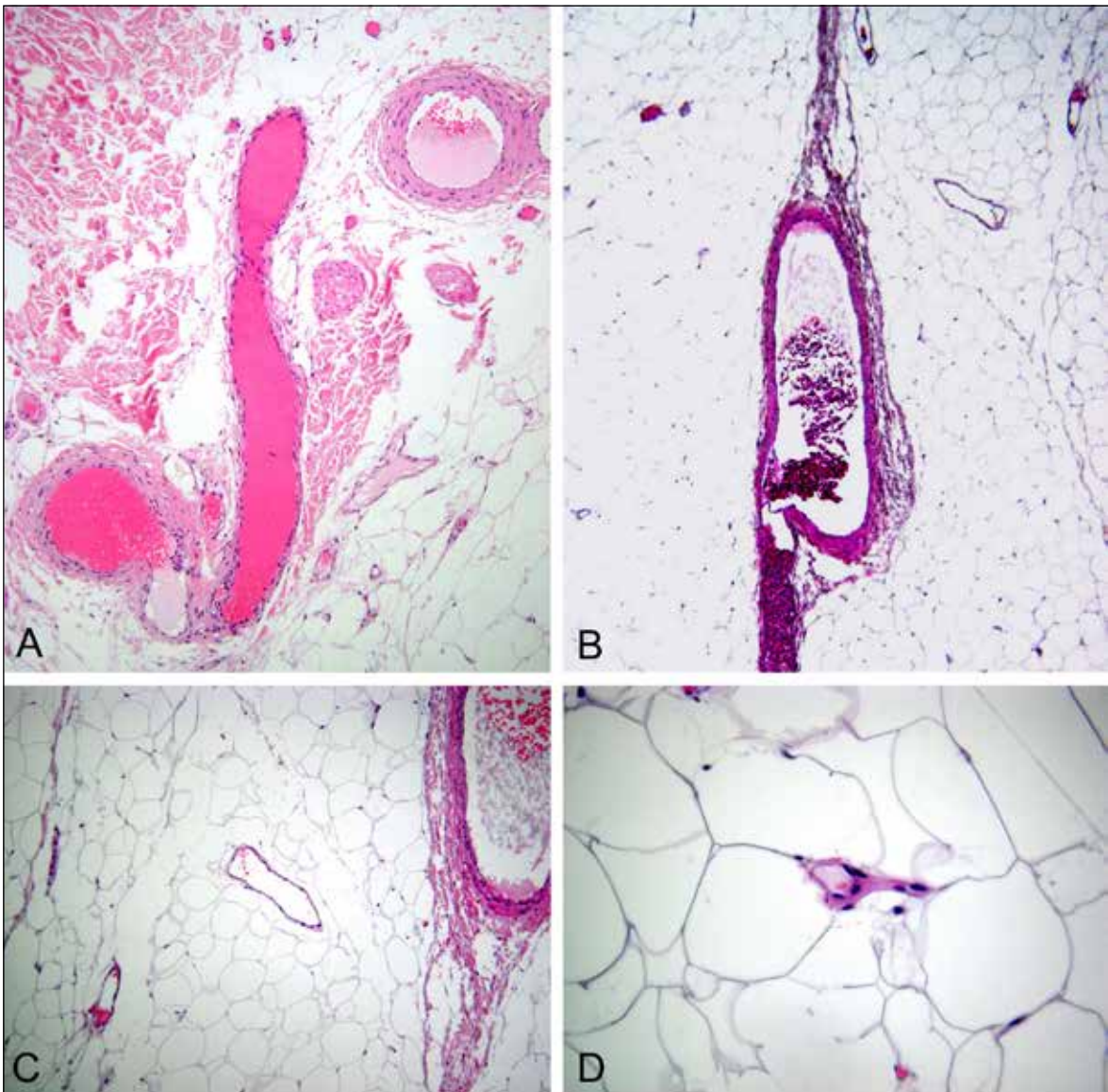


Figura 3

(Figura 3), mentre un processo vasculitico che interessa i vasi arteriosi e/o venosi di piccolo calibro tende a produrre necrosi ischemica di tipo infartuale degli adipociti con reazione infiammatoria principalmente centrata sul lobulo (eritema indurato di Bazin) (Figura 4) poiché la circolazione di ogni singolo micro lobulo è di tipo terminale (2).

Dal punto di vista fisiopatologico, il tessuto sottocutaneo può essere affetto da processi patologici di varia natura (traumi, agenti fisici, infezioni, vasculiti, disordini autoimmuni, deficit enzimatici, liberazione di enzimi proteolitici, infiammazioni

adiacenti), che per le caratteristiche del processo possono coinvolgere i setti o i lobuli o entrambi i comparti in grado diverso.

Sul piano clinico-patologico, sono in genere più importanti i processi patologici che colpiscono primariamente i lobuli adiposi provocando sofferenza a carico degli adipociti che possono andare facilmente in necrosi, con evoluzione colliquativa, ulcerativa e lipoatrofica. Diversamente, i processi patologici che interessano prevalentemente i setti sono caratterizzati sul piano clinico da quadri clinici più modesti e tendono a guarire senza esiti cicatriziali.

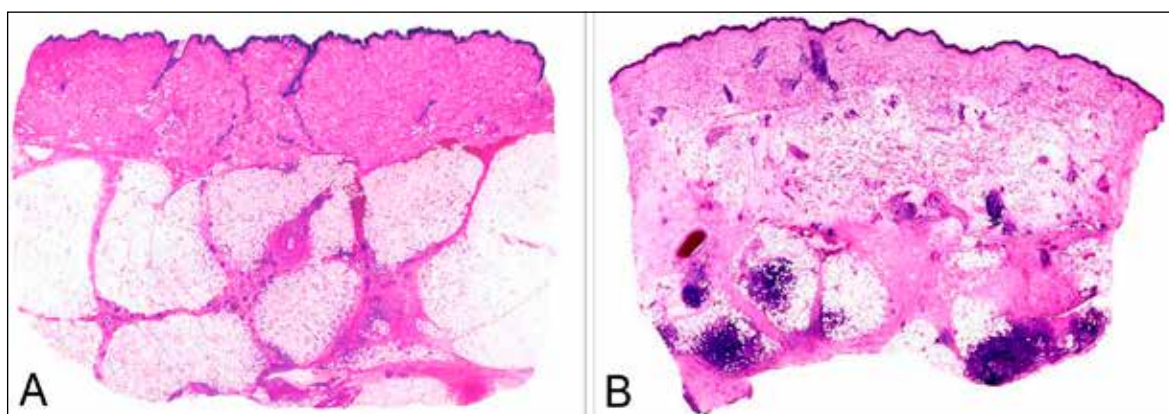


Figura 4

INQUADRAMENTO

Le panniculiti costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie che colpiscono primariamente e/o prevalentemente il tessuto adiposo sottocutaneo, il cui corretto inquadramento risulta spesso difficile per diversi fattori.

Dal punto di vista clinico la presentazione di panniculiti a diversa eziologia è spesso simile, con noduli e/o placche eritematose a sede profonda più spesso agli arti inferiori.

Anche dal punto di vista istologico, l'inquadramento di una panniculite può essere difficile, principalmente a causa delle limitate modalità di reazione del tessuto adiposo ai diversi fattori eziologici e patogenetici, rendendo spesso sfumate le differenze tra entità diverse. Infine, la terminologia usata per definire le varie forme di panniculite può risultare ostica, in parte perché medesime entità sono state definite con termini differenti (ad esempio, eritema indurato e vasculite nodulare), in parte perché le recenti acquisizioni in tale ambito hanno portato all'introduzione di nuovi termini e all'abbandono di altri - per esempio, la panniculite di Weber-Christian che attualmente ha perso la sua autonomia nosologica.

Mentre alcune forme di panniculite rappresentano l'estensione di dermatosi abitualmente a localizzazione dermica - per esempio, il granuloma anulare, la morfea, il lupus eritematoso - altre sono l'espressione di processi infiammatori che colpiscono esclusivamente o prevalentemente il tessuto sottocutaneo e che possono costituire la manifestazione di malattie sistemiche (esempio, la panniculite pancreatica, la vasculite nodulare) in cui la causa può essere diversa (per esempio, l'eritema

Tabella 1 - Classificazione clinico-patologica delle panniculiti

Panniculiti prevalentemente settali
<i>P. senza vasculite</i>
- Eritema nodoso
- Morfea profonda
- Panniculite da deficit di alfa 1-antitripsina
<i>P. con vasculite</i>
- Periarterite nodosa
- Vasculite leucocitoclasica dei piccoli vasi
- Tromboflebite superficiale migrante
Panniculiti prevalentemente lobulari o miste
<i>P. con vasculite dei vasi di piccolo e grosso calibro</i>
- Eritema indurato (Bazin) e vasculite nodulare (vasculite dei vasi di piccolo e/o grosso calibro)
<i>P. con necrosi enzimatica degli adipociti</i>
- Panniculite pancreatica
<i>P. con inclusi aghiformi negli adipociti</i>
- Sclerema neonatorum
- Necrosi sottocutanea del neonato
- Panniculite post-steroidica
<i>P. associate a collagenopatie autoimmuni</i>
- Lupus eritematoso panniculitico
- Morfea profonda e sclerodermia sistemica
- Panniculite in corso di dermatomiosite
<i>P. da agenti fisici</i>
- Panniculite traumatica
- Panniculite post-iniettiva
- Panniculite sclerodermiforme da raggi
- Panniculite da freddo
<i>P. da agenti infettivi</i>
<i>P. associata a insufficienza vascolare degli arti inferiori</i>
- Lipodermatosclerosi
- Linfoma T primitivo sottocutaneo simil-panniculite
- Neoplasie maligne primitive o metastatiche

nodoso). Molto spesso, la diagnosi di una panniculite rappresenta solo un primo passo di un iter diagnostico finalizzato a determinare la causa scatenante.

Infine, la comparsa di noduli o placche a sede profonda ad aspetto simil-panniculitico può rappresentare la manifestazione di una patologia neoplastica primitiva (linfoma T sottocutaneo simil-panniculite, altri linfomi a cellule T o B, sarcomi) o secondaria, di natura cioè metastatica.

La classificazione istopatologica delle panniculiti proposta nel 1978 da A.B. Ackerman in forme settali e forme lobulari, a seconda del comparto interessato rappresenta ancora oggi una risorsa importante per il clinico ed il patologo nella diagnosi delle panniculiti (3).

Tuttavia, la rigida separazione istopatologica delle panniculiti in forme settali e forme lobulari, sebbene utile ai fini diagnostici, spesso non è realistica in quanto, nella pratica, la flogosi interessa entrambi i comparti, anche se in grado diverso. In tabella I, a titolo esemplificativo, è presentata una classificazione di tipo “operativo” delle principali forme di panniculite, basata su criteri clinici ed istopatologici.

BIOPSIA ED ESAME ISTOLOGICO

La biopsia è una tappa irrinunciabile che può fornire informazioni utili alla diagnosi di panniculite. Tuttavia, un comune quanto poco illuminato e investigativo modo di agire, è delegare, di fronte a qualsiasi tipo di panniculite, la possibilità diagnostica alla biopsia e all'esame istologico ed attendere il referto anatomopatologico. Se quest'ultimo risulta ovviamente imprescindibile per la completezza e la precisione della diagnosi, risulta d'altro canto limitativo sia per la cultura dermatologica, sia soprattutto per l'anatomopatologo, che necessita sempre di più, per una adeguata interpretazione del quadro microscopico, di dettagliate e precise informazioni cliniche. Nel sospetto clinico di una panniculite, l'esecuzione di una biopsia corretta, potenzialmente in grado di fornire informazioni utili, va ben oltre il semplice prelievo di tessuto e dovrebbe rispettare una serie di prerequisiti (Tabella II) (4-6).

La panniculite è un processo dinamico in cui la composizione e la distribuzione dell'infiltrato infiammatorio - analogamente ad altre patologie infiammatorie della cute - variano nel tempo, mentre in fase tardiva il quadro istopatologico è

quasi sempre aspecifico (Figura 5). È pertanto indispensabile selezionare, quando possibile, lesioni di recente comparsa e/o in fase infiammatoria, evitando lesioni in regressione e in fase atrofica-cicatrizziale. Molto importante è anche la scelta della tecnica di prelievo, che deve necessariamente garantire l'asportazione di una sufficiente quantità

Tabella II - Criteri clinici e di laboratorio utili per la diagnosi di panniculite.

Criteri clinici generali	Reperti specifici
Età, sesso	Bambini e neonati, adulti, anziani Femmina/maschio
Aspetti clinici	Noduli, placche (con ulcerazione/ senza ulcerazione) Ecchimosi Evoluzione cicatrizziale/non cicatrizziale Distribuzione (localizzata, diffusa) Disposizione simmetrica/asimmetrica Consistenza Colorer Decorso (persistente, recidivante, migrante)
Sedi di localizzazione	Tronco Addome e arti, regione prossimale Arti superiori, regione distale Arti inferiori, regione distale Capo, collo Sedi specifiche: regione pretibiale, palmo-plantare, superfici estensorie/ flessorie degli arti, glutei
Sintomatologia locale	Dolore/dolorabilità Bruciore Prurito Assenza di sintomi
Segni e sintomi generali	Febbre Fatica Mialgia/ Artralgia Perdita di peso
Reperti di laboratorio	Alterazioni dell'emocromo Esame microbiologico culturale Screening autoimmunità VES, PCR, ACE Test Quantiferon Enzimi pancreatici (amilasi, lipasi) Rx torace Ecotomografia addome Ecodoppler arterioso/venoso
Quadro istopatologico	Panniculite settale, lobulare, mista Presenza/assenza di vasculite Natura e distribuzione dell'infiltrato Alterazioni specifiche e/o clues

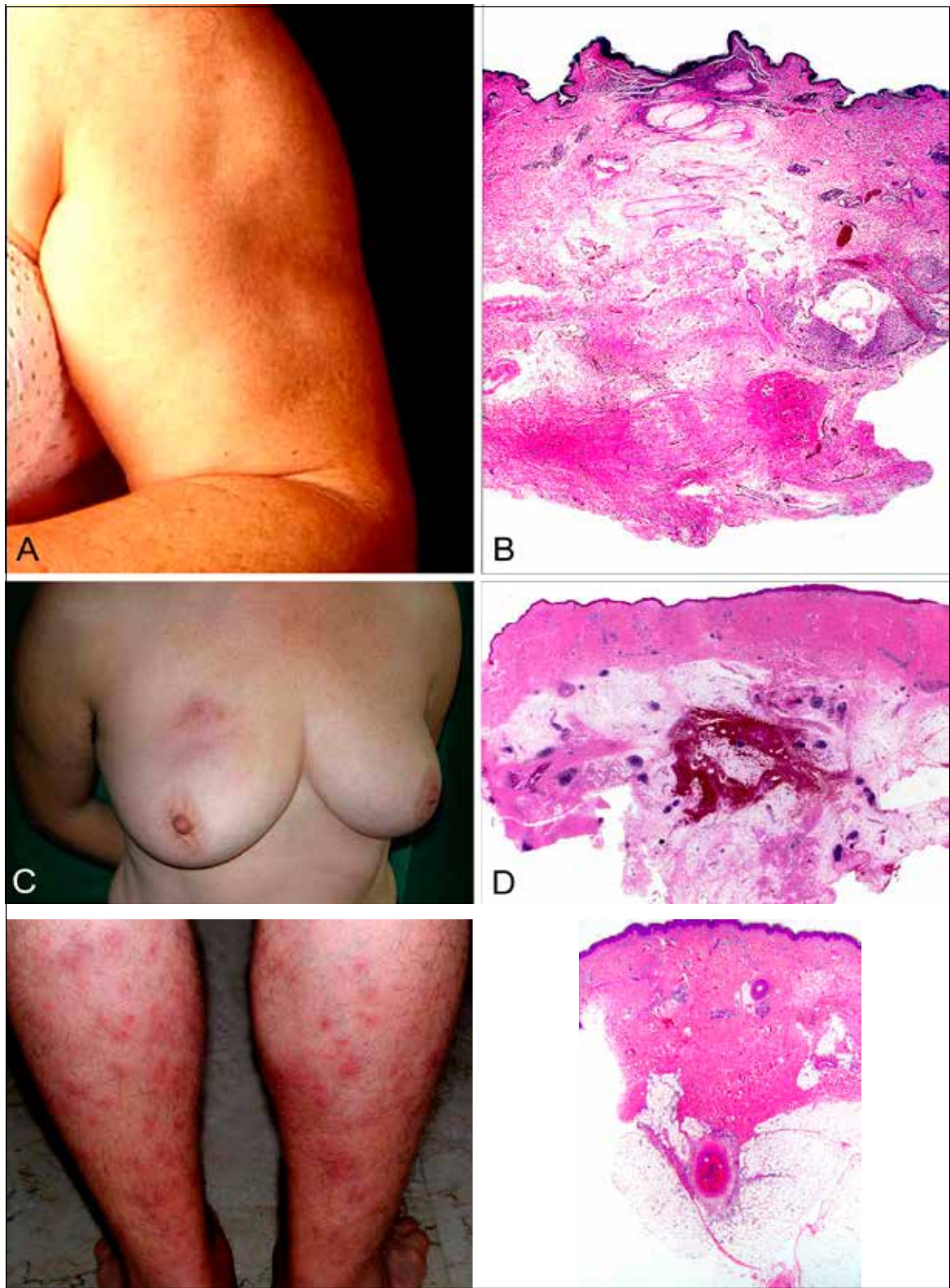


Figura 5

di tessuto patologico. Sarebbe pertanto preferibile utilizzare il bisturi, assicurandosi che il campione prelevato includa un'adeguata porzione di tessuto patologico, evitando l'impiego di punch di piccole dimensioni (3-4 mm). Se si sospetta un'eziologia infettiva, è importante che una parte del prelievo venga immediatamente inviata al laboratorio di microbiologia per l'esame colturale e/o altre indagini.

APPROCCIO ALLO STUDIO ISTOPATOLOGICO

Di fronte ad un sospetto clinico di panniculite, occorre ricordare che l'interpretazione dei reperti istopatologici deve essere sempre coerente con il quadro clinico.

Il tessuto sottocutaneo presenta, infatti, limitati pattern reattivi a diversi fattori patogeni, cosicché un aspetto istopatologico simile può essere associato a diagnosi diverse.

L'algoritmo diagnostico istopatologico di una panniculite prevede alcuni step:

- determinare quale comparto sottocutaneo è prevalentemente colpito (setto, lobulo) (Fig 6);
- determinare se è presente vasculite e, in tal caso, la dimensione ed il tipo dei vasi interessati (arterie, arteriole, vene, venule) (Figura 7);
- determinare la natura e la distribuzione degli ele-

menti che compongono l'infiltrato infiammatorio (neutrofili, eosinofili, linfociti, istiociti, plasmacellule), tenendo conto della relativa variabilità nel tempo di tali parametri e a seconda del tipo e dell'eziologia della panniculite. In caso di infiltrati con prevalenza di linfociti, valutare l'eventuale presenza di atipia citologica (linfoma T sottocutaneo simil-panniculite) (Figura 8);

- determinare se vi è necrosi adiposa e, in tal caso, identificare il tipo (lipofagica, liquefattiva, enzimatica, ischemica, membranosa, basofila). La qualità della necrosi adiposa può orientare verso specifiche entità (esempio, la necrosi enzimatica nella panniculite pancreatica, la necrosi pseudomembranosa nella lipodermatosclerosi e nel lupus panniculite) (Figura 9).

In alcune forme di panniculite, oltre alla valutazione istopatologica di primo livello, possono rendersi necessari studi particolari da effettuarsi sul tessuto patologico, in particolare di biologia molecolare (PCR) per la determinazione di clonalità dell'infiltrato (panniculiti linfocitarie) e la ricerca di DNA di agenti infettivi (micobatteri, batteri, virus).

LA DIAGNOSI

Il corretto approccio ad una panniculite si avvale delle stesse linee metodologiche-diagnostiche che

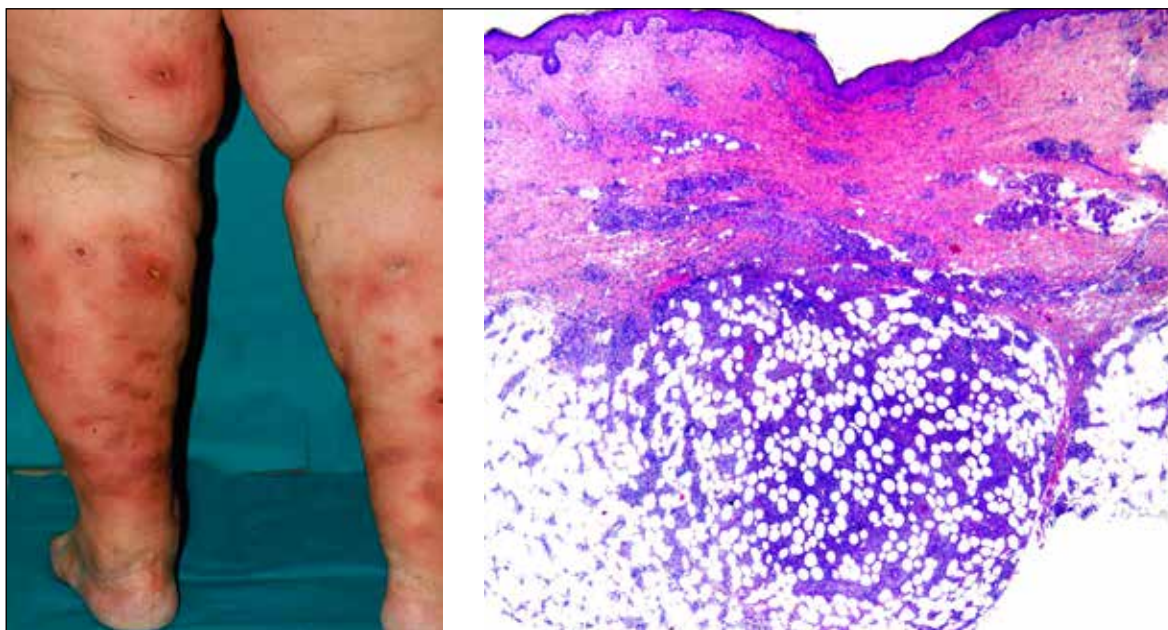


Figura 6

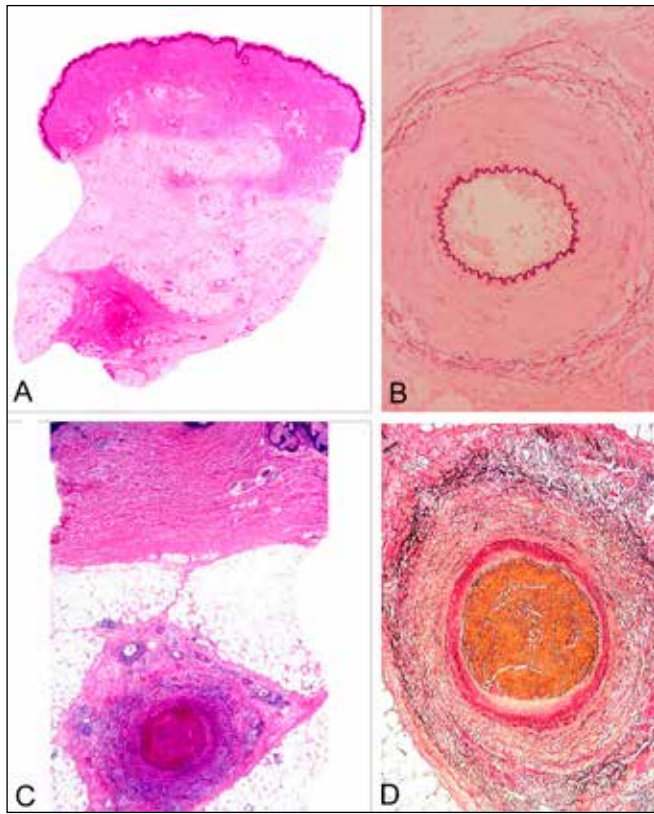


Figura 7

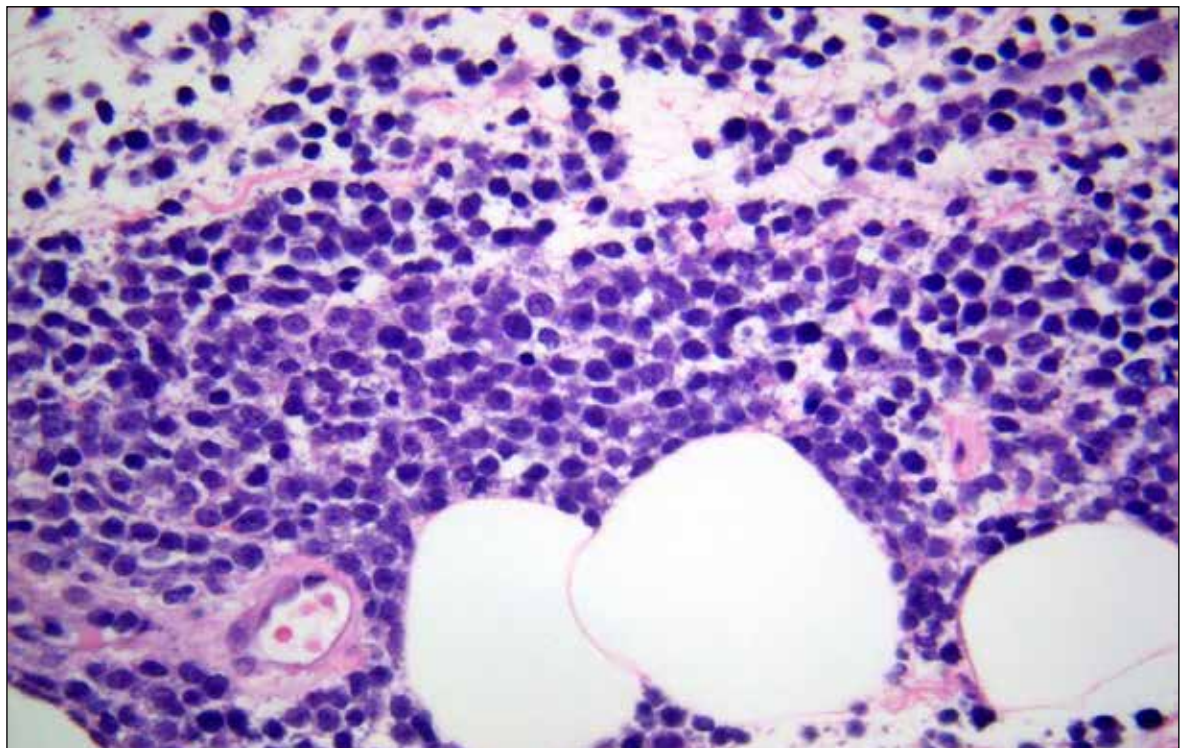


Figura 8

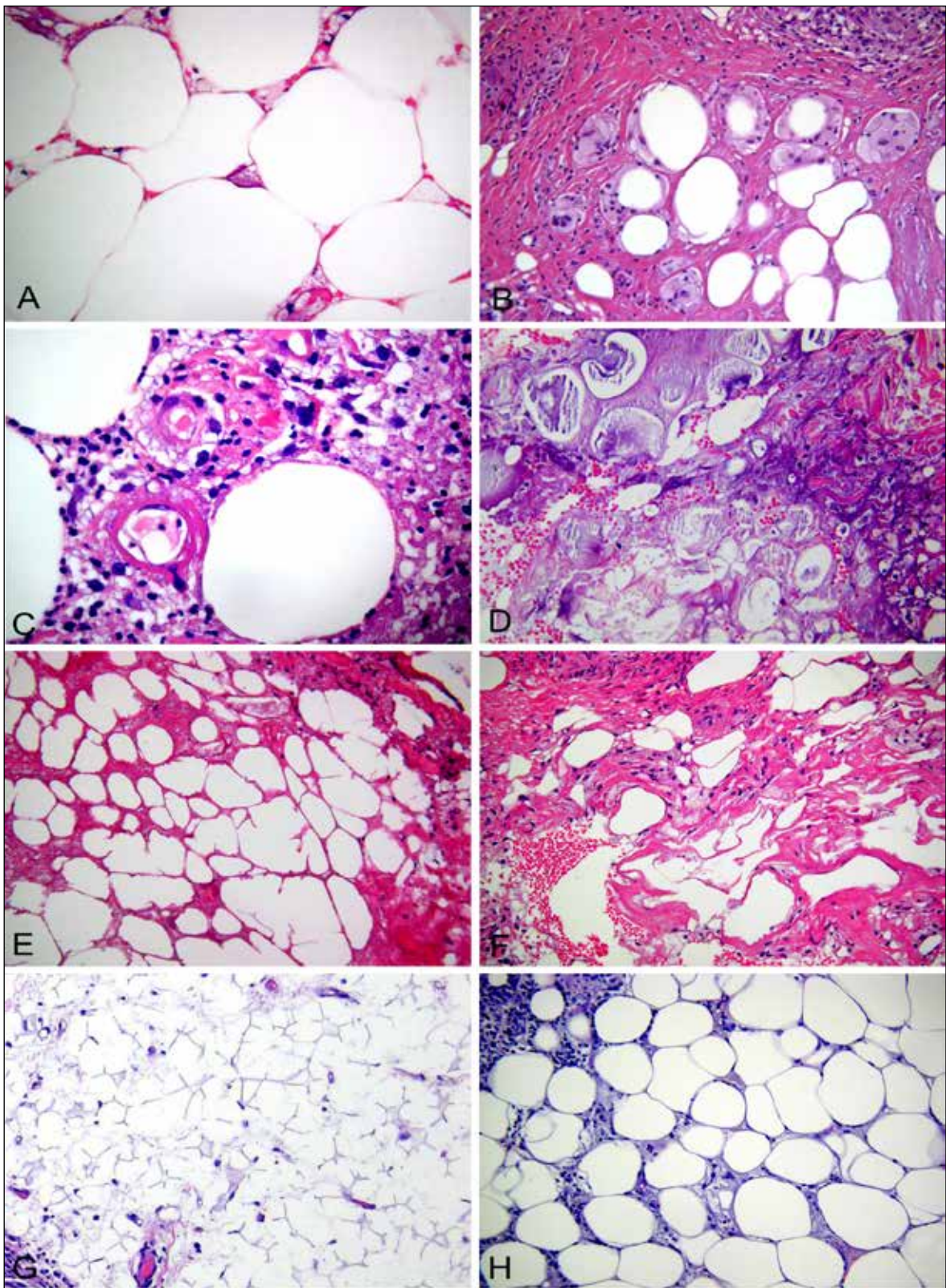


Figura 9

Tabella III - Criteri per l'esecuzione di una biopsia corretta di panniculite.

<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare preferenzialmente il bisturi ed effettuare un'incisione profonda e ampia (escissionale o incisionale).
<ul style="list-style-type: none"> • La biopsia mediante punch va considerata di seconda scelta. In questo caso, è preferibile utilizzare punch di almeno 6 mm di diametro, evitando punch di dimensioni inferiori (rischio di non includere sufficiente tessuto patologico).
<ul style="list-style-type: none"> • Selezionare una lesione in fase infiammatoria, evitando lesioni in fase tardiva, ulcerativa o atrofico-cicatriziale (reperti istopatologici aspecifici)
<ul style="list-style-type: none"> • Manipolare delicatamente il prelievo evitando lo schiacciamento del tessuto con la pinza (rischio di alterazioni morfologiche cellulari).
<ul style="list-style-type: none"> • Porre il prelievo biotico per l'esame istopatologico in apposito contenitore contenente un volume appropriato di fissativo (formalina).
<ul style="list-style-type: none"> • Nel sospetto di un'eziologia infettiva, è consigliabile eseguire un ulteriore prelievo di tessuto patologico che va posto in contenitore con soluzione fisiologica o opportuno medium di trasporto (non formalina!) da inviare tempestivamente al laboratorio di microbiologia per l'esame colturale e/o PCR.
<ul style="list-style-type: none"> • Nel sospetto di un processo linfoproliferativo (linfoma, leucemia), qualora possibile, è indicato un ulteriore prelievo di tessuto patologico a fresco per lo studio immunofenotipico e di clonalità. Il prelievo va posto in soluzione fisiologica o apposito medium di trasporto.
<ul style="list-style-type: none"> • Nel sospetto di una patogenesi autoimmune, è indicato un ulteriore prelievo per lo studio di immunofluorescenza diretta. Il prelievo va posto in soluzione fisiologica o opportuno medium di trasporto e immediatamente inviato al laboratorio.

un dermatologo utilizza di fronte a qualsiasi altra patologia cutanea, sia essa infiammatoria o neoplastica.

Questo metodo si avvale dell'integrazione di criteri generali e di specifici aspetti clinici e di laboratorio essenziali per orientare il dermatologo ad una specifica diagnosi. I criteri di tipo generale-comprendono essenzialmente l'esame obiettivo e anamnesi, la biopsia per l'esame istologico e l'esecuzione di esami di laboratorio mirati. I criteri clinici e di laboratorio di ordine generale dovrebbero essere ulteriormente definiti alla luce di reperti specifici. La possibilità da parte del dermatologo di effettuare un'affidabile diagnosi clinica di panniculite non è pertanto remota, se si utilizzano criteri clinici generali e specifici integrati coerentemente dalla storia clinica e dall'imprescindibile esame istologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Requena L. Normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes and classification of the panniculitides. *Semin Cutan Med Surg.* 2007; 26: 66-70.
2. Segura S, Requena L. Anatomy and histology of normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes, and classification of the panniculitides. *Dermatol Clin.* 2008; 26: 419-24.
3. Ackerman AB. Panniculitis. In: *Histopathologic diagnosis of inflammatory skin diseases.* Philadelphia: Lea Febiger. 1978; 784.
4. Smoller DR, Hiatt KM. How to maximize information from a skin biopsy. *Dermatopathology, The Basics.* Springer Science-Business Media, LLC. 2009; 56: 37-61.
5. Borroni G, Giorgini C, Tomasini C, Brazzelli V. How to make a specific diagnosis of panniculitis on clinical grounds alone: an integrated pathway of general criteria and specific findings. *G It Dermatol Venereol.* 2013; 148: 325-34.
6. Tomasini C, Lentini F, Borroni G. Skin Biopsy in diagnosis of panniculitides. *G It Dermatol Venereol.* 2013; 148: 335-49.

LA VASCULITE ORTICAROIDE

C. SALVARANI

Reggio Emilia

Non pervenuto.

POSTERS

P01 - P15 ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (1)

STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE 3, DOPPIO CIECO, CONTROLLATO VS. FARMACO ATTIVO E PLACEBO, SULL'EFFICACIA E LA SICUREZZA DEL TRATTAMENTO CON IXEKIZUMAB, ADALIMUMAB E PLACEBO IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN FASE ATTIVA E NAÏVE AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI ANTI-REUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA

P01

P.J. Mease¹, D. Van Der Heijde², C.T. Ritchlin³, R.S. Cuchacovich^{4,5}, C.L. Shuler⁴, C.-Y. Lin⁴, H. Vangerow⁴, S. Samanta⁴, C.H. Lee⁴, D.D. Gladman⁶, V. Rogai⁷

¹Department of Rheumatology, Swedish Medical Center, and University of Washington, Seattle - WA; ²Department of Rheumatology, Leiden University Medical Centre, Leiden - NL; ³Allergy, Immunology, & Rheumatology Division, University of Rochester Medical Center, Rochester - NY; ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis - IN; ⁵Department of Medicine, Rheumatology Division, Indiana University School of Medicine, Indianapolis - IN; ⁶Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto - ON; ⁷Eli Lilly Italy SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. Ixekizumab è un anticorpo monoclonale in studio per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA).

Materiali e Metodi. In uno studio di fase 3, 417 pazienti con PsA in fase attiva e naïve al trattamento con farmaci biologici anti-reumatici modificanti la malattia (bDMARD) sono stati randomizzati al trattamento con placebo (N=106); adalimumab 40mg una volta ogni 2 settimane (Q2W; controllo attivo; N=101); o ixekizumab 80mg Q2W (N=103) oppure una volta ogni 4 settimane (Q4W; N=107) dopo una dose iniziale di 160mg alla settimana 0, per 24 settimane. Gli endpoint comprendevano l'indice di risposta dell'American College of Rheumatology 20 (ACR20) alla settimana 24 (endpoint primario), ACR50, ACR70, il miglioramento 75/90/100% del Psoriasis Area and Severity Index (PASI75/PASI90/PASI100),

il Disease Activity Score (conta di 18 articolazioni) basato sulla proteina C reattiva (DAS28-PCR), il Leeds Dactylitis Index (LDI-B), il Leeds Enthesitis Index (LEI), l'Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) a 12 e 24 settimane, e il punteggio Van der Heijde modified Total Sharp (mTSS) a 16 e 24 settimane. Le variabili di efficacia sono state valutate nella popolazione intent-to-treat. Le variabili continue sono state valutate mediante un modello ad effetti misti per misure ripetute. Le variabili categoriche sono state confrontate mediante un modello di regressione logistica con l'imputazione di non-responder per i valori mancanti (risposta inadeguata trattata come non-risposta).

Risultati. 382 pazienti hanno completato le 24 settimane; il 30.2%, il 57.4%, il 62.1% e il 57.9%, rispettivamente dei

Tabella I - Variabili di efficacia e di sicurezza, ed esiti riferiti dal paziente nella popolazione Intent-to-Treat.

Variabile	Placebo		Adalimumab 40 mg Q2W		Ixekizumab 80 mg Q4W		Ixekizumab 80 mg Q2W	
	12 settimane N=106	24 settimane N=106	12 settimane N=101	24 settimane N=101	12 settimane N=107	24 settimane N=107	12 settimane N=103	24 settimane N=103
ACR 20, %	31.1	30.2	51.5**	57.4***	57.0***	57.9***	60.2***	62.1***
ACR 50, %	4.7	15.1	29.7***	38.6**	33.6***	40.2***	39.8***	46.6***
ACR 70, %	0	5.7	17.8	25.7***	15.0	23.4***	16.5	34.0***
PASI 75, % ^a	7.5	10.4	33.8***	54.4***	75.3***	71.2***	69.5***	79.7***
PASI 90, %	1.5	6.0	22.1**	36.8***	52.1***	56.2***	57.6***	67.8***
PASI 100, %	1.5	3.0	14.7*	23.5**	31.5***	42.5***	40.7***	52.5***
<i>Variatione Media LS (ES) rispetto al baseline</i>								
DAS28-PCR	N=106		N=101		N=107		N=103	
	-0.57 (.11)	-0.84 (.13)	-1.57 (.11)***	-1.74 (.12)***	-1.63 (.11)***	-1.96 (.12)***	-1.67 (.11)***	-2.04 (.12)***
LDI-B (Dactilite) ^b	N=39		N=23		N=54		N=41	
	-26.8(7.1)	-25.4 (6.5)	-46.0 (8.8)	-57.1 (7.8)***	-54.7 (6.3)***	-57.1 (5.7)***	-47.5 (7.0)*	-48.3 (6.3)**
LEI (Entesite) ^b	N=57		N=56		N=70		N=59	
	-0.8 (.24)	-0.8 (.26)	-0.8 (.24)	-0.9 (.23)	-0.9 (21)	-1.3 (21)	-1.5(24)	-1.4 (.24)
mTSS ^c	N=106		N=101		N=107		N=103	
	0.36 (.07)	0.49 (.09)	0.12 (.08)*	0.10 (.09)***	0.13 (07)*	0.17 (08)**	0.06 (.07)**	0.08 (.08)***
HAQ-DI	N=106		N=101		N=107		N=103	
	-0.13 (.05)	-0.18 (.05)	-0.35 (.05)***	-0.37 (.05)**	-0.37 (.05)***	-0.44 (.05)***	-0.47 (.05)***	-0.50 (.05)***
TEAE, %	47.2		64.4*		66.4**		65.7**	
SAE, n (%)	2 (19)		5 (5.0)		6 (5.6)		3 (2.9)	
Interruzioni per TEAE, %	1.9		2.0		1.9		3.9	

* $p < 0.05$, ** and *** $p < 0.01$ vs. placebo.

^a: Analisi ristretta ai pazienti con lesioni psoriasiche al basale che interessavano >3% della superficie corporea.

^b: Solo i pazienti con dactilite o entesite presente al basale sono stati inclusi nelle rispettive analisi.

^c: I valori presentati per le 12 settimane sono stati raccolti a 16 settimane.

Abbreviazioni: ACR 20/50/70=indice di riposta dell'American College of Rheumatology per un miglioramento del 20/50/70%; DAS28-PCR=Disease Activity Score (conta di 28 articolazioni diartrodiali) basata sulla proteina C reattiva; ES=errore standard; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI-B=Leeds Dactylitis Index-Basic score; LEI=Leeds Enthesitis Index score; LS=minimi quadrati; n=numero di responders; mTSS=modified Van der Heijde Total Sharp Score; PASI 75/90/100=risposta al miglioramento del 75/90/100% dello Psoriasis Area Severity Index; Q2W=una volta ogni 2 settimane; Q4W=una volta ogni 4 settimane; SAE=eventi avversi seri; TEAE=eventi avversi treatment-emergent.

pazienti trattati con placebo, adalimumab, ixekizumab Q2W e ixekizumab Q4W hanno avuto risposte ACR20. A 12 e 24 settimane (Tabella), una percentuale più elevata di pazienti trattati con ixekizumab 80mg Q2W o Q4W rispetto ai pazienti trattati con placebo ha raggiunto risposte ACR20/50/70 e PASI75/90/100 ($p < .001$; ACR70 alla settimana 12 non valutabile per il confronto) ed entrambi i gruppi ixekizumab sono andati incontro a riduzioni maggiori rispetto al placebo nelle valutazioni della dactilite (LDI-B); la riduzione dell'entesite (LEI) si è verificata solo nel gruppo Q2W (settimana 12). Il miglioramento dell'attività di malattia (DAS28-PCR) e della disabilità funzionale (HAQ-DI) e l'inibizione della progressione radiologica del danno strutturale articolare (mTSS) sono state osservate ad entrambe le dosi di ixekizumab in confron-

to con il placebo ($p < .025$). A 24 settimane, l'incidenza di eventi avversi treatment-emergent (TEAE) è stata più elevata ($p < .025$) con ixekizumab e adalimumab rispetto a placebo. Il tasso di eventi avversi e di interruzioni per TEAE è risultato simile tra gruppi. Non ci sono stati decessi.

Conclusioni. In questi pazienti, ixekizumab ha mostrato miglioramenti significativi, clinicamente rilevanti, dell'attività di malattia e della funzionalità fisica, una riduzione della dactilite, una maggiore pulizia della pelle dalle placche della psoriasi rispetto al placebo, e un'inibizione della progressione strutturale. Ixekizumab è risultato ben tollerato, senza problemi di sicurezza inattesi.

Keywords: IL-17, Artrite psoriasica, farmaci biologici.

LONG-TERM (156-WEEK) EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF APREMILAST, AN ORAL PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM A PHASE III, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL AND OPEN-LABEL EXTENSION (PALACE 1)

P02

A. Kavanaugh¹, D.D. Gladman², J.J. Gomez-Reino³, S. Hall⁴, E. Lespessailles⁵, P.J. Mease⁶, G. Schett⁷, M. McIlraith⁸, K. Shah⁸, L. Teng⁸, P. Sarzi-Puttini⁹, J. Wollenhaupt¹⁰

¹University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla - CA; ²Toronto Western Research Institute, Toronto - ON;

³Hospital Clínico Universitario, Santiago - ES; ⁴Monash University, Melbourne - AU; ⁵University of Orléans, Orléans - FR;

⁶Swedish Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle - WA; ⁷University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen - DE; ⁸Celgene Corporation, Summit - NJ; ⁹L. Sacco University Hospital, Milan; ¹⁰Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg - DE

Objective. Long-term efficacy and safety data provide important information for clinicians when making treatment decisions for chronic diseases like psoriatic arthritis (PsA). Recently, 3-year treatment data from PALACE 1 (NCT01172938) for apremilast (APR) in patients with active PsA despite prior conventional DMARDs or biologics became available.

Materials and Methods. Patients were randomized (1:1:1) to receive placebo, APR 30 mg BID (APR30), or APR 20 mg BID (APR20) stratified by baseline DMARD use (yes/no). The placebo-controlled phase continued to Week 24, with an early escape option at Week 16. At Week 24, all remaining patients receiving placebo were re-randomized to APR30 or APR20. Double-blind treatment with APR continued to Week 52; patients could continue APR for up to 4 additional years. Efficacy assessments in years 2 and 3 were conducted at Weeks 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143, and 156.

Results. A total of 504 patients were randomized (placebo: n=168; APR30: n=168; APR20: n=168). At Week 52, observed data showed that 53.2% of patients receiving APR30 achieved an ACR20 response; the response rate was maintained at Week 104 (65.3%). A total of 92% (260/284) of patients starting the third year of treatment with APR completed the Week 156 visit; overall, this is 52% (260/504) of patients randomized at baseline. At Week 156, patients receiving APR30 demonstrated

sustained improvements, as shown by ACR20 response rates of 65%; swollen joint count mean percent reduction of 81.2%; tender joint count mean percent reduction of 73.2%; HAQ-DI mean change of minus 0.37; and 41.9% of patients reaching DAS-28 (CRP) <2.6. Similarly, the proportion of patients receiving APR30 with the HAQ-DI score exceeding the minimal clinically important difference thresholds of ≥ 0.30 or ≥ 0.35 (51.1% for both), FACIT-F mean improvement (5.5, reaching a mean FACIT-F score of 34.8), mean change in DAS-28 (CRP) (minus 1.90), and PASI-75/PASI-50 responses (35.8%/56.7%) were maintained. No new safety concerns were identified with up to 156 weeks of APR treatment. Most AEs were mild/moderate in severity. Few discontinuations due to AEs (0.7%) occurred over Weeks >104 to ≤ 156 .

Conclusions. Over 156 weeks, among patients remaining in the study, APR demonstrated sustained and clinically meaningful improvements in PsA signs and symptoms, including physical function and associated psoriasis. APR continued to demonstrate an acceptable safety profile and was generally well tolerated.

Acknowledgment: We thank Adewale O. Adebajo for his work as an original author.

Keywords: Apremilast, long-term, efficacy.

STUDIO GO.A.RE.L. EFFICACIA E SICUREZZA DI GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA, SPONDILOARTRITE DELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA. STUDIO OSSERVAZIONALE LONGITUDINALE A 24 MESI.

P03

L. Santo¹, A. Semerar², C. Zuccaro³, M.G. Anelli⁴, R. Bucci⁵, G. Carlino⁶, A. Marsico², O. Casilli⁷, L. Quarta⁷, F. Cacciapaglia⁴, P.C.F. Falappone⁸, A. Gaudio⁹, F. D'Onofrio⁹, F. Iannone⁴

¹Servizio di Reumatologia ASL BT DSS 4 Barletta e DSS 1 Margherita di Savoia, Barletta; ²U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna ASL Taranto, Martina Franca (TA); ³U.O.C. di Geriatria, Ambulatorio di Reumatologia, ASL BR, Brindisi;

⁴Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi Aldo Moro, Bari;

⁵UOSD Reumatologia Ospedaliera, A.O.U. OO.RR. Foggia; ⁶Servizio di Reumatologia ASL LE, DSS Casarano e Gallipoli (LE);

⁷U.O. di Reumatologia P.O. V. Fazzi, Polo Riabilitativo San Cesario di Lecce; ⁸U.O.C. di Medicina Interna, Ambulatorio di Reumatologia Ospedale S. Camillo de Lellis, Mesagne (BR); ⁹Clinica Reumatologica Università degli Studi di Foggia

Obiettivo. L'efficacia di Golimumab (GOL) nel trattamento delle poliartriti è stata valutata in diversi trials clinici, ma sono pochi i dati su pazienti non selezionati, della pratica clinica quotidiana. Abbiamo valutato la persistenza in terapia del GOL e la sicurezza del trattamento a 24 mesi in pazienti della real-life affetti da artrite psoriasica (PsA), spondiloartriti (SpA) e artrite reumatoide (AR), afferenti a 10 centri reumatologici pugliesi.

Metodi. Lo studio osservazionale di coorte, prospettico, mul-

ticentrico, longitudinale, non interventistico, è stato condotto sui pazienti affetti da AR, SpA e PsA che iniziano un trattamento con GOL in Puglia. L'endpoint primario è stato il grado di persistenza del GOL a 2 anni con ricerca di fattori predittivi di interruzione della terapia e valutazione della sicurezza e tollerabilità del farmaco. L'analisi della persistenza in terapia del GOL è stata fatta utilizzando la curva di Kaplan-Meier e il modello di Cox. Gli Hazard Ratio (HR) della sospensione

del GOL, aggiustata per caratteristiche demografiche, cliniche e di malattia, sono stati stimati con il modello di regressione proporzionale di Cox.

Risultati. Dei 416 pazienti (88AR, 147SpA, 181PsA) che hanno iniziato il trattamento con GOL, 171 (41%) erano naïve ai biologici e 245 (59%) responder inadeguati a precedenti biologici. La persistenza globale del GOL in terapia a 2 anni è stata del 70,2%, con un simile rischio di sospensione tra le malattie o linea di trattamento biologico. Il più forte predittore di sospensione del GOL è stato il genere femminile (HR1,95, IC 95%: 1,18-3,23). La monoterapia con GOL è stata anche associata ad aumentato rischio di interruzione del farmaco (HR1,67, 95%CI: 1.0-2.6). Nelle SpA, predittori di sospensione del GOL sono risultati il sesso femminile (HR4,19, IC95%: 1,35-12,7) e l'assenza di manifestazioni extra-articolari (HR4,60, 95%CI: 1,03-20,4). Nel gruppo PsA la durata di malattia era un predittore negativo (HR0,93, IC95%: 0,87-0,99), mentre il GOL in monoterapia un predittore positivo (HR2,21, IC95%: 1,13-4,30) di sospensione del farmaco. Nei pazienti con AR, il mancato raggiungimento di una buona risposta EULAR a 3 mesi è stato l'unico fattore predittivo di sospensione del GOL (HR3,03, IC95%: 1,26-7,30).

Sicurezza. GOL era sicuro e ben tollerato. Dei 124 paz. (29,8%) che interrompevano il trattamento con GOL, 80 (19,2%) per inefficacia, 20n (4,8%), per eventi avversi, e 24 (5,8%) per altre cause. Tra gli eventi avversi causa di sospensione abbiamo 5: gastrointestinali, 2: herpes zoster, 3: polmonari, 3: neoplasie (1 cancro al seno, 1 tumore ovarico, 1 meningioma), 2: ematologici (1 neutropenia, 1 trombocitopenia) 1: neuropatia periferica, 1: vasculopatia cerebrale, 1: ascesso dentale, 1: rash cutaneo e 1: riacutizzazione della psoriasi cutanea.

Conclusioni. Questo studio ha dimostrato che GOL ha un elevato grado di persistenza in terapia e di sicurezza in un contesto di vita reale. I pazienti di sesso maschile con SpA con manifestazioni extra-articolari e pazienti con AR che raggiungono una risposta clinica precoce hanno avuto la più alta probabilità di proseguire la terapia con GOL in 2 anni di follow-up.

Keywords: Golimumab, spondiloartriti sieronegative, artrite reumatoide.

OBSERVATIONAL STUDY ON THE QUALITY OF LIFE OF ITALIAN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS (QUASAR): BASELINE DATA

P04

I. Olivieri¹, R.M. D'Attino², G. Gualberti², R. Merolla², on behalf of QUASAR Study Group

¹Ospedale San Carlo, Potenza; ²AbbVie Srl, Campoverde di Aprilia (LT)

Scopo del lavoro. Valutare l'evoluzione della qualità di vita in pazienti affetti da axSpA nel corso di 12 mesi e l'impatto della malattia sulla vita quotidiana.

La qualità di vita (QoL) è ridotta nei pazienti con axSpA, poiché soffrono di dolore, rigidità e fatica negli anni più produt-

tivi della vita. Al momento, i dati sulla QoL e l'impatto sulle attività quotidiane in pazienti affetti da axSpA sono limitati e assenti in Italia.

Materiali e Metodi. QUASAR è uno studio multicentrico, longitudinale, osservazionale su pazienti adulti affetti da

Tabella

	Totale	Nr-axSpA	SA	P (nr-ax-SpAvs SA)
Età (anni), mediat±DS	47.8±13.1	42.5±13.5	49.0±2.6	<0.001
Maschi, %	62.1%	52.6%	64.3%	0.032
HLA-B27, %	61.5%	48.7%	62.7%	0.237
Proteina C-Re attiva (PCR), mediat±DS	0.8±2.2	0.7±.3	0.8±2.3	0.669
Dolore., %	58.6%	59.8%	58.3%	0.789
PGA- Physician Global Assessment, mediat±DS	2.8±2.7	2.8±2.6	2.7±2.7	0.627
PtGA-Patient Global Assessment, mediat±DS	3.6±2.7	4.1±2.6	3.6±2.7	0.545
BASDAI, mediat±DS	3.2±2.5	3.6±2.5	3.2±2.4	0.861
ASDAS, mediat±DS	13.2±9.0	14.4±9.0	12.9±9.0	0.138
ASQoL, mediat±DS	5.8±5.5	6.2±5.6	5.7±5.4	0.429
EQ-5D VAS, mediat±DS	66.3±21.8	64.0±23.1	66.9±21.4	0.926

axSpA in Italia. Questa analisi ad interim riporta i dati basali. I criteri di inclusione erano: diagnosi di axSpA (non radiografica [nr-axSpA] o spondilite anchilosante [SA]) secondo criteri ASAS; capacità di comprendere e compilare i questionari. Sono stati registrati i seguenti parametri clinici: PCR, HLA-B27, dolore, rigidità, attività di malattia (BASDAI e ASDAS), "patient" e "physician" Global Assessment (PtGA/PtGA), comorbidità e trattamento. I soggetti hanno completato i seguenti questionari durante le visite di routine: ASQoL, WPAI, MARS, EQ-5D e una VAS sulla soddisfazione per il trattamento. Sono presentate statistiche descrittive (media + deviazione standard [DS] o frequenze) per le caratteristiche cliniche di base, l'attività della malattia e la qualità di vita. I test di Mann-Whitney, t-test e chi-quadro sono stati utilizzati per calcolare le differenze tra i gruppi di pazienti.

Risultati. Sono stati arruolati 512 pazienti (età media 47,8±13,1 aa; maschi 62,1%). Il 19% aveva una storia familiare di SpA e il 21% di psoriasi. 97 pazienti (18,9%) hanno avuto una diagnosi di nr-axSpA. 246/400 (61,5%) erano HLA-B27 positivi (48,7% e 62,7% di nr-axSpA e SA). Il tempo dalla diagnosi rispetto all'insorgenza dei sintomi era di 5,4±2,9 aa sul totale dei pazienti, di cui 3,8±3,1aa per nr-axSpA e 5,8±2,8 aa per SA. Il 59,8% dei nr-axSpA e il 58,3% degli SA presentava dolore alla prima visita. La lombalgia era la sede più frequente (73,3%) seguita da dolore cervicale (35%) e dolore dorsale (23,3%). Il 52,6% dei nr-axSpA e il 56,1% degli SA presentava rigidità mattutina. La tabella seguente mostra le caratteristiche demografiche basali dei pazienti studiati.

Le Manifestazioni Extrarticolari erano: psoriasi 17,6%, uveite 15,8%, colite ulcerosa 4,1% e malattia di Crohn 6,5% presenti

rispettivamente nel 24,7% e 15,9% (psoriasi), 15,5% e 15,9% (uveite), 5,2% e 3,9% (UC), 4,1% e 7,0% (Crohn) di pazienti nr-axSpA e SA.

Conclusioni. QUASAR è il primo studio italiano prospettico con un campione ampio che evidenzia un simile burden of disease sia in pazienti con nr-axSpA che SA, documentata da dolore, PCR, PGA/PtGA, BASDAI, ASDAS, ASQoL, e EQ-5D VAS. I nostri dati supportano l'importanza della diagnosi precoce e del trattamento dell'axSpA.

Disclosures: IO: consulenze da AbbVie/BMS/Celgene/Janssen/MSD/Novartis/Pfizer/Roche/UCB.

RMDA, RM, GG: dipendenti AbbVie.

AbbVie ha sponsorizzato e partecipato a disegno/raccolta-interpretazione dati/analisi/scrittura pubblicazione.

Keywords: Nr-axial SpA e SA, studio epidemiologico italiano, real life.

CORRELAZIONE TRA BIOMARCATORI, INDICI DI ATTIVITÀ E IMAGING NELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE DI RECENTE INSORGENZA: DATI PROVENIENTI DA UN SINGOLO CENTRO (SPACE STUDY)

P05

M. Lorenzin¹, A. Ortolan¹, P. Frallonardo¹, S. Vio², F. Oliviero¹, M. Zaninotto³, C. Cosma³, C. Lacognata², L. Punzi¹, R. Ramonda¹
¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova; ²Unità di Radiologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova; ³Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova

Recente è l'interesse sul ruolo di biomarcatori nella diagnosi della spondiloartrite assiale (axSpA) di recente insorgenza. Comuni biomarcatori, come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (PCR), sono spesso insufficienti per un'adeguata valutazione dell'attività di malattia.

Scopo del lavoro. Valutare alcuni biomarcatori e la correlazione con indici di attività di malattia e con l'imaging in pazienti (pts) con axSpA di recente insorgenza.

Materiali e Metodi. 60 pts con dolore lombare cronico (>3 mesi, <2 anni, esordio <45 anni), afferenti all'Ambulatorio Spondiloartriti-UOC Reumatologia, sono stati inclusi nello studio multicentrico Spondylo Arthritis-Caught-Early (SPACE) e valutati al basale con: biomarcatori, questionari di attività di malattia, RMN e radiografie delle articolazioni sacroiliache (SI) e del rachide. Un reumatologo esperto formulava diagnosi di axSpA secondo i criteri ASAS. L'attività di malattia e la funzione fisica venivano valutati con: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI); Maastricht Ankylosing enthesitis Spondylitis Score (MASES); Bath An-

kylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI); Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI); Ankylosing Spondylitis disease activity score (ASDAS); Visual Analogue Scale (VAS pain); VAS night pain; VAS disease activity; Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BASG1); BASG2; Health Assessment Questionnaire (HAQ); VES; PCR ultrasensibile (hs-PCR); matrix metalloproteinase (MMP3); interleuchine (ILs) IL-22, IL-17, IL-23. Le immagini in RMN delle SI e del rachide sono state valutate indipendentemente da 2 radiologi usando il metodo Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC); le immagini radiografiche delle SI e del rachide sono state valutate con mSASSS ed i criteri di New York. Dopo la lettura delle immagini radiologiche, i 60 pts sono stati classificati nelle seguenti 3 coorti: pts con sacroileite radiografica (r-axSpA), pts senza segni di sacroileite radiografica ma con segni di sacroileite attiva alla RMN (nr-axSpA RMN SI+), pts senza segni di sacroileite alla radiografia e alla RMN (nr-axSpA RMN SI-). Per l'analisi statistica sono stati impiegati Spearman test e Kruskal Wallis test.

Tabella I - Indici sierologici, di attività di malattia e di imaging al basale nei 60 pazienti con axSpA ad esordio precoce e nelle seguenti 3 coorti (r-axSpA, nr-axSpA RMN SI+, nr-axSpA RMN SI-)

Indici sierologici, di attività di malattia e di imaging	Coorte 1 r-axSpA, n=23	Coorte 2 nr-axSpA RMN SI*, n=17	Coorte 3 nr-axSpA RMN SI-, n=20	P§	Totale = 60
VES (mm/h), media (DS)	1737 (14.45)	18.41 (12.75)	18.95 (2133)	ns	18.27 (16.61)
hsPCR (mg/L), media (DS)	2.54 (2.79)	1.56 (1.71)	2.76 (3.76)	ns	2.11 (2.50)
MMP-3 (ng/L), media (DS)	3.04 (2.69)	3.51 (3.12)	2.47 (2.68)	ns	3.01 (2.80)
IL-22 (pg/mL), media (DS)	6.44 (3.52)	5.91 (2.45)	9.83 (8.54)	ns	12.58 (11.69)
IL-17 (pg/mL), media (DS)	3 (3.12)	3 (3.11)	3 (3.97)	ns	3 (4.11)
IL-23 (pg/mL), media (DS)	29.3 (31.2)	21.87 (5.21)	20.69 (21.56)	ns	71.53 (60.56)
HLA B27, n (%)	11 (47.8)	9 (52.9%)	3 (15%)	ns	23 (38.3)
BASMI, media (DS)	0.74 (1.01)	1.06 (1.35)	0.75 (0.97)	ns	1.83 (1.09)
MASES, media (DS)	2.87 (2.39)	4.35 (2.69)	3.6 (2.37)	ns	3.51 (2.51)
BASFL, media (DS)	1622 (23.9)	24.74 (23.19)	15 (15.73)	ns	18.23 (21.37)
HAQ, media (DS)	0.32 (0.52)	0.48 (0.61)	0.38 (0.35)	ns	0.38 (0.49)
BASG1, media (DS)	3.26 (2.93)	4.24 (2.73)	3.85 (3.36)	ns	3.73 (3.01)
BASG2, media (DS)	4.78 (2.78)	5.47 (2.79)	5.05 (2.98)	ns	5.07 (2.82)
VAS pain, media (DS)	3.70 (3.01)	4.06 (3.07)	4.55 (3.27)	ns	4.08 (3.08)
VAS disease activity, media (DS)	3.39 (2.86)	4.36 (3.30)	4.5 (3.55)	ns	4.03 (3.21)
VAS pain night, media (DS)	3.61 (3.63)	3.71 (3.57)	3.8 (3.44)	ns	3.07 (3.49)
BASDAI, media (DS)	38.02 (25.58)	53 (25.61)	46.38 (23.75)	ns	45.05 (25.33)
ASDAS, media (DS)	2.45 (0.79)	2.7 (0.86)	2.50 (0.87)	ns	2.53 (0.81)
Sacroileite RX**, n (%)	23 (100%)	0 (0)	0 (0)	<0.001	25 (41.7)
Sacroileite RMN*, n (%)	17 (73.9%)	17 (100%)	0 (0)	<0.001	32 (53.3)
mSASSS, media (DS)	3.26 (3.21)	3.53 (4.86)	3 (3.73)	ns	3.25 (3.84)
score SI*, media (DS)	1.30 (0.63)	0 (0)	0 (0)	ns	0.5 (0.75)
SPARGO rachide, media (DS)	7.26 (12.33)	5.18 (15.52)	2.05 (3.49)	ns	4.93 (11.44)
SPARGO SI, media (DS)	15.35 (16.57)	12.53 (9.15)	0 (0)	<0.001	9.43 (13.10)

VES, velocità di eritrosedimentazione; hsPCR, proteina C-reattiva ultrasensibile; MMP-3 matrix metallo proteinase 3; IL,

Interleocrhine: HLA-B27, Human Leukocyte Antigen. BASMI, Bath Ankylosing Score Metrology Index; MASES,

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score: BASFI Bath Ankylosing Spandylitis Functional Index. HAQ: Health Assessment Questionnaire, BASG1 Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score 1, BASG2, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score 2; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. VAS, Visual Analogue Scale; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, SPAROC. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spiare Score, SI, articolazioni sacroiliache. DS, deviazione standard.

* Sacroileite in RMN secondo i criteri ASAS/EULAR

** Sacroileite in RX secondo New York criteria (1984)

§ Anova (Kruskal Wallis) at baseline: $p < 0.05$

Risultati. È risultata una differenza significativa nelle 3 coorti riguardo a prevalenza di sacroileite radiografica, sacroileite attiva alla RMN e SPARCC SI score (Tab. I). Non vi erano differenze nei livelli di ILs, MMP-3 e hsPCR. Le ILs sono rimaste al di sotto dei livelli di determinazione in tutte le coorti. La correlazione tra IL-17 e IL-23 con gli altri indici non era significativa. È stata riscontrata invece una correlazione tra IL-22 ed alcuni indici (BASFI, BASG1, HAQ, VAS pain) e tra MMP-3 e mSASSS e hsPCR.

Conclusioni. ILs, MMP-3 e hsPCR non erano aumentati in nessuna coorte né correlavano con l'impegno radiologico delle SI. È stata osservata correlazione tra IL-22 ed alcuni indici di attività di malattia e tra mSASSS e MMP-3. La fase precoce di malattia o la bassa numerosità campionaria possono essere i limiti dello studio. Ulteriori studi saranno necessari per analizzare la validità e la riproducibilità di questi biomarcatori nelle axSpA.

Keywords: Biomarcatori, spondiloartrite assiale, fase early.

MIGLIORAMENTI A LUNGO TERMINE CON CERTOLIZUMAB PEGOL NELLE MANIFESTAZIONI ARTICOLARI ED EXTRA-ARTICOLARI DELL'ARTRITE PSORIASICA IN PAZIENTI CON E SENZA PREGRESSA ESPOSIZIONE AD ANTI-TNF

P06

L. Bazzichi¹, D. Gladman², A. Gottlieb³, B. Hoepken⁴, L. Peterson⁵, O. FitzGerlad⁶

¹University Hospital of Pisa; ²Toronto Western Research Institute, Toronto - ON; ³Department of Dermatology, Tufts Medical Center, Boston - MA; ⁴UCB Pharma, Monheim - DE; ⁵UCB Pharma, Raleigh - NC; ⁶Department of Rheumatology, St. Vincents University Hospital and Conway Institute for Biomolecular Research, Dublin - IE

Background. Comunicazioni relative allo studio RAPID-PsA (NCT01087788) hanno mostrato l'efficacia di CZP in pz affetti da PsA nell'arco di 96 settimane (St), e hanno dimostrato che i miglioramenti nelle risposte ACR e nelle manifestazioni cutanee sono simili indipendentemente da una pregressa esposizione ad anti-TNF.

Metodi. RAPID-PsA è stato uno studio condotto in doppio cieco e controllato verso placebo fino alla St 24, con dosi in cieco fino alla St 48 e in aperto fino alla St 216.

I pz presentavano PsA attiva, non avevano risposto a 1 DMARD e max 40% pz poteva avere ricevuto 1 pregressa terapia anti-TNF.

409 pz sono stati randomizzati al BL a placebo o a CZP (200 mg Q2W/400 mg Q4W, dopo dose di carico di 400 mg alle St 0, 2, 4).

L'endpoint primario era la risposta ACR20 alla St 12. L'attività della malattia articolare è stata valutata in base alla conta delle articolazioni dolenti, alla conta delle articolazioni tumefatte e al DAS28-PCR.

Le EAM sono state valutate in pz con interessamento al BL e includevano psoriasi ungueale, (mNAPSI al BL >0; per alcuni pz l'unghia è stata diversa nell'ambito di una o più visite fino alla St 96), entesite (LEI al BL maggiore 0) e dattilite (al BL = coinvolgimento di almeno 1 dito, con una circonferenza 10% rispetto al dito controlaterale).

I dati osservati sono riportati per tutti i pz in origine randomizzati a CZP con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF.

Risultati. Sono stati randomizzati 409 pz, di cui 273 hanno ricevuto CZP a partire dalla St 0, dei quali 54 (19,8%) erano stati soggetti a pregressa esposizione ad anti-TNF.

Dei 273 pz randomizzati a CZP, 197 (72,2%) presentavano psoriasi ungueale al BL, 172 (63,0%) entesite al BL e 73 (26,7%) dattilite al BL. I punteggi al BL per le articolazioni e le EAM sono risultate simili in pz con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF (Tabella).

Entro la St 4, il trattamento con CZP è stato associato a rapidi miglioramenti in tutte le misure di attività della malattia articolare, fra cui TJC, SJC e DAS28-PCR.

I miglioramenti erano mantenuti fino alla St 96 e sono risultati molto simili in pz con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF (Tabella).

Analogamente, i miglioramenti nella psoriasi ungueale, nell'entesite e nella dattilite sono stati osservati fino alla St 96 del trattamento con CZP in pz affetti da PsA indipendentemente da una pregressa esposizione ad anti-TNF (Tabella).

Tali analisi sono state tuttavia limitate dal numero ridotto di pz con pregressa esposizione ad anti-TNF.

Conclusione. Sono stati osservati miglioramenti in molteplici misure di esito articolare e in tutte le EAM valutate, comprese psoriasi ungueale, entesite e dattilite in pz con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF.

Keywords: Certolizumab pegol, extra articular manifestations, anti-TNF experienced.

Tabella - Efficacia di CZP nell'arco di 96 settimane per il trattamento di manifestazioni articolari ed extra-articolari dell'AP in pazienti con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF (dati osservati).

	Pazienti con pregressa esposizione ad anti-TNF (n=54)				Pazienti senza pregressa esposizione ad anti-TNF (n=219)			
	Sett. 0	Sett. 4	Sett. 24	Sett. 96	Sett. 0	Sett. 4	Sett. 24	Sett. 96
<i>Dati indicati come punteggio medio (numero di pazienti)</i>								
Conta delle articolazioni dolenti (TJC) [a]	21,4 (54)	15,1 (52)	11,4 (50)	5,6 (39)	20,3 (219)	13,5 (215)	7,4 (199)	5,1 (178)
Conta delle articolazioni tumefatte (SJC) [b]	12,7 (54)	5,6 (52)	3,4 (50)	1,9 (39)	10,3 (219)	5,3 (215)	2,8 (199)	1,2 (178)
DAS28-PCR	5,2 (54)	3,7 (53)	3,1 (50)	2,6 (39)	5,0 (219)	3,8 (215)	3,0 (199)	2,5 (179)
Psoriasi ungueale (mNAPSI) [c]	2,9 (38)	2,0 (38)	1,2 (37)	0,6 (29)	3,4 (159)	3,0 (158)	1,4 (142)	0,7 (129)
Entesite (LEI) [d]	2,9 (39)	1,6 (38)	1,3 (37)	0,8 (27)	3,0 (133)	1,8 (131)	1,0 (121)	0,7 (104)
Dattilite (LDI) [e]	52,5 (17)	17,7 (17)	7,3 (16)	0,0 (11)	50,9 (56)	17,1 (55)	0,8 (49)	0,0 (46)

[a] Scala TJC: 0-6S; [b] Scala SJC: 0-66; [c] Scala mXAPSI per unghia interessata: 0-13; [d]

Scala LEI: 0-6; [e] LDI misurato come: differenza di percentuale fra la circonferenza del dito interessato e quella del dito controlaterale, moltiplicato per il punteggio di dolorabilità (0 per non dolente, 1 per dolente). Punteggio LDI finale = somma dei risultati relativi a tutte le dita affette da dattilite.

PROFILO DI SICUREZZA A LIVELLO EPATICO DEGLI INIBITORI DEL TNF-ALFA IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE E POTENZIALE INFEZIONE VIRALE OCCULTA DA EPATITE B: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO

P07

C. Giannitti¹, G. Lopalco², A. Vitale¹, D. Rigante³, M.G. Anelli², M. Fabbroni¹, S. Manganeli¹, M. Galeazzi¹, B. Frediani¹, M. Barone⁴, G. Lapadula², F. Iannone², L. Cantarini¹

¹Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Siena; ²Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, U.O.C. di Reumatologia, Policlinico di Bari, Università degli Studi di Bari; ³Istituto di Pediatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma; ⁴Sezione di Gastroenterologia, Dipartimento di emergenza e trapianto organi, A.O.U. Policlinico, Università degli Studi di Bari

Obiettivo dello studio. Valutazione retrospettiva del profilo di sicurezza epatica degli agenti inibitori del Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-alfa) in pazienti affetti da spondiloartrite (SpA) ed infezione da virus dell'epatite B (HBV) risolta.

Materiali e Metodi. Valutazione retrospettiva dei dati clinici di 992 pazienti affetti da SpA, trattati con inibitori del TNF-alfa tra il 2007 ed il 2015. L'infezione da HBV è stata determinata valutando l'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg), gli anticorpi diretti verso HBsAg (Anti-HBs), gli anticorpi anti-core (Anti-HBc), e i livelli dell'HBV-DNA. In tali pazienti, sono stati valutati ogni tre mesi i livelli sierici delle transaminasi (ALT/AST), mentre l'HBsAg e l'HBV-DNA erano rivalutati ogni sei mesi.

Risultati. Sono stati identificati 131 pazienti (70 uomini, 61 donne) con spondiloartrite ed infezione risolta da HBV. Al tempo 0 nessuno dei pazienti risultava positivo al dosaggio dell'HBV-DNA, mentre i valori di AST/ALT risultavano essere nei limiti, senza alcun incremento durante il periodo di osservazione. Nessuno dei pazienti ha ricevuto un trattamento antivirale prima o durante la terapia con gli inibitori del TNF-

alfa. Al termine del periodo di follow-up (75.50±33.37 mesi) non è stata osservata alcuna riattivazione virale nei pazienti positivi per l'antigene Hbc a prescindere dalla positività per gli anticorpi anti-HBs. I livelli di HBV-DNA sono rimasti non dosabili in tutti i pazienti durante l'intero periodo di follow-up; allo stesso modo, l'HBsAg è rimasto negativo e non è stato necessario sospendere la terapia biologica per problematiche di tipo epatologico. La tabella 1 fornisce uno scorcio dettagliato dell'approccio terapeutico ai pazienti arruolati.

Conclusioni. I nostri risultati confermano che la profilassi antivirale preventiva può non essere necessaria di routine in pazienti con pregressa infezione da HBV e SpA trattata con inibitori del TNF-alfa. Diversamente, uno stretto monitoraggio delle transaminasi, dei cambiamenti della sierologia di HBV e dei livelli di HBV-DNA sembra essere appropriato ed avere un congruo rapporto costo-beneficio allo scopo di individuare eventuali riattivazioni virali.

Keywords: Safety, infezione da HBV, pratica clinica.

Tabella 1

DMARDs Precedenti	N° (%)
Metotrexate (MTX)	74 (56)
Ciclosporina (CsA)	8 (6)
Sulfasalazina (SSZ)	11 (8.4)
Leflunomide (LEF)	6 (4.5)
Idrossiclorochina	2 (1.5)
Sali d'Oro	1 (0.75)
Non terapia con DMARDs	40 (30)
<i>Agente inibitore del TNF-α e DMARDs concomitanti (%)</i>	
Etanercept	64 pazienti (49%) (29 in monoterapia, 31 associato a MTX, 3 associato a SSZ, 1 associato a CsA)
Infliximab	32 pazienti (24%) (18 in monoterapia, 10 associato a MTX, 2 associato a LEF, 1 associato a CsA)
Adalimumab	31 Pazienti (24%) (16 in monoterapia, 12 associato a MTX, 2 associato a LEF, 1 associato a CsA)
Golimumab	4 Pazienti (3%) (3 associato a MTX, 1 in monoterapia)
<i>N° di agenti anti-TNF-α usati per ogni paziente (%)</i>	
1 agente	131 pazienti (100)
2 agenti	23 pazienti (17.5)
3 agenti	7 pazienti (39)
<i>Altri trattamenti concomitanti</i>	
Glucocorticoidi (Prednisone 5-12.5 mg/die o equivalente)	51 (39%)

VALUTAZIONE DEI FATTORI PREDITTIVI PER LA PERDITA DI REMISSIONE E "FLARE" DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF

P08

F. Perrotta¹, M. Manara², S. D'Angelo³, O. Addimanda⁴, R. Ramonda⁴, L. Punzi⁴, I. Olivieri³, C. Salvarani⁵, A. Marchesoni², E. Lubrano di Scorpaniello¹

¹Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute - Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso; ²Day Hospital di Reumatologia, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico G. Pini-CTO, Milano; ³Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera; ⁴Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine DIMED, University of Padova; ⁵Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia and Università di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Lo stato di remissione o di bassa attività di malattia è oggi un obiettivo raggiungibile per i pazienti affetti da Spondiloartrite assiale (axSpA) trattati con farmaci biologici anti-TNF. Tuttavia, pochi lavori hanno indagato il tasso di flare di malattia nei pazienti che raggiungono tale stato in trattamento farmacologico.

Lo scopo dello studio è stato quindi quello di valutare, attraverso una analisi retrospettiva, la frequenza ed i fattori predittivi per la perdita di remissione e/o flare di malattia, in pazienti affetti da axSpA in trattamento con farmaci anti-TNF.

Pazienti e Metodi. Lo studio ha coinvolto cinque centri reumatologici italiani nei quali sono stati valutati retrospettivamente pazienti affetti da axSpA (classificata con i criteri ASAS) trattati con Adalimumab, Etanercept e Infliximab con un follow-up minimo di 12 mesi ed in remissione clinica definita dai criteri ASAS partial remission e/o ASDAS inactive disease. Il flare di malattia è stato definito dalla presenza di un punteggio del BASDAI >4.5 o da un punteggio ASDAS >2.5 in almeno una occasione durante il follow-up clinico.

Risultati. Sono stati studiati 174 pazienti affetti da axSpA in remissione. Dopo un follow-up (mediana/ 25°-75° percentile)

di 4 (2-6) anni, 37 (21.2%) pazienti hanno presentato una perdita dello stato di remissione e 28 (16.1%) di questi un flare di malattia. La durata (mediana/25°-75°) della remissione nei pazienti che andavano incontro ad una perdita della stessa è stata di 1 (0.625-2) anno. Tra i fattori considerati, l'uso di anti-infiammatori non steroidei (FANS), livelli sierici più alti di proteina C reattiva (PCR), elevati valori di VES e un ASDAS >0.8, durante il periodo di remissione, sono stati significativamente associati sia alla perdita di remissione sia al flare di malattia. Alla analisi multivariata delle variabili l'uso di FANS [Odd Ratio (95% CI): 4.05 (1.4-11.74)] (p=0.010) e una VES >15 mm/h [Odd Ratio (95% CI): 2.90 (1.23-6.82)] (p=0.015) rimanevano i soli fattori predittivi di riattivazione di malattia. **Conclusioni.** In questo studio la perdita di remissione ed i flare di malattia si sono presentati, rispettivamente, in circa il 21% ed il 16% dei pazienti affetti da axSpA in remissione con trattamento anti-TNF. Probabilmente, una attività di malattia residua rappresenta un fattore predittivo di riattivazione di malattia.

Keywords: Spondiloartrite assiale, anti-TNF, flare.

EVOLUZIONE DELL'ATEROSCLEROSI SUBCLINICA IN 5 ANNI DI TRATTAMENTO CON ANTI-TNFBALPHA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: DATI PRELIMINARI

P09

A. Ortolan¹, G. Boschetti², M. Lorenzin¹, P. Frallonardo¹, G. Cherobin¹, L. Punzi¹, M. Puato², R. Ramonda¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova;

²Clinica Medica III, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. Nell'artrite psoriasica (AP) è stato osservato un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare ed un'aterosclerosi accelerata. L'influenza della terapia con anti-TNFBalpha (una delle più diffuse e importanti nell'AP) nell'evoluzione dell'aterosclerosi subclinica è ancora poco chiaro. L'obiettivo di questo studio era valutare la presenza di aterosclerosi subclinica nei pazienti con AP prima e dopo la terapia con anti-TNFBalpha.

Materiali e Metodi. Ventisette pazienti affetti da AP sono stati studiati prima dell'inizio del trattamento con anti-TNFBalpha (T0), dopo 2 anni (T1) e dopo 5 anni di terapia continuativa (T2). La presenza di aterosclerosi subclinica è stata valutata tramite l'Ecodoppler delle carotidi, attraverso l'analisi dello spessore intima-media (intima-media thickness, IMT) e della dilatazione indotta dal flusso (flow-mediated dilation, FMD). I valori di IMT sono stati espressi come media cumulativa degli

IMT medi in ciascun segmento carotideo (IMT-mean) e come media cumulativa di tutti i più alti valori di IMT in ciascun segmento carotideo (M-MAX); i valori della FMD sono stati espressi come incremento percentuale del diametro dell'arteria brachiale rispetto al basale. La risposta alla terapia con anti-TNFBalpha è stata valutata tramite: conta delle articolazioni tumefatte e dolenti (AT, AD), attività di malattia (disease activity score, DAS28), proteina C reattiva (PCR). Sono stati raccolti dati bioumorali e metrologici dei pazienti. Per il confronto dei parametri nel tempo (T0 vs T1, T1 vs T2) è stato utilizzato il test T di Student per dati appaiati.

Risultati. Da T1 a T0 è stato osservato un deterioramento significativo sia dell'IMT-mean che dell'M-MAX (rispettivamente 0.72±0.15 vs 0.91±0.37 e 0.89±0.18 vs 1.06±0.39, p<0.01). A T2 IMT-mean rimaneva sostanzialmente stabile (0.91±0.37 vs 0.92±0.34, p=ns), mentre M-MAX peggiorava

ulteriormente (1.06 ± 0.39 vs 1.10 ± 0.35 , $p < 0.05$). La FMD non variava invece significativamente nei 5 anni di osservazione (T0 vs T1: 5.40 ± 1.93 vs 5.37 ± 1.66 , $p = \text{ns}$; T1 vs T0: 5.37 ± 1.66 vs 5.40 ± 1.89 , $p = \text{ns}$). Da notare la stabilità, da T0 a T2, della pressione arteriosa sistolica (132.03 ± 19.67 vs 132.32 ± 13.46 , $p = \text{ns}$) e del Body Mass Index (26.33 ± 4.03 vs 25.96 ± 3.41 , $p = \text{ns}$), e la diminuzione della pressione diastolica (79.57 ± 8.73 vs 74.40 ± 6.83 , $p = 0.001$). Parallelamente è stata osservata una buona risposta al trattamento già a T1, con una significativa riduzione di: AD (8.10 ± 5.56 vs 2.09 ± 2.32 , $p < 0.01$), AT (3.85 ± 3.84 vs 0.25 ± 0.72 , $p < 0.01$), DAS 28 (4.16 ± 0.67 vs 2.30 ± 0.82 , $p < 0.01$) e PCR (11.25 ± 9.16 vs 2.91 ± 1.72 , $p < 0.01$). Il beneficio si manteneva sostanzialmente invariato da T1 a T2 in termini di AD (2.09 ± 2.32 vs 1.72 ± 2.05 , $p = \text{ns}$), AT (0.25 ± 0.72 vs 0.50 ± 0.92 , $p = \text{ns}$), DAS 28 (2.30 ± 0.82 vs 2.40 ± 0.9 , $p = \text{ns}$), PCR (2.91 ± 1.72 vs 2.73 ± 2.51 , $p = \text{ns}$).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che nell'AP trattata con anti-TNF α , vi sarebbe comunque un graduale, lento aumento dell'aterosclerosi subclinica evidenziato dall'Ecodoppler delle carotidi. Meccanismi non correlati al TNF potrebbero quindi essere responsabili della progressione dell'aterosclerosi.

Keywords: Artrite psoriasica, aterosclerosi, anti TNF-alpha.

PERSISTENZA IN TERAPIA E RISPOSTA AD ANTI-TNF DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA E INFLAMMATORY BOWEL DISEASE A CONFRONTO CON PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: UNO STUDIO PROSPETTICO CASO-CONTROLLO P10

S. Lopriore, C. Rotondo, C. Scioscia, G. Righetti, O. Magazzino, C. Fiorentini, G. Laselva, A. Chialà, G. Lapadula, F. Iannone
Università degli Studi Aldo Moro di Bari, D.A.I., U.O. Reumatologia Universitaria, Bari

Scopo del lavoro. È frequente l'associazione tra Artrite Psoriasica (APs) e Inflammatory Bowel Disease (IBD). Alcuni studi hanno valutato differenze in termini di severità di psoriasi, parametri di flogosi e comorbidità tra pazienti con APs e IBD e pazienti con APs. Non sono note invece eventuali differenze in termini di tasso di sopravvivenza in terapia e risposta clinica ad anti-TNF. Scopo del nostro studio è stato valutare la sopravvivenza in terapia e la risposta clinica nei due gruppi di pazienti.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati, in uno studio caso-controllo, 54 pazienti affetti da APs, 27 con IBD e 27 senza IBD, confrontabili per età, durata di malattia, farmaco biologico e durata di terapia, in ciascun gruppo 12 trattati con Adalimumab, 1 Certolizumab, 8 Infliximab, 6 Golimumab. Endpoint primario è stato di valutare la persistenza in terapia dei farmaci anti-TNF. Endpoint secondari, la ricerca di eventuali predittori di sospensione della terapia e la valutazione della risposta clinica. L'attività di malattia della IBD è stata valutata mediante indici clinici (Harvey Bradshaw Index e Partial Mayo Score). Lo studio della sopravvivenza è stato eseguito mediante l'analisi di Kaplan-Meier, il confronto tra gruppi mediante log-rank test. La Cox Regression è stata utilizzata per valutare l'hazard ratio di sospensione, il test Chi-square per il confronto tra le percentuali, il Wilcoxon Signed-Rank test per il confronto tra variabili nei diversi tempi di studio.

Risultati. Il tempo di sopravvivenza media è di 153 ± 7 mesi

nel gruppo APs-IBD e di 137 ± 12 mesi nel gruppo APs. Il tasso di sopravvivenza risulta del 96,3% nel gruppo con IBD e dell'88,9% nel gruppo senza IBD e la differenza non è statisticamente significativa. All'ultima osservazione, raggiunge la remissione (DAPSA: Disease Activity index for Psoriatic Arthritis ≤ 4) il 48% dei pazienti APs e il 26% dei pazienti APs-IBD ($p = 0.07$), mentre ottiene la minimal disease activity (MDA) il 63% dei pazienti APs e il 37% dei pazienti APs-IBD ($p = 0.05$). La percentuale di pazienti con HAQ (Health Assessment Questionnaire) ≤ 0.5 è significativamente maggiore nel gruppo APs rispetto al gruppo APs-IBD ($p = 0.02$). La variazione del PASI (Psoriasis Area and Severity Index) non differisce nei due gruppi ($p = 0.24$). Tutti i pazienti APs-IBD presentano buon controllo della sintomatologia intestinale (22: remissione, 3: attività lieve, 2: attività moderata). Nel modello di regressione COX sono stati inclusi sesso, età, BMI, durata di malattia e IBD: nessuna di queste variabili correla con la sospensione della terapia.

Conclusioni. Dall'analisi delle due coorti emerge che, nei pazienti con APs e IBD, l'interessamento intestinale potrebbe avere impatto negativo sulla risposta articolare ad anti-TNF e sul grado di disabilità, ma non sembra influenzare la sopravvivenza in terapia. Tali dati preliminari necessitano conferma su casistiche più ampie.

Keywords: Artrite psoriasica, inflammatory bowel disease, anti-TNF.

TRATTAMENTO CON ANTI-TNF NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE: LO STUDIO OSSERVAZIONALE DI COORTE ITALIANO ASSIAL

P11

R. Ramonda¹, R. Pellerito², A. Marchesoni³, E. Baldissera⁴, R. Russo⁵, G. Marin⁶, I. Olivieri⁷, A. Giorgi⁸, A. Zullo⁹, F. Cantini¹⁰

¹U.O.C. Reumatologia Policlinico, Padova; ²Reumatologia A.S.O. Ordine Mauriziano, Torino; ³Day Hospital Reumatologia Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; ⁴Divisione Medicina Generale Immunologia Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano;

⁵Medicina III S.S. Reumatologia AORN A. Cardarelli, Napoli; ⁶U.O.S. Reumatologia Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze;

⁷U.O. Reumatologia A.O. Ospedale San Carlo, Potenza; ⁸Direzione Medica Inflammation and Immunology - Pfizer, Roma;

⁹Medineos, Modena; ¹⁰Medicina II Servizio di Reumatologia Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

Scopo del lavoro. Gli anti-TNF, hanno tutti lo stesso target ma sono diversi in struttura molecolare e nel meccanismo di azione. In caso di non risposta/evento avverso, lo switch da un 1° ad un 2° anti-TNF è possibile e può essere clinicamente di beneficio. In Spondilite Anchilosante (SA), le linee guida ASAS/EULAR raccomandano nelle forme assiali l'uso dell'anti-TNF al fallimento dei FANS, mentre nelle forme periferiche tra i DMARDs è contemplata la Sulfasalazina. Lo studio ASSIAL ha lo scopo di valutare la persistenza del farmaco anti-TNF di prima linea durante 18 mesi dall'inizio del trattamento e se l'incremento di dosaggio è un'opzione terapeutica.

Materiali e Metodi. ASSIAL è uno studio osservazionale di coorte retrospettivo e prospettico su pazienti con SA con coinvolgimento predominante assiale, arruolati consecutivamente in 19 centri Italiani di Reumatologia da luglio 2013 ad aprile 2015, che hanno iniziato un farmaco anti-TNF da 12 a 24 mesi prima dell'arruolamento, con una persistenza per almeno 12 mesi e per un periodo di osservazione di 18 mesi. Sono state effettuate una statistica descrittiva e le curve di Kaplan-Meier.

Risultati. 144/152 pazienti arruolati sono stati analizzati: 63.2% maschi (età 41.2±12.4) 27.8% sovrappeso e 5% obesi. Nel 46% i pazienti avevano un interessamento articolare periferico; la sacro-ileite radiografica era presente nel 70%. Le principali comorbidità concomitanti erano quella cardiovascolare (14.6%), gastrointestinale (9%), oculare (8.3%) e della pelle (7%). Al baseline il BASDAI era 5.8±1.7; la

VES 25.9±19.6. Gli anti-TNF assunti erano Adalimumab (51.3%), Etanercept (20.1%), Golimumab (14.5%) ed Infliximab (13.8%). Dopo 12 mesi è stata osservata una persistenza del 91.2%, con una riduzione dopo 18 mesi (85.4%), senza una differenza statisticamente significativa tra i farmaci. Le ragioni dell'interruzione sono state la mancanza e la perdita di risposta (5.5% e 2.7%) e gli eventi avversi (3.4%). Dopo 18 mesi nel 14.6% si è osservato uno switch ad un 2° anti-TNF. Tra gli switchers, il genere femminile (71.4%) è risultato associato allo switch (p<0.0010). Il trattamento con anti-TNF in monoterapia è aumentato dal 38.2% al 61.8%, così come la terapia concomitante con Methotrexate dal 4.9% al 6.9%. I pazienti che hanno richiesto un incremento di dosaggio del 1° anti-TNF, o un incremento della terapia concomitante con FANS/steroidi è risultata più elevata per Adalimumab (5.5% e 4.1%) ed Infliximab (3.5% e 0.7%) rispetto ad Etanercept (0.7% e 0.7%) e Golimumab (0.7% e 0.7%). Il 23.6% dei pazienti ha avuto eventi avversi (il 50% era in terapia di combinazione) nessuno dei quali grave.

Conclusioni. I risultati mostrano un'alta persistenza del 1° anti-TNF. Il genere femminile è fortemente associato allo switch. È preferita la monoterapia, così come l'uso concomitante tra i DMARDs di Methotrexate. L'incremento di dosaggio è stato un'opzione terapeutica. ASSIAL è uno studio sponsorizzato da Pfizer.

Keywords: Anti-TNF, osservazionale, persistenza.

L'IMPIEGO DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE NELLA PRATICA CLINICA ITALIANA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA ITALIANA

P12

E.G. Favalli¹, F. Iannone², M. Sebastiani³, P. Sarzi-Puttini⁴, M. Galeazzi⁵, E. Fusaro⁶, L. Punzi⁷, P. Ostuni⁸, F. Salaffi⁹, M. Govoni¹⁰, R. Caporali¹¹, G. Bagnato¹², C. Salvarani¹³, A. Russo¹⁴, E. Bruschi¹⁵, G. Lapadula²

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Unità Operativa di Reumatologia, Università degli Studi di Bari;

³U.O.C. Reumatologia, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale

L. Sacco, Milano; ⁵Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, sezione Reumatologia, Università degli Studi di Siena;

⁶Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino;

⁷Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Padova; ⁸Unità Operativa di Reumatologia (Ospedale Sant'Antonio)

- ULSS 16 Padova; ⁹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ¹⁰U.O.C. di Reumatologia Azienda

Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona-Ferrara, Ferrara; ¹¹IRCCS Policlinico Fondazione S. Matteo, Università di Pavia;

¹²Università di Messina; ¹³Arcispedale S.M. Nuova, Reggio Emilia; ¹⁴Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino; ¹⁵ASST Grande Ospedale

Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Il 2015 ha segnato l'introduzione in Italia del primo farmaco biosimilare con indicazione al trattamento di patologie in campo reumatologico. Ad oltre un anno di distanza, lo scopo di questo studio è quello di analizzare i primi dati di impiego real-life del biosimilare di infliximab (CT-P13) per il trattamento delle spondiloartriti (SpA) in una casistica multicentrica italiana, con particolare riferimento al profilo di sicurezza del prodotto.

Materiali e Metodi. La popolazione in esame è stata estrapolata da un registro a distribuzione nazionale comprendente 15 centri reumatologici italiani di terzo livello.

L'analisi descrittiva ha riguardato la diagnosi (classificata secondo i criteri ASAS per la definizione delle SpA), le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in esame, l'assunzione del biosimilare in pazienti naïve o dopo switch da originator, l'incidenza di eventi avversi in

corso di terapia (condizionanti o meno la sospensione del farmaco).

Risultati. Sono stati inclusi 139 pazienti affetti da artrite psoriasica (n=50, 36%), axial SpA radiografica (n=55, 39.6%), axial SpA non radiografica (n=24, 17.3%) o peripheral SpA (n=10, 7.2%), trattati con infliximab biosimilare per un periodo di follow-up medio (\pm DS) di 6.8 (\pm 3.2) mesi, in associazione con methotrexate nel 32.4% dei casi. La popolazione complessiva comprendeva 55 femmine (39.6%) e 84 maschi (60.4%), età media 49.4 (\pm 12.1) anni, durata media di malattia 9.1 (\pm 7.7) anni. 64 (46%) pazienti hanno ricevuto infliximab biosimilare dopo switch dal prodotto originator, mentre i restanti 75 (54%) sono stati classificati come naïve (41) (29.5%) trattati come prima linea di terapia biologica e 34 (24.5%) come linea biologica successiva alla prima. La sospensione del trattamento è stata registrata in 22 (15.8%) pazienti (12 naïve e 10 switchers) dopo un tempo medio pari a 2.9 (\pm 2.7) mesi, per inefficacia (n=11, 7.9%) o per eventi avversi (n=11, 7.9%). Tra gli effetti collaterali riportati, le reazioni alla somministrazione sono risultate le più frequenti (n=8, di cui 4 pazienti naïve e 4 switchers; 5.4% della popolazione complessiva), insorte rispettivamente nel gruppo naïve e in quello switchers dopo un tempo medio di 7.3 (\pm 9) e 157.5 (\pm 218.2) giorni dall'inizio della terapia. Non sono emerse differenze in termini di profilo di sicurezza in rapporto alla diagnosi sottostante.

Conclusioni. Nel primo anno di impiego in una casistica multicentrica italiana, infliximab biosimilare, utilizzato sia in pazienti naïve che dopo switch da originator, ha mostrato un buon profilo di sicurezza e di efficacia per il trattamento delle SpA, secondo quanto atteso in rapporto ai dati real-life del prodotto originator stesso. In particolare, l'incidenza di reazioni alla somministrazione è risultata molto contenuta e simile nel gruppo naïve ed in quello switchers.

Keywords: Biosimilari, artrite psoriasica, spondilite anchilosante.

EFFICACIA DEL CONCENTRATO PIASTRINICO NEL TRATTAMENTO DELLE TENDINOPATIE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI: STUDIO PRELIMINARE RANDOMIZZATO CONTROLLATO

P13

S. Parisi¹, M. Scarati¹, M. Priora¹, S. D'Antico², A. Laganà¹, M. Bruzzone¹, C.L. Peroni¹, E. Fusaro¹

¹A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - S.C. Reumatologia, Torino;

²A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - Banca del Sangue, Torino

Scopo del lavoro. L'opzione di trattamento nelle tendinopatie croniche è da sempre l'infiltrazione locale di corticosteroidi. Tuttavia, questa metodica comporta un elevato tasso di recidiva già dopo 6 settimane. L'infiltrazione dei fattori di crescita nella forma di Plasma Autologo Arricchito di Piastrine (PRP) è un trattamento alternativo di recente affermazione. Il razionale del trattamento si basa sulla presenza nel PRP di fattori che contrastano la risposta immunitaria pro-infiammatoria e di sostanze che stimolano le cellule relative al sistema muscolo-scheletrico. La patogenesi coinvolge cellule e mediatori del sistema immunitario, in particolare le cellule T helper, come dimostrato da studi genetici ed immunologici. Le manifestazioni muscolo-scheletriche caratteristiche della SpA sono il risultato di infiammazione, che si verifica principalmente a livello delle entesi.

Lo scopo dello studio è stato valutare la risposta al trattamento locale con PRP nei pazienti affetti da SpA ed entesite in confronto ai pazienti trattati con corticosteroide.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato 21 pazienti affetti da SpA in buon compenso ma con entesite (solo unica localizzazione) e con metodo di randomizzazione li abbiamo divisi in due Gruppi:

Gruppo A: 11 pz sottoposti a 2 infiltrazioni ecoguidate di triamcinolone acetone 40 mg a distanza di 2 settimane.

Gruppo B: 10 pz sottoposti a 2 infiltrazioni ecoguidate di PRP a distanza di 2 settimane 9 pazienti erano affetti da tendinite achillea (5 GrA/4 GrB), 8 da epicondilita (4 GrA/4 GrB), e

4 da entesite del legamento rotuleo (2 GrA/2 GrB). L'esame ecografico, incluso il Power Doppler (PWD), è stato eseguito in tutti i pazienti (in base ai criteri Omeract), prima di iniziare il ciclo di terapia, dopo due settimane e dopo 3 mesi di follow-up.

Risultati. I nostri dati hanno dimostrato una buona efficacia del PRP (δ tot VAS DOLORE -7.2 p=0.007 e δ tot PWD 2.1 p=0.006) rispetto al corticosteroide (δ tot VAS DOLORE -5.6 p=0.043 e δ tot PWD 1.8 p=0.013) nel trattamento della tendinopatia, valutati sia clinicamente sia ecograficamente (a 3 mesi di follow-up). Il razionale per l'uso del PRP in reumatologia è basato sulla sua efficacia nella tendinopatia e su studi preliminari. Il PRP è composto da fattori quali il TGF- β , IGF, PDGF; è noto che il TGF- β in appropriate concentrazioni inibisce la risposta immunitaria mediata da cellule Th17, contrastando il priming e convertendo il TCell naïve in Treg soppressori. Il TGF- β ha anche la capacità di inibire altre cellule infiammatorie, quali macrofagi e altri fenotipi linfocitari, mentre i fattori di crescita piastrinici, stimolano i tenociti a produrre collagene che ripara le lesioni tendinee.

Conclusioni. Il PRP potrebbe essere una valida alternativa al trattamento steroideo in queste patologie, considerando il minor rischio di complicanze e un effetto più duraturo, ma ulteriori studi sono necessari per il confronto con un campione più ampio di pazienti.

Keywords: PRP, entesite, ultrasonografia.

EFFICACIA DELLO SWITCH AD ADALIMUMAB DOPO FALLIMENTO DI UNA PRIMA LINEA BIOLOGICA CON ETANERCEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE NELLA CASISTICA RETROSPETTIVA DI 11 CENTRI ITALIANI DI TERZO LIVELLO: LO STUDIO FEARLESS

P14

E.G. Favalli¹, A. Becciolini¹, I. Piazza², A. Carletto², G. Amato³, R. Foti³, R. Priori⁴, F. Conti⁴, S. Parisi⁵, E. Fusaro⁵, L. Quartuccio⁶, F. Furini⁷, A. Semeraro⁸, M. Benucci⁹, P. Perna¹⁰, F. Salaffi¹¹

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona; ³U.O. di Reumatologia A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁴Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ⁵Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁶Clinica di reumatologia, ASUIUD, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Udine; ⁷U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona-Ferrara, Ferrara; ⁸U.O. Reumatologia ASL Taranto - PP.OO. SS. Annunziata Taranto e Valle d'Itria, Taranto; ⁹S.O.S. Reumatologia Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; ¹⁰Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Salerno; ¹¹Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Valutare retrospettivamente, in una casistica multicentrica real-life di pazienti affetti da spondiloartrite, la risposta clinica a 6 e 12 mesi e la persistenza in terapia a 2 anni di soggetti trattati con adalimumab (ADA) al fallimento di una prima linea di terapia biologica con etanercept (ETN).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio pazienti affetti da spondiloartrite assiale (axSpA) ed artropatia psoriasica (AP) afferenti ad 11 centri reumatologici italiani di terzo livello, trattati con ADA dopo fallimento di una prima linea biologica con ETN. L'efficacia di ADA a 6 e 12 mesi è stata valutata nella axSpA in base al BASDAI, mentre nell'AP come risposta secondo i criteri EULAR. La persistenza in trattamento a 2 anni è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier. Subanalisi sono state condotte in rapporto alla causa della precedente sospensione di ETN ed all'assunzione concomitante di methotrexate.

Risultati. L'analisi ha incluso 37 pazienti affetti da axSpA (43.2% femmine, età media [±DS] 45.5 [±12.4] anni, durata media di malattia 9.1 [±6.6] anni, BASDAI medio 5.6 [±1.5]) e 97 affetti da AP (63.9% femmine, età media [±SD] 51.7 [±10.8] anni, durata media di malattia 7.1 [±5.2] anni, DAS28 medio 4.37 [±1.12]). Tra i pazienti affetti da axSpA, 26 (70.3%) avevano sospeso ETN per inefficacia (primaria o secondaria, rispettivamente 14 [37.8%] e 12 [32.4%] casi), mentre 11 (29.7%) per eventi avversi. Nel gruppo AP, 58 (59.8%) pazienti avevano sospeso ETN per inefficacia (primaria o se-

condaria, rispettivamente 34 [35%] e 24 [24.7%] casi), mentre 34 (35%) per eventi avversi. A 6 e 12 mesi rispettivamente, il 64.3% e il 70.8% dei pazienti affetti da axSpA trattati con ADA ha raggiunto un BASDAI <4, mentre il 71% e il 67.3% dei pazienti affetti da AP ha raggiunto una risposta EULAR good+moderate. Nell'AP non sono emerse differenze statisticamente significative dopo stratificazione per causa di sospensione di ETN e per terapia concomitante con methotrexate. Il tasso di persistenza in terapia a 2 anni è risultato pari al 64.2% e 62.5%, rispettivamente nei pazienti affetti da axSpA e AP. In quest'ultimo gruppo la sopravvivenza a due anni dopo stratificazione per causa di sospensione di ETN (inefficacia versus eventi avversi) è risultata rispettivamente 55.6% e 71.9% (HR [95% CI] 1.562 [0.7591-3.214]).

Conclusioni. L'impiego di ADA al fallimento di ETN è risultato efficace a 6 e 12 mesi in pazienti affetti da axSpA e da AP. In entrambi i gruppi oltre il 60% dei pazienti trattati con ADA è risultato ancora in trattamento dopo 2 anni. Questi risultati suggeriscono come la strategia di utilizzo di un anticorpo monoclonale al fallimento di un recettore possa essere una scelta terapeutica efficace nel contesto di una strategia di cycling tra TNFis nel trattamento delle spondiloartriti.

Keywords: Artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, adalimumab.

SWITCH DA INFLIXIMAB A GOLIMUMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE CON SCARSA COMPLIANCE ALLA TERAPIA ENDOVENA

P15

R. Talotta, V. Varisco, M.C. Gerardi, M.C. Ditto, D. Ventura, A. Batticciotto, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini
U.O.C. Reumatologia, ASST FBF Sacco, Milano

Scopo del lavoro. Le linee guida internazionali raccomandano di basare il trattamento delle malattie reumatiche croniche su una scelta condivisa tra medico e paziente. Alcuni pazienti trattati con infliximab (IFX) e in remissione da parecchi anni, possono richiedere di interrompere il trattamento endovena in modo tale da ridurre la perdita di giornate di lavoro e la permanenza nel centro di riferimento.

Alcuni studi che hanno valutato lo switch da IFX ad adalimumab (ADA) in pazienti con remissione clinica persistente hanno riportato risultati controversi.

Golimumab (GOL) sia per la modalità di somministrazione sia per la bassa immunogenicità possiede delle caratteristiche

che lo rendono adatto ai pazienti che mostrano scarsa compliance al trattamento endovena.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di GOL in una coorte di pazienti affetti da spondiloartrite assiale (SpA) che avevano sospeso IFX per scarsa compliance alla terapia endovena.

Materiali e metodi. Il nostro è uno studio retrospettivo monocentrico osservazionale. Diciotto pazienti (4 F, età media 47.8±8.9 anni, durata media di malattia 13.2±7.5 anni e in terapia con IFX da 6.7±3.3 anni) affetti da SpA a prevalente coinvolgimento assiale secondo i criteri ASAS 2010, sono stati trattati con GOL 50 mg s.c./mese dopo aver interrotto

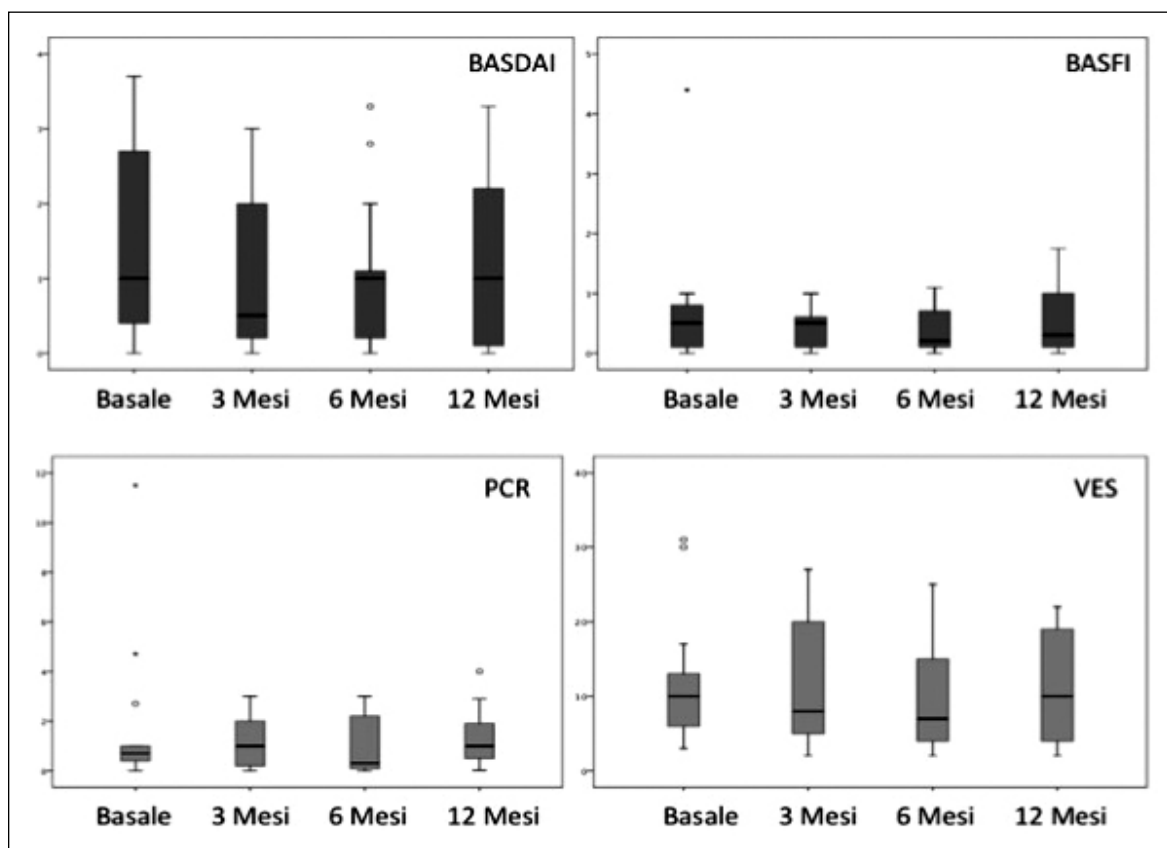


Figura 1 - Valori medi di BASDAI, BASFI, PCR e VES al basale, 3, 6 e 12 mesi di osservazione.

IFX e.v. 5 mg/kg/6 settimane per scarsa compliance. Sei di loro erano in terapia con methotrexate (7.5-15 mg/sett.) e uno con salazopirina (2 g/die). I pazienti sono stati valutati all'inizio del trattamento con GOL, a 3, 6 e 12 mesi di terapia tramite BASDAI, BASFI e sottoposti a monitoraggio di VES e PCR.

Risultati. Al momento dello switch tutti i pazienti tranne uno presentavano un punteggio di BASDAI e BASFI <4. A 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia con GOL l'88.8% (16/18) dei pazienti mostrava una buona risposta clinica a GOL; a 12 mesi il 77.7% (14/18) dei pazienti manteneva una buona risposta clinica al trattamento. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i parametri clinici e di labo-

ratorio a 3-6-12 mesi rispetto al basale (Fig. 1). Nessun paziente ha avuto eventi avversi e le interruzioni del trattamento sono avvenute per inefficacia. In questi casi i pazienti sono stati riavviati a terapia con IFX con miglioramento clinico. La terapia con DMARDs è rimasta stabile per tutto il periodo di osservazione.

Conclusioni. I nostri dati mostrano che lo switch a GOL da IFX nei pazienti con scarsa compliance alla terapia endovena si dimostra efficace e sicuro. Tuttavia questi risultati dovrebbero essere confermati su una casistica più ampia e dopo un follow-up a lungo termine.

Keywords: Golimumab, compliance, switch.

P16 - P30 ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (2)

SWITCHING TRA INFLIXIMAB RCP E BIOSIMILARE NELLE PATOLOGIE REUMATICHE: DATA IN REAL-LIFE

P16

O. Viapiana, M. Vitiello, E. Vantaggiato, G. Orsolini, E. Fracassi, M. Rossini

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

Scopo. Lo sviluppo delle terapie biotecnologiche ha rappresentato una chiave di volta nel trattamento delle principali patologie reumatologiche. Tuttavia i costi elevati di questi farmaci ha imposto delle limitazioni al loro uso a pazienti con attività di malattia elevata o con fattori prognostici negativi.

L'introduzione nella farmacopea dei biosimilari (farmaci con un profilo di efficacia e safety sovrapponibile all'originator ma a più basso costo) potrebbe rappresentare un'opportunità importante. Tuttavia pochi dati sono presenti in letteratura sullo switch tra farmaco originator e biosimilare. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto dello switch tra originator e biosimilare in un gruppo di pazienti ambulatoriali affetti da patologie reumatologiche (artrite reumatoide-AR, spondilite anchilosante-SA, artrite psoriasica-PSA e spondiloartrite enteropatica-EA).

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti al momento dell'arruola-

mento erano in terapia con infliximab originator ed erano o in remissione o con attività di malattia stabile nel tempo. Sono stati arruolati 36 pazienti (10 con AR 3 con PSA, 17 con SA e 6 con EA).

Risultati. In 2 pazienti con PSA e 1 paziente con SA è stata osservata una riacutizzazione della malattia dopo lo switch a biosimilare. Gli indici di malattia di questi pazienti sono riportati in tabella. Tutti i pazienti dopo il flare sono stati trattati nuovamente con infliximab originator ottenendo il controllo della malattia.

Conclusioni. In conclusione, nella nostra esperienza lo switching a infliximab biosimilare ha mostrato di essere molto simile all'originator nell'AR mentre nella PSA e nella SA sono state osservate riacutizzazioni di malattia sia a livello cutaneo che articolare.

Keywords: Biosimilari, infliximab, spondiloartrite.

Paziente	Malattia	Time	VES (mm/h)	CRP (mg/L)	NRS	PGA	HAQ	BASFI	BASDAI	ASDAS
GG	SA	0	20	<3	2	2	0.125	2	0.4	1
		flare	42	12.5	7	7	2	3.5	5.7	3.7
EZ	Psa	0	24	<3	7	6	1.125	5	4	2
		flare	50	10.2	8	7	1.5	3.8	5.8	3.6
GR	Psa	0	18	<3	1	1	0	0	0	0.9
		flare	62	15	6	5	1	4.2	6.1	3.5

LE MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI IN CORSO DI SPONDILOARTRITE ASSIALE IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOTECNOLOGICI: QUALE PREVALENZA E QUALE RUOLO NELLA SCELTA DEL SINGOLO INIBITORE DEL TNF? ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO LOCALE

P17

E.G. Favalli¹, A. Becciolini¹, M. Biggioggero², C. Crotti², E. Agape², A. Marchesoni¹, P.L. Meroni^{2,3}¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ³IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Scopo del lavoro. Considerata la diversa efficacia clinica dei farmaci inibitori del TNF (TNFi) nel trattamento di condizioni quali uveite, malattie infiammatorie intestinali (IBD) e psoriasi, tali manifestazioni extra-articolari (EAMs) della spondiloartrite assiale (axSpA) possono rappresentare un driver di scelta del farmaco biologico tra i 5 TNFi al momento a disposizione.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare retrospettivamente la prevalenza di queste EAMs in un'ampia coorte locale di pazienti con axSpA in terapia biologica e di analizzare l'eventuale ruolo delle stesse nella scelta del singolo TNFi.

Materiali e Metodi. L'analisi ha incluso tutti i pazienti affetti da axSpA trattati con almeno un TNFi tra maggio 2003 e maggio 2016, afferenti ad un registro locale. È stata valutata la prevalenza di EAMs (psoriasi, IBD ed uveite) al momento dell'impostazione della terapia biologica. È stata inoltre analizzata la differente distribuzione delle EAMs in rapporto al TNFi impiegato.

Risultati. Sono stati inclusi 242 pazienti affetti da axSpA (80 [33.1%] femmine, età media [±SD] 40.7 [±11.9] anni, durata media di malattia 8.7 [±11.6] anni, BASDAI medio 6.6 [±1.3]) trattati con farmaci biologici. In totale sono state analizzate 374 linee di trattamento (I linea n=242, II linea n=83, III linea e oltre n=49) con farmaci biologici (193 infliximab [IFX], 89 adalimumab [ADA], 49 golimumab [GOL] e 43 etanercept [ETN]).

La prevalenza al basale di IBD, uveite e psoriasi è risultata

rispettivamente pari a 10.7%, 9.6% e 4.5%. Il 22.1% dei pazienti presentava almeno una delle 3 EAMs.

Analizzando i singoli gruppi di trattamento, la frequenza di IBD è risultata più elevata nei pazienti trattati con ADA (12.3%) ed IFX (11.4%) rispetto a GOL (8.2%) e soprattutto ad ETN (6.9%); quella di uveite nel gruppo trattato con GOL (16.3%) e ADA (12.3%) rispetto ad IFX (7.2%) ed ETN (6.9%); e quella di psoriasi nei pazienti in terapia con GOL (6.1%), ADA (5.6%) ed IFX (4.1%) rispetto ad ETN (2.3%). Nei pazienti con almeno una EAM, la scelta del TNFi è caduta su ADA (26.9%), GOL (26.6%), IFX (20.7%) o ETN (13.9%).

Tali differenze non hanno raggiunto una significatività statistica per via dell'esiguità del campione in rapporto alla bassa prevalenza del dato da analizzare.

Conclusioni. Nella nostra casistica retrospettiva quasi un quarto della popolazione di pazienti affetti da axSpA trattati con TNFi presenta almeno una EAM di malattia, confermando quanto IBD, uveite e psoriasi siano di frequente riscontro in tale tipologia di soggetti.

La presenza di EAMs (in particolar modo uveite ed IBD) orienta frequentemente la scelta verso un anticorpo monoclonale (soprattutto ADA e GOL) e non verso ETN. Studi su casistiche più ampie sono auspicabili al fine di chiarire se il trend riscontrato possa confermarsi in termini statistici.

Keywords: Anti-TNF, manifestazioni extra-articolari, medicina personalizzata.

L'ARTHRITIS IMPACT MEASUREMENT INDEX NELLA EARLY ARTHRITIS CORRELA CON I BIOMARKERS CLINICI ED ECOGRAFICI DI MALATTIA? DATI PRELIMINARI

P18

F. Bandinelli¹, M. Benucci¹, F. Salaffi², A. Damiani¹, F. Ligobbi¹, A. Matucci¹, G. Marin¹¹Reumatologia ASL Centro Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; ²Reumatologia Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN)

Introduzione. L'arthritis impact measurement index (AIMS) ha dimostrato di essere un indice sensibile della qualità della vita dei pazienti con early arthritis e, secondo alcuni studi, di correlare con i costi legati alla malattia (1).

Metodi. 20 pazienti affetti da artrite precoce valutati nel mese di aprile-maggio 2016 presso l'Unità di Reumatologia dell'Asl Centro di Firenze con sintomi e segni infiammatori periferici da meno di un anno sono stati visitati (numero di articolazioni dolenti e tumefatte e numero di entesi dolenti valutate con MASES e LEI), sottoposti ad ecografia delle sedi dolenti e tumefatte con valutazione dello score massimo per paziente secondo una valutazione semiquantitativa

per ciascun parametro considerato (sinovite attiva al Power doppler [PD], entesite attiva al PD, erosioni, entesopatia, tenosinovite, PD peritendineo - "pseudotenosinovite" -, fenomeni osteoproduttivi) e ai questionari BASDAI (0-10), VAS astenia, Arthritis impact measurement index (AIMS) nella versione italiana (2). Inoltre, è stato valutato l'indice composto CDAI per ciascun paziente (0-76).

Risultati. Le analisi di correlazione sono illustrate in tabella I. La scala AIMS per il disturbo della mobilità e per il dolore sono gli unici parametri che correlano con la presenza di fenomeni osteoproduttivi e di sinovite e pseudotenosinovite attive al PD, rispettivamente, all'esame ecografico.

AIMS	Tender joints	Swollen joints	MA SES E LEI	BASDAI	CDAI	Vas astenia	Sinovite attiva	Ente Site attiva	Erosioni	Entesopatia	Tenosinovite	PD peritendi neo (pseudot enosinovite)	Fenomeni Osteo-produttivi
Limitazione della mobilità	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	MS.	R 0,61 P<0,005
Limitazione della attività fisica	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	R 0,54 P<0,01	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Limitazione della destrezza	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Limitazione delle attività quotidiane	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Dolore	R 0,54 P 0,01	R 0,46 P 0,03	N.S.	R 0,44 P 0,04	N.S.	N.S.	R 0,46 P 0,0-4	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	R 0,5 P 0,02	N.S.
Espressione	r 0,61 p 0,001	R 0,47 p 0,03	N.S.	N.S.	R 0,53 p 0,01	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Ansia	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

La limitazione dell'attività fisica correla solo con l'astenia. Il dolore e la depressione correlano entrambe con la conta delle articolazioni interessate all'esame obiettivo e con BASDAI e CDAI, rispettivamente.

Conclusioni. Nelle early arthritis, la limitazione fisica, il dolore e il tono dell'umore sono correlati con i biomarkers clinici ed ecografici di malattia.

Bibliografia

1. Soderlin MK, et al. Quality of life and economic burden of illness in very early arthritis. A population based study in southern Sweden. *J Rheumatol.* 2004.
2. Salaffi F, et al. Validità ed affidabilità della versione italiana dell'Arthritis Impact measurement scales in pazienti con artrite reumatoide. *Rec Prog Med.* 1992; 83: 7-11.

Keywords: Artrite, precoce, ecografia.

LONG-TERM (104-WEEK) SAFETY PROFILE OF APREMILAST, AN ORAL PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: POOLED SAFETY ANALYSIS OF THREE PHASE III, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS (PALACE 1-3)

P19

P.J. Mease¹, D.D. Gladman², J.J. Gomez-Reino³, S. Hall⁴, A. Kananaugh⁵, E. Lespessailles⁶, G. Schett⁷, K. Shah⁸, L. Teng⁸, M. Cutolo⁹, J. Wollenhaupt¹⁰

¹Swedish Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle - WA; ²Toronto Western Research Institute, Toronto - ON; ³Hospital Clínico Universitario, Santiago - ES; ⁴Monash University, Melbourne - AU; ⁵University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla - CA; ⁶University of Orléans, Orléans - FR; ⁷University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen - DE; ⁸Celgene Corporation, Summit - NJ; ⁹University of Genova; ¹⁰Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg - DE

Objective. PALACE 1 (NCT01172938), 2 (NCT01212757), and 3 (NCT01212770) compared the efficacy and safety of apremilast (APR) with placebo in patients with active psoriatic arthritis despite prior conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics. We report the safety of APR from a pooled analysis of the PALACE 1-3 studies using APR-exposure data from Weeks 0 to \leq 104.

Materials and Methods. Patients were randomized (1:1:1) to receive placebo, APR 30 mg BID (APR30), or APR 20 mg BID (APR20) stratified by baseline DMARD use (yes/no). The placebo-controlled phase continued to Week 24; placebo patients were re-randomized to APR30 or APR20 at Week 16 (early escape) or Week 24. Double-blind APR treatment continued to Week 52; patients could continue APR during an open-label, long-term treatment phase.

Results. A total of 1493 patients were randomized and received \geq 1 dose of study medication (placebo: n=495; APR30: n=497; APR20: n=501); of these, 1441 patients received APR during Weeks 0 to \leq 52, relative to the start of APR, and 1028 patients continued treatment during Weeks $>$ 52 to \geq 104. Most adverse events (AEs) were mild or moderate in severity during Weeks 0 to \leq 52 and $>$ 52 to \leq 104. Severe AEs with APR were reported at similar incidence rates as placebo during Weeks 0 to 24. During Weeks 0 to \leq 52, AEs reported

in \geq 5% of patients were diarrhea, nausea, headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis. Diarrhea and nausea were predominantly mild or moderate in severity and rarely led to study discontinuation. Most diarrhea and nausea events were reported within the first 2 weeks and usually resolved within 4 weeks without medical intervention or dose modification. During Weeks $>$ 52 to \leq 104, diarrhea (2.9%), nausea (1.8%), and headache (3.0%) occurred at lower rates vs. Weeks 0 to \leq 52; 1 patient discontinued due to a gastrointestinal AE (diarrhea). Reported serious AEs (SAEs) with APR30 between Weeks 0 to \leq 52 (6.5%) and $>$ 52 to \leq 104 (6.3%) were comparable; most SAEs were reported by 1 patient each. SAEs (cardiac, malignant neoplasm, opportunistic infection) were comparable between Weeks 0 to \leq 52 and $>$ 52 to \leq 104; no tuberculosis cases were reported. Marked laboratory abnormalities were infrequent, and most returned to baseline with continued treatment with APR.

Conclusions. APR demonstrated a favorable safety profile and was well tolerated up to 104 weeks. No new safety concerns were identified with long-term APR exposure.

Acknowledgment: The authors thank Adewale O. Adebajo for his contributions as an original author.

Keywords: Apremilast, safety, long-term.

APREMILAST, AN ORAL PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITOR, IS ASSOCIATED WITH LONG-TERM (104-WEEK) IMPROVEMENTS IN ENTHESITIS AND DACTYLITIS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: POOLED RESULTS FROM THREE PHASE III, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS (PALACE 1-3)

P20

D.D. Gladman¹, A. Kavanaugh², J.J. Gomez-Reino³, J. Wollenhaupt⁴, M. Cutolo⁵, G. Schett⁶, E. Lespessailles⁷, M. McIlraith⁸, C. Hu⁸, C.J. Edwards⁹, C.A. Birbara¹⁰, P. Sarzi-Puttini¹¹, P.J. Mease¹²

¹Toronto Western Hospital, Toronto - ON; ²University of California, School of Medicine, La Jolla, San Diego - CA;

³Hospital Clínico Universitario, Santiago - ES; ⁴Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg - DE; ⁵University of Genova;

⁶University Erlangen-Nuremberg, Erlangen - DE; ⁷University of Orleans - FR; ⁸Celgene Corporation, Summit - NJ;

⁹University Hospital Southampton - UK; ¹⁰University of Massachusetts Medical School, Worcester - MA; ¹¹L. Sacco University Hospital, Milan; ¹²Swedish Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle - WA

Objective. PALACE 1 (NCT01172938), 2 (NCT01212757), and 3 (NCT01212770) evaluated the efficacy and safety of apremilast (APR) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite prior conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or biologics and included efficacy assessments across multiple disease aspects. The impact of APR treatment on enthesitis and dactylitis, hallmark features of PsA leading to pain and disability, was examined over 104 weeks in a pooled analysis of PALACE 1-3.

Materials and Methods. Patients were randomized (1:1:1) to receive placebo, APR 30 mg BID (APR30), or APR 20 mg BID (APR20). From Weeks 24 to 52, all patients received double-blind APR30 or APR20 treatment; a 4-year open-label extension phase is ongoing. Planned analyses examined pooled data from PALACE 1-3 at Week 24 from patients with pre-existing enthesopathy and/or dactylitis based on the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES; range: 0-13) and dactylitis count (range: 0-20). Week 24 analyses used last-

observation-carried-forward methodology for missing values; analyses for Weeks 52 and 104 used data as observed.

Results. Among patients with enthesitis (n=915) or dactylitis (n=610) and minor or equal 1 post-baseline value, baseline mean MASES ranged from 4.4 to 4.8 and dactylitis counts ranged from 3.2 to 3.4. Mean changes in MASES at Week 24 were minus 1.3 (APR30; P<0.05 vs. placebo), minus 1.2 (APR20), and minus 0.9 (placebo); mean/median percent changes were minus 23.6%/minus 50.0% (APR30; both P<0.05 vs. placebo), minus 19.3%/minus 40.0% (APR20), and minus 7.0%/minus 21.1% (placebo). A MASES of 0 was achieved by 27.5% (APR30), 27.4% (APR20), and 22.5% (placebo) of patients at Week 24. With continued APR treatment, mean improvements in MASES at Week 104 were minus 2.6 (APR30; n=302) and minus 2.6 (APR20; n=261); mean/median percent improvements were minus 57.5%/minus 85.7% (APR30) and minus 55.2%/minus 100.0% (APR20). At Week 104, 48.7% (APR30) and 51.7% (APR20) of patients achieved a MASES of 0. Mean changes in dactylitis count at Week 24 were minus 1.8 (APR30; P=0.0097 vs. placebo), minus 1.6 (APR20), and minus 1.3 (placebo); mean/median percent changes were minus 48.6%/minus 79.3% (APR30), minus 43.2%/minus 75.0% (APR20), and minus 38.2%/minus 66.7% (placebo). A dactylitis count of 0 was achieved by 46.2% (APR30), 45.9% (APR20), and 39.0% (placebo) of patients at Week 24. Mean improvements in dactylitis count at Week 104 were minus 2.9 (APR30; n=200) and minus 2.4 (APR20; n=182); mean/median percent improvements were minus 80.0%/minus 100.0% (APR30) and minus 75.6%/minus 100.0% (APR20). At Week 104, 77.5% (APR30) and 72.5% (APR20) of patients achieved a dactylitis count of 0.

Conclusions. Over 104 weeks, APR treatment demonstrated continued efficacy, including long-term improvements in enthesitis and dactylitis.

Acknowledgment: The authors thank Adewale O. Adebajo for his contributions as an original author.

Keywords: Apremilast, enthesitis, long-term.

LIVELLI DI CELLULE T PRODUTTRICI DI IFN-GAMMA, IL-17 E IL-22 NEL SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E PSORIASI: STUDIO CROSS-SECTIONAL COMPARATIVO

P21

E. Colombo¹, G. Galleri², G.L. Erre¹, G. Passiu¹, G.M. Montesu³, R. Manetti²

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Studi di Sassari; ²U.O.C. Medicina Interna 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Studi di Sassari; ³U.O. Dermatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Studi di Sassari

Introduzione. L'Artrite Reumatoide (RA) e l'Artrite Psoriasica (PA) sono artriti croniche a patogenesi autoimmune nelle quali il ruolo delle cellule T sembra essere rilevante. I recenti studi sulla PsA hanno dimostrato l'importanza dell'asse IL-23/Th17, mentre nella RA questo sembra avere un ruolo secondario. Un'espansione periferica di una popolazione di cellule produttrici di IL-22 il cui significato non è ancora stato chiarito è stata inoltre dimostrata nei pazienti con AR, PA e psoriasi. (P) Abbiamo pertanto eseguito uno studio comparativo tra pazienti con RA, PA, PsA sine psoriasi (PAs), psoriasi (P) e controlli sani (HD) per valutare i livelli di linfociti T circolanti produttori di IFN- γ , IL-17 e IL-22.

Materiali e metodi: la frequenza delle cellule T produttrici di IL-17, IL-22 e IFN- γ nel sangue periferico dei soggetti arruolati nello studio è stata valutata mediante citofluorimetria. Le cellule sono state stimulate mediante PMA-ionomicina ed incubate per 4 ore a 37°C in atmosfera al 5% di CO₂. Successivamente sono state marcate con anticorpi coniugati con fluorocromi diretti contro: CD3, CD8, IL-17, IFN- γ e IL-22. Si è assunto che i linfociti CD3+CD8- fossero per la maggior parte CD3+CD4+.

Risultati. Sono stati arruolati 17 pazienti con PA, 8 con PAs, 7 con AR, 16 con P e 26 HD; le caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti esaminati sono sintetizzate nella tabella I.

I CD8-IFN- γ + e i CD8+IFN-gamma+ sono risultati significativamente espansi nel sangue periferico dei pazienti con AR e PA rispetto ai pazienti con P (RA, PA and PAs p<0,01 per tutte le comparazioni) e ai controlli (RA, PA, PAs rispettivamente p<0,001, p<0,01 and p<0,5). Abbiamo riscontrato un'espansione della popolazione CD8+IL-17+ nelle RA rispetto ai pazienti con P PA e PAs (p<0,01 per tutte le comparazioni). Vedi figura 1.

Le cellule Th17 correlavano con le Tc17 nelle RA, ma non nelle PA (rispettivamente p<0,01, R=0,85 and p=ns, R=0,25). Non è stata inoltre riscontrata alcuna differenza significativa tra le cellule CD8-IL-22+ e CD8+IL-22+ nelle varie popolazioni esaminate.

Conclusioni. Le cellule T produttrici di IFN- γ sono significativamente espansi nel sangue periferico dei pazienti con manifestazioni articolari infiammatorie ma non nei pazienti con la sola psoriasi: sono necessari studi prospettici oppor-

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti	Controlli (N-26)	Psoriasi (N-16)	Artrite psoriasica (N-17)	Artrite psoriasica sine Psoriasi (N-8)	Artrite reumatoide (N-7)
Età media ± SD (anni)	41±14	50±15	52±24	40±9	54±15
Femmine %	5.38	31.3	35.3	37.5	57.1
Durata artrite, media ± SD (anni)	-	-	7±6	6±3	9±8
Durata psoriasi, media ± SD (anni)	-	11±9	14±8	-	-
Trattamento attuale					
Nessun trattamento	-	0	2	2	2
Farmaci biotecnologici	-	0	4	2	1
DMARDs	-	0	6	3	2
Steroidi	-	0	5	1	2
Terapie topiche	-	11	-	-	-
UVB	-	5	-	-	-
PASI score, media ± SD	-	12±7	6±8	-	-
Articolazioni dolenti, media ± SD	-	-	6±7	5±8	4±4
Articolazioni tumefatte, media ± SD	-	-	2±5	1±2	1±2
Dattiliti, media ± SD	-	-	1±1	1±1	-
Entesiti, media ± SD	-	-	0±0.3	0±0	-
BASDAI, media ± SD	-	-	5±3	4±2	-
DAS28, media ± SD	-	-	-	-	3.29±1.4
HAQ, media ± SD	-	-	0.971±0.8	0.735±0.7	1.036±0.8

SD, deviazione standard DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs. UVB fototerapia a luce ultravioletta B. Terapie topiche, steroidi o calcipotriolo.

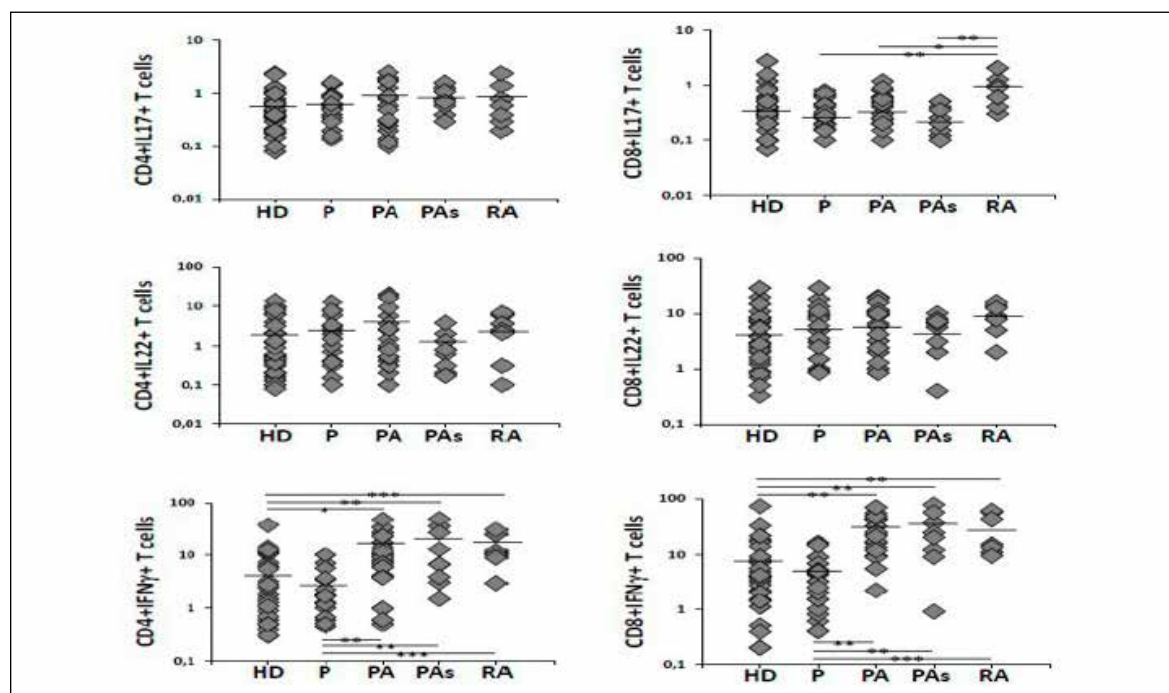


Figura 1

tunamente dimensionati per valutare il potenziale ruolo di biomarcatore dei livelli circolanti di cellule T INF- γ positive come predittore di sviluppo di artrite in pazienti con psoriasi.

Contrariamente a quanto recentemente riportato in Letteratu-

ra i nostri dati non documentano una significativa espansione delle cellule T produttrici di IL-22 nei pazienti con RA e PsA rispetto ai controlli sani.

Keywords: Linfociti T, IL-17, IL-22.

SINDROME METABOLICA E MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE: RISULTATI DAL MASSA LOMBARDA PROJECT

P22

N. Girolimetto¹, F. Caso¹, L. Costa¹, F. Foglia¹, C. Benigno¹, P. Bottiglieri¹, V. Bascherini¹, N. Scotti¹, R. Peluso¹, A.V. Gaddi², R. Scarpa¹

¹Università Federico II, Napoli; ²Centro Aterosclerosi Giancarlo Descovich, Bologna

Scopo del lavoro. Numerosi studi hanno recentemente evidenziato la relazione tra sindrome metabolica (MetS) e malattie reumatiche infiammatorie, in particolare artrite reumatoide (AR) e spondiloartriti. Tuttavia, i risultati non sono sempre univoci ed in alcuni casi sono stati condotti su piccole popolazioni.

Questo studio si propone di verificare la relazione tra i parametri diagnostici di MetS e malattie reumatiche infiammatorie in un campione di popolazione.

Materiali e Metodi. Il Massa Lombarda Project è una indagine epidemiologica longitudinale osservazionale che ha coinvolto circa 2000 soggetti adulti.

È stato selezionato un campione randomizzato di 961 soggetti adulti di entrambi i sessi. Di questi, novantacinque soggetti (M: 31, F: 64, età media 63,74±12,6 anni) erano affetti da AR o da Spondiloartriti. Il gruppo controllo era costituito da 866 soggetti (M: 372, F: 494, età media 56,13±17,1 anni) che provenivano dalla popolazione generale e che non erano affetti da artrite.

Ciascun individuo è stato sottoposto ad indagine anamnestica concernente la patologia cardiovascolare personale e familiare, abitudini di vita (fumo, alcool, attività fisica, farmaci), ad esame clinico con misurazione della pressione arteriosa, rilevazione della circonferenza addominale, del peso corporeo e dell'altezza ed a prelievo di sangue venoso per le seguenti determinazioni biochimiche: colesterolo totale, co-

lesterolo HDL, trigliceridi, glucosio, creatinina, acido urico, fibrinogeno.

La MetS è stata valutata secondo i criteri diagnostici della National Cholesterol Educational Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III.

Risultati. Adottando i criteri diagnostici proposti dal NCEP-ATPIII, la prevalenza della MetS nella popolazione generale era del 18,9% mentre nei soggetti affetti da reumatismi infiammatori cronici era del 36,8% (p<0,0001).

È stata effettuata un'analisi di regressione multivariata per esaminare la relazione tra MetS ed artrite. I risultati hanno mostrato una correlazione positiva tra artrite ed i seguenti parametri clinici e laboratoristici: Circonferenza vita, Pressione arteriosa sistolica e diastolica, Trigliceridi; una correlazione statisticamente significativa (p<0,01) è stata riscontrata tra artrite e valori di Glicemia. Hanno inoltre mostrato una correlazione negativa tra artrite e Colesterolo HDL.

Conclusioni. I risultati ottenuti confermano che i soggetti affetti da malattie reumatiche infiammatorie hanno una maggiore probabilità di sviluppare una MetS rispetto alla popolazione generale. Inoltre ribadiscono l'utilità clinica della determinazione di parametri metabolici nell'inquadramento del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite.

Keywords: *Sindrome metabolica, artrite psoriasica, artrite reumatoide.*

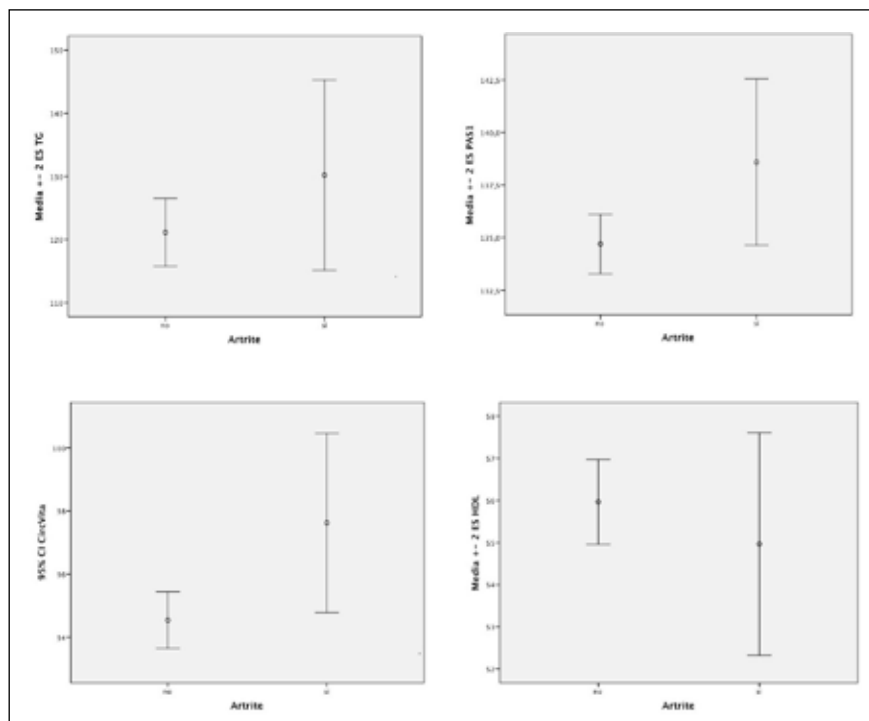


Figura 1

RIGIDITÀ DI PARETE DEI GROSSI VASI ARTERIOSI IN SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA. ANALISI IN SOTTOGRUPPO SELEZIONATO DI PAZIENTI, ALL'ATTO DELLA DIAGNOSI E DOPO REMISSIONE MEDIANTE TRATTAMENTO FARMACOLOGICO.

P23

F. Fischetti¹, F. Bozzao¹, G. Simon¹, M. Rovina¹, S. Cecco¹, P. Tomietto², D. De Nardo², R. Carretta¹

¹DSM, Università degli Studi di Trieste, ²U.C.O. Medicina Clinica, ASUI Trieste

Scopo dello studio. La rigidità dei grossi vasi arteriosi, nota come "Arterial stiffness (AS)" è un fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità a livello cardiovascolare (CV). Risulta noto che livelli elevati di flogosi sistemica nel contesto di patologie reumatiche infiammatorie sono correlati ad aumento di AS. Meno chiara risulta la possibilità di una normalizzazione di AS a seguito di una remissione clinica ottenuta mediante trattamento con farmaci antireumatici, immunomodulanti.

Per tale motivo, nell'ambito del presente studio, si è proceduto all'analisi del grado di AS e a quello del "Tonometric Subendocardial Viability Ratio (tSEVR), (quale indicatore non invasivo della stima della perfusione miocardica correlata al carico di lavoro ventricolare) in un gruppo selezionato di pazienti affetti da forma ad interessamento articolare periferico di artropatia psoriasica (AP), sia nella fase di esordio (prima diagnosi) di malattia e sia, a distanza di un anno, dopo fase di trattamento farmacologico con agenti farmacologici di sintesi modificatori di malattia, dimostratisi in grado di portare i livelli di malattia ad un minimo grado di attività.

Pazienti e Metodi. 12 pazienti riconosciuti affetti da AP (CASPAR criteria) (M/F, 6/5; età media 50.8; range, 40-65) sono stati sottoposti ad analisi di "aortic pulse wave velocity (aPWV)" misurata mediante tonometria arteriosa (PulsePen, Diatecne Srl, Milan). Un gruppo di soggetti sani (n=22) (M/F, 11/11; età media, 51.3; range, 41-67), comparabile per età, sesso, peso corporeo, parametri emodinamici e fattori di ri-

schio CV era concomitantemente esaminato come controllo. Gli stessi parametri sono stati poi esaminati a distanza di 12-14 mesi, in 10 dei pazienti affetti da AP, dopo periodo di trattamento con agenti farmacologici antireumatici, comprendenti methotrexate e sulfasalazina, nei quali era dimostrabile una condizione di remissione adeguata di malattia.

Risultati. Nel gruppo di pazienti con AP, vi era riscontro di aumento di aPWV rispetto ai soggetti sani di controllo (media, 8.667 m/s vs 6.963 m/s, $p < 0.02$) associato a riduzione di tSEVR (mediana, 1.44 vs 1.50, $p < 0.05$). Il valore di aPWV (mediana, dopo trattamento =8.048 m/s, $p=0.55$ vs basale), così come quello di tSEVR (mediana, dopo trattamento =1.42, $p=0.4$ vs basale), non veniva modificato dai 12 mesi di trattamento farmacologico, pur a fronte di significative riduzioni degli indicatori clinici di attività di malattia, del grado di interessamento dermatitico (PASI score), dei livelli di PCR e VES ematici ($p < 0.02$). Si osservava tuttavia, in questi soggetti, ad un anno di distanza da prima diagnosi, un incremento significativo di pressione arteriosa sistolica (134.1 ± 14.3 vs 122 ± 11.2 , $p < 0.05$) e diastolica (82 ± 7.4 vs 73.5 ± 6.6 , $p < 0.05$).

Conclusioni. L'incremento di AS nei soggetti con AP non pare essere correlato soltanto al grado di attività di malattia e di flogosi sistemica ad essa associata. Fattori altri, emodinamici e non, andrebbero quindi presi in esame in tale contesto.

Keywords: Artrite psoriasica, rischio cardiovascolare, rigidità di parete arteriosa.

SICUREZZA ED EFFICACIA DELLO SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATOR AD INFLIXIMAB BIOSIMILARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILO-ENTESO-ARTRITE. DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

P24

A. Batticciotto¹, M. Antivalle¹, M. Benucci², F. Li Gobbi², S. Parisi³, E. Fusaro³, P. Sarzi-Puttini¹

¹U.O.C. Reumatologia, ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario L. Sacco, Milano; ²U.O. Reumatologia,

Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; ³U.O. Reumatologia, Città della Salute e della Scienza di Torino Ospedale Universitario, Torino

Scopo del lavoro. Nel 2013 l'EMA ha approvato l'utilizzo del primo farmaco biosimilare in campo reumatologico, il CT-P13 (Celltrion®, Incheon Korea), anticorpo monoclonale IgG1 chimerico umano-murino costituito da una sequenza aminoaacidica identica ad Infliximab (IFX) originator (Remicade®, Janssen Biotech) con le seguenti indicazioni: Artrite Reumatoide, Spondilite anchilosante, Morbo di Crohn, Colite ulcerosa, Artrite Psoriasica e psoriasi.

Attualmente sono presenti in letteratura consistenti dati che ne dimostrano l'equivalenza in termini di efficacia, sicurezza ed immunogenicità in pazienti naïve a farmaci biotecnologici, mentre solo pochi dati sono disponibili su pazienti già in terapia con IFX originator che eseguono uno switch a biosimilare per ragioni economiche (1).

In assenza di chiare linee guida internazionali, scopo del no-

stro studio è stato quello di valutare sicurezza ed efficacia di tale switch nella pratica clinica quotidiana.

Materiali e Metodi. Trentuno pazienti di 3 centri reumatologici italiani, con pregressa diagnosi di Spondilo-enteso-artrite, trattati per almeno 6 mesi con IFX originator (secondo le linee guida ASAS/EULAR) e clinicamente in remissione o in bassa attività di malattia (ASDAS-CRP <2.1) hanno eseguito switch ad IFX biosimilare per ragioni farmaco-economiche.

Al basale ed a 6 mesi sono stati valutati BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, DAS28-CRP (se interessamento periferico), MASES e VAS dolore. Infine è stata eseguita una valutazione degli eventi avversi.

Risultati. Allo switch l'età media dei pazienti era di 50,9 anni (range 23-80) con una mediana di durata di malattia di 124,5

mesi (range 14-372) e una durata media di trattamento con IFX biosimilare di 73,7 mesi (range 6-144).

Dopo 6 mesi di terapia con IFX biosimilare non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei valori medi di BASDAI (2.73 ± 1.5 vs 2.6 ± 1.3 $p=0.27$), BASFI (2.34 ± 1.3 vs 2.17 ± 1.2 $p=0.051$), ASDAS-CRP (1.35 ± 0.3 vs 1.28 ± 0.2 $p=0.24$), DAS28-CRP (2.66 ± 0.67 vs 2.67 ± 0.35 $p=0.92$), MASES (0.35 ± 0.7 vs 0.17 ± 0.4 $p=0.08$), VAS dolore (18 ± 14.7 vs 16.7 ± 11.3 $p=0.55$). Nei sei mesi di osservazione si sono evidenziati un numero di eventi avversi non statisticamente diverso da quelli registrati nei 6 mesi precedenti lo switch (Fisher Test $p=1.0$). Un paziente (3%) ha interrotto la terapia con biosimilare per comparsa di una severa psoriasi palmo plantare.

Conclusioni. In una corte multicentrica di pazienti affetti da Spondilo-enteso-artrite, in remissione clinica o in bassa attività di malattia dopo almeno 6 mesi di terapia con IFX originator, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, DAS28-CRP, MASES, VAS dolore e numero di eventi avversi nei sei mesi successivi allo switch ad IFX- biosimilare.

Bibliografia

1. Won Park, Pedro Miranda, Marek Brzosko, et al. Efficacy and Safety of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) over Two Years in Patients with Ankylosing Spondylitis: Comparison Between Continuing with CT-P13 and Switching from Infliximab to CT-P13. ACR 2015 Abstract.

Keywords: Biosimilari, switch, spondiloartrite.

SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATOR A BIOSIMILARE NELLE MALATTIE REUMATICHE: L'ESPERIENZA DI CASTROVILLARI

P25

G. Varcasia, T. Ferrari

U.O.S.D. Reumatologia, Castrovillari (CS)

Scopo del lavoro. Dopo la scadenza della protezione brevettuale del biologico originator, a settembre 2013 l'Agenzia europea per i medicinali ha approvato 2 biosimilari anti-TNF (BS). La comparabilità di Infliximab (IFX) in termini di efficacia e sicurezza è stata dimostrata in 2 studi registrativi (PLANETAS e PLANETRA) sulle malattie reumatiche. Il nostro obiettivo è quello di fornire ulteriori dati sugli esiti clinici e la sicurezza in pazienti reumatici (PTS), che passano da infliximab originator (IXN) al biosimilare (IXB).

Materiali e Metodi. Da aprile a novembre 2015, tra tutti i pazienti trattati con IXN presso la U.O.S. di Castrovillari (CS) abbiamo valutato ed arruolato come eleggibili allo switch ad IXB: PTS in trattamento stabile con terapia biologica ed in remissione di malattia.

Prima dello switch, ogni PTS è stato valutato dal punto di vista reumatologico in termini di remissione clinica e di indici di laboratorio.

Abbiamo registrato: età, sesso, durata della terapia biologica e attività di malattia, secondo il DAS28 per l'artrite reumatoide (AR) [indice remissione <3.2], BASDAI [indice remissione <4] per la spondilite anchilosante (SA) e PASDAS score [indice remissione <3.2] per l'artrite psoriasica (PSA).

Risultati. Dieci pazienti consecutivi [media (SD) 58 anni ($\pm 10,7$), 3F] con malattie reumatiche (4 AR, 1 SA, 5 APS) sono passati all'INB dopo una media di 11,4 anni (± 2) di IXN. Cinque pazienti erano in terapia concomitante con metotrexato. Tutti i pazienti erano in remissione clinica e da indici di laboratorio.

In totale abbiamo effettuato 32 infusioni di IXB (n. 2 infusioni: 2 PTS; n. 3 infusioni: 5 PTS; n. 4 infusioni: 2 PTS; n. 5 infusioni: 1 PTS). Tutti i PTS hanno mantenuto la remissione durante il periodo di osservazione. Non sono stati osservati eventi avversi correlati al trattamento.

Conclusioni. IXB rappresenta una nuova e promettente opzione terapeutica nel trattamento delle malattie reumatiche.

I nostri dati preliminari suggeriscono che il passaggio a IXB è efficace nel mantenimento della remissione clinica in pazienti affetti da malattie reumatiche. IXB è sicuro e meno costoso di IXN (il costo di IXB è inferiore del 32,5% rispetto ad IXN: il risparmio complessivo per 32 infusioni è stato di € 18.686,80). Un numero maggiore di pazienti e più di follow-up sono comunque necessari per confermare questa esperienza clinica.

Keywords: Infliximab, biosimilari, switch.

VALIDITÀ DI COSTRUTTO DELLO PSORIATIC ARTHRITIS IMPACT OF DISEASE A 12-ITEM (PSAID-12) IN UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

P26

M. Di Carlo¹, A. Becciolini², V. Lato¹, C. Crotti³, E.G. Favalli², F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica - Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ²Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini - CTO, Milano; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Nel corso degli ultimi anni, nella gestione delle malattie infiammatorie articolari, in particolare dell'artrite psoriasica (AP), si è assistito ad una sempre più importante considerazione della prospettiva del paziente nella valutazione dell'impatto della malattia sullo stato di salute mediante l'utilizzo dei patient-reported outcomes (PROs). Lo PsAID-12, recentemente sviluppato dalla European League Against Rheumatism (EULAR), è uno strumento specifico teso a valutare l'impatto della malattia nei pazienti con AP. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la validità di costruito della versione italiana dello PsAID-12.

Materiali e Metodi. In una coorte di 144 pazienti italiani con AP sono stati somministrati i seguenti questionari: lo PsAID-12, il Self-administered Comorbidity Questionnaire (SCQ), il Patient Global Assessment dell'attività di malattia (PaGA), la Numerical Rating Scale del dolore (NRS dolore) e il Dermatology Life Quality Index (DLQI). Sono stati inoltre valutati il Disease Activity Score for Psoriatic Arthritis (DAPSA) e il clinical-DAPSA (cDAPSA), il Leeds Enthesitis Index (LEI), il numero di dita con dattilite ed il Psoriasis Global Area (PGA). La validità di costruito dello PsAID-12 è stata indagata in termini di consistenza interna (alpha di Cronbach) e di validità concorrente (coefficiente di correlazione di Pearson).

Risultati. Il valore medio dell'alpha di Cronbach è risultato pari a 0.954 (intervallo di confidenza inferiore al 95%: 0.945). In tutte le 12 sottoscale tale valore ha superato la soglia di 0.900. L'analisi delle matrici di correlazione ha dimostrato un'elevata associazione dello PsAID-12 con gli indici di attività di malattia (cDAPSA e DAPSA; $p < 0.0001$), con il dolore (NRS dolore; $p < 0.0001$), con l'impegno cutaneo (PGA; $p < 0.0001$) e con la qualità della vita (DLQI; $p < 0.0001$). L'analisi di regressione multipla (Tabella) ha dimostrato che le variabili risultate significativamente associate all'impatto della malattia misurata con PsAID-12 sono rappresentate dall'attività di malattia (cDAPSA, $p < 0.0001$), dalla severità dell'impegno cutaneo (PGA, $p < 0.0001$) e dalla coesistenza di fibromialgia ($p < 0.0001$), rilevata nel 18.7% dei pazienti con AP della nostra casistica.

Conclusioni. Lo PsAID-12 si è dimostrato uno strumento dotato di un'ottima consistenza interna ed un'elevata validità concorrente. In aggiunta, lo studio ha evidenziato come nei pazienti con AP sia necessario sempre indagare la presenza di una fibromialgia coesistente, condizione in grado di influenzare significativamente il punteggio del questionario, specie delle componenti psico-affettive.

Keywords: PsAID-12, validità di costruito, artrite psoriasica.

Tabella

Variabili indipendenti	Coefficiente	Errore standard	t_{partial}	t	P
(Costante)	-0.5X848				
Età (anni)	0.003444	0.01165	0.02664	0.2%	0.7681
Body Mass Index	-0.001544	0.02796	-0.004981	-0.0552	0.9560
eDAPSA	0.2242	0.01551	0.7935	14.461	<0.0001
Dattilite (numero di dita affette)	-0.1443	0.3276	-0.03970	-0.441	0.6602
Presenza di fibromialgia	1.7071	0.3101	0.4446	5.505	<0.0001
LEI	-0.001770	0.1418	-0.001126	-0.0125	0.9901
Durata artrite (anni)	0.02754	0.01459	0.1678	1.888	0.0613
Durata psoriasi (anni)	-0.01576	0.01032	-0.1365	-1,528	0.1291
Scolanti (anni)	0.05237	0.02741	0.1698	1.911	0.0583
Presenza di artrite periferica	0.05602	0.4418	0.01143	0.127	0,8993
Presenza di spondilite	-0.3100	0.3081	-0,09035	-1,006	0.3163
PGA	0.4739	0.09512	0.4097	4.982	<0.0001
SCQ	-0.001721	0.03590	-0.004322	-0.0479	0,9618

IL RUOLO DELL'ASAS HEALTH INDEX NELLA DEFINIZIONE DELLO STATO DI SALUTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE

P27

M. Di Carlo¹, V. Lato¹, A. Di Matteo¹, M. Schettino¹, M. Carotti², F. Salaffi¹

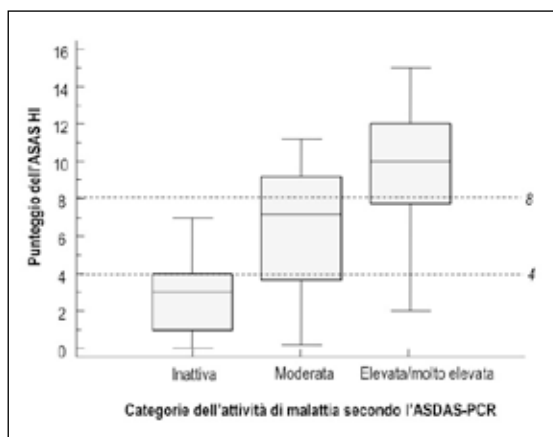
¹Clinica Reumatologica - Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN);

²Clinica di Radiologia - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. L'Assessment of Spondylo Arthritis international Society Health Index (ASAS HI) è un questionario realizzato di recente con lo scopo di descrivere l'impatto complessivo delle limitazioni e delle restrizioni nei pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA). Si compone di 17 item a risposta dicotomica e lo score complessivo varia tra 0 e 17, dove valori più elevati indicano uno stato di salute peggiore. Considerate le relazioni già descritte tra l'ASAS HI e l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-PCR, l'obiettivo di questo studio è quello di stabilire i valori di cut-off dell'ASAS HI sulla base delle categorie di attività di malattia valutata attraverso l'ASDAS-PCR.

Materiali e Metodi. Su una coorte di 140 pazienti consecutivi sono stati valutati l'ASAS HI e l'ASDAS-PCR. I pazienti sono stati raggruppati nelle quattro categorie di attività di malattia descritte dall'ASDAS-PCR. Le categorie "elevata" e "molto elevata" attività di malattia sono state considerate insieme. Per ogni categoria è stata effettuata l'analisi della distribuzione dei percentili. Per la determinazione dei cut-off nella transizione tra categorie di attività di malattia sono stati considerati i valori medi al 75° percentile di una categoria, e i valori medi al 25° percentile della categoria più elevata adiacente. La media aritmetica tra questi due valori, arrotondata al numero intero più vicino, rappresenta il cut-off ottimale di riferimento.

Risultati. Dei pazienti considerati, 23 sono risultati in una fase di malattia inattiva, 36 in moderata attività di malattia e 81 in una fase di attività di malattia elevata/molto elevata, secondo la definizione dell'ASDAS-PCR. Utilizzando l'approccio della determinazione dei percentili tra categorie adiacenti, sono stati ottenuti i cut-off di 4 e 8, rispettivamente nella tran-



sizione tra malattia inattiva-moderata e tra moderata-elevata/molto elevata. Pertanto, considerando il punteggio dell'ASAS HI, vengono definite le seguenti categorie: ≤ 4 malattia inattiva, moderata attività di malattia >4 e ≥ 8 , attività di malattia elevata/molto elevata >8 (Figura).

Conclusioni. Pur non essendo considerato un indice di attività di malattia, l'ASAS HI si è dimostrato uno strumento affidabile nella definizione dello stato di salute nei pazienti con axSpA.

Keywords: ASAS HI, cut-off, spondiloartrite assiale.

SVILUPPO E VALUTAZIONE PRELIMINARE DI UN NUOVO STRUMENTO PER LO SCREENING DELLA PRESENZA DI UNA ARTRITE PSORIASICA IN PAZIENTI CON PSORIASI: IL QUESTIONARIO SIMPLE PSORIATIC ARTHRITIS SCREENING (SIPAS)

P28

M. Di Carlo¹, L. Bugatti², V. Lato¹, M. Nicolini², A. Incorvaia¹, M. Carotti³, F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica - Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ²Unità Operativa di Dermatologia, Ospedale Carlo Urbani, ASUR Area Vasta 2, Jesi (AN); ³Clinica di Radiologia - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Sviluppare e valutare in un'indagine pilota un nuovo questionario auto-somministrato denominato Simple Psoriatic Arthritis Screening (SiPAS), per lo screening dei sintomi di artrite psoriasica (AP) nei pazienti con psoriasi (PsO).

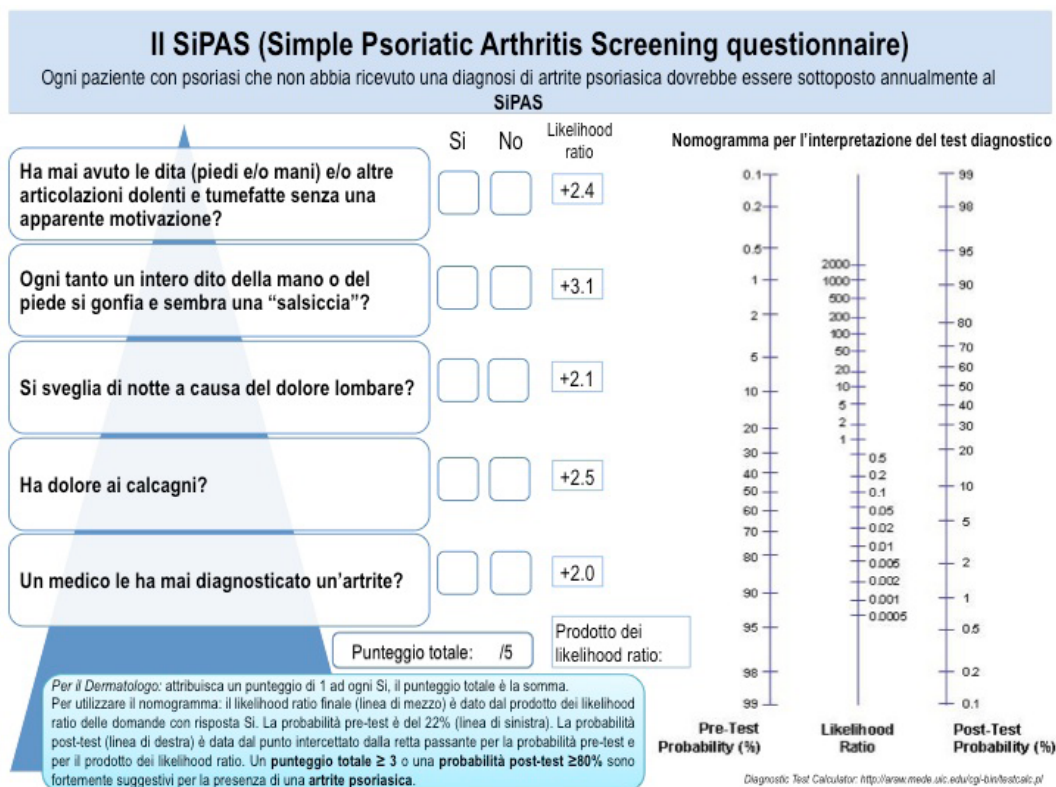
Materiali e Metodi. Lo sviluppo del SiPAS ha seguito cinque tappe: identificazione della popolazione oggetto di studio, creazione del pool di item, riduzione del numero di item, valutazione del questionario preliminare e studio di validazione. Il pool di item è stato determinato mediante una revisione della letteratura sui questionari già presenti. Sono stati identificati 65 item, sottoposti successivamente a un pool di 49 reumatologi e 11 dermatologi. Tramite il metodo "frequency importance product" (FIP) sono stati selezionati i cinque item più significativi. Per questi cinque item sono state calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo (PPV e NPV), likelihood ratio positivo e negativo (LR+ e LR-) e probabilità post-test, applicando il metodo dell'analisi bayesiana.

Risultati. Il SiPAS (Figura) è stato sottoposto a 109 pazienti con PsO. In 24 pazienti (22%) è stata diagnosticata una AP secondo i criteri CASPAR o ASAS (per le forme a prevalente

interessamento assiale). Le cinque domande di screening del questionario (1. Ha mai avuto le dita (piedi e/o mani) e/o altre articolazioni dolenti e tumefatte senza un'apparente motivazione?; 2. Ogni tanto un intero dito delle mani o dei piedi si gonfia e sembra una salsiccia?; 3. Si sveglia di notte a causa del dolore lombare?; 4. Ha dolore ai calcagni?; 5. Un medico le ha mai diagnosticato un'artrite?) a risposta dicotomica, hanno dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nel predire la presenza di una AP. I LR+ sono risultati compresi tra 2.1 e 3.1. Utilizzando l'analisi bayesiana, si è dimostrato che la presenza di risposte positive a tre dei cinque item del SiPAS determina una probabilità post-test di presenza di AP superiore all'80%.

Conclusioni. Il questionario SiPAS si è rivelato uno strumento dotato di buona capacità predittiva di AP in pazienti con PsO. Un punteggio ≥ 3 è una indicazione per il dermatologo ad inviare il paziente a valutazione reumatologica. Attualmente è in corso uno studio prospettico multicentrico per confermarne le proprietà biometriche.

Keywords: SiPAS, questionario di screening, artrite psoriasica.



SPONDILOARTRITI: L'IMPATTO DELLA MALATTIA SULL'ATTIVITÀ LAVORATIVA**P29**

U. Viora, R. Giannelli, M.G. Pisu, G. Voltan

ANMAR Italia, Roma

È riconosciuto che le spondiloartriti hanno gravi ripercussioni sul senso di auto-stima e modificano le relazioni sociali di chi ne soffre. "Fit for Work Italia" ha evidenziato che le malattie reumatiche hanno impatto negativo sulla capacità lavorativa e costringono a modificare le opzioni lavorative dei pazienti. Oggi la possibilità di perdere l'occupazione è una "spada di Damocle" che pende sul capo di molti Italiani tra i 50 ed i 65 anni: è dunque necessario analizzare le conseguenze che queste affezioni possono avere sul futuro lavorativo del malato. Presentiamo i dati del progetto Atlantis sull'influenza delle spondiloartriti sull'attività lavorativa. **Obiettivo.** dimostrare come e quanto le SA condizionano capacità lavorativa, attenzione e possibilità di carriera di chi ne è affetto e se tali condizionamenti si estendano ai famigliari chiamati al ruolo di informal caregiver.

Metodi. Partendo dall'intero campione di Atlantis, condotto da ANMAR nel 2012 ed in parte pubblicato nel 2016 su Arthritis Research and Therapy, ne abbiamo estrapolato i dati relativi all'impatto sull'attività lavorativa e sulla carriera.

Risultati. 450 dei 774 rispondenti in 18 regioni italiane è occupato e per il 50% attribuisce alla malattia la causa di impedimenti lavorativi, strettamente legati alla condizione di malessere provata. Anche le possibilità di carriera ne sono condizionate: il 36% ha avvertito ostacoli nell'avanzamento, percentuale che supera il 50% se la condizione di malessere è costante.

IL condizionamento sul lavoro è anche a medio-lungo termine: il 20% dei pazienti ha dovuto cambiare lavoro dopo la diagno-

si e più del 10% riferisce di aver subito discriminazioni. Meno evidente l'impatto sulla retribuzione: solo il 12% ritiene che la progressione retributiva sia stata più lenta per colpa della malattia, ma di nuovo tale percentuale aumenta fino al 20% nei pazienti più compromessi.

Seramente influenzata è anche la produttività: chi è professionalmente attivo nei 7 giorni precedenti il sondaggio ha perso in media 2.39 ore di lavoro per colpa della malattia ed a tale causa è ascrivibile il 59% delle ore di lavoro perse.

Non emergono indicazioni sugli esiti della malattia sull'attività dei famigliari che svolgano ruolo di informal caregiver.

Conclusioni. Le spondiloartriti impattano negativamente su condizione ed attività lavorativa del paziente, dato che conferma quanto emerso da Fit for Work Italia.

La giovane età della popolazione colpita e l'evidente impatto sociale ed economico rendono necessario ottenere riconoscimento formale di questa difficile condizione, evitando l'aggravamento delle già difficili condizioni psicologiche delle persone malate e fornendo loro "protezione". La mancanza di dati in proposito in un Sistema Sanitario sempre più orientato al coinvolgimento delle famiglie nell'assistenza e nella compartecipazione alla spesa, suggeriscono un'indagine per valutare l'impatto delle spondiloartriti sull'attività lavorativa e sulla produttività dei famigliari che siano chiamati a svolgere ruoli di informal caregiver.

Keywords: Spondiloartriti, impatto, lavoro.

PROGETTO MOSAICO: ANALISI DEI DATI RELATIVI AI MALATI REUMATICI**P30**

U. Viora, R. Giannelli, M.G. Pisu, G. Voltan

ANMAR Italia, Roma

MOSAICO è il primo studio italiano ed europeo che analizza l'aderenza alle terapie, il percepito in tal senso da parte dello specialista, il grado di soddisfazione dei pazienti sul rapporto con medici e infermieri e sulle informazioni ricevute, l'influenza di tali fattori sulla non aderenza e li compara in tre diverse popolazioni di malati - con malattie infiammatorie gastrointestinali, reumatiche, dermatologiche infiammatorie croniche - che possono assumere terapie bio-tecnologiche. È stato condotto in collaborazione con Doxapharma, grazie ad un contributo incondizionato di ABBVIE. Presentiamo i risultati relativi alle persone con malattie reumatiche, inclusa l'Artrite Psoriasica che nell'indagine appare quasi come patologia a sé, essendo condivisa da medici e malati diversi.

Obiettivo. determinare il grado di aderenza alle terapie - con DMARDS e biologici indifferentemente - da parte dei pazienti; verificare se pazienti e medici hanno la stessa percezione sull'aderenza alle terapie; valutare le cause dell'eventuale non aderenza.

Metodi. Doxapharma ha predisposto un questionario di 72 domande da somministrare, dal giugno al settembre 2014, via web (link dai siti istituzionali di ANMAR ed Associazioni regionali aderenti, AMICI ed ANAP Onlus) ed in formato cartaceo (grazie al lavoro dei volontari delle tre Associazioni) ai pazienti affetti da RMDs, MICI, PSO ed uno di 42 da somministrare con le stesse metodiche ai relativi specialisti. La valutazione dell'aderenza alla terapia - somma tra compliance (capacità di assumere i farmaci secondo quantità e modalità prescritte) e persistenza (capacità

di assumere la terapia per tutto il tempo indicato) - è stata valutata mediante Morisky Medication Adherence Scale - 8 items (MMAS-8).

Risultati. Per le RMDs, sono stati ritenuti validi 295 questionari di pazienti (49% dal Nord, 15% dal centro, 36% dal Sud) affetti da AR (62%), APS (21%), SA (10%) e Spondiloartrite (7%) e 117 di reumatologi (52% Nord, 28% centro, 20% Sud). L'aderenza alle terapie ("grado con cui il comportamento di una persona nel prendere medicine, seguire una dieta e/o cambiare lo stile di vita, corrisponde alle precise raccomandazioni prese d'accordo con il Medico"), secondo la MMAS-8 è adeguata nel 64% dei pazienti rispondenti (33% alta +31% media), bassa nel 37%. Secondo i medici, era adeguata nel 75% dei casi. Solo il 74.8% è persistente (per i medici 83% se in terapia biologica e 76% DMARDS). I pazienti in terapia biologica sono più aderenti di quelli che assumono DMARDS.

Conclusioni. un non soddisfacente rapporto di comunicazione medico paziente (gli insoddisfatti sono dal 33% al 70%) fa sì che il primo non abbia una reale percezione dell'aderenza alla terapia prescritta, peraltro assai bassa, come la persistenza. Favoriscono l'aderenza: adeguato supporto da parte di medici e personale sanitario, informazioni soddisfacenti, migliore QoL, semplicità di assunzione e soddisfazione per la terapia.

Keywords: Aderenza, percezione, soddisfazione.

P31 - P43 ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (3)

SCLEROSTIN AND ANTI-SCLEROSTIN ANTIBODIES SERUM LEVELS PREDICT AXIAL SERONEGATIVE SPONDYLOARTHRITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS: IMPLICATIONS FOR THE CLINICAL PRACTICE

P31

D. Benfaremo¹, M.M. Luchetti¹, F. Ciccia², C. Avellini¹, A. Farinelli¹, M. Rossini¹, W. Capeci¹, M. Ciferri¹, G. Triolo², A. Gabrielli¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo

Introduction. Pathogenesis and early diagnosis of enteropathic spondyloarthritis (ES) still represents an important issue in clinical practice and novel biomarkers to address these points are needed. In this respect, we evaluated the role of sclerostin (SOST), an antagonist of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, which is activated in AS and likely contributes to bone inflammation.

Methods. SOST and anti-SOST antibodies (anti-SOST-IgG) were assayed using a commercial or a specific peptide-binding ELISA, respectively, in a cohort of 54 ES patients, 33 (61%) with axial SpA (Ax-ES), and 23 (39%) with peripheral SpA (Per-ES). Only 4 patients were HLA-B27 positive. IBD, RA, AS patients, and healthy individuals were used as controls. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test with Dunn's post-hoc comparisons.

Correlation between variables was estimated using the Pearson correlation coefficient. Linear regression analysis was used to assess the relationship between anti-SOST antibodies and SOST levels. The Receiver operating characteristic (ROC) curve method was used to assess the accuracy of SOST and

anti-SOST serum levels as diagnostic biomarkers of SpA in IBD patients.

Results. SOST resulted significantly lower than controls in ES cohort. However, subgroup analysis demonstrated that SOST decrease was significant, and comparable to AS, only in Ax-ES ($p < 0.001$), but not in Per-ES. By ROC analysis a cut-off value of < 165.9 pg/ml predicted axial involvement with good accuracy (sensitivity 90.32%, specificity 84.62%, likelihood ratio 5.87). Anti-SOST-IgGs resulted significantly higher in Ax-ES than in IBD ($p < 0.01$) and, more importantly, than in Per-ES patients ($p < 0.001$). By ROC analysis a cut-off value of anti-SOST > 32.25 UI/ml predicted axial involvement with a good accuracy (sensitivity 80.65%, specificity 79.49%, likelihood ratio 3.93).

Pearson's correlation test demonstrated a strong negative correlation between SOST and anti-SOST-IgG levels in all ES patients ($r = -0.561$, $p < 0.001$). A simple linear regression analysis to predict SOST levels based on anti-SOST concentrations in all ES patients resulted significant ($p < 0.001$), with an R^2 of 0.31.

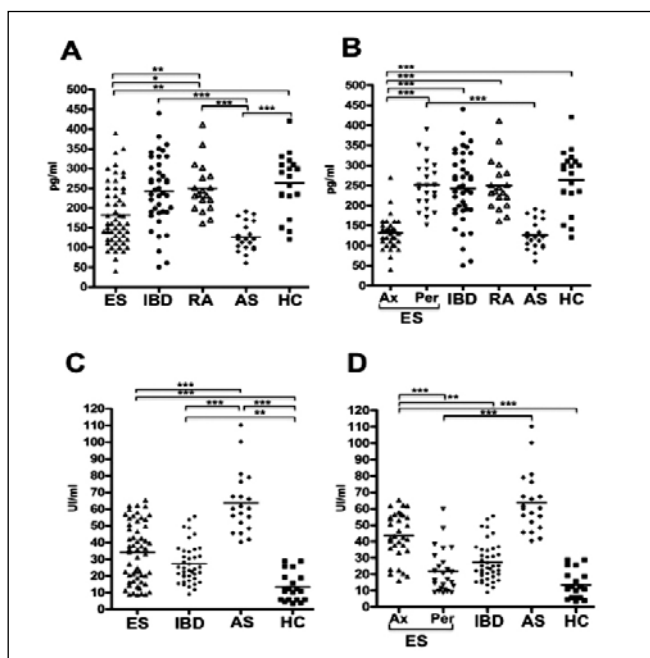


Figure 1 - Analysis of sclerostin (SOST) and anti-sclerostin antibodies (anti-SOST-IgGs) serum levels. SOST levels were assayed by enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA). Anti-SOST-IgGs levels were assayed by peptide-binding enzyme-linked-immunosorbent assay (p-ELISA). U/ml: arbitrary units obtained from the diluted serum curve of a patient affected by ankylosing spondylitis (AS)

A. SOST serum levels in patients affected by enteropathic spondyloarthritis (ES) and **B.** in patients affected by axial (Ax-ES) or peripheral arthritis (Per-ES) enteropathic spondyloarthritis. Control groups: patients affected by inflammatory bowel disease (IBD), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), and in healthy controls (HC). **C.** Anti-SOST-IgGs serum levels in patients affected by enteropathic spondyloarthritis (ES) and **D.** in patients affected by axial (Ax-ES) or peripheral arthritis (Per-ES) enteropathic spondyloarthritis. Control groups: patients affected by inflammatory bowel disease (IBD), ankylosing spondylitis (AS), and in healthy controls (HC).

Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. If not reported, p value not significant.

Conclusions. In our study, we demonstrated that in patients affected by inflammatory bowel disease (IBD), in which a diagnosis of enteropathic spondyloarthritis has been made, SOST serum levels result significantly lower than in healthy controls (HC) and IBD patients without articular symptoms. However, SOST serum levels are significantly lower, and similar to AS patients, only in ES patients with axial articular inflammation (Ax-ES) but not those with peripheral joints

involvement (Per-ES), who present SOST levels comparable to HC. Therefore, decreased SOST and increased anti-SOST-IgGs serum levels are promising novel biomarkers that may be helpful for the early diagnosis of axial spondyloarthritis in IBD patients with articular symptoms. Further studies are needed to establish their pathogenic role.

Keywords: Axial spondyloarthritis, sclerostin, biomarkers.

THE MULTIDISCIPLINARY APPROACH IS THE BEST OPTION TO ACHIEVE THE IMPROVEMENT OF DISEASE ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFFECTED BY PSORIATIC ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF A MONOCENTRIC STUDY

P32

W. Capeci¹, M.M. Luchetti¹, D. Benfaremo¹, A. Campanati², G. Ganzetti², E. Molinelli², M. Rossini¹, A. Farinelli¹, M. Ciferri¹, C. Avellini¹, A. Offidani², A. Gabrielli¹

¹Clinica Medica, Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Clinica di Dermatologia, Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Background. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic arthritis, included in the spondyloarthritis (SpA) group, characterized by the coexistence of skin and joint inflammation. The delayed diagnosis and treatment may result in an increased rate of progression of clinical damage, significantly affecting the quality of life (QoL). An integrated clinical examination of PsA patients, carried out by the dermatologist and rheumatologist, is nowadays considered the optimal approach to manage the PsA disease.

Methods. Since January 2015, we examined 145 consecutive patients complaining articular symptoms and/or psoriasis in the outpatient clinics and in the clinical ward of the dermatology and internal medicine departments. Among them, 53 patients were diagnosed as PsA and 21 by psoriasis (Pso). At baseline, after collegial evaluation, the treatment strategy was

planned depending on articular activity-involvement (peripheral or axial), systemic inflammation (C-reactive protein, CRP, and erythrocyte-sedimentation rate, ESR, levels), and skin involvement. Moreover, at baseline and after 12-weeks, articular disease was assessed by Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), following ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis international Society) criteria, and skin disease by the Psoriasis Area Severity Index (PASI). QoL was assessed using the Short Form-36 questionnaire (SF-36).

Results. At baseline, QoL was significantly worse in PsA than Pso patients, as assessed by mean SF-36 (physical component score, PCS, and mental component score, MCS) (Fig. 1A). Female patients had significantly worse SF-36 MCS than

male patients globally considered (37.4 ± 8.4 vs 46.1 ± 12.3 , $p=0.03$), but also in the PsA patient's group alone (35.8 ± 8.1 vs 44 ± 13.7 , $p=0.01$). After the integrated evaluation in:

- a) 33 PsA naïve patients a biological drug was prescribed;
- b) 3 patients switched to another biological drug;
- c) 11 patients assuming already a biological drug a synthetic DMARD was added;
- d) 6 a synthetic DMARD alone was prescribed (Fig. 1, Table I). At 12 weeks, 33 patients had been evaluated at follow-up. A significant improvement was observed in articular disease as well as skin disease activity (Fig. 1). Consistently, a significant improvement was obtained also in QoL (Fig. 1) and a significant

negative correlation resulted between articular activity and QoL as assessed by SF-36. In particular, ASDAS-CRP and BASDAI correlated with SF-36 PCS (Fig. 1).

Conclusions. The multidisciplinary approach in patients with PsA may result in a significant and, more importantly, fast improvement of disease activity and patient-reported QoL after already after 12 weeks. This reinforces the importance of a shared treatment strategy and it encourages further studies to assess the long-term outcomes and feasibility of such approach.

Keywords: Psoriatic arthritis, multidisciplinary approach, quality of life.

Table I

Patient*	TO baseline	TO-baseline After integrated evaluation
bDMARDs subgroup	14	n.11 +MtK (n. 5) or + Szp (n. 6) n. 3 switch to other bDMARDs: n. 2to Ada, n. 1 to CrP
sDMAROs /naïve subgroup	39	n. 15 = +Ada n. 7 = +Etn n. 5 = +Czp n. 3 = +Gol n. 3 = +Usk n. 3 = +Mtx n. 3 = +Szp

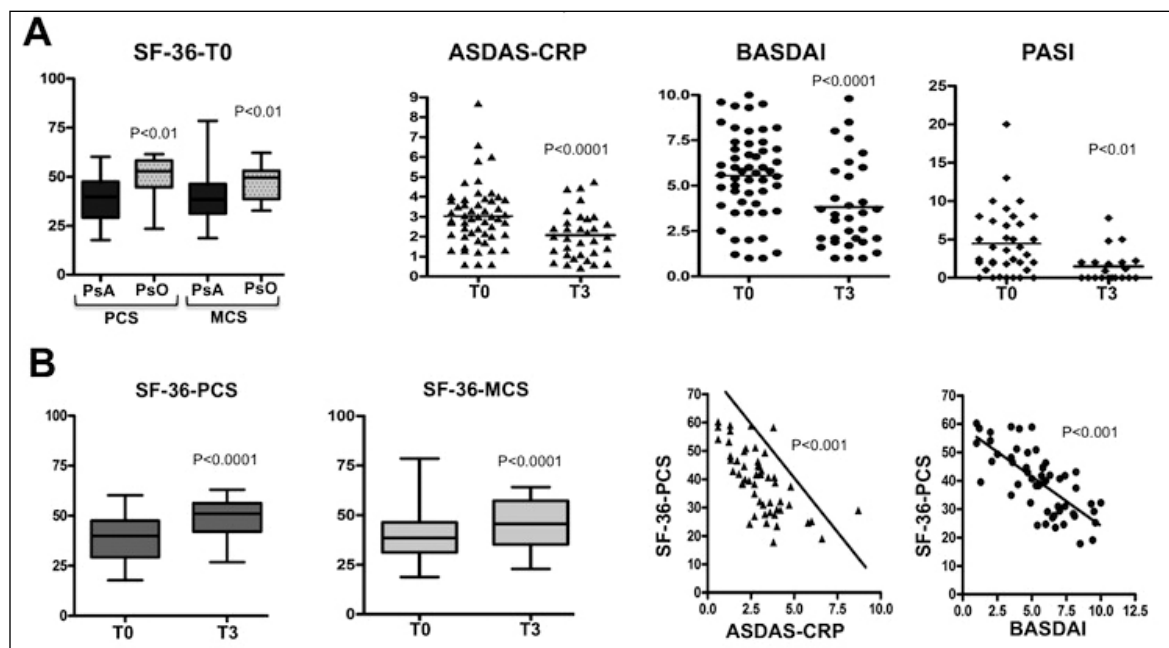


Figure 1 - Table I. - Patient therapies at the entry in the study. Abbreviations sDMARDs: synthetic DMARDs, as methotrexate (Mtx) or salazopyrine (Szp). bDMARDs biological DMARDs, as adalimumab (Ada), etanercept (Etn), certolizumab-pegol (Czp), golimumab (Gol), ustekinumab (Usk) (Luchetti MM). Balloni A. Gabrielli A. Curr Drug Saf. 2015 Oct 14; Epub ahead of print). A. Clinical evaluation of patients affected by psoriatic arthritis (Psa) treated before (TO) and, after collegial evaluation between the dermatologist and rheumatologist, at strict follow up after 12-weeks (T3). PsA patients affected by psoriatic arthritis; PsO: patients affected by psoriasis. All patients at baseline were evaluated for the quality of life (QoL) with the SF-36-questionary (physical component score, PCS, and mental component score, (MCS); In PsA, there were also evaluated articular disease activity (ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), and skin disease involvement and activity (Psoriasis Area Severity Index, PASI). B. Evaluation of the quality of life and correlation with articular activity before (TO) and, after collegial evaluation between the dermatologist and rheumatologist, at strict follow up after 12-weeks (T3). From the left to the right: SF-36-questionary: physical component score, PCS, and mental component score, MCS; linear regression between ASDAS-CRP, BASDAI, and SF-36-PCR. Statistical analysis had been carried out by the software è SPSS, using paired and unpaired t test and Pearson for correlation.

EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: OBSERVATIONAL STUDY IN A SINGLE CENTER

P33

I. Pantano, V. D'Abrosca, M. Verde, D. Iacono, R. Ferrara, G. Cuomo
 Seconda Università degli Studi di Napoli

Background. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that involves not only peripheral joints and spine, but also entheses, nails and skin. Ustekinumab, a new biological drug direct against interleukins 12 and 23, has demonstrated his efficacy and safety in PsA. PSUMMIT I trial1 has shown an ACR20 and EULAR response higher in ustekinumab-treated patients than placebo-treated patients at week 24. In PSUMMIT II trial2, ustekinumab demonstrated efficacy and safety profile in patients with active PsA with and without prior exposure to anti-TNF agents.

Aim of the study. To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab through 1 year in adult patients with active psoriatic arthritis (PsA).

Methods. A total of 24 (15 female and 9 male; median age 56.5 years; range 27-72 years) adult patients (Tab. I) with active PsA were treated with ustekinumab 45 mg or ustekinumab 90 mg at weeks 0, 4, and every 12 weeks. Clinical efficacy measures included Disease Activity Score in 28 joints using the erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) and Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA).

Results. At week 24, DAS28-ESR and DAPSA were 3.76 ± 0.78 and 20.9 ± 7.3 respectively, versus 4.45 ± 1.4 and 26.1 ± 16.3 at baseline ($p=0.05$ and $p=0.5$).

Through week 12 and 24, 6 patients (25%) had an adverse event (AE): 1 patient (4.1%) has stopped ustekinumab because of a serious event (urticarial rash and edema of the lips) and 5 patients (20.8%) discontinued for inefficacy.

Conclusion. Through the placebo-controlled period of PSUMMIT I (weeks 0-24), ustekinumab-treated patients had

Table I - Characteristics of patients

All patients:	24
Male	9
Female	15
Age (median age- range)	56.5 (27-72)
Duration of disease- (median-range)	11 (1-33)
Peripheral arthrititis (%)	100
Spondylitis (%)	37.5
Dactylitis (%)	29.1
Enthesitis (%)	66.6
Psoriasis (%)	62.5

significantly greater reductions in the clinical signs and symptoms of both joint and skin disease. Our study demonstrate, in the real life, the significantly improvement of DAS28-ESR at week 24 ($p=0.05$), according to the trial. We will evaluate if these responses will be preserved through 1 year, to demonstrate the maintenance of clinical efficacy during treatment with ustekinumab.

The rates and type of AEs are according to previous studies, observed in patients treated with ustekinumab. No unexpected safety events were observed.

References

- McInnes IB, et al. Lancet. 2013; 382 (9894).
- Ritchlin C, et al. Annals of the Rheumatic Disease. 2014; 73 (6).

Keywords: Psoriatic arthritis, ustekinumab, efficacy.

PREVALENCE OF ULTRASONOGRAPHIC LOWER AND UPPER ENTHESITIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

P36

M. Verde¹, M. Zappia³, V. D'Abrosca¹, D. Sgambato², M. Romano², G. Cuomo¹

¹Rheumatology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, Second University of Naples;

²Radiology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, Second University of Naples;

³Gastroenterology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, Second University of Naples

Background and Aim. Spondyloarthritis (SpA) occurs in up to 20% of patients with inflammatory bowel disease (IBD) (1). Symptomatic enthesitis is a characteristic feature of SpA and represents an early sign of SpA (2). The prevalence of enthesitis in patients with IBD is not known. This study was designed to evaluate whether patients with IBD showed an increased prevalence of enthesal involvement, even in the absence of clinical symptoms.

Methods. Thirty-five IBD patients (25 M and 10 F, median age 41 yrs), 25 with Crohn's disease (CD) and 10 with ulcerative colitis (UC), all with moderate intestinal activity, and 22 (13 M and 12 F, median age 44 yrs) control subjects with irritable bowel syndrome underwent a thorough clinical evaluation followed by entheses ultrasonography of upper limb (brachial triceps) and lower limb (quadriceps, proximal and

distal rotuleus, Achilles tendon and plantar fascia). The Madrid sonographic entheses index (MASEI) was used to score entheses abnormalities [thickness, enthesophytosis, bursitis, erosions with and without power doppler (PD)]. Correlation between IBD features (type, duration and activity), age, sex and MASEI score was assessed with nonlinear Spearman's rho. Significance of differences was assessed by chi-square test. The level of statistical significance of differences was set at $p<0.05$.

Results. All of 35 patients with IBD presented at least one entheses alteration with a mean MASEI of 5.43 (thickness 57.1%, enthesophytosis 42.8%, bursitis 0%, erosions 0%, PD abnormalities 14.2%) vs 3 patients of control group (enthesophytosis 14%) ($p<0.05$). MASEI significantly correlated with the age of IBD patients ($p<0.0001$).

Conclusion

- 1) IBD patients showed a significantly higher prevalence of early entheses involvement, even in the absence of clinical symptoms;
- 2) the entity of entheses alteration as assessed by MASEI did not correlate with type, duration and activity of IBD;
- 3) age was the only variable which significantly correlated with ultrasonographic entheses involvement;
- 4) we speculate that IBD patients should undergo ultrasonography evaluation of entheses and, if any alteration, be followed up for early detection of SpA.

References

1. Crohns J. Colitis. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory

Bowel Disease. Harbord M1, Annese V2, Vavricka SR3, Allez M4, Barreiro-de Acosta M5, Boberg KM6, Burisch J7, De Vos M8, De Vries AM9, Dick AD10, Juillierat P11, Karlsen TH6, Koutroubakis I12, Lakatos PL13, Orchard T14, Papay P15, Raine T16, Reinshagen M17, Thaci D18, Tilg H19, Carbonnel F20; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. 2016; 10: 239-54. Epub 2015 Nov 27.

2. Sakellariou G, Iagnocco A, Delle Sedie A, Riente L, Filippucci E, Montecucco C. Ultrasonographic evaluation of entheses in patients with spondyloarthritis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32: 969-78. Epub 2014 Dec 9. Review.

Keywords: Spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, ultrasonography.

ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS: TREATMENT AND OUTCOME IN A 2-YEARS PROSPECTIVE STUDY

P37

P. Triggianese¹, M.S. Chimenti¹, P. Conigliaro¹, F. Cedola¹, S. Onali², E. Calabrese², C. Petruzzello², A. Ruffa², L. Biancone², R. Perricone¹

¹Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma;

²Gi Unit, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma

Objectives. Enteropathic spondyloarthritis (ESpA) is a condition that requires a multidisciplinary approach aiming at design a tailored therapeutic strategy and reach disease control. We prospectively enrolled patients who continuously referred to a combined gastro-rheumatologic outpatient clinic for 2 years (time frame: December 2013 - December 2015) in order to evaluate treatments and outcomes.

Methods. 127 ESpA patients with Crohn disease (n=84) or Ulcerative Colitis (n=43) were included (Table I). Diagnostic delay was assessed. CRP, ASDAS-CRP, DAS-CRP, BASDAI, BASFI, HAQ-SpA, and treatments were evaluated at baseline (T0) and after 3, 6, 12, 18, and 24 months. Continuous variables were compared using T test and contingency analyses were performed by Chi-square test or Fisher's test where appropriate. Statistical analysis was considered significant with P values <0.05.

Results. Axial (ax)-SpA occurred in 37% of cases with 59.6%

non-rx SpA. Diagnostic delay was lower in peripheral (per) than in ax-ESpA (P 0.03). Prevalence of patients on Coxi-be was higher at all the time points comparing to T0 in the whole ESpA population (P<0.01, Fig. 1A) as well as in both ax- and per-ESpA groups distinctly considered (P<0.001 for all the comparisons, Fig. 1B-C). Patients on HCQ were more frequent at all the time points in the whole ESpA population comparing to T0 (P<0.01, Fig. 1A) and at T6/12/18/24 compared with T0 in per-ESpA group (P<0.001, Fig. 1C). Mesalazin was less prescribed at T18 and T24 than T0 in the whole population (P<0.01, Fig. 1A). On the contrary, the assumption of TNF-inhibitors (TNF-i, adalimumab and golimumab) was higher at all the time points in the whole ESpA population and at T12/18/24 in ax-ESpA group comparing to T0 (P<0.01 for all the comparisons, Fig. 1A-B). During the follow-up, in all ESpA patients, CRP was reduced at T18 (P<0.05) and T24 than T0 (P<0.01). An earlier and persistent CRP reduc-

Table I - Demographic and clinical data of the study population.

	ESpA (n=127)	Axial SpA (n=47)	Peripheral SpA (n=80)
Age (years)	46.6±13.4	47.1±13.2	46.4±13.5
Female Sex (n/%)	83/65.3	27/57.4	56/70
Diagnostic delay (months)	65.9±94.3	88.7±126.3*	52.5±66.2*
N-rx axial SpA (n/%)	28/22	28/59.6	NA
Type-1 peripheral SpA (n/%)	38/29.9	10/21.3	28/35
Type-2 peripheral SpA (n/%)	67/52.8	15/31.9	52/65
HLA-B27 (n/%)	5/3.9	4/8.5	1/1.3
CRP (mg/dL)	1.6±3.2	2.1±14.2	1.5±12.6
DAS	1.8±10.9	1.6±10.7	1.9±10.9
ASDAS	2.4±10.8	2.4±10.9	2.4±10.8
BASDAI	5.2±12.1	4.9±12.1	not applicable
BASFI	2.6±12.3	2.8±12.3	not applicable
HAQ-SpA	0.8±0.8	0.8±0.8	0.8±0.9

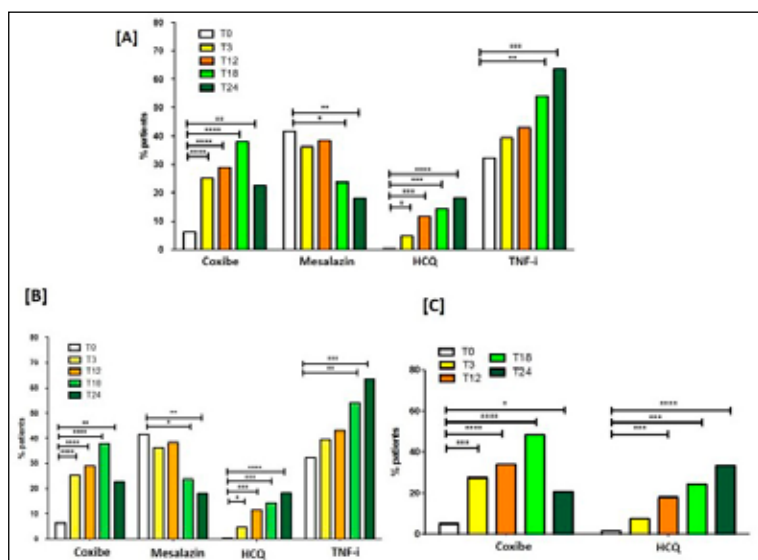


Figure 1 - Treatments in patients with enteropathic spondyloarthritis. Panel A: the whole population of patients with enteropathic spondyloarthritis (SpA); panel B: axial SpA patients; panel C: peripheral SpA patients.

tion occurred in per-ESpA (T0 vs T6/12/18/24, $P < 0.01$) while in ax-ESpA the reduction was observed at T18 and T24 than T0 ($P < 0.01$ for both times). In the whole ESpA and in the ax-ESpA group, both DAS and BASDAI were reduced during the follow-up with a significant reduction compared to T0 at T12 for DAS ($P < 0.05$) and at T24 for BASDAI ($P < 0.01$). BASFI resulted lower at T24 than T0 in the whole population ($P < 0.01$) and in ax-ESpA ($P < 0.05$). In addition, HAQ was re-

duced at T18 and T24 than T0 in the whole group and in ax-ESpA respectively ($P < 0.05$ for both).

Conclusion. The treatment strategies in a combined approach reduced disease activity, functional damage, and disability in ESpA patients.

Keywords: Spondiloartrite, farmaci biologici, malattie intestinali.

INFLUENZA DELLA TERAPIA CON FARMACI INIBITORI DEL TNF-ALFA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA E CONCOMITANTE INFEZIONE OCCULTA DA VIRUS DELL'EPATITE B

P38

C. Benigno, L. Costa, E. Mostacciolo, F. Foglia, P. Bottiglieri, N. Girolimetto, V. Bascherini, N. Scotti, A. Del Puente, R. Peluso, R. Scarpa, F. Caso

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. Il TNF- α , oltre a un ruolo pro-infiammatorio, è una citochina essenziale per la difesa dell'ospite, e la sua deplezione mediante trattamento con inibitori del TNF (i-TNF)- α può facilitare il rischio di infezioni virali o loro riattivazione.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza di i-TNF- α in pazienti con artrite psoriasica (AP) e concomitante infezione occulta da virus dell'epatite B (HBV) (HBsAg-, HBsAb+/-, HBcAb+, HBeAg-, HBV-DNA-).

Pazienti e Metodi. Uno studio osservazionale è stato effettuato in pazienti con AP e concomitante infezione occulta da HBV dal 2005 al 2015. Criteri di inclusione erano: età > 18 anni, ambo i sessi, AP classificata sulla base dei criteri CASPAR ed inizio terapia con i-TNF- α . Criterio di esclusione era la presenza di infezione attiva da HBV. Al tempo di inizio della terapia e ogni anno veniva eseguito monitoraggio dei markers HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBeAg, anti-delta, HBV-DNA) ed ecografia epatica. Il monitoraggio laboratoristico degli enzimi epatici veniva praticato al tempo di inizio e ogni tre mesi.

Risultati. In base ai criteri di inclusione ed esclusione, sono stati identificati 25 (8%) (F/M 10/5, età media 59 ± 9 anni) pazienti con AP e infezione occulta da HBV.

Tredici pazienti praticavano terapia con etanercept, 6 con adalimumab, 3 con infliximab, 2 con golimumab e 1 con certolizumab. 22 pazienti assumevano DMARDs tradizionali (methotrexate, salazopirina, ciclosporina A, leflunomide). Il 60% aveva praticato un solo i-TNF- α , mentre i restanti pazienti avevano praticato almeno 2 i-TNF- α . Nessun paziente consumava abitualmente bevande alcoliche. Di questi 25 pazienti, 7 (28%) erano anche HbeAb+ e 8 (32%) HbsAb+. Al basale il valore degli enzimi epatici era nella norma senza nessun incremento significativo durante il follow-up. Al basale l'ecografia epatica era nella norma in 16 (64%) pazienti, mentre mostrava segni di lieve steatosi epatica in 9 (36%) pazienti. Dopo 12 mesi di terapia con i-TNF- α , nessuna alterazione veniva osservata ecograficamente in 19 (76%), mentre in 6 (24%) pazienti si riscontravano segni di lieve steatosi epatica. Nessun caso di riattivazione dell'infezione occulta da HBV è stato osservato.

Conclusioni. Questo studio conferma la sostanziale sicurezza della terapia con i-TNF- α in pazienti con AP e concomitante infezione occulta da HBV.

Keywords: Inibitori del TNF- α , artrite psoriasica, infezione occulta da HBV.

PRINCIPALI COMORBIDITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

P39

N. Scotti, F. Caso, V. Bascherini, M. Izzo, F. Foglia, C. Benigno, P. Bottiglieri, N. Girolimetto, R. Peluso, A. Del Puente, R. Scarpa, L. Costa
Università Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica frequentemente associata a comorbilità a carico di differenti organi e apparati. Scopo dello studio è stato indagare le principali patologie associate in pazienti affetti da AP.

Materiali e Metodi. Dal 2007 al 2016 sono stati arruolati pazienti con diagnosi di AP per i quali sono state prese in considerazione le principali comorbilità. I criteri di inclusione erano: età >18 anni, ambo i sessi e soddisfacimento dei criteri CASPAR per l'AP. Per tutti i pazienti sono state raccolte le seguenti informazioni: parametri vitali, anamnesi, durata di malattia, utilizzo di farmaci biotecnologici e DMARDs, comorbilità ed eventuali terapie correlate.

Risultati. Sono stati arruolati 240 pazienti, di cui 140 donne (58,3%) e 100 uomini (41,6%). 87 pazienti (36,25%) praticavano terapia con adalimumab, 99 (41,25%) con etanercept, 6 (2,5%) con golimumab, 26 (10,83%) con infliximab, 14 (5,83%) con ustekinumab e 8 (3,3%) con certolizumab; 77 pazienti (32%) assumevano DMARDs (methotrexate, ciclosporina A, salazopirina, leflunomide ed azatioprina).

Di questi pazienti solo 10 (4,1%) non presentavano alcuna comorbilità. La patologia concomitante più frequentemente osservata è risultata essere la sindrome metabolica, presente in 134 pazienti (56%). A seguire 86 pazienti (35,8%) presentavano steatosi epatica, 71 pazienti (29,5%) ipertensione arteriosa, 36 pazienti (15%) dislipidemia e 20 pazienti (8,3%) diabete

mellito di tipo II. Nell'ambito dei disturbi del tratto gastrointestinale, oltre la steatosi epatica, le patologie a maggiore frequenza erano: angioma epatico (24 pazienti, 10%), malattia da reflusso gastroesofageo (23 pazienti, 9,5%) e litiasi biliare (22 pazienti, 9,1%).

Noduli tiroidei (40 pazienti, 16,6%), gozzo multinodulare (39 pazienti, 16,25%) e tiroidite di Hashimoto (21 pazienti, 8,75%) sono risultate essere le principali comorbilità dal punto di vista endocrinologico. Come interessamento neurologico è stata riscontrata la presenza di cefalea in 16 pazienti (6,6%), mentre per quanto riguarda le patologie oculistiche l'uveite era presente solo in 3 pazienti (1,25%). In merito agli apparati urinario e respiratorio le più frequenti patologie concomitanti emerse sono state la litiasi renale (50 pazienti, 20,8%), l'ipertrofia prostatica benigna (43 pazienti, 17,9%), l'OSAS (6 pazienti, 2,5%) e la BPCO (5 pazienti, 2%). Infine in ambito psichiatrico le comorbilità più comunemente riscontrate erano la sindrome ansioso-depressiva (24 pazienti, 10%) e l'ansia generalizzata (5 pazienti, 2%).

Conclusioni. Questo studio evidenzia che le principali patologie associate all'AP sono i disordini cardiovascolari, gastrointestinali, tiroidei, urinari e psichiatrici. In particolare la sindrome metabolica è risultata essere la comorbilità più frequente.

Keywords: Artrite psoriasica, comorbilità, farmaci biotecnologici.

STUDIO ECOGRAFICO DELL'IMPEGNO ARTICOLARE SUBCLINICO IN PAZIENTI CELIACI ADULTI

P41

A. Calabrò¹, R. Terenzi¹, A. Alunno², D. Macchia³, A. Calabrò⁴, M. Matucci Cerinic¹

¹Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università Firenze & Dipartimento Medico Geriatrico, SOD Reumatologia, Firenze; ²Università di Perugia, Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Perugia; ³SS Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; ⁴Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Unità di Gastroenterologia, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. La celiachia è un disordine immuno-mediatore sistemico scatenato, in soggetti geneticamente predisposti, dall'assunzione di glutine. L'interessamento muscoloscheletrico è frequente e spesso sotto-diagnosticato.

Abbiamo valutato con ecografia muscoloscheletrica la prevalenza di alterazioni articolari in celiaci ancora esposti al glutine (di nuova diagnosi), confrontandoli con un gruppo di sani e un gruppo di celiaci in dieta aglutinata, in remissione clinico-laboratoristica.

Pazienti e Metodi. sono stati arruolati nello studio soggetti celiaci consecutivamente diagnosticati dal febbraio al giugno 2016. Criteri diagnostici: presenza di markers anticorpali associati ad istologia positiva nei casi di celiachia conclamata e, nei casi di celiachia potenziale sulla base di positività autoanticorpale, suscettibilità genetica con biopsia duodenale negativa. Nei soggetti già diagnosticati la dieta aglutinata doveva essere in corso da almeno un anno e doveva essere

associata a negativizzazione degli autoanticorpi specifici di malattia (marker di corretta aderenza alla dieta). I pazienti sono stati sottoposti ad ecografia delle radiocarpiche, dei gomiti, delle ginocchia, della I e V MTF e della II e V MCF, da parte di due medici esperti in ecografia reumatologica. Sono stati ricercati segni di versamento articolare ed ipertrofia sinoviale definite come da linee guida OMERACT. I dati sono stati analizzati con SPSS 21.0 tramite test del Chi quadro, regressione logistica binaria univariata e multivariata, coefficiente κ di Cohen secondo appropriatezza, considerando significativo $p < 0.05$.

Risultati. Sono stati arruolati 24 pazienti celiaci di nuova diagnosi (10 potenziali), 18 celiaci in dieta e 15 sani. Sono state valutate 798 articolazioni; l'inter-observer agreement tra i due ecografisti è risultato eccellente ($\kappa=0,91$). Nei celiaci esposti al glutine abbiamo osservato un impegno articolare significativamente maggiore (14,5% vs 6,3% vs 5,7%

$p=0,0003$), il maggior numero di alterazioni riguardavano il ginocchio, mentre nei celiaci a dieta e nei controlli sani, la I MTF. Considerando come cut-off la presenza di almeno 2 articolazioni alterate (il doppio della DS del gruppo dei controlli sani approssimato per eccesso), il gruppo di celiaci di nuova diagnosi è risultato essere più frequentemente interessato (54% vs 16,7% vs 20% $p=0,017$). Secondo analisi di regressione logistica i celiaci conclamati di nuova diagnosi presentano un rischio maggiore rispetto ai sani di presentare almeno 2 articolazioni alterate (OR 7,20; $p=0,02$; IC 95% 1,353-38,326).

I celiaci in dieta invece risultano protetti nei confronti di tale rischio (OR 0,07; $p=0,005$; IC 95% 0,012-0,465). Al contrario non esiste alcuna differenza tra celiaci a dieta e controlli sani (OR 0,533; $p=0,52$; IC 95% 0,076-3,725).

Conclusioni. I celiaci ancora esposti al glutine presentano

un impegno articolare significativamente maggiore rispetto ai controlli sani ed i celiaci a dieta. Pertanto, la dieta aglutinata, nei soggetti celiaci, sembra ridurre in maniera significativa il rischio di sviluppare o mantenere un interessamento articolare.

Keywords: Celiachia, sinovite, ecografia muscoloscheletrica.

PREVALENZA DI PATOLOGIE OCULARI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

P42

P. Bottiglieri, L. Costa, C. Rossi, A. Schiattarella, C. Benigno, F. Foglia, N. Scotti, N. Girolimetto, V. Bascherini, R. Peluso, R. Scarpa, F. Tranfa, F. Caso

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. L'Artrite Psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica multisistemica in cui la prevalenza del coinvolgimento oculare, ed in particolare di uveite anteriore, è stimata essere del 2-25%. Questa percentuale, tuttavia, è variabile a seconda della popolazione e dell'area geografica esaminata.

Lo scopo dello studio è verificare la prevalenza di patologie oculari infiammatorie in una coorte di pazienti con diagnosi di AP afferenti presso un centro di terzo livello del Sud Italia.

Materiali e Metodi. Per questo studio prospettico, ad oggi, sono stati arruolati 34 pazienti adulti con diagnosi di AP, le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate in tabella I.

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a visita reumatologica ed oculistica con relativo inquadramento anamnestico e clinico.

Risultati. I risultati dello studio rivelano che, dei 34 pazienti arruolati, due (5,9%) presentavano un'uveite anteriore bilaterale. In tre (8,8%) pazienti si riscontrava presenza di ipertensione oculare e in un paziente (2,9%) congiuntivite monolaterale.

In otto pazienti (23,5%) che non riferivano di pregresse patologie oculari e che non mostravano segni clinici di uveite in corso, si evidenziavano depositi di pigmenti sulla membrana anteriore del cristallino.

Conclusioni. In questo studio sono stati riportati i risultati di prevalenza di patologie oculari in una coorte di pazienti del Sud-Italia.

In questa coorte, circa il 9% dei pazienti presentava patologie infiammatorie oculari (due uveiti anteriori bilaterali ed una congiuntivite monolaterale) correlate all'AP. Circa il 25% della popolazione considerata, inoltre, presentava depositi di pigmenti sulla membrana anteriore del cristallino suggerendo una pregressa patologia infiammatoria oculare nonostante la negatività di pregressa o attuale uveite.

I risultati di questo studio suggeriscono la necessità di indagare la presenza di uveite subclinica in pazienti con AP anche in assenza di un dato anamnestico e clinico di coinvolgimento infiammatorio oculare.

Keywords: Artrite psoriasica, uveiti, studio prospettico.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di pazienti in esame.

Coorte di pazienti (Numero)	34		
Sesso	M 18 (53%); F 16 (47%)		
Età media (anni)	55.36±9.6		
Durata media terapia (anni)	10.1±19.3		
Diagnosi clinica (secondo i criteri CASPAR)	Artrite psoriasica		
Interessamento oculare	<ul style="list-style-type: none"> - 2 (5.9%) uveite anteriore bilaterale - 1 (2.9%) congiuntivite monolaterale - 8 (23.5%) depositi di pigmenti sulla membrana anteriore del cristallino 		
Terapia	DMARDs sintetici	DMARDs biologici	Nessuna terapia
	7 (20%) <i>ex novo</i>	1 (2.9%) <i>ex novo</i>	7 (20%)
	5 (14.7%) continuano la terapia precedente	2 (5.9%) continuano la terapia precedente	

AUTOANTICORPI IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN TERAPIA CON INIBITORI DEL TNF-ALPHA**P43****V. Bascherini, L. Costa, N. Scotti, M. Izzo, F. Foglia, C. Benigno, P. Bottiglieri, N. Girolimetto, A. Del Puente, R. Peluso, R. Scarpa, F. Caso***Università Federico II, Napoli*

Scopo del lavoro. I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento dell'artrite psoriasica, diventando un'importante opzione terapeutica. Sono però riportati in letteratura numerosi casi di insorgenza di manifestazione autoimmunitarie (Lupus Like Syndrome).

Lo scopo di questo lavoro è di valutare la comparsa di autoanticorpi in una popolazione di pazienti affetti da artrite psoriasica trattata con inibitori del TNF- α .

Materiali e Metodi. È stata effettuata un'analisi prospettica di 2 anni di pazienti affetti da artrite psoriasica osservati dal 2007 al 2016. I criteri di inclusione erano: età >18 anni, ambo i sessi, soddisfacimento dei criteri CASPAR e terapia con farmaci biologici.

Al tempo zero, dopo 1 anno e dopo 2 anni venivano valutati: ANA, ENA, anti-dsDNA e le frazioni C3 e C4 del complemento.

Risultati. Sono stati arruolati 226 pazienti, di cui 133 donne (58.84%) e 93 maschi (41.15%), con diagnosi di artrite psoriasica.

87 (38.49%) praticavano terapia con adalimumab, 8 (3.53%) con certolizumab, 99 (43.80%) con etanercept, 6 (2.65%) con golimumab, 26 (11.5%) con infliximab.

74 pazienti assumevano DMARDs (methotrexate, ciclosporina A, salazopirina, leflunomide, azatioprina) e 148 erano naïve agli anti-TNF- α mentre i restanti avevano effettuato precedentemente almeno un anti-TNF- α .

All'inizio del periodo di osservazione 27 pazienti (11.94%)

presentavano ANA positività > o uguale a 1:80, in particolare 18.51% (5) per infliximab, 25.92% (7) per adalimumab, 48.14% (13) per etanercept, 3.70% (1) per golimumab, 3.70% (1) per certolizumab.

Dopo un anno di terapia in 10 pazienti si è verificata la positività degli ANA; di questi 5 praticavano terapia con etanercept, 3 con adalimumab, 1 con golimumab e 1 con infliximab.

Dopo due anni la positività è stata osservata in 1 paziente in terapia con infliximab e in 5 pazienti in terapia con adalimumab.

Nei casi di positività il titolo variava da 1:80 a 1:320; in 3 casi si è verificata la positività degli anti-dsDNA e anti-istoni; in nessun caso c'è stata ipocomplementemia.

La negativizzazione dopo 2 anni di trattamento è stata osservata in 20 pazienti (74,07%).

Nessuno tra i pazienti esaminati ha manifestato segni o sintomi di Lupus Like Syndrome; si sospendeva la terapia nei 3 pazienti con positività degli anticorpi anti-istoni.

Conclusioni. I dati raccolti evidenziano che solo il 6.6% dei pazienti ha sviluppato dopo due anni autoanticorpi. L'assenza di sintomi riconducibili a LLS, un adeguato follow-up e il possibile riscontro di ANA positività anche in soggetti sani o con patologie intercorrenti ha permesso di proseguire con la terapia.

Keywords: Artrite psoriasica, inibitori TNF- α , autoanticorpi.

P44 - P59 ARTRITE REUMATOIDE (1)

PREVALENZA, SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEGLI ANTICORPI DIRETTI CONTRO LE PROTEINE CARBAMILATE IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P44

A. Pecani, C. Alessandri, F.R. Spinelli, R. Priori, M. Di Franco, V. Ricciari, F. Ceccarelli, T. Colasanti, M. Pendolino, R. Mancini, F. Conti, G. Valesini

Sapienza Università degli Studi di Roma - Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Roma

La carbamillazione è una modificazione post-traduzionale non enzimatica che determina omocitrullinazione delle proteine aumentandone l'immunogenicità. Anticorpi diretti contro proteine carbamilate (anti-CarP) sono stati recentemente identificati nel siero di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) e sembrano essere associati ad una prognosi peggiore (maggiore

attività di malattia, progressione radiografica più severa). Scopo dello studio è stato quello di indagare in un'ampia coorte monocentrica di pazienti affetti da AR prevalenza, sensibilità e specificità degli anti-CarP e di comparare con quelle degli anticorpi anti proteine citrulli nate (ACPA) e del Fattore Reumatoide (FR).

Tabella I - Prevalenza di anti-CarP, ACPA e FR nelle popolazioni studiate.

Patologia (N° pazienti)	Anti-CarP [n (%)]	ACPA [n (%)]	FR [n (%)]
AR (309)	117 (34.4)	190 (61.4)	202 (65.3)
LES (83)	14 (16.8)	15 (18.07)	19 (22.8)
SdS (45)	14 (31.1)	11 (24.4)	23 (51.1)
SS (51)	3 (5.8)	1 (1.9)	18 (35.2)
OP (21)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (19.04)
CS (98)	2 (2.04)	1 (1.02)	3 (3.06)

Anti-CarP = anticorpi anti-proteine carbamilate; ACPA = anticorpi anti peptidi citrullinati; FR = Fattore Reumatoide; AR = Artrite Reumatoide, LES = Lupus Eritematoso Sistemico; SdS = Sindrome di Sjogren; SS = Sclerosi Sistemica; OP = osteoporosi, CS = controlli sani.

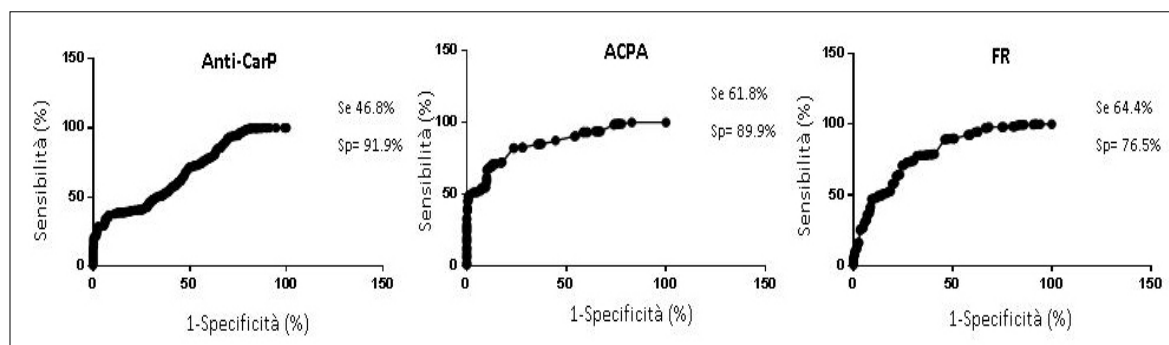


Figura 1 - Sensibilità e specificità anti-CarP, ACPA e FR.

Pazienti e Metodi. Gli anti-CarP sono stati ricercati mediante metodica immunoenzimatica “home made” come precedentemente descritto (Shi et al., Proc Natl Acad Sci USA 2011) utilizzando come antigene siero fetale bovino; gli ACPA sono stati ricercati con kit ELISA commerciale di seconda generazione e il FR con metodica immunonefelometrica. Sono stati testati sieri raccolti da pazienti affetti da AR, pazienti affetti da altre patologie autoimmuni, pazienti affetti da osteoporosi e soggetti sani di controllo.

Risultati. Sono stati testati per anti-CarP, ACPA e FR 607 sieri di pazienti affetti da AR (n=309), Lupus Eritematoso Sistemico (LES; n=83), sindrome di Sjögren (SdS, n=45), Sclerosi Sistemica (SS, n=51), Osteoporosi (n=83) e 98 soggetti sani.

La tabella I riassume la prevalenza delle diverse specificità anticorpali - anti-CarP, ACPA e FR - nelle popolazioni studiate. Il 28.5% dei pazienti affetti da AR era negativo per ACPA e FR; 26 di questi 88 pazienti (29.5%) è risultato positivo per anti-CarP. La figura 1 mostra le sensibilità e specificità degli anti-CarP, degli ACPA e del FR.

Conclusioni. Gli anticorpi anti-CarP sono stati riscontrati nel 34.4% dei pazienti affetti da AR ma anche in pazienti affetti da altre patologie autoimmuni. Inoltre, gli anti-CarP sembrano avere una specificità superiore rispetto ad ACPA e FR a discapito di una bassa sensibilità.

Keywords: Anti-CarP, artrite sieronegativa, sensibilità e specificità.

VERIFICA SPERIMENTALE DELL'UTILIZZO DELLA TECNOLOGIA DI STAMPA 3D PER LA REALIZZAZIONE DI AUSILI PERSONALIZZATI COME INTEGRAZIONE DELL'INTERVENTO DI TERAPIA OCCUPAZIONALE CON I PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P45

A. Bottini¹, S. Sartini², V. Cestelli¹, F. Franchi², G. Sandri¹, M.T. Mascia¹

¹Dipartimento di Medicina, Diagnostica, Clinica e Sanità Pubblica Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;

²Servizio di Riabilitazione della mano, Azienda Policlinico, Modena

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica che può colpire più distretti articolari rendendo difficile o impossibile al paziente eseguire i compiti quotidiani. Gli ausili consentono di mantenere e/o migliorare la performance occupazionale, riducendo dolore e affaticamento e prevenendo ulteriore danno. È noto però che un elevato tasso di abbandono degli ausili porta al fallimento del progetto riabilitativo e spreco di risorse.

Progettando l'ausilio, se si tiene conto delle esigenze del paziente, delle sue caratteristiche e preferenze, del suo ambiente e delle sue attività, si può rispondere meglio al suo bisogno, favorendone l'utilizzo.

Abbiamo voluto indagare come quest'obiettivo possa essere raggiungibile attraverso la co-progettazione dell'ausilio col paziente e la sua fabbricazione rapida con la stampa 3D.

Materiale e Metodi.

Fasi dello studio:

1. Definizione dei criteri di inclusione.
2. Reclutamento dei pazienti per i “laboratori di protezione articolare”.

3. Sessioni dei “laboratori di protezione articolare”.

4. Reclutamento dei pazienti con esigenze di ausili personalizzati.

5. Co-progettazione ausili personalizzati.

6. Stampa ausili personalizzati.

7. Consegna ausili personalizzati.

8. Rilevazione feedback utilizzo ausili personalizzati.

I laboratori hanno preso spunto dal “Lifestyle Management for Arthritis Programme” di Alison Hammond trattando gestualità ergonomica, gestione della fatica e dolore, adattamenti ambientali e ausili.

Sono stati selezionati 21 pazienti, 20 donne e 1 uomo, con età tra i 30 e i 75 anni organizzati in 5 gruppi. Dei 18 pazienti che hanno seguito tutte le sessioni educative, 9 pazienti hanno espresso specifiche esigenze. Successivi incontri hanno consentito di produrre e consegnare oggetti personalizzati.

Strumenti. Software: Autodesk® Fusion 360 (modellazione); Ultimaker Cura (slicing). Stampante 3D DeltaWASP 20x40. Raccolta delle caratteristiche progettuali: scheda PA della USERfit. Valutazione esiti: PIADS (Psychosocial Impact of

Assistive Devices Scale); QUEST (Quebec User Evaluation of Satisfaction with Technical Aids).

Risultati. Il percorso (progettazione, realizzazione, consegna, valutazione) è stato completato per 4 pazienti per un totale di 7 ausili personalizzati: impugnatura per gessetto, per spazzolino da denti, per chiave di avviamento auto, per cucchiaino, per ferro da stiro, spremi tubetti, maniglia per aprire caffettiera moka.

La valutazione dell'impatto psicosociale dei 7 ausili consegnati ha mostrato un esito complessivamente positivo (media abilità: +1,488; media adattabilità: +1,690; media autostima: +1,375). La valutazione della soddisfazione dei pazienti è stata complessivamente buona (scala 1-5: media soddisfazione ausilio: 4,75; media soddisfazione servizio: 4,68). Questo lavoro ha dimostrato anche nei piccoli numeri che il percorso di co-progettazione e produzione di ausili personalizzati tramite la fabbricazione rapida con tecnologia di stampa 3D è fattibile e porta con sé il potenziale di ridurre il non uso anche in ambito di prevenzione del danno articolare.

Keywords: Stampante 3D, artrite reumatoide, ausili.

ATTIVITÀ DI MALATTIA E QUALITÀ DELLA VITA IN UNA COORTE DI GIOVANI ADULTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

P46

M. Romano, M. Gattinara, I. Pontikaki, P.L. Meroni, V. Gerloni

Reumatologia dell'età evolutiva, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è la più frequente malattia cronica reumatica dell'infanzia. La malattia può persistere attiva per molti anni anche in età adulta. Lo scopo del lavoro è valutare l'attività di malattia e la qualità della vita in una coorte di giovani adulti affetti da AIG.

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti con età superiore ai 18 anni seguiti presso il nostro ambulatorio dei giovani adulti sono stati studiati allo scopo di stabilire l'attività di malattia o la remissione clinica in accordo con i criteri di Wallace. Ciascun paziente è stato sottoposto all'esame obiettivo articolare e sono stati valutati gli esami ematochimici. Sono stati inoltre registrati: la Physician's global assessment of disease activity (VAS medico 0-10), la qualità della vita secondo il Medical Outcome Study 36-item short Form Health Survey (SF-36) e l'Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 335 pazienti (F 237) affetti da AIG: 39 (11.6%) con esordio sistemico, 117 (34.9%) con oligoartrite persistente, 48 (14.3%) con oligoartrite estesa, 80 (23.8%) con poliartrite (21 FR+), 37 ERA (11%), 14 con AIG psoriasica (4.1%). La mediana dell'età di esordio di malattia è stata di 7 anni (media 7.8, range 0.1-16). La mediana della durata di malattia è stata di 21.9 anni (media 22.7, range 7-51). 237/335 pazienti erano in trattamento: 134 con terapia biologica, 167 con uno o più DMARDs e 125 con FANS. Dei 134 pazienti in terapia biologica, 90 erano

anche in trattamento con uno o più DMARDs. 98 pazienti non assumevano alcuna terapia: 66 (67.3%) erano inattivi e 73 presentavano una VAS <1 cm. Il 40.2% (135/335) mostrava articolazioni attive variando dal 48.6% (12/39) dei pazienti con AIG sistemica al 28.5% (4/14) con AIG psoriasica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'SF-36 physical score (mediana 56, media 62, range 1-99) e all'SF-36 mental score (mediana 61, media 62, range 12-100). 149 pazienti (44.4%) avevano un HAQ patologico variando dal 69.2% dei pazienti con AIG sistemica (mediana 0.625, media 0.8, range 0-3) al 29% dei pazienti con AIG oligoarticolare persistente (mediana 0.0, media 0.2, range 0-1.6).

Conclusioni. Un numero sostanziale di giovani adulti presentava una malattia ancora attiva o una condizione di Clinical remission on medication (vale a dire ancora bisognosa di terapia anti-reumatica).

La qualità della vita riportata dai nostri pazienti non è risultata completamente soddisfacente per molti di loro. Questi risultati suggeriscono che l'AIG non è una malattia autolimitantesi e perciò idealmente tutti i pazienti giovani adulti dovrebbero essere seguiti sia dal pediatra reumatologo sia dal reumatologo dell'adulto nel contesto di un programma di transitional care.

Keywords: Transitional care, AIG, attività di malattia.

ANALISI E VALUTAZIONE DEL PROFILO DI COMORBIDITÀ E COINVOLGIMENTO EXTRARTICOLARE IN PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE IN ETÀ ADULTA

P47

M. Priora, M. Scarati, S. Parisi, R. Borrelli, M. Bruzzone, C.L. Peroni, E. Fusaro

A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

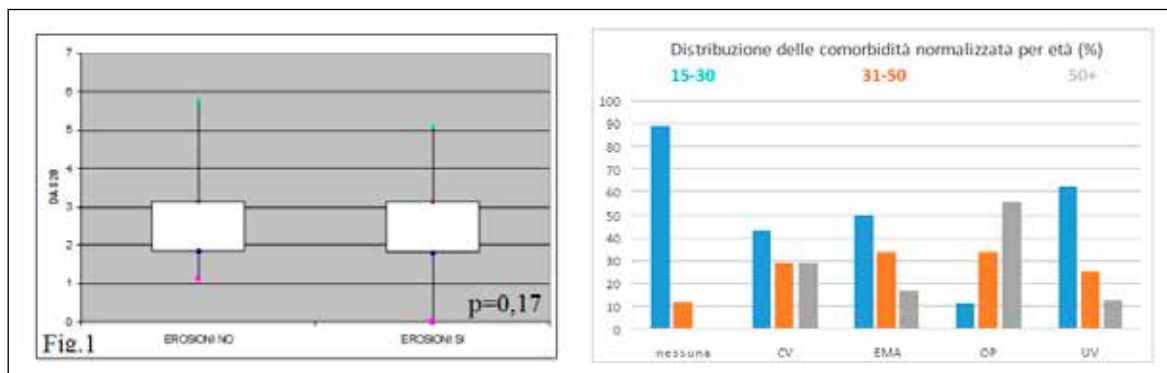
I pazienti (pz) con Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) in età adulta necessitano di cure e attenzioni specifiche: il 58% dei pz non raggiunge la remissione clinica in età adulta e perciò permane in trattamento con DMARD e farmaci biologici, nel 32% dei pz insorge una manifestazione extrarticolare (EA) anche in assenza di parametri clinici indicativi di media-alta attività di malattia. L'obiettivo del presente studio è analizzare, in questa popolazione di pz con lunga storia di patologia infiammatoria sistemica e terapie immunosoppressive, la prevalenza delle comorbidity e delle manifestazioni EA ad esordio nell'età adulta, valutando correlazioni con dati clinimetrici e sierologici. Sono stati raccolti i dati di 52 pz dei quali caratteristiche cliniche e demografiche sono riassunte in Tabella. La correlazione di comorbidity, manifestazioni EA e comparsa di erosioni ossee in età adulta con parametri clinici e sierologici è stata analizzata con T-Student Test e Test X2 con OR (intervallo di confidenza 95%). Il 69% dei pz riporta almeno una comorbidity: le più frequenti sono state l'osteoporosi (9 pz, 17,3%) e le patologie ematologiche (9 pz, 17,3%).

Queste ultime comprendono MGUS, Ipo-IgA e leucopenia. La prevalenza di patologia cardiovascolare (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca) è risultata dell'11,5%, superiore rispetto alla prevalenza riportata nella popolazione generale di uguale età media. Seppur considerando l'esiguità del campione, non si rilevano correlazioni tra sottotipo diagnostico e maggior rischio di comorbidity in età adulta. L'uveite si è manifestata nel 15,4% dei pz, in assenza di un'associazione con uno specifico sottogruppo di AIG. La positività per ACPA alla diagnosi è correlata con il sottogruppo poliarticolare, con la compresenza di positività per il FR e con la comparsa di erosioni ossee in età adulta ($p < 0,05$) in assenza di indici clinimetrici indicativi di più elevata attività di malattia ($p = 0,17$) figura 1.

Conclusioni. Lo studio riporta lo spettro di comorbidity e manifestazioni extrarticolari ad esordio in età adulta in pz con AIG. La positività per ACPA alla diagnosi correla con la comparsa in età adulta di erosioni ossee, con la positività del FR, e il sottogruppo poliarticolare, evidenziando così il ruolo pro-

Tabella

Sottogruppo AIG n° pz (%)	AIG sistemica 5 (9,6%)	AIG oligo persistent 10 (19,2%)	AIG oligo extended 10 (19,2%)	AIG poliarticol 19 (36,5%)	AIG entesitica 6 (11,5%)	AIG psoriasica 2 (3,9%)	AIG Totali 52
Età media (DS)	31 (12)	30 (13)	30 (12)	30 (12)	30 (11)	30 (11)	38 (13)
Sesso femminile (%)	3 (60%)	9 (90%)	9 (90%)	17 (89%)	2 (33%)	1 (50%)	41 (78,8%)
Anni dall'esordio Media (DS)	22 (11)	21 (11)	21 (11)	21 (11)	20 (10)	21 (9)	21 (12)
FR IgM +	0	0	0	8	0	0	8 (15,4%)
ACPA IgG +	0	1	2	7	0	0	10 (19,2%)
ANA +	1	6	6	7	1	1	22 (42,3%)
Uveiti	0	2	2	2	2	0	8 (15,4%)
Mal. Cardio-Vascolari	2	0	0	2	2	0	6 (11,5%)
Osteoporosi	1	1	3	4	0	0	9 (17,3%)
Mal. Ematologiche	2	2	0	5	0	0	9 (17,3%)
Mal. di Chron	0	0	1	0	0	0	1 (1,9%)
Rettocolite Ulcerosa	0	0	0	0	0	0	0
Gastrite atrofica	0	0	1	2	1	0	4 (7,7%)
Mal. epatiche	0	0	0	1	0	1	1 (1,9%)
Insufficienza renale	1	0	0	0	0	0	1 (1,9%)
Amiloidosi	0	0	0	0	0	0	0
Mal. ginecologiche	0	0	0	0	0	0	0
Anemia sideropenica	0	1	0	1	0	0	3 (5,7%)
Tireopatia autoimmune	0	1	0	2	0	0	5 (9,6%)
Psoriasi	0	0	1	0	0	1	2 (3,8%)
Dermatite atopica	1	0	1	0	0	0	2 (3,8%)
Disturbo d'ansia	1	0	0	1	1	0	3 (5,7%)
Mal. oncologiche	0	0	0	3	0	0	3 (5,7%)
Ipocorticosurrenalismo	0	0	2	0	0	0	2 (3,8%)



gnostico e classificativo di questi anticorpi anche nella AIG, oltre che nella Artrite Reumatoide dell'adulto. L'associazione degli ACPA con decorso artrite significativamente più erosivo in età adulta, indipendentemente dall'attività di malattia articolare, potrebbe influenzare la scelta di approcci terapeutici e di monitoraggio clinico più mirati. L'elevata incidenza di manifestazioni extrarticolari e comorbidità in questa coorte di pz rende ragione della necessità di un'osservazione clinica continua, dedicata, anche a distanza dalle prime manifestazioni della patologia e anche in assenza di indici clinimetrici e sierologici di malattia attiva.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, ACPA, comorbidità.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO IN PRIMA E SECONDA LINEA PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI REAL LIFE DAL REGISTRO ITALIANO LORHEN

P48

S. Monti¹, R. Gorla², P. Sarzi-Puttini³, F. Atzeni³, R. Pellerito⁴, E. Fusaro⁵, G. Paolazzi⁶, P.A. Rocchetta⁷, E.G. Favalli⁸, A. Marchesoni⁸, R. Caporali¹

¹Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo Fondazione, Pavia; ²Reumatologia, Spedali Civili, Brescia; ³Ospedale Universitario L. Sacco, Milano; ⁴Ospedale Mauriziano, Torino; ⁵Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁶Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁷Struttura di Reumatologia A.S.O. "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria; ⁸Dipartimento di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. La scelta del farmaco biologico (bDMARD) per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) è, in accordo con le Raccomandazioni internazionali, in larga parte affidata al clinico. I farmaci inibitori del TNF-alpha (TNFi), abatacept (ABA) e tocilizumab (TCZ) sono tutti approvati per l'utilizzo in prima linea. Anche in caso di switch a linee successive di trattamento, le Linee Guida non forniscono un'indicazione sul meccanismo di azione (MoA) da privilegiare. Abbiamo quindi analizzato i fattori che influenzano la scelta del bDMARD in prima o in seconda linea, con particolare attenzione alla prescrizione di ABA o TCZ rispetto ai TNFi.

Metodi. I pazienti sono stati selezionati dal Registro Italiano LORHEN. L'analisi è stata ristretta ai pazienti reclutati dopo il gennaio 2008, quando tutti e tre i differenti MoA erano disponibili. La popolazione in studio è stata divisa in bDMARD di "prima linea" e "seconda linea".

Risultati. In totale sono stati inclusi 1910 pazienti. Prima linea n=1264, seconda linea n=646 pazienti. Sia l'età alla diagnosi che all'avvio del bDMARD sono risultate significativamente

inferiori nei pazienti trattati in prima linea con TNFi rispetto a ABA o TCZ ($p < 0.0001$). La positività dello screening per tubercolosi latente è risultata più rappresentata nel gruppo trattato con ABA rispetto a TCZ o TNFi ($p = 0.002$). La terapia di combinazione con methotrexate (MTX) è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con TCZ (50.77%), rispetto sia a ABA (86.70%) e TNFi (64.28%); $p = 0.02$. La presenza di dislipidemia ($p = 0.018$), ipertensione ($p = 0.002$) o concomitante patologia polmonare ($p < 0.0001$) è risultata associata alla scelta di ABA in prima linea. La presenza di altre comorbidità in generale e di >2 comorbidità ha influenzato la scelta verso ABA ($p = 0.01$). Allo switch alla seconda linea di trattamento, i pazienti con un'attività di malattia (DAS28) maggiore sono stati trattati più spesso con TCZ rispetto a TNFi ($p = 0.005$) o ABA ($p = 0.038$). Anche la presenza di neuropatia periferica ha influenzato la scelta per ABA Vs TNFi ($p = 0.005$). L'analisi logistica multinomiale ha dimostrato che la seconda linea di trattamento, l'età maggiore, la presenza di dislipidemia, patologia polmonare, altre comorbidità e in-

Tabella 1. Analisi multinomiale dei fattori associati alla scelta del farmaco biologico. Confronto di ABA e TCZ rispetto ai TNFi.

	ABATACEPT			TOCILIZUMAB		
	RR	95%CI		RR	95%CI	
Seconda linea terapeutica	3.20	1.71	6.02	2.01	1.2	3.36
Età	1.02	1.01	1.03	1.02	1	1.03
DAS28	1.03	0.94	1.13	1.2	1.07	1.35
Comorbidità cardiovascolari	0.99	0.44	2.2	0.46	0.19	1.11
Diabete	0.77	0.41	1.43	0.9	0.71	1.15
Dislipidemia	1.65	1.08	2.56	1.01	0.5	2.02
Ipertensione	1.15	0.93	1.43	1.11	0.73	1.68
Comorbidità polmonari	2.19	1.05	2.4	1.27	0.55	2.94
Neuropatia periferica	3.43	1.69	6.82	0.89	1.19	4.13
Altre comorbidità	0.01	1.24	2.42	1.1	0.75	1.62
Osteoporosi	0.94	0.65	1.37	0.58	0.29	1.15
Tiroidite autoimmune	1.19	0.69	2.09	0.99	0.58	1.72
Screening per LTB positivo	1.65	0.93	2.96	1.1	0.65	1.84
Extra-articolare: polmone	1.3	0.35	4.79	0.97	0.11	8.28
Extra-articolare: Vasculite	0.01	0	0.01	2.04	0.36	11.55
Extra-articolare occhi	0.32	0.34	3.09	0.5	1.38	1.83
Noduli reumatoidi	0.71	0.29	1.73	0.9	0.42	1.92

LTB tubercolosi latente

teressamento extra-articolare come vasculite reumatoide sono risultati associati alla scelta di ABA Vs TNFi. La scelta di TCZ è risultata associata alla seconda linea di trattamento, età maggiore e attività di malattia più elevata (Tab. I).

Conclusioni. In accordo con le Raccomandazioni internazionali, la scelta del bDMARD in prima o seconda linea è affidata alla preferenza del clinico. Tuttavia, i dati di real life sugge-

riscono che l'età più avanzata e le comorbidità influenzano la scelta del farmaco verso ABA e TCZ rispetto a TNFi. Dopo il fallimento di un TNFi in prima linea, una strategia di "swapping" ad un altro MoA risulta essere più frequente.

Keywords: Farmaco biologico, comorbidità, linee di trattamento.

OUTCOME NEONATALE DOPO ESPOSIZIONE IN UTERO A CERTOLIZUMAB PEGILATO IN UNA SERIE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P49

M. Meroni¹, M. Limonta¹, M. Ostensen², M. Cutolo³

¹U.S. Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Norwegian National Advisory Unit on Pregnancy and Rheumatic Diseases, Trondheim - NO; ³Clinica Reumatologica e Laboratori di Ricerca, Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. Il 25% circa dei pazienti con artrite reumatoide (AR) permane sintomatico durante la gravidanza, necessitando quindi del mantenimento di una terapia di fondo, con DMARDs tradizionali o con inibitori del TNF (TNFi). La sicurezza di questi ultimi durante la gestazione è stata oggetto di studi recenti: il certolizumab pegilato (CZP), in particolare, è ritenuto sicuro, grazie alla pressoché totale assenza di passaggio attraverso la barriera placentare, rispetto ad altri TNFi. Non esistono tuttavia dati comprovati riguardo l'outcome neonatale dei soggetti esposti: scopo del presente lavoro è stato quello di esaminarlo, in una serie di pazienti con AR esposte a CZP in corso di gravidanza.

Materiali e Metodi. Sono state esaminate retrospettivamente, in un periodo osservazionale di 48 mesi, 8 pazienti con AR esposte a CZP nel corso del I e/o II trimestre di gravidanza. Tutti i soggetti erano stati informati dei potenziali rischi collegati al trattamento e avevano firmato il consenso. Sono stati raccolti i dati demografici e clinici delle pazienti e dei loro figli, con particolare attenzione all'outcome neonatale fino al compimento del VI mese di età.

Risultati. Le pazienti erano state esposte a CZP per un periodo di tempo che andava da, da 6 a 18 mesi. Tre di esse erano state in precedenza trattate con metothrexate ed altri TNFi (infliximab o etanercept), sospesi ad almeno 6-24 mesi dal concepimento. Durante la gravidanza, il regime di somministrazione del CZP era standard (200 mg ogni 2 o 3 settimane).

In associazione, le donne assumevano prednisone a basse dosi (5±2.5 mg/die).

Due soggetti assumevano inoltre sulfasalazina, 500 mg x 3/die; tre, idrossiclorochina, 200 mg x 2/die. In 6/8 casi, la terapia con CZP si è protratta durante il I trimestre, mentre due soggetti, a causa dell'elevata attività di malattia, sono stati trattati fino al II trimestre. Non si sono rilevate complicanze ostetriche o neonatali, eccetto un neonato di basso peso per età gestazionale alla nascita (SGA). Un neonato veniva in seguito ricoverato (all'età di 4 mesi) per un'infezione sistemica da *Candida albicans*, ma guariva con trattamento antifungino standard; veniva, in questo caso, posticipata la somministrazione della dose vaccinale dal V al VI mese di vita. Lo sviluppo psico-fisico dei neonati risultava nella norma. Ad eccezione del caso sopra descritto (dose posticipata), tutti i bambini venivano vaccinati secondo lo schema in vigore, nei tempi prestabiliti, senza effetti avversi.

Conclusioni. Nonostante limiti evidenti, quali la casistica ristretta e la mancata determinazione dei livelli plasmatici di CZP nel cordone ombelicale, il nostro lavoro contribuisce ad estendere la conoscenza sull'uso di CZP in gravidanza. Nella nostra esperienza, tale farmaco può rappresentare un'opzione terapeutica in caso di necessità di protrarre una terapia con TNFi in gravidanza.

Keywords: Artrite reumatoide, gravidanza, certolizumab pegol.

IMPEGNO DEL POLMONE IN SOGGETTI ACPA POSITIVI: STUDIO PILOTA DI BIOMARCATORI FUNZIONALI, DI LABORATORIO E DI IMAGING

P50

B. Lucchino¹, C. Iannuccelli¹, M.C. Gerardi¹, M. Di Paolo², M. Vomero¹, M. Bonini², F. Vullo³, D. Diacinti³, P. Palange², M. Di Franco¹, G. Valesini¹

¹Reumatologia - Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;

²Unità di Funzionalità Polmonare - Dip. di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma;

³Unità di Radiodiagnostica - Dip. Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Sapienza Università di Roma

È dimostrato che anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) sono presenti anche anni prima dell'esordio clinico dell'Artrite Reumatoide (AR) e che il polmone può rappresentare una sede di formazione di ACPA.

Poiché il polmone sembra essere un sito precocemente coinvolto nella AR, lo scopo del presente studio è di valutare la presenza di anomalie polmonari subcliniche in soggetti ACPA positivi senza evidenza di artrite e in pazienti affetti da AR, attraverso biomarcatori funzionali, di laboratorio e di imaging.

Sono stati arruolati 30 pazienti consecutivi: 11 soggetti ACPA positivi senza evidenza di artrite, 10 pazienti con AR di recente insorgenza (Early AR-EAR), naïve a terapia (durata <24 settimane), 9 pazienti con AR clinicamente manifesta (ARCM) in terapia (durata <36 mesi). Ciascun paziente è stato sottoposto a: prove di funzionalità respiratoria (PFR),

misura della DLCO, test da sforzo cardiopolmonare (CPET), prelievo di sangue venoso periferico per il dosaggio dei livelli sierici della proteina D del surfactante (SP-D) e della proteina secretoria 16 delle cellule di Clara (CC-16).

I livelli sierici di SP-D e CC-16 sono stati valutati anche in 9 soggetti sani di controllo omogenei per sesso ed età. In 22 soggetti dei tre gruppi veniva eseguita una TC a alta risoluzione del torace (HRCT) per la ricerca di anomalie del parenchima (enfisema, fibrosi, noduli, opacità a vetro smerigliato) e delle vie aeree (bronchiectasie, ispessimenti e ostruzioni delle vie aeree)

La coorte di pazienti risultava composta da 7 uomini e 23 donne (età media 48,93±12,1 DS). I pazienti ARCM mostravano livelli di SP-D maggiori rispetto ai soggetti di controllo sani (p=0,007), e livelli di CC-16 maggiori rispetto ai soggetti ACPA positivi senza artrite (p=0,04). La DLCO risulta-

va ridotta nel 54,5% dei soggetti ACPA positivi senza artrite, nel 60% dei pazienti EAR e nel 55,6% dei pazienti ARCM. Vi era una correlazione positiva fra i parametri CPET di inefficienza ventilatoria e i livelli di ACPA ($r=0.45$; $p=0.01$). Non si riscontravano invece alterazioni significative alle PFR fra i vari gruppi. La presenza di noduli polmonari risultava l'alterazione più frequentemente riscontrata alla HRCT (33% dei soggetti ACPA positivi senza artrite, 66% dei pazienti EAR, 83% dei pazienti ARCM). In tutti i pazienti ARCM si riscontravano alterazioni parenchimali. Si evidenziava inoltre una incidenza significativamente maggiore di alterazioni polmonari alla HRCT nei pazienti ARCM rispetto ai soggetti ACPA positivi senza artrite ($p=0,021$).

Il coinvolgimento polmonare precoce nell'AR è spesso subclinico e difficilmente evidenziabile dai test comunemente utilizzati (PFR). Sebbene preliminari, i risultati di questo studio pilota suggeriscono che SP-D, CC-16, DLCO e CPET possano rappresentare biomarcatori precoci di impe-

gno subclinico polmonare. Inoltre le alterazioni polmonari riscontrabili alla HRCT sembrerebbero svilupparsi precocemente nel decorso della malattia. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per chiarire l'impegno polmonare precoce in corso di AR.

Keywords: ACPA, Biomarcatori, Impegno polmonare.

EFFICACIA DELLO SWITCH AD ADALIMUMAB DOPO FALLIMENTO DI UNA PRIMA LINEA BIOLOGICA CON ETANERCEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE NELLA CASISTICA RETROSPETTIVA DI 11 CENTRI ITALIANI DI TERZO LIVELLO: LO STUDIO FEARLESS

P51

A. Becciolini¹, E.G. Favalli¹, A.E. Carletto², I. Piazza², R. Foti³, E. Visalli³, F. Conti⁴, F. Ceccarelli⁴, E. Fusaro⁵, S. Parisi⁵, A. Lo Monaco⁶, L. Quartuccio⁷, A. Semeraro⁸, F. Li Gobbi⁹, P. Moscato¹⁰, F. Salaffi¹¹

¹Dipartimento di Reumatologia, A.S.S.T. Gaetano Pini-CTO, Milano; ²U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona;

³U.O. di Reumatologia A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁴Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ⁵Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁶U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona-Ferrara, Ferrara;

⁷Clinica di reumatologia, A.S.U.I.U.D., Dipartimento di scienze mediche e biologiche, Udine; ⁸U.O. Reumatologia ASL Taranto - PP.OO. SS. Annunziata Taranto e Valle d'Itria, Taranto; ⁹S.O.S. Reumatologia Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze;

¹⁰Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Salerno; ¹¹Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. La migliore strategia per gestire il fallimento terapeutico di una prima linea di terapia biologica con un inibitore del TNF (TNFi) in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) non è ancora stata chiarita ed entrambe le opzioni disponibili (cycling verso un secondo TNFi o swapping verso un diverso meccanismo di azione) mostrano evidenze di possibile efficacia. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare retrospettivamente, in una casistica multicentrica real-life di pazienti affetti da AR, la risposta clinica a 6 e 12 mesi e la persistenza in terapia a 2 anni di soggetti trattati con adalimumab (ADA) al fallimento di una prima linea di terapia biologica con etanercept (ETN).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio pazienti affetti da AR afferenti ad 11 centri reumatologici italiani di terzo livello, trattati con ADA dopo fallimento di una prima linea biologica con ETN. L'efficacia di ADA a 6 e 12 mesi è stata valutata come risposta secondo i criteri EULAR e come tasso di remissione e Low Disease Activity (LDA) in base al DAS28. La persistenza in trattamento a 2 anni è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier. Subanalisi sono state condotte sui parametri di efficacia e di retention rate in rapporto alla causa di sospensione della prima linea biologica con ETN ed all'assunzione di methotrexate (MTX) concomitante ad ADA.

Risultati. L'analisi ha incluso 119 pazienti affetti da AR (82.7% femmine, età media $[\pm DS]$ 53.9 $[\pm 14.8]$ anni, dura-

ta media di malattia 10.5 $[\pm 7.7]$ anni, DAS28 medio 4.81 $[\pm 1.27]$). 81 (68.1%) pazienti avevano sospeso ETN per inefficacia (primaria e secondaria, rispettivamente in 29 [24.3%] e 52 [43.7%] pazienti), mentre 37 (31.1%) per eventi avversi. A 6 e 12 mesi rispettivamente, il 78.2% e il 71.3% dei pazienti trattati con ADA ha raggiunto una risposta EULAR good+moderate, il 20.5% ed il 30% una LDA, il 27.7% e il 31.4% una remissione clinica.

Non sono emerse differenze statisticamente significative dopo stratificazione per causa di sospensione di ETN e per terapia concomitante con MTX. Il tasso di persistenza in terapia a 2 anni è risultato pari al 55.2%, rispettivamente 51.2% e 60.9% (HR [95% CI] 1.018 [0.5245-1.974]) dopo stratificazione per causa di sospensione di ETN (inefficacia versus eventi avversi).

Conclusioni. L'impiego di ADA al fallimento di ETN è risultato efficace a 6 e 12 mesi indipendentemente dalla causa di sospensione della prima linea di terapia biologica e dall'uso concomitante di MTX. Più della metà dei pazienti trattati con ADA è ancora in trattamento dopo 2 anni. Questi risultati suggeriscono come la strategia di utilizzo di un anticorpo monoclonale al fallimento di un recettore possa essere una scelta terapeutica efficace nel contesto di una strategia di cycling tra TNFis.

Keywords: Artrite reumatoide, adalimumab, efficacia.

IDENTIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI DI REMISSIONE CLINICA E BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI ANTI-TNF

P52

P. Conigliaro, P. Triggianese, M. Tonelli, F. Sunzini, M.S. Chimenti, R. Perricone
U.O.C. Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Roma

Scopo dello studio. Lo scopo della terapia dell'Artrite Reumatoide (AR) è il raggiungimento della remissione clinica o della "low disease activity" (LDA), target terapeutici raggiunti da una bassa percentuale di pazienti. Pertanto, è importante individuare i fattori predittivi di risposta alla terapia per scegliere una strategia terapeutica individualizzata. Lo scopo di questo studio è di identificare i fattori predittivi positivi e negativi di remissione e LDA in pazienti con AR trattati nella pratica clinica con farmaci biologici anti-TNF.

Metodi. Analisi retrospettiva di 308 pazienti con AR trattati per due anni consecutivi (Gennaio 2008 - Dicembre 2014) con anti-TNF in prima linea [donne n=251 (81.5%), età 55±13 anni, durata di malattia 7.6±8.4 anni, fattore reumatoide (FR) n=220 (71.4%), anticorpi anti-CCP (ACPA) n=214 (69.5%), livelli basali di proteina C reattiva (PCR) =11.4±16.5 (mg/L), DMARDs al basale n=225 (73.1%), steroidi al basale n=160 (51.9%), Adalimumab n=109 (35.4%), Etanercept n=177 (57.5%), altri anti-TNF n=22 (7.1%)]. Remissione clinica e LDA, valutati mediante DAS28, sono stati registrati a 6 mesi, 1 e 2 anni di terapia con anti-TNF. Fattori predittivi considerati per il raggiungimento della remissione clinica e LDA sono stati: sesso, età al momento della terapia anti-TNF [cut-off >54 anni, n=139 (45.1%)], età all'esordio della malattia >65 anni [n=27 (8.8%)], early arthritis [n=99 (32.1%)], livelli basali di PCR negativa [n=150 (48.7%)], FR/ACPA positivi, risposta EULAR buona/moderata a 6 mesi di terapia [n=169 (54.9%)],

presenza di almeno una comorbidità [n=210 (68.2%)], comorbidità cardiovascolare [n=83 (26.9%)], sindrome metabolica [n=26 (8.4%)], infezioni [n=49 (15.9%)], tireopatie [n=64 (20.8%)], csDMARDs o steroidi concomitanti. L'analisi statistica è stata effettuata mediante analisi intention to treat, curva ROC, analisi univariata e multivariata con regressione logistica. La selezione delle variabili incluse nell'analisi multivariata è stata effettuata sulla base della loro significatività statistica nell'analisi univariata.

Risultati. Nell'analisi univariata i fattori predittivi positivi di remissione e LDA a 6 mesi, 1 e 2 anni di terapia anti-TNF sono stati (Fig. 1A): sesso maschile, età <54 anni al momento dell'inizio della terapia biologica, età <65 anni all'esordio della malattia, early arthritis, valori di PCR negativi al basale, buona/moderata risposta EULAR a 6 mesi di terapia, DMARDs concomitanti al basale. Fattori predittivi negativi sono stati: presenza di almeno una comorbidità, comorbidità cardiovascolare e sindrome metabolica. Nell'analisi multivariata l'unico fattore predittivo positivo di remissione e LDA a 6 mesi, 1 e 2 anni di terapia è la negatività della PCR al basale (Fig. 1B).

Conclusioni. Livelli basali di PCR in pazienti con AR costituiscono un fattore predittivo di remissione e LDA nella pratica clinica.

Keywords: Remissione clinica, fattori predittivi, anti-TNF.

Variable	Remission 6 months				Remission 1 year				Remission 2 years			
	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate* OR (CI 95%)	P	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate* OR (CI 95%)	P	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate* OR (CI 95%)	P
Male	2.1 (1.1-4)	0.02			2.7 (1.4-4.9)	0.002			NA	0.09		
Age at anti-TNF treatment < 54 years	2 (1.2-3.4)	0.01			2.1 (1.2-3.6)	0.007			2 (1.1-3.7)	0.02		
Age at onset < 65 years	3.9 (1.2-67.1)	0.01			NA	0.14			NA	0.16		
Early Arthritis	1.8 (1.02-3.3)	0.04			2.5 (1.4-4.2)	0.001			2 (1.02-3.6)	0.04		
Baseline negative CRP	1.9 (1.1-3.3)	0.03	2.2 (1.1-4.4)	0.03	2.1 (1.2-3.6)	0.01	3.3 (1.5-7.2)	0.003	2.1 (1.1-4)	0.03	2.5 (1.4-4.1)	0.038
Good-moderate EULAR response T22	NA	NA			2.3 (1.2-4.8)	0.01			NA	0.37		
Comorbidities	0.5 (0.24-0.98)	0.04			NA	0.18			NA	0.2		
Cardiovascular	NA	0.08			NA	0.92			0.45 (0.2-1)	0.04		
Metabolic	NA	0.02			NA	0.25			NA	0.33		
Infectious	NA	0.42			NA	0.27			NA	0.96		
Thyropathies	NA	0.72			NA	0.22			NA	0.48		
DMARDs baseline	NA	0.68			NA	0.66			2 (1.01-4.07)	0.04		
Steroids baseline	NA	1			NA	0.76			NA	0.69		
RF positive	NA	0.94			NA	0.89			NA	0.98		
ACPA positive	NA	0.83			NA	0.64			NA	0.46		

Variable	LDA 6 months				LDA 1 year				LDA 2 years			
	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate* OR (CI 95%)	P	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate* OR (CI 95%)	P	Univariate OR (CI 95%)	P	Multivariate* OR (CI 95%)	P
Male	NA	0.13			2.7 (1.5-4.8)	0.001			NA	0.2		
Age at anti-TNF treatment < 54 years	2.2 (1.2-3.3)	0.004			1.8 (1.1-2.9)	0.02			NA	0.08		
Age at onset < 65 years	NA	0.11			NA	0.31			NA	0.26		
Early Arthritis	NA	0.07			1.9 (1.1-3.1)	0.02			1.9 (1.1-3.4)	0.02		
Baseline negative CRP	NA	0.19			1.9 (1.1-2.9)	0.03	3.9 (1.8-8.6)	0.001	1.9 (1.1-3.4)	0.02	3 (1.2-7.2)	0.016
Good-moderate EULAR response T22	NA	NA			2.8 (1.3-5.8)	0.005			NA	0.27		
Comorbidities	0.45 (0.24-0.91)	0.02			NA	0.23			NA	0.13		
Cardiovascular	0.56 (0.31-1)	0.04			NA	0.53			0.53 (0.28-1)	0.04		
Metabolic	NA	0.75			NA	0.42			0.34 (0.11-1)	0.04		
Infectious	NA	0.62			NA	0.58			NA	0.83		
Thyropathies	NA	0.88			NA	0.25			NA	0.63		
DMARDs baseline	NA	0.64			NA	0.25	2.7 (1-6.6)	0.037	2.2 (1.2-4.1)	0.008	3.6 (1.2-10.6)	0.022
Steroids baseline	NA	0.43			NA	0.95			NA	0.46		
RF positive	NA	0.73			NA	0.87			NA	0.65		
ACPA positive	NA	0.53			NA	0.37			NA	0.23		

LA STRATEGIA DI SCELTA DI UN SECONDO FARMACO ANTI-TNF DOPO IL FALLIMENTO DEL PRIMO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: EVIDENZE DALL'ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO MULTICENTRICO

P53

C. Crotti¹, E.G. Favalli², R. Caporali³, V. Grosso³, P. Sarzi-Puttini⁴, F. Atzeni⁴, R. Gorla⁵, E. Fusaro⁶, R. Pellerito⁷, G. Paolazzi⁸, P.A. Rocchetta⁹, L. Sinigaglia²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ²Dipartimento di Reumatologia, A.S.S.T. Gaetano Pini-CTO, Milano; ³U.O. Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS S. Matteo, Pavia; ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano; ⁵U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ⁶Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁷U.O.A. di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino; ⁸U.O. di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁹Unità Reumatologia, A.S.O. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Scopo del lavoro. Il fallimento di una prima linea biologica con un inibitore del TNF (TNFi) in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) viene comunemente gestito con il cycling verso un secondo TNFi o con lo swapping verso un diverso meccanismo di azione. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare retrospettivamente, in una casistica multicentrica real-life di pazienti affetti da AR, la persistenza in terapia a 2 anni di soggetti trattati con un secondo TNFi al fallimento del primo.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati retrospettivamente da un registro multicentrico tutti i pazienti affetti da AR trattati con un secondo TNFi sottocutaneo dopo il fallimento di una precedente I linea biologica con un primo TNFi. Per uniformare l'esposizione al farmaco, l'analisi è stata limitata al solo periodo in cui tutti i TNFis erano disponibili in commercio (ottobre 2010-settembre 2015). La persistenza in trattamento a due anni è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier, comparando tra loro i diversi TNFis con un log-rank test. Subanalisi sono state condotte in rapporto al TNFi impiegato in prima linea biologica ed alla relativa causa di sospensione (primary no response, secondary no response, eventi avversi).

Risultati. Sono stati inclusi 195 pazienti (79.7% femmine, età media [±DS] 54.3 [±13.5] anni, durata media di malattia

8.9 [±8.8] anni, Disease Activity Score [DAS28] medio 4.47 [±1.32]), trattati con adalimumab (ADA, n=68), etanercept (ETN, n=76) o golimumab (GOL, n=51), mentre certolizumab pegol è stato escluso dall'analisi per scarsa numerosità campionaria. Le suddette caratteristiche basali sono risultate sovrapponibili nei 3 gruppi di trattamento. Il tasso di persistenza in terapia complessivo a 2 anni della seconda linea di terapia è risultato pari a 49.4%, senza differenze significative in rapporto alla causa di sospensione della prima linea biologica con TNFi. La retention rate nei singoli gruppi di trattamento è risultata superiore per GOL (53%) rispetto ad ETN (40%) ed ADA (31%), pur senza raggiungere una significatività statistica per limiti campionari. La persistenza in terapia a 2 anni di GOL saliva al 59% nei pazienti che avevano fallito ETN in prima linea.

Conclusioni. La nostra analisi retrospettiva conferma l'efficacia, in pazienti affetti da AR, della strategia di impiego di un secondo TNFi al fallimento del primo, con circa la metà dei soggetti che si mantiene in terapia a due anni. La persistenza in trattamento non è influenzata dalla causa di sospensione del primo agente biologico.

Keywords: Artrite reumatoide, anti-TNF, retention rate.

LA RIDOTTA FUNZIONALITÀ RENALE È ASSOCIATA AD UNA MAGGIORE MORTALITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE E RICOVERATI PER STROKE

P54

F. Biscetti, F. Parisi, S.L. Bosello, B. Tolusso, E. Gremese, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. il coinvolgimento renale ed il conseguente sviluppo di insufficienza renale è comune nei pazienti affetti da patologie reumatologiche (1). L'incidenza di eventi cerebrovascolari acuti è maggiore nei pazienti affetti da malattia renale cronica rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale (2).

I valori di creatininemia e le stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) mediante le formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) e MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) sono dati routinariamente accessibili per la valutazione della funzionalità renale nei pazienti ricoverati per stroke.

L'obiettivo del lavoro è stato quello di valutare la possibile correlazione tra una ridotta funzionalità renale e la mortalità in pazienti affetti da malattie reumatologiche e ricoverati per eventi cerebrovascolari acuti.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una valutazione re-

trospettiva decennale (2004-2014) di pazienti con patologie reumatologiche (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, sclerosi sistemica, spondiloartriti, sarcoidosi, polimialgia reumatica) ricoverati per più di 72 ore presso la Fondazione Policlinico Gemelli per eventi cerebrovascolari acuti. Come gruppi di controllo sono stati utilizzati pazienti con malattie reumatologiche senza patologie cardiovascolari ricoverati presso l'unità di Reumatologia e pazienti ricoverati per eventi cerebrovascolari acuti ma non affetti da patologie reumatologiche. Nel complesso, sono stati analizzati i dati di 120 pazienti. I pazienti sono stati "matchati" per età, sesso e i principali fattori di rischio cardiovascolari (diabete, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta).

Risultati. I pazienti con malattie reumatologiche ricoverati per stroke avevano una ridotta funzionalità renale rispetto ai pazienti affetti da patologie reumatologiche ricoverati per altre ragioni (p<0.05). Non vi era differenza significativa tra gli

indici di funzionalità renale dei pazienti ricoverati per eventi cerebrovascolari acuti, con o senza patologia reumatologica di base ($p=n.s.$). La ridotta funzionalità renale era associata ad una maggiore mortalità dei pazienti affetti da malattie reumatologiche ricoverati per stroke, sia rispetto a pazienti non reumatologici ($p<0.01$), sia rispetto ai pazienti con patologia reumatologica di base ma con una normale funzionalità renale ($p<0.05$).

Conclusioni. La ridotta funzionalità renale è associata nella nostra coorte di pazienti, affetti da patologie reumatologiche e ricoverati per stroke, ad una maggiore mortalità. Pertanto, il

riscontro di una insufficienza renale potrebbe essere considerato come un fattore di rischio aggiuntivo in questa categoria di pazienti.

Bibliografia

- Anders AJ. Arthritis Res Ther. 2011; 13: 222.
- Townsend RR. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3 (Suppl. 1): S11-S16.

Keywords: Stroke, insufficienza renale, malattie reumatologiche.

LE MICROPARTICELLE CIRCOLANTI DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE INDUCONO APOPTOSI E AUTOFAGIA DELLE CELLULE ENDOTELIALI. RUOLO DEGLI INIBITORI DEL TNF NEL RIDURRE TALE FENOMENO.

P55

C. Barbati, C. Alessandri, M. Vomero, F. Ceccarelli, M. Pendolino, T. Colasanti, F.R. Spinelli, F. Miranda, S. Danilo, A. Finucci, F. Conti, G. Valesini

Arthritis Center, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Le Microparticelle (MP) sono piccole vescicole di membrana rilasciate da diverse popolazioni cellulari in condizioni fisiologiche o patologiche. Recenti evidenze hanno dimostrato un aumento dei livelli sierici delle MPs in

pazienti affetti da malattie autoimmuni, quali l' Artrite Reumatoide (AR). Le MPs, inoltre, potrebbero giocare un ruolo nella disfunzione endoteliale che contribuisce al processo aterosclerotico. Il TNF è una citochina centrale nella patogenesi della

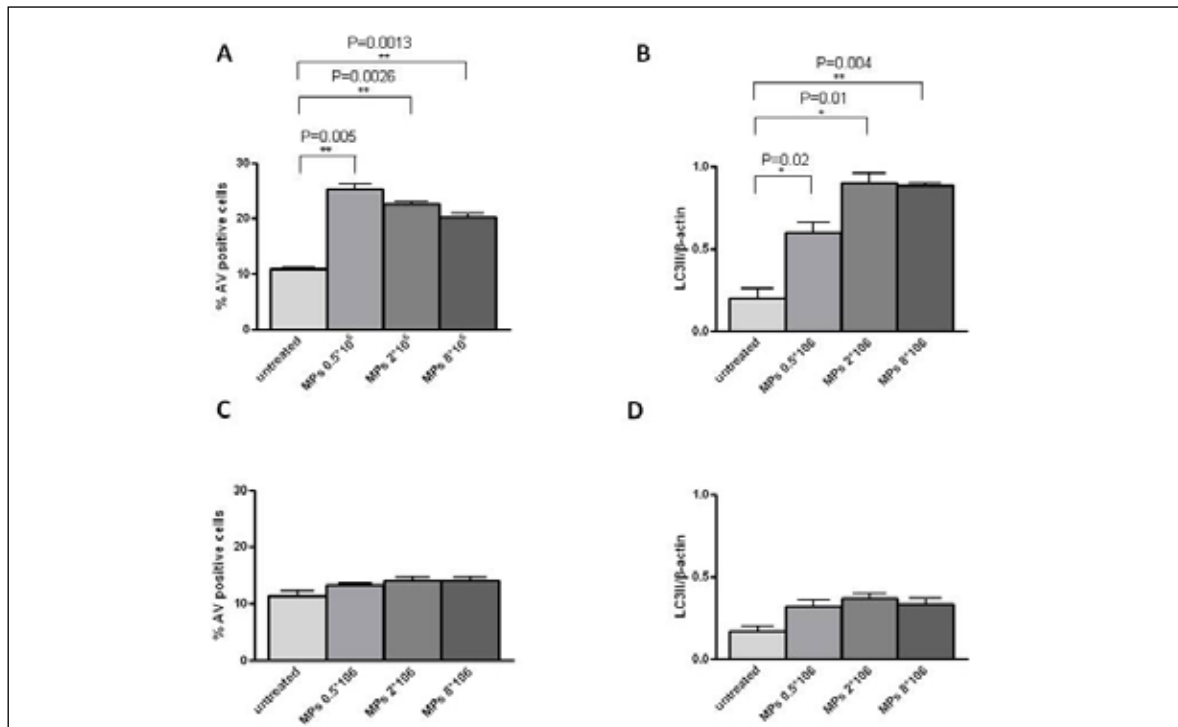


Figura 1 - Effetto delle AR-MPs sull'apoptosi e l'autofagia in cellule endoteliali EA.hy 926.

La percentuale di cellule apoptotiche è stata valutata in citometria a flusso mediante marcatura con Annessina V (AV) e Ioduro di Propidio (PI). Gli istogrammi di sinistra mostrano la media \pm DS della percentuale delle cellule positive all'AV trattate con AR-MPs al T0 (A) e al T3 (C) rispetto alle cellule non trattate. L'espressione di LC3II è stata valutata mediante Western blot. La β -actina è stata utilizzata per normalizzare le quantità proteiche caricate. Gli istogrammi di destra mostrano la media \pm DS dei valori ottenuti dall'analisi di densitometria (rapporto LC3II/ β -actina) delle cellule trattate con AR-MPs al T0 (B) e al T3(D) rispetto alle cellule non trattate. *, $P<0.05$: differenza significativa. I risultati mostrati rappresentano la media di tre esperimenti indipendenti.

sinovite reumatoide e risulta implicata nell'aterosclerosi accelerata riscontrabile in tale patologia. Alla luce di tali premesse, lo scopo dello studio è stato quello di valutare la capacità delle MPs, purificate da pazienti AR (AR-MPs), di indurre apoptosi e autofagia sulle cellule endoteliali e se tale effetto veniva modulato dalla terapia con inibitori del TNF (TNFi).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 15 pazienti consecutivi affetti da AR candidati alla terapia con TNFi (8 Etanercept e 7 Adalimumab).

I pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico al tempo basale (T0) e dopo tre mesi di trattamento con TNFi (T3). Da questi campioni sono state purificate le MPs seguendo un protocollo internazionale standardizzato. Per gli studi *in vitro* è stata utilizzata una linea umana di cellule endoteliali da cordone ombelicale (EA.hy926). Le cellule sono state trattate con diverse concentrazioni di AR-MPs al T0 e al T3 per 16 h. Al termine degli esperimenti sono state valutate l'apoptosi e l'autofagia mediante tecniche di citometria a flusso e di Western blot.

Risultati. Le AR-MPs al T0, ma non al T3, inducevano, in modo dose-dipendente, un aumento statisticamente significativo dei livelli di apoptosi e di autofagia delle cellule endoteliali EA.hy926, mentre al T3 non erano in grado di modificare significativamente questi parametri (Fig. 1).

Conclusioni. Le AR-MPs favoriscono la morte cellulare per apoptosi e autofagia delle cellule endoteliali. Il loro coinvol-

gimento nella disfunzione endoteliale potrebbe contribuire allo sviluppo del processo aterosclerotico accelerato in corso di AR. Il trattamento con TNFi riduce la capacità delle AR-MPs di indurre apoptosi e autofagia delle cellule endoteliali e pertanto tali farmaci potrebbero così rallentare la disfunzione endoteliale e la conseguente aterosclerosi.

Keywords: Microparticelle, apoptosi, autofagia.

COINVOLGIMENTO POLMONARE IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE VALUTATO MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

P56

F. Cianci, E. Gremese, AL. Fedele, B. Tolusso, F. Biscetti, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. L'interessamento pleuropolmonare (IP) è un'importante manifestazione extra-articolare dell'Artrite Reumatoide (AR), con prevalenza riportata tra 4% e 30%, in ragione della mancanza di criteri per la diagnosi e delle metodiche utilizzate per definirlo.

Scopo dello studio. Individuare eventuali differenze in termini di sieropositività autoanticorpale, abitudine tabagica e comorbidità, in pazienti affetti da AR con e senza IP, identificati mediante esame TC polmonare. Differenze nei tre ambiti sono state ricercate nei pazienti con IP in relazione alle differenti manifestazioni pleuroparenchimali.

Materiali e Metodi. 174 pazienti affetti da AR hanno effettuato una HRTC del torace per riferita dispnea senza storia di edemi declivi né di cardiopatia. Le alterazioni pleuro-parenchimali riconducibili ad AR prese in considerazione sono state: noduli e micronoduli (NM), versamento pleurico (VP), linfadenomegalie mediastiniche (LM), impegno reticolo-interstiziale (RI), ground glass (GG) e honey-combing (HC). Di tutti i pazienti sono stati valutati i livelli plasmatici di ACPA, FR IgA e FR IgM; sono stati inoltre raccolti i dati demografici e clinici.

Risultati. 110 pazienti presentavano IP alla TC (63.2% dei pazienti che avevano effettuato TC). Il 74.2% dei pazienti di sesso maschile e il 63.5% delle donne (p=0.10) presentava IP alla TC. La durata media di malattia al momento del riscontro di IP era 7.1 ± 7.6 anni.

Per quanto riguarda le caratteristiche dell'IP, non vi era una diversa distribuzione del tipo di manifestazioni pleuro-parenchi-

mali fra i due generi. La presenza di NM è stata dimostrata nel 52% dei fumatori o ex-fumatori e nel 33.3% dei non fumatori (p=0.04); inoltre si è dimostrato che i pazienti con HC hanno una durata media di malattia al riscontro TC significativamente inferiore rispetto ai pazienti senza HC (p=0.01) e rispetto ai soggetti con TC negativa (p=0.03).

La presenza di sieropositività per almeno un autoanticorpo è stata dimostrata nell'87.3% dei pazienti con IP e nel 71.1% dei pazienti con AR e HRTC negativa per segni di IP (GC gruppo di controllo) (p=0.019), in particolare il FR IgM era presente nel 72.5% dei pazienti con IP vs il 44.4% nel GC (p=0.001) e gli anti-CCP nel 77.5% vs 51.1% (p=0.002), rispettivamente. È stata quindi valutata la distribuzione delle manifestazioni pleuro-parenchimali in relazione alla sieropositività per uno o più autoanticorpi ed è stato dimostrato che la presenza di HC è associato alla sieropositività per FR IgA (77.4% vs 22.6%, p=0.01).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da AR la sieropositività per uno o più anticorpi, in particolare per FR IgM e per anti-CCP, è risultata essere significativamente associata alla presenza di impegno polmonare.

La presenza di honey-combing è risultata essere associata alla sieropositività per FR IgA.

La minore durata di malattia al riscontro TC dei pazienti che presentavano HC suggerisce una maggiore severità di malattia di questo subset di pazienti.

Keywords: AR, TC, polmone.

NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA LA SINOVITE E LA TENOSINOVITE RILEVATE MEDIANTE ECOGRAFIA PREDICONO IL FLARE NEL GRUPPO SOTTOPOSTO A RIDUZIONE DEL TRATTAMENTO

P57

A. Adinolfi¹, G. Cagnotto², F. Luccioli³, C. Mastaglio⁴, G. Mirabelli³, D. Rossi⁵, S. Rossi², E. Bellis⁶, G. Carrara⁷, A. Iagnocco⁸, C.A. Scirè⁷, G. Sakellariou²

¹Università degli Studi di Siena; ²Policlinico S. Matteo, Pavia; ³Università degli Studi di Perugia;

⁴Ospedale Generale Moriggia-Pelascini, Gravedona (CO); ⁵Ospedale G. Bosco, Torino; ⁶Ospedale Mauriziano, Torino;

⁷SIR - Unità di Epidemiologia, Milano; ⁸Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Valutare se la presenza di sinovite/tenosinovite ecografica predice il flare di malattia in una coorte di pazienti con AR in remissione clinica, sottoposti a riduzione della terapia.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi i pz partecipanti allo studio multicentrico di coorte STARTER del gruppo di studio per l'ecografia della Società Italiana di Reumatologia, comprendente pazienti con AR in remissione clinica. Tutti i soggetti sono stati sottoposti al basale a valutazione clinica ed esame ecografico di mani e polsi (su 11 articolazioni e tutti i tendini estensori e flessori), per l'individuazione di sinovite (S) o tenosinovite (T), valutate sia in scala di grigi (GS) che con il Power Doppler (PD). La valutazione clinica è stata ripetuta a 6 e 12 mesi. L'outcome era il flare nei 12 mesi di follow-up, definito come incremento del DAS28 rispetto al basale maggiore/uguale a 1.2 o maggiore/uguale a 0.6 se il DAS28 finale era maggiore/uguale a 3.2. Il valore predittivo delle variabili ecografiche e cliniche è stato valutato attraverso modelli di regressione logistica, esprimendo i risultati come Odds Ratio (OR) e intervalli di confidenza del 95% (CI), con analisi crude ed aggiustate per confondenti pre-specificati (età, sesso, durata di malattia, comorbidità, positività del RA test e per le terapie in corso). Le analisi sono state ripetute sull'intera popolazione e separatamente nei pazienti sottoposti o meno alla riduzione del trattamento, intesa come riduzione o sospensione di steroidi, DMARDs e farmaci biologici.

Risultati. Sono stati inclusi 361 pz e 161 hanno ridotto la terapia (72% F, età media (sd) 56,19 anni (13,31), durata media di malattia 9,75 anni (8,07)). 98/361 pz in totale e 48/154 pz nel gruppo riduttore hanno presentato un flare entro 12 mesi. Nei modelli aggiustati basati sulle singole variabili ecografiche, solo PD-S era un significativo predittore di flare [OR 1,87, (1,12,3,14)] nell'intera popolazione e nel gruppo riduttore [OR 2,12 (1,00,4,48)] ma non nei pazienti in terapia stabile. Valutando T+S nell'intera popolazione, la presenza di PD-S+PD-T si associa ad un rischio significativamente più elevato di flare (OR 2,06, 1,04,4,07), non confermato per PD-S/PD-T separatamente.

Questi risultati non si confermano nei soggetti in terapia stabile, mentre per i riduttori l'effetto è maggiore [OR 3,16 (1,18,8,45)] se PD-S+PD-T.

Sul totale, la presenza di GS-S+GS-T comporta un significativo aumento del rischio di flare [OR 2,27, (1,01,5,10)] non confermato nei sottogruppi.

Conclusioni. Nei pz con AR in remissione la persistenza di segnale PD all'ecografia determina un maggior rischio di flare, in particolare per chi riduce il trattamento. L'ecografia potrebbe, quindi, aiutare il clinico nell'individuazione dei pazienti da sottoporre a de-intensificazione del trattamento con il minor rischio di riattivazione di malattia.

Keywords: Artrite reumatoide, ecografia, remissione clinica.

ANTICORPI ANTI-ETANERCEPT E LIVELLI DI ETANERCEPT IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ETANERCEPT A BASSA DOSE E A DOSE PIENA IN REMISSIONE SECONDO DAS28

P58

L. Friso, M. Beggio, D. Astorri, F. Ometto, B. Raffener, C. Botsios, L. Bernardi, A. Ghiraldello, L. Punzi, A. Doria
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Obiettivo. Dosare i livelli sierici di etanercept (ETN) e gli anticorpi anti-etanercept (AEA) e valutare se i livelli di ETN sono associati alla remissione SDAI in pazienti con artrite reumatoide in remissione DAS28 trattati con dose piena (25 mg due volte a settimana) e a bassa dose (25 mg una volta a settimana) di ETN.

Metodi. Sono stati inclusi 70 pazienti in terapia stabile (≥ 12 mesi) con ETN a dose piena (35) o a bassa dose (35), in remissione (DAS28 < 2,6, ≥ 12 mesi) e con una durata di terapia ≥ 5 anni. I campioni ematici sono stati raccolti al basale. I livelli di AEA e di ETN sono stati testati con metodica ELISA. Un cut-off >142 AU/ml è stato adottato per definire positivi gli AEA. Una concentrazione sierica di ETN $\geq 3,1$ microg/mL è stata considerata un elevato livello di ETN (1). È stata utilizzata un'analisi di regressione multivariata per stabilire se elevati livelli di ETN si siano associati a remissione secondo SDAI.

Risultati. Un campione ematico nel gruppo della bassa dose è risultato inadeguato. Gli AEA erano presenti in 1 paziente trattato con bassa dose (1/34, 2,9% ETN a bassa dose vs 0/35, 0% ETN a dose piena, $p=0,507$). La dose piena e un peso mi-

nore erano associati a elevati livelli di ETN: 15/35, 42,9% vs 3/34, 8,8%, $p=0,001$ e 55,0 Kg (57,0;80,0) e 65,0 (51,0;69,8), $p=0,014$ per alti e bassi livelli di ETN rispettivamente.

Livelli minori di ETN, una bassa dose e una più lunga durata della terapia a dose bassa erano associati a remissione secondo SDAI (Tab. I), ma i risultati non erano confermati all'analisi multivariata (Tab. II).

Conclusioni. AEA sono quasi assenti in pazienti in remissione stabile trattati con ETN. Pazienti trattati con ETN a dose piena e con un peso minore hanno livelli più elevati di ETN. I livelli di ETN non sono predittivi di remissione secondo SDAI.

Bibliografia

1. Daïen CI, Daïen V, Parussini E, Dupuy AM, Combe B, Morel J. Etanercept concentration in patients with rheumatoid arthritis and its potential influence on treatment decisions: a pilot study. *J Rheumatol.* 2012. 39: 1533-8.

Keywords: Anticorpi anti farmaco, biologici, etanercept bassa dose.

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti secondo remissione SDAI.

	Tutti i pazienti	No remissione SDAI	Remissione SDAI	Sig
Numero	69	49	20	
Femmine, n (%)	58 (84,1%)	41 (83,7%)	17 (85,0%)	0,062
Età (anni), mediana (IQR)	61,80 (52,54;69,68)	66,46 (58,62;72,84)	59,27 (47,54;68,61)	0,070
Peso (kg), mediana (IQR)	63,00 (55,00;77,50)	63,50 (59,00;79,75)	56,00 (53,00;74,50)	0,574
Positività fattore reumatoide o peptidi anti-citrullinati, n (%)	46 (66,67%)	35 (71,43%)	11 (55,00%)	0,151
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	17,08 (13,48;25,27)	17,47 (13,23;22,71)	16,51 (11,61;31,38)	0,963
Durata trattamento con Etanercept (anni) mediana (IQR)	9,50 (6,92;11,05)	8,70 (6,46;11,02)	9,68 (7,79;11,42)	0,667
Durata di trattamento con Etanercept a bassa dose (anni), mediana (IQR)	6,74 (5,73;8,70)	6,35 (4,75;8,48)	8,14 (6,74;9,05)	0,031
Etanercept a dose piena	35 (50,7%)	29 (59,2%)	6 (30,0%)	0,026
Livelli sierici basali di Etanercept (pg/mL), mediana (IQR)	2,22 (1,27;3,36)	1,32 (0,66;2,47)	1,48 (1,26; 1,98)	0,781
Positività anticorpi anti-Etanercept, n (%)	1 (1,4%)	1 (2,0%)	0 (0%)	0,710
Elevati livelli di Etanercept ($\geq 3,1$ pg/mL), n (%)	1,65 (1,00;2,89)	2,34 (1,24;3,54)	1,59 (1,28;2,24)	0,426
Uso concomitante di Methotrexate, n (%)	17 (%)	13 (24,5%)	4 (25,0%)	0,603
Dose giornaliera di Prednisone, mediana (IQR)	2,50 (0,00;5,00)	2,50 (0,00;3,63)	0,50 (0,00;2,50)	0,038
Health Assessment Questionnaire, mediana (IQR)	1,00 (0,60;1,25)	1,00 (0,75;1,43)	0,41 (0,24;0,78)	<0,001
DAS28, mediana (IQR)	2,11 (1,36;2,35)	2,23 (2,02;2,47)	1,10 (0,87;1,15)	<0,001

IQR: range interquartile

Tabella II - Predittori di remissione SDAI: analisi di regressione multivariata.

	OR (95% CI)	
Trattamento con etanercept a dose piena	0,408 (1,06;1,57)	0,191
Età	incremento per anno	1,01(0,92;1,11)
Positività fattore reumatoide o peptidi anti-citrullinati	0,59	(0,09;3,92)
Durata trattamento con Etanercept a bassa dose	incremento per anno	1,31 (0,89;1,94)
Health Assessment Questionnaire	incremento per unità	0,04 (0,00; 1,04)

IMPACT OF BIOLOGICAL THERAPIES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS ON LIPID PROFILE**P59****S. Perniola, F. Cacciapaglia, M. Nivuori, M. Giannini, O. Magazzino, M. Giannotta, G. Laselva, C. Fiorentini, G. Lapadula, F. Iannone***D.A.I. Medicina Interna, Medicina Specialistica - U.O.C. Reumatologia Universitaria - A.O.U.C. Policlinico di Bari*

Background. Risk of cardiovascular (CV) disease is increased among rheumatoid arthritis (RA) patients, and high inflammatory burden associated to traditional CV risk factors appears to be the major drivers. Inflammation has a deep effect on metabolism so that lipids may have paradoxical implications in RA, being lower cholesterol levels associated to increased CV risk. Different biologic treatments are effective in controlling inflammation and decreasing the number of CV events, but their effects on lipid profile are conflicting or not well documented.

Objective. To examine any change between different biologic agents on lipid profile of RA patients.

Patients e Methods. Patients affected by RA, according to the 2010 EULAR/ACR classification criteria, exposed at least for one year to RA approved dosage regimens of Abatacept (ABA), Infliximab (INF), or Tocilizumab (TCZ) as first line treatment, or Rituximab (RTX) as second line agent, were retrospectively enrolled in this study. Before and after 24 and 52 weeks from treatment start lipid profile (Total Cholesterol, HDL-C and LDL-C, Tryglicerides) and DAS28 were assessed. The odds ratio (OR) for which treatment approach had the best benefit on patients lipid profile was calculated.

Results. A total of 204 (F/M: 179/25; mean age 54±12 years; mean disease duration 7±3 years) patients were eligible for

this study and among them 86 (42%) had received INF, 42 (20.5%) TCZ, 37 (18.1%) ABA, and 39 (19.1%) RTX. After 52 weeks of treatment 101 (49.7%) patients achieved the DAS28-remission: 36 INF, 24 TCZ, 21 RTX, 16 ABA. Moreover we observed a mean increasing of 13% in cholesterol fractions levels compared to baseline (+10% for INF and RTX, +15% for ABA, and +18% for TCZ), with no significant changes in Total Cholesterol/HDL ratio. Among those patients that achieved DAS28-remission, in 63% of TCZ, 50% of INF, 45% of RTX, and 38% of ABA treated patients, respectively, a condition of hyperlipidemia was detectable. Compared to ABA group considered as reference, patients that had received TCZ presented an OR of 2.66 (95%CI 1.07-6.64; P=0.03) to develop hyperlipidemia, while patients that had received INF or RTX presented an OR of 1.64 (95%CI 0.74-3.61) and 1.40 (95%CI 0.56-3.51), respectively. No CV events have been detected during the follow-up period.

Conclusion. We demonstrated that a good disease activity control, and consequently an inflammation decrease, affects lipid profile independently from CV risk. Different biologic agents may have unlike impact on lipid levels, probably by a cytokine modulation on cholesterol metabolism.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, biologic agents, lipid profile.*

P60 - P77 ARTRITE REUMATOIDE (2)

IL TEMPO DI RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE È PREDITTIVO DELLA SOPRAVVIVENZA DI ETANERCEPT A BASSA DOSE

P60

D. Astorri, B. Raffener, F. Ometto, K. Botsios, L. Friso, L. Bernardi, L. Punzi, A. Doria

U.O.C.O. Reumatologica, Dipartimento di Medicina - DIMED, Padova

Obiettivo. Valutare la sopravvivenza di etanercept (ETN) a bassa dose (25 mg/settimana) e possibili predittori della sopravvivenza del trattamento.

Metodi. Sono stati inclusi pazienti con artrite reumatoide (AR) che avevano iniziato terapia con ETN tra aprile 2001 e settembre 2014 e che avevano raggiunto e mantenuto una bassa dose di ETN per almeno 12 mesi.

I pazienti erano valutati ogni tre mesi.

I pazienti che raggiungevano e mantenevano la remissione (DAS28<2.6) per almeno 6 mesi iniziavano ETN a bassa dose. Nel caso in cui la remissione era persa in due visite consecutive, il paziente ritornava alla dose piena. Sono stati considerati il tempo per raggiungere la remissione, il tempo tra il raggiungimento della remissione e la riduzione della dose di ETN e il tempo in cui i pazienti tornavano alla dose piena o passavano ad altri biologici. Le variabili considerate sono

Tabella I - Sopravvivenza di etanercept a bassa dose: caratteristiche dei pazienti.

	Pazienti totali	Sopravvivenza della bassa dose	Fallimento della bassa dose	Sig
Numero	256	151	105	
Pazienti che hanno interrotto etanercept, n (%)	55 (21.5%)	-	55 (52.4%)	-
Pazienti che sono tornati alla dose piena di etanercept, n (%)	50 (19.5%)	-	50 (47.6%)	-
Età mediana (IQR), anni	59.00 (49.00;67.00)	60.00 (50.00;68.00)	58.00 (47.00;66.50)	0.266
Femmine, n (%)	217 (84.8%)	126 (83.4%)	91 (86.7%)	0.301
Fattore reumatoide o anti peptidi citrullinati positivi, n (%)	164 (64.6%)	101 (67.3%)	63 (60.6%)	0.165
Durata di malattia, mediana (IQR), anni	15.00 (9.25;21.00)	14.00 (9.00;21.00)	15.00 (10.00;22.00)	0.510
Durata del trattamento con etanercept, mediana (IQR), anni	8.00 (5.00;10.00)	8.00 (5.00;10.00)	7.00 (5.00;10.00)	0.177
Durata del trattamento con etanercept a bassa dose, mediana (IQR) anni	4.00 (1.27;8.00)	7.00 (4.00;9.00)	1.75 (0.58;3.00)	<0.011
Dose giornaliera media di prednisone, mediana (IQR), mg	2.50 (0.00;5.00)	2.50 (0.00;5.00)	5.00 (2.50;5.00)	0.001
Combinazione con methotrexate o leflunomide, n (%)	129 (50.4%)	78 (51.7%)	51 (48.6%)	0.360
DAS28 al basale, mediana (IQR)	5.17 (4.50;5.53)	5.20 (4.48;5.47)	5.08 (4.68;5.65)	0.646
Proteina C reattiva al basale, mediana (IQR), mg/L	12.00 (6.00;25.00)	12.00 (6.00;22.00)	12.65 (5.00;31.50)	0.491
Tempo per il raggiungimento della remissione, mediana (IQR), mesi	0.25 (0.08;1.56)	0.25 (0.08;0.83)	1,17 (0.08;2.88)	<0.001
Tempo tra la remissione e il basso dosaggio, mediana (IQR), mesi	6,00 (6.00;13.00)	6.00 (6.00;9.00)	6.00 (6.00;18.00)	0.004

Tabella II - Sopravvivenza di etanercept a bassa dose; analisi di regressione di Cox.

		Modello I		Modello II	
		Tempo per il raggiungimento della remissione		Tempo tra la remissione e la bassa dose	
		OR (95% IC)	Sig.	OR (95% IC)	Sig.
Fattore reumatoide o anti peptidi citrullinati positivi		0.92 (0.62;1.37)	0.692	0.75 (0.50;1.11)	0.151
Dose giornaliera media di cortisone	per incremento di un milligrammo	1.10 (1.01;1.19)	0.025	1.11 (1.02;1.21)	0.020
Tempo per il raggiungimento della remissione	per incremento di un milligrammo	1.50 (1.34;1.68)	<0.001	-	-
Tempo tra la remissione e la bassa dose	per incremento di un milligrammo	-	-	1.33 (1.11;1.60)	0.002

OR; odds ratio; IC; intervallo di confidenza.

riportate in tabella I. La sopravvivenza è stata analizzata con la regressione di Cox.

Risultati. Su 532 pazienti, 276 sono stati esclusi per dati mancanti o perché persi dal follow-up e 256 sono stati inclusi. Dopo 11,28±4,05 anni, 151/256 (59,0%) hanno mantenuto la bassa dose (Tab. I, Fig. 1). Il tempo per raggiungere la remissione e tempo tra il raggiungimento della remissione e la riduzione della dose erano associati al fallimento della bassa dose (Tab. I) ed erano correlati tra di loro (tempo per raggiungere la remissione e tempo tra il raggiungimento della remissione e la riduzione della dose, R 0,045, p<0,001). Abbiamo condotto due analisi separate per il tempo per raggiungere la remissio-

ne e per il tempo tra il raggiungimento della remissione e la riduzione della dose. Le covariate erano: fattore reumatoide /peptidi anti-citrullinati positivi, dose media giornaliera di prednisone. Il tempo per raggiungere la remissione è risultato un predittore indipendente di fallimento della bassa dose (OR 1,50 per incremento annuo, 95% C.I. 1,34-1,68, p<0,001) (Tab. II).

Conclusione. Un tempo per raggiungere la remissione breve è predittore di sopravvivenza a lungo termine di ETN a bassa dose.

Keywords: Biologici, etanercept bassa dose, remissione.

LIVELLI SIERICI DI ADALIMUMAB E DI ANTICORPI ANTI-ADALIMUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE: EFFETTO SULLA RISPOSTA TERAPEUTICA

P61

F. Morello¹, F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, I. Cludts², J. Hockley², M. Wadhwa², F. Conti¹, G. Valesini¹

¹Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma La Sapienza; ²Biotherapeutics Group, Cytokines and Growth Factor Section, National Institute for Biological Standards and Control, Med, Hertfordshire - UK

I pazienti affetti da patologie autoimmuni reumatiche trattati con Adalimumab, possono andare incontro allo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA). La prevalenza degli ADA varia considerevolmente nei diversi studi disponibili in letteratura, in base alla metodica utilizzata. Le metodiche di laboratorio utilizzate per dosare gli anticorpi possono essere influenzata dalla presenza del farmaco stesso. I saggi immunoenzimatici "bridging" consentono di ovviare a questo inconveniente.

Scopo dello studio è stato quello di indagare i livelli di Adalimumab e di ADA in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR), Spondilite Anchilosante (SA) e Artrite Psoriasica (AP). **Metodi.** Sono stati arruolati allo studio pazienti consecutivi candidati al trattamento con Adalimumab (AR=18, AP=9 e SA=12). Al basale, e dopo 12 e 24 settimane di trattamento i pazienti sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso. L'attività di malattia è stata valutata utilizzando il DAS28 per i pazienti affetti da AR, ed il BASDAI per i pazienti affetti da SA e AP con impegno assiale.

Il siero ottenuto è stato utilizzato per testare i livelli di Adalimumab e anti-Adalimumab. Mediante elettro-chemiluminescenza (ECL) e "bridging ELISA". Infine, i sieri positivi per ADA sono stati studiati mediante "gene reporter assay" per valutarne la capacità neutralizzante. Sono state indagate even-

tuali correlazioni tra livelli di farmaco, positività degli ADA ed attività di malattia.

Risultati. La tabella I riassume i dati demografici e clinici dei pazienti arruolati. Dopo 12 e 24 settimane di follow-up gli ADA sono stati riscontrati nel 43.6% e 41% dei pazienti rispettiva-

Tabella I

Patologia	RA	SpA
Numero pazienti	18	21
Positività per FR	13	N/A
Sesso femminile	15	11
Sesso maschile	3	10
Età, aa (media±DS)	50.3+10.7	47.5+11.9
Durata di malattia, aa (media±DS)	10.5+8.9	83+6.9
Terapie concomitanti n (%)	18 (100)	10 (47.6)
Terapie		
Glucocorticoidi n (%)	16 (88.9)	2 (9.5)
Methotrexate n (%)	13 (72.2)	3 (14.3)
Leflunomide n (%)	4 (22.2)	0
Sulfasalazina n (%)	1 (5.6)	8 (63.4)

mente; la percentuale di pazienti positivi saliva al 48.7% e 46% quando i sieri venivano sottoposti al trattamento a pH acido. La formazione di ADA si associava ad una riduzione dei livelli circolanti di farmaco. Il "gene reporter assay", eseguito sui sieri risultati positivi per ADA e negativi per Adalimumab, ha confermato che gli anticorpi anti-farmaco riscontrati in ECL e "bridging ELISA" avevano effetto neutralizzante.

Al basale il DAS28 medio era 5.2 ± 1.3 ; dopo 12 e 24 settimane si osserva una riduzione significativa del DAS28 (3.9 ± 1.4 e 3.7 ± 1.4 ; (rispettivamente $p=0.009$ e $p=0.003$ rispetto al basale). Il BASDAI basale medio nei pazienti con Spondiloartrite (PA e SA) era 57.5 ± 25.4 ; dopo 12 e 24 settimane si osservava una riduzione significativa (42 ± 24 e 37.3 ± 21.8 ; $p=0.08$ e $p=0.03$

rispettivamente). Infine, l'attività di malattia valutata mediante DAS28, o BASDAI correlava inversamente con i livelli sierici di Adalimumab (Tab. I), non con la positività degli ADA.

Conclusioni. I risultati di questo studio confermano che il dosaggio degli anticorpi anti-farmaco non dovrebbe prescindere dal dosaggio dei livelli sierici di farmaco. Le metodiche ECL e "bridging ELISA" sembrano superare l'interferenza di farmaco circolante. Inoltre, l'attività di malattia sembra essere associata ai livelli sierici di farmaco, e non la positività degli anticorpi anti-farmaco.

Keywords: Immunogenicità, artrite reumatoide, spondiloartriti.

IL TESSUTO ADIPOSO COME FATTORE PREDITTIVO DI PROGRESSIONE DI MALATTIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE DEL GRASSO CORPOREO MEDIANTE LA BIOIMPEDENZOMETRIA (BIA) E L'ECOGRAFIA

P62

R. Fanizzi¹, M.G. Anelli¹, C. Rotondo¹, L. Dinoia¹, M. Nivuori¹, A. Rinaldi¹, C. Fiorentini¹, M. Fornaro¹, O. Lorusso², M.T. Viggiani², M. Barone², G. Lapadula¹, F. Iannone¹

¹Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - Sezione di Reumatologia, Bari, ²U.O. di Gastroenterologia - D.E.T.O. Università degli Studi di Bari

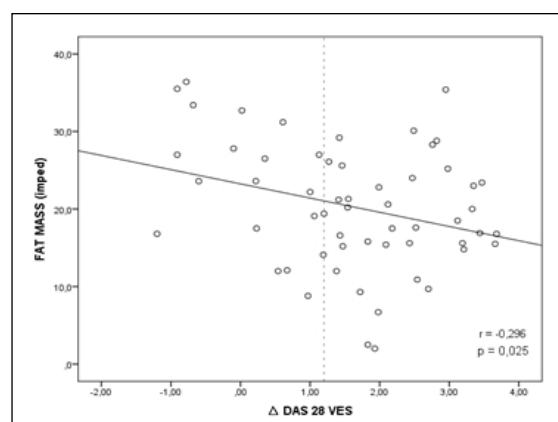
Scopo del lavoro. Il tessuto adiposo è un organo endocrino in grado di secernere citochine proinfiammatorie, responsabili di uno stato di infiammazione cronica sistemica di basso grado nei soggetti obesi ed è coinvolto nei processi metabolici, infiammatori cronici e immunitari.

I dati sulla relazione tra obesità ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) e artrite reumatoide (AR) sono controversi. Sebbene l'obesità sia comune nei pazienti con AR, un alto grado di infiammazione è responsabile, in questi pazienti, di un'alterata composizione corporea nota come cachessia reumatoide.

Il Body Mass Index (BMI) e rapporto circonferenza vita/fianchi (WHR), sebbene siano le misure antropometriche più usate per la valutazione dell'obesità viscerale, non sembrano essere diretta espressione dell'attività metabolica del tessuto adiposo. Metodiche strumentali proposte per lo studio della morfo-volumetria del tessuto adiposo sono la DEXA, l'impedenzometria (BIA) e l'ecografia (US). Lo scopo del nostro studio è valutare se la composizione del tessuto adiposo dei pazienti affetti da AR, valutato tramite la metodica BIA e US, possa correlare con i differenti livelli di attività di malattia (Disease Activity Score su 28 articolazioni) e possa influenzare la risposta alla terapia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 87 pazienti con diagnosi di AR, di età 52.4 ± 13.2 anni e durata di malattia 10.7 ± 8.6 anni, in trattamento con DMARDs e/o farmaco biotecnologico. Per ciascun paziente sono stati registrati dati demografici, durata di malattia, terapia farmacologica, indici clinimetrici e composti di attività di malattia, assetto lipidico ed eventuale erosione radiografica. Dopo un digiuno di almeno 8 ore, ciascun paziente è stato sottoposto a misurazione di WHR, BMI, US del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, BIA per valutare massa magra (FFM) e massa grassa (FM).

Risultati. Il gruppo di pazienti in studio presentava BMI 25 ± 4.4 (6% sottopeso e 10% obesi) e FM 20.6 ± 8.7 e FFM 47.2 ± 8.2 . Dall'analisi di regressione lineare è risultato che valori più bassi di FFM e BMI sono predittori di alta attività di malattia ($p=0.05$). Inoltre, dall'analisi di regressione binaria



si osserva che più bassi valori di FM predicono una migliore risposta EULAR ($p=0.032$), che non sembra essere influenzata dalle differenti terapie (steroidi, MTX e biologici). Suddividendo i pazienti in base alla presenza o meno di "cachessia reumatoide" (5 vs 82), caratterizzata da ridotto FFM e conservato o aumentato FMI, i pazienti cachettici risultano avere una durata di malattia superiore rispetto ai non cachettici (20.8 ± 9.4 vs 10.1 ± 8.2 ; $p=0.007$), una maggiore frequenza di sindrome secca (60% vs 11%; ± 0.018) e ipertensione arteriosa (24% vs 80%; ± 0.019) ma non presentano variazioni significative di attività di malattia. Per quanto attiene il confronto tra le due metodiche, i parametri riscontrati all'US correlano con i valori della BIA.

Conclusioni. La distribuzione della FM e FFM sembra influenzare sia l'attività di malattia che la risposta clinica alla terapia.

Keywords: Artrite reumatoide, tessuto adiposo, cachessia reumatoide.

PARODONTITE E ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO EPIDEMIOLOGICO

P63

A. Consensi¹, D. Karapetsa², C. Giacomelli¹, F. Graziani², M. Gabriele², L. Bazzichi¹, M. Mosca¹

¹U.O. di Reumatologia, Università degli Studi di Pisa; ²U.O. di Odontoiatria e Chirurgia del Cavo Orale, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. La presenza di una associazione significativa tra artrite reumatoide (AR) e parodontite (P) è sempre più supportata dai dati della letteratura. Anche se esistono alcuni fattori di rischio condivisi, come il fumo di sigaretta, l'aumentato rischio di P è stato dimostrato anche in pazienti con AR non-fumatori. Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza e la severità della P in pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati pazienti consecutivi con AR afferenti all'U.O di Reumatologia. I pazienti inclusi hanno effettuato una visita reumatologica e odontoiatrica per valutare la presenza di P. L'attività clinica della AR è stata valutata attraverso il DAS28 e la qualità di vita con l'HAQ. Sono stati eseguiti esami ematochimici per la valutazione del fattore reumatoide (FR), Ac anti citrullina (CCP), PCR, VES, fibrinogeno. Sono stati raccolti dati riguardanti l'abitudine al fumo, il BMI e la terapia in corso per l'AR (DMARDs e biologici).

Risultati. Sono stati intervistati 289 pazienti affetti da AR: 34 hanno rifiutato di partecipare, 50 sono stati esclusi per comorbidità e 27 erano edentuli. 86 hanno firmato il consenso informato. I pazienti arruolati (72 donne e 14 uomini) avevano un'età media di 57±12.6 anni. La prevalenza di P è risultata del 55,8% (37,5% lieve, 29,2% moderata, 33,3% severa). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra il gruppo dei pazienti con P ed il gruppo

senza P riguardo a età, sesso, BMI, abitudine al fumo, DAS 28, dolore e terapia effettuata anche se si è riscontrata una maggiore frequenza di pazienti in trattamento con farmaci biologici nel gruppo senza P. La VES e la PCR sono risultate più elevate nel gruppo affetto da P (p 0,02 e p 0,032) e questi pazienti hanno presentato una maggior positività per CCP (p 0,04) mentre non è emersa nessuna differenza per quanto riguarda il FR e il fibrinogeno. I pazienti con P avevano un numero minore di denti (p 0,04).

Conclusioni. Dai nostri dati emerge che la prevalenza di P nei pazienti con AR è sovrapponibile ai dati della letteratura, mentre la P severa risulta superiore ai dati di letteratura che si riferiscono alla popolazione generale non affetta da AR. I pazienti con P presentano una maggior elevazione degli indici di flogosi e una maggior positività per CCP, dato che è favore del ruolo della parodontite nello sviluppo di proteine citrullinate. I pazienti con P hanno avuto una perdita dentaria statisticamente significativa rispetto al gruppo affetto solo da AR e l'elevata presenza di edentuli nella popolazione con AR potrebbe riflettere una pregressa P. Ulteriori studi sono necessari per valutare se un trattamento parodontale non-chirurgico possa avere degli effetti benefici anche sulla AR.

Keywords: Artrite reumatoide, parodontite.

BARICITINIB, METOTREXATO, O BARICITINIB PIÙ METOTREXATO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN FASE INIZIALE CHE HANNO RICEVUTO UN TRATTAMENTO LIMITATO O NESSUN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-REUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA: RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE 3

P64

R. Fleischmann¹, T. Takeuchi², D.E. Schlichting³, W.L. Macias³, T. Rooney³, S. Gurbuz³, I. Stoykov³, S.D. Beattie³, W.-L. Kuo³, M. Schiff⁴, S. Betti⁵

¹Metrex Clinical Research Center, Dallas - TX; ²Keio University School of Medicine, Tokyo - JP;

³Eli Lilly and Company, Indianapolis - IN; ⁴University of Colorado, Denver - CO; ⁵Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. Vengono descritti i risultati di uno studio di fase 3 con baricitinib.

Materiali e Metodi. Pazienti con RA in fase attiva (TJC&SJC >=6, hsPCR >=3.6 mg/L) e nessun trattamento con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs) tranne <=3 dosi di metotrexato (MTX) sono stati randomizzati a MTX, baricitinib 4 mg QD, o baricitinib 4 mg QD+MTX per <=52 settimane.

La dose di MTX (±baricitinib) è stata aumentata da 10 mg a 20 mg in 8 settimane. L'obiettivo primario ha valutato la non-inferiorità di baricitinib in monoterapia vs. MTX nell'ACR20 alla settimana 24.

Risultati. Dei 584 pazienti randomizzati, l'87%, il 91% e l'89%, rispettivamente nei gruppi MTX, baricitinib e baricitinib+MTX, ha completato le 24 settimane. La risposta ACR20 alla settimana 24 è stata più elevata con baricitinib in monoterapia vs MTX (77% vs 62%; p<=.01). Baricitinib ha determinato miglioramenti più evidenti dei parametri secon-

dari di attività della malattia rispetto a MTX già dalla prima settimana. Baricitinib+MTX non sembra aumentare i benefici osservati con baricitinib in monoterapia. La remissione clinica è stata osservata in percentuali significativamente maggiori nei pazienti trattati con baricitinib o baricitinib+MTX vs MTX in monoterapia. Le percentuali di TEAE e SAE sono risultate simili tra gruppi. Nelle 24 settimane, 2 (1.0%), 6 (3.8%) e 14 (6.5%) pazienti, rispettivamente nei gruppi MTX, baricitinib e baricitinib+MTX, hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Conclusioni. Tutti i gruppi sono andati incontro a miglioramenti dell'attività di malattia; baricitinib in monoterapia ha determinato miglioramenti superiori e più rapidi, e percentuali più elevate di remissione, in confronto con MTX in monoterapia, con un profilo di sicurezza soddisfacente.

Keywords: Protein kinase inhibitors, rheumatoid arthritis, clinical trial, phase III.

CARATTERISTICHE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON ETÀ SUPERIORE AI 65 ANNI CON ARTRITE REUMATOIDE: DAI DEL REGISTRO VENETO PER I FARMACI BIOLOGICI

P65

F. Ometto, K. Botsios, B. Raffener, D. Astorri, L. Friso, L. Bernardi, M. Favero, A. Doria, L. Punzi

U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Obiettivo. Valutare le caratteristiche dei pazienti con artrite reumatoide con età superiore ai 65 anni in trattamento con farmaci biologici confrontandole con i pazienti di età inferiore.

Metodi. Abbiamo incluso i pazienti con diagnosi di artrite reumatoide con età ≥ 65 anni al momento della registrazione nel Registro Veneto e con una durata di trattamento con il farmaco biologico superiore ad un anno. Tali pazienti sono stati confrontati con i pazienti di età < 65 anni. I dati considerati erano: età, età all'inizio del trattamento con biologico, sesso, durata di malattia, durata di malattia all'inizio del trattamento con biologico, numero di switch tra farmaci precedenti alla registrazione, durata del trattamento con biologico, dose di prednisone-equivalente giornaliera media, associazione con disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD), tipo di biologico in corso al momento della registrazione, via di somministrazione del farmaco biologico, proteina C-reattiva (PCR), health assessment questionnaire (HAQ), disease activity score su 28 articolazioni (DAS28) al momento della registrazione.

Risultati. Sono stati inclusi 797 pazienti, 479 con età < 65 anni e 318 con età ≥ 65 anni al momento della registrazione. I pazienti con età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età inferiore presentavano maggiore attività di malattia (DAS28 $3,45 \pm 1,23$

vs $3,61 \pm 1,11$, $p=0,017$), maggiore dose giornaliera di corticosteroidi (prednisone-equivalenti $3,44 \pm 3,55$ vs $3,30 \pm 4,57$, $p=0,001$), maggiore prescrizione di etanercept (176 (55,35%) vs 375 (47,05%), $p=0,000$) e di adalimumab (39 (12,26%) vs 140 (17,57%), $p=0,001$).

Inoltre nei pazienti con età ≥ 65 rispetto ai pazienti di età inferiore si osserva la tendenza ad un minor numero di switch tra trattamenti biologici precedenti al trattamento corrente ($0,02 \pm 1,14$ vs $0,11 \pm 1,11$, $p=0,051$).

Conclusioni. I pazienti con artrite reumatoide in trattamento con biologici di età ≥ 65 anni sono più frequentemente in trattamento con etanercept ed adalimumab, verosimilmente a causa dell'inizio del trattamento negli anni precedenti all'introduzione dei più recenti farmaci biologici con meccanismo non anti-TNF-alfa.

Si segnalano inoltre una attività di malattia significativamente maggiore ed un maggiore dosaggio del corticosteroide che, insieme alla tendenza ad un minore numero di switch tra farmaci biologici, potrebbe rispecchiare un trattamento meno aggressivo nel paziente più anziano.

Keywords: Registri, anziano, biologici.

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti in base all'età.

	Totale	Età < 65 anni	Età ≥ 65 anni	Sig.
Numero	797	479	318	
Età all'inizio della terapia biologica, media (DS), anni	72.99 (5.97)	59.79 (13.87)	51.03 (10.10)	0.000
Età all'inserimento nel Registro Veneto, media (DS), anni	65.71 (7.81)	53.13 (14.03)	44.78 (10.59)	0.000
Durata di malattia, media (DS), anni	20.10 (14.72)	17.50 (14.84)	15.78 (14.67)	0.341
Durata di malattia all'inizio del trattamento con biologico media (DS), anni	27.57 (53.63)	-28.76 (53.96)	29.55 (54.22)	0.878
Femmine (%), n	665 (83.44)	393 (82.05)	272 (85.53)	0.194
Abatacept (%), n	102 (12.80)	68 (14.20)	34 (10.69)	0.147
Adalimumab (%), n	140 (17.57)	101 (21.09)	39 (12.26)	0.001
Anakinra (%), n	28 (3.51)	16 (3.34)	12 (3.77)	0.745
Certolizumab pegol (%), n	53 (6.65)	38 (7.93)	15 (4.72)	0.075
Etanercept (%), n	375 (47.05)	199 (41.54)	176 (55.35)	0.000
Golimumab (%), n	15 (1.88)	10 (2.09)	5 (1.57)	0.600
Infliximab biosimilare Infliximab (%), n	13 (1.63)	7 (1.46)	6 (1.89)	0.643
Rituximab (%), n	18 (2.26)	13 (2.71)	5 (1.57)	0.288
Toclizumab (%), n	52 (6.52)	26 (5.43)	26 (8.18)	0.124
Anti-TNF-alfa (%), n	596 (74.78)	355 (74.11)	241 (75.79)	0.594
Numero di switch tra farmaci biologici media (DS), n	1.07 (1.11)	1.11 (1.14)	1.02 (1.07)	0.051
Terapia per via infusiva (%), n	86 (10.80)	47 (9.83)	39 (12.26)	0.292
Combinazione con methotrexate (%), n	288 (36.14)	169 (35.28)	119 (37.42)	0.538
Combinazione con DVARA (%), n	390 (48.93)	237 (49.43)	153 (48.11)	0.706
Prednisone-equivalenti giornalieri, media (DS), n	3.35 (4.19)	3.30 (4.57)	3.44 (3.55)	0.001
PCR, media (DS), Mg/L	7.69 (13.23)	7.11 (12.12)	6.73 (11.32)	0.214
DAS28 (DS)	3.51 (1.19)	3.45 (1.23)	3.61 (1.11)	0.017
HAQ (DS)	1.52 (0.67)	1.56 (4.63)	1.59 (5.97)	0.153

DS deviazione standard DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug. PCR. proteina C reattiva. DAS28 disease activity score su 28 articolazioni. HAQ. health assessment questionnaire.

PERSISTENZA IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI IN UNA COORTE MULTICENTRICA: RUOLO DELLO STEROIDE A BASSE DOSI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P66

V. Grosso¹, R. Gorla², P. Sarzi-Puttini³, F. Atzeni³, R. Pellerito⁴, E. Fusaro⁵, G. Paolazzi⁶, P.A. Rocchetta⁷, E.G. Favalli⁸, A. Marchesoni⁸, R. Caporali¹

¹IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Università degli Studi di Pavia; ²Reumatologia, Spedali Civili, Brescia;

³Azienda Ospedaliera Luigi Sacco Polo Universitario, Milano; ⁴Ospedale Mauriziano, Torino; ⁵Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁶Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁷Struttura di Reumatologia A.S.O. "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria; ⁸Dipartimento di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. Numerose evidenze e raccomandazioni internazionali sottolineano gli effetti positivi della terapia steroidea a basse dosi (minore o uguale a 7,5 mg di equivalente prednisonico al giorno) in combinazione con farmaci DMARDs convenzionali (csDMARD) nel trattare segni e sintomi dell'artrite reumatoide (AR).

Scopo del presente studio è verificarne l'influenza sulla persistenza in terapia in pazienti trattati con farmaci biologici (bDMARDs).

Materiali e Metodi. Nel registro LORHEN (LOmbardy Rheumatology Network) stati identificati tutti i pazienti con diagnosi di AR, ai quali è stato somministrato un bDMARD in prima linea dal 1° gennaio 1999 al 31 agosto 2015.

Sono stati identificati i pazienti trattati con steroide a basse dosi (gruppo steroide), comparandoli con un gruppo di controllo. Sono state raccolte e comparate tra i gruppi le variabili demografiche, di malattia e delle terapie effettuate. Il periodo di osservazione massimo è stato limitato a 10 anni.

I tassi di continuità della terapia con bDMARD sono stata comparati utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. I rischi di sospensione (adjHR) dei bDMARD sono stati comparati mediante modello dei rischi proporzionali di Cox, considerando età (classi decennali), sesso, durata di malattia, terapia di combinazione con csDMARD, terapia steroidea, DAS28 basale e comorbidità (diabete mellito, ipertensione, cardiopatia, dislipidemia e osteoporosi) come confondenti.

Risultati. Sono stati recuperati i dati riguardanti 1208 pazienti (F:M 973:235), con un'età media (ds) pari a 55,82 (\pm 13,10)

anni e una durata di malattia mediana (IQR) pari a 5,06 (1,78-11,94) anni.

I pazienti trattati con steroide a basse dosi sono risultati 775, con un dosaggio quotidiano medio (ds) pari a 5,08 (\pm 1,25) mg di equivalente prednisonico. Sono stati inclusi 433 pazienti nel gruppo di controllo.

In 334 casi il bDMARD è stato sospeso dopo una durata media di trattamento pari a 3,89 anni, con un'incidenza complessiva di sospensione del bDMARD pari a 0,071 pazienti-anno. La persistenza in terapia è risultata lievemente maggiore nei pazienti del gruppo steroide, ma in modo statisticamente non significativo (Fig. 1).

Tra i confondenti, la classe di età avanzata e il DAS28 basale sono risultati associati con un aumentato adjHR di sospensione della terapia, mentre la terapia steroidea, la presenza di dislipidemia e la positività per aCCP sono risultati associati ad un ridotto adjHR.

Conclusioni. La terapia steroidea a basso dosaggio aumenta la persistenza in terapia nei pazienti con AR trattati con bDMARDs.

La positività per aCCP e la presenza di dislipidemia si associano ad una maggior probabilità di persistenza in terapia, probabilmente per la loro relazione con l'attività di malattia.

L'età del paziente e il DAS28 basale possono influenzare negativamente la persistenza in terapia.

Keywords: Farmaci biologici, persistenza in terapia, terapia steroidea.

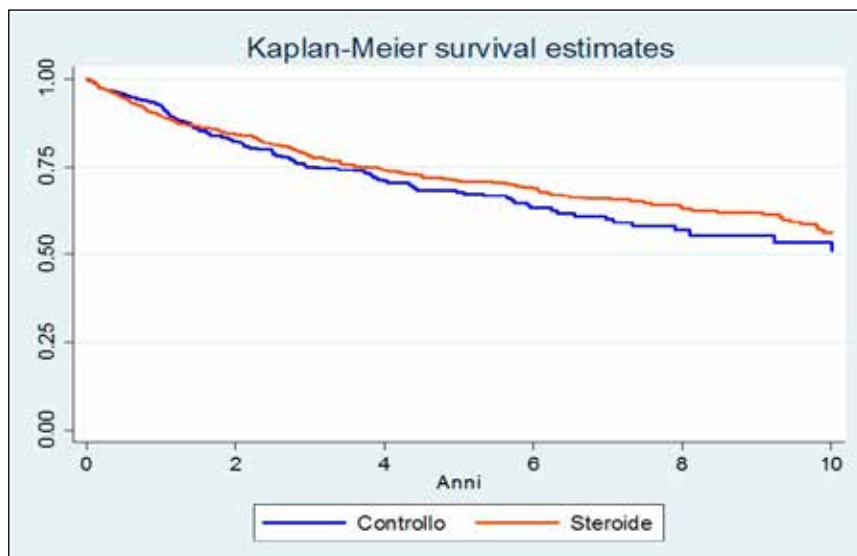


Figura 1 - Persistenza in terapia con il bDMARD a 10 anni.

ATTIVITÀ FISICA IN PAZIENTI AFFETTI DA EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: RISULTATI DI UNA SURVEY CONDOTTA SU UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI SEGUITI C/O LA EARLY ARTHRITIS CLINIC DI UN CENTRO REUMATOLOGICO DI III LIVELLO

P67

I. Farina, E. Galuppi, M. Sedita, C. De Giorgio, F. Furini, M. Govoni

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara

L'attività fisica, in pazienti con artrite reumatoide (AR), oltre a limitare il rischio cardiovascolare (CV), possa migliorare funzionalità fisica, ridurre l'infiammazione cronica e il dolore senza ripercussioni sull'attività di malattia. Tuttavia una bassa percentuale di pazienti con AR pratica abitualmente attività fisica. Scopo dello studio è stato quello di esplorare le abitudini relative allo svolgimento di attività fisica in pazienti affetti da Early Rheumatoid Arthritis (ERA) seguiti presso la Early Arthritis Clinic (EAC) e valutare l'esistenza di fattori legati alla patologia in grado di condizionare tali abitudini.

È stato realizzato un questionario sull'attività fisica svolta dai pazienti e sull'influenza che la malattia può esercitare sulla sua pratica. L'elaborato è stato autosomministrato a pazienti con ERA (criteri ACR/EULAR 2010) afferiti consecutivamente c/o la nostra EAC dal 1/11/2015 al 31/04/2016, con follow-up di almeno 6 mesi. Caratteristiche demografiche dei pazienti, informazioni sull'attività e le caratteristiche di malattia, terapia e comorbidità (patologie CV e fibromialgia) sono state recuperate dalle cartelle cliniche e dal database dedicato. Sono stati reclutati 102 pazienti (76 F 26M, 56.15±16 anni), durata di malattia 17.57±7.47 mesi, FR/ACPA + nel 43%. Il DAS28-PCR e HAQ-DI medio, alla compilazione del questionario, erano rispettivamente di 2.23±0.9 (nel 71.5% DAS28<2.6 da >6 mesi) e 0.47±0.5. Il 15% dei pazienti presentava coinvolgimento di ginocchia e anche, il 19% di piedi e caviglie. Il 90% stava assumendo un csDMARD, il 65% basse dosi di steroide. Fattori di rischio CV erano presenti nel 41% dei pazienti e nel 18% dei casi, all'artrite si associava Fibromialgia. Il 31% dei pazienti (attivi) svolgeva attività fi-

sica regolarmente (4.9 ore/sett.), il 69% (inattivi) non praticava nessuna attività. Le attività maggiormente praticate erano camminata (44%), fitness (25%), bicicletta (22%), attività in acqua (16%), corsa, esercizi di allungamento e pallavolo (6%), sci, tennis, baseball, danza (3%). Dopo la diagnosi di ERA il 22.5% dei pazienti ha interrotto l'attività fisica, il 5% l'ha iniziata, mentre il 46% è rimasto inattivo. I motivi di sospensione dell'attività fisica dopo la diagnosi sono stati: astenia 30%, dolore 69%, umore 26%, nessuno per effetti collaterali delle terapie. Confrontando i pazienti attivi con quelli inattivi, età media (51.2±16.1 vs 58.2±15.4), DAS28 (1.9±0.7 vs 2.35±1), HAQ (0.19±0.2 vs 0.5±0.5) e patologie CV (28%vs 50%) sono risultati significativamente inferiori nel primo gruppo (Tab. I). In accordo con la letteratura la nostra survey conferma che una bassa percentuale di pazienti AR pratica abitualmente attività fisica. La maggior parte di loro non presenta motivazioni forti legate alle caratteristiche di malattia che giustificano tale inattività che, piuttosto, è legata ad abitudini di vita pre-esistenti alla diagnosi. Il ruolo di una figura professionale specializzata in grado di promuovere l'attività fisica nei pazienti di nuova diagnosi, potrebbe rivelarsi di grande utilità e sarà oggetto di un prossimo studio prospettico.

Keywords: Early rheumatoid arthritis, attività fisica, early arthritis clinic.

Tabella I

	Attività fisica (32 pz)	NO attività fisica (70 pz)	P
Età	51.2±16.1	58.2±15.4	0.03
BMI	24.3±3.3	26.2±6.7	0.13
Durata malattia	19.7±7	16.67±7.9	0.06
FR/ACPA +	(16/32) 50%	(28/70) 40%	0.34
<i>Terapia</i>			
DMARDs	(27/32) 84%	(63/70) 90%	0.41
Sterni di	(18/32) 56%	(49/70) 70%	0.25
<i>Attività di malattia</i>			
DAS28-PCR	1.9±0.7	2.35±1	0.02
HAQ-DI	0.19±0.2	0.5±0.5	0.01
REM >6 m	(26/32) 81%	(47/70) 67%	0.14
Non REM	6/32	18/70	0.2
<i>Coinvolg artic</i>			
Ginocchia/anche	(6/32) 19%	(10/70) 14%	0.7
Piedi/caviglie	(4/32) 12.5%	(15/70) 21%	0.4
<i>Comorbidità</i>			
CVD	(9/32) 28%	(35/70) 50%	0.03
FM	(4/32) 12.5%	(15/70) 21%	0.4

LA RISPOSTA PRECOCE COME PREDITTORE DI REMISSIONE A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE GRAVE, ATTIVA E PROGRESSIVA, NAÏVE AI DMARD, TRATTATI CON CERTOLIZUMAB PEGOL IN ASSOCIAZIONE A METOTREXATO P68

L. Idolazzi¹, M. Weinblatt², C. Bingham³, G. Burmester⁴, V. Bykerk⁵

¹University of Verona; ²Brigham and Women's Hospital, Boston - MA; ³John Hopkins University, Baltimore - MD; ⁴Charité - University Medicine, Berlin - DE; ⁵Weill Cornell Medical College, Division of Rheumatology, Hospital for Special Surgery, New York - NY

Background. Nell'AR di lunga durata, la mancata risposta al trattamento con CZP in corrispondenza di punti temporali precoci è associata a una bassa probabilità di ottenere risposte a lungo termine. Lo studio C-EARLY di fase 3 (NCT01519791) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di CZP nell'induzione e nel mantenimento di una risposta clinica duratura e nell'inibizione del danno radiografico in pz naïve ai DMARD affetti da AR attiva, grave, progressiva, con fattori prognostici negativi, rispetto alla terapia con solo MTX.

Metodi. Lo studio ha arruolato pz naïve ai DMARD con AR attiva, grave, progressiva (meno di 1 anno dalla diagnosi al BL, in linea con i criteri ACR/EULAR 2010:

4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti; DAS28-VES 3,2; PCR 10 mg/l e/o VES 28 mm/ora, RF/ACPA positivo).

Sono stati randomizzati 879 pz in un rapporto 3:1 a CZP (400 mg alle St 0, 2 e 4, quindi 200 mg ogni 2 st fino alla St 52+MTX; n=660) o PBO (placebo)+MTX Q2W (n=219).

La terapia con MTX è stata instaurata con una dose di 10 mg/St e successivamente aumentata a 25 mg/St entro la St 8; la dose massima tollerata per pz è stata mantenuta fino alla St 52. Le analisi di predittività hanno compreso la valutazione del valore predittivo positivo (VPP; probabilità di conseguire la remissione alla St 52 dopo aver ottenuto una risposta alla St 12) e un valore predittivo negativo (VPN; probabilità di mancata remissione alla St 52 dopo mancata risposta alla St 12).

La remissione era definita come DAS28-VES 2,6; le risposte analizzate alla St 12 erano le variazioni rispetto al BL in DAS28-VES 0,6 e 1,2.

I dati sono stati utilizzati ai fini della valutazione delle risposte alla St 12; i valori mancanti della St 52 sono stati imputati come non-responder.

Risultati. Alla St 52, il 42,6% dei pz CZP+MTX aveva conseguito la remissione rispetto al 26,8% dei pz PBO+MTX (Tab. A).

Il VPN di risposte precoci è stato elevato (Tab. B): i pz trattati con CZP+MTX che alla St 12 non avevano ottenuto miglioramenti del DAS28-VES di 0,6 o 1,2 punti rispetto al BL avevano un'alta probabilità di non conseguire la remissione alla St 52.

Tabella A - Pazienti che hanno conseguito la remissione (DAS28-VES <2,6) entro la visita successiva al trattamento CZP+MTX (NRI).

Visita	DAS28-VES <2,6 (NRI)	
	PBO+MTX (n=213) n (%)	CZP+MTX (n=655) n (%)
Settimana 12	26 (12,2)	124 (18,9)
Settimana 24	28 (13,1)	171 (26,1)
Settimana 52	57 (26,8)	279 (42,6)

Tabella B - Valori predittivi positivi e negativi di risposte cliniche precoci con trattamento CZP+MTX (NRI).

Riduzione DAS28-VES alla Settimana 12 rispetto al basale (caso osservato)	Remissione alla Settimana 52 (NRI) (DAS28-VES <2,6)
	VPP
>0,6 (n=608)	0,45
>1,2 (n=558)	0,49
	VPN
<0,6 (n=36)	0,92
<1,2 (p=86)	0,93

VPN: valore predittivo negativo; VPP: valore predittivo positivo.

I pz che avevano ottenuto un miglioramento rispetto al BL del DAS28-VES di 0,6 e 1,2 alla St 12 avevano rispettivamente il 45% e il 49% di probabilità di remissione alla St 52 (Tab. B).

Conclusioni. I pz naïve ai DMARD con AR attiva, grave e progressiva senza miglioramenti del DAS28-VES alla St 12 dopo trattamento con CZP+MTX avevano basse probabilità di conseguire la remissione alla St 52.

Questi dati nei pz naïve ai DMARD sono in linea con studi precedenti relativi a pz con malattia di lunga durata.

Keywords: Certolizumab pegol, early intervention, DMARD naïve.

PERSISTENZA IN TERAPIA CON ABATACEPT E TOCILIZUMAB DOPO IL PASSAGGIO ALLA FORMULAZIONE SOTTOCUTANEA: ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO DI SOSPENSIONE

P69

I. Chiapparoli¹, F. Motta¹, V. Grosso¹, S. Breda¹, M. Todoerti¹, R. Caporali^{1,2}

¹IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. La formulazione sottocutanea di Abatacept (ABA_{sc}) e Tocilizumab (TCZ_{sc}) è ora disponibile in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR). I trials registrativi suggeriscono un profilo di efficacia e di sicurezza sovrapponibile alla somministrazione endovena (ev) per entrambi i farmaci, sia quando adottata ab initio, sia nel passaggio dalla formulazione ev (shift). Tali risultati vanno confermati nella pratica clinica routinaria. Scopo del presente lavoro è valutare la persistenza in terapia con ABA_{sc} e TCZ_{sc} dopo passaggio alla formulazione sc.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti con AR in terapia con TCZ_{ev} o ABA_{ev}, che hanno effettuato shift a formulazione sc registrandone l'efficacia clinica nel primo anno mediante DAS28. L'aderenza alla terapia è stata stimata mediante scala di Morisky in versione italiana (1). Sono state raccolte le variabili demografiche, clinimetriche e di malattia, BMI, positività di Ra test o ACPA, terapia con csDMARDs durante il trattamento con sc fino all'ultima visita disponibile. La persistenza in terapia nel primo anno è stata valutata con metodo di Kaplan-Meier. Il rischio di sospensione della terapia sc è stato valutato secondo regressione di Cox, includendo le variabili risultate significative con $p < 0,1$ come variabili indipendenti.

Risultati. Sono stati arruolati 42 pz in totale (37 F; 5 M) con età media 62 anni ($\pm 9,9$), BMI medio 27 ($\pm 6,6$), DAS28 medio di inizio terapia sottocute pari a 3,3. L'aderenza al trattamento stimata è risultata complessivamente buona, con valore medio del questionario Morisky 0,7 (± 1). Le variabili basali sono riassunte in Tab. I. La durata media di trattamento sottocute è risultata pari a 279 giorni. In totale 17 pazienti hanno sospeso la terapia. Le motivazioni di sospensione sono state perdita di efficacia, reazioni alla formulazione sc, eventi avversi e altri in 4, 4, 8 e 1 caso rispettivamente.

La persistenza in trattamento con ABA_{sc} è risultata NON statisticamente inferiore a quella di TCZ_{sc}.

L'ultimo DAS28 medio disponibile è risultato pari a 3,1 ($\pm 1,2$)

Tabella 1 - Variabili demografiche e di malattia al basale.

ABA: Abatacept TCZ: Tocilizumab.

	Valore
Numero pazienti totale	42
F:M	37:5
ABA:TCZ	32:10
Età in anni, media (ds)	62,1 ($\pm 9,9$)
BMI medio (ds)	27,6 (+6,3)
Durata malattia in anni, media (ds)	9,1 (+7,4)
Durata di tp sottocute in giorni, media (ds)	279 (+119)
Morisky medio (ds)	0,7 (+1,0)
DAS28 inizio sc	3,3 (+1,3)
ACPA positivi (%)	22 (52%)
Ra test positivi	21 (50%)
csDMARDs in corso	33 (79%)

con una differenza media rispetto al basale pari a $-0,2$ ($\pm 1,4$). Alla regressione multivariata tempo-dipendente la terapia di combinazione con csDMARD ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di sospensione entro l'anno, con un adjHR (95%IC) pari a 0,18 (0,04-0,75) ($p < 0,05$), includendo come covariate BMI, durata terapia endovenosa precedente, Morisky, status sierologico e DAS28 allo switch.

Conclusioni. L'aderenza stimata al trattamento con bDMARD sottocute è accettabile nei pazienti con AR.

La terapia di combinazione con csDMARD è un fattore predittivo della persistenza in terapia, probabilmente a causa di una maggior efficacia rispetto alla monoterapia.

Bibliografia

1. Fabbri G, et al. Neurological Sciences. 2013.

Keywords: Farmaci biologici, aderenza alla terapia, artrite reumatoide.

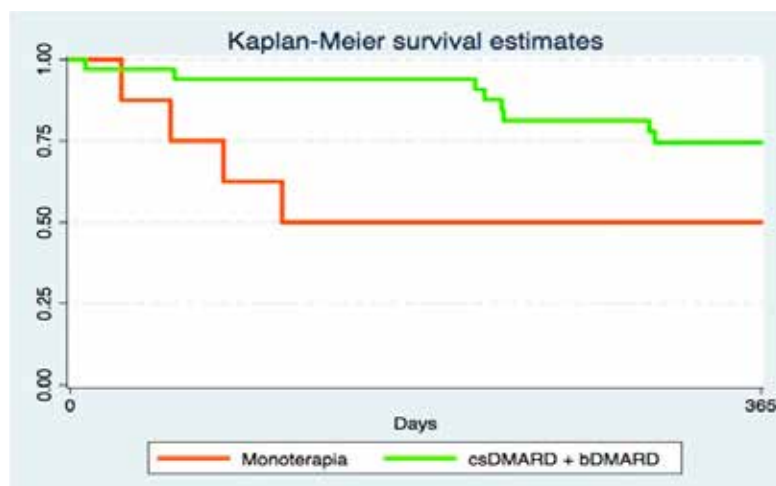


Figura 1 - Persistenza in terapia a 365 giorni, suddivisa per gruppo in monoterapia e in terapia di combinazione.

L'INDICE DI DISTRIBUZIONE ERITROCITARIA (RDW) SI ASSOCIA AD UN MAGGIOR RISCHIO DI STROKE NEI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATOLOGICHE

P70

F. Biscetti, F. Parisi, S.L. Bosello, B. Tolusso, E. Gremese, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra le malattie cerebrovascolari e le patologie reumatologiche. Tra le connettiviti, storicamente il lupus eritematoso sistemico (LES) si associa al coinvolgimento del sistema nervoso centrale (1). Anche i pazienti con artrite reumatoide (AR) presentano una maggiore incidenza di stroke e fibrillazione atriale (2). L'indice di distribuzione eritrocitaria (Red blood cells Distribution Width - RDW), classicamente considerato come un indicatore di anisocitosi, potrebbe rivestire un ruolo di possibile biomarcatore di rischio cerebrovascolari nei pazienti con malattie reumatologiche (3).

L'obiettivo del lavoro è stato quello di valutare la possibile correlazione tra RDW e il rischio di un primo evento cerebrovascolare in pazienti affetti da malattie reumatologiche.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una valutazione retrospettiva decennale (2004-2014) di pazienti con patologie reumatologiche (AR, LES, sindrome di Sjögren, sclerosi sistemica, spondiloartriti, sarcoidosi, polimialgia reumatica) ricoverati per più di 72 ore presso la Fondazione Policlinico Gemelli per eventi cerebrovascolari acuti. Come gruppi di controllo sono stati utilizzati pazienti con malattie reumatologiche senza patologie cardiovascolari ricoverati presso l'unità di Reumatologia e pazienti ricoverati per eventi cerebrovascolari acuti ma non affetti da patologie reumatologiche. Nel complesso, sono stati

analizzati i dati di 120 pazienti. Dalla analisi sono stati esclusi i pazienti affetti dai principali fattori di rischio cardiovascolari (diabete, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta).

Risultati. Non sono state osservate differenze significative nella conta eritrocitaria e leucocitaria tra i gruppi ($p=n.s.$). Invece, un RDW elevato al momento dell'ingresso si associava a maggior incidenza di stroke nei pazienti con malattie reumatologiche rispetto ai pazienti reumatologici senza storia di stroke ($p<0.05$) e ai pazienti con stroke ma non affetti da malattie reumatologiche ($p<0.01$).

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti un RDW elevato è associato ad una maggior incidenza di stroke nei pazienti affetti da malattie reumatologiche. Pertanto, un RDW elevato potrebbe essere considerato come un potenziale biomarcatore di rischio cerebrovascolare nei pazienti affetti da malattie reumatologiche.

Bibliografia

1. Frostegård J. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 1776-85.
2. Lindhardsen J, et al. BMJ. 2012; 344: e1257.
3. Rodríguez-Carrio J, et al. Atherosclerosis. 2015; 240: 131-6.

Keywords: RDW, stroke, biomarker.

MOTIVAZIONI DELLA MANCATA ADERENZA ALLA STRATEGIA TREAT-TO-TARGET NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE NELLA REAL-LIFE

P71

M.G. Anelli, F. Cacciapaglia, L. Coladonato, G. Righetti, M. Giannini, A. Rinaldi, G. Laselva, G. Lopalco, M. Covelli, G. Lapidula, F. Iannone

DIM - Sezione di Reumatologia - Università degli Studi di Bari

Scopo dello studio. I dati della letteratura confermano che, nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR), la strategia terapeutica basata sul tight control e il treat-to-target (T2T) consente il raggiungimento di outcomes clinici migliori (1). Nella pratica clinica quotidiana, tuttavia, la strategia T2T non è sempre applicabile (2). Lo scopo dello studio è stato quello di valutare, le motivazioni della non-aderenza alla strategia T2T nella pratica clinica quotidiana nei pazienti con AR afferenti presso i nostri ambulatori.

Metodi. Da maggio 2015 a maggio 2016 è stata condotta una survey tra i Reumatologi della nostra U.O. Dopo ogni singola visita in cui non veniva raggiunta almeno lo stato di bassa attività di malattia (DAS28 <3.2), a ciascun medico veniva richiesto di indicare le motivazioni del mancato adeguamento di terapia DAS28-driven.

Risultati. Sono stati valutati 619 pazienti per un totale di 2267 visite. È stato riscontrato un mancato adeguamento terapeutico DAS28-driven nel 37.2% (844/2267) delle visite, di cui 2/3

Tabella 1

Motivazioni alla mancata aderenza alla strategia T2T	n (%)
Comorbidità (infezioni, fibromialgia, osteoartrite) con flares temporaneo correggibile senza switch	411 (48.7)
Tempo insufficiente per valutare il risultato (terapia iniziata da 3-6 mesi) e paziente in attesa di completamento di screening per biologico	233 (27.6)
Raggiungimento del miglior risultato possibile	106 (12.5)
Scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente	63 (7.5)
Controindicazioni ad altri trattamenti	31 (3.7)

dei pazienti erano in trattamento con farmaci biologici. Il principale motivo della mancata aderenza alla strategia T2T è riportata nella tabella I.

Nei pazienti in trattamento con i farmaci di fondo tradizionali, le principali motivazioni della mancata aderenza da parte dei reumatologi al T2T erano: "l'attesa del completamento dello screening per iniziare il farmaco biologico" e "controindicazioni a terapia con farmaco biologico".

Nei pazienti in trattamento con il farmaco biologico, le principali motivazioni per il mancato adeguamento terapeutico erano: "la presenza di comorbidità" e "il raggiungimento del miglior risultato possibile (paziente comunque migliorato rispetto al baseline)".

Conclusioni. Le raccomandazioni T2T nella gestione del paziente con AR sono applicabili nella pratica clinica quotidiana, ma la lunga attività di malattia, la presenza di comorbidità e/o controindicazioni all'uso di farmaci biologici condizionano l'aderenza del reumatologo alla strategia T2T.

Bibliografia

1. Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631-7.
2. Schoels M, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 638-43.

Keywords: *Treat-To-Target, non-aderenza, artrite reumatoide.*

BARICITINIB VERSUS PLACEBO O ADALIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN FASE ATTIVA E RISPOSTA INADEGUATA ALLA TERAPIA DI FONDO CON METOTREXATO: RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE 3

P72

P.C. Taylor¹, E.C. Keystone², D. Van Der Heijde³, Y. Tanaka⁴, T. Ishii⁵, K. Emoto⁵, L. Yang⁵, V. Arora⁵, C. Gaich⁵, T. Rooney⁵, D. Schlichting⁵, W.L. Macias⁵, S. de Bono⁵, M.E. Weinblatt⁶, V. Rogai⁷

¹Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford - UK; ²The Rebecca MacDonald Centre, Mount Sinai Hospital, University of Toronto - ON; ³Leiden University Medical Center, Leiden - NL; ⁴School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu - JP; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis - IN; ⁶Brigham and Womens Hospital, Boston - MA; ⁷Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. Viene descritto uno studio globale, randomizzato, di 52 settimane, con baricitinib in pazienti con artrite reumatoide (AR) in fase attiva e risposta inadeguata (IR) alla terapia di fondo con metotrexato (MTX).

Materiali e Metodi. Pazienti con AR in fase attiva (TJC \geq 6+SJC \geq 6+hsPCR \geq 6mg/L) e terapia di fondo con MTX sono stati trattati con placebo, baricitinib 4 mg QD, o adalimumab 40mg ogni due settimane (Q2W). Alla settimana 24, i pazienti nel gruppo placebo sono passati a baricitinib. L'end point primario era la risposta ACR20 alla settimana 12 (baricitinib vs. placebo). Gli end point secondari comprendevano i confronti tra baricitinib e adalimumab per ACR20 e DAS28PCR alla settimana 12 e tra baricitinib e placebo per mTSS alla settimana 24.

Risultati. Dei 1305 pazienti randomizzati, l'83%, l'88% e l'87%, rispettivamente nei gruppi placebo, baricitinib e adalimumab, hanno completato le 52 settimane. La risposta ACR20 alla settimana 12 è stata più elevata con baricitinib vs placebo (70% vs. 40%; p \leq .001). Alle settimane 12/24, i miglioramenti nelle percentuali di risposta e nelle percentuali di

bassa attività di malattia/remissione sono risultati significativi per baricitinib vs. placebo, così come alla prima settimana. Baricitinib è risultato superiore ad adalimumab per i parametri che comprendevano la risposta ACR20 e i miglioramenti del DAS28-PCR alla settimana 12. Alla settimana 24, la variazione del mTSS è stata inferiore per baricitinib vs. placebo (0.41 vs. 0.90; p \leq .001). I Patient-reported outcomes sono migliorati in modo significativo nei pazienti trattati con baricitinib vs. placebo già dalla prima settimana. Le percentuali di TEAEs, comprese le infezioni, sono state più elevate per baricitinib e adalimumab vs. placebo. Le percentuali di SAE sono risultate analoghe per baricitinib e inferiori per adalimumab rispetto al placebo; le percentuali di infezioni gravi sono risultate analoghe tra i gruppi.

Conclusioni. Baricitinib ha determinato miglioramenti clinici significativi vs. placebo e adalimumab, con profili di sicurezza/tollerabilità accettabili.

Keywords: *Protein kinase inhibitors, rheumatoid arthritis, clinical trial, phase III.*

STUDIO MULTICENTRICO, IN APERTO, FINALIZZATO ALLA VALUTAZIONE DELLA PREDITTIVITÀ DEL CONTROLLO DELLA MALATTIA ALLA SETTIMANA 52 IN BASE ALLA RISPOSTA PRECOCE A CERTOLIZUMAB PEGOL (IN ASSOCIAZIONE A METOTREXATO) IN PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE DA MODERATA A GRAVE: STUDIO CZP-SPEED

P73

P. Sarzi Puttini¹, E. Filippucci², S. Adami³, P.L. Meroni⁴, P. Talavera⁵, T. Kumke⁶, W. Grassi²

¹Azienda Ospedaliera L. Sacco Polo Universitario, Milano; ²Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³Università degli Studi di Verona, Azienda Ospedaliera di Verona; ⁴Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano;

⁵U.C.B. Pharma, Madrid - ES; ⁶U.C.B. Pharma, Monheim - DE

Background. L'identificazione precoce di pz con basse probabilità di un buon controllo della malattia a lungo termine mediante terapia anti-TNF nell'AR è importante per i medici che seguono il T2T.

La predittività della risposta è stata dimostrata in precedenza in pz affetti da AR trattati con CZP; la valutazione era incentrata sulla predittività della risposta a lungo termine (1 anno) sulla base della risposta alla St 12. Oltre agli esiti clinici e ai PRO, l'ecografia (ECO) muscoloscheletrica rappresenta

uno strumento importante ai fini della valutazione dell'attività della malattia.

Metodi. CZP-SPEED (NCT01443364) è stato uno studio della durata di 52 st, in aperto, prospettico, interventistico, multicentrico.

I pz erano naïve con AR attiva e non avevano risposto al trattamento con almeno 1 DMARD.

Tutti i pz ricevevano CZP (400 mg alla St 0, 2 e 4, seguiti da 200 mg ogni 2 st).

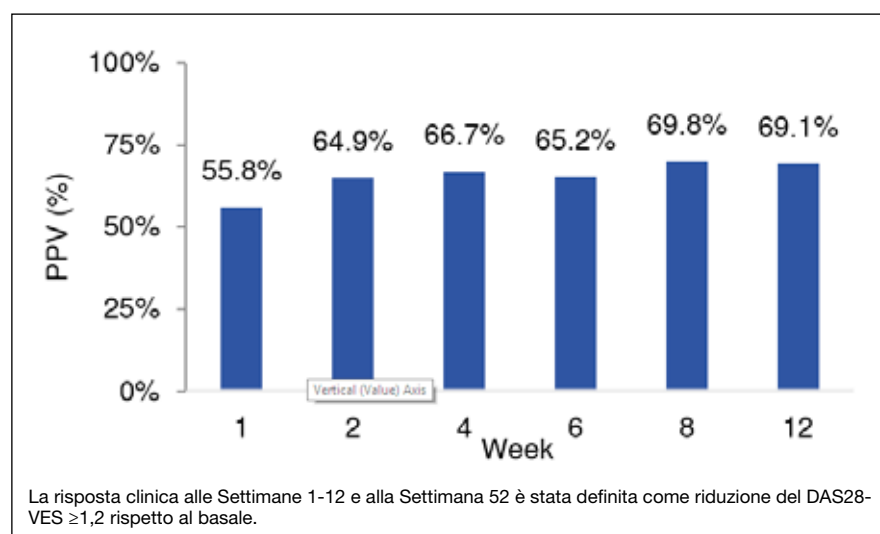


Figura 1 - Valore predittivo positivo (VPP) per risposta clinica alla Settimana 52 in base alla risposta clinica alle Settimane 1, 2, 4, 6, 8 e 12 (FAS, N=131)

Tabella I - Esiti clinici ed ecografici nell'arco di 52 settimane di trattamento con CZP.

(FAS, N=131)	Basale	Variazione rispetto al basale alla Settimana 8	Variazione rispetto al basale alla Settimana 52
DAS28-VES, media (SD)	5,9 (1,1)	-2,2 (1,1)	-2,3 (1,5)
ACR20, n (%)	-	86 (65,6)	81 (61,8)
ACR50, n (%)	-	57 (43,5)	62 (47,3)
ACR70, n (%)	-	27 (20,6)	39 (29,8)
HAQ-DI, media (SD)	1,3 (0,7)	-0,5 (0,6)	-0,6 (0,7)
Dolore, media (SD)	56,5 (23,4)	-25,2 (25,6)	-26,2 (29,9)
PtGADA, media (SD)	57,3 (23,2)	-25,8 (26,6)	-26,5 (30,9)
EcoDoppler, media (SD) [a]	20,5 (11,7)	-4,5 (5,5)	-4,8 (7,5)

[a] Misurata nel sottogruppo EcoDoppler (n=66). EcoDoppler: power Doppler/ECO; PtGADA: valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente.

Il valore predittivo positivo era la percentuale di pz con risposta clinica (riduzione rispetto al BL del DAS28-VES 1,2) ad un punto temporale precoce e con risposta clinica anche alla St 52.

I punti temporali precoci sono stati le St 1, 2, 4, 6, 8 e 12.

Gli esiti clinici e i PRO sono stati DAS28-VES, ACR 20/50/70, HAQ-DI, dolore e PtGADA.

L'ECOX è stata valutata usando il punteggio composito power Doppler/ECOX (EcoDoppler), definito come la somma di liquido sinoviale e proliferazione, segnale Doppler/flusso ematico, danno cartilagineo e punteggi di erosione ossea.

I parametri operativi ECOX sono stati uniformati in tutti i centri di ricerca.

I dati sono stati riportati in maniera descrittiva con imputazione NRI per i dati dicotomici e LOCF per i dati continui.

Risultati. 32 pz arruolati hanno ricevuto CZP (safety set, SS), di questi 131 (99%) sono stati sottoposti ad almeno 1 valutazione al BL e ad almeno 1 valutazione post-BL del DAS28-VES (full analysis set, FAS) e 91 (69%) hanno completato lo studio.

I pz avevano un'età media di 54,8 anni, l'82% era di sesso femminile e la durata della malattia era relativamente breve (mediana 1,8 anni).

Una percentuale compresa fra il 64 e il 70% dei pz che avevano risposto alla St 2, 4, 6, 8 o 12 ha mantenuto la risposta fino alla St 52 (Figura 1).

Miglioramenti rapidi sono stati osservati alla St 8 e mantenuti fino alla St 52 (Tabella I).

Sono stati registrati 301 eventi avversi (adverse event, AE) in 94 pz (71,2%) e 25 AE seri in 16 pz (12,1%).

Non sono stati osservati casi di decesso o di tubercolosi.

Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza correlati con CZP.

Conclusioni. Nei pz italiani affetti da AR trattati con CZP, la risposta clinica fino alla St 12 è predittiva di risposta a lungo termine alla St 52.

Keywords: Certolizumab pegol, predittività, coorte italiana.

ANALISI ECO-POWER DOPPLER DEL COMPLESSO LINFONODO DRENANTE-ARTICOLAZIONE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P74

A. Manzo¹, F. Benaglio¹, B. Vitolo¹, C. Bortolotto², F. Zibera², M. Todoerti¹, C. Alpini³, S. Bugatti¹, R. Caporali¹, F. Calliada², C. Montecucco¹

¹Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

²Divisione di Radiologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

³Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Evidenze sperimentali suggeriscono il ruolo del linfonodo (LN) drenante nell'induzione e mantenimento dell'artrite in modelli murini. Le dinamiche di interazione tra il LN e l'articolazione nell'artrite reumatoide (AR) sono al momento sconosciute. L'ultrasonografia con power Doppler (USPD) è un approccio non-invasivo utilizzato in oncologia per lo screening strutturale e vascolare del LN. In questo studio abbiamo valutato le caratteristiche strutturali e vascolari del LN drenante nell'AR e la loro relazione con la flogosi articolare, utilizzando USPD quale metodo di indagine multi-distrettuale.

Materiali e Metodi. 40 pazienti con AR attiva refrattaria a DMARDs convenzionali (DAS28>3,2) sono stati valutati tramite USPD a livello di mani-polso e LN ascellari. 20 volontari sani sono stati inclusi come controllo. 31/40 pazienti trattati con anti-TNF sono stati seguiti prospetticamente e valutati ulteriormente a 4 e 24 settimane. Le caratteristiche linfonodali sono state analizzate tramite score semiquantitativi (0-3) indagando il volume totale, la struttura dell'area corticale e il grado di perfusione parenchimale. Per ogni parametro sono stati sviluppati indici paziente-relazionati per le analisi comparative, correlative, di responsività e outcome. I parametri sinoviali (PD e gray scale) sono stati valutati semiquantitativamente (0-3) e attraverso indici cumulativi su 12 articolazioni.

Risultati. La valutazione al basale delle caratteristiche vascolari e strutturali ha potuto dimostrare l'esistenza di modificazioni quantitative in una proporzione di LN nell'AR e differenze significative tra pazienti e controlli: indice volumetrico

(LNV) $p=0,009$; indice corticale (LNCW) $p=0,009$; indice PD (LNP) $p=0,039$. Parametri linfonodali eccedenti i livelli di normalità sono stati riscontrati in 16/40 casi (40%), indicando un grado di eterogeneità anche nell'AR attiva. Nessuna correlazione è stata riscontrata tra parametri linfonodali e titoli di ACPA-RF, DAS28, indici di flogosi, articolazioni dolenti o tumefatte. Correlazioni significative (a livello sistemico e ipsilaterale) sono state invece osservate tramite imaging sinoviale con USPD (correlazione PD linfonodale-PD sinoviale: $r=0,36$, $p=0,024$). L'analisi di risposta al trattamento con anti-TNF ha potuto confermare la plasticità delle alterazioni linfonodali, mostrando una riduzione significativa degli indici a 24 settimane (LNV, LNCW, LNP) $p<0,01$. La stratificazione dei pazienti in relazione alla risposta EULAR a 6 mesi ha evidenziato differenze significative nei parametri linfonodali al basale, con riduzione nei moderate/non responders sia del numero di LN ($p=0,017$) che del grado perfusionale (LNP) $p=0,011$. LNP, valutato al suo cut-off inferiore, ha mostrato capacità predittiva negativa per buona risposta, mantenuta anche dopo aggiustamento per lo score PD sinoviale (OR=0,4; $p=0,004$).

Conclusioni. Il LN drenante può subire alterazioni strutturali e vascolari in una proporzione di pazienti con AR in parte influenzate dall'interazione flogistica con l'articolazione. La misurazione dello stato linfonodale tramite USPD sembra avere una possibile applicabilità clinica e prognostica.

Keywords: Tessuto linfoide, ultrasonografia, outcome.

RUOLO DEI MARCATORI INDIRETTI DI ATEROSCLEROSI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P75

A. Ricioppo¹, H. Polo Friz¹, A. Menghini¹, G. Marano², L. Primitz¹, M. Molteni¹, P. Boracchi², C. Cimminiello³

¹Internal Medicine, Medical Department, Vimercate Hospital, Vimercate (MB); ²Department of Clinical Sciences and Community Health, Laboratory of Medical Statistics, Epidemiology and Biometry G.A., Milan; ³Studies and Research Center of the Italian Society of Angiology and Vascular Pathology, Milan

L'artrite Reumatoide è associata ad un alto tasso di mortalità rispetto alla popolazione generale, data dalla più alta incidenza di malattie CV nei pazienti con AR. Le linee guida raccomandano una precisa valutazione del rischio in tutti i pazienti con AR. L'EULAR ha proposto l'mSCORE, una versione modifica del punteggio di rischio SCORE. Reperti ultrasonografici come l'aumento dello spessore intima-media (cIMT), la presenza di placche carotidee e l'indice caviglia-braccio (ABI) sono considerati dei buoni fattori predittivi di eventi cardiovascolari nei pazienti senza malattie reumatiche. Pochi studi hanno studiato il loro impatto sul rischio vascolare negli individui senza AR.

Obiettivo. Valutazione dell'utilità dell'ultrasonografia carotidea e dell'ABI nel definire il rischio vascolare nei pazienti con AR.

Metodi. Arruolamento di tutti i pazienti con diagnosi di AR (secondo i criteri definiti dall'ACR EULAR 2010) valutati nell'ambulatorio di reumatologia dell'Ospedale di Vimercate da gennaio a giugno 2015. Criteri di esclusione: diabete mellito, pregressi eventi cardiovascolari, età >75 anni. Per calcolare la sensibilità dell'mSCORE, dei reperti ultrasonografici e dell'ABI nell'identificare i pazienti con AR ad alto rischio

cardiovascolare abbiamo definito l'alto rischio cardiovascolare come segue: a) mSCORE ≥ 5% o b) mSCORE < 5% più almeno uno dei seguenti elementi: alterazioni severe all'ultrasonografia carotidea (cIMT > 0.90 mm e/o placche) o un ABI patologico.

Risultati. 78 pazienti vennero inclusi nello studio, 61 donne (78.2%), età mediana 60 anni, durata mediana della malattia 6.0 anni. The SCORE (mediana) risultò 1.25 e l'EULAR mSCORE 1.5, tabella I. 4 (5.1%) pazienti presentavano cIMT > 0.9 mm, 19 (24.4%) avevano placche carotidee e 4 (5.1%) pazienti mostravano un ABI patologico. Solo un 1/48 (2.1%) con moderato rischio cardiovascolare secondo lo SCORE passò ad alto rischio secondo l'EULAR mSCORE, tabella II. Tutti i pazienti con ABI alterato avevano un rischio mSCORE basso/moderato e nessuno di questi aveva cIMT patologico. I reperti ultrasonografici (cIMT > 0.90 mm e/o placche carotidee) mostrarono una sensibilità del 70.4% nell'identificare i pazienti ad alto rischio. Le sensibilità dell'ABI e dell'associazione ultrasonografia e ABI e risultarono 14.8% e 85.2%, rispettivamente.

Conclusioni. Lo SCORE ha mostrato una sensibilità più bassa nell'identificare i pazienti con AR ad alto rischio cardio-

TABLE 1. Demographic and clinic characteristics of the study population (n=78).

Sex: female (%)	81 (78.2%)
Age (year) median (Q1-Q3)	60 (51-61)
RAZI	26-74
n. RAZIO	0
Disease duration (year) median (Q1-Q3)	6.0 (2.0-10.0)
RAZI	0-40
n. RAZIO	1
SCORE median (Q1-Q3)	1.25 (0.50-2.00)
RAZI	0.00-6.00
n. RAZIO	1
mSCORE median (Q1-Q3)	1.50 (0.00-2.00)
RAZI	0.00-6.00
n. RAZIO	1
CRP and/or anti-CCP positivity (%)	18 (23.0%)
RAZI	48 (61.0%)
n. RAZIO	11 (14.0%)
Anti-CCP4 positivity (%)	6 (7.6%)
RAZI	15 (19.0%)
n. RAZIO	11
DAS28 median (Q1-Q3)	2.2 (1.0-3.0)
RAZI	0.0-5.0
n. RAZIO	11
ESR median (Q1-Q3)	110 (40-130)
RAZI	90-170
n. RAZIO	1
Standard Antral Resonance median (Q1-Q3)	74 (30-85)
RAZI	40-100
n. RAZIO	1
TOTAL cholesterol mg/dL median (Q1-Q3)	200 (171-207)
RAZI	122-239
n. RAZIO	11
LDL cholesterol mg/dL median (Q1-Q3)	88 (57-97)
RAZI	44-114
n. RAZIO	11
HDL cholesterol mg/dL median (Q1-Q3)	116 (80-117)
RAZI	65-209
n. RAZIO	11
Smoking status (%)	
Male smoker	47 (60.2%)
RAZI	19 (24.3%)
n. RAZIO	11

Q1: first quartile; Q3: third quartile; RAZI: RAZIO; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; DAS: Disease Activity Score.

TABLE 2. ABI and carotid ultrasound findings according to CV risk stratification assessed by SCORE and mSCORE.

CV risk stratification	SCORE	mSCORE	carotid plaques	cIMT > 0.90 mm	carotid plaques	cIMT > 0.90 mm and/or carotid plaques
------------------------	-------	--------	-----------------	----------------	-----------------	---------------------------------------

TABLE 3. Sensitivity of different diagnostic tools and criteria to establish the presence of high CV risk in RA patients without cardiovascular events nor diabetes mellitus.

Criteria: defined high CV risk: a) mSCORE ≥ 5% or b) mSCORE < 5% plus at least one of the following severe carotid ultrasound findings (cIMT > 0.90 mm and/or plaques) or an abnormal ABI (n/94% CI)	Sensitivity a/b (%) (95% CI)
Criteria	
mSCORE ≥ 5%	32/78 (41.0% - 50.2%)
Abnormal ABI	4/21 (19.0% - 31.7%)
cIMT > 0.90 mm plus carotid plaques	15/21 (71.4% - 82.2%)
mSCORE < 5% plus Abnormal ABI	4/21 (19.0% - 31.7%)
mSCORE < 5% plus cIMT > 0.90 mm and/or carotid plaques	15/21 (71.4% - 82.2%)
Abnormal ABI plus cIMT > 0.90 mm and/or carotid plaques	15/21 (71.4% - 82.2%)

CV: cardiovascular; RA: rheumatoid arthritis; mSCORE: modified version of SCORE risk estimation system; ABI: ankle-brachial index; cIMT: carotid intima-media thickness; CI: confidence interval.

Table 4. Demographic variables and CV risk factors in patients with RA with High (mSCORE ≥ 5% or mSCORE < 5% plus cIMT > 0.90 mm or carotid plaques or an abnormal ABI) and non-high CV risk.

Variable	Patients with non-High CV risk (n=51)	Patients with High CV risk (n=27)	P Value
Age (year): median (Q1-Q3)	57 (47-60)	68 (61-75)	<0.0001*
SMI (kg m ²): median (Q1-Q3)	24.3 (22.2-29.0)	23.7 (24.1-25.0)	0.353†
TSP median (Q1-Q3)	112.0 (115.0-118.0)	140.0 (130.0-130.0)	0.0005*
DBP median (Q1-Q3)	72.5 (70.0-80.0)	80.0 (73.5-81.5)	0.0482*
Smoker (n, %)	28/50 (56.0%)	11/27 (40.7%)	0.0321†
Other diseases (%)	20/51 (39.2%)	13/27 (48.1%)	0.2159†
Hypertension (n, %)	10/50 (20.0%)	11/27 (40.7%)	0.0545*
Total cholesterol (mg/dL): median (Q1-Q3)	197.0 (177.0-217.0)	212.0 (183.0-244.0)	0.1714†
LDL-Cholesterol (mg/dL): median (Q1-Q3)	85.5 (64.7-77.7)	84.0 (73.0-71.0)	0.2854†
HDL-Cholesterol (mg/dL): median (Q1-Q3)	107.0 (92.0-123.0)	118.0 (103.0-124.0)	0.0598†
Triglycerides (mg/dL): median (Q1-Q3)	15.0 (9.0-308.0)	94.0 (11.0-110.0)	0.1303†
DAS28 CRP median (Q1-Q3)	2.97 (2.00-3.37)	2.75 (1.81-3.37)	0.7500†
DAS28 ESR median (Q1-Q3)	3.35 (2.26-3.99)	3.15 (2.24-4.00)	0.9431†

vascolare, nessun miglioramento è stato dato dall'mSCORE. La stratificazione del rischio con l'ultrasonografia carotidea mostrò una più alta sensibilità rispetto all'mSCORE e all'ABI nell'identificare i pazienti ad alto rischio CV. Nonostante la sua bassa sensibilità, l'ABI patologico riuscì ad identificare quei pazienti ad alto rischio non individuati usando l'mSCORE e il cIMT. Sebbene alcuni esperti considerino l'ultrasonografia e L'ABI strumenti equivalenti nel ridefinire il rischio cardiovascolare nei pazienti con AR asintomatica e rischio

CV intermedio, i nostri risultati sono in contraddizione con le precedenti raccomandazioni. Per concludere, l'ultrasonografia carotidea sembrerebbe più sensibile dell'ABI, dello SCORE e dell'mSCORE nell'identificare i pazienti con AR ad alto rischio CV.

Keywords: Artrite reumatoide, rischio cardiovascolare, stratificazione del rischio.

STUDIO OSSERVAZIONALE IN REAL LIFE SETTING SU SWITCH E SWAP TRA FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P76

F. Ceccarelli¹, P. Conigliaro², E. Gremese³, M. Lo Vullo⁴, I. Prevede⁵, A. Afeltra⁴, G. Ferraccioli³, R. Perricone², G. Valesini¹, G. Minisola⁵

¹U.O.C. Reumatologia - Università Sapienza, Roma; ²U.O.C. Reumatologia - Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma;

³Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴U.O.C. Immuno-Reumatologia

- Policlinico Universitario Campus BioMedico, Roma; ⁵U.O.C. Reumatologia - Ospedale San Camillo, Roma

Obiettivi. Valutazione delle caratteristiche demografiche e cliniche di una popolazione di soggetti con Artrite Reumatoide (AR) trattati con bDMARDs (biologic Disease Modifying anti-Rheumatic Drugs) dopo fallimento per inefficacia o evento avverso di una o più precedenti terapie con biologici.

Background. Attualmente la migliore strategia per la gestione del fallimento di un bDMARD anti-TNF utilizzato in prima linea nell'AR non è ancora ben definita. I dati di letteratura mostrano che la mancata risposta a un anti-TNF in prima linea non preclude il conseguimento di risposta clinica a un secondo anti-TNF (switch) o ad altro bDMARD con differente target (swap). Inoltre, mancano dati di efficacia e sicurezza sull'utilizzo di un anti-TNF in pazienti che avevano sospeso per qualsivoglia motivo il trattamento con un bDMARD con diverso meccanismo d'azione.

Materiali e Metodi. In questa analisi osservazionale multicentrica sono state esaminate retrospettivamente le caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti con AR (inseriti nei database di 5 centri reumatologici) che hanno effettuato switch o swap nel periodo 1 gennaio 2015 - 31 marzo 2016. I parametri considerati al momento del cambiamento di terapia sono stati: DAS28 (Disease Activity Score), FR (Fattore Reumatoide), anticorpi anti-CCP (anti-Peptide Ciclico Citrullinato), comorbidità, presenza di erosioni, precedente impiego di bDMARDs e motivo di interruzione, utilizzo concomitante di DMARDs non biologici.

Risultati. L'analisi ha riguardato 53 pazienti (8 U - 45 D), età media 56.3±13.9 aa., durata media di malattia 12.3±9.3 aa. La durata di malattia era <5 aa. nel 19.6% dei casi, tra 5 e 10 aa. nel 35.3% e >10 aa. nel 45.1%. L'89% dei pazienti presentava almeno una comorbidità, più spesso di tipo cardiovascolare (26.4%). Il 79.3% dei soggetti assumeva anche DMARDs non biologici. Il 43.4% dei pazienti risultava positivo agli anti-CCP e il 43.4% al FR. I parametri clinimetrici al momento dello switch/swap sono riportati nella tabella I. Erosioni a

livello delle articolazioni di mani, piedi o polsi erano presenti nel 45,3% dei casi. Il 40,4% dei soggetti ha interrotto l'ultima terapia biologica per primary failure, il 44,2% per secondary failure e il 15,4% per intolleranza o evento avverso. Il 43,4% dei pazienti ha effettuato uno switch e il 56,6% uno swap verso altro bDMARD. Il numero di precedenti terapie biologiche era pari a 1, 2, 3, 4 e 5 rispettivamente nel 52,83%, 26,42%, 11,32%, 3,77% e 5,66% dei casi. Nella tabella II sono riportate le percentuali di impiego dei vari farmaci bDMARDs prima e dopo switch/swap.

Conclusioni. Nella casistica esaminata:

- 1) i farmaci anti-TNF costituiscono la terapia biologica di riferimento in prima linea;
- 2) il fallimento di un farmaco anti-TNF non ha precluso l'utilizzo di un secondo anti-TNF;
- 3) le motivazioni più frequenti per switch/swap sono state primary e secondary failure.

Keywords: Artrite reumatoide, biologici, switch/swap.

Tabella II

	Ultimo farmaco (%)	Nuovo farmaco (%)
abatacept	11,32	20,75
adalimumab	18,87	30,19
anakinra	1,89	0
certolizumab	15,09	13,21
etanercept	30,19	9,43
golimumab	5,66	5,66
infliximab	1,89	0
rituximab	1,89	5,66
tocilizumab	11,32	15,09
bDMARD sper.le	1,89	0

Tabella I

	VES	PCR (mg/dl)	TJ	SJ	DAS28 (VES)	CDAI	HAQ	VAS medico	VAS paziente
N. casi (%)	51 (96,2)	47 (88,7)	53 (100)	53 (100)	50 (94,3)	42 (79,2)	45 (84,9)	53 (100)	53 (100)
Media	34,9	2,7	10,7	6,2	5,4	29,5	1,3	6,0	7,3
DS	20,1	3,0	9,1	6,3	1,2	13,8	0,7	1,8	1,8

RISPOSTA ANTICORPALE NEI CONFRONTI DI DIFFERENTI PEPTIDI DELLA PROTEINA ENV DI HERV-K IN PAZIENTI CON AR: STUDIO CROSS-SECTIONAL CASO CONTROLLO.

P77

S. Mura¹, G. Mameli², D. Cossu², G.L. Erre¹, A.L. Sechi², G. Passiu¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Cattedra e Unità di Reumatologia, Università. e A.O.U. di Sassari;

²Dipartimento di Scienze Biomediche, Microbiologia Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Sassari

Introduzione. L'associazione tra i retrovirus endogeni umani (HERV) e le malattie autoimmuni, compresa l'artrite reumatoide (AR) è oggetto di intensa ricerca: alcuni dati di letteratura sembrano suggerire un ruolo di HERV-K nella patogenesi dell'AR.

Obiettivi. Verificare la prevalenza e l'entità della risposta anticorpale nei confronti di differenti peptidi antigenici immunoreattivi della porzione extracellulare della proteina env di HERV-K in pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale. Disegno dello studio: studio osservazionale cross-sectional caso-controllo.

Materiali e Metodi. Sono stati invitati a partecipare allo studio 71 pazienti consecutivi affetti da AR (età mediana (IQR) 56 (17) anni; 63 femmine) e 71 controlli sani (CS) incrociati per età e sesso; 8 (10.5%) pazienti assumevano steroidi, 30 (39%) DMARDs, 21 (27.3%) TNFi e 18 (23.2%) Il-6i. È stato impiegato un test ELISA indiretto per rilevare la presenza nel plasma di IgG nei confronti di 4 peptidi antigenici di HERV-K (HERV-Ksu 19-37, HERV-Ksu 109-26, HERV-Ksu 164-205, HERV-Ksu 209-226). Le differenze tra i due gruppi sono state analizzate impiegando il Mann-Whitney rank-sum test e il chi-quadro. Sono state inoltre esaminate, mediante l'analisi di

regressione bivariata, le correlazioni tra i descrittori clinimetrici di malattia (DAS-28, HAQ) e i livelli anticorpali. È stato considerato positivo un valore di p inferiore o uguale a 0,05.

Risultati. La risposta anticorpale IgG anti-HERVKsu 19-37 risulta essere significativamente più frequente nei pazienti affetti da AR rispetto ai CS (71% vs 18%; p=0.002). I livelli plasmatici delle IgG anti-HERVKsu 109-126 e anti-HERVKsu 164-205 sono risultati essere inversamente correlati con l'attività di malattia espressa come DAS-28 (Spearman rho -0,281 e -0,267; p=0,024 e 0,033 rispettivamente). Al contrario non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative dei livelli anticorpali in funzione delle variabili demografiche, cliniche e del tipo di terapia immunosoppressiva nel gruppo dei pazienti con AR.

Conclusioni. I risultati del nostro studio documentano una maggiore frequenza della risposta sierologica nei confronti del peptide HERVKsu19-37 nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale. Sono necessari ulteriori studi per definire il potenziale ruolo della risposta umorale nei confronti degli antigeni di HERV-K nella patogenesi della AR.

Keywords: HERV, artrite reumatoide.

P79 - P95 ARTRITE REUMATOIDE (3)**PATIENT REPORTED OUTCOME (PRO): APPROCCIO INTEGRATO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE SOVRAPPESO-OBESO CON MALATTIE AUTOIMMUNI****P79****M.R. Magurano², L. Petricca¹, M.R. Gigante¹, S. Alivernini¹, B. Toluoso¹, B. Aquilanti³, A.L. Fedele, C. Di Mario¹, G. Ferraccioli¹, E. Gremese¹**¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Servizio di Psicologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; ³Servizio Nutrizionale, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Scopo dello studio. Dolore cronico, affaticamento e depressione spesso accompagnano le patologie infiammatorie croniche autoimmuni. Tra i fattori ambientali che influenzano il decorso di tali patologie, sovrappeso e obesità giocano un ruolo rilevante sulla componente fisica e psicologica. Scopo dello studio è stato di valutare le possibili relazioni tra i fattori psicologici, malattia reumatologica e sovrappeso-obesità per programmare interventi psicologici da integrare a quelli medici. Nello specifico, indagare le rappresentazioni mentali di malattia, da cui derivano gli stili comportamentali nell'affrontare la stessa, l'ansia e la depressione in soggetti sovrappeso-obesi con malattie infiammatorie croniche (artriti o connettiviti).

Pazienti e Metodi. Sono stati inclusi nello studio osservazionale 74 individui con BMI > 25 kg/m² di cui 39 con Artrite (età 55.3±13.0 anni; durata malattia 7.2±6.4 anni) e 11 con Connettivite (età 55.0±17.2 anni; durata malattia 10.5±12.2 anni), con anamnesi negativa per disturbi psichiatrici, afferenti al Servizio di Reumatologia e inviati all'ambulatorio di Psicologia dedicato ai pazienti reumatologici. Come controlli sono stati considerati pazienti con osteoartrosi (OA, n=14) e soggetti sani (n=10). I pazienti sono stati sottoposti a valutazione psicologica mediante colloquio clinico e somministrazione dei tests Illness Perception Questionnaire-Revised (IPQ-R), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e Pain Catastrophizing Scale (PCS).

Risultati. I pazienti sovrappeso-obesi con malattie autoimmuni mostravano score HADS-depressione (p=0.06) e HADS-ansia (p=0.02) superiore rispetto ai soggetti sani, ma

paragonabile ai soggetti con OA. Considerando i soggetti con artrite, lo score HADS-depressione correlava con parametri di disabilità (HAQ: r=0.34, p=0.06) ed era maggiore nei pazienti in terapia con farmaci biotecnologici rispetto ai soggetti trattati con cDMARDs (p=0.01). Inoltre, i pazienti con malattie autoimmuni evidenziavano una maggiore percezione di ciclicità (p=0.04) e di cronicità della malattia (p=0.08), minore nei pazienti obesi vs sovrappeso, p=0.05) con minor controllo personale (p=0.13, soprattutto nei pazienti obesi, p=0.07) e minor comprensione (p=0.05) della malattia rispetto ai pazienti con OA, ma con simile alta fiducia nel trattamento (p=ns). Nei pazienti con artrite sono emerse le seguenti correlazioni tra i punteggi IPQ-R e PCS: controllo personale della malattia e PCS-Helplessness (p=0.01), controllo del trattamento e PCS-Helplessness (p=0.03) e rappresentazioni emozionali e PCS-Total (p=0.01). Infine, ereditarietà, stress o preoccupazioni, alterazioni del sistema immunitario e abitudini alimentari sono emerse tra le cause di malattia più importanti riconosciute dai pazienti.

Conclusioni. I pazienti reumatologici sembrano avere la percezione di poter controllare personalmente poco la malattia e di riporre molta fiducia nel trattamento medico. Considerato che si tratta di pazienti obesi che si gioverebbero di un comportamento alimentare corretto, un intervento psicologico integrato a quello medico favorirebbe strategie di coping funzionali al benessere psicofisico dei pazienti reumatologici.

Keywords: Malattia reumatologica, fattori psicologici, obesità.

EFFICACIA E SICUREZZA DI BARICITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) IN FASE ATTIVA E RISPOSTA INADEGUATA (IR) AI FARMACI ANTI-REUMATICI CONVENZIONALI MODIFICANTI LA MALATTIA (CSDMARDS): RISULTATI DELLO STUDIO DI 24 SETTIMANE (SETT) DI FASE 3 (PH3) RA-BUILD

P80

P. Emery¹, M. Krogulec², R.B. Alonso³, M. Rossini⁴, F. Raeman⁵, D. Walker⁶, A.P. Ghizdavescu⁷, I. Irto⁸, M.L. Rentero⁹, M. Casillas⁹, I. De La Torre⁹, M. Dougados¹⁰

¹University of Leeds, Leeds Institute of Molecular Medicine and LMBRU, Leeds - UK; ²Rheumatology Clinic, MAK-MED, Nadarzyn - PL; ³Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander - ES; ⁴Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona; ⁵Department of Rheumatology, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen-ZNA, Merksem - BE; ⁶The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Freeman Hospital, Newcastle - UK; ⁷Eli Lilly Romania s.r.l., Bucharest - RO; ⁸Lilly Hungária Kft., Budapest - HU; ⁹Eli Lilly Spain, Alcobendas - ES; ¹⁰Paris-Descartes University, Paris - FR

Scopo del lavoro. Presentiamo le analisi di efficacia, sicurezza e patient reported outcome (PRO) relativi ai pazienti con AR in fase attiva e IR ai csDMARDS dello studio randomizzato di ph3 a 24 sett, BUILD-RA su baricitinib, un inibitore orale JAK1/2.

Materiali e Metodi. Pazienti con AR in fase attiva e IR ai csDMARDS (N=684) sono stati trattati con placebo o baricitinib (2 o 4 mg, QD) per 24 settimane. L'end point primario era la risposta ACR20 a 12 settimane per baricitinib 4 mg vs placebo. Sono state descritte anche le analisi di sicurezza e altre variabili di efficacia.

Risultati. Sono stati osservati miglioramenti significativi di ACR 20/50/70, DAS28-VES, remissione SDAI, HAQ-DI e diminuzioni più rapide della rigidità articolare del mattino, del dolore articolare maggiore e della stanchezza con baricitinib vs. placebo alle settimane 12 e 24. Alla settimana 24, il mTSS

è diminuito con baricitinib 4 mg vs placebo. Baricitinib 4 mg ha determinato una significativa rapida diminuzione (entro 1 sett) del DAS28-VES e del CDAI vs placebo. I tassi di TEAE e SAE, comprese le infezioni gravi, sono risultati simili tra i gruppi. Gli aumenti della conta totale linfocitaria (TLC), comprese le cellule T, B e NK, osservati alla settimana 4 con baricitinib erano entro i range di normalità. Le cellule T e le cellule NK sono diminuite, e le cellule B sono aumentate, alle settimane 12 e 24 vs placebo.

Conclusioni. Baricitinib 4 mg ha determinato un miglioramento significativo della progressione strutturale e dei PRO alle settimane 12 e 24. La sicurezza e i tassi di infezione sono risultati accettabili, indipendentemente dalle variazioni della TLC.

Keywords: Protein kinase inhibitors, rheumatoid arthritis, clinical, phase III.

EFFICACIA E SICUREZZA DI BARICITINIB (BARI) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) IN FASE ATTIVA E RISPOSTA INADEGUATA (RI) A GLI INIBITORI DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE (TNFI): RISULTATI DELLO STUDIO DI FASE 3 A24 SETTIMANE RA-BEACON

P81

O. Zaman¹, B. Combe², H.P. Tony³, J. Sanchez Burson⁴, H. Tahir⁵, M. Østergaard⁶, B. Augendre-Ferrant⁷, A. Beselin⁸, E. Larsson⁹, M. Casillas¹⁰, J. Smolen¹¹, V. Rogai¹²

¹Rheumazentrum Favoriten, Vienna - AT; ²CHRU, Montpellier - FR; ³Dept. of Rheumatology, University Hospital of Würzburg, Würzburg - DE; ⁴Division of Rheumatology, Hospital de Valme, Sevilla - ES; ⁵Whipps Cross University Hospital, London - UK; ⁶Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen - DK; ⁷Lilly France, Neuilly-sur-Seine Cedex - FR; ⁸Eli Lilly Ges.m.b.H., Vienna - AT; ⁹Eli Lilly Sweden AB, Solna - SE; ¹⁰Eli Lilly Spain, Alcobendas - ES; ¹¹Dept. of Internal Medicine III, Medical University Vienna - AT; ¹²Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. BARI, un JAK1/JAK2i orale, è stato valutato nello studio di fase 3 RA-BEACON.

Materiali e Metodi. 527 pazienti con AR in fase attiva nonostante il precedente utilizzo di ≥ 1 TNFi sono stati randomizzati al trattamento con placebo (PBO) o BARI (2 o 4 mg, QD). L'end point primario era l'ACR20 a 12 settimane (BARI 4 mg vs. PBO). Sono descritte l'efficacia in base al precedente utilizzo di farmaci biologici, la sicurezza e le variazioni della conta linfocitaria totale (TLC) e delle cellule NK.

Risultati. L'ACR20 a 12 settimane è risultato più elevato con BARI 4 mg vs. PBO (55% vs. 27%; $p < 0.001$). Miglioramenti di ACR20/50/70 e DAS28-PCR sono stati osservati con BARI 4 mg (1 TNFi precedente) alle settimane 12 e 24; miglioramenti di CDAI, SDAI e HAQ-DI sono stati osservati alla settimana 24. Una riduzione ≥ 0.6 del DAS28 e ≥ 6 del CDAI è stata osservata alla settimana 4, rispettivamente, nel 79% e nell'80% dei pazienti trattati con BARI 4 mg, associata

con una remissione/LDA alla settimana 12 e 24. Un numero maggiore di TEAEs, comprese le infezioni, è stato riportato con BARI 2 e 4 mg vs. PBO. Le variazioni della TLC nei gruppi BARI sono state analoghe vs. PBO alle settimane 12 e 24. Sono stati osservati aumenti delle cellule T, cellule B e cellule NK alla settimana 4, e diminuzioni delle cellule T, delle cellule NK, e un aumento delle cellule B, alle settimane 12 e 24 nei gruppi BARI (tutte le variazioni della TLC entro il range di normalità; la diminuzione delle cellule NK non era associata ad un aumento delle infezioni).

Conclusioni. BARI ha mostrato miglioramenti clinici alle settimane 4-24 con un profilo di sicurezza accettabile. La risposta clinica alla settimana 4 potrebbe predire la successiva LDA/remissione.

Keywords: Protein kinase inhibitors, rheumatoid arthritis, clinical trial, phase III.

EFFICACIA DI GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE RESISTENTE A TRATTAMENTO CON FARMACI CONVENZIONALI E BIOLOGICI: DATI DAL REGISTRO LORHEN

P82

V. Grosso¹, R. Gorla², P. Sarzi-Puttini³, F. Atzeni³, R. Pellerito⁴, E. Fusaro⁵, G. Paolazzi⁶, P.A. Rocchetta⁷, E.G. Favalli⁸, A. Marchesoni⁸, R. Caporali¹

¹IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Reumatologia, Spedali Civili, Brescia; ³Azienda Ospedaliera L. Sacco Polo Universitario, Milano; ⁴Ospedale Mauriziano, Torino; ⁵Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁶Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁷Struttura di Reumatologia A.S.O. "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria; ⁸Dipartimento di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. L'efficacia di Golimumab (GLM) nel trattare l'artrite reumatoide (AR) è stata ampiamente documentata nei trial clinici registrativi. Sono tuttavia ancora scarsi i dati riguardanti la sua efficacia e sicurezza nella pratica clinica routinaria.

Scopo del presente lavoro è valutare l'efficacia della terapia con GLM nei pazienti con AR precedentemente trattati con conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) o farmaci biologici (bDMARDs) sulla base dei dati di una coorte osservazionale multicentrica: il registro LORHEN.

Materiali e Metodi. Dal registro LORHEN sono stati recuperati dati riguardanti i pazienti con diagnosi di AR trattati con GLM. Sono stati revisionati i dati riguardanti i primi 24 mesi

di terapia. L'efficacia del trattamento con GLM è stata valutata mediante i parametri: DAS28, DAS28(PCR), SDAI e criteri di risposta EULAR.

Sono state effettuate le analisi di efficacia secondo un disegno intention-to-treat (ITT) e per-protocol (PP).

Le analisi sono state ripetute nei sottogruppi di pazienti trattati con GLM come bDMARD di prima o seconda linea.

Risultati. Sono stati recuperati i dati riguardanti 180 pazienti, di cui 85 e 51 trattati in prima e seconda linea rispettivamente (dati riassunti in Tab. I). In 117 (86%) casi il methotrexate è stato il csDMARD di combinazione con il bDMARD, mentre 12 (9%), 4 (3%) e 3 (2%) pazienti avevano assunto rispettivamente leflunomide, sulfasalazina o ciclosporina.

Secondo lo scenario ITT 55 (30,6%) e 44 (24,4%) hanno ri-

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti al basale, per linea di trattamento. ACPA: anticorpi anti-peptidi citrullinati.

	Prima linea	Seconda linea	P
Pazienti, numero	85	51	
Donne (%)	62 (73%)	45 (88%)	0.04
Età media, anni (sd)	54.14 (1.39)	54.93 (2.15)	ns
Durata di malattia media, anni (sd)	7.54 (1.04)	9.48 (1.09)	ns
Fattore reumatoide positivo %	64%	62%	ns
ACPA positivo %	82%	69%	0.08
Numero medio csDMARDs precedenti (sd)	2 (1.04)	1.94 (1.01)	ns
Colimumab in monoterapia %	20%	16%	ns
Dosaggio medio prednisone, mg (sd)	4.77 (0.37)	3.80 (0.40)	0.09
DAS28 al basale(sd)	4.88 (1.34)	4.17 (1.33)	<0.05
HAQ al basale (IQR)	1 (0.625 - 1.625)	0.875 (0.5 - 1.375)	ns
SDAI al basale (sd)	19.57 (9.05)	17.91 (9.38)	ns

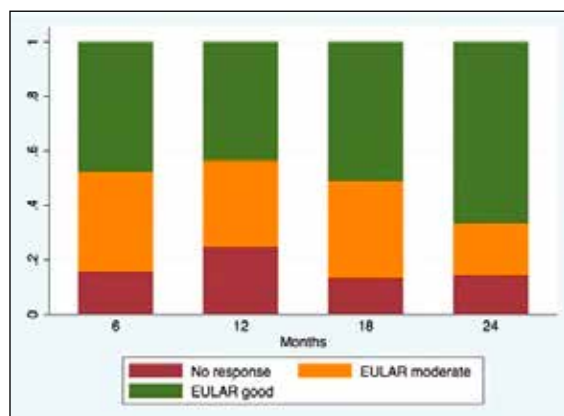


Figura 1 - Risposta EULAR alla terapia con golimumab vari timepoint.

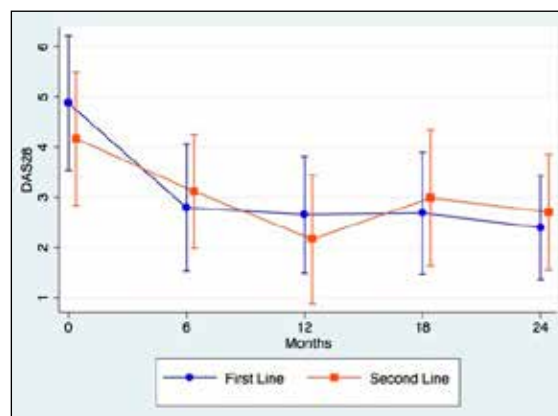


Figura 2 - Andamento del DAS28 medio (ds) nei pazienti trattati con golimumab, per linea di trattamento.

spettivamente raggiunto la buona e la moderata risposta EULAR a 6 mesi di trattamento. Il DAS28, DAS28(PCR) e lo SDAI medio (ds) è risultato progressivamente ridotto, raggiungendo rispettivamente i valori di 2,61 (1,11), 2,41 (0,72) and 4,62 (3,80) a 24 mesi di trattamento. Secondo lo scenario PP, 32 (66,7%) e 9 (18,8%) pazienti hanno rispettivamente raggiunto e mantenuto la buona o moderata risposta EULAR fino al termine del follow-up.

La risposta clinica a GLM è risultata leggermente ridotta nei pazienti trattati in seconda linea rispetto alla prima linea, ma tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Conclusioni. GLM è efficace nel trattamento dell'AR anche in pratica clinica routinaria. La risposta clinica aumento rapidamente nei primi 6 mesi e più lentamente nei successivi 18 mesi.

I pazienti trattati con GLM come bDMARD di seconda linea possono comunque raggiungere la remissione clinica e la bassa attività di malattia, con un'efficacia complessiva non statisticamente inferiore rispetto alla prima linea.

Keywords: Artrite reumatoide, farmaci biologici, inibitori TNF-alfa.

VARIAZIONI DEI LIVELLI DI METALLOPROTEASI 3 SIERICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN DIVERSI STADI E DIFFERENTI TERAPIE

P84

V. Bruner¹, A. Spanò¹, N. Bertolini¹, V. Capasso¹, S. Padula¹, P. Ladogana², G. Di Spigna², A. Tamburrino², R. Scarpa¹, L. Postiglione²

¹U.O.C. Reumatologia - A.O.U. Federico II, Napoli; ²Dip. Scienze Mediche Traslazionali - A.O.U. Federico II, Napoli

Background e obiettivo dello studio. Farmaci immunomodulanti come il Methotrexate (MTX) ed ancor più i farmaci biologici, rendono possibile il raggiungimento della remissione nei pazienti affetti da AR. È dimostrato in numerosi studi come terapie con farmaci biologici siano in grado di inibire/rallentare in maniera superiore al MTX il danno osseo erosivo della malattia.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare i livelli ematici di MMP-3, in qualità di marker surrogato/indiretto di attività erosiva, in pazienti affetti da AR in trattamento con MTX o differenti farmaci biologici, tutti con target terapeutico di remissione clinica o bassa attività di malattia (LDA) raggiunto da almeno un anno, confrontandoli con pazienti affetti da artrite all'esordio e controlli sani.

Pazienti e Metodi. Sono stati valutati i livelli sierici di MMP-3 in pazienti affetti da Artrite Reumatoide ed in terapia con farmaci biologici. Di questi, 10 trattati con Abatacept (750 mg ev/mese), 10 trattati con Tocilizumab (8 mg/kg ev/mese), 12 trattati con Infliximab (5 mg/kg ev/mese), sono stati confrontati con i livelli di MMP-3 sierici di 30 pazienti con Early Arthritis (al momento della diagnosi) e 30 pazienti con AR in remissione o LDA da almeno un anno ed in terapia solo con MTX, oltre a 50 donatori sani come gruppo di controllo. La concentrazione delle MMP-3 nel siero è stata valutata tramite metodica Immunoenzimatica utilizzando un Kit Elisa AESKULISA-DF-MMP-3 (Aesku-Diagnostics-GRIFOLS-talia). **Risultati.** La distribuzione di siero MMP-3 concentrazione in controlli sani (N 50) è risultata gaussiana, con $M \pm SD = 67,50 \pm 23,02$ ng/ml, definendo come intervallo di valori normali di riferimento 21-113 ng/ml ($M \pm 2S.D.$). La concentrazione sierica MMP-3 appare modificata in modo differente nei diversi gruppi di pazienti studiati. In particolare, early RA con $M \pm D.S. = 250 \pm 12$ ng/ml; RA trattata con Methotrexate con $M \pm D.S. = 235 \pm 24$ ng/ml, RA trattata con farmaco biologico Abatacept con $M \pm S.D. = 25.31 \pm 8.23$; RA trattata con

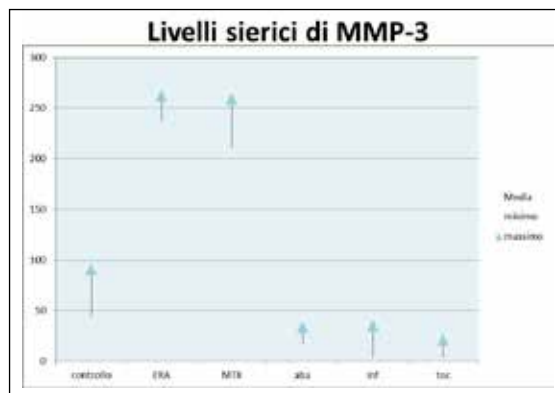


Figura 1

tocilizumab con $M \pm S.D. = 12.35 \pm 8.51$; RA trattata con infliximab con $M \pm S.D. = 19.98 \pm 15.35$.

Conclusioni. La valutazione delle MMP-3 sieriche nei pazienti affetti da Early AR, nel momento della diagnosi è ritenuta indice di attività erosiva elevata, senza correlazione alle differenti attività di malattia dei pazienti studiati. La selezione di pazienti affetti da AR in remissione o LDA da almeno 12 mesi e la loro stratificazione in relazione alla terapia effettuata (MTX, Abatacept, Infliximab, Tocilizumab) ha mostrato uguali livelli di MMP-3 nei pazienti in terapia con MTX e nei pazienti con Early AR, indice di prosecuzione del danno erosivo a dispetto delle manifestazioni cliniche. I livelli di MMP-3 nei pazienti in terapia con un farmaco biologico, erano invece molto inferiori, anche rispetto ai valori di controllo.

Keywords: Artrite reumatoide, metalloproteasi, early arthritis.

LA SIEROPOSITIVITÀ AL BASALE MA NON IL BODY MASS INDEX (BMI) INFLUENZA LA PERSISTENZA IN TERAPIA CON ABATACEPT IN PAZIENTI ITALIANI CON AR: UN'ANALISI AD INTERIM A 12 MESI DI UNO STUDIO REAL-WORLD PROSPETTICO P85

M. Galeazzi¹, R. Alten², G. Pagano Mariano³, M. Chartier⁴, Y. Elbez⁵, E. Fusaro⁶, M. Le Bars⁴, H.-M. Lorenz⁷, X. Mariette⁸, M. Muratore⁹, H. Nuesslein¹⁰, G. Patané¹¹

¹University of Siena; ²Schlosspark-Klinik University of Medicine, Berlin - DE; ³Unit of Rheumatology, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria; ⁴Bristol-Myers Squibb, Rueil Malmaison - FR; ⁵Excelya, Boulogne-Billancourt - FR; ⁶A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁷University Hospital, Heidelberg - DE; ⁸Paris-Sud University, Paris - FR; ⁹Presidio ospedaliero Vito Fazzi - Polo riabilitativo San Cesario di Lecce-Unità Operativa di Reumatologia, San Cesario (LE); ¹⁰University of Nuremberg - DE; ¹¹Bristol-Myers Squibb, Roma

Scopo del lavoro. Lo studio ACTION ha dimostrato che la doppia sieropositività al fattore reumatoide e agli anticorpi anti-peptidi citrullinati (FR/ACPA), ma non il BMI, predice la persistenza in terapia con abatacept IV (ABA-IV) in pazienti (pts) con artrite reumatoide (AR). In questa analisi, abbiamo confrontato la persistenza in terapia a 12 mesi e altri esiti in relazione allo stato sierologico basale FR/ACPA e al BMI nella coorte di pazienti italiani.

Materiali e Metodi. ACTION (NCT02109666) è uno studio osservazionale internazionale, (durata 2 anni) in pts (età ≥18 anni) con AR moderata-grave che hanno iniziato il trattamento con ABA-IV. Esiti e tasso grezzo di persistenza in terapia con ABA sono stati valutati a 12 mesi e correlati allo stato sierologico basale (FR/ACPA) e ai sottogruppi di BMI: sottopeso/normale (<25 kg/m²), sovrappeso (25-30 kg/m²), obesi (≥30 kg/m²). Il tempo all'interruzione di ABA è stato stimato attraverso l'analisi di Kaplan-Meier e confrontato rispetto ai sottogruppi di BMI e al sierostato FR/ACPA tramite log-rank test. La risposta EULAR è basata su DAS28 (VES o PCR) e deriva dai singoli componenti di base.

Risultati. Caratteristiche basali (n=441) riportate in tabella. Di 371 pts con FR/ACPA noto, 183 (49%) FR+/ACPA+, 112 (30%) FR+ o ACPA+ singolo positivo e 76 (20%) FR-/ACPA-. Il BMI è stato registrato in 435 pazienti: 224 (51%) BMI<25, 130 (30%) BMI 25-30 e 81 (19%) BMI ≥30. L'interruzione della terapia dovuta ad inefficacia e intolleranza, rispettivamente, era simile nei sottogruppi FR+/ACPA+ (71% e 17%), FR+ o ACPA+ singolo positivo (70% e 15%) e FR-/ACPA- (78% e 17%); per i sottogruppi di BMI <25, 25-30 e ≥30 kg/m², rispettivamente 37/53 (70%), 18/25 (72%) e 15/17 (88%) hanno interrotto a causa di inefficacia e 9/53 (17%), 5/25 (20%) e 2/17 (12%) a causa di intolleranza. A 12 mesi, i tassi di persistenza in terapia (95% CI) erano più elevati nei pazienti sieropositivi rispetto ai sieronegativi: FR+/ACPA+: 80,2% (73,6-85,4%), FR+ o ACPA+ singolo positivo: 85,1% (76,9-90,6%), FR-/ACPA-: 70,3% (58,5-79,4%) (p=0,043). Al contrario il BMI non influenzava i tassi di persistenza: <25: 75,5% (69,2-80,7%), 25-30: 82,1% (74,1-87,8%), ≥30: 79,4% (68,6-86,9%) (p=0,629). Non si sono osservate differenze significative nei tassi di risposta EULAR in base allo stato sierologico (risposta EULAR buona/moderata: 84, 73 e 66% in pts FR+/ACPA+, FR+ o ACPA+ singolo positivo e FR-/ACPA-, rispettivamente; p=0,056) o in base al BMI (risposta EULAR buona/moderata: 77, 76 e 73% in pts con BMI<25, 25-30 e ≥30, rispettivamente; p=0,854).

Conclusioni. Nella coorte italiana, la sieropositività al basale è associata con una migliore persistenza in terapia con abatacept senza influenza sui risultati clinici a 12 mesi. A differenza degli studi con anti-TNF, il BMI basale non ha effetto sulla persistenza in terapia con abatacept o sugli esiti clinici.

Keywords: Artrite reumatoide, stato sierologico, BMI.

Tabella - Caratteristiche basali della coorte Italiana di ACTION (N=441).

Caratteristiche	
Età, anni	57,2 (12,4)
Peso, kg	68,9 (14,4)
Femmine, n (%)	367 (83,2)
BMI	26,0 (4,9)
AR durata, anni	10,1 (8,5)
PCR, * mg/dL	14,9 (23,5)
VES, * mm/h	36,8 (23,6)
DAS28 (PCR)*	5,0 (0,9)
DAS28 (PCR) ≤3,2,* n/N (%)	13/394 (3,3)
DAS28 (PCR) ≤5.1 and >3.2, n/N (%)	218/394 (55,3)
DAS28 (PCR) >5.1,* n/N (%)	163/394 (41,4)
HAQ-DI*	1,5 (0,7)
Erosioni (alla radiografia),* n. (%)	300 (72,1)
FR positivi,* n. (%)	257 (67,8)
Anti-CCP positivi,* n. (%)	221 (66,8)
Comorbidità, n. (%)	
Ipertensione	179 (40,6)
Diabete mellito	39 (8,8)
Metabolismo Lipidico	74 (16,8)
Neoplasie (benigne/maligne/non specificate)	18 (4,1)
Numero di precedenti csDMARDs ^o	1,3 (1,1)
≤3, n. (%)	433 (88,2)
>3, n. (%)	8 (1,8)
Precedente MTX, n. (%)	414 (93,9)
Precedenti altri csDMARDs, n. (%)	
Leflunomide	174 (39,5)
Idrossiclorochina/clorochina	207 (46,9)
Sulfasalazina	88 (20,0)
Precedenti corticosteroidi, n. (%)	400 (90,7)
Numero di precedenti anti-TNF	1,1 (0,1)
0, n. (%)	126 (28,6)
1, n. (%)	192 (43,5)
≥2, n. (%)	123 (27,9)
Altri DMARDs biologici, n. (%)	5 (1,1)

I dati sono espressi come media e deviazione standard (DS) se non altrimenti specificato.

*Analisi della effectiveness (Effectiveness analysis population).

^oEsclusi MTX e corticosteroidi.

Anti-CCP=anti peptide ciclico citrullinato; csDMARD=conventional synthetic DMARD.

GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN PREDICE IL DANNO MIOCARDICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P86

G. Pagano Mariano¹, F. Calabrese¹, R. Caminiti¹, M. Rao², M. Cuzzola³, F. Condemi⁴, M. Caminiti¹

¹U.O.D. Reumatologia - Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria; ²U.O.C. Cardiologia - Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria; ³Laboratorio CTMO-Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria;

⁴U.O.C. Medicina Interna Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

Numerosi studi clinici hanno identificato nell'artrite reumatoide un elevato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale.

Si pensa che la risposta infiammatoria sistemica tipica della AR giochi un ruolo importante nell'accelerare l'aterosclerosi, mediante la velocizzazione di alcune vie metaboliche nuove o conosciute dei fattori di rischio coinvolti, incluso il metabolismo delle lipoproteine e l'insulino-resistenza.

Lo Speckle Tracking Echocardiography (2DSTE) è una tecnica ad ultrasuoni non invasiva, non angolo dipendente, che consente di valutare in maniera sensibile la deformazione miocardica regionale e globale durante il ciclo cardiaco. Scopo dello studio: valutazione, mediante l'utilizzo del 2DSTE, di alterazioni della deformazione ventricolare, quale espressione di un coinvolgimento miocardico in pz. affetti da AR.

Materiali e Metodi. La popolazione era costituita da 12 pz. (9 M e 3 F, età media 58±6 anni) sottoposti a visita reumatologica, ecocardiografia standard e mediante 2DSTE.

Al momento dell'arruolamento tutti i pz. presentavano conservati indici di funzione sistolica, in assenza di significative patologie valvolari, il confronto è stato eseguito con una popolazione di 10 soggetti sani equilibrati per età, sesso e pressione arteriosa. Monitoraggio 3 tempi: T0 (prima della terapia), T1 (a 3 mesi - 2 pz. in terapia con adalimumab, 2 pz. etanercept, 2 pz. infliximab, 2 tocilizumab, 2 certolizumab, 2 golimumab), T2 (a 6 mesi).

È previsto infine un follow-up ad 1 anno con le medesime valutazioni clinico-strumentali, il prelievo di marker di fibrosi come l'osteopontina. È stato utilizzato un ecografo ViVid 7 (GE Vingmed Ultrasound) con software per lo studio dello Speckle Tracking. Sono stati valutati i seguenti parametri di strain bidimensionale: strain longitudinale del VS regionale e globale (SL%).

Risultati. La frazione di eiezione è risultata normale in tutti i pz. Il confronto dei parametri valutati con 2DSTE ha mostrato valori significativamente più bassi di strain longitudinale medio SL% (-15,01±3,01 vs -19,8±3,2, P<0,01) nei pz. con AR al tempo 0 rispetto alla popolazione di controllo con un sensibile ma non significativo miglioramento al T 1. Gli indici di funzione diastolica (in particolare il rapporto E/E' indicativo delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro) evidenziano un'alterazione moderata del rilasciamento. Gli altri indici non hanno messo in rilievo differenze significative. Sebbene lo studio sia ancora in corso ed i pz. siano stati valutati fino al tempo 1, questi dati preliminari depongono per una significativa compromissione delle fibre longitudinali nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da AR in terapia con biologici l'alterazione della funzione longitudinale osservata con la metodica del 2DSTE, può essere indicativa di un precoce danno miocardico, tanto maggiore quanto più importante risulta essere la riduzione del valore di SL%. Un prolungato follow-up ecocardiografico si rende necessario per definire il valore prognostico di tali indici di deformabilità che potrebbero essere impiegati in aggiunta ai parametri ecocardiografici standard.

Keywords: Global longitudinal strain, artrite reumatoide, danno miocardico.

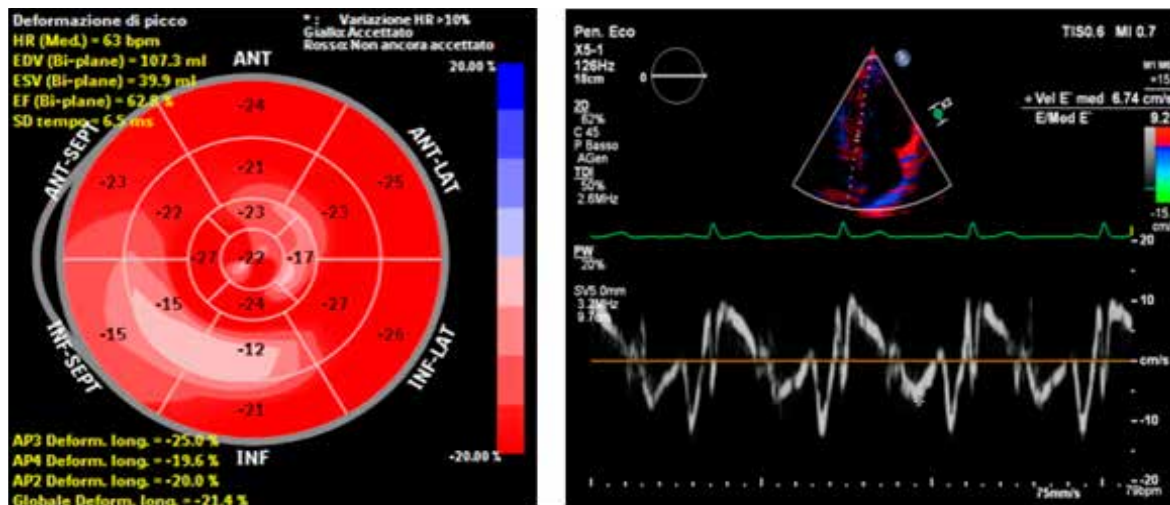


Figura 1

VALUTAZIONE ECOGRAFICA IN PAZIENTI CON AR ALL'ESORDIO CHE RAGGIUNGONO LO STATO DI COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL RISPETTO ALLA REMISSIONE CLINICA DAS 28: ESPERIENZA DI UNA EARLY ARTHRITIS CLINIC DOPO 1 ANNO DI STRATEGIA T2T

P87

E. Galuppi, I. Farina, S. Sergi, F. Furini, C. De Giorgio, G. Ciancio, M. Govoni

Dipartimento di Scienze Mediche, U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant Anna, Ferrara

Scopi del trattamento dell'AR sono: il controllo dei sintomi, la prevenzione del danno strutturale e la preservazione della capacità funzionale. Il "comprehensive disease control (CDC)" consiste nel raggiungimento simultaneo di questi tre obiettivi. Nonostante la presenza di una sinovite residua all'ecografia con power doppler (PDUS) costituisca uno dei principali driver di progressione radiologica, la PDUS non è stata inclusa nella definizione di CDC. Analizzare il raggiungimento del CDC in una coorte di pazienti con Early Rheumatoid Arthritis (ERA) dopo 1 anno dalla diagnosi e valutare in che misura a questo stato sia associata anche l'assenza di sinovite subclinica. Comparare lo stato US dei pazienti CDCachievers rispetto a quelli in remissione clinica DAS28. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di pazienti ERA (ACR/EULAR 2010), afferiti c/o la nostra EAC dal 2009 al 2014, con follow-up (FUP) di almeno 1 anno. In tutti i pazienti è stato adottato un approccio terapeutico standardizzato secondo la strategia T2T. L'attività di malattia e la disabilità funzionale sono stati valutati rispettivamente con DAS28 ed HAQ ogni 3 mesi e dopo 12 mesi dalla diagnosi (T12). La progressione radiografica (Rx) è stata valutata mediante il Simple Erosion Narrowing Score (SENS). Sono stati considerati "non progressori" i pazienti con SENS score immodificato a T12 rispetto al basale. I pazienti sono quindi stati stratificati in 2 gruppi: CDCachievers e CDCnon-achievers. Tra questi ultimi sono stati inclusi coloro che raggiungevano la sola remissione clinica DAS28 (DAS28REM). In tutti i pazienti è stata effettuata PDUS di polsi, II e III MCF. Nella valutazione PDUS condotta a T12 è stata considerata come sinovite attiva subclinica la presenza di un segnale PDUS>1 in più di 1 articolazione.

125/323 pazienti seguiti c/o la EAC soddisfacevano i criteri di inclusione. Dopo 12 mesi dalla diagnosi il 30% aveva raggiunto la CDC (n. 38); nel gruppo CDC non-achievers (n. 87) il 38,4% (n. 48) raggiungeva una DAS28REM e l'82,2% (39/48) di questi pazienti non raggiungeva la CDC a causa di una progressione Rx. Confrontando il PDUS dei CDCachievers con quello dei CDC non-achievers ma in DAS28REM, il 6/38 (15,7%) e 12/48 (25%) mostravano, rispettivamente, una sinovite residua PDUS+. Tra i pazienti con DAS28REM, ma CDC non-achievers, 10/12(83%) con sinovite residua PDUS+mostrava anche una progressione Rx, mentre nessuno dei pazienti CDCachievers, ma con residuo PDUS+ era radiologicamente progredito.

Nella nostra coorte una significativa percentuale di pazienti raggiunge un CDC dopo un anno di strategia terapeutica T2T. I nostri risultati confermano che la sola REM clinica non è pienamente protettiva nei confronti della progressione Rx in pazienti ERA. Infatti, l'83% dei pazienti in DAS28REM (CDCnon-achievers) + sinovite residua (PDUS+) mostrava una progressione Rx. Il significato della sinovite residua, documentata seppure in minor misura anche nel gruppo dei CDCachievers, non è noto ma probabilmente testimonia l'esistenza di differenti tipologie di sinovite residua che si associano ad un diverso rischio di progressione radiologica. Tale aspetto, a nostro avviso, merita di essere ulteriormente indagato mediante studio prospettico ad hoc.

Keywords: Comprehensive disease control, ecografia, early rheumatoid arthritis.

STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO SUL RISCHIO DI RIATTIVAZIONE DI EPATITE B OCCULTA IN UNA COORTE DI PAZIENTI TRATTATI CON FARMACI BIOTECNOLOGICI NON ANTI-TNFBALPHA

P88

M.C. Ditto, V. Varisco, M. Antivalle, R. Talotta, A. Batticciotto, P. Sarzi-Puttini

ASST - Fatebenefratelli - Sacco, U.O.C. Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro. In corso di terapia immunosoppressiva con farmaci biologici, è possibile osservare riattivazioni del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti con epatite B occulta con positività di HBcAb con o senza HBsAb. Ad oggi in letteratura non vi sono studi su ampie casistiche sul rischio di tale evento in pazienti trattati con diversi farmaci biotecnologici.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 374 pazienti (di cui 140 in terapia con Abatacept, 125 con Tocilizumab e 109 con Rituximab), età media 61.42 anni. I pazienti sono stati trattati per un periodo medio di 169.1 (± 129) settimane con ABA, 156.4 (± 131) settimane con TCZ e 150.6 (± 121) settimane con RTX. Risultava vaccinato l'8% dei pazienti in trattamento con ABA, il 12% dei pz in trattamento con TCZ e lo 0% di quelli trattati con RTX. Tre pazienti (8,6%) in ABA e due pazienti in TCZ (8,3%) praticavano

concomitante profilassi antivirale con lamivudina 100 mg/die. L'epatite B occulta era presente nel 25% dei pazienti in terapia con ABA, 19,2% dei pazienti TCZ, e 8,25% dei pazienti in terapia con RTX. Tutti i soggetti venivano sottoposti a regolare controllo di HBsAg, HBV DNA e funzionalità epatica ogni 4-6 mesi o quando clinicamente indicato. Abbiamo osservato riattivazione della replicazione virale (HBV dosabile, HBsAg negativo), in 3 pazienti, 2 dei quali in terapia con ABA, rispettivamente alle settimane 56 e 416, e 1 in terapia con RTX alla settimana 24.

Risultati. Durante il follow-up ha presentato riattivazione il 5,7% (2/35) dei pz in trattamento con ABA e l'11,1% (1/9) dei pz in trattamento con RTX. Non sono stati registrati incrementi significativi degli indici di citolisi epatica. In corso di terapia con TCZ, nessuno dei pazienti inclusi nello studio ha

sviluppato sieroreversione e riattivazione di epatite B occulta con comparsa.

Conclusioni. Come già segnalato in altre limitate casistiche, il trattamento con farmaci biologici in monoterapia o in combinazione con DMARDs tradizionali presenta un basso rischio di riattivazione di HBV in pazienti con infezione occulta, per

cui si ritiene indicato uno stretto monitoraggio di HBsAg e/o HBV-DNA ma al momento non si ritiene giustificata l'introduzione di una profilassi universale anti-HBV. Sarà necessario confermare tali risultati su casistiche più ampie di pazienti.

Keywords: HBV, riattivazione, farmaci biologici.

MIGLIORAMENTO DELL'ATTIVITÀ DELLA MALATTIA E RISCHIO A LUNGO TERMINE DI EVENTI INFETTIVI SERI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON CERTOLIZUMAB PEGOL

P89

S. Perrone², J. Curtis¹, M. De Longueville², C.O. Brien², B. Haraoui³

¹University of Alabama at Birmingham - AL; ²UCB Pharma, Brussels - BE; ³Department of Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal - CA

Introduzione. Gli anti-TNF sono un'opzione terapeutica efficace per i pazienti (pz) affetti da AR, ma sono associati ad un'aumentata incidenza di eventi infettivi seri (SIE). Nell'AR, un'elevata attività di malattia è stata indicata come fattore predittivo dei SIE.

Metodi. Sono stati raccolti i dati sulla sicurezza di CZP in pz naive ai biofarmaci emersi dagli studi RAPID1 e RAPID2 (RCT; NCT00152386/NCT00160602) e dalle rispettive OLE (NCT00175877/NCT00160641).

Le analisi post-hoc hanno considerato tutti i SIE insorti dopo

Tabella: Incidenza di SIE osservata nel tempo in pazienti classificati in base alla riduzione assoluta del DAS28PCR dalla prima dose di CZP.

		Riduzione assoluta nel DAS28-PCR [a]			
		<0,6	0,6-L2	1,2-2,6	*2,6
	Pazienti a rischio (n) [b]	210	323	920	1157
Totale	Esposizione (100 AP)	1.596	2,626	14,954	38,086
	IR/100 AP (IC 95%) [c]	6,32 (3,03, 11,63)	5,77 (3,23, 9,51) [d]	3,97 (3,02, 5,13)	3,25 (2,70, 3,88)
Intervallo (di tempo dalla prima dose di CZP (giorni))					
>0-360 (-1 anno)	Pazienti a rischio (n) [b]			716	848
	Esposizione (100 PY)			4,835	6,951
	IR/100 AP (IC 95%) [c]			6,27 (4,23, 8,95)	4,80 (3,30, 6,74)
>360-720 (~2 anni)	Pazienti a rischio (n) [b]			468	942
	Esposizione (100 AP)			3,098	7,961
	IR/100 AP (IC 95%) [c]			3,25 (1,56, 5,97)	4,69 (3,30, 6,47)
>720-1080 (~3 anni)	Pazienti a rischio (n) [b]			348	843
	Esposizione (100 AP)			2,521	7,324
	IR/100 AP (IC 95%) [c]			4,42 (2,21, 7,91)	3,02 (1,90, 4,58)
		[e]	[e]		
>1080-1440 (-4 anni)	Pazienti a rischio (n) [b]			323	799
	Esposizione (100 AP)			2,229	6,879
	IR/100 AP (IC 95%) [c]			3,60 (1,55, 7,09)	3,51 (2,25, 5,23)
>1440-1800 (~5 anni)	Pazienti a rischio (n) [b]			255	744
	Esposizione (100 AP)			1,655	6,355
	IR/100 AP (IC 95%) [c]			1,21 (0,15, 4,37)	2,85 (1,69, 4,50)
>1800-2160 (~6 anni)	Pazienti a rischio (n) [b]			159	548
	Esposizione (100 AP)			0,616	2,617
	IR/100 AP (IC 95%) [c]			N/P (0 eventi)	1,92 (0,62, 4,48)

[a] La riduzione assoluta del DAS2S-PCR è stata calcolata rispetto all'ultima valutazione prima della prima dose di CZP; [b] Numero di pazienti con almeno una variazione del DAS2S-PCR registrata nell'intervallo di tempo indicato; [c] IR di SIE osservati durante l'intervallo di tempo indicato dalla prima dose di CZP; [d] La maggioranza dei SIE è insorta nell'arco del primo anno di trattamento con CZP; [e] Il basso numero di eventi riportato in ciascun intervallo di tempo non ha consentito una valutazione attendibile dei rispettivi IR. È stato registrato un solo SIE in pazienti privi di punteggi DAS2S-PCR (dati non riportati). N/P: non pertinente.

la somministrazione della prima dose di CZP e fino a 84 giorni dopo l'ultima dose di CZP o dopo ritiro.

Per stimare il rischio relativo (hazard ratio [HR]) al BL e le covariate tempo-dipendenti dei pz per SIE, è stato utilizzato un modello multivariato di Cox di rischio proporzionale (criteri di selezione: ingresso p 0,2, permanenza p 0,25).

Le covariate al BL selezionate con il modello di Cox sono state l'età (<65; >65 anni) e comorbidità trattate farmacologicamente (diabete, BPCO, ipertensione da cardiopatia, iperlipidemia, attacco ischemico transitorio o patologia cerebrovascolare).

Le covariate tempo-dipendenti comprendevano DAS28-PCR, HAQ-DI e riacutizzazione (aumento di almeno 1,2 del DAS28-PCR fra le visite).

I pz sono stati classificati in base alla riduzione del DAS28-PCR fra punti temporali rispetto a quella effettuata prima della prima dose di CZP; i pz con valutazione del DAS28-PCR maggiore di 1 in un intervallo di tempo sono stati classificati in base alla massima riduzione in tale intervallo.

I tassi di incidenza (IR) dei SIE sono stati calcolati per 100 anni-paziente (AP), con IC al 95%.

Risultati. Sono stati inclusi 1506 pz naïve, trattati con CZP, con un'esposizione totale di 5778,6 AP (max esposizione pz:

6,40 AP; esposizione mediana per pz: 4,79 AP). 201 pz hanno riportato almeno 1 SIE nell'arco di ~6 anni di trattamento con CZP. In base al modello di Cox, i pz con riacutizzazione presentavano un rischio doppio di SIE (HR 2,21 [1,41-3,47]); inoltre, un incremento di 0,125 nell'HAQ-DI è stato associato a un 27% di aumento del rischio di SIE (HR 1,27 [1,03-1,56]). Al contrario, la riduzione di una unità del DAS28-PCR è stata associata a una riduzione pari al 17% del rischio di SIE (HR 0,83 [0,75-0,92]).

Inoltre, l'incidenza di SIE nel tempo è risultata inferiore fra i pz con una riduzione assoluta di almeno 2,6 del DAS28-PCR (Tabella).

Conclusione. Nel tempo, nei pz con AR trattati con CZP una minore attività della malattia è stata associata a un ridotto rischio di SIE e, al contrario, l'insorgenza di riacutizzazione è stata associata a un rischio aumentato.

Questo studio suggerisce che, in linea con le linee guida T2T, la riduzione dell'attività della malattia può contribuire alla riduzione del rischio a lungo termine di SIE associati alla somministrazione di anti-TNF.

Keywords: *Certolizumab pegol, rischio SIE, attività di malattia.*

L'INTERAZIONE TRA AUTOFAGIA ED APOPTOSI REGOLA LA SOPRAVVIVENZA DI CELLULE MONONUCLEATE DEL SANGUE PERIFERICO ISOLATE DA PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON DMARDS

P90

M. Vomero, C. Alessandri, C. Barbati, M. Pendolino, T. Colasanti, M. Di Franco, C. Iannuccelli, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, C. Perricone, G. Valesini, F. Conti

Arthritis Center, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del Lavoro. L'autofagia è un processo catabolico, altamente conservato in tutti gli organismi, deputato alla degradazione ed al riciclo di costituenti cellulari. Recenti studi hanno indicato un ruolo chiave dell'autofagia in processi immunologici fondamentali come l'eliminazione di microrganismi patogeni, la presentazione di antigeni in associazione con molecole MHC di classe II, nonché lo sviluppo e la sopravvivenza di linfociti T e B. A tale proposito, una alterazione nell'equilibrio tra autofagia ed apoptosi è stata recentemente riscontrata nelle cellule sinoviali di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), ma il ruolo dell'autofagia a livello delle cellule immunitarie periferiche non è stato ancora approfondito. In base a queste considerazioni, lo scopo dello studio è stato quello di valutare i livelli di autofagia e l'interazione tra autofagia ed apoptosi in relazione alla risposta alla terapia in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di pazienti affetti da AR trattati con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs).

Materiali e Metodi. I PBMC, isolati dal sangue periferico di pazienti affetti da AR mediante centrifugazione in gradiente di densità, sono stati analizzati per l'espressione del marcatore autofagico LC3-II in Western blot e per la percentuale di cellule apoptotiche annessina V-positive mediante citometria a flusso. Per gli esperimenti in vitro, i PBMC sono stati trattati con diverse concentrazioni di TNF per 24 h e successivamente analizzati per i livelli autofagici.

Risultati. Sono stati arruolati 23 pazienti con diagnosi di AR, in accordo con i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology, sottoposti a prelievo venoso prima e dopo tre mesi di trattamento con DMARDs (metotrexato, $n=10$; leflu-

nomide, $n=3$; etanercept, $n=7$; adalimumab, $n=2$). Al basale, è stata riscontrata una correlazione inversa statisticamente significativa tra i livelli di LC3-II e la percentuale di cellule apoptotiche ($r=-0,6$, $p=0,01$). Inoltre, i PBMC di pazienti responsivi al trattamento (buona e moderata risposta EULAR), a differenza dei pazienti non responsivi alla terapia, V hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di LC3-II ($p=0,006$), associati ad un aumento dei livelli di apoptosi ($p=0,004$). Inoltre, il TNF è in grado di indurre un aumento significativo dei livelli di LC3-II in maniera dose dipendente (TNF 5 ng, $p=0,006$; TNF 10 ng, $p=0,003$) nei PBMC dei pazienti dopo 24 h di coltura.

Conclusioni. I risultati dello studio suggeriscono un coinvolgimento dell'autofagia nella sopravvivenza dei PBMC di pazienti affetti da AR. In particolare, la riduzione dell'autofagia dopo terapia con DMARDs sembra correlare con un esito clinico favorevole, suggerendo un ruolo patogenetico fondamentale di questo processo cellulare nell'AR. Infine, l'effetto pro-autofagico del TNF apre le porte ad una nuova relazione tra autofagia e patogenesi dell'AR.

Keywords: *Autofagia, TNF, Sopravvivenza cellulare.*

COST PER RESPONSE FOR ABATACEPT COMPARED WITH ADALIMUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BASED ON ANTI CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODY TITRES IN ITALY, SPAIN AND CANADA

P91

C. Nappi¹, J. Foo², F. Mennini³, J.M. Rodriguez Heredia⁴, D. Choquette⁵, G. Attinà¹, S. Jiménez Merino⁶, M. Mtibaa⁷, E. Alemao⁸, J. Gaultney²

¹Bristol-Meyers Squibb, Roma; ²Map Group, Houten - NL; ³University of Rome Tor Vergata, Roma;

⁴Hospital Universitario de Getafe, Madrid - ES; ⁵University of Montreal, Quebec - CA; ⁶Bristol-Meyers Squibb, Madrid - ES;

⁷Bristol-Meyers Squibb, Quebec - CA; ⁸Bristol-Meyers Squibb, Princeton - NJ

Objective. RA is a chronic inflammatory disorder leading to disability and reduced quality of life. Effective treatment with biologic DMARDs poses a significant economic burden. The Abatacept versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naïve RA Subjects with Background Methotrexate (AMPLE) trial was a head-to-head, randomized study comparing SC abatacept with SC adalimumab (1).

Recent subgroup analyses showed improved efficacy for abatacept in serum anti-citrullinated protein antibody (ACPA)-positive patients, with increasing efficacy across ACPA quartile levels (2). The analysis evaluated the cost per response of abatacept relative to adalimumab in ACPA positive patients with RA from the Italian, Spanish and Canadian societal perspectives.

Methods. A decision tree was designed to compare the cost per response of abatacept with adalimumab in a cohort of 1000 ACPA-positive patients (Q1: 28-235 AU/mL, Q2: 236-609 AU/mL, Q3: 613-1046 AU/mL, Q4: 1060-4894 AU/mL) over 2 years. Clinical inputs were based on the AMPLE trial, and response was based on ACR20/50/70/90 and HAQ-DI. Unit costs for direct medical costs of AEs were based on local tariffs for disease-related groups and the ex-manufacturer's price, including mandatory reductions, payback and transparent discounts for drugs. Societal costs included patient costs, indirect costs of work absence and early retirement, according to HAQ functional capacity categories.

Results. The cost per response in ACPA-positive patients

favoured SC abatacept compared with SC adalimumab for ACR20, ACR70, ACR90 and HAQ-DI across all countries (Tab. I). When evaluating across ACPA quartiles, cost per ACR20, ACR50 and ACR70 favoured SC abatacept with increasing stringency of response criteria and serum ACPA levels.

Cost per ACR90 and HAQ-DI response consistently favoured SC abatacept across all ACPA subgroups and countries. In terms of cost per remission across all countries, cost per DAS28 favoured SC abatacept in ACPA-negative patients, while cost per CDAI and SDAI favoured SC abatacept in ACPA-positive patients. SC abatacept was consistently favoured in ACPA-Q4 patients across all outcomes and countries.

Conclusions. The costs per responder were lower for SC abatacept than SC adalimumab in ACPA-Q4 patients across all countries. Cost savings were greater when more stringent response criteria were applied and also with increasing ACPA levels, which could lead to a lower overall healthcare budget impact with abatacept compared with adalimumab in Italy, Spain and Canada.

References

1. Schiff M, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 86-94.
2. Sokolove J, et al. Ann Rheum Dis. 2015 Sep 10.

Keywords: Incremental cost analysis, cost consequence analysis, biomarker/prognostic factor.

Table - Differences in costs per outcome (abatacept versus adalimumab) according to ACPA status across Italy, Spain and Canada.

		Italy	Spain	Canada			Italy	Spain	Canada
		Difference in costs per outcome (abatacept minus adalimumab)					Difference in costs per outcome (abatacept minus adalimumab)		
Monthly cost per responding patient - ACPA negative	ACR20	-€244	€266	\$39	Monthly cost per responding patient - ACPA positive	ACR20	-€154	-€76	-\$93
	ACR50	-€534	-€91	-\$200		ACR50	-€33	€340	\$111
	ACR70	€1301	€4.784	\$2430		ACR70	-€644	-€1072	-\$666
	ACR90	-€7552	-€11.675	-\$7253		ACR90	-€6426	-€15.398	-\$8383
	HAQ-DI	-€1976	-€3552	-\$2109		HAQ-DI	-€281	-€368	-\$254
Monthly cost per remission - ACPA negative	OAS28	-€442	-€137	-\$192	Monthly cost per remission - ACPA positive	DAS28	€37	€499	\$199
	CDAI	€744	€3247	\$1607		CDAI	-€848	-€1612	-\$951
	SDAI	€1310	€4637	\$2370		SDAI	-€419	-€478	-\$353
Monthly cost per responding patient - ACPA Q1	ACR20	€119	€153	\$108	Monthly cost per responding patient - ACPA Q1	ACR20	-€360	-€379	-\$288
	ACR50	€518	€1120	\$631		ACR50	-€461	-€506	-\$376
	ACR70	€1264	€2941	\$1615		ACR70	-€938	-€1431	-\$914
	ACR90	-€3997	-€10.996	-\$5712		ACR90	-€4277	-€8566	-\$4927
	HAQ-DI	-€10	-€190	-\$72		HAQ-DI	-€521	-€760	-\$495
Monthly cost per remission - ACPA Q1	DAS28	€333	€687	\$394	Monthly cost per remission - ACPA Q4	DAS28	-€302	-€190	-\$194
	CDAI	€396	€723	\$435		CDAI	-€1962	-€4225	-\$2370
	SDAI	€942	€2149	\$1188		SDAI	-€1322	-€2572	-\$1495

RISCHIO CV IN ARTRITI INFIAMMATORIE CRONICHE (AIC): ERA PRE E POST-BIOLOGICI.

P92

L. Longato¹, A. Ianniello², D. Malesci³

¹ASL BI, Biella; ²ASL NO, Novara; ³ASL TO1, Torino

L'AR diminuisce l'aspettativa di vita di circa 10-15 anni ed eventi cardiovascolari (CV), infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, rappresentano la principale causa di morte. Patologie CV, in artriti infiammatorie croniche (AIC) sono dovute a stato flogistico cronico ed aterosclerosi accelerata. La terapia con anti-TNF riduce: attività di malattia e disfunzione endoteliale, inoltre si riduce l'insulino-resistenza (per riduzione delle adiponectine), ed aumentando le HDL, migliorando i fattori di rischio dell'aterosclerosi.

Scopo dello studio. È stata effettuata valutazione osservazionale sull'incidenza di eventi cardiaci e cerebro-vascolari in una popolazione allargata a tre servizi territoriali di reumatologia della Regione Piemonte. Casistica: 579 pz di cui 306 AR e 273 SpA afferenti all'ambulatorio di reumatologia del territorio: ASL di Biella, di Novara e della TO1 di Torino, in un periodo decennale di attività ambulatoriale. Materiali e metodi: rilievo di almeno un evento cardiaco (angina pectoris, IMA, FA, scompenso cardiaco) o cerebro-vascolare (ICTUS, encefalopatie multi-infartuali, malattie trombofiliche, rotture aneurismatiche, emorragie cerebrali) nel corso della vita dei pz: prima della diagnosi di artrite, prima della terapia con anti-TNF (soli DMARD's) ed in corso di tale terapia.

Risultati. In AR e SpA minor frequenza di eventi CV in chi assumeva bDMARD rispetto a DMARD's. Nell'83% dei casi si trattava di un singolo evento CV sia che i pazienti fossero in terapia con bDMARD che con sDMARD, solo nel 16% si è avuto un secondo evento in pz che già avevano avuto almeno un evento.

Conclusioni. Dopo un decennio dall'avvento dei farmaci biologici in reumatologia si è ottenuto miglior controllo clinico e della flogosi nelle AIC con miglioramento delle comorbidità di tipo CV (la più comune causa di morte). L'osservazione de-

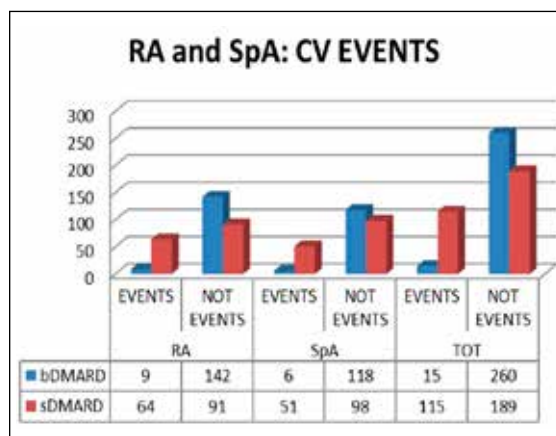


Figura 1

cennale dei pz, ci ha permesso di valutare nello stesso soggetto, come nell'intera casistica, l'incidenza di eventi CV in relazione alla terapia effettuata: soli farmaci di fondo (sDMARD) variamente associati e dal 2006 in Regione Piemonte, in associazione o in monoterapia ai farmaci biologici (bDMARD). La nostra osservazione pone ancora una volta l'attenzione sulla necessità in AIC di una gestione integrata volta al controllo della malattia infiammatoria articolare, ma anche ad uno studio e monitoraggio più attento delle comorbidità CV tale da poter condizionare anche le nostre scelte terapeutiche.

Keywords: *Rischio CV, AIC, anti-TNF.*

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA DI PAZIENTI REUMATOLOGICI CON M-GUS. DATI DI LABORATORIO, CORRELAZIONI CON TERAPIE IMMUNOMODULANTI E PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE

P93

E. Gunelli, F. Girelli, G. Dall'Ara, C. Azzolina, L. Gardelli, M. Nizzoli

U.O. Medicina Interna, Ospedale G.B. Morgagni, AUSL Romagna, Forlì

Scopo dello studio. Descrivere l'incidenza della M-GUS in un gruppo di pazienti afferenti all'ambulatorio di Reumatologia dell'UO Medicina Interna nel 2015, descriverne i sottotipi e valutare correlazioni fra singole patologie reumatiche, terapie immunomodulanti e complicazioni oncoematologiche.

Pazienti e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i cartellini ambulatoriali di pazienti visitati presso l'ambulatorio di Reumatologia nel 2015, con una componente monoclonale (CoMo) sul tracciato elettroforetico. Abbiamo esaminato immunofissazione, dosaggio delle Ig, emocromo, creatinemia, calcemia, PCR, Bence-Jones proteinuria. Per i calcoli statistici abbiamo impiegato il test chi quadro con tabelle di contingenza 2x2.

Risultati. In tutto il 2015 sono stati visitati 1911 pazienti, 54 dei quali (3.03%) presentavano occasionalmente una CoMo sul tracciato elettroforetico; 6 sono stati scartati per dati incompleti. In 43/48 pazienti studiati (età media 65.5 aa, F=24, caucasici 100%), la CoMo era singola: IgG in 33 (68.7%) (22 k, 11 lambda), IgM in 7 (14.5%) (4 k, 3 lambda), IgA in 3 (tutte k); la CoMo era doppia in 3 pazienti (prevalentemente IgG/I) e tripla e catene leggere rispettivamente negli ultimi 2 pazienti. La CoMo era quantificabile nella maggioranza dei casi (87.5%) con valore medio di 4.36 gr/L (6.05%); dopo una osservazione media di 35,3 mesi, la CoMo risultava inferiore rispetto al primo riscontro (3.83 gr/L, 5,76%), mentre in 4 pazienti (8.3%) era regredita. Fra le singole Ig, i

valori medi indicano la prevalenza di IgG (12,48 mg/L), IgA e IgM con 2.78 e 1.9 mg/L rispettivamente, mentre la Bence Jones proteinuria viene rilevata in 5/35 pazienti (14.2%). In nessuno dei pazienti abbiamo rilevato anemia (Hb media: 13.4 g/dl), insufficienza renale (creatinina: 0.8 mg/dl) o alterazioni della calcemia (media: 9.1 mg/dl) mentre la PCR era mediamente alterata (26.6 mg/L).

Artrite reumatoide (11 casi, 22.9%) e artriti sieronegative (11 casi di cui 9 con artrite psoriasica) erano le patologie reumatologiche più frequenti, seguite da polimialgia reumatica (9 pazienti), connettiviti (7 pazienti, dei quali 3 con il LES) e arterite gigantocellulare (3 casi).

22 pazienti (45.8%) assumevano o avevano assunto terapia immunosoppressiva, anche in combinazione, in prevalenza methotrexate (9 pazienti), leflunomide (6 pazienti), e b-DMARD (5 pazienti).

In 14 pazienti (29.1%) era documentabile una neoplasia anamnestica, 7 del colon retto, 3 del sistema emopoietico, 2 del seno e della prostata rispettivamente.

Conclusioni. L'incidenza della M-GUS nella nostra casistica è simile alla popolazione generale di età corrispondente; la CoMo IgG-k è risultata la più frequente; nel tempo abbiamo osservato una diminuzione media della CoMo, regredita in 4 pazienti.

Fra le patologie reumatiche, le artriti autoimmuni quelle più frequentemente associate alla M-GUS. La maggiore

incidenza di neoplasie riscontrata in pazienti in terapia immunosoppressiva non ha raggiunto significatività statistica ($p=0.59$), neanche limitatamente alle neoplasie del colon-retto ($p=0.9$) o linfoproliferative ($p=0.8$).

Keywords: MGUS, malattie reumatiche, immunomodulanti.

L'INTRODUZIONE DEL BIOSIMILARE DI ETANERCEPT NELLA PRATICA DI UN CENTRO REUMATOLOGICO DI TERZO LIVELLO: UN MODELLO DI BUDGET IMPACT

P94

A. Becciolini¹, E. Psachoulia², M. Biggioggero³, C. Crotti³, E. Agape³, C. Negrini⁴, E.G. Favalli¹

¹ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia, Milano; ²Biogen International GmbH, Zug - CH; ³Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; ⁴Biogen Italia S.r.l. Milano

Scopo del lavoro. L'impiego dei farmaci biosimilari è ormai divenuto realtà nella pratica reumatologica italiana e ben presto verrà ulteriormente incrementato grazie all'introduzione in commercio del primo biosimilare di etanercept. L'obiettivo di questo studio è di valutare il potenziale impatto economico nella pratica quotidiana della commercializzazione di Benepali[®] per il trattamento delle indicazioni autorizzate in campo reumatologico.

Materiali e Metodi. Un modello di budget-impact della durata di 3 anni è stato utilizzato per stimare il potenziale risparmio conseguente all'introduzione di Benepali[®]. La popolazione attualmente trattata con etanercept c/o un centro reumatologico di terzo livello è stata estrapolata dalla banca dati dell'Istituto e proiettata nei successivi 3 anni, utilizzando le tendenze prescrittive osservate negli ultimi 3 anni. Sono stati sviluppati due scenari per l'adozione di Benepali[®]. Per entrambi, si è assunto che tutti i pazienti naïve ad etanercept e candidabili a tale trattamento ricevessero Benepali[®], mentre per i pazienti già in trattamento con Enbrel[®] sono stati ipotizzati due differenti modelli di adozione del biosimilare:

a) lenta - il 10% della popolazione Enbrel switchata Benepali[®];
b) moderata - 10%, 20% e il 30% della popolazione Enbrel switchata a Benepali[®] nell'anno 1, 2 e 3 rispettivamente.

Per i soggetti naïve, si è ipotizzato che il 10% dei pazienti che iniziano Benepali[®] interrompano il trattamento poco dopo

l'inizio. Per i pazienti trattati con Benepali[®] o Enbrel[®], si è prevista una percentuale di drop-out del 15% per i tre anni considerati. I prezzi di entrambi i prodotti provengono da fonti pubblicate.

Risultati. Al centro afferiscono 1.350 pazienti trattati con DMARDs biologici, di cui il 27.6% con etanercept per le indicazioni reumatologiche approvate. Mediamente ogni anno 56 nuovi pazienti ricevono etanercept (per qualsiasi indicazione ed in qualsiasi linea terapeutica) e altrettanti interrompono il trattamento, mantenendo costante il numero di pazienti in terapia attiva. Al termine della simulazione, dal 52.2% al 66.1% dei pazienti trattati con etanercept potrebbero ricevere il biosimilare, in base agli scenari considerati. La simulazione dell'introduzione di Benepali[®] nella pratica clinica dell'istituto ha prodotto potenziali risparmi pari a € 1,6 e € 1,9 milioni nello scenario di lenta e moderata adozione del biosimilare, rispettivamente.

Conclusioni. L'introduzione di un biosimilare di etanercept rappresenta un notevole potenziale di risparmio di costi per l'ospedale e la Regione; questi risparmi potrebbero essere utilizzati per finanziare nuove terapie e potrebbero essere destinate, almeno in parte, al miglioramento della cura dei pazienti reumatologici.

Keywords: Biosimilari, etanercept, budget-impact.

IL BODY MASS INDEX (BMI) INFLUENZA LA RISPOSTA A LUNGO TERMINE AI FARMACI BIOLOGICI NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P95

V. D'Abrosca, I. Pantano, M. Verde, L. Meo, D. Iacono, R. Ferrara, G. Cuomo

Rheumatology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, Second University of Naples

Scopo del lavoro. Crescenti evidenze hanno dimostrato che, un elevato BMI ha un effetto negativo sulla risposta agli anti-TNF-alfa, mentre non sembra incidere sull'efficacia del Tocilizumab dopo 6 mesi di trattamento. Scopo del nostro lavoro è quello di verificare se il valore del BMI possa influenzare anche la risposta dopo un anno di terapia.

Materiali e Metodi. Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle di 119 pazienti che, dal 01/01/2014, avevano intrapreso terapia con anti-TNF o Tocilizumab in quanto affetti da AR in moderata/elevata attività di malattia e non responsivi a terapia con sDMARDs. Per tutti sono stati registrati BMI, attività di malattia (DAS 28, SDAI) e HAQ prima di iniziare terapia con farmaco biotecnologico (T0), dopo 6 (T6) e dopo 12 mesi (T12) di terapia. Sono stati inclusi nello studio i pazienti che mantenevano una risposta alla terapia intrapresa, valutata come DAS28<3.2, per almeno un anno.

I pazienti sono stati suddivisi in base al BMI in normopeso ($18 < \text{BMI} < 24.99 \text{ kg/m}^2$), sovrappeso ($25 < \text{BMI} < 29.99 \text{ kg/m}^2$) ed obesi ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). Le caratteristiche al basale dei pazienti sono mostrate nella tabella I.

Risultati. Su 119 pazienti analizzati, 91 erano trattati con anti-TNFalfa e 28 con Tocilizumab. Dopo 6 mesi, 108 pazienti hanno mantenuto la risposta clinica e hanno continuato la terapia fino alla visita T12: 80 trattati con anti-TNFalfa (89%) e 28 con Tocilizumab (100%). Alla visita T6 i pazienti trattati con anti-TNF-alfa presentavano una riduzione significativa del DAS28ves rispetto al basale in tutti i sottogruppi (Normopeso: DAS28 T0 4.55 ± 1.2 vs DAS28 T6 3.35 ± 0.93 , $p < 0.001$; Sovrappeso: DAS28 T0 4.41 ± 1.1 vs DAS28 T6 3.18 ± 1 , $p < 0.0005$; Obesi: DAS28 T0 4.49 ± 0.9 vs DAS28 T6 3.83 ± 0.73 , $p < 0.05$). Anche per i pazienti trattati con Tocilizumab alla visita T6 si registrava una significativa riduzione del DAS28 VES, rispetto al basale (Normopeso: DAS28 T0 4.55 ± 0.85 vs DAS28 T6 3.05 ± 0.8 , $p = 0.001$; Sovrappeso: DAS28 T0 4.7 ± 1.2 vs DAS28 T6 2.5 ± 1.1 , $p < 0.001$; Obesi: DAS28 T0 4.5 ± 0.99 vs DAS28 T6 2.87 ± 0.6 , $p = 0.01$). Alla

visita T6 l'efficacia della terapia non risultava influenzata, pertanto, dal BMI, presentando tutti i gruppi una riduzione del DAS28 statisticamente paragonabile. Alla visita T12 soltanto i pazienti obesi trattati con anti-TNF non mantenevano la risposta al trattamento, non raggiungendo una riduzione significativa del DAS28 rispetto al basale (DAS28ves T0 4.17 ± 0.97 vs DAS28ves T12 3.84 ± 0.53 , $p = 0.22$). Al contrario, i pazienti obesi trattati con Tocilizumab mostravano una risposta simile ai pazienti normopeso (DAS28 obesi 2.98 ± 0.9 vs DAS28 sovrappeso 3.06 ± 1.4 vs DAS28 normopeso 3.1 ± 1.1 ; $p = 0.3$) ed un miglioramento significativo rispetto al T0 (Tab. II).

Conclusioni. Il nostro studio conferma, con dati rilevati dalla real life, che i pazienti obesi rispondono meglio al trattamento con Tocilizumab rispetto a quello con anti-TNF-alfa e che questo risultato viene mantenuto nel tempo.

Keywords: Body mass index, tocilizumab, anti-TNF-alfa.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e clinimetriche al basale dei pazienti inclusi nello studio.

	anti-TNF α (n=91)	Tocilizumab (n=28)	P
Età (mediana, range)	59 (32-72)	60 (37-75)	ns
Durata di malattia (mediana, range)	12.5 (2-39)	16 (1-35)	ns
DAS28 VES (media \pm DS)	4.49 \pm 1	4.58 \pm 0.9	ns
SDAI (media \pm DS)	18.7 \pm 0.9	17.51 \pm 8.6	ns
HAQ. (media \pm DS)	1.125 \pm 0.5	1.31 \pm 0.5	ns
BMI kg/m ² (mediana, range)	25.2 (18.5-36.8)	26 (19-41)	ns

Tabella II - DAS28 ves dei pazienti trattati con Tocilizumab suddivisi in base al BMI.

	DAS28 ves T0 (media \pm DS)	DAS28 ves T12 (media \pm DS)	P
Normopeso (N=14)	4.58 \pm 0.9	3.1 \pm 1.1	0.0012
Sovrappeso (N=8)	4.7 \pm 1.2	3.06 \pm 1.4	0.049
Obesi (N=6)	4.5 \pm 0.99	2.98 \pm 0.9	0.009

P96 - P113 ARTRITE REUMATOIDE (4)**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ PIASTRINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EARLY E LONG STANDING PRIMA E DOPO TERAPIA**

P96

A. Di Lollo¹, M.P. Guzzo¹, C. Iannuccelli¹, L. Gambardella², R. Vona², M. Di Franco¹, G. Valesini¹¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma;²Department of Therapeutic Research and Medicine Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'Artrite Reumatoide (AR) è caratterizzata da aterosclerosi precoce e da un aumento del rischio trombotico (Solomon et al, Circulation 2003). È stato dimostrato che nei pazienti con AR le piastrine, dopo attivazione, rilasciano nel plasma e nel liquido sinoviale microvescicole ricche di fosfatidilserina e p-selectina che, facilitando l'interazione delle piastrine con eritrociti, leucociti e cellule endoteliali, si comporterebbero come agenti protrombotici (Boilard et al., Science 2010). Questa ricerca si propone di studiare, in pazienti affetti da AR early e long standing, la capacità delle piastrine di formare aggregati omotipici (piastrine-piastrine) ed eterotipici (piastrine-eritrociti-linfociti) nel circolo sistemico e di valutare eventuali modifiche dopo terapia.

Sono stati arruolati consecutivamente 14 pazienti con AR early naïve a terapia, 7 pazienti con AR long standing e 15 controlli sani (HD). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita reumatologica e prelievo di sangue venoso all'arruolamento (T0) e dopo 6 mesi di terapia (T6) con DMARDs convenzionali (cDMARDs) negli early e con inibitori del TNFalfa nei long standing. L'aggregazione piastrinica è stata valutata, dopo stimolo con ADP (6.5 µM), su sangue intero mediante aggregometro. L'espressione in superficie di CD62 (p-selectina) è

stata valutata su piastrine isolate, mediante citometria a flusso. Al basale i pazienti presentavano un'attività di malattia moderata-severa con un DAS28 medio di 5±0,9 (media±DS) nella popolazione early (<24 settimane) e di 3,9±1 (media±DS) nella popolazione long standing (<3 anni). A T0, i pazienti con AR presentavano valori di aggregazione piastrinica significativamente più alti rispetto ai donatori sani (690 AUC vs 563 AUC,

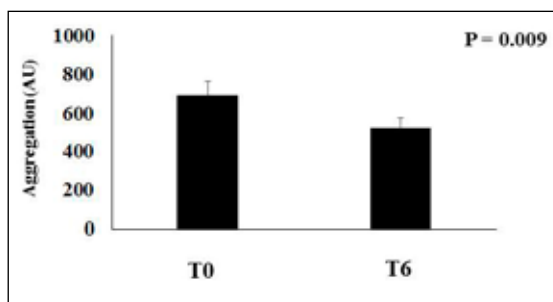


Figura 1 - Modifiche nell'aggregazione piastrinica a T0 e a T6.

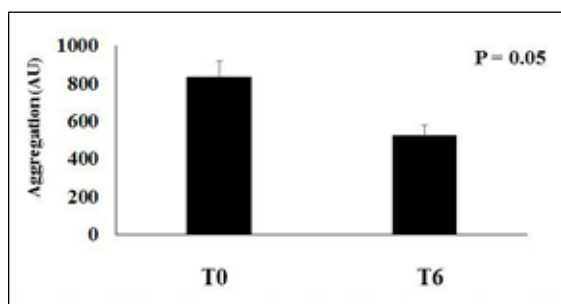


Figura 2 - Modifiche nell'aggregazione piastrinica dopo terapia con cDMARDs in pazienti *early* con risposta EULAR buona-moderata.

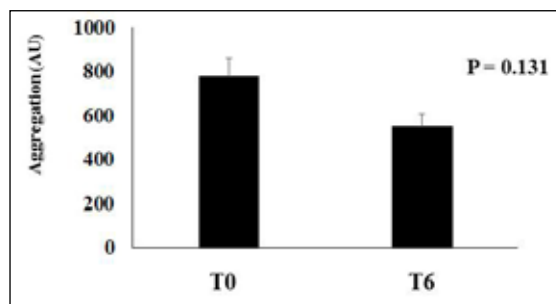


Figura 3 - Modifiche nell'aggregazione piastrinica dopo terapia con antiTNF- α in pazienti *longstanding* con risposta EULAR buona-moderata.

$p=0,02$) ed una percentuale di piastrine CD62 positive inferiore (15%AR, 35%HD). A T6, in entrambi i gruppi si aveva un decremento dell'attività di malattia misurata con il DAS28 ($3\pm 1,3$ negli *early* e $3,12\pm 0,5$ nei *long standing*) e l'aggregazione piastrinica era significativamente ridotta da 690 AUC a 521 AUC ($p=0,009$). Analizzando separatamente i gruppi *early* e *long standing*, tale significatività si manteneva solo negli *early* con risposta buona-moderata secondo i criteri EULAR (834 AUC a T0 e 525 AUC a T6, $p=0,05$). Nei pazienti con risposta terapeutica buona-moderata inoltre la percentuale di piastrine CD62 positive risultava aumentata dal 15% al 39% nei pazienti *early* e dal 15% al 22% nei pazienti trattati con inibitori del TNF- α .

La presenza di un elevato numero di aggregati piastrinici nei pazienti con AR, potrebbe contribuire a giustificare la maggior incidenza di incidenti cardiovascolari descritta in letteratura. Le piastrine nei soggetti con malattia attiva presentano minor p-selectina di superficie in quanto viene rilasciata in forma solubile favorendo la formazione di aggregati. Nei soggetti *early* con una buona risposta alla terapia, l'aggregabilità piastrinica si riduce. Tale dato sembrerebbe confermare l'importanza del trattamento precoce nella riduzione del rischio protrombotico nei pazienti con AR.

Keywords: Artrite reumatoide, piastrine, rischio protrombotico.

EFFETTI SULLA PRODUZIONE DI TNF-ALFA IN COLTURE DI CELLULE MACROFAGICHE UMANE DOPO TRATTAMENTO IN VITRO CON CTLA4-IG

P97

R. Brizzolara, P. Montagna, S. Soldano, A.C. Trombetta, S. Paolino, C. Pizzorni, A. Sulli, B. Ruaro, D. Camellino, V. Tomatis, M. Cutolo

Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, DIMI, Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. La molecola tumor necrosis factor alfa (TNF- α) è una citochina infiammatoria caratteristicamente coinvolta nella sinovite che si associa all'Artrite reumatoide (AR). Come precedentemente pubblicato, la molecola CTLA4-Ig (abatacept), interagendo con la molecola costimolatoria CD86 (B7) sulla superficie di macrofagi sinoviali ottenuti da pazienti con AR, innesca un meccanismo di "reverse signalling" con effetti anti-infiammatori, che coinvolgono la via di trasduzione intracellulare di NFKB (1-4). Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'espressione e la produzione di TNF- α in cellule macrofagiche umane in coltura, dopo trattamento in vitro con CTLA4-Ig.

Materiali e Metodi. Cellule di linea monocitaria umana THP-1, differenziate in cellule macrofagiche attivate tramite trattamento con forbole miristato acetato (PMA 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ per 24 h), sono state coltivate in piastre multipozzetto o in vetrini flexiperm per 3, 24 e 48 h, in assenza (CNT: cellule non trattate) e in presenza di CTLA4-Ig (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$). L'espressione di TNF- α a livello genico è stata valutata dopo 3 e 24 h dal trattamento con CTLA4-Ig, tramite analisi quantitativa "real time polymerase chain reaction (qRTPCR)". La produzione di TNF- α a livello proteico è stata valutata sia a livello intracellulare dopo 24 e 48 h dal trattamento con CTLA4-Ig, tramite analisi immunocitochimica (ICC), sia a livello extracellulare dopo 24 dal trattamento con CTLA4-Ig, tramite dosaggio immunoenzimatico (ELISA) del surnatante delle colture. Tutti

gli esperimenti sono stati eseguiti in triplicato.

Risultati. L'analisi in qRTPCR ha dimostrato già dopo 3 h, ma anche dopo 24 h dal trattamento con CTLA4-Ig (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$), una riduzione significativa a livello genico dell'espressione di TNF- α ($p<0,05$ dopo 3 e 24 h), rispetto al CNT. A livello proteico, l'analisi in ICC ha mostrato una diminuita presenza cellulare di TNF- α (non significativa), dopo 24 e 48 h dal trattamento con CTLA4-Ig, rispetto al CNT. Infine, la valutazione extracellulare della produzione di TNF- α , tramite ELISA, dopo 24 h dal trattamento con CTLA4-Ig, è risultata diminuita (non significativamente), rispetto al CNT. **Conclusioni.** La sintesi di TNF- α da parte di macrofagi attivati in coltura è risultata essere significativamente ridotta a livello genico dal trattamento in vitro con CTLA4-Ig (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$), già dopo 3 h e fino a 24 h. A livello proteico, la riduzione della produzione di TNF- α è stata osservata dopo tempi di trattamento più lunghi (24-48 h).

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. Arthritis Res Ther. 2009; 11: 176-85.
2. Brizzolara R, et al. Reumatismo. 2011; 63: 80-5.
3. Brizzolara R, et al. J Rheumatol. 2013; 40: 738-40.
4. Cutolo M, et al. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31: 943-6.

Keywords: CTLA4-Ig, macrofagi, TNF- α .

UN NUOVO APPROCCIO PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DEGLI ATTUALI STUDI CLINICI CON LA IMMUNOCITOCHINA UMANA DEKAVIL (F8-IL10)

P98

M. Galeazzi¹, R. Voll², G.D. Sebastiani³, L. Bazzichi⁴, O. Viapiana⁵, J. Dudler⁶, P. Sarzi-Puttini⁷, E. Selvi¹, A. Luliano³, F. Bootz⁸, L. Giovannoni⁸, I. Bindi⁸, J. Wilton⁸, J. Zufferey⁹, G. Ferraccioli¹⁰, R. Caporali¹¹, C. Specker¹², J. Wollenhaupt¹³, D. Neri¹⁴, C. Baldi¹, M. Bardelli¹

¹Rheumatology Unit, University Hospital, Siena; ²Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center, Freiburg - DE; ³Rheumatology Unit, San Camillo-Forlanini Hospital, Roma; ⁴Rheumatology Unit, University Hospital, Pisa; ⁵Rheumatology Unit, University Hospital, Verona; ⁶Rheumatology Unit, Cantonal Hospital, Fribourg - CH; ⁷Rheumatology Unit, Hospital Luigi Sacco, Milano; ⁸Clinical Research Unit, Philogen S.p.A., Siena; ⁹Rheumatology Unit, University Hospital of Vaud, Lausanne - CH; ¹⁰Rheumatology Unit, University Hospital A. Gemelli, Roma; ¹¹Rheumatology Unit, University of Pavia; ¹²Department for Rheumatology and Clinical Immunology, St. Josef Krankenhaus, University Clinic, Essen - DE; ¹³Schon Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg - DE; ¹⁴Division of Rheumatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa

Introduzione. F8-IL10 (Dekavil) è una immunocitochina umana, che si compone dell'anticorpo F8 specifico per l'extra-dominio A della fibronectina, una struttura presente nella vascolatura neofornata, fuso alla citochina interleuchina-10.

Uno studio di Fase-Ib per la determinazione della dose e della PK e uno studio di Fase-II randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo sono attualmente in corso con F8-IL10, come nuova strategia terapeutica per l'artrite reumatoide.

Obiettivi. L'obiettivo primario della Fase-Ib è la determinazione della sicurezza, tollerabilità e MTD di Dekavil in combinazione con metotressato.

L'obiettivo primario della Fase-II è stabilire la superiorità di Dekavil in combinazione con MTX, rispetto al solo MTX, misurando la variazione media di DAS28-CRP rispetto ai valori basali. L'immunogenicità di F8-IL10 and i suoi profili di PK e PD verranno anche studiati.

Metodi. I pazienti con RA attiva nonostante terapia con MTX e che hanno fallito il trattamento anti-TNF- α costituiscono la popolazione oggetto di entrambi gli studi. Nella Fase-Ib, coorti di 3-6 soggetti vengono trattate con dosi incrementali di Dekavil (6-600 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in combinazione con una dose fissa di MTX. Nella Fase-II, i pazienti vengono randomizzati per ricevere Dekavil a 30 o 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ più MTX o il placebo più MTX. Dekavil viene somministrato s.c. una volta a settimana per un massimo di otto settimane in entrambi gli studi.

Risultati. Le prime nove coorti dello studio di Fase-Ib sono state completate, 32 pazienti sono stati trattati, di cui 31 valutabili per DLT. Una DLT (porpora-G2) è stata osservata in un paziente della nona coorte. Lo stesso paziente ha registrato una trombocitopenia di grado G1 ed un aumento dell'ALT di grado G3. Entrambi gli eventi sono stati considerati correlati al prodotto in studio e si sono risolti entro dieci giorni. Moderate reazioni al sito di iniezione sono state riportate nel 59% dei pazienti e due casi di anemia (G2-G3) sono stati considerati correlati al prodotto in studio. Tutte le reazioni avverse si sono risolte dopo la fine del trattamento. La MTD non è ancora stata raggiunta e la coorte di 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ è in corso. Finora, il 59.3% dei 27 pazienti analizzati per efficacia hanno avuto risposte ACR ed EULAR, il 29.6% ed il 11.1% hanno registrato ACR50 and ACR70, rispettivamente, ai bassi dosaggi di 15-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Nello studio di Fase-II, 13 pazienti sui previsti 87 sono stati sinora arruolati. In entrambi gli studi non si sono registrati SU-SAR o decessi dovuti al trattamento.

Conclusioni. I promettenti risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti nello studio di Fase-Ib hanno condotto all'inizio dello

studio di Fase-II per verificare l'efficacia di Dekavil in combinazione con MTX. I dati disponibili al momento suggeriscono che una distribuzione dell'interleuchina-10 preferenzialmente mirata ai siti di infiammazione rappresenta un approccio terapeutico promettente per la RA.

Keywords: *Prodotti biologici, immunoterapia, citochine.*

INFEZIONE SUBCLINICA DA LEISHMANIA INFANTUM IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE INFIAMMATORIE CRONICHE IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

P99

S. Bonazza¹, M. Maritati², P. Marty³, S. Almagadam⁴, S. Hanau⁴, T. Bellini⁴, N. Reggidori², C. Contini², M. Govoni¹

¹Dipartimento di Scienza Mediche, UOL Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara;

²U.O.C. Malattie Infettive Universitaria, Sezione di Malattie Infettive e Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara;

³Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Faculté de Médecine, Université de Nice-Sophia Antipolis, Hôpital de l'Archet, Nice - FR;

⁴Sezione di Biochimica, Dipartimento di Scienze Biochimiche e Chirurgico Specialistiche, Università degli Studi di Ferrara

Scopo del lavoro. In Italia, casi di Leishmaniosi (L) si registrano più frequentemente al Sud ed in zone rurali. In Emilia-Romagna, tra il 2008 e 2012, sono stati diagnosticati 6 casi/anno di L. viscerale (Lv) e 3 di L. cutanea (Lc). Nel 2013, l'incidenza è aumentata a 39 casi (30Lv, 9 Lc). L'incremento potrebbe essere attribuito anche all'impiego sempre più diffuso di farmaci immunosoppressori e biotecnologici (bDMARDs) per il trattamento di malattie reumatologiche. Valutare la prevalenza (DNA circolante) dell'infezione da L. infantum (Li) in pazienti (pts) affetti da reumatismi infiammatori cronici in trattamento immunosoppressivo con bDMARDs, correlando l'eventuale positività genomica alla zona di residenza.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati PBMC di pts affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante ed artrite psoriasica, in trattamento con bDMARDs da almeno 5 anni (2009-2014) c/o nostra U.O. Tutti i pazienti avevano un rapporto CD4/CD8 ratio >1.5. Ciascun campione è stato sottoposto a PCR qualitativa (q) per Li presso la Sezione Malattie Infettive dell'Università di Ferrara. I campioni positivi sono stati testati con PCR real-time (quantitativa) nel Laboratorio di Parassitologia dell'Università di Nizza. L'analisi statistica è stata condotta mediante Test del Chi Quadro corretto secondo Yates.

Risultati. Dei 50 campioni analizzati, con q-PCR 18 risultavano positivi (36%), 1 dubbio (2%); PCR real-time ha confermato i precedenti risultati ottenuti con q-PCR, rilevando un'elevata carica del parassita (da 1 a 136 parassiti/ml in 4 pts,

1.000-40.000 in 11 pts e oltre 1.000.000 in 3 pts); il campione dubbio è risultato negativo. 14/18 pts (77.7%) risiedevano in zone rurali, 4 (22.3%) in aree urbane, contro i 32 pts risultati negativi per Li DNA; di questi solo 8 risiedevano in aree rurali (25%), 24 in aree urbane (75%) (p<0.0003). Le province con più elevata incidenza sono risultate: Ravenna (7 casi), Imola (6) e Rovigo (3), mentre solo 2 pts erano residenti a Ferrara in zone rurali.

Conclusioni. Riattivazioni di infezioni da L sono state sporadicamente descritte in pts con malattie reumatiche sottoposti a trattamento con bDMARDs, dati definitivi sulla loro incidenza non sono disponibili. Lo screening di routine non contempla attualmente, la ricerca di infezioni subcliniche da patogeni opportunisti e da L.

In assenza di dati epidemiologici omogenei, in pts trattati con bDMARDs ed esenti da deficit immunitari, potrebbe rivelarsi opportuna una sorveglianza più capillare ed un accurato screening, soprattutto in aree rurali ad elevata prevalenza di DNA. La PCR real-time eseguita su PBMC ha mostrato tassi di DNA più elevati di quelli ottenuti su sangue intero in pts asintomatici. Questo può essere attribuito al fatto che i PBMC sono cellule bersaglio per Li o il meccanismo di azione dei bDMARDs può rendere il controllo di infezione parassitaria meno efficiente.

Keywords: Infezione, farmaci biotecnologici, leishmaniosi.

IMPIEGO DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE (IFX-B) IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI CRONICHE E IN BUON CONTROLLO CLINICO IN CORSO DI TERAPIA CON INFLIXIMAB ORIGINATORE (IFX-O): ANALISI RETROSPETTIVA MONOCENTRICA

P100

C. Bazzani¹, E. Zanetti¹, E. Festa¹, G.N. Manfouo Lontsi², D. Bettoni¹, A. Tincani^{1,2}, R. Gorla¹

¹A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia; ²Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Da maggio 2015 nel nostro Ospedale è stato avviato un progetto aziendale per la promozione dell'impiego dei farmaci biosimilari, concernente l'utilizzo incrementale di IFX-B in pazienti già in trattamento con IFX-O per spondilite anchilosante (SA), artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APS). Il progetto è basato sulla presupposta sovrapponibilità del trattamento con biologici "originator" e biosimilari. Scopo del lavoro è valutare retrospettivamente sicurezza ed efficacia del trattamento con IFX-O/IFX-B in pazienti adulti già in trattamento con IFX-O. L'outcome di sicurezza è dato dal numero di eventi avversi occorsi nel periodo successivo alla prima infusione di IFX-B, l'outcome di efficacia dal numero di cicli infusionali caratterizzati da perdita di efficacia.

Materiali e Metodi. nell'analisi sono stati inclusi i pazienti trattati nel 2015-2016 con almeno un'infusione di IFX-B e che nei 6 mesi precedenti l'avvio di IFX-B avessero ricevuto IFX-O e fossero in stato di remissione o low-disease-activi-

ty (LDA:ASDAS≤2,1 in SA, DAS28≤3,2 in AR, DAPSA≤14 in APS). I pazienti sono stati trattati secondo normale pratica clinica e hanno ricevuto da maggio 2015 IFX-O o IFX-B in modo intercambiabile secondo disponibilità di farmacia. Per ogni visita/infusione sono stati registrati tipo/dose/lotto di IFX, terapia concomitante, attività di malattia (DAS28, SDAI, ASDAS, DAPSA), indici di funzionalità (HAQ, BASDAI), eventi avversi. Per ogni visita è stata valutata la perdita di efficacia clinica rispetto alla visita precedente, intesa come perdita dello stato di LDA.

Risultati. Le caratteristiche basali (prima del primo switch IFX-O/IFX-B) dei 49 pazienti analizzati sono riportate in tabella. Il periodo medio di osservazione dopo il primo trattamento con IFX-B è di 8,44±2,07 mesi. Il numero totale dei periodi infusionali valutati per definire la perdita di efficacia è pari a 248 (105 esposizioni a IFX-O e 143 a IFX-B). Una transitoria perdita della LDA è stata riscontrata in 7/49 pa-

zienti (14%) per un totale di 11/248 (4,4%) cicli infusionali: 6 esposizioni a IFX-O e 5 a IFX-B. Aggiustamenti terapeutici minori (in prevalenza accorciamento della frequenza infusione secondo scheda tecnica) hanno consentito la prosecuzione di IFX con recupero del controllo di malattia. Un paziente (2%) affetto da SA, trattato con IFX da 10 anni, ha interrotto il trattamento dopo 14 settimane dal primo switch per fascite plantare resistente agli aggiustamenti terapeutici. Non si segnalano eventi avversi seri nel periodo post-switch, in particolare non si segnalano reazioni infusionali. Il tasso di incidenza

degli eventi infettivi occorsi dopo l'avvio di IFX-B è risultato sovrapponibile a quello registrato nei 6 mesi precedenti in corso di esposizione unica a IFX-O (53 vs 55 eventi/100pz/anno). **Conclusioni.** L'introduzione di IFX-B non sembra alterare significativamente la risposta clinica di pazienti già in terapia con originatore e con malattia in buon controllo. Anche il profilo di sicurezza non pare modificato da tale atteggiamento terapeutico.

Keywords: *Terapie biologiche, biosimilari, artriti croniche.*

Tabella - Caratteristiche della popolazione prima del primo switch IFX-O/IFX-B.

PZ TOT: 49	SA (N): 26	AR (N): 15	APs (N): 8
ETÀ, anni - MEDIA ± DEV.ST	50 ±13	62 ±13	53 ±29
HLAB27 positività	22/26	-	1/8
ANTI-CCP positività	-	9/15	-
ATTIVITÀ DI MALATTIA - MEDIA ± DEV.ST	ASDAS: 1.1 ± 0.6	DAS28: 2.1 ± 0.5	DAPSA: 4.1 ± 2.5
PCR mg/L - MEDIA ± DEV.ST	2.7 ± 1.9	4.3 ± 3.8	6.0 ± 6.3
HAQ - MEDIA ± DEV.ST	0.259 ± 0.383	0.625 ± 0.559	0.109 ± 0.123
POSOLOGIA IFX-O, mg - MEDIA ± DEV.ST	4.4 ± 0.9	3.3 ± 0.65	4.0 ± 0.9
INTERVALLO INFUSIVO, settimane - MEDIA ± DEV.ST	9.0 ± 1.9	8.6 ± 1.6	8.9 ± 1.1
LINEE DI TRATTAMENTO	PRIMA	24/26	9/15
	SECONDA	1/26	4/15
	TERZA	1/26	2/15
DURATA IFX-O, mesi - MEDIA ± DEV.ST	91 ± 38	74 ± 56	56 ± 28

ANALISI DI INTERAZIONE GENICA TRA VARIANTI HLA DQA2/DQB2 NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P101

R. Bassi Andreasi¹, M.F.J. Khan¹, E. Galuppi², M. Govoni², M. Rubini¹

¹Dip. di Scienze Biomediche e Chirurgico-Specialistiche, Sez. di Biochimica, Biologia Molecolare e Genetica, Mediche, Ferrara;

²Dip. di Scienze Mediche, Sez. di Ematologia e Reumatologia, Ferrara

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una patologia complessa a eziologia multifattoriale, causata dall'interazione multipla tra fattori di predisposizione genetica e fattori di rischio ambientale. Nel contesto della componente genetica della AR il sistema di maggiore istocompatibilità (MHC) costituisce la componente primaria. Oltre il 90% dei pazienti AR risulta portatore di alleli HLA-DRB1 che codificano per un motivo di 5 AA noto come "shared epitope" (SE), ma si ritiene che anche altri geni HLA contribuiscano a determinare la predisposizione a sviluppare AR. È generalmente accettato che, più che dall'azione di singole varianti geniche, la predisposizione a sviluppare AR sia determinata da specifiche interazioni gene-gene, e recentemente in uno studio condotto in USA in pazienti RA (NARAC) è stata identificata una peculiare interazione tra varianti mononucleotidiche (SNPs) di geni HLA di seconda classe DQA2 (rs9275595) e DQB2 (rs10807113) in base alla quale soggetti portatori di ambedue le varianti risultavano esposti a rischio di sviluppare AR aumentato di 11 volte (Liu et al., 2011). Singolarmente le due varianti non conferivano alcun significativo rischio di AR (Odds ratio, OR, rispettivamente di 1.6 e di 1.0).

Questa interazione genetica tra SNPs di HLA-DQA2 e HLA-DQB2 è particolarmente rilevante, dal momento che le glicoproteine codificate dai due geni si combinano formando una struttura quaternaria. Al fine di replicare tale evidenza, abbia-

mo genotipizzato queste varianti in una coorte di casi Italiani ed in un gruppo di controllo.

Materiali e Metodi. Lo studio includeva 316 pazienti italiani con diagnosi di AR e un corrispondente gruppo di individui di controllo, sovrapponibile per provenienza geografica, etnia, genere ed età anagrafica. Da ogni soggetto inserito nel lavoro è stato prelevato un campione ematico ed ottenuto un campione di DNA genomico. Mediante Real Time-PCR e l'uso di sonde Taqman[®], sono stati analizzati i polimorfismi rs9275595 e rs10807113 in ciascun soggetto inserito nello studio.

Risultati. Il test di replicazione applicato alla nostra casistica italiana non ha evidenziato significativa interazione fra le due varianti geniche. Tuttavia la variante rs9275595 è risultata da sola significativamente associata a rischio aumentato di sviluppare AR secondo un modello additivo. Il rischio di AR è infatti risultato aumentato di 2 volte negli eterozigoti e di 3.5 volte negli omozigoti.

Conclusioni. I risultati di questo studio non confermano l'interazione genetica tra HLA-DQA2 e HLA-DQB2 nella popolazione Italiana, ma indicano che nella variante rs9275595 da sola agisce da importante fattore di rischio genetico per l'AR, suggerendo un ruolo rilevante del gene HLA-DQA2 nell'eziologia della patologia.

Keywords: *HLA, Interazione genica, replication test.*

IL BLOCCO DELLA CO-STIMOLAZIONE LINFOCITARIA INDOTTO DA ABATACEPT P102 POTREBBE AVERE EFFETTO A LIVELLO DEGLI ORGANI LINFODI SECONDARI

S. Piantoni^{1,2}, M. Scarsi³, E. Colombo⁴, A. Tincani¹, P. Airò¹

¹U.O. Reumatologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; ²Università degli Studi di Pavia; ³U.O. Medicina Interna, Ospedale di Esine-Vallecarnonica, ASL Vallecarnonica-Sebino, Esine (BS); ⁴U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Sassari

Scopo del lavoro. Il blocco della co-stimolazione linfocitaria indotto da abatacept induce variazioni fenotipiche a carico di specifiche sottopopolazioni T cellulari. In seguito all'azione del farmaco si osserva una riduzione del numero delle cellule T CD28-, una sottopopolazione in grado di produrre granzima B e interferon-gamma, correlata a prognosi negativa nei pazienti con artrite reumatoide. Inoltre, abatacept è in grado di prevenire la down-modulation di CCR7, una molecola chiave nell'homing linfocitario a livello dei tessuti linfoidi secondari, con conseguente riduzione delle cellule a fenotipo effettore (CCR7-) in periferia. In modelli animali abatacept è in grado di ridurre la produzione di cellule T helper follicular che hanno un ruolo cruciale negli eventi di attivazione B-linfocitaria a livello del centro germinativo del linfonodo, ma poco studiata è invece questa potenziale azione nell'uomo.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare le cellule T circolanti con fenotipo T helper follicular-like (CD4+CXCR5+ICOS+) in una coorte di pazienti con artrite reumatoide in terapia con abatacept.

Materiali e Metodi. 18 pazienti con artrite reumatoide attiva sono stati valutati prima e dopo 6 mesi dall'inizio della tera-

pia con abatacept. L'analisi fenotipica dei linfociti su sangue periferico è stata eseguita in citometria a flusso. I dati sono espressi come mediana [10°-90° percentile].

Risultati. Dopo 6 mesi di terapia con abatacept, l'analisi delle variazioni delle cellule T CD4+ mostrò un aumento delle cellule CCR7+ (41 [21-70] vs 64 [40-70] % delle CD4+; p=0.02) e una tendenza alla riduzione delle cellule T helper follicular-like, sia in percentuale (2.3 [0.5-4.7] vs 1.5 [0.1-3.0] % delle CD4+; p=0.39), sia in numero assoluto (18 [3.2-52] vs 15 [1-47.5] cell/mcl; p=0.28).

Conclusioni. Abatacept esplica il suo effetto modulando la risposta immune adattativa. La sua azione sembrerebbe avere luogo a livello degli organi linfoidi secondari (azione centrale), inducendo una riduzione della down-modulation di CCR7 e prevenendo lo sviluppo di cellule T a fenotipo effettore. Inoltre, si osserva una tendenza alla riduzione il numero delle cellule T helper follicular-like.

Keywords: Artrite reumatoide, abatacept, linfociti T helper follicolari.

FATTORI ASSOCIATI ALL'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA E ALL'ISPESSIMENTO P103 MEDIO-INTIMALE DEI TRONCHI SOVRAAORTICI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR)

G. Pistone, S. Liuzza, N. Catalano, R. Daita, C. Rinollo, V. Chiovaro, R. Mallaci Bocchio, G. Natoli, S. Corrao

U.O.C. Medicina Interna 2, U.O.S. Reumatologia, ARNAS Civico-Benfratelli-Di Cristina, Palermo

Scopo del lavoro. Valutare l'associazione tra le variabili cliniche-laboratoristiche nei pazienti (pz) con Artrite Reumatoide (AR) e la loro relazione con i classici fattori di rischio aterosclerotico, attraverso lo studio dell'ispessimento medio intimale carotideo (IMT) valutato con ecocolorDoppler.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati consecutivamente 132 pazienti (pz) affetti da AR che vedevano soddisfatti i criteri diagnostici ACR, afferenti all'UOS di Reumatologia della UOC Medicina Interna II dell'Ospedale Civico di Palermo. I pazienti sono stati suddivisi per la presenza di aterosclerosi carotidea (IMT>0,9 o presenza di placca). Sono stati raccolti tutti i dati anamnestici, la terapia in corso, le variabili cliniche, clinimetriche reumatologiche e antropometriche. Tutti i pazienti hanno eseguito esame Color Doppler dei Tronchi Sovraortici (CDTS) con valutazione dello spessore medio-intimale (IMT). Un IMT >0,9 fino a 1,4 è stato utilizzato per individuare l'ispessimento intimale. È stata valutata la frequenza relativa per le variabili categoriche e la media±1DS per le variabili continue. Per valutare la significatività statistica sono stati utilizzati lo z-test per il confronto delle proporzioni e il test U di Mann-Whitney per il confronto delle variabili continue. Per lo studio delle relazioni tra variabili è stata utilizzata la

regressione logistica multivariata in accordo alla metodologia di Hosmer-Lemeshow.

Risultati. L'età è risultata compresa tra 19 e 86 anni (età media 56.1: 53.7-58.5), 19 pazienti erano uomini e 113 donne; durata di malattia 11,2 (9.7-12.6). Il 61.6% presentava aterosclerosi carotidea, questi pazienti erano più anziani, non c'era differenza di genere, avevano una durata media di malattia più lunga, una obesità addominale maggiore, una PCR maggiore. Alla regressione logistica multivariata le variabili associate in modo indipendente con l'aterosclerosi carotidea sono risultate l'età, la durata di malattia e il Patient Global Health score.

Conclusioni. I pazienti affetti da AR presentano una elevata prevalenza di aterosclerosi carotidea e i nostri dati indicano una associazione con l'età, la durata di malattia e il Global Health score. In conclusione riteniamo coerentemente con alcuni dati della letteratura che l'AR influisca negativamente sul processo aterosclerotico soprattutto in termini di durata della malattia e che la stessa aterosclerosi carotidea sia in grado di incidere sulla qualità della vita del paziente con AR

Keywords: Artrite reumatoide, aterosclerosi, ispessimento medio-intimale.

ANALISI IN ETÀ ADULTA DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: CORRELAZIONE TRA INDAGINE CLINICA ED ECOGRAFICA P104

M. Priora, S. Parisi, M. Scarati, A. Laganà, C.L. Peroni, E. Fusaro
A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

Scopo del lavoro. L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) in età adulta si manifesta con caratteristiche cliniche ben distinte dagli altri reumatismi infiammatori cronici. Le riacutizzazioni possono avvenire senza rialzo degli indici di flogosi, il 58% dei pz non raggiunge la remissione clinica e necessita di terapie immunosoppressive prolungate, il 32% va incontro a manifestazioni extrarticolari (uveite ad es.) nonostante bassa/assente attività di malattia documentata clinicamente. Lo scopo del presente studio è di analizzare l'attività di malattia comparando la valutazione clinica con quella ecografica articolare in questa particolare popolazione.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 52 pazienti con diagnosi di AIG: età media 32 anni (± 13), durata di malattia media 21 anni (± 12) seguiti presso la nostra Struttura Reumatologica. Si sono analizzate associazioni statistiche tra parametri clinici (VES, PCR), clinimetrici (DAS28) e dati ecografici (grado di captazione PowerDoppler, iperplasia sinoviale e versamento articolare) sia nelle sedi articolari coinvolte all'esordio della malattia in età giovanile, sia nelle articolazioni più recentemente interessate da sintomatologia infiammatoria. L'analisi statistica è stata condotta con Test di Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

Risultati. Dei 52 pz totali, 38 (73%) documentano remissione o bassa attività di malattia (DAS28 \leq 3,2) e 14 (27%) riportano indici di media-elevata attività (DAS28 $>$ 3,2). Il 69% dei pazienti è in terapia con farmaci biologici e il 94% in terapia con DMARDs convenzionali.

Valori di DAS28 $>$ 3,2 correlano con più elevati valori di PCR

($p<0,05$) ma non con elevati valori di VES ($p=0,09$); il DAS28 correla con il dato ecografico relativo al PowerDoppler evidenziando come una maggior captazione sia associata a media/alta attività di malattia. Tale correlazione si è rivelata sia per quanto riguarda la valutazione ecografica della più recente articolazione dolente ($p<0,05$), sia per quanto riguarda la prima articolazione interessata all'esordio ($p<0,05$). L'iperplasia sinoviale è presente in 41 pz (79%) di cui 19 sottoposti a sinoviolectomia. Tuttavia il grado di iperplasia non correla né con il DAS28 né con indici di infiammazione (VES, PCR): numerosi pazienti infatti dimostrano un elevato grado di iperplasia sinoviale, in assenza di captazione al PowerDoppler e con indici clinimetrici di bassa/assente attività di malattia.

Conclusioni. Nel monitoraggio dei pazienti con AIG in età adulta l'esame ecografico con metodica PowerDoppler correla significativamente con altri indicatori clinici di patologia (DAS28, PCR) e dimostra come nei pz con media/alta attività di malattia (DAS28 $>$ 3,2) anche le articolazioni coinvolte per prime alla diagnosi, oltre che alle ultime ad essere interessate da sintomatologia infiammatoria, risultano ecograficamente attive. In questi pazienti, con lunga durata di malattia infiammatoria e in terapia immunosoppressiva sin da giovane età, raggiungere la remissione o la low disease activity è indispensabile, a costo di un più approfondito e rigoroso tight control.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, ecografia articolare, attività di malattia.

COSTITUZIONE DI UNA RETE REUMATOLOGICA NELLA REGIONE MOLISE: DALL'APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA ALL'INVERSIONE DELLA MOBILITÀ PASSIVA DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI INFIAMMATORIE TRATTATI CON FARMACI BIOTECNOLOGICI P105

F. Perrotta¹, S. Falciglia², F. Paoletti³, E. Cordisco⁴, V. Iannaccone⁴, M.T. Sisto², E. Lubrano di Scorpaniello¹

¹Dipartimento di Medicina e Scienze della salute - Vincenzo Tiberio, Università degli studi del Molise, Campobasso;

²U.O.C. Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Regionale del Molise (ASREM), Campobasso; ³Servizio di Reumatologia, Ospedale - San Francesco Caracciolo, Agnone (IS); ⁴U.O.C. di Medicina, Ospedale - San Timoteo, Termoli (CB)

Scopo del lavoro. La costituzione di una rete reumatologica regionale nasce dalla esigenza sia di identificare percorsi diagnostico-terapeutici adeguati per i pazienti affetti da patologie reumatiche, che di razionalizzare la spesa sanitaria e ridurre la mobilità passiva dei pazienti. Lo scopo del presente lavoro è quello di fornire i dati preliminari sul rientro, nell'ambito della sanità della regione Molise, dei pazienti affetti da patologie reumatiche trattate con farmaci biotecnologici.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati i pazienti residenti nella regione Molise, in trattamento con farmaci biotecnologici (etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab, anakinra) prescritti presso strutture sanitarie extra-regionali. Il flusso dei pazienti prevedeva il loro invio dalla UOC Farmaceutica territoriale ai centri prescrittori identificati dalla regione. Sono stati inoltre raccolti i principali dati demografici, clinici ed il trattamento in ogni paziente.

Risultati. Da ottobre 2015 a maggio 2016, sono stati individuati 54 pazienti (M/F: 20/34, età media 56.9 anni) residenti in 19 comuni del Molise ed affetti da artrite reumatoide (68.5%), artrite psoriasica (17.1%), spondiloartrite assiale (8.5%) artrite associata a colite ulcerosa (2.8%) ed artrite idiopatica giovanile (2.8%). I pazienti provenivano in maggioranza dalle regioni limitrofe (Puglia, Lazio e Abruzzo), anche se il 3% dei pazienti si rivolgeva a regioni distanti quali la Lombardia e l'Emilia.

Conclusioni. La costituzione di una rete reumatologica regionale può permettere il recupero della mobilità passiva dei pazienti verso altre regioni, nell'ottica di un miglioramento dell'offerta sanitaria ai residenti.

Keywords: Artriti infiammatorie, epidemiologia, farmaci biologici.

IMPATTO DELL'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA E DELL'ISPESSIMENTO MEDIO-INTIMALE DEI TRONCHI SOVRAAORTICI IN UNA POPOLAZIONE AMBULATORIALE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE (AR) ED IPERTENSIONE ARTERIOSA P106

G. Pistone, R. Daita, S. Liuzza, N. Catalano, C. Rinollo, V. Chiovaro, R. Mallaci Bocchio, G. Natoli, S. Corrao
U.O.C. Medicina Interna 2, U.O.S. Reumatologia, ARNAS Civico-Benfratelli-Di Cristina, Palermo

Scopo del lavoro. L'obiettivo dello studio è stato valutare la frequenza ed il grado di compromissione delle carotidi in una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da AR, ipertesi versus non ipertesi.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati consecutivamente 132 pazienti (pz) affetti da AR che vedevano soddisfatti i criteri diagnostici ACR, afferenti all'UOS di Reumatologia della UOC Medicina Interna II dell'Ospedale Civico di Palermo. I pazienti sono stati suddivisi secondo la presenza o meno di ipertensione arteriosa. Sono stati raccolti tutti i dati anamnestici, la terapia in corso, le variabili cliniche, clinimetriche reumatologiche e antropometriche. Tutti i pazienti hanno eseguito esame Color Doppler dei Tronchi Sovraortici (CDTS) con valutazione dello spessore medio-intimale (IMT). Un IMT >0,9 fino a 1,4 è stato utilizzato per individuare l'ispessimento intimale. È stata valutata la frequenza relativa per le variabili categoriche e la media \pm IDS per le variabili continue. Per valutare la significatività statistica sono stati utilizzati lo z-test per il confronto delle proporzioni e il test U di Mann-Whitney per il confronto delle variabili continue.

Risultati. L'età è risultata compresa tra 19 e 86 anni (età media 56.1: 53.7-58.5), 19 pazienti erano uomini e 113 donne; durata di malattia 11.2 (9.7-12.6). Comorbidità: ipertensione (32.8%), Diabete Mellito (15.3%), obesità I stadio (9.2%),

obesità II stadio (5.3%), obesità III stadio (2.3%), obesità centrale 71% (68.7% donne, 84.2% uomini), dislipidemia (50%). Fumo: fumatori (23.7%) ex-fumatori (24.4%). L'IMT carotideo è risultato >0,9 mm nel 61,6%, almeno una placca è presente nel 31,2%. I pazienti non ipertesi con AR (67.2% del totale) presentavano l'ispessimento carotideo nel 48.6%, mentre il 14.9% presentava la placca. I pazienti ipertesi (32.8% del totale) presentavano nell'86.5% ispessimento intimale, tra questi il 62.2% presentava una placca aterosclerotica franca. Sono stati eseguiti i confronti di tutte le variabili considerate.

Conclusioni. I pazienti con AR presentano una elevata comorbidità con presenza di condizioni ad elevato rischio cardiovascolare. L'ipertensione arteriosa rappresenta la condizione più frequente ed in grado di influenzare lo spessore intimale e la presenza di placca aterosclerotica carotidea. Per tutti questi motivi i pazienti con AR necessitano di un corretto inquadramento clinico che preveda oltre ad una visione reumatologica classica anche uno studio completo dal punto di vista cardiovascolare per l'ottimizzazione della terapia e per un adeguato follow-up che tenga conto della complessità clinica.

Keywords: Artrite reumatoide, aterosclerosi carotidea, ipertensione arteriosa.

CORRELAZIONE TRA I LIVELLI SIERICI DI VITAMINA D, L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E LA QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI CON ARTROPATIE INFIAMMATORIE P107

E. Celletti¹, M.E. D'Amico², E. Sabatini¹, M. Toscano¹, R. Paganelli², F. Cipollone¹

¹Istituto di Clinica Geriatrica - Università G. D'Annunzio, Chieti; ²Università G. D'Annunzio, Chieti

Scopo del lavoro. Un argomento di grande attualità è l'individuazione di un possibile legame tra insorgenza e progressione delle artropatie infiammatorie e livelli di vitamina D. In particolare si è cercato di comprendere se il ruolo immunomodulante della VIT D potesse avere effetto sulla disregolazione del sistema immunitario alla base della patogenesi delle artriti. Lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare il potenziale ruolo della vitamina D nella patogenesi e nella progressione delle artriti confrontandolo anche con una patologia di comune riscontro ma su base degenerativa come l'osteoartrite.

Materiali e Metodi. Lo studio ha coinvolto 170 pazienti, 85 con diagnosi di artropatia infiammatoria [artrite reumatoide (AR), spondilite anchilosante (SA), artropatia psoriasica (APs)] e 85 con diagnosi di osteoartrite. Di tutti i pazienti sono stati valutati i livelli di vitamina D alla prima osservazione e la loro variazione nel tempo ed è stata studiata la possibile correlazione tra le concentrazioni sieriche di VIT D l'attività di malattia (indagata tramite indici clinimetrici). Nella seconda parte dello studio, al fine di distinguere il ruolo della vitamina D nelle malattie infiammatorie e non infiammatorie, il gruppo di studio è stato comparato ad un gruppo di pazienti affetti da osteoartrite polidistrettuale.

Risultati. Nel 92% di tutti i pazienti esaminati sono stati rilevati alla prima osservazione livelli sierici di vitamina D inferiori al cut-off di normalità (25(OH)D3 <30 ng/ml). Inoltre,

ben il 39% di essi si trovava nello status di deficienza (25(OH)D3 <20 ng/ml). I pazienti con AR hanno presentato concentrazioni maggiori di VIT D rispetto ai pazienti con SA o APs. Il ripristino dei valori normali di vitamina D si è ottenuto nell'82% dei pazienti con artropatie infiammatorie e nel 63% dei pazienti con osteoartrite mediante un'integrazione vitaminica giornaliera superiore a 800 UI. Analizzando statisticamente l'andamento della vitamina D e la sua possibile influenza sugli indici di malattia, una debole correlazione inversa si è ottenuta con il DAS-28 ed una più moderata si è riscontrata con il BASFI (coefficienti di Pearson sono stati rispettivamente di -0.18 e -0.43). Al contrario, per gli altri indici esaminati (VAS, HAQ e BASDAI) non si è evidenziato alcun legame significativo. Mentre nel gruppo di pazienti con osteoartrite, il raggiungimento di valori sierici di 25(OH)D3 >30 ng/ml ha inciso favorevolmente sulla clinica nel 42% del campione.

Conclusioni. I livelli sierici di vitamina D potrebbero avere effettivamente un ruolo nel controllo della progressione e della qualità di vita dei pazienti con AR e spondiloartriti come indicato dal miglioramento degli score clinimetrici all'aumentare del valore sierico di calcidiolo. Per quanto riguarda l'osteoartrite in più della metà dei soggetti la vitamina D ha mostrato una correlazione diretta significativa con la sintomatologia dolorosa.

Keywords: Vitamina D, artriti, attività di malattia.

VALUTAZIONE DEL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATICHE E SOTTOPOSTI AD UN REGIME DIETETICO CONTROLLATO P108

E. Celletti¹, M. Romanelli², E. Sabatini¹, M. Toscano¹, R. Paganelli², F. Cipollone¹

¹Istituto di Clinica Geriatrica - Università G. D'Annunzio, Chieti; ²Università G. D'Annunzio, Chieti

Scopo del lavoro. Il ruolo dell'alimentazione sull'insorgenza ed il mantenimento di patologie infiammatorie croniche, come le artriti, rappresenta un argomento di crescente interesse soprattutto alla luce delle ripercussioni che esercita sulla flora batterica intestinale. Questo studio si propone di valutare le modificazioni di alcune variabili importanti nelle artriti come il dolore e la qualità di vita di un gruppo di pazienti sottoposti ad un regime dietetico controllato, ovvero alternativamente ad una dieta bilanciata e ad una privativa (senza glutine, latticini e carne).

Materiali e Metodi. I pazienti arruolati nello studio sono stati 50, di cui 37 donne e 13 uomini, di età media 48,5 anni. I pazienti sono stati suddivisi al T0 in maniera randomizzata in due gruppi, gruppo A e gruppo B, a cui sono state assegnate rispettivamente una dieta privativa ed una bilanciata da seguire per 3 mesi (T1) al termine dei quali veniva effettuato uno switch con l'altra dieta per altri 3 mesi (T2). Sono state considerate le variazioni della VAS e dei Tender Points, per la valutazione della percezione dolorosa da parte del paziente, e questionari specifici (HAQ e SF-36), per indagare sulla qualità di vita degli stessi pazienti, confrontando i due gruppi.

Risultati. Per quanto riguarda la VAS si osserva una diminuzione significativa ($p < 0,008$) in concomitanza del periodo di dieta privativa, ed un suo aumento con lo switch dal regime privativo a quello bilanciato la VAS come se la reintroduzione degli alimenti avesse procurato un peggioramento clinico. Un comportamento

analogo si evidenzia nella conta dei Tender Points che si riducono notevolmente fino a dimezzarsi in molti casi durante il periodo di dieta. Per quanto riguarda la qualità della vita dal confronto delle medie del questionario HAQ fra i due gruppi si ha una diminuzione dei suoi valori medi dopo la dieta privativa seppure tale differenza non è statisticamente significativa. La dieta privativa, ha portato un miglioramento significativo rispetto al T0 nei parametri "DF- dolore fisico, SG - salute generale, AS - attività sociali, LRE - limitazioni ruolo emotivo", del questionario SF-36 mentre la dieta bilanciata ha determinato un incremento significativo soltanto dei parametri "LRE - limitazioni ruolo emotivo e LRF - limitazioni ruolo fisico". Sebbene 12 pazienti abbiano abbandonato lo studio per scarsa aderenza è altrettanto vero che diversi pazienti al termine dello studio hanno deciso di proseguire autonomamente il regime dietetico privativo perché avevano riscontrato un beneficio clinico con concomitante riduzione della necessità di assunzione di FANS ed analgesici.

Conclusioni. Un regime alimentare privativo, potrebbe quindi essere valutato come un'opzione di supporto al trattamento farmacologico delle patologie infiammatorie reumatiche per cui sarebbe opportuno ed interessante proseguire ulteriori studi, arruolando un campione più numeroso e più omogeneo, così da ottenere dati più consistenti.

Keywords: Dieta, dolore, artriti.

TELEMONITORAGGIO IN PAZIENTI CON ARTRITE IN TRATTAMENTO CON FARMACO BIOLOGICO: LA NUOVA FRONTIERA DEL TIGHT CONTROL? P109

C. Casu, E. Bruschi, V. Campanella, L. Belloli, E. Schito, D. Filippini, M. Muscarà, L. Pisoni, M.G. Gentile, C. Carli, C. Contemi, A. Tomei, A.R. Sini, O.M. Epis

S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Valutazione del grado di percezione di soddisfazione, facilità d'uso e utilità della raccolta dei Patient Report Outcomes (PROs) mediante un sistema di sorveglianza domiciliare di telemonitoraggio (TM) in pazienti (pz) affetti da artrite.

Materiali e Metodi. Lo studio include 84 pz affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante in trattamento con farmaco biologico ai quali è stato chiesto di compilare i PROs a domicilio in remoto mediante il proprio dispositivo elettronico (tablets, Ipad, smartphone, computer). Ogni pz veniva poi valutato ogni 8 settimane con visita medica frontale. A distanza di 6 mesi abbiamo sottoposto ai pz un questionario per la valutazione della percezione di soddisfazione, utilità e facilità d'uso.

Risultati. 61 pz hanno dichiarato di compilare regolarmente i PROs a domicilio, 8 hanno smesso dopo alcuni mesi e 15 non hanno mai iniziato. Le motivazioni della mancata adesione sono state nel 69,5% dei casi difficoltà informatiche e nel 30,5% mancanza di tempo. Abbiamo verificato l'effettivo utilizzo e la frequenza di compilazione dei PROs e abbiamo osservato che il 27,9% dei pz compilava i Pros ogni 15 giorni, il 60,6% ogni 30 mentre 11,5% non effettuava la compilazione pur dichiarando il contrario. Complessivamente il 90% dei pz hanno dichiarato di essere soddisfatti del TM, il 7% annoiato e il 3% confuso. La maggior parte dei pazienti ritiene che

la compilazione dei Pro su dispositivo elettronico sia facile (91%), il 3,8% media difficoltà e il 5,8% lo ritiene difficile. Tuttavia nessun pz ritornerebbe alla compilazione dei PROs in formato cartaceo. I pz considerano i PROs uno strumento utile nella valutazione dello stato di malattia per il medico e per il pz stesso rispettivamente nel 70 e 57% dei casi.

Conclusioni. Il TM è un approccio sempre più utilizzato nella gestione del pz in diversi ambiti della medicina e in particolare in quelli affetti da patologie croniche. Anche nella gestione del pz con artrite, dove si ritiene che il paziente debba essere valutato costantemente e con intervalli sempre più ravvicinati, il TM potrebbe rappresentare un valido strumento per il tight control consentendo un'ottimizzazione e un uso più razionale delle risorse. Dal nostro studio emerge che l'88,5% dei pazienti ha dimostrato una buona compliance al TM e la quasi totalità (90%) si reputa soddisfatto dell'iniziativa. Lo step successivo consisterà nel valutare se il grande potenziale del TM di migliorare gli outcomes di salute, permettere un migliore accesso alle cure, ottimizzare il lavoro del medico e ridurre i costi sarà soddisfatto anche nei pz con artrite.

Keywords: Telemonitoraggio, tight control, patient reported outcome.

INEFFICACIA SECONDARIA AGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-TNF ALPHA: P110 ETANERCEPT COME RESCUE THERAPY

M. Fabbro¹, C. Giannitti¹, A. Vitale¹, E. Leggieri², S. Naty³, L. Sabadini⁴, R. Perricone⁵, G. Morozzi¹, M. Galeazzi¹, L. Cantarini¹

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; ²Istituto di Clinica Medica II, Policlinico San Donato, Università degli Studi di Milano; ³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro; ⁴Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Donato di Arezzo; ⁵Reumatologia, Allergologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata di Roma

Introduzione. È noto che il 20-30% di pazienti con artrite reumatoide (AR) risulta non-responder alla terapia con anti-TNF α e che un ulteriore 10-20% abbandona il trattamento per perdita di efficacia o effetti collaterali nel corso del follow-up. In caso di fallimento del trattamento con un primo farmaco biologico, il passaggio ad un altro agente può essere utile, soprattutto quando vengono usati farmaci con diversi meccanismi d'azione.

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia del trattamento con etanercept (ETA) come rescue therapy, in pazienti con AR in caso di inefficacia secondaria ad un primo anticorpo monoclonale anti-TNF- α (infliximab o adalimumab). L'obiettivo primario è stato quello di stimare la percentuale di pazienti che ottenevano un miglioramento del DAS28 > 1.2 a 24 settimane. Obiettivi secondari considerati: modificazioni nei vari tempi del DAS28 (raggiungimento della remissione o bassa attività di malattia), CDAI, SDAI, HAQ, VES e PCR, degli anticorpi anti-adalimumab (HAHA) e anticorpi anti-infliximab (HACA) e le loro correlazioni con il punteggio DAS28.

Pazienti e Metodi. Sono stati osservati in uno studio in aperto prospettico multicentrico 35 pazienti affetti da AR. I pazienti arruolati hanno ricevuto ETA 50 mg/settimana e sono stati valutati al basale, dopo 12, 24 e 52 settimane dall'inizio di ETA per la conta delle articolazioni dolenti (TJ) e tumefatte (SJ), la valutazione dello stato globale di salute (GH) e di malattia da parte del paziente (PGA) e del medico (EGA), le variazioni

della VES, PCR e dell'HAQ. I campioni di sangue per la rilevazione di HAHA e HACA sono stati raccolti ad ogni visita e conservati a - 20°C. L'analisi dei sieri è stata eseguita in maniera centralizzata, utilizzando il test Techno Genetics Elisa.

Risultati. Dei 35 pazienti esaminati, 33 sono stati arruolati (6 maschi e 27 femmine) con un'età media di 56,30 \pm 13,00 (M \pm DS) anni, dall'aprile 2011 al giugno 2013. Ventinove pazienti hanno completato lo studio. Il 73% dei pazienti ha raggiunto un miglioramento dei punteggi DAS28 > 1.2 a 24 settimane. Abbiamo osservato una diminuzione significativa ($p < 0.05$) di tutti i parametri clinici (TJ e SJ, DAS28, SDAI e CDAI, VES e PCR, HAQ) dal basale ad ogni visita di follow-up. Il miglioramento osservato dopo 12 settimane è stato mantenuto a 12 mesi. Non sono emersi cambiamenti significativi nel siero degli HAHA e HACA, né correlazioni con il punteggio DAS28.

Conclusioni. ETA, dopo inefficacia secondaria ad ADA o INF, migliora in oltre il 70% dei pazienti il punteggio DAS28 dopo 24 settimane, con circa il 40% di pazienti in remissione o bassa attività di malattia dal terzo al dodicesimo mese di trattamento, rappresentando, quindi, una rescue therapy, in grado di ripristinare un valido controllo dell'AR.

Keywords: Artrite reumatoide, etanercept, switch tra farmaci biologici.

EFFETTI DEGLI ANTI-TNFALPHA SULL'ANEMIA NELL'ARTRITE REUMATOIDE P111 ED ARTRITE PSORIASICA

V. Di Bello, A. Corrado, F. D'onofrio, S. Di Bello, R. Colia, N. Maruotti, F.P. Cantatore

U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Foggia

L'anemia rappresenta una delle alterazioni bioumorali tipiche dei processi infiammatori cronici, inclusi i processi flogistici cronici articolari. Il TNF alpha, oltre a giocare un ruolo chiave nella patogenesi delle artriti croniche è fra le citochine che maggiormente contribuisce allo sviluppo dell'anemia infiammatoria cronica (AI) in quanto in grado di influenzare il metabolismo del ferro e l'eritropoiesi con diverse modalità. Scopo dello studio è valutare gli effetti nel tempo di tre differenti farmaci anti TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) sull'efficacia clinica, i livelli di emoglobina (Hb), sideremia e ferritina e la correlazione con l'attività di malattia in una casistica di pazienti affetti da artrite psoriasica (APs) e artrite reumatoide (AR). Sono stati reclutati 31 pazienti affetti da AR e 35 pazienti affetti da APs in trattamento con Methotrexate e naïves per farmaci biotecnologici e sono stati suddivisi in tre gruppi di trattamento differenti, in base ad una assegnazione randomizzata a ricevere terapia con Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), Infliximab (IFN), effettuata in maniera tale da ottenere gruppi della stessa numerosità. Per ogni paziente di ciascun gruppo sono stati valutati al basale (prima dell'inizio della terapia biotecnologica T0) e dopo 3 (T1), 6 (T2), 9 (T3) e 12 (T4) i seguenti parametri: età, durata di malattia, PCR, attività di malattia (DAS28), Hb, sideremia, ferritina. Al basale i valori medi di emoglobina erano significativamente inferiori nei pazienti con AR rispetto ai pazienti con APs, mentre

il DAS28 era tendenzialmente più alto. Sia nel gruppo di AR che nel gruppo APs il trattamento con tutti gli anti-TNF-alpha ha determinato una significativa riduzione a partire già dal terzo mese del DAS28 che ha continuato a ridursi per tutta la durata dell'osservazione in tutti i sottogruppi di trattamento. Dopo l'inizio del trattamento con anti TNF alpha già a 3 mesi (T1) si è osservato un incremento dell'Hb sia in termini di valori assoluti medi che in termini percentuali (rapporto incrementale) in AR ($p < 0,01$) e in APs ($p < 0,01$) che si è mantenuto per tutto il periodo di osservazione senza differenze tra i tre differenti anti-TNF alpha, fatta eccezione per ETN che nei pazienti con AR era associato a un incremento di Hb significativamente superiore a IFX e ADA ($p < 0,05$). Le variazioni osservate dei livelli di Hb correlavano in maniera inversamente proporzionale all'attività di malattia sia nell'AR ($r = -0,7$ $p < 0,05$) che nell'APs ($r = -0,58$ $p < 0,05$). Tale correlazione inversa è mantenuta nei singoli sottogruppi di trattamento. Il trattamento con farmaci biotecnologici è associato ad un miglioramento dei valori di emoglobina che correlano con l'effetto sulla attività di malattia. Tuttavia gli esatti meccanismi di tale effetto antianemico sono probabilmente multifattoriali e meritevoli di ulteriori studi.

Keywords: Anemia infiammatoria, artrite reumatoide, artrite psoriasica.

VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI CON EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS IN REMISSIONE CLINICA

P112

D. Lubrano, S. Montalbano, E. Tirri, S.M. Corsaro

U.O.S.D. di Reumatologia ASL Napoli 1 Centro Osp. San Giovanni Bosco, Napoli

Obiettivo. Valutare l'efficacia dell'ultrasonografia nell'evidenziare l'attività di malattia in pazienti con early rheumatoid arthritis in remissione DAS28 ed il suo impatto sulla decisione terapeutica.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 20 pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) in fase precoce in trattamento con corticosteroidi (5-10 mg di equivalente prednisonico) e metotrexate (10-20 mg s.c. ogni 7 giorni) in remissione clinica DAS28 (<2.6), in assenza di articolazioni dolenti e tumefatte all'esame clinico.

I pazienti sono stati valutati durante trattamento ogni 8 settimane: valutazione clinica, calcolo del DAS28 ed esame ecografico (US) con metodica B-MODE e power-Doppler (PD) su 28 articolazioni (1-5 metacarpofalangee, 1-5 interfalangee prossimali, radiocarpiche, 2 e 5 metatarsofalangee, ginocchia). La malattia è stata definita attiva se 2 o più articolazioni presentavano sinovite attiva di qualsiasi grado.

Risultati. In 6 pazienti (30%) l'US ha fatto registrare attività di malattia ultrasonografica; in 3 pazienti una sinovite attiva di grado 2 in 4 articolazioni; in 3 pazienti una sinovite attiva di grado 1-2 in 3 articolazioni. Le articolazioni più frequentemente interessate sono state le metacarpofalangee 2, 3 e 4 con o senza il coinvolgimento dei flessori, e le articolazioni del polso con interessamento del terzo canale degli estensori. Nel 30% dei casi quindi l'attività di malattia US-PD ha dato risultati contraddittori rispetto al DAS28 ad ha permesso una modifica del trattamento.

Conclusioni. La valutazione dell'attività di malattia globale attraverso l'utilizzo dell'US-PD ha dato risultati discordanti rispetto al DAS28, permettendo di individuare in una percentuale significativa di pazienti una sinovite attiva subclinica da rivalutare dal punto di vista della strategia terapeutica.

Keywords: Artrite reumatoide, attività, ultrasonografia.

LE RISPOSTE DI ANMAR ALLE ESIGENZE DI COMUNICAZIONE ADEGUATA ESPRESSE DAI PAZIENTI E DALLE LORO FAMIGLIE

P113

U. Viora, R. Giannelli, M.G. Pisu, M. Monte, S. Tonolo

ANMAR Italia, Roma

Il progetto "MOSAICO" ha evidenziato come l'aderenza alle terapie sia strettamente legata anche ad una corretta comunicazione medico-paziente.

Parallelamente, sono emersi interessanti dati sull'insoddisfazione dei malati e dei loro familiari per le informazioni ricevute non solo dal medico, ma anche dal personale paramedico ed amministrativo, sia all'inizio della terapia, sia nei momenti successivi di controllo e follow-up.

Tali nozioni vengono pertanto assunte dalle persone malate per lo più dal "sentito dire" e dalla rete, con il serio pericolo di acquisire informazioni frammentarie, errate o distorte.

ANMAR doveva dare dunque una risposta alle esigenze delle persone rappresentate.

Obiettivo. Supportare la carenza di informazioni e/o integrare quelle ricevute, mediante comunicazioni scritte in linguaggio semplice e comprensibile "anche ad un bambino di 10 anni" ma di sicura attendibilità scientifica.

Metodi. Con la collaborazione di alcuni specialisti di riferimento - che ne hanno curato il lato scientifico - sono stati predisposti dei libretti informativi "trasversali" a tutte le malattie reumatiche RMDs (Diritti Sociali, Alimentazione, Sessualità e pianificazione familiare, ecc.) e specifici (Conoscere l'Artrosi, Conoscere l'Artrite Psoriasica, Guida pratica per pazienti con Artrite Reumatoide, Una guida pratica per le attività quotidiane, ecc.), che saranno via via distribuiti in allegato al semestrale "Sinergia", organo ufficiale di ANMAR Italia e pubblicati sul sito www.anmar-italia.it.

Nel contempo la rivista è stata ristrutturata con l'adozione di una nuova veste, ma soprattutto di una nuova linea editoriale

che l'ha trasformata in strumento di informazione sulle attività congressuali, tribuna di esperienze di vita vissuta, mezzo di divulgazione dei documenti EULAR tradotti in italiano e semplificati e, ove disponibili, delle lay versions emanate da EULAR, opportunamente tradotte.

Risultati. Sono stati preparati e pubblicati 15 nuovi opuscoli, in parte frutto della revisione ed aggiornamento di quelli già precedentemente prodotti, in parte del tutto nuovi (es. quello sull'alimentazione, sulla transizione, ecc.).

Di questi, due ("Malattie Reumatiche e Diritti Sociali" e "Una guida pratica alle attività quotidiane") sono stati allegati rispettivamente ai numeri di Giugno e Dicembre 2015 di Sinergia e distribuiti, come la rivista, in 10.000 copie.

La rivista "Sinergia" ha assunto una veste grafica più attuale, più accattivante e facilmente leggibile, ospitando, tra gli altri, un articolo di presentazione di EULAR ed EULAR-PARE, nonché le raccomandazioni EULAR sull'accesso alle cure per i pazienti affetti da RMDs ed i principali documenti SIR.

Conclusioni. Il ruolo delle Associazioni pazienti è quello di fornire alle persone malate e alle loro famiglie le giuste conoscenze, evitando che essi si abbandonino al web ed alle sue informazioni spesso fuorvianti. La collaborazione con gli specialisti di riferimento e la precisa conoscenza delle necessità di informazione e della tipologia di linguaggio più idonea per il destinatario della comunicazione si rivelano strumenti fondamentali per una corretta comunicazione.

Keywords: Comunicazione, informazione, malattie reumatiche.

P114 - P131 SCLEROSI SISTEMICA (1)**VERSAMENTO PERICARDICO IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA:
UN POSSIBILE RUOLO DEI LIVELLI SIERICI DI ADIPOCHINE ED INTERLEUCHINE****P114**

A. Chialà, C. Rotondo, E. Praino, M. Nivuori, A. Rinaldi, L. Coladonato, G. Righetti, F. Cacciapaglia, C. Fiorentini,
D. Natuzzi, G. Lapadula, F. Iannone

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale, Bari

Scopo dello studio. Il versamento pericardico (VP) è una manifestazione clinica relativamente comune in corso di Sclerosi Sistemica (SSc). Pochi dati sulla sua patogenesi sono disponibili in letteratura. Questo studio si propone di valutare i differenti livelli sierici di adipochine ed interleuchine in pazienti SSc con e senza VP.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 87 pazienti ambulatoriali (84 donne, età media $52,6 \pm 14,2$ anni e durata di malattia di $8,2 \pm 6,7$ anni) affetti da SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013. Per ogni paziente sono state valutate misure antropometriche, come body mass index (BMI), caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio e manifestazioni cliniche correlate a SSc. La presenza di VP è stata valutata mediante ecocardiografia (la presenza di fluido >5 cc è stata considerata patologica). I livelli sierici di adiponectina, leptina, resistina, visfatina, tumor necrosis factor α , interferone γ , IL-2, IL-10 ed IL-17 sono stati testati nei pazienti SSc mediante Multiple Immunoassay (Bioplex 200 System) tramite due kit: Bioplex ProTM Cytokine/Chemokine e Growth Factor Assay e Bioplex Pro Diabetes Assay. I dati di normalità sono stati verificati usando il test Kolmogorov-Smirnov; il confronto tra i gruppi di pazienti SSc è stato valutato mediante Mann-Whitney U test ed il test t-student, quando appropriato. La significatività statistica è stata stabilita per $p < 0,05$. I risultati sono stati espressi come mediana e range interquartile (IQR) o media \pm 1 deviazione standard. L'analisi dei dati è stata valutata utilizzando IBM SPSS statistic 20.

Risultati. 11 pazienti SSc avevano un VP. I gruppi dei pazienti SSc (con e senza VP) non differivano per età, sesso e BMI. 11 pazienti SSc erano obesi (BMI >30) (2 con VP e 9 senza VP). Abbiamo riscontrato differenze significative nei pazienti SSc con VP e senza VP tra livelli sierici di visfatina ($1546,9$ ($8590,9$) vs $388,8$ (103); $p=0,036$), adiponectina (2845000 ($4132900,0$) vs $5272100,0$ ($8243600,0$); $p=0,027$) ed IL-17 ($1,33$ ($3,5$) vs $0,05$ ($0,56$); $p=0,45$). È stato trovato, inoltre, un rapporto leptina/adiponectina più elevato in pazienti SSc con VP che senza VP ($0,006$ ($0,01$) vs $0,0017$ ($0,00$); $p=0,032$). La presenza di interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare, subset cutaneo limitato o diffuso, il pattern videocapillaroscopico e il Rodnan skin score modificato non influenzano i livelli sierici di adipochine ed IL. Nei pazienti con VP non c'è differenza tra i pazienti che sono in menopausa e quelli che non lo sono.

Conclusioni. La visfatina e l'adiponectina potrebbero assumere una funzione importante nella patogenesi del versamento pericardico in corso di Sclerosi Sistemica. È dimostrato che la visfatina è prodotta dai macrofagi del tessuto adiposo. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il possibile ruolo di visfatina ed adiponectina come biomarcatori di SSc ed il ruolo del tessuto adiposo e del sistema immune innato nella patogenesi del VP in corso di SSc.

Keywords: Versamento pericardico, sclerosi sistemica, adipochine.

DALLA "VERY EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS" (VEDOSS) ALLA SCLEROSI SISTEMICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI FRANCO-ITALIANA. RUOLO PREDITTIVO DELLA CAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE.

P115

M. Vasile¹, J. Avouac², I. Sciarra¹, K. Stefanantoni¹, N. Iannace¹, Y. Allanore², V. Ricciari¹

¹Dip. di Medicina Interna e Specialità Mediche - Sapienza Università di Roma; ²Rheumatology A dpt, Cochin Hospital, Paris - Descartes University, Paris - FR

Scopo. Scopo del nostro studio è stato individuare potenziali alterazioni predittive di malattia alla capillaroscopia periungueale (NVC) in pazienti con diagnosi di "Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis" (VEDOSS). La NVC infatti è uno strumento diagnostico non invasivo utile nello studio del fenomeno di Raynaud, manifestazione caratteristica sia dei pazienti con VEDOSS che con Sclerosi Sistemica (ScS). Per tale ragione la NVC è ampiamente usata nella diagnostica di tali condizioni, tanto che alcune specifiche anomalie capillaroscopiche fanno parte dei nuovi criteri classificativi ACR/EULAR del 2013 per la ScS.

Materiali e Metodi. Abbiamo monitorato nel tempo 66 pazienti VEDOSS afferenti a due centri EUSTAR (Parigi n. 17 e Roma n. 94), selezionando quelli che hanno sviluppato una ScS secondo i nuovi criteri ACR/EULAR. Abbiamo poi valutato le caratteristiche capillaroscopiche al basale confrontandole con quelle di un altro gruppo di pz VEDOSS, sovrapponibile per età e durata di malattia, che non hanno sviluppato una ScS, allo scopo di individuare potenziali alterazioni predittive di malattia al momento della diagnosi di VEDOSS.

Risultati. Nel gruppo di 66 pazienti con VEDOSS, 21 soggetti

(19 donne e 2 uomini; età media di 55 anni, Gruppo A) hanno sviluppato una ScS in un tempo medio di follow-up di 31 mesi (range 6-60 mesi). La tabella I mostra i principali parametri clinico-demografici e di laboratorio del Gruppo A confrontati con quelli di altri 21 pazienti rimasti VEDOSS e presi come gruppo di controllo (Gruppo B). Nel confronto tra le caratteristiche capillaroscopiche al basale dei gruppi A e B, nei pazienti che hanno sviluppato ScS (Gruppo A) abbiamo trovato un più frequente score capillaroscopico >1 (13 casi versus 5; p<0,03), così come una larghezza apicale media più ampia, 177 µm (range 50-640) versus 104 µm (range 10-280) (p<0.005) (Tab. II).

Conclusioni. Il nostro studio identifica la presenza di alcune specifiche alterazioni capillaroscopiche quali uno score più elevato e le maggiori dimensioni dell'ansa capillare, la cui presenza nei pazienti VEDOSS sembra suggerire una progressione verso la malattia conclamata. Questo indicherebbe che il riscontro di alterazioni capillaroscopiche specifiche precoci vada considerato con attenzione, trattandosi di possibili fattori predittivi di rischio di sviluppo di ScS.

Keywords: Capillaroscopia, vedoss, sclerosi sistemica.

Tabella I

Parametri	Gruppo A (n=21)	Gruppo B (n=21)
Età (anni) (range)	55 (27-77)	50 (28-70)
Sesso (M/F)	2/19	1/20
Durata di malattia (mesi) (range)	50 (21-70)	51 (14-70)
Follow up (mesi) (range)	31 (6-60)	—
ACA (n°)	14	11
Anti-Scl70 (n°)	5	3
Pattern capillaroscopici	Normale = 8 (38,1%) Early = 8 (38,1%) Active = 4 (19%) Late = 1 (4,8%)	Normale = 11 (52,3%) Early = 7 (33,3%) Active = 2 (9,6%) Late = 1 (4,8%)

Tabella II

Parametri capillaroscopici	Gruppo A	Gruppo B
Diametro dell'ansa	87±71 µm	64±45 µm
Larghezza apicale	177±136 µm *	104±70 µm *
Distribuzione capillare	Lievemente irregolare 11(52,4%) Disorganizzata =4 (19%)	Lievemente irregolare =10 (47,6%) Disorganizzata =1 (4,7%)
Densità capillare (n°/mm ²)	Normale = 12 (57,1%) Ridotta = 9 (42,8%)	Normale = 13 (62%) Ridotta = 8 (38%)
Ectasie capillari (allargato= 20-50 µm; gigante> 50 µm)	Anse allargate = 10 (47,6%) Anse giganti =10 (47,6%)	Anse allargate = 8 (38%) Anse giganti = 10 (47,6%)
Aree avascolari (n° pts/%)	2/9,5%	3/14,2%
Pattern capillaroscopico (n0)	Iniziale = 8 (38%) Attivo = 4 (19%) Avanzato 3 1 (4,7%)	Iniziale = 7 (33,3%) Attivo = 2 (9,5%) Avanzato = 1 (4,7%)
Score > 1 (n° pts)	13 #	5 #

*p< 0,03 #p< 0,005

TRATTAMENTO INTENSIFICATO DI DEPLEZIONE DEI LINFOCITI B IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA: OSSERVAZIONI DI 18 MESI

P116

D. Rossi¹, M. Saracco², S. Sciascia^{1,3}, R. Pellerito², V. Modena^{1,3}, D. Roccatello^{1,3}

¹Centro di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (CMID) - Osp. G. Bosco, Torino;

²Unità di Reumatologia - Osp. Mauriziano, Torino; ³Master di Reumatologia - Università degli Studi di Torino

Introduzione. I linfociti B giocano un ruolo critico nella sclerosi sistemica progressiva (SS). La terapia di deplezione delle cellule B è un'opzione di particolare interesse.

Metodi. Diciotto pazienti con SS (2 maschi, età media 58.33 anni (46-82)) con grave coinvolgimento multiorgano tra cui cute (16), polmone (fibrosi polmonare 17 pazienti e ipertensione polmonare 5), esofago (9), con poliartralgie (2) sono stati consecutivamente trattati con un protocollo di terapia intensificata di deplezione delle cellule B (IBCDT) per resistenza o intolleranza alla precedente terapia (4 casi) o come trattamento di prima linea (14 pazienti con insoddisfacente compliance terapeutica).

Protocollo. Rituximab (RTX) 375 mg/mq nei giorni 1, 8, 15, 22, e altre 2 dosi dopo 1 e 2 mesi, associato a 2 somministrazioni EV di 10 mg/kg di ciclofosfamide e 3 somministrazioni di metilprednisolone (15 mg/kg) seguite da prednisone orale (0,8 mg/kg/giorno, rapidamente scalato a 5 mg/giorno entro la

fine del 3° mese. Non è stata somministrata alcuna ulteriore terapia di mantenimento immunosoppressiva.

Risultati. I pazienti erano stati seguiti per una media di 21,67±11,05 ds (06-43) mesi. Questi i risultati: VAS (valore basale medio: 6,8 millimetri; fine del follow-up: 4,2 (p<0.05)). Significativi inoltre (p<0.05) FVC (baseline: 92.35; fine del follow-up: 95.44), FEV (baseline: 86,5; fine del follow-up: 90.43), DLCO (baseline: 57.15; fine del follow-up: 66,75), e NTpro BNP (baseline: 345,19; fine del follow-up: 62.29). Valori di PAPs invariati (baseline: 29.77 mmHg; fine del follow-up: 26.57). Fibrosi polmonare, definita radiologicamente, migliorata in 2 dei 14 pazienti, peggiorata in 3, ed invariata in 9.

Conclusioni. Il RTX somministrato in un protocollo intensificato della terapia di deplezione dei linfociti B sembra avere un ruolo promettente nelle forme più gravi o refrattarie di SS.

Keywords: Sclerosi sistemica, rituximab, sclerodermia.

L'IMPORTANZA DI UN'ANALISI QUANTITATIVA DELL'INTERESSAMENTO POLMONARE PER LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

P117

M. Rucco¹, S.L. Bosello¹, M. Occhipinti², A. Larici², G.B. Canestrari¹, G. Berardi¹, F. Parisi¹, E. De Lorenzis¹, T. Pirroni², G. Ferraccioli¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Istituto di Radiologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo. Confrontare l'analisi quantitativa TC dell'interessamento interstiziale polmonare in corso di sclerosi sistemica (SSc) con l'analisi semi-quantitativa per la valutazione della risposta al trattamento con Rituximab. Valutare il gradiente di distribuzione e di risposta al trattamento delle diverse alterazioni parenchimali.

Pazienti e Metodi. 15 pazienti con interessamento polmonare da SSc sono stati trattati con Rituximab 1 grammo al tempo 0 e dopo 14 giorni. Al basale e ad un anno di follow-up l'impegno polmonare è stato valutato con le prove di funzionalità respiratoria e con la TC del torace ad alta risoluzione. Tutti gli esami radiologici sono stati valutati semi-quantitativamente da 2 radiologi toracici secondo lo score di Goh-Renzoni. L'analisi quantitativa è stata eseguita mediante analisi testurale con CALIPER (Imbio, Minnesota), software che permette una valutazione percentuale di 5 diversi pattern: normale, ground-glass, reticolare, enfisema e honeycombing.

Risultati. Durante il follow-up i valori di FVC sono migliorati (T0: 85.4±13.5 vs T12: 90.5±16.7, p=0.03) come anche i valori di TLC (T0:85.3±15.3 vs T12:90.3±17.6, p=0.006) e di DLCO (T0:55.0±15.1 vs T12:57.2±10.2, p=0.06). L'analisi quantitativa delle HRCT è stata tecnicamente eseguibile in 26 esami (93.3%) con una valutazione completa al baseline ed al follow-up in 12 pazienti. I due pattern prevalenti sono stati il pattern reticolare (media: 7.8% al basale e 2.8% post-trattamento) ed il ground-glass (media: 8.5% al basale e 16.4% post-trattamento). L'analisi semi-quantitativa e quantitativa hanno entrambe

evidenziato un prevalente interessamento interstiziale ai terzi medio-inferiori, in modo crescente dal livello 1 al livello 5 dello score, sia come score globale di malattia che per singoli patterns. All'analisi semi-quantitativa lo score globale medio di malattia al baseline è risultato pari a 16.0% (±12.7%) e 28.3% (±19.24%) nei due osservatori, con una differenza statisticamente significativa (p=0.034), mentre al follow-up lo score globale medio di malattia è risultato pari a 21.9% (±14.73%) e 28.5% (±15.22%) nei due osservatori, con una differenza ai limiti della significatività (p=0.0518). La differenza di score globale di malattia interstiziale nella valutazione semi-quantitativa al baseline e dopo trattamento è risultata statisticamente non significativa per l'osservatore 1 (p=0.901) e significativa per l'osservatore 2 (p=0.004). Per quanto riguarda i singoli patterns, al follow-up si è osservata una riduzione statisticamente significativa del pattern reticolare per entrambi gli osservatori (p=0.028 e p=0.007), mentre non vi è stata una riduzione statisticamente significativa del pattern di ground-glass (p=0.389 e p=0.129).

Conclusioni. Il confronto tra una metodica semiquantitativa e quantitativa dell'estensione dell'impegno polmonare in corso di sclerosi sistemica ha evidenziato un'alta variabilità interosservatore, pertanto dal nostro studio emerge l'importanza di un'analisi quantitativa per una valutazione obiettiva della risposta al trattamento, eliminandone la variabilità interosservatore.

Keywords: Lung involvement, radiological score, therapy.

L'UTILIZZO DI RITUXIMAB NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

P118

S. Barsotti^{1,2}, A. Della Rossa¹, C. Stagnaro¹, A. D'Ascanio¹, M. Mosca¹¹U.O. Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²Dottorato GenOMeC - Università degli Studi di Siena, Pisa

Scopo del lavoro. La terapia della sclerosi sistemica (SSc) presenta numerosi limiti come l'assenza di un approccio terapeutico che consenta di colpire le tre componenti della malattia: alterazioni vascolari, fibrotiche ed autoimmuni. Quest'ultime sembrano avere un ruolo patogenetico e dati recenti suggeriscono un possibile coinvolgimento di una risposta immune TH2; pertanto rituximab (RTX), immunoglobulina monoclonale anti-linfociti B-CD20+, rappresenta una interessante opzione terapeutica. Scopo del nostro lavoro è la descrizione di una coorte monocentrica di pazienti affetti da SSc trattati con RTX.

Pazienti e Metodi. Analisi retrospettiva di pazienti con SSc (criteri EULAR/ACR-2013) trattati con RTX. Sono state eseguite 2 infusioni RTX 1 grammo distanziate 2 settimane; eventuale ritrattamento è stato eseguito in caso di riacutizzazione clinica o mancata stabilizzazione di malattia, con singola infusione da 1 grammo, dopo almeno sei mesi dalla precedente infusione. I parametri analizzati al basale, dopo 6 mesi e 12 mesi della terapia sono: skin score modificato, ulcere digitali, parametri spirometrici (FEV1, FEV1/VC, FVC, DLCO, DLCO/VA), parametri laboratoristici (NtproBNP, troponina, VES, PCR, C3, C4, gamma-globuline e sottoclassi, CD20). La terapia di fondo è rimasta invariata in tutti i pazienti.

Risultati. Da gennaio 2012 a dicembre 2015, sono stati trattati 15 pazienti con RTX (2 M, 13 F, 3 forma cutanea limitata e 12 diffusa, età media 55,4±10.5 anni, durata di malattia 54,7±78 mesi). Le indicazioni alla terapia erano interessamento polmonare (7 casi), cutaneo (5) e articolare (9). Dopo 6 mesi dal

trattamento lo skin score si è ridotto da 17±8.5 a 12.3±7.9 (p=0.029), il numero di pazienti con ulcere digitali si è ridotto da 5 ad 1. I parametri spirometrici hanno mostrato riduzione del TLC (p=0.05), con stabilità degli altri parametri. Il quadro articolare ha mostrato netto miglioramento in 8/9 pazienti; 3/6 pazienti con disfagia hanno riferito miglioramento. Tra i parametri ematochimici la PCR si è ridotta da 1.7 a 0.84 mg/dl (p=0.05), riduzione di CD20 (p=0.01) ma non riduzione quantitativa di gamma-globuline. I dati a 12 mesi (9 pazienti) e all'ultima valutazione (media 25 mesi, min 6-max 53) hanno confermato stabilizzazione del quadro cutaneo, articolare e polmonare.

Il ritrattamento è stato eseguito in 8 pazienti da 6 a 12 mesi dalla precedente infusione che hanno mantenuto stabilità clinica. Eventi infettivi si sono verificati in 3 pazienti (1 sepsi, 1 riacutizzazione di VZV e 1 polmonite batterica). Un paziente ha manifestato intolleranza durante l'infusione, risolta con una riduzione della velocità di infusione.

Conclusioni. In accordo con la letteratura, i nostri dati confermano la possibile efficacia di RTX su interessamento cutaneo e articolare da SSc e il possibile effetto stabilizzante sull'impegno polmonare ed esofageo. Il ritrattamento, anche se con dosaggio ridotto di farmaco, sembra mantenere l'efficacia. La terapia tuttavia non sembra libera da eventi avversi in particolare da un aumentato rischio infettivo, anche se non associato ad ipogammaglobulinemia.

Keywords: Rituximab, terapia, efficacia.

PERFORMANCE DELL'ALGORITMO DETECT PER LA DIAGNOSI PRECOCE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: FEASIBILITY IN UNA CASISTICA REAL-LIFE DA UN SINGOLO CENTRO

P119

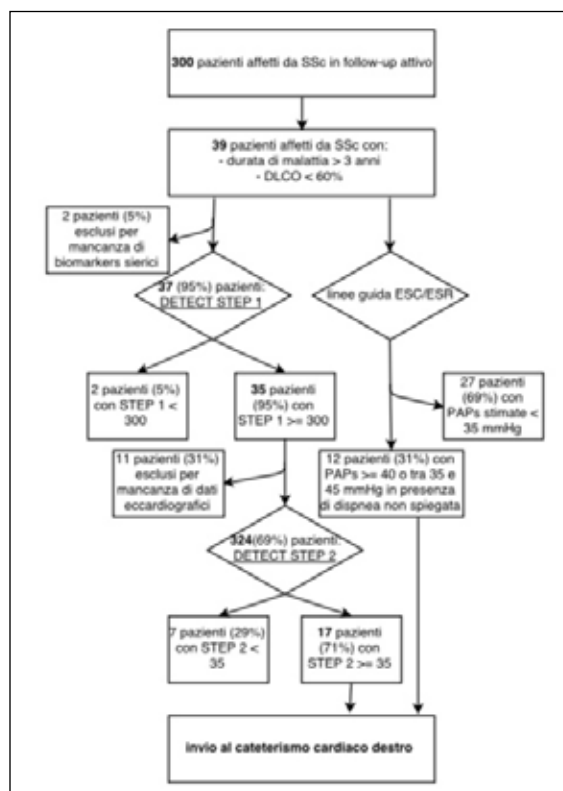
F. De Nard^{1,2}, V. Codullo¹, V. Grosso^{1,2}, A. Gallarati^{1,2}, S. Ghio¹, L. Scelsi¹, C. Raineri¹, R. Caporali^{1,2}, C. Montecucco^{1,2}¹IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. Coghlan et al. hanno recentemente sviluppato un nuovo algoritmo per lo screening dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc). Tuttavia, tale strategia non è ancora stata sottoposta ad analisi costo-efficacia in una situazione real-life ed in una diversa popolazione da quella dello studio derivativo. Lo scopo del presente lavoro è la comparazione di due metodi di screening dell'IAP nei pazienti affetti da SSc per l'invio al cateterismo cardiaco destro (CCD) per conferma diagnostica in un singolo centro di riferimento per l'ipertensione polmonare (IP).

Materiali e Metodi. Sono stati consecutivamente arruolati dal gennaio 2015 al gennaio 2016 i pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 per la SSc, afferenti alla Scleroderma Unit di un Policlinico universitario che è anche centro di riferimento per l'IP. I pazienti sono stati sottoposti a follow-up minimo semestrale, e, in accordo con le linee guida ESC/ERS 2015 a screening annuale con

ecocardiogramma, ECG, DLCO e biomarcatori sierici (inclusi urato e NT-proBNP). I pazienti che soddisfacevano l'algoritmo DETECT e/o che presentavano una stima ecocardiografica della Pressione sistolica dell'Arteria Polmonare (PAPs) ≥ 45 mmHg o compresa tra 35 e 45 mmHg in presenza di dispnea non altrimenti spiegata sono stati inviati a valutazione cardiologica per CCD di conferma.

Risultati. Sono stati screenati 300 pazienti affetti da SSc; di questi 39 (13%) presentavano i requisiti per l'applicazione dell'algoritmo DETECT (durata di malattia >3 anni, DLCO $<60\%$). Il rapporto M:F risultava pari a 1:12; 16 pazienti (41%) presentavano anticorpi anti-centromero; 14 pazienti (26%) presentavano teleangectasie; 33 pazienti (85%) venivano classificati come forma cutanea limitata; 4 (10%) come forma cutanea diffusa e 2 (5%) come SSc sine scleroderma. Per 2 pazienti (5%) non è stato possibile calcolare lo STEP 1 per mancata disponibilità dei biomarcatori sierici. Tra i restanti 37, 2 (5%) presentavano uno STEP 1 score <300 ; e 35 (95%)



presentavano uno STEP 1 score ≥ 300 . Tra questi, 11 (31%) sono stati esclusi dallo STEP 2 per mancata specifica dei parametri ecocardiografici necessari per la computazione. In 7 pazienti su 24 (29%) lo STEP 2 score risultava < 35 , mentre in 17 (71%) risultava ≥ 35 , con indicazione al CCD secondo l'algoritmo DETECT. Tra gli stessi 39 pazienti, 12 (31%) soddisfacevano i criteri ESC/ERS per l'invio al CCD ($p=0.0019$, chi-quadrato).

Conclusioni. I risultati dello studio indicano che la feasibility di entrambi gli algoritmi risulta fortemente dipendente da una corretta esecuzione della diagnostica ecocardiografica, non sempre possibile per pazienti seguiti ambulatorialmente. Inoltre, applicando l'algoritmo DETECT una percentuale sensibilmente maggiore di pazienti viene inviata alla diagnostica invasiva. Sono necessari ulteriori studi real-life al fine di poter definire sensibilità e costo-efficacia di tale strategia.

Keywords: *Ipertensione polmonare, detect, screening.*

GLI ANTICORPI ANTI-CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA) NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA (SSc): BIOMARCATORI DI SEVERITÀ DI MALATTIA

P120

F. Parisi¹, C. Di Mario^{1,2}, G. Berardi¹, G.B. Canestrari¹, M. Rucco¹, E. De Lorenzis¹, S. Bosello¹, F. Forni², G. Ferraccioli¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. Una positività per gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) in corso di sclerosi sistemica (SSc) è stata riportata in letteratura, tuttavia la rilevanza clinica di tale positività autoanticorpale ad oggi non è ancora definita.

Obiettivo. Valutare la prevalenza della positività degli ANCA in una coorte di pazienti sclerodermici ed evidenziare una possibile correlazione con le caratteristiche di malattia, l'impegno d'organo e la prognosi.

Metodi. Sono stati dosati p- e c-ANCA in una coorte di 410 pazienti affetti da SSc correlando tale dato immunologico alle caratteristiche di malattia sclerodermica, in particolare per il tipo di coinvolgimento cutaneo e d'organo, per la presenza di ulcere acrali e le diverse specificità autoanticorpali. È stata inoltre valutata possibile correlazione con la mortalità durante un periodo medio di follow-up di 3 anni.

Risultati. Sono stati valutati 410 pazienti sclerodermici (130 (31.7%) affetti da forma diffusa e i restanti da forma limitata) e, tra questi, 28 pazienti (6.8%) sono risultati ANCA positivi. Quindici erano c-ANCA positivi (53.5%) e 18 p-ANCA positivi (64.2%). Tra i pazienti affetti da forma diffusa, 19 (67.9%)

erano ANCA positivi, mentre solo 9 pazienti (32.1%) affetti da forma limitata erano anche ANCA positivi ($P<0.00001$). Durante il follow-up 28 pazienti sono deceduti, 20 per cause direttamente legate alla malattia sclerodermica e 8 per infezioni e neoplasie. Sei pazienti deceduti erano ANCA positivi (21.4%) rispetto a 22 pazienti deceduti tra i pazienti ANCA negativi (5.2%), ($P=0.008$). Nessuna correlazione è emersa con i diversi coinvolgimenti d'organo e/o con la presenza di ulcere acrali.

Conclusioni. La prevalenza della positività ANCA nella nostra coorte è stata del 6.8%. Una maggiore positività è stata evidenziata nei pazienti affetti da forma diffusa e a prognosi infausta. Alla luce di questi dati, il dosaggio degli ANCA nei pazienti affetti da SSc potrebbe rappresentare un eventuale biomarcatore di severità di malattia, essendo associato ad un coinvolgimento cutaneo diffuso ed un maggior rischio di mortalità a breve termine.

Keywords: *ANCA, severità di malattia, biomarker.*

INCREMENTO DELLE CATENE LEGGERE IMMUNOGLOBULINICHE LIBERE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: CORRELAZIONE CON IMPEGNO POLMONARE ED INFIAMMAZIONE P121

G.B. Canestrari¹, E. De Lorenzis¹, M. Rucco¹, F. Parisi¹, D. Birra¹, C. Di Mario¹, B. Tolusso¹, U. Basile², S.L. Bosello¹, G. Ferraccioli¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Biochimica e Chimica Clinica - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. L'immunità umorale e i linfociti B giocano un ruolo cruciale nella patogenesi della Sclerosi Sistemica (SSc). La produzione di catene leggere libere di immunoglobuline (FLC) è aumentata in modo anomalo in numerose patologie autoimmuni ed è la conseguenza dell'attivazione dei linfociti B. Inoltre le FLC hanno dimostrato di possedere diverse attività biologiche tra cui la capacità di modulare il sistema immunitario, attivare la cascata del complemento ed avere attività proteolitica, grazie al loro legame con antigeni e fattori chemotattici.

Scopo del lavoro. Determinare i livelli di FLC nei pazienti affetti da SSc e in controlli sani e studiarne la possibile associazione con impegno d'organo e caratteristiche di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 65 pazienti con SSc (90.0% donne; età media 50.8±17.0 anni); di cui 27 (41.5%) con impegno cutaneo di tipo diffuso (dcSSc) e 20 controlli sani paragonabili per età e sesso (HC). Per tutti i pazienti con SSc sono state valutate le caratteristiche cliniche, immunologiche di malatti. I livelli di FLC sono stati misurati mediante nefelometria (Freelite TM Human Kappa and Lambda Free Kits, The Binding Site, UK), mentre i livelli di IL6 e BAFF sono stati misurati nei pazienti con SSc mediante ELISA.

Risultati. I livelli sierici medi di FLC-κ (SSc 20.4±7.5 ng/ml

vs HC 9.4±4.3 ng/ml, p<0.001) e la FLC ratio (SSc 1.6±0.6 vs HC 0.8±0.2, p<0.001) erano significativamente maggiori nei pazienti SSc rispetto ai HC, mentre i livelli sierici di FLC-λ erano paragonabili (SSc 13.6±4.8 ng/ml vs HC 11.9±6.2 ng/ml, p=ns). I livelli di FLC erano paragonabili tra i pazienti con coinvolgimento cutaneo diffuso e limitato, mentre i livelli di FLC-κ erano aumentati nei pazienti con sindrome restrittiva polmonare (FVC<79%) (26.4±7.4 ng/ml) quando paragonati ai pazienti con FVC>79% (19.6±7.3 ng/ml, p<0.009). Nei pazienti SSc i livelli di FLC-κ correlavano direttamente con i livelli di IL-6 (R=0.006, p<0.001), mentre non sono state trovate correlazioni tra tipologia di interessamento cutaneo e profilo autoanticorpale.

Conclusioni. I livelli di catene leggere immunoglobuliniche (sFLC) sono elevati nei pazienti con Sclerosi Sistemica. Gli alti livelli di FLC sierici sono associate con l'impegno polmonare e con un'alto grado di infiammazione, suggerendo un ruolo nell'attivazione delle cellule B nella patologia polmonare sclerodermica.

Keywords: Catene leggere delle Ig, impegno polmonare, infiammazione.

VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE DI QUESTIONARI DI SCREENING PER MALNUTRIZIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA P122

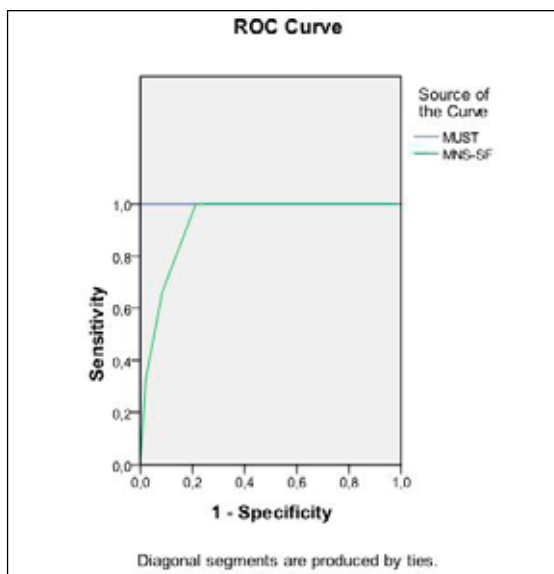
C. Caimmi, P. Caramaschi, A. Venturini, D. Biasi, M. Rossini

U.O.C. di Reumatologia, Verona

Scopo del lavoro. In letteratura esistono diversi strumenti di screening per malnutrizione, nessuno validato in pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc). L'European Society of Clinical Nutrition and Metabolism ha recentemente pubblicato i criteri per la definizione di malnutrizione (1). Scopo di questo lavoro è valutare la performance dei due questionari di screening per malnutrizione maggiormente utilizzati - MNA-SF (2) e MUST (3) - in una coorte di soggetti affetti da SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 50 pazienti affetti da SSc. Lo stato di malnutrizione è stato definito con i criteri ESPEN. Per lo studio della composizione corporea, necessaria per l'applicazione di tali criteri, è stata usata la metodica DXA. Per la valutazione della performance dei questionari sono state usate le curve ROC.

Risultati. Tre (6%) sono risultati malnutriti. L'età media della popolazione era di 63±10 anni. Il 34% era affetto da forma diffusa e la durata media di malattia era di 13±6 anni. Sia l'MNA-SF che il MUST hanno dimostrato un'ottima performance nell'individuare i pazienti affetti da malnutrizione presentando un'AUC della ROC (figura) abbondantemente maggiore a 0,90 (0.929 per l'MNA-SF e 1.000 per il MUST). Il cut-off di 11 per l'MNA-SF ottimizzava la performance del test con una sensibilità del 100% ed una specificità del 78.7%; questo peraltro



rappresenta il cut-off per la definizione di pazienti a rischio di malnutrizione nella popolazione generale. Un cut-off di 1 per il MUST, che nella popolazione generale individua pazienti a rischio malnutritivo, presentava la miglior performance con una specificità del 100% ed una sensibilità del 89.4%.

Conclusioni. Sia il MUST che l'MNA-SF presentano un'eccellente accuratezza nell'individuare pazienti con SSc e malnutrizione.

Bibliografia

1. Cederholm T, Bosaeus I et al. Diagnostic criteria for malnutrition: An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015; 34: 335-340.
2. Rubenstein LZ, Harker JO et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mininutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366-72
3. Elia M. The 'MUST' report. In: BAPEN, editor. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility 2003.

Keywords: Scleroderma, malnutrizione, questionari di screening.

ETEROGENEITÀ DI MECCANISMI PATOGENETICI FAVORENTI ATEROSCLEROSI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SCLEROSI SISTEMICA

P123

E. Bartoloni Bocci¹, F. Battista², A. Alunno¹, G. Pucci², F. Luccioli¹, V. Valentini¹, G. La Paglia¹, E. Valentini¹, M.C. Leone¹, G. Cafaro¹, E. Marcucci¹, G. Mirabelli¹, G. Schillaci², R. Gerli¹

¹Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Perugia; ²Unità di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Studi di Terni

Scopo. I meccanismi patogenetici responsabili del danno aterosclerotico precoce della parete vasale in pazienti con malattie autoimmuni sistemiche sono ancora non completamente noti. I fattori di rischio cardiovascolari (CV), unitamente a fattori immunologici ed infiammatori e l'attività ed il danno associati alla patologia, hanno un ruolo rilevante. Tra i parametri indiretti di aterosclerosi (ATS) subclinica, la valutazione della aortic stiffness (AS) mediante misurazione della pulse wave velocity carotideo-femorale (cf-PWV) e dell'augmentation index (AIx) rappresenta un significativo fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità CV. Un significativo incremento della AS è stato dimostrato in pazienti con malattie sistemiche autoimmuni rispetto a soggetti sani. Obiettivo dello studio è valutare l'AS in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerosi sistemica (SSc) e confrontare i meccanismi determinanti AS nelle due popolazioni.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 40 pazienti LES (90% donne, età media 45±12, durata media di malattia 12 anni, IQR 5-19) e 34 SSc (tutte donne, età media 60±14, durata media di malattia 16±12 anni) confrontati con 2 gruppi di controlli sani (CS) appaiati per età e pressione arteriosa (PA) media. Sono stati registrati i fattori di rischio CV tradizionali, gli eventi CV ed i parametri specifici della malattia. La cf-PWV è stata determinata mediante tonometria ad applanazione (SphygmoCor), quale misura diretta di AS, e la AIx come misura del contributo dell'onda riflessa alla pressione differenziale. La correlazione tra cf-PWV, AIx e tutte le variabili considerate è stata valutata mediante analisi univariata (one-way ANOVA) e multivariata.

Risultati. I pazienti LES presentavano una cf-PWV media di 7.5±1.9 m/s, significativamente aumentata rispetto ai CS. In tali pazienti, si osservava correlazione diretta tra cf-PWV e score di danno da malattia valutato mediante SLICC index (F=3.141, p<0.019). La cf-PWV nei pazienti SSc (9,2±3 m/s), al contrario, non differiva da quella dei rispettivi CS. Tuttavia, nei pazienti SSc, i valori di AIx, sia assoluti che corretti per PA differenziale e frequenza cardiaca (AIx@75), risultavano più elevati rispetto ai CS (16,1±8 vs 11,5± e 30,9±16 vs 22,2±12, p</=0,02). La SSc risultava predittore indipendente di AIx@75 alla regressione multivariata. I pazienti con SSc limitata (lcSSc) ed i pazienti con anticorpi anticentromero (ACA) presentavano, rispetto agli altri, valori più elevati di AIx (p</=0.05).

Conclusioni. È possibile immaginare una eterogeneità di meccanismi causanti accelerazione di ATS subclinica nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche ed i dati ottenuti in questo studio paiono confermare ciò. In particolare, l'incremento della cf-PWV nel LES suggerisce un meccanismo legato all'aumento della rigidità delle grandi arterie, quindi del distretto macrovascolare, secondario al danno sistemico da malattia.

Nella SSc, invece, l'ATS subclinica potrebbe invece essere prevalentemente determinata da un'alterazione funzionale ed organica del microcircolo, soprattutto nei pazienti con lcSSc e ACA positivi.

Keywords: Aterosclerosi subclinica, aortic stiffness, malattie autoimmuni.

EASYVEIN: QUALE UTILITÀ NEL REPERIMENTO DI UN ACCESSO VENOSO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA LIMITATA O DIFFUSA?

P124

L. Belloli, E. Bruschi, C. Casu, V. Campanella, E. Schito, D. Filippini, M. Muscarà, M.G. Gentile, C. Carli, C. Contemi, A. Tomei, A.R. Sini, O.M. Epis

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia cronica del tessuto connettivo a eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune caratterizzata da progressivo accumulo di tessuto fibroso a carico della cute, del sistema vascolare e degli organi interni. Il reperimento di un accesso venoso (AV) periferico in questi pazienti, proprio a causa del progressivo estendersi della fibrosi, può essere difficoltoso. L'utilizzo di dispositivi a infrarossi (EasyVein, InSono S.r.l.) può essere d'aiuto nel reperire un AV. In particolare nei pazienti con SSc l'utilizzo di EasyVein (EV) non si associa a un aumento del tempo necessario, del numero di tentativi né della difficoltà nel reperire un AV periferico mentre la sintomatologia dolorosa avvertita dal paziente è significativamente minore quando, in occasione di numerosi tentativi per il posizionamento dell'AV, viene utilizzato EV rispetto alla metodica tradizionale. Scopo del lavoro è valutare l'utilità di EV in base all'estensione del coinvolgimento cutaneo.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 55 pazienti consecutivi con SSc afferenti al nostro DH dove eseguono ciclicamente terapia con iloprost e.v. (Tab. I). In ogni paziente, un'infermiera con comprovata esperienza (>10 anni di attività) ha posizionato un AV periferico con EV. Durante il reperimento dell'AV sono stati rilevati i seguenti parametri: numero di tentativi necessari e difficoltà dell'operatore nell'eseguire la procedura (scala VAS da 0 [nessuna difficoltà] a 100 [massima difficoltà]), tempo necessario per il posizionamento, dolore percepito dal paziente (scala VAS da 0 [nessun dolore] a 100 [massimo dolore]).

Risultati. I due gruppi risultavano confrontabili per età, sesso e BMI (data not shown).

Nessuna differenza è stata evidenziata nel numero di tentati-

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Età (anni), media±DS	63.78±12.72
Femmine/maschi, n. (%)	51 (92.7%) / 4 (7.3%)
Subset cutaneo*:	
- SSc limitata, n. (%)	39 (70.9%)
- SSc diffusa, n. (%)	16 (29.1%)

*classificazione eseguita sulla base dei criteri di LeRoy.

vi necessari per il posizionamento dell'AV né nella difficoltà dell'operatore nell'eseguire la procedura. (Tab. II).

Nei pazienti in cui è stato necessario più di un tentativo per il reperimento dell'AV l'utilizzo di EV ha comportato una minor durata di esecuzione della procedura nei pazienti affetti da SSc diffusa (70.43±44.06 vs 46.67±12.58, p= 0.039; SSc limitata vs diffusa, secondi [media±DS]).

La percezione del dolore, sempre in occasione di punture ripetute del vaso, è stata minore nei pazienti con SSc diffusa pur non raggiungendo la significatività statistica (30,86±31,57 vs 15±11, p=0.056; SSc limitata vs diffusa, media±DS).

Conclusioni. L'utilizzo di EV nella SSc diffusa consente di ridurre i tempi di posizionamento di un AV periferico nei casi in cui sono necessari più tentativi per portare a termine la procedura e si associa ad una tendenza alla riduzione del dolore percepito dal paziente.

Keywords: *Interessamento cutaneo, accesso venoso, VAS dolore.*

Tabella II

	SSc limitata (media±DS)	SSc diffusa (media ±DS)	P
N. tentativi	1,18±0,39	1,19±0,4	0,932
VAS difficoltà operatore	21,9±34,43	24,13±39,33	0,84

APPLICAZIONE NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA DELL'ALGORITMO DETECT PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI IPERTENSIONE POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P125

E. Bruschi, L. Belloli, C. Casu, V. Campanella, E. Schito, D. Filippini, M. Muscarà, O.M. Epis

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) rappresenta una complicanza severa della Sclerosi sistemica (SSc) con mortalità del 50% dei pazienti (pz) a 3 anni dalla diagnosi. Il miglioramento della sopravvivenza legato ad una diagnosi precoce (1) e al tempestivo inizio del trattamento, ha portato alla creazione di strategie di screening per identificare i pz ad alto rischio per PAH, candidabili al cateterismo cardiaco destro (RHC), gold standard per la diagnosi. L'algoritmo DETECT (2) è basato un primo step che comprende variabili non ecocardiografiche (rapporto FVC%/DLCO%, teleangectasie, presenza di anticorpi anti-centromero (ACA), NTproBNP, acido urico, deviazione assiale destra all' ECG), e consente di escludere i pz a basso rischio di PAH (score <300), ponendo indicazione ad effettuare ecocardiogramma ai soli pz a rischio significativo (sensibilità 97%). Il secondo step si basa su variabili ecocardiografiche (velocità di flusso trans-tricuspidalico, area atrio destro) per ottenere un secondo punteggio, che pone (>35) o esclude l'indicazione a RHC (specificità 35%).

Obiettivo dello studio è stato quello di applicare l'algoritmo Detect nei pz con SSc seguiti presso il nostro centro, al fine di valutarne la facilità di utilizzo e la capacità di identificare i pz a maggiori rischio di sviluppare PAH.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 139 pz (5 uomini), età media 63±13 anni, durata di malattia 13±9 anni, 40% ACA+. Sono stati esclusi 110 pz, 16 perché già in terapia con ERA

per ulcere digitali, 2 per insufficienza renale cronica, 17 per patologia del cuore sinistro, 7 per durata di malattia <3 anni, 1 per severa interstizio-patia (FVC <40%); in 5 pz era già nota PAH; in 62 casi la DLCO era >60%.

Risultati. In 29 pz (21%, donne, età media 65±11.5 anni, durata malattia 14±9 anni) è stato possibile applicare l'algoritmo, utilizzando il PAH detection calculator. In 24 pz (83%) l'interessamento cutaneo era limitato, 20 (69%) presentavano teleangectasie, 12 (41%) erano ACA+. In 28 casi (97%) vi era indicazione ad effettuare ecocardiogramma (score >300). Al secondo step 16 pz (57%) hanno ottenuto score >35, e sono in attesa di effettuare RHC.

Conclusioni. La nostra esperienza ha verificato la facilità di applicazione dell'algoritmo DETECT nella pratica clinica quotidiana, e ha confermato la necessità di effettuare valutazione ecocardiografica nei pazienti con SSc limitata, durata di malattia >3 anni e DLCO >60%. I pz saranno sottoposti quanto prima a RHC, necessario per confermare o escludere la diagnosi di PAH.

Bibliografia

1. Humbert M, et al. Arthritis & Rheumatism. 2011.
2. Coghlan JG, et al. Ann Rheum Dis. 2013.

Keywords: *Ipertensione polmonare, screening, detect.*

EFFETTO DI 6 MESI DI TERAPIA DI COMBINAZIONE CON ILOPROST E BOSENTAN SULLE MANIFESTAZIONI VASCOLARI E SUI MECCANISMI ANGIOGENETICI DELLA SCLEROSI SISTEMICA

P126

K. Stefanantoni, V. Macri, I. Sciarra, M. Vasile, G. Valesini, V. Ricciari

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - U.O.C. di Reumatologia - Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (ScS) è una malattia autoimmune caratterizzata da fibrosi, alterazioni immunologiche e manifestazioni vascolari quali il Fenomeno di Raynaud (FR) e le ulcere digitali (UD). La disregolazione dei meccanismi angiogenetici sembrerebbe essere causa delle manifestazioni vascolari della ScS (1). L'Iloprost e il Bosentan sono attualmente il gold standard della terapia per le manifestazioni vascolari in particolare per il FR refrattario e per la prevenzione delle UD (2, 3). Lo scopo di questo studio è stato valutare l'effetto di 6 mesi di terapia di combinazione con Iloprost (0.5-2 ng/kg/min per 6 ore ogni mese) e Bosentan (125 mg ogni 12 ore) sulle manifestazioni vascolari e sul livello sierico di alcuni fattori angiogenetici.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati nove pazienti (M/F =1/8; età media =49.5 anni; durata media di malattia =10.1 anni) con diagnosi di ScS secondo i criteri ACR. Tutti i pazienti soffrivano di FR e di UD. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, strumentale e di laboratorio. In particolare sono stati determinati uno score semiquantitativo per le UD, una VAS per il FR e il mRSS al baseline e dopo 6

mesi di terapia di combinazione con Iloprost e Bosentan. Con la stessa tempistica sono stati dosati i livelli sierici di vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietina-2 (Ang-2), platelet derived growth factor- bb (PDGF-BB), platelet endothelial cellular adhesion molecule-1 (PECAM-1), leptina, heparinocyte growth factor (HGF), follistatina, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and interleuchina 8 (IL-8) misurati usando un immunoassay kit disponibile in commercio (Human Angiogenesis 9-Plex Panel, Bio-Rad Laboratorie) e i livelli sierici di SDF-1 alpha misurati con un kit ELISA (Quantikine; R6D Systems, Minneapolis, USA).

Risultati. È stato evidenziato un significativo miglioramento dello score semiquantitativo per le UD (p=0.05), della VAS del FR (p=0.02) e dei valori di DLCO (p=0.035). I livelli circolanti delle 10 molecole angiogenetiche esaminate non si sono modificati significativamente dopo 6 mesi di terapia di combinazione, sebbene ci fosse una tendenza alla diminuzione per tutti i biomarker considerati.

Conclusioni. Con il nostro studio abbiamo evidenziato l'efficacia clinica della terapia a breve termine con Iloprost e Bo-

sentan non solo per le manifestazioni vascolari quali il FR e le UD, ma anche per quanto riguarda la funzione respiratoria. L'assenza di una modificazione significativa delle molecole angiogenetiche considerate potrebbe essere spiegata dalla ridotta numerosità del campione. Ulteriori studi su casistiche più ampie sono necessari per chiarire il ruolo di queste terapie sulla disregolazione dell'angiogenesi nella ScS.

Bibliografia

1. Riccieri V, et al. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29 (2 Suppl. 65).
2. Wigley FM, et al. J Rheumatol 1992; 120: 199-206.
3. Jain M, Varga J. Expert Opin Pharmacother 2006.

Keywords: Sclerosi sistemica, iloprost, bosentan.

CORRELAZIONE TRA SPESSORE CUTANEO E DANNO MICROANGIOPATICO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P127

B. Ruaro, S. Paolino, C. Pizzorni, M. Cutolo, A. Sulli

Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è caratterizzata da alterazioni del microcircolo e da una progressiva sclerosi cutanea (1). Scopo dello studio è stato identificare le possibili correlazioni tra il danno microangiopatico e lo spessore del derma (SD) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) (2, 3).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 62 pazienti affetti da SSc e 62 controlli sani (CNT). L'SD è stato valutato con l'ecografia cutanea ad alta frequenza (US) (sonda 22 MHz) a livello della faccia dorsale della seconda falange del terzo dito bilateralmente, del dorso delle mani, e degli zigomi. Tutti i pazienti sono stati valutati con la videocapillaroscopia periungueale (VCP) per quantificare il danno microangiopatico (calcolo del MES - microangiopathy evolution score) e classificare il pattern capillaroscopico (Early, Active, o Late). L'analisi statistica è stata effettuata con test non parametrici.

Risultati. L'SD è risultato progressivamente aumentato nei pazienti sclerodermici con pattern microangiopatico Early, Active e Late a livello della falange (mediana 0,8/0,9/1,0 mm rispettivamente), a livello del dorso della mano (0,8/0,9/1,0 mm rispettivamente) e a livello dello zigomo (0,8/0,9/0,9 mm rispettivamente) con una significatività statistica Early vs Late a livello della falange, del dorso della mano e dello zigomo rispettivamente di $p=0,0015$, $p=0,0003$ e $p<0,0001$.

È stata osservata una correlazione positiva statisticamente significativa tra il MES e l'SD a livello delle tre aree (dorso della falange $p=0,0007$ $r=0,42$; dorso della mano $p=0,05$ $r=0,45$; zigomo $p<0,0001$ $r=0,53$). I pazienti con SSc presentavano uno spessore cutaneo maggiore dei CNT a livello di tutte le aree (dorso della falange: mediana 0,9 vs 0,7 mm, $p<0,0001$; dorso della mano: 0,9 vs 0,7 mm, $p<0,0001$; zigomo 0,8 vs 0,7 mm, $p<0,0001$).

Conclusioni. Questo studio dimostra una correlazione fra la severità del danno microangiopatico valutato con la capillaroscopia periungueale e lo spessore cutaneo valutato con l'ecografia della cute, supportando l'importanza di questa tecnica nello screening e nel follow-up dei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. Nature Rev Rheumatol 2010; 6: 578-87.
2. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 69: 1140-3.
3. Kaloudi O, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1140-3. 7.

Keywords: Sclerosi sistemica, videocapillaroscopia, ecografia della cute.

INTERLEUCHINA 6: POSSIBILE FATTORE DI RISCHIO PER LA CARDIOMIOPATIA SCLERODERMICA? P128

E. Pigatto¹, G. Famoso², A. Scanu¹, P. Galozzi¹, K. Bourji¹, P. Polito¹, L. Punzi¹, F. Tona², F. Cozzi¹

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Padova; ²Unità di Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova

Scopo del lavoro. La compromissione funzionale del microcircolo coronarico potrebbe essere alla base della cardiomiopatia nella sclerosi sistemica (SSc), in quanto la riduzione della riserva del flusso coronarico (CFR) suggerisce una disfunzione del microcircolo coronarico (DMC). L'interleuchina-6 (IL-6), marker di attivazione immunitaria, è una citochina proinfiammatoria coinvolta nella patogenesi della SSc: alti livelli sierici di IL-6 sono stati correlati con la severità della sclerosi cutanea, la fibrosi polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare (1, 2). Tuttavia il suo coinvolgimento nella cardiomiopatia sclerodermica non è stato ancora chiarito.

In questo studio abbiamo inteso indagare il ruolo dell'IL-6 nella patogenesi della cardiomiopatia sclerodermica, correlando i suoi livelli sierici con i valori di CFR e con l'attività di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 40 pazienti affetti da SSc, che soddisfavano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013. 32 erano donne e 8 uomini, di età media 55±11 anni e durata media di malattia 14.8±9.9 anni. 23 pazienti erano affetti dalla forma cutanea diffusa e 17 dalla forma cutanea limitata di SSc. Nessun paziente presentava segni o sintomi di cardiopatia. L'attività di malattia è stata valutata con l'EUSTAR score. Mediante ecocardioppler transtoracico è stata valutata la CFR a livello dell'arteria coronarica discendente anteriore sinistra, a riposo e dopo infusione di adenosina. Valori di CFR <2.5 sono stati considerati patologici. In tutti i pazienti sono stati dosati i livelli sierici di IL-6 (v.n. <2.5 pg/mL), pro-BNP (v.n. <125 ng/L) e troponina I (v.n. <0.0017 mcg/L).

Risultati. La CFR è risultata ridotta in 21 pazienti (52.5%), con valore medio di 2.08±0.29. I livelli sierici di IL-6, pro-BNP e troponina I sono risultati elevati rispettivamente nel 50%, 45% e 27.5% dei pazienti. Una correlazione significativa è stata riscontrata tra l'incremento dei valori sierici di IL-6 e la riduzione della CFR (p=0.039). L'EUSTAR score è risultato significativamente correlato con i valori ridotti di CFR <2.5 (p=0.037) e con i livelli sierici elevati di IL-6 (p=0.002). Nessuna correlazione è stata rilevata tra i valori di CFR ed IL-6 ed i diversi subset cutanei di SSc.

Conclusioni. Lo studio ha mostrato che livelli elevati di IL-6 sono associati a DCM in un gruppo di pazienti affetti da SSc senza segni o sintomi di cardiopatia. Le correlazioni tra IL-6, EUSTAR score e valori di CFR suggeriscono la partecipazione dell'IL-6 nella patogenesi del danno cardiaco nella SSc. La valutazione dei livelli sierici di IL-6 potrebbe costituire un marker predittivo di DCM e la sua concentrazione elevata potrebbe rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare nei pazienti con SSc. L'inibizione dell'IL-6 potrebbe inoltre aprire nuove possibilità terapeutiche per la cardiomiopatia sclerodermica.

Bibliografia

1. Sato S, et al. J Dermatol Sci. 2001; 27: 140-146.
2. Scala E, et al. Clin Exp Immunol. 2004; 138: 540-546.

Keywords: Cardiomiopatia sclerodermica, interleuchina 6, riserva del flusso coronarico.

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON OLIO DI NEEM E HYPERICUM PERFORATUM NELLA TERAPIA DELLE ULCERE CUTANEE CORRELATE A CALCINOSI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA P129

C. Vacchi, D. Giuggioli, C. Esposito, F. Lumetti, M Colaci, A. Spinella, C. Ferri

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. Nei pazienti (pz) con Sclerosi Sistemica (SSc) è frequente la comparsa di ulcere cutanee spesso resistenti ai trattamenti ed in grado di influire severamente sulla qualità di vita dei malati. Le calcinosi, depositi di calcio presenti a livello sottocutaneo, si riscontrano in circa il 25% dei pazienti affetti da SSc e si localizzano prevalentemente a livello delle estremità e delle superfici articolari. Al momento non esistono terapie dimostrate efficaci nel trattamento delle lesioni cutanee associate a calcinosi. È nota la capacità dell'Olio di neem e Hypericum perforatum (N-I) di intervenire nei processi di cicatrizzazione delle ulcere cutanee con proprietà anti-infiammatorie e batteriostatiche. Scopo dello studio è valutare l'efficacia della terapia con i principi attivi sinergici di N-I (Holoil®) nel trattamento delle calcinosi associate alla SSc.

Pazienti e Metodi. Sono stati studiati 10 pz affetti da SSc, classificati in base ai criteri ACR/EULAR 2013 che presentavano ulcere cutanee associate a calcinosi (9F e 1M; età media

58.7±14.7DS anni; durata media di malattia 14.6±10DS anni; forma diffusa/limitata =2/8; positività di autoanticorpi anti-centromero in 5 pz, anti-Scl70 in 4 pz, anti-dsDNA/anti-Sm/anti-RNP in 1 pz). Tutti i pz eseguivano terapia sistemica di associazione con i farmaci utilizzati nel trattamento della vasculopatia sclerodermica (prostanoidi, antiaggreganti, calcio-antagonisti, antiendotelinici, inibitori delle fosfodiesterasi). Le 10 ulcere associate a calcinosi si localizzavano: 7 a livello digitale, 2 al gomito e 1 all'avambraccio. Prima del trattamento e dopo un follow-up di 6 mesi, sono stati valutati: caratteristiche delle lesioni, presenza di infezione e riduzione della sintomatologia dolorosa associata, valutata in scala Numeric Rating Scale (NRS: 0-10).

Dopo aver eseguito adeguata preparazione del letto dell'ulcera, ai pz veniva applicato Holoil® direttamente sull'ulcera, coperto con garza non adesiva. Il trattamento veniva poi ripetuto a domicilio quotidianamente.

Risultati. Già dalle prime applicazioni, in particolare dopo 15 giorni di terapia, si poteva osservare la capacità di N-I di indurre una “fluidificazione” della raccolta di calcio, con conseguente maggiore facilità nell’asportazione della calcosi. Le ulcere cutanee mostravano una netta riduzione con rapida formazione di tessuto di granulazione. Durante il trattamento non si evidenziavano segni di infezione e si assisteva solo in 1 caso ad una reazione eritematosa a livello perilesionale. In tutti i pazienti si osservava un miglioramento del dolore: NRS media iniziale 7.2 ± 1.1 DS, a fine follow-up NRS media

0.7 ± 1.2 DS. Delle 10 lesioni osservate, 7 sono andate incontro a guarigione completa in un tempo medio di 102.9 ± 48.5 DS giorni. Le restanti 3 lesioni hanno mostrato un miglioramento. I risultati sono riportati in tabella I.

Conclusioni. Questo studio preliminare suggerisce che l’uso di N-I permette di ottenere buoni risultati nella terapia delle ulcere cutanee associate a calcosi, con facilità di esecuzione e con costi relativamente contenuti.

Keywords: *Calcosi, SSc, neem.*

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti con calcosi ulcerate sottoposte a trattamento con Holoil.

Pz	Sesso	Età (anni)	Durata malattia (anni)	Sclerosi cutanea D/L	Autoimmunità	Sede della lesione	Guarigione (Tm: giorni)	NRS Dolore inizio trattamento	NRS Dolore fine trattamento	Terapia
1	F	57	28	L	ACA	Il dito mano Sn	Sì (180)	7	0	PGs, ASA, ETA, CA
2	F	50	5	L	Anti-Sc170	III dito mano Ds	Sì (120)	5	0	PGs, CA, ETÀ
3	F	63	13	L	ACA	Avambraccio Sn	No	8	2	PGs, ETÀ
4	F	56	6	L	ACA	III dito mano Ds	Sì (120)	7	0	PGs, ASA, ETA, CA
5	F	28	6	D	Anti-dsDNA, Anti-Sm, Anti-RNP	Gomito Sn	No	8	3	PGs, ETÀ
6	F	78	24	L	Anti-Sc170	Gomito Ds	SI (120)	9	0	ASA, CA
7	F	72	32	L	ACA	I dito mano Ds	Sì (60)	6	0	PGs, ASA, ETÀ, i-PDE5
8	F	75	6	L	ACA	III dito mano Ds	Sì (90)	7	0	ASA, CA
9	M	50	15	D	Anti-Sc170	IV dito mano Ds	No	8	2	ETÀ, ASA
10	F	58	11	L	Anti-Sc170	Il dito mano Ds	Sì (30)	7	0	PGs, ETÀ, ASA, CA
Media ± DS		58,7±14,7	14,6±10				102,9±48,5	7,2±1,1	0,7±1,2	

Tm: tempo medio, F: femminile, M: maschile; D: forma diffusa, L: forma limitata; ACA: Anti-centro mero; Sn: sinistra; Ds: destra PGs: prostaglandine di sintesi; ASA: acido acetilsalicilico; ETA: antiendotelinici; i-PDE5: CA: calcio antagonisti; inibitori delle fosfodiesterasi5.

EFFETTI A LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA CON ILOPROST E BOSENTAN SUL NUMERO DI CAPILLARI SUBUNGUEALI, SULLA PERFUSIONE SANGUIGNA PERIFERICA E SUI PARAMETRI CLINICI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA P130

A.C. Trombetta¹, C. Pizzorni¹, B. Ruaro¹, S. Paolino¹, A. Sulli¹, V. Smith², M. Cutolo¹

¹Laboratorio di Ricerca e Divisione di Reumatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova;

²Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent - BE

Scopo del lavoro. L’obiettivo dello studio è stato di quantificare, tramite diversi strumenti diagnostici, in pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc), il numero assoluto di capillari subungueali per millimetro e la perfusione sanguigna a livello del microcircolo, durante la terapia di lungo termine con l’antagonista del recettore dell’endotelina bosentan (BOSE) e l’analogo sintetico della prostaciclina PGI₂ iloprost (ILO) (1, 2). I risultati ottenuti sono stati poi correlati con i parametri clinici.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati trenta pazienti affetti

da SSc, già in trattamento con ILO (80µg /die), ogni 3 mesi, per 5 giorni consecutivi. Quindici pazienti hanno continuato tale trattamento (gruppo ILO), mentre in 15 pazienti, a seguito della comparsa di ipertensione polmonare arteriosa o ulcere digitali (DU), alla terapia è stato aggiunto BOSE (125 mg due volte/die) (gruppo ILO+BOSE), per ulteriori 4 anni (T0-T4). Sono stati valutati con cadenza annuale: il numero assoluto di capillari per millimetro alla video capillaroscopia (VCP), la perfusione sanguigna a livello della punta delle dita tramite flussimetria laser Doppler, la capacità di diffusione del monos-

sido di carbonio (DLCO), la pressione sistolica arteriosa polmonare (PAPs), l'indice di resistività dell'arteria renale (IR) e altri biomarcatori. Da T2 a T4 è stato inoltre effettuato il laser speckled contrast analysis (LASCA). Per l'analisi statistica sono stati utilizzati test non parametrici.

Risultati. Limitatamente al gruppo ILO+BOSE, il numero assoluto dei capillari e il flusso ematico periferico hanno mostrato un progressivo aumento da T0 a T4, rispettivamente del 14,7% ($p=0,01$) e 54,5% ($p<0,0001$), indipendentemente da altre variabili. Il LASCA ha mostrato un miglioramento significativo della perfusione da T2 a T4, del 28,1% (porzione distale delle dita in toto) ($p=0,045$), e del 34,9% (regione periungueale) ($p=0,05$). Inoltre, durante il follow-up c'è stata una significativa riduzione (80%, $p=0,002$) nell'incidenza annuale di nuove ulcere digitali, mentre DLCO e PAPs non sono peggiorate.

Conclusioni. Lo studio dimostra come, nei pazienti affetti da SSc, a quattro anni di osservazione, la terapia combinata determini un progressivo e significativo miglioramento della struttura e della funzione del micro-circolo, correlata con un miglioramento dello stato clinico, indipendentemente dalla fase di malattia (3).

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. Arthritis Rheumatol. 2016 Apr 25 [Epub ahead of print].
2. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 620-8.
3. Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 569-71.

Keywords: Sclerosi sistemica, video capillaroscopia, micro-circolo.

ULCERE DIGITALI: DISABILITÀ FUNZIONALE E PSICOLOGICA NELLA SCLEROSI SISTEMICA P131

S. Bellando-Randone¹, S. Cassetti², L. Benelli², G. Piemonte², G. Lepri¹, C. Bruni¹, F. Braschi², G. Fiori¹, F. Bartoli¹, J. Blagojevic¹, M. Matucci Cerinic¹, S. Guiducci¹

¹S.O.D. Reumatologia A.O.U.C. - Università degli Studi di Firenze; ²Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Le ulcere digitali (UD) sono una delle più frequenti ed invalidanti complicanze nella sclerosi sistemica (SSc) che compromettono la qualità di vita (QoL) dei pazienti. Ansia e depressione possono insorgere indipendentemente dal grado di disabilità fisica e manifestarsi fin dalle prime fasi di malattia. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto delle UD sulla QoL dei pazienti SSc, in diverse fasi di malattia, sia per la riduzione della capacità funzionale delle mani che per le implicazioni psicologiche.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 123 pazienti con SSc che soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013. 105 con malattia definita (score >10) (età media 52,51±4,29 anni, durata media di malattia 10±5 anni), 65% con subset cutaneo limitato (lcSSc) e 35% con subset cutaneo diffuso (dSSc), e 18 pazienti con malattia molto precoce (VEDOSS) (score <9) (età media 46±8 anni, durata media di malattia 2±2,7 anni). È stata valutata la presenza di calcinosi, digital pitting scars (DPS), UD, gangrene, amputazioni e somministrati test per la valutazione della funzionalità CHFDS (Cochin Hand Functional Disability Scale) e disabilità delle mani l'HAMIS (Hand Mobility In Scleroderma), della QoLSF-36 (Short-Form 36 Health Survey) e del grado di ansia e depressione con l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Risultati. Nel 42,27% dei soggetti arruolati, in particolare nella forma definita, erano presenti lesioni digitali rappresentate nel 43% da UD, nel 37,40% da DPS e nel 24,3% da calcinosi. Il 76% dei pazienti con dcSSc presentava DPS e DU contemporaneamente, che, rispetto al subset limitato, avevano un maggiore impatto sulla capacità funzionale (COCHIN 12,08±11,37 vs 9±12, 80) ($p\text{-value}<0,5$) e motoria delle mani (HAMIS 5,32±5,42 destra; 5,28±5,40 sinistra vs 3,60±4,74 da entrambi i lati) ($p\text{-value}<0,5$). L'11% dei pazienti VEDOSS,

presentava DPS, con ridotta capacità funzionale (COCHIN 20,00±8,49), compromissione della percezione dello stato di salute (SF-36 FISICO 30,50±7,78), senso di insoddisfazione e diminuzione delle aspettative per il futuro (SF-36 MENTALE 40,00±28,28), comparsa di stato ansioso (HADS-A 11,50±3,54 vs HADS-A6.19±4,21) ($p\text{-value}<0,5$) e prevalente rispetto alla depressione (HADS-D 7,50±4,95). Nei pazienti con lcSSc, la presenza di ansia o depressione non è risultata statisticamente significativa anche in presenza di DU e DPS, sebbene comunque prevalga la componente ansiosa (HADS-A 5,60±3,24, HADS-D (4,90±3,63) mentre la depressione è risultata più frequente nella dSSc con ulcere recidivanti (HADS-A 10,25±4,72, HADS-D 9,00±4,76) ($p\text{-value}<0,5$).

Conclusioni. Disabilità, alterazioni dell'umore e peggioramento della QoL sono presenti fin dalle prime fasi di malattia soprattutto in presenza di lesioni digitali. Nei pazienti VEDOSS e con lcSSc sembra più frequente l'ansia mentre nel subset dcSSc prevale la depressione, indipendentemente dalla presenza o meno di UD, e verosimilmente correlata alla compromissione generale di uno stadio più avanzato di malattia.

Keywords: Sclerosi sistemica, ulcere digitali, ansia/depressione.

P132 - P148 SCLEROSI SISTEMICA (2)**RUOLO DELLE CITOCINE TH1, TH2 E TH17 RELATE NEL COINVOLGIMENTO CARDIACO DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA P132**

S. Nicola¹, E. Fusaro², C. Bucca³, C. Peroni², S. Parisi², W. Grosso Marra³, M. Boita¹, G. Rolla¹, L. Brussino¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; ²Dipartimento di Reumatologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ³Dipartimento Cardiovascolare e Toracico, Università degli Studi di Torino

Scopo dello studio. Valutare la produzione delle citochine Th1, Th2 e Th17 e del GM-CSF a livello sistemico e polmonare nei soggetti affetti da SSc e ricercarne la correlazione con parametri ecocardiografici di coinvolgimento cardiaco.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati i pazienti affetti da SSc afferiti alla Reumatologia del nostro ospedale tra maggio 2014 e marzo 2015, e un gruppo di controllo di 20 soggetti sani.

Erano esclusi dallo studio i fumatori, pazienti con asma, BPCO, con recenti infezioni (<8 settimane), neoplasie, altre patologie autoimmuni, in terapia immunosoppressiva.

I pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiogramma (protocollo DETECT) per valutare la pressione in arteria polmonare (PAPs), la frazione di eiezione (FE), il rapporto E/E', il rigurgito trans-tricuspidalico (TR) e le dimensioni delle camere cardiache.

In pazienti e controlli sono stati raccolti campioni di siero e di esalato condensato (EBC) per l'analisi delle citochine Th1 (IL2, IFN- α , TNF- α), Th2 (IL4, IL5 e IL13) e Th17-relate (IL17A, IL21, IL22, IL23, IL1 β , IL6, IL9, TGF β), IL10 e GM-CSF (multiplex immunoassay); l'elaborazione statistica è stata eseguita con STATA 10s.

Risultati. Abbiamo arruolato 29 pazienti con SSc, 17 con ISSc e 12 con dSSc. Le concentrazioni di tutte le citochine erano significativamente più elevate nei pazienti rispetto ai controlli, sia nel siero che nell'EBC.

Il confronto tra pazienti con ISSc e dSSc ha rivelato una maggiore produzione sierica e polmonare di quasi tutte le citochi-

ne nei pazienti con dSSc. Nei pazienti con ISSc erano tuttavia significativamente più elevate IL17 nel siero e IL10 nell'EBC. L'analisi della correlazione tra citochine sieriche e parametri ecocardiografici nella ISSc evidenziava una correlazione inversa tra IL1 β e FE ($\rho=-0,553$, $p=0,033$), una significativa correlazione tra IL6 e diametro del ventricolo destro ($\rho=0,683$, $p=0,020$), tra IL17 e PAPs ($\rho=0,483$, $p=0,044$) e tra TGF β e TR ($\rho=0,588$, $p=0,047$). Non abbiamo riscontrato significative correlazioni tra citochine e parametri ecocardiografici nella dSSc. Nell'EBC, IL2 era inversamente correlata con la FE ($\rho=-0,607$, $p=0,016$), IL10 era correlata con il diametro del ventricolo sinistro ($\rho=0,640$, $p=0,014$), IL9 con il rapporto E/E' ($\rho=0,681$, $p=0,030$) e TGF β con la PAPs ($\rho=0,557$, $p=0,024$). La concentrazione del GMCSF era correlata con il rapporto E/E' ($\rho=0,669$, $p=0,035$).

Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato una maggiore produzione di citochine Th1, Th2, Th17 e di GM-CSF nei pazienti con SSc rispetto ai controlli, sia a livello sistemico che polmonare.

La maggiore produzione di citochine nella dSSc rispetto alla ISSc ne suggerisce una maggiore attività flogistica.

Tuttavia la correlazione tra citochine Th1 e Th17 e parametri di compromissione cardiaca nei pazienti con ISSc, ma non in quelli con dSSc, suggerisce un ruolo specifico differente di tali citochine nei due fenotipi di malattia.

Keywords: Citochine Th17 relate, esalato condensato (EBC), ipertensione polmonare.

SCLEROSI SISTEMICA E NEOPLASIE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE P133

E. Montabone¹, V. Data², R. Carignola²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università degli Studi di Torino; ²Scleroderma Unit, Day Hospital Internistico Centralizzato, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Scopo del lavoro. Valutare in una coorte di pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) la prevalenza di malattia neoplastica e individuare possibili associazioni con le variabili cliniche di malattia.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo, monocentrico, su pazienti Sclerodermici classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2013, afferenti alla Scleroderma Unit dell'AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO). Ogni paziente è stato considerato eleggibile sulla base della sua ultima valutazione anamnestica, clinica e strumentale di malattia (impegno cutaneo e coinvolgimento degli organi interni, durata e attività di malattia, pattern anticorpale, trattamenti farmacologici); di ciascuno è stata analizzata l'eventuale anamnesi di patologia neoplastica (con particolare attenzione a quella polmonare), le caratteristiche cliniche, radiologiche e anatomopatologiche. L'analisi dei dati è stata eseguita con il programma Statistica 10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA); il livello di significatività statistica è stato posto per $p < 0.05$.

Risultati. Sono stati valutati 157 pazienti: 136 femmine e 21 maschi; 124 con forma limitata e 33 con forma diffusa di malattia; 83 pazienti avevano un pattern anticorpale anticentromerico, 45 quello anti-topoisomerasi I, 29 pattern non specifici; la durata media di malattia era di 8.7 anni. 62 pazienti presentavano un impegno interstiziale polmonare alla TC ad alta risoluzione (HRCT); 15 di loro avevano raggiunto la dose cumulativa massima di trattamento con ciclofosfamide.

34 pazienti avevano un'anamnesi positiva per neoplasia documentata cito-istologicamente. Erano presenti 7 neoplasie polmonari (di cui 1 microcitoma, 1 squamoso e 5 adenocarcinomi; questi ultimi tutti in donne), 5 mammarie, 5 uterine, 4 adenocarcinomi del colon, 4 neoplasie ematologiche (2 mielomi e 2 linfomi NH), 2 adenocarcinomi della prostata, 2 basaliomi, 2 osteosarcomi, 1 tumore papillifero della tiroide, 1 tumore a cellule chiare renali, 1 melanoma. Il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare nella popolazione femminile sclerodermica è risultato pari a 1.4 in confronto ai dati del registro italiano AIRTUM.

36 pazienti presentavano una condizione di "rischio" neoplastico: 6 pazienti con esofago di Barrett, 30 pazienti con noduli polmonari all'HRCT; di questi ultimi l'indagine oncologica ha confermato la natura neoplastica solamente in 1 caso.

Non è stata identificata alcuna correlazione tra la presenza di neoplasia e le variabili cliniche, bioumorali, strumentali o farmacologiche dei pazienti.

Conclusioni. I pazienti affetti da SSc della coorte in studio presentano un aumentato rischio di neoplasia polmonare nel sottogruppo delle donne. Diversamente da altri studi non sono stati identificati subset ad aumentato rischio. Lo screening polmonare sembrerebbe non favorire una diagnosi precoce di neoplasia e non modificare la prognosi a lungo termine.

Keywords: Sclerosi sistemica, scleroderma, neoplasia.

WOUND-CARE PER LE ULCERE DIGITALI DELLA SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI SHORT TERM DI UN AMBULATORIO DEDICATO

P134

V. Venturini¹, L. Amanzi¹, S. Barsotti^{1,2}, C. Puccini¹, A. D'Ascanio¹, A. Della Rossa¹, M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²Dottorato GenOMeC - Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. La presenza di ulcere digitali (UD) della mano, rappresenta una manifestazione di malattia particolarmente debilitante nel paziente con sclerosi sistemica (SSc). Negli ultimi anni si è assistito allo sviluppo, nei centri specialistici, di ambulatori dedicati al trattamento locale delle UD sclerodermiche. Scopo del nostro lavoro è quello di descrivere la nostra esperienza nel trattamento delle UD nel paziente con SSc nel corso del 2015.

Pazienti e Metodi. Sono stati analizzati prospettivamente dati dei pazienti con SSc che hanno eseguito cicli di medicazioni presso il nostro ambulatorio per il trattamento di UD della mano. Le medicazioni sono state eseguite settimanalmente. I dati acquisiti sono stati: età, sesso, durata di malattia, ASL di provenienza, localizzazione, numero, caratteristiche delle UD e loro modalità di insorgenza, numero di medicazioni, VAS dolore al basale, dopo 2 settimane ed al termine del trattamento.

Risultati. I pazienti con SSc-DU trattati nel 2015 sono stati 29 di cui 28 di sesso femminile. Undici pazienti provenivano dalla nostra ASL, 11 da ASL limitrofe, 4 da ASL non limitrofe, 3

da fuori Regione. L'età media all'esordio dell'UD era $61,3 \pm 15$ anni con durata di malattia media di 202 ± 110 mesi. In 26 casi l'insorgenza era spontanea (8 secondarie a calcinosi), mentre in 3 era rilevabile un traumatismo precedente. Dodici pazienti avevano UD dei polpastrelli, 7 delle zone di maggior tensione (regione estensoria delle articolazioni metacarpofalangee o interfalangee), 10 a entrambe le sedi. Il numero medio di UD era 2/paziente. Diciassette pazienti presentavano UD monolaterali, 12 bilaterali. Sedici pazienti avevano un UD superficiale (epidermide), 7 intermedia (sottocutaneo ma non oltre la fascia), 5 profonde (oltre la fascia con esposizione di tessuti profondi).

Tutte le lesioni si sono risolte, tranne un paziente sottoposto ad amputazione chirurgica della falange distale per gangrena secca, già molto avanzata al momento della prima valutazione. Il numero medio di medicazioni settimanali necessarie è stato 11 (min 3 max 38). Alla prima valutazione, i pazienti con UD profonde avevano la lesione da più giorni (in media 133), rispetto a coloro con lesioni superficiali (60 giorni $p=0.018$) e necessitavano di più medicazioni (20 vs 6 $p<0.001$).

I pazienti hanno mostrato riduzione significativa della VAS dolore dal basale (6.0 ± 2.0 cm) già a 2 settimane dall'inizio delle medicazioni (3.8 ± 1.1 cm $p < 0.001$) ed ulteriore miglioramento al termine delle medicazioni (0.9 ± 1 cm $p < 0.001$).

Conclusioni. Le ulcere digitali sono una frequente causa di morbilità nei pazienti con SSc; il loro trattamento richiede ambulatori dedicati con personale medico ed infermieristico specializzato, che consente di ridurre rapidamente il dolore e di evitare conseguenze irreversibili come le amputazioni. L'invio del paziente il più precocemente possibile al centro consente di ridurre il numero di medicazioni necessarie, ma la scarsa disponibilità degli ambulatori dedicati obbliga i pazienti a frequenti spostamenti.

Keywords: Sclerodermia, ulcere, gestione.

NORMALIZZAZIONE DELLA RISERVA CORONARICA DOPO TERAPIA CON RITUXIMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PRELIMINARE IN 3 CASI

P135

E. Zanatta¹, G. Famoso², P. Polito¹, M. Favaro¹, M. Tonello¹, M. Perazzolo Marra², F. Cozzi¹, F. Tona²

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Padova; ²U.O.C. di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Padova

Scopo del lavoro. Nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) la disfunzione del microcircolo coronarico (CMD) è il meccanismo patogenetico iniziale che conduce all'impegno primitivo del miocardio (1). La riserva coronarica (CFR), marker di CMD, è infatti significativamente ridotta nei pazienti sclerodermici rispetto ai controlli sani (2). La disfunzione del microcircolo, inoltre, è un predittore di eventi cardiovascolari maggiori in diverse patologie.

Non è noto se le terapie utilizzate nella SSc, in particolare quelle immunosoppressive, siano in grado di migliorare la riserva coronarica. Scopo del nostro lavoro è quello di valutare la CFR prima e dopo terapia con anti-CD20 (rituximab). Riportiamo i risultati osservati nei primi 3 pazienti.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 3 pazienti, un uomo e due donne, di età media 55 ± 5 anni, affetti da SSc, forma cutanea diffusa, con specificità anticorpale anti-Scl-70. Nonostante le terapie immunosoppressive precedenti (in 2 casi micofenolato mofetile e in 1 metotrexato), i pazienti presentavano una progressione della sclerosi cutanea e dell'interstiopatia polmonare, per cui veniva posta indicazione al rituximab (ciclo di 2 infusioni a distanza di 15 giorni, al dosaggio di 1 grammo ciascuna).

I pazienti hanno eseguito Ecocardiogramma color Doppler transtoracico con misurazione della velocità del flusso coronarico a livello della discendente anteriore, a riposo e dopo infusione di adenosina. La CFR era data dal rapporto tra il flusso in condizioni di iperemia (adenosina) e a riposo. Una

CFR minore o uguale a 2.5 è stata considerata patologica e marker di CMD. L'esame è stato effettuato per ciascun paziente una settimana prima e due mesi dopo il ciclo di terapia con rituximab.

Risultati. Prima della terapia tutti i pazienti presentavano una CFR patologica (2,2; 2,25; 2,4), con valore medio 2.28 ± 0.1 . A due mesi di distanza dal ciclo di terapia con rituximab si è assistito ad una normalizzazione della CFR in tutti i pazienti (rispettivamente 2,9; 3,4; 3,14), con valore medio 3.14 ± 0.25 .

Conclusioni. Con i limiti di uno studio preliminare condotto in soli 3 pazienti, è possibile ipotizzare un effetto favorevole di rituximab sulla disfunzione microcircolatoria coronarica riscontrabile in corso di SSc, vista la normalizzazione della CFR in tutti i pazienti dopo la terapia. Qualora questo dato venisse confermato in una casistica più ampia, suggerirebbe un ruolo della terapia immunosoppressiva con rituximab nella miocardiopatia sclerodermica.

Bibliografia

1. Allanore Y, Meune C, et al. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28 (5 Suppl. 62): S48-53.
2. Montisci R, Vacca A, Garau P, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 890-3.

Keywords: Sclerosi sistemica, riserva coronarica, rituximab.

INTESTINAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS IS CHARACTERIZED BY PECULIAR MICROBIOTA

P137

G. Natalello¹, F. Paroni², G.B. Canestrari¹, F. Parisi¹, M. Rucco¹, G. Berardi¹, E. De Lorenzis¹, S. Bosello¹, M. Sanguinetti², G. Ferraccioli¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Microbiologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Objective. Gastrointestinal involvement is recognized as a major cause of morbidity and mortality in systemic sclerosis (SSc). The pathophysiology is still unclear and includes impairment of motility, digestion, absorption and excretion. Only few data on composition and function of gut micro-environment in SSc are reported in literature¹, but there is a growing body of evidences supporting the hypothesis of a relation between gut microbiota, the host immune system and metabolic/nutritional status.

The goal of this study was to characterize the gut microbiota in SSc patients compared to healthy subjects to investigate whether specific microbial species may be responsible of dysbiosis in SSc patients with gastrointestinal involvement. Furthermore, we investigated the composition of microbiota in different subsets of SSc according to patient's nutritional status to verify if microbiota characteristics may be used as a biomarker for malnutrition in patients with SSc.

Methods. Sixty-six SSc patients were enrolled and divided in three subgroups according to BMI. Gastrointestinal involvement was evaluated through UCLA GIT 2.0 questionnaire while nutritional status was assessed through the MUST and biomarkers. Faecal samples were obtained from SSc patients and healthy controls. The composition of microbiota was determined through 16s rRNA sequencing by Roche 454 GS. Dedicated statistic (LEfSe) was used to identify taxa that showed differential expression between the groups, furthermore, α - and β -diversity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio were determined. **Results.** In our cohort of patients the mean total UCLA GIT 2.0 score was 0.4 ± 0.3 . The values representing species richness were significantly different in the SSc group compared

to controls ($p=0.009$ for Shannon index mean values). Noticeably, this difference was mostly accountable to BMI>25 subgroup. Firmicutes/Bacteroidetes ratio was inverted (>1) in the SSc group compared to controls, similarly to what reported in literature for obese subjects. At genus level, SSc patients showed a differential expression in 21 taxa compared to controls with higher levels of genera such as Ruminococcus, Roseburia, Lactobacillus and Faecalibacterium and a decrease of genera such as Clostridium, Odoribacter, Veillonella and Prevotella. The differences in microbiota composition between SSc patients and controls were supported also by PCoA of the values representing phylogenetic distance between microbial communities of specimens. Conversely, there were no substantial differences among subgroups of SSc patients according to BMI.

Conclusion. Our analysis demonstrated an altered and peculiar composition of gut microbiota in SSc patients compared to healthy controls. This may be the result of the complex pathophysiology of the disease and, at the same time, may contribute to its clinical features. Though in the overweight SSc patients seemed to exist an overlap with the distinctive microbiota, no definitive data are available to explain the relation between the nutritional status and gut microbiota in SSc patients.

Bibliografia

1. Volkmann ER, Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1483-92.

Keywords: Microbiota, gastrointestinal involvement, nutritional status.

SMALL AIRWAYS INVOLVEMENT IN SCLERODERMA PATIENTS: PRELIMINARY DATA FROM A CASE-CONTROL STUDY

P138

M. Mattioli¹, M. Bonifazi², P. Fraticelli¹, L. Paolini², A. Kafyeke¹, L. Biondi¹, G.P. Martino¹, M. Murri¹, C. Fischetti¹, S. Gasparini², A. Gabrielli¹

¹Clinica Medica - Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti, Ancona; ²S.O.D. Pneumologia - Ospedali Riuniti, Ancona

Introduction and objective. Systemic sclerosis (SSc, Scleroderma) is a rare devastating, immune-mediated, multi-system disorder involving mainly vessels, skin, gastrointestinal tract and lung. Interstitial lung disease and pulmonary hypertension are the leading cause of morbidity and mortality in these patients. Little is known about small airways involvement in scleroderma, although a possible obstruction has been suggested by widespread bronchiolectasis and peribronchial fibrosis noted at necropsy. Impulse oscillometry (IOS) is a non-invasive instrument able to measure the resistance of large and small airways and, thus, to provide a sensitive assessment of small airways function. Therefore, the main purpose of the present study is to assess the prevalence of small airway resistance by IOS measurements and its potential role in SSc patients. Secondary objectives include to investigate the rela-

tionship between small airway diseases and selected disease-related characteristics.

Materials and Methods. Every SSc patient referred to our clinic from October 2013 to April 2015, was included in the present study according to predefined eligibility criteria; controls were health volunteers matched for sex, age, body mass index and without story of lung disease. By study design, both cases and controls underwent IOS measurements and data on smoking habits and history of exposures were collected in a case-report form. Cases underwent also spirometry and St. George's respiratory questionnaire (SGRQ). A small airways involvement at IOS was defined as $R5-R20 \geq 0.07$ kPa/L/sec. The distribution of cases and controls according to the various factors collected will be compared using the χ^2 test for categorical variables and t-test independent samples for con-

tinuous variables. Odds ratios and 95% confidence intervals for the IOS value was computed using multiple logistic regression models (Breslow & Day, 1980). The risk estimates was adjusted by age, sex and other factors.

Results. 92 cases (M/F 14/78, mean age 57.06) and 84 controls (M/F 15/69, mean age 54.28) were included in the present study. The $R5-R20 \geq 0.07$ kPa/L/sec was found in 20.65% of cases and in 3.57% of controls. The OR was 7.027 (95% CI 1.99-24.72, $p < 0.01$). This value did not significantly change after the adjustment for confounding variables (OR 7.091). The association between $R5-20 \geq 0,07$ kPa/L/s and selected parameters showed a significant correlation with highest score SGRQ and decreased spirometric indices such as FEV1 and FVC. The association with the limited cutaneous form is borderline for statistical significance ($p = 0,06$).

Conclusions. The small airways involvement in SSc was found in approximately 20% of cases and it seems to be associated with a more severe clinical impairment, as suggested by the significant correlation with higher scores of SGRQ. Further data are needed to assess clinical and prognostic implications of such new potential target of disease.

Keywords: *Impulse oscillometry, systemic sclerosis, small airways.*

PROGRESSION OF NAILFOLD MICROANGIOPATHY THROUGH DIFFERENT CAPILLAROSCOPIC PATTERNS OF MICROVASCULAR DAMAGE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A TWELVE YEAR FOLLOW-UP

P139

A.C. Trombetta, C. Pizzorni, S. Paolino, B. Ruaro, C. Cosso, M. Cutolo, A. Sulli

Reserch Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Departement of Internal Medicine, University of Genova

Background. Scleroderma microangiopathy, which features may be detected by nailfold videocapillaroscopy (NVC), is an early and dynamic event, and it may progress through different patterns of microvascular damage (“early”, “active” and “late”) during follow-up (1, 2). The time of transition is variable among patients, and it was little investigated (2). Several studies demonstrated correlations between microvascular damage extent and organ involvement degree (2-4).

Aim. Longitudinal study to investigate the transition of nailfold microangiopathy through different NVC patterns of microangiopathy in SSc, assessing organ involvement over long time.

Methods. Thirty-four SSc patients according to LeRoy criteria (mean age 57 ± 11 years, mean disease duration from Raynaud’s phenomenon onset 9 ± 11 years) with the “early” pattern of nailfold microangiopathy at first capillaroscopic visit were enrolled and followed for a mean time of 12 ± 3 years. Only SSc patients with fully complete documentation were included into the study.

The pattern of microangiopathy was recorded by NVC at each visit as previously reported (1,2), as well as organ involvement and antinuclear antibody (ANA) profile.

Results. After a mean time of twelve year follow-up, 12 (35%) patients were still showing the “early” scleroderma-pattern, while the NVC pattern of microangiopathy was changed in 65% of the patients. The NVC pattern was found “active” in 10 patients (30%) and “late” in 12 patients (35%). The median time of progression from the “early” to the “active” pattern was 31 months, from “active” to “late” 38 months, and

from “early” to “late” 66 months. In the subgroup of patients whose microangiopathy progressed from the “early” to the “late” NVC pattern through the “active” pattern, the median time of progression from the “early” to the “active” pattern was only 14 months, while in the subgroup of patients whose microangiopathy progressed only from the “early” to the “active” NVC pattern it was 42 months. Organ involvement was progressively greater in SSc patients with “early”, “active” and “late” NVC pattern of microangiopathy, respectively. The median time of progression from “early” to “late” pattern was shorter in SSc patients with either nucleolar IIF ANA pattern or Scl70 autoantibodies.

Conclusions. This study confirms the progression of qualitative patterns of nailfold microvascular damage in 65% of SSc patients. Patients showing either a fast progression from the “early” to the “active” NVC pattern of microangiopathy (one year) or positive ANA with a nucleolar IIF pattern should be strictly monitored as at risk of rapid progression to the “late” NVC pattern of microangiopathy which is linked to a larger risk of organ involvement.

References

1. Cutolo M, et al. *Rheumatology*. 2004; 43: 719-26.
2. Sulli A, et al. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 821-5.
3. Ingegnoli F, et al. *Microvasc Res*. 2013; 89: 122-8.
4. Smith V, et al. *J Rheumatol*. 2013; 40: 2023-8.

Keywords: *Systemic sclerosis, nailfold videocapillaroscopy, microvascular damage.*

AMINAPHTONE IMPROVES SKIN BLOOD PERFUSION IN RAYNAUD'S PHENOMENON PATIENTS: A PILOT STUDY BY LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS

P140

V. Tomatis, B. Ruaro, S. Paolino, C. Pizzorni, E. Alessandri

Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa

Objective. Laser speckle contrast analysis (LASCA) is a validated technique to evaluate skin blood perfusion (1, 2). Aminaphtone is an available vasoactive drug recently suggested to down-regulate endothelin-1 production by endothelial cells, and to ameliorate RP symptoms (3-5).

Aim. Longitudinal study to evaluate skin blood perfusion changing during aminaphtone treatment in patients affected by RP.

Methods. Thirty-seven patients with active RP were enrolled during routine clinical assessment in November 2015 (27 secondary RP to systemic sclerosis, 10 primary RP). Aminaphtone 75 mg twice daily was administered as clinical practice in addition to current treatments. Blood perfusion was assessed in all patients by LASCA at baseline (T0), after one (T1), four (T4) and twelve weeks (T12) of treatment, at the level of fingertips, periungual areas, dorsum and palm of hands, tip of nose, zygoma, forehead, and perioral regions. Raynaud condition score (RCS) and both Raynaud's attack frequency and duration were also assessed at the same times.

Results. A progressive statistically significant increase of blood perfusion was observed from T0 to T12 in all skin areas (median PU at T0, T1, T4, T12 respectively: fingertips 52, 88, 100, 107; periungual areas 43, 79, 90, 92; dorsum of hands 35, 61, 71, 76; palm of hands 57, 86, 92, 96; tip of nose 99, 112, 114, 132; zygoma 136, 140, 146, 150; forehead 103, 104, 115, 128; perioral region 142, 146, 148, 151; whole face 119,

129, 143, 151; $p < 0.01$). In particular, all patients treated with aminaphtone showed an increase of blood perfusion from T0 to T1, and 30 out of 35 patients had a further increase of blood perfusion from T1 to T4 and from T4 to T12. A progressive statistically significant decrease of RCS (median at T0, T1, T4, T12: 7, 6, 4, 4; $p < 0.0001$), Raynaud frequency (median at T0, T1, T4, T12: 2, 2, 1, 1 attacks/day; $p = 0.03$) and duration (median at T0, T1, T4, T12: 20, 20, 10, 4 minutes; $p = 0.0007$) was also observed from T0 to T12. The results were similar for both PRP and SRP. Two patients had to stop the drug due to headache, and one patient was lost during follow-up.

Conclusions. This study demonstrates that aminaphtone treatment increases in short-time skin blood perfusion, as well as improves RP symptoms. Longer studies might assess the role of aminaphtone in the treatment of RP secondary to systemic sclerosis and related clinical complications.

References

1. Ruaro B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1181-5.
2. Cutolo M, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 569-71.
3. Parisi S, et al. *Am J Int Med.* 2015; 3: 204-9.
4. Scorza R, et al. *Drugs R.D.* 2008; 9: 251-7.
5. Salazar G, et al. *Eur J Pharmacol.* 2016; 782: 59-69.

Keywords: Raynaud's phenomenon, aminaphtone, laser speckle.

STRONG CORRELATION BETWEEN ANTI-CENTROMERE ANTIBODIES AND HEMODYNAMIC IMPAIRMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS. A CATHETERIZATION STUDY

P141

A. Spinella¹, D. Giuggioli¹, F. Lumetti¹, F. Coppi², A. Borghi², M. Colaci¹, C. Vacchi¹, C. Esposito¹, R. Rossi², C. Ferri¹

¹Scleroderma Unit, Rheumatology Unit, University of Modena & Reggio Emilia, Modena; ²Cardiology Unit, University of Modena & Reggio Emilia, Modena

Background. There has been increasing recognition of pulmonary arterial hypertension (PAH), which develops as a direct consequence of systemic sclerosis (SSc), a connective tissue disease characterized by endothelial dysfunction, collagen overproduction, and immune system abnormalities. Current literature emphasizes the importance of distinguishing SSc patients with normal pulmonary pressure and patients with PAH, a disease caused by progressive luminal obliteration of small pulmonary arteries. At present, right heart catheterization (RHC) is the definitive investigation to confirm the diagnosis, graduate the amount of hemodynamic impairment, predict prognosis and plan for treatments.

Objectives. To analyze our personal series of SSc patients in order to identify possible correlations between clinical-serological features and cardio-pulmonary compromise in terms of PAH.

Methods. We analyzed a series of 26 SSc patients who un-

derwent RHC, choosing those who presented a PAPs value > 40 mmHg at Echo-Doppler evaluation. These patients were selected from a cohort of 241 SSc patients which satisfied the new ACR/EULAR classification criteria for SSc and underwent general evaluation, including clinical-serological features. The presence of serum autoantibodies was investigated by means of standard techniques, comprising anti-centromere antibodies (ACA) evaluation. All patients were assessed in the catheterization laboratory with 7F balloon-tipped, triple-lumen thermodilution catheters through the right femoral vein. The following variables were measured for each patient: right atrial pressure (RAP), systolic (s), diastolic (d) and mean (m) pulmonary pressures (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), and cardiac output (CO) by thermodilution technique. The transpulmonary gradient was calculated by subtracting the mPAP from PCWP. Pulmonary vascular resistance (PVR) was calculated by dividing the transpulmonary

Table 1 - Impact of ACA on hemodynamic parameters derived from RHC.

Parameter (RHC)	ACA absence	ACA presence	P
RAP, mmHg	10.2±6.4	15.3±7.5	0.001
Mean PAP, mmHg	36.5±6.3	48.1±4.9	0.001
PVRI, Wood U/m ²	12±7	16±6	0.01
Cl, L/min/m ²	3.7±1.3	2.9±1.5	0.01
PCWP, mmHg	9.5±5.3	9.3±4.8	0.9

gradient by CO (in Wood Unit). CO and PVR were indexed by body surface area and expressed as cardiac index (CI) and PVR index (PVRI). PAH was diagnosed if mPAP>25 mmHg and PCWP<15 mmHg, according to current guidelines.

Results. After RHC, 24 patients were diagnosed with PAH. Strong correlations were found between RHC results and ACA assessment. 8/24 patients showed ACA positivity. In table I we resumed main significant comparisons between ACA+ and ACA- patients, regarding hemodynamic parameters. In particular patients with ACA demonstrated an increase of 32% in pulmonary pressure and resistance, a reduction of 78% of CO and an increase of 50% in systemic congestion.

Conclusions. According to our results ACA could be identi-

fied as a simple tool for distinguishing, among SSc patients with PAH, those with a greater cardio-pulmonary compromise. Further investigations are needed on larger series of patients in order to confirm these data and to identify subsets of SSc patients at increased risk of hemodynamic impairment.

References

1. Ferri C, et al. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 1026-34.
2. Humbert M, et al. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3522-30.
3. Galìè N, et al. *Eur Respir J.* 2015; 46: 903-975.

Keywords: Anti-centromere antibodies, right heart catheterization, hemodynamic impairment.

LA QUALITÀ DELL'OSSO, ANALIZZATA CON IL TRABECULAR BONE SCORE, IN DONNE IN POST-MENOPAUSA AFFETTE DA SCLEROSI SISTEMICA E ARTRITE REUMATOIDE: DUE POPOLAZIONI A CONFRONTO

P142

A. Casabella¹, C. Seriolò², G. Botticella¹, L. Molfetta², B. Ruaro¹, M. Cutolo¹

¹A.O.U. S. Martino Laboratorio U.O.C. Clinica Reumatologica, Di.M.I., Genova; ²Centro di Ricerca per Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, CROPO, Di.M.I., Genova

I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SS) e Artrite Reumatoide (AR) possono presentare un aumentato rischio di sviluppare osteopenia come risultato di fattori multisistemici quali la terapia, la riduzione dei livelli di vitamina D e l'innattività fisica. Il Trabecular Bone Score (TBS) è un indice ottenuto dall'esame densitometrico a raggi X (DXA) che fornisce indirettamente una valutazione della microarchitettura trabecolare consentendo di avere informazioni più dettagliate sulla struttura dell'osso.

Obiettivo. Lo scopo di questo studio è stato di valutare la qualità dell'osso utilizzando il TBS per pazienti con SS in confronto con una popolazione ad alto rischio di riduzione della massa ossea come i pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 74 pazienti (età media 60±9 anni) con SS, 98 pazienti con AR (età media 62±5 anni) e 60 controlli sani di pari età (età media 64±11anni). La Densità Minerale Ossea (BMD, g/cm²) a livello del rachide lombare (L1-L4) è stata misurata mediante densitometro DXA (GE Healthcare Lunar Prodigy). Il valore di TBS è stato calcolato su tutti gli esami densitometrici del rachide lombare utilizzando il TBS iNsite Medimaps software. Valori di TBS>1.350 sono stati considerati indicativi di normale struttura trabecolare ossea mentre valori di TBS<1.200 di condizioni ossee ridotte.

Risultati. Tra i pazienti arruolati con SS, 56 (76%) presentavano riduzione di massa ossea; in particolare 32 (43%) mostravano condizione di osteoporosi e 24 (32%) di osteopenia. Nei pazienti con AR si osservava una riduzione di massa ossea

per 78 pazienti (80%); in particolare 52 con osteoporosi (53%) e 41 (42%) con osteopenia. I valori di BMD sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con SS e AR rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente, Rachide Lombare: 0.998±0.161 g/cm² e 0.862±0.194 g/cm² vs 1.240±0.932 g/cm²; Collo del femore: 0.784±0.212 g/cm² e 0.668±0.141 g/cm² vs 0.845±0.164 g/cm²; Ward 0.563±0.173 g/cm² e 0.486±0.221 g/cm² vs 0.657±0.106 g/cm²; Trocantere: 0.666±0.104 g/cm² e 0.598±0.231 g/cm² vs 0.725±0.143 g/cm²; Femore Intero: 0.827±0.182 g/cm² e 0.764±0.244 g/cm² vs 1.033±0.161 g/cm², tutti con p<0.001).

I valori di TBS a livello del rachide lombare sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con SS e AR nei confronti dei controlli (rispettivamente, 1.032±0.163 e 0.904±0.148 vs 1.361±0.126, entrambi p<0.001). Non sono state trovate significative differenze nelle medie dei valori di TBS del rachide lombare nel confronto tra i pazienti con SS e AR (p=0.238).

Conclusioni. Questo studio mostra come sia presente una riduzione dei valori di BMD e TBS nei pazienti con SS e AR nei confronti dei controlli sani. In conclusione i valori del TBS associato a quelli della BMD, potrebbe discriminare pazienti con alterata microarchitettura ossea e diventare un nuovo strumento clinico nella diagnosi precoce di riduzione della massa ossea nelle malattie reumatiche infiammatorie, come la SS e AR.

Keywords: Trabecular bone score, densità minerale ossea, malattie reumatiche.

L'ESPOSIZIONE AL SIERO DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA INDUCE LA TRANSIZIONE ENDOTELIO-MESENCHIMALE IN CELLULE ENDOTELIALI UMANE DI ARTERIA POLMONARE.

P143

N. Mundula¹, G.L. Erre¹, G. Passiu¹, T. Duong Thi Bich², R. Giordo², G.F. Pintus²

¹Cattedra Reumatologia UNISS, Sassari; ²Dipartimento Scienze Biomediche UNISS, Sassari

Introduzione. La transizione endotelio-mesenchima (EndoMT) è un complesso processo biologico nel quale le cellule endoteliali perdono i propri marker di differenziazione, acquisiscono un fenotipo mesenchimale-miofibroblastico e sintetizzano proteine mesenchimali quali alfa smooth muscle actin (alfa-SMA) e collagene tipo I a sfavore delle proteine endoteliali come il fattore di Von Willebrand (VWF). La EndoMT è considerata un momento fondamentale nella patogenesi della vasculopatia occlusiva e della ipertensione arteriosa polmonare nella Sclerosi sistemica (SSc).

Obiettivi. Valutare se il siero di pazienti affetti da SSc induce la EndoMT, documentata come sintesi di collagene tipo 1 e alfa-SM, nelle cellule endoteliali umane della parete dell'arteria polmonare (HPMECs) in coltura.

Metodi. Sono stati raccolti i sieri di 16 pazienti affetti da SSc, secondo i criteri 2013 dell'ACR (11 variante diffusa e 5 variante limitata) con fenomeno di Raynaud severo, ulcere digitali e interessamento polmonare) e i sieri di 14 pazienti sani (HD) incrociati per età e sesso. La sintesi di Collagene tipo 1 è

stata valutata tramite COL1A1-tGFP-LV, un vettore lentivirale veicolato dal promotore del gene umano del Collagene tipo 1; i livelli di alfa-SMA e di VWF sono stati misurati con metodica Western Blot.

Risultati. Le HPMECs esposte al siero dei pazienti con SSc mostrano rispetto a quelle esposte al siero dei HD significative differenze nell'attivazione del promotore COL1A1 (Fig. 1A) e significativo decremento della produzione del fattore di von Willebrand e incremento della sintesi di alfa-SMA (Fig. 1B).

Discussione. Questo "studio" ex vivo dimostra per la prima volta che l'esposizione al siero di pazienti affetti da SSc promuove una transizione endotelio-mesenchimale nelle HPMECs.

Sono necessari studi mirati a comprendere le caratteristiche di tali processo in vivo e il suo ruolo nella patogenesi della vasculopatia occlusiva e della PAH nella SSc.

Keywords: Miofibroblasti, COL1A1, endotelio.

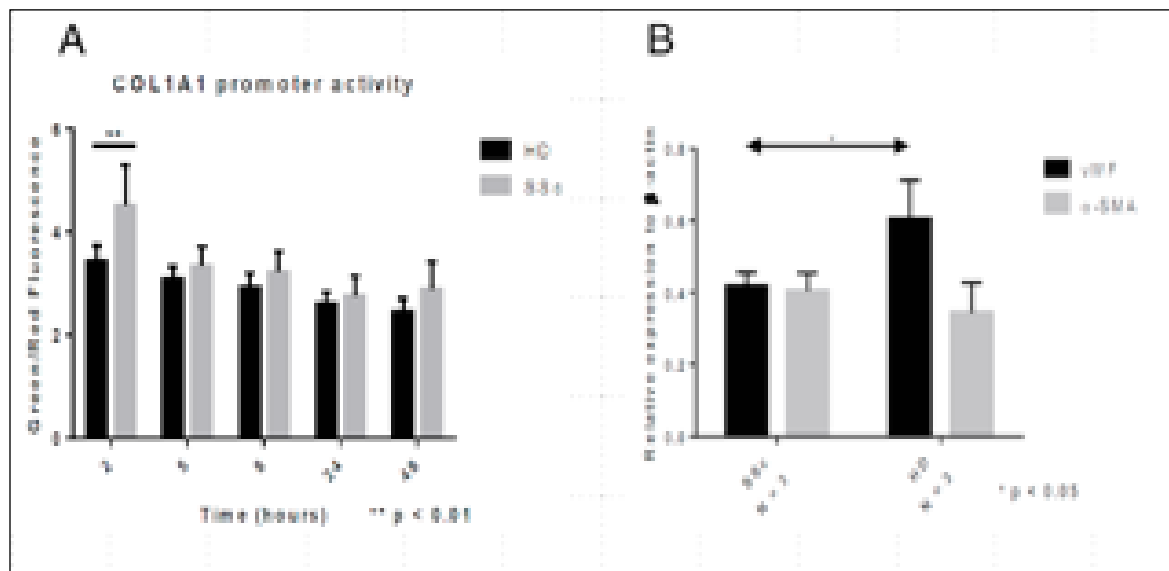


Figura 1A - AB

LE ANOMALIE CAPILLAROSCOPICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA CONNETTIVITE P144 NON DIFFERENZIATA (UCTD) IN ASSOCIAZIONE CON FENOMENO DI RAYNAUD

R. De Angelis, E. Di Donato, W. Grassi

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Con il termine di “connettivite non differenziata” (UCTD) si identifica una condizione caratterizzata da segni e sintomi variabili, indicativi della presenza di una malattia autoimmune, ma non sufficienti a soddisfare i criteri classificativi di una connettivite “maggiore”.

Il microcircolo è spesso interessato ed in alcuni pazienti, specie se concomita un fenomeno di Raynaud, è possibile osservare, grazie all’indagine capillaroscopica, espressioni aspecifiche di microangiopatia a livello della cute periungueale. Scopo del presente studio è stato quello di valutare le caratteristiche capillaroscopiche di un gruppo di pazienti affetti da UCTD, in relazione con la presenza/assenza di fenomeno di Raynaud (FR+/FR-).

Materiali e Metodi. Una coorte di 78 pazienti consecutivi affetti da UCTD è stata complessivamente valutata. La diagnosi di FR è stata effettuata sulla base del rilievo anamnestico di episodi di vasospasmo (sbiancamento/cianosi), bilaterale e simmetrico, a livello delle dita delle mani e la capillaroscopia è stata eseguita “in cieco” da un operatore esperto attraverso un videocapillaroscopio con sonda ottica a contatto (200x). Il pattern capillaroscopico è stato classificato secondo la letteratura corrente: normale, aspecifico, scleroderma pattern. Le variabili continue sono state espresse e confrontate utilizzando il test U di Mann-Whitney. Il confronto tra variabili categoriche è stata effettuato utilizzando il test del chi-quadro. La significatività statistica è stata definita come $p < 0.05$.

Risultati. Nella coorte di pazienti, costituita per l’87% da donne, il FR è stato diagnosticato nel 52.5% dei casi (età media 45.1

anni ± 14.7 DS, durata media di malattia 48.6 mesi ± 50.0 DS). La presenza di anomalie capillaroscopiche è stata rilevata in 18/41 (43.9%) pazienti con FR+ ($p < 0.0001$). Una percentuale ridotta di pazienti con FR+ (15%) ha mostrato un quadro capillaroscopico normale, comparato con i FR- (36.6%) ($p = 0.0004$). Capillari omogeneamente dilatati sono stati identificati in 30/41 (73.1%) pazienti con FR+, in percentuale più elevata rispetto ai pazienti FR- (27.0%) ($p = 0.0001$). Ectasie irregolari e megacapillari sono stati rilevati nel 55% e 35% con FR+, rispettivamente, con una frequenza significativamente più elevata rispetto ai pazienti FR-. La combinata presenza di anomalie capillaroscopiche riconducibili nel contesto di uno scleroderma pattern è stata riscontrata in 18/41 pazienti con FR+, e 1/37 FR- ($p = 0.0003$).

Conclusioni. Nei pazienti con UCTD+FR i megacapillari e le anse irregolarmente ectasiche sono risultate le anomalie capillaroscopiche predominanti. Non si sono rilevate né riduzione del numero di capillari, né aree avascolari. Lo scleroderma pattern cosiddetto “slow” ha contraddistinto i pazienti con FR+ da quelli FR-. Tali rilievi supportano l’ipotesi che l’interessamento del microcircolo nella UCTD non risulti particolarmente “attivo” (assenza di distruzione capillare e conseguente angiogenesi). Pertanto, la tipologia di danno microvascolare rilevato appare coerente con il profilo generale della UCTD, comunemente considerata come una condizione caratterizzata da un quadro clinico “mild”.

Keywords: Connettivite non differenziata, fenomeno di Raynaud, capillaroscopia.

INDAGINE PROTEOMICA IN FIBROBLASTI DERMICI ISOLATI DA CUTE LESIONALE P145 E NON LESIONALE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA LIMITATA (LSSC): DUE ENTITA' DISTINTE NELLO STESSO PAZIENTE?

C. Corallo^{1,2}, A. Santucci³, G. Bernardini³, N. Figura¹, R. Leoncini⁴, A. Montella¹, C. Chirico¹, R. Nuti¹, N. Giordano¹

¹Scleroderma Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; ²Target Discovery and Validation, Galapagos B.V., Leiden - NL; ³Department of Biotechnology, Chemistry and Pharmacy, University of Siena; ⁴Department of Medical Biotechnology, University of Siena

Scopo. Identificare, mediante analisi proteomica, la differente espressione proteica in fibroblasti dermici isolati da cute affetta e non affetta di pazienti con sclerosi sistemica limitata (ISSc).

Materiali e Metodi. 20 pazienti con ISSc sono stati sottoposti a doppia biopsia cutanea (3 mm) nelle aree di cute lesionale e non lesionale. I fibroblasti dermici sono stati isolati enzimaticamente. L’elettroforesi bidimensionale è stata usata per separare e definire le proteine nei lisati di fibroblasti di cute affetta e non. Le proteine differenziate espresse dalle due popolazioni cellulari sono state identificate mediante spettrometria di massa. Tali differenze tra i campioni di cute sono state investigate anche mediante immunostochimica (IHC) e mediante quantitativa real time-PCR (qRT-PCR) per il collagene di tipo I (Col-1) e vimentina (VIM).

Risultati. L’analisi proteomica ha rivelato diversa espressione di proteine coinvolte in: organizzazione del citoscheletro (27%), rimodellamento della matrice extracellulare (11%), risposta allo stress ossidativo (22%), metabolismo energetico (19%), metabolismo proteico (5%), omeostasi cellulare (5%), trasduzione del segnale (3%), proteine di trascrizione, sintesi e turnover

(8%). L’analisi IHC ha mostrato che l’epidermide della cute lesionale è ispessita, e il derma è fortemente reattivo a Col-1 e VIM (marcatori tipici di miofibroblasti attivati). Per quanto riguarda la cute non lesionale, le colorazioni IHC sono paragonabili a quelle della cute di controllo. La qRT-PCR ha confermato sovraespressione di livelli di mRNA di Col-1 e VIM in fibroblasti di cute lesionale rispetto a quelli di cute non lesionale.

Conclusioni. In linea con gli studi precedenti, questi risultati sono importanti per tre motivi: primo, perché rivelano il comportamento opposto di fibroblasti dermici nelle zone di cute lesionale e non lesionale dello stesso paziente; secondo, perché hanno dimostrato le similitudini istochimiche/istologiche tra cute non lesionale di paziente con ISSc e cute di soggetti di controllo; terzo, perché le proteine differenziate espresse tra le due popolazioni di fibroblasti dermici potrebbero essere il bersaglio di nuove terapie farmacologiche per la fibrosi cutanea in corso di sclerosi sistemica.

Keywords: Proteomica, fibroblasti dermici fibrosi.

IL "DUCAS": PROPOSTA DI SCORE PER LA VALUZIONE DELLE ULCERE DIGITALI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P146

C. Bruni¹, T. Ngozana², F. Braschi¹, G. Piemonte¹, L. Benelli¹, S. Guiducci¹, S. Bellando-Randone¹, J. Grotts³, C.P. Denton², D.E. Furst⁴, M. Matucci Cerinic¹

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Firenze;

²Centre for Rheumatology and Connective Tissue Diseases, UCL Division of Medicine, London - UK; ³Department of Biostatistics,

University of California AT Los Angeles - CA; ⁴Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of California AT Los Angeles - CA

Scopo del lavoro. Attualmente non sono disponibili misure obiettive per valutare le ulcere digitali (DU) in pazienti con sclerosi sistemica (SSc), ad esclusione della categorizzazione in "guarita/non guarita" e del giudizio clinico basato sull'esperienza. Lo scopo dello studio attuale è di proporre uno score composito di valutazione clinica delle DU (chiamato DUCAS) e di testare la sua "face validity" secondo i criteri OMERACT attraverso la correlazione con patient-reported outcome (PROs) e la valutazione del clinico.

Materiali e Metodi. Lo studio ha arruolato pazienti affetti da SSc che presentassero almeno una DU. Essi sono stati valutati attraverso l'HAQ-DI per la disabilità, la scala di Cochin per la funzionalità della mano, la scala analogica visuale (VAS) per il dolore correlato alla DU (DU_pain, 0-100 mm), la VAS per lo stato globale della DU secondo il paziente (ptGDU, 0-100 mm) e la VAS per la valutazione globale dello stato di salute secondo il paziente (PtGA) come PRO, oltre alla VAS per lo stato globale della DU redatta dal clinico (PhyDU). Il DUCAS includeva al suo interno 7 variabili correlate allo stato della DU selezionate da un comitato di esperti in ulcere sclerodermiche - come indicato nella tabella I. Ad ogni variabile era stato assegnato un punteggio sulla base della gravità clinica e il DUCAS score totale era costituito dalla somma dei punteggi delle singole variabili (totale 19,5). Il test di correlazione di Pearson è stato utilizzato per calcolare la face validity; inoltre è stato creato un modello di regressione lineare con analisi forward and backward stepwise per determinare la relazione tra le singole variabili clinimetriche e il parametro clinico primario, cioè la phyGDU.

Risultati. 44 pazienti con SSc (9 maschi, età media 54,3±15,6 anni, durata media di malattia 9,9±5,8 anni) sono stati arruolati nello studio. Il PhyGDU medio era 44,3±23 mm, il ptGDU medio era 54±30 mm (Wilcoxon p=0,022, phyGDU VAS vs ptGDU) e il DUCAS medio era 4,2±2. Nel complesso, DUCAS ha mostrato una correlazione positiva statisticamente significativa con tutti i PRO, ma quando tutte le valutazioni clinimetriche sia del clinico che del paziente sono state inserite nel modello, solo il DUCAS ha predetto in modo significativo PhyGDU. Dopo l'analisi backward stepwise, DUCAS e PtGDU costituivano il miglior modello predittivo

Tabella I - Proposta del DUCAS e di assegnazione di punteggio alle singole variabili (max=19,5).

		DUCAS	
1	Number of Digital Ulcers	None	0
		1 DU	1
		2 DUs	2
		More than 3 DUs	3
2	New Digital Ulcers	YES	1
		NO	0
3	Gangrene	YES	3
		NO	0
4	Surgical approach to DU (above standard care)	YES	3
		NO	0
		None	0
5	Infection of DU	Requiring systemic antibiotics	1
		Osteomyelitis	2
		Septicemia	3
6	Unscheduled hospitalisation for DU	YES	3
		NO	0
		No pain	0
		Non required analgesics	0,5
7	Analgesics to control DU pain	Non-opioids analgesics	1
		Minor opioids	2
		Major opioids	3
		dose increased since last visit	+0,5
		dose decreased since last visit	-0,5
TOTAL SCORE			

per PhyGDU, con R² corretto=0,437 e AIC=380,3 (Tab. IIA e IIB).

Conclusioni. DUCAS è un nuovo score clinico proposto per le DU Ssc-correlate che ha face validity e che potrebbe rispecchiare il giudizio del clinico esperto riguardo lo stato della DU, da sottoporre ad ulteriori studi di validazione.

Keywords: Sclerosi sistemica, ulcere digitali, outcome measure.

Tabella II - Correlazioni di Pearson per il DUCAS (sezione A) e modello lineare di predizione della PhyGDU (sezione B).

A	Linear Regression for DUCAS		B	Linear Model to PhyGDU			Linear Model to PhyGDU after backwards stepwise		
	Pearson Correlation	P		Estimate	SE	P	Estimate	SE	P
PtGA	0.56	<0.001	PtGA	0.011	0.199	0.955			
PtGOU	0.54	<0.001	PtGOU	0.171	0.233	0.467	0.272	0.101	0.01
DU Pain	0.44	0.003	DU Pain	0.048	0.182	0.793			
HAQ-DI	0.44	0.003	HAQ-DI	4.58	7.563	0.549			
COCHIN	0.51	<0.001	COCHIN	0.035	0.252	0.891			
DUCAS	0.63	<0.001	DUCAS	4.636	1.617	0.007	4.811	1.489	0.002

ANALISI DEI PARAMETRI SEMIQUANTITATIVI DELLA VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE (VCP) IN CASI DI SCLEROSI SISTEMICA CON E SENZA IMPEGNO POLMONARE P147

M. Bernal, A. De Cata, F. Molinaro, M. Inglese

IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Scopo dello studio. Confronto di parametri semiquantitativi della videocapillaroscopia periungueale (VCP), durata della malattia, età, 'microangiopathy evolution score' (mes) e autoanticorpi in due gruppi di pazienti con sclerosi sistemica (SSP): Gruppo 0 (pazienti senza segni di impegno polmonare), gruppo P (pazienti con conclamato impegno polmonare).

Metodi. Sono stati selezionati 67 soggetti affetti da sclerosi sistemica da un totale di 108, dei quali 34 corrispondevano al gruppo 0 e 33 al gruppo P. Sono stati esclusi i casi con impegno cardio-polmonare non chiaro o iniziale, quelli con dati non completi. Lo score semiquantitativo di ogni parametro della VCP è stato stabilito secondo il metodo del Euler Course e dell'Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases (Cutolo). Ad ogni segmento avascolare uguale o superiore a 500 µm di lunghezza visualizzato è stato assegnato il valore di 0.3 (score massimo 3), il "m" e "s" (Sulli, 2008) risulta dalla somma del disordine dei capillari periungueali, la neoangiogenesi e la perdita di capillari periungueali. È stato considerato p uguale o inferiore a 0.05 come significativo per differenziare i risultati dei due gruppi.

Risultati. Il confronto fra il gruppo 0 ed il gruppo P è risultato rispettivamente: media dell'età (52 e 60.39 anni) $p=0.009$, media della durata della malattia (11.71 e 18.35 anni) $p=0.02$. La media degli score dei parametri VCP del gruppo 0 e del

gruppo P sono risultati rispettivamente: ectasie irregolari (0.33 vs 0.28; $p=0.40$), megacapillari di diametro uguale o superiore a 500 µm (0.64 vs 0.42, $p=0.12$), microemorragie (0.24 vs 0.15, $p=0.13$), disordine dei capillari (0.95 vs 0.97, $p=0.78$), neoangiogenesi (0.30 vs 0.43, $p=0.17$), perdita di capillari (1.65 vs 1.82, $p=0.19$), segmenti avascolari (0.21 vs 0.46, $p=0.04$), "mes" (2.90 vs 3.21, $p=0.12$), la somma di: neoangiogenesi + perdita di capillari + segmenti avascolari (2.17 vs 2.71, $p=0.03$). Anticorpi anti centromero: 64.7% per 0, 24.2% per P, anti SCL-70: 32.4% per 0 e 63.6% per P. Scleroderma pattern: early (2.94% per 0 e 6.1% per P); active (70.5% per 0 e 54.5% per P); late (26.5% per 0 e 39.4% per P).

Conclusioni. In pazienti con SSP l'insieme dei seguenti fattori: età superiore a 60 anni, durata della malattia >18 anni, positività per gli anticorpi anti SCL-70 e la presenza di più segmenti avascolari periungueali (lunghezza uguale o superiore a 500 µm) suggerirebbe un probabile impegno polmonare conclamato. La somma degli score di: neoangiogenesi, perdita di capillari e segmenti avascolari rispetto al "mes" ha consentito di differenziare meglio i casi con e senza impegno polmonare. Infine, la presenza del pattern late non sembra essere esclusiva dei casi più gravi.

Keywords: Videocapillaroscopia, sclerosi sistemica, polmone.

TECNICA MINI INVASIVA DI STUDIO EMODINAMICO NEL PAZIENTE CON SCLEROSI SISTEMICA: NUOVE PROSPETTIVE DIAGNOSTICHE P148

E. Bellucci, M.L. Conforti, S.M. Romano, S. Bellando Randone, G. Lepri, M. Matucci Cerinic

Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze A.O.U. Careggi, Firenze

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una delle più severe complicanze della Sclerosi Sistemica (SSc). La diagnosi è spesso tardiva. Il gold standard per la diagnosi è il cateterismo cardiaco destro (Ccdx): metodica invasiva e gravata da elevati costi e complicanze. Il Pressure Recording Analytical Method (PRAM) è uno strumento mini invasivo recentemente validato in cardiologia per il monitoraggio emodinamico, basato sull'analisi dell'curva pressoria arteriosa, in grado di fornire parametri emodinamici sia cardiaci che circolatori.

Scopo del lavoro. Dimostrare l'appropriatezza dell'utilizzo della metodica PRAM, nei pazienti con SSc, nell'individuare parametri emodinamici utili a selezionare quelli a maggior rischio di IAP. Abbiamo valutato 40 pazienti affetti da SSc (35 donne e 5 uomini, età media 60, durata media di malattia 7,5 anni) mediante CCdx e PRAM. Di tutti i pazienti sono stati analizzati i principali parametri emodinamici compreso il right carica power index (RCPI con formula derivata $PAPmXCIPRAM/451$), ed effettuata analisi della concordanza dei due metodi attraverso il modello statistico di Bland-Altman. Di tutti i pazienti sono stati inoltre raccolti dati derivati da ecocolorDoppler cardiaco, PFR, videocapillaroscopia, HRCT. Attraverso la regressione logistica uni e multivariata sono state individuate le variabili maggiormente correlate con la presenza di IAP, documentata al CCdx e costruito uno scoring system assegnando il valore 0 quando entrambe le variabili depongono per l'assenza di IAP,

1 quando solo una delle due era indicativa della presenza di IAP e 2 quando entrambe depongono per presenza di IAP. La metodica PRAM ha mostrato una concordanza con il CCdx nello stimare il CI e le RSV, mai oltre il 5% l'intervallo di confidenza. I pazienti con IAP erano 14 (età media $64,4 \pm 9,3$, durata mediana di malattia 10,5, forma ISSc 61,5% e dSSc 38,5%) quelli senza IAP erano 26 (età media $58,3 \pm 15,4$, durata mediana di malattia 5, forma ISSc 57,1% e dSSc 35,7%). L'analisi univariata ha individuato due variabili maggiormente associate a IAP: il DLCO (valore soglia di 47% ottenuto mediante curva ROC p value 0.004) e il RCPI (con valore soglia di 0.12 watt ottenuto mediante curva ROC p value <0.001). Combinando le due variabili e applicando lo scoring system abbiamo osservato che tra i pazienti con score 0 (DLCO >47% e RCPI <0,12 Watt) quelli con IAP erano lo 0%, quelli con score 1 (DLCO <47% o RCPI >0,12) il 18% mentre quelli con 2 (DLCO <47% o RCPI >0,12) il 86%. La metodica PRAM si è dimostrata uno strumento affidabile ed equiparabile al CCdx nella stima di variabili emodinamiche come le RSV e il CI. Lo scoring system realizzato mediante la combinazione di due elementi come il DLCO e l'RCPI ottenibili con indagini non invasive, offre la possibilità di individuare pazienti con IAP con alta specificità e sensibilità.

Keywords: Scleroderma, ipertensione arteriosa, valutazione emodinamica.

P150 - P165 DERMATOMIOSITE, SCLERODERMIA E SINDROME DI SJÖGREN

ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA DI SESSO MASCHILE

P150

N. Luciano, F. Ferro, E. Elefante, A. Tripoli, A. Parma, M. Mosca, C. Baldini
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo dello studio. La Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è una malattia rara nel sesso maschile. I dati della letteratura enfatizzano tuttavia che nei pazienti di sesso maschile la malattia ha un decorso più aggressivo con più alto rischio di linfoma non Hodgkin tipo MALT delle ghiandole salivari maggiori. Negli ultimi anni, l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS) è stata proposta come una metodica promettente per la diagnosi e la stratificazione prognostica nei pazienti con pSS in grado di identificare i pazienti con aumentato rischio linfoproliferativo. Nessuno studio ad oggi ha descritto i pattern ecografici di impegno ghiandolare nel sesso maschile. Scopo di questo lavoro è stato quindi quello di confrontare i quadri di impegno ghiandolare nel sesso maschile e femminile mediante SGUS.

Materiali e Metodi. L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori è stata condotta mediante apparecchiatura Logiq 9 (GE Medical Systems) equipaggiata con sonde lineari 9-14 MHz in pazienti con pSS. L'impegno ghiandolare è stato valutato con score di De Vita modificato che per ciascuna ghiandola esamina: ecogenicità, disomogeneità, dimensioni ghiandolari, numero e distribuzione di aree ipo/anecogene (isolate=1, localizzate=2, diffuse=3, grossolane=4), dimensione delle aree maggiori, presenza di linfonodi intraghiandolari, calcificazioni, visibilità del bordo posteriore. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando tabelle di contingenza e chi quadrato per le variabili nominali. Le variabili continue sono state analizzate mediante test parametrici e non parametrici.

Risultati. Nello studio sono stati arruolati 216 pazienti con pSS (210 F: 6 M). Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa tra i due sessi relativamente a età e durata di malattia dei soggetti. Alterazioni dell'ecogenicità strutturale a carico delle parotidi venivano documentate nell'83,3% dei pazienti di sesso maschile e nel 47,4% delle pazienti di sesso femminile con lesioni ipo/anecogene grossolane presenti nel 33,3% dei soggetti di sesso maschile e nel 5,7% delle donne ($p=0.006$). Nessuna differenza veniva osservata tra i due gruppi nel numero e nella distribuzione delle aree ipo/anecogene nelle sottomandibolari. Relativamente alle dimensioni ghiandolari l'aumento dimensionale delle ghiandole parotidi e sottomandibolari veniva documentato più frequentemente nel sesso maschile che nel sesso femminile ($p<0.000$) mentre la riduzione delle dimensioni ghiandolari e la presenza di calcificazioni e fibrosi erano simili nei due sessi.

Conclusione. L'impiego della SGUS nei due sessi ha mostrato come apparentemente nei pazienti di sesso maschile siano di più frequente riscontro sia l'aumento dimensionale delle ghiandole che il coinvolgimento infiammatorio grossolano delle parotidi. Questa osservazione conferma la necessità di uno stretto monitoraggio dell'impegno ghiandolare nei pazienti di sesso maschile e della sua potenziale evoluzione in senso linfoproliferativo.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, ecografia ghiandole salivari, linfoma.*

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

P151

A. Manfredi¹, M. Sebastiani¹, G. Cassone¹, G. Della Casa², P. Bellini³, S. Cerri⁴, F. Luppi⁴, C. Ferri¹

¹U.O.C. Reumatologia, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²U.O. Radiodiagnostica, Ospedale Carlo Poma, Mantova; ³Clinica Odontoiatrica, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

⁴U.O.C. Malattie Apparato Respiratorio, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

La sindrome di Sjögren primitiva (SS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da una disfunzione ghiandolare esocrina, che si presenta clinicamente con xerostomia e xerofthalmia. Circa un terzo dei pazienti presenta manifestazioni extraghiandolari, a carico di articolazioni, cute, rene, sistema nervoso e polmone. L'interstiziopatia polmonare (IP) è la più frequente fra le manifestazioni polmonari in corso di SS e viene descritta nel 20% dei casi, solitamente con un'insorgenza tardiva. Solo in casi sporadici la IP rappresenta la manifestazione d'esordio della SS. **Scopo dello studio.** Descrivere le caratteristiche cliniche, sierologiche e strumentali di pazienti con SS in cui la IP rappresenta la manifestazione clinica d'esordio.

Risultati. Venivano arruolati a partire dal 2013 tutti i pazienti che giungevano al nostro centro per le malattie rare del polmone (MARP) per IP, senza una diagnosi di connettivite, e che venivano successivamente classificati come SS. L'IP veniva sempre diagnosticata tramite Tc ad alta risoluzione (TCAR), e classificata da un radiologo esperto in pattern UIP "definite", "possible" o "inconsistent", in accordo con le linee guida correnti. Una diagnosi di SS veniva posta in 12 pazienti, in 7 casi sintomi suggestivi per SS erano già presenti alla prima visita, mentre in 5 pazienti comparivano successivamente (Tab. I). La sindrome sicca era il sintomo principale, mentre anticorpi antinucleo erano presenti in 6 casi (di cui 5 con anti-SSA). In

tutti i pazienti la diagnosi era confermata dalla biopsia delle ghiandole salivari minori (BGSM). Alla TC, 11 casi venivano classificati come UIP "definite" o "possible", 1 come "inconsistent"; in tutti i casi l'IP rappresentava la principale causa di morbilità della SS, con un ESSDAI medio di 13,1.

Conclusioni. La possibilità che in corso di SS l'IP possa precedere la comparsa della sindrome sicca è stata finora descritta solo in casi sporadici. In particolare, nei 5 casi da noi osservati, la sindrome sicca compare da 6 a 26 mesi dopo la diagnosi di IP, e anche quando presente era modesta e difficilmente riferita dai pazienti; in 3 di questi casi l'autoimmunità permaneva negativa. La BGSM diventava pertanto fondamentale per formulare una diagnosi. La disponibilità di nuove opzioni terapeutiche e l'evidenza di una inefficacia degli immunosoppressori nelle IP idiopatiche rende sempre più importante il corretto inquadramento diagnostico dei pazienti con IP, in particolare nei confronti delle forme paucisintomatiche di connettivite. Un approccio multidisciplinare che preveda la collaborazione di reumatologo, pneumologo, radiologo e anatomo-patologo, non solo al momento della diagnosi, ma anche nel follow-up, appare pertanto fondamentale.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, interstiziopatia polmonare, biopsia ghiandole salivari min.*

Tabella I - Pazienti con sindrome di Sjögren con interstiziopatia polmonare quale sindrome di esordio.

Pazienti	Età alla diagnosi di IP	Quadro clinico alla diagnosi di IP	Manifestazioni di SS	Tempo fra la diagnosi di IP e SS
1. Maschio, 66	65	pattern UIP "definite" precedente diagnosi di EPF ANA negativi ipergammaglobulinemia	Xerostomia Xerofthalmia ANA negativi Schirmer test + ipergammaglobulinemia Focus score 2 alla BGSM	14 mesi
2. Femmina, 75	74	pattern UIP "definite" precedente diagnosi di EPF ANA negativi Fenomeno di Raynaud	Xerostomia No xerofthalmia ANA 1/640, anti-SSA Fenomeno di Raynaud Schirmer test + Focus score 3 alla BGSM	13 mesi
3. Maschio, 68	67	pattern UIP "definite" ANA 1/160 punteggiato	Xerostomia Xerofthalmia ANA 1/160 punteggiato Schirmer test + Focus score 2 alla BGSM	6 mesi
4. Femmina, 72	69	pattern UIP "definite" precedente diagnosi di IPF ANA negative	Xerostomia Xerofthalmia Schirmer test + Fenomeno di Raynaud Focus score 1 alla BGSM	40 mesi
5. Maschio, 64	63	pattern UEP "definite" precedente diagnosi di polmonite interstiziale idiopatica ANA negativi	No sindrome sicca ANA negativi Schirmer test + Focus score 2 alla BGSM	8 mesi

IP: interstiziopatia polmonare; SS: sindrome di Sjögren; ANA: Anticorpi antinucleo UIP: Usual interstitial pneumonia; BGSM: biopsia ghiandole salivari minori.

POSSIBILE RUOLO PATOGENETICO DELLA PROTEINA BAG3 (BCL2-ASSOCIATED ATHANOGENE 3) IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA P152

V. Valentini¹, A. Alunno¹, A. Falco², O. Bistoni¹, E. Valentini¹, G. Mirabelli¹, G. Cafaro¹, E. Bartoloni Bocci¹, M. Pascale², R. Gerli¹
¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ²Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Salerno

Scopo dello studio. La proteina BAG-3 (Bcl2-associated athanogene 3) è una proteina co-chaperone che interagisce con il dominio ATPasico della heat-shock protein (Hsp) 70. BAG-3 è coinvolta in una serie di processi biologici quali l'apoptosi, l'organizzazione del citoscheletro e l'autofagia mediante la risposta di vari tipi cellulari a stimoli di stress. BAG-3 è stata ampiamente studiata in campo oncologico ed è stato dimostrato che tale proteina è in grado di indurre e mantenere la sopravvivenza cellulare, la resistenza alla terapia e la motilità cellulare/metastatizzazione risultando pertanto iperespressa in alcuni sottogruppi di pazienti. Per quanto tali osservazioni potrebbero far ipotizzare un coinvolgimento di BAG-3 nella patogenesi di patologie infiammatorie croniche quali la sindrome di Sjögren primaria (SSj), nulla è stato al momento è stato valutato in tal senso. Lo scopo del presente studio è stato quello di determinare la concentrazione sierica di BAG-3 in pazienti affetti da SSj e valutare la possibile associazione con caratteristiche cliniche di malattia. **Metodi.** La concentrazione sierica della proteina BAG3 è stata determinata mediante saggio ELISA (utilizzando un anticorpo monoclonale contro BAG3) in 20 pazienti affetti da pSS e 20 controlli sani (healthy controls, HC). Sono stati raccolti i dati clinici e laboratoristici dei pazienti e l'attività di malattia al

momento del prelievo è stata valutata mediante l'EULAR SS disease activity index (ESSDAI).

Risultati. La proteina BAG3 è risultata significativamente più elevata nei sieri dei pazienti affetti da pSS rispetto agli HC ($p < 0,05$). Inoltre, tale concentrazione risultava fortemente associata con l'attività di malattia (Spearman's $\rho = 0,7$; $p < 0,001$). Nei pazienti con malattia inattiva (ESSDAI=0-1) la concentrazione della proteina BAG-3 era comparabile a quella degli HC mentre nei pazienti con un certo grado di attività di malattia (ESSDAI>1, range 1-9) risultava significativamente maggiore rispetto agli HC ($p < 0,05$). Non si riscontravano differenze in relazione a età, durata di malattia e status sierologico (fattore reumatoide, anti-SSA, anti-SSB).

Conclusioni. Il nostro studio dimostra per la prima volta che la proteina BAG3 risulta incrementata nel siero di pazienti affetti da pSS e si associa sia ad una maggiore attività di malattia. Sono in corso studi ulteriori per determinare la presenza di BAG3 negli organi bersaglio della malattia e per comprendere i meccanismi patogenetici in cui potrebbe essere coinvolta in corso di pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, BAG3, ESSDAI.*

CAPACITÀ LAVORATIVA E PRODUTTIVITÀ NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: FATIGUE, SECCHENZA E DOLORE ARTICOLARE I DETERMINATI PRINCIPALI DI ASSENTEISMO E PRESENTEISMO P153

C. Baldini¹, E. Bartoloni Bocci², R. Priori³, F. Carubbi⁴, A. Alunno², S. Colfrancesco³, S. Gandolfo⁵, F. Ferro¹, L. Quartuccio⁵
¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²Università degli Studi di Perugia; ³Università La Sapienza, Roma; ⁴Università dell'Aquila; ⁵Università degli Studi di Udine

Scopo del lavoro. La Sindrome di Sjögren primitiva è una malattia cronica generalmente benigna, che può tuttavia rendersi responsabile di disabilità permanente. Obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare l'entità della riduzione della produttività legate ad assenteismo e presenteismo nei pazienti affetti da pSS e identificarne associazioni e correlazioni con i diversi aspetti della malattia

Materiali e Metodi. Studio osservazionale multicentrico condotto in 5 centri di riferimento Italiani in cui sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da pSS (AECG 2002). Le caratteristiche demografiche, cliniche e biomorali dei pazienti inclusi nello studio sono state raccolte in una cartella di raccolta dati create ad hoc. Il questionario Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) è stato utilizzato per stimare la capacità lavorativa e la produttività dei pazienti inclusi nello studio. Il questionario ESSPRI per la raccolta dei PROs malattia specifici è stato somministrato a tutti i pazienti. **Risultati.** Nello studio sono stati inclusi 223 pazienti affetti da pSS con età mediana (IQR) di 62,5 (53-69,5) anni e un follow-up di 5 (3-11) anni. Il 32,2% (72/223) dei pazienti aveva un impiego lavorativo retribuito. Il 29,5% erano in pensione. Nei pazienti con impiego lavorativo sono stati calcolati

assenteismo (WPAI-A) (9%±20%), presenteismo (WPAI-P) (35%±23%) e perdita della produttività lavorativa (WPAI-WPL) (38%±26%). La difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane (WPAI-AI) è stata valutata nell'intera coorte e stimata come pari al 47,5±27%. Assenteismo, presenteismo, riduzione di produttività e difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane sono risultate significativamente correlate ($p < 0,01$) alle scale VAS dell'ESSPRI per la stima della fatigue, del dolore articolare e della secchezza delle mucose ma non all'ESSDAI. Nessuna associazione significativa è stata inoltre osservata tra compromissione della capacità e della produttività lavorativa e profilo sierologico o biomorale dei pazienti. La WPAI-AI è risultata significativamente più elevata nei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori ($p = 0,03$), nei pazienti con artrite ($p = 0,01$) e fibromialgia ($p = 0,005$).

Conclusione. Lo studio sottolinea l'importanza di individuare interventi terapeutici efficaci volti a migliorare il benessere e la percezione dei sintomi ghiandolari dei pazienti affetti da pSS, allo scopo di limitare la perdita di produttività e l'assenteismo/presenteismo legati alla malattia.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, fatigue, capacità lavorativa.*

DEFINIZIONE DELLA SINDROME ANTISINTETASICA NELLE PRINCIPALI CASISTICHE PUBBLICATE: CONOSCERE LE DIFFERENZE PER MIGLIORARE LE CONOSCENZE

P154

V. Grosso, S. Balduzzi, I. Chiapparoli, F. Crisafulli, R. Caporali, C. Montecucco, L. Cavagna

IRCCS Policlinico Fondazione S. Matteo, Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. La sindrome antisintetetica (ASSD) è una connettivite caratterizzata dalla presenza di auto-anticorpi (Ab) rivolti contro le aminoacil-tRNA sintetasi e da manifestazioni cliniche quali artrite, miosite, interstiziopatia polmonare (ILD), fenomeno di Raynaud, mani da meccanico e febbre persistente. In letteratura sono state descritte molteplici casistiche condizionate tuttavia dalla mancanza di criteri classificativi universalmente condivisi. Scopo del lavoro è confrontare i criteri di arruolamento utilizzati in letteratura per definire la ASSD, evidenziando i bias di selezione esistenti.

Materiali e Metodi. È stata condotta una revisione della letteratura su Medline fino ad aprile 2016 alla ricerca di articoli che presentassero casistiche di ASSD pari ad almeno 5 pazienti. Sono stati estratti i criteri di arruolamento e per la diagnosi di ASSD, gli autoanticorpi diretti verso le aminoacil-tRNA sintetasi testati e le manifestazioni cliniche riscontrate.

Risultati. Su 235 studi recuperati, sono stati mantenuti 27 articoli (Tab. I) che rientravano nei criteri d'inserimento. Sono stati analizzati complessivamente i dati riguardanti 1581 pazienti (1122 F: 459 M). In 11 (41%) studi i criteri di arruolamento consistevano nella positività di un Ab diretto verso gli antigeni Jo1, PL12, PL7, EJ o OJ e la presenza di almeno una manifestazione tra ILD, miosite o artrite. La diagnosi di miosite o di ILD sono risultate essere il criterio necessario per

l'inclusione in 7 (26%) e 5 (19%) studi rispettivamente. Gli Ab ricercati nei pazienti sono risultati essere unicamente gli anti-Jo1 in 9 (33%). Soltanto 6 (22%) studi hanno ricercato Ab diretti verso gli antigeni Jo1, PL12, PL7, EJ, OJ. Nessuno studio ha indagato Ab diretti verso gli antigeni KS, Zo o YRS. Escludendo i lavori indirizzati allo studio di una specifica manifestazione di malattia, la prevalenza di ILD, miosite e artrite è risultata variare da 55,6% a 93,4%, da 11,1% a 90,5% e da 23,8% a 96,3% rispettivamente. Il fenomeno di Raynaud, le mani da meccanico e la febbre persistente non sono risultati tra i criteri d'inclusione in nessuno studio e la loro prevalenza riscontrata varia da 8,3% a 96,3%, da 9,5% a 58,1% e da 0% a 81,4% rispettivamente.

Conclusioni. In letteratura si osserva una grande variabilità di definizione per la ASSD. Gli anti-Jo1 risultano essere gli Ab più frequentemente ricercati e riscontrati, in parte per motivazioni di disponibilità sul territorio dei test necessari alla ricerca di altri Ab più rari, con un rilevante rischio di sottostima della loro prevalenza. La prevalenza delle manifestazioni cliniche è estremamente variabile nei vari studi, anche in conseguenza delle profonde differenze nei criteri utilizzati per la diagnosi.

Keywords: *Sindrome antisintetetica, criteri diagnostici, classificazione.*

Tabella 1 - Studi inclusi nella revisione. ILD: interstiziopatia polmonare.

Primo Autore	Rivista - Anno	Criteri clinici (presenza di)	Anticorpi testati	Pazienti (num)
Stanciu	J Rheum 2012	ILD, Miosite o Artrite	Jo1	48
Cavagna	Clin Rev Allerg Imm 2016	Artrite	Jo1	58
Trallero-Araguàs	Sem Art Rheum 2016	ILD, Miosite o Artrite	Jo1	148
Vancsa	Rheum Int 2009	Miosite	Jo1	27
Marie	Sem Art Rheum 2012	Miosite	Jo1	89
Maturu	Lung Ind 2016	ILD, Miosite o Artrite	Jo1	9
Marie	Art Res Ther 2013	Miosite	Jo1	86
Cavagna	Medicine 2015	ILD, Miosite o Artrite	Jo1	225
Marie	Art Care Res 2013	ILD	Jo1	66
Tomonaga	Lung 2015	Miosite	Jo1,PL12	21
Johnson	Resp Med 2014	ILD e Miosite	Jo1,PL12, PL7	41
Meyer	Medicine 2015	ILD, Miosite o Artrite	Jo1,PL12, PL7	51
Andersson	J Rheum 2016	ILD	Jo1,PL12, PL7	96
Marie	Autoimm Rev 2012	Miosite	Jo1,PL12, PL7	95
Labirua-Iturburu	Clin Rheum 2014	Miosite	Jo1,PL12, PL7	32
Pinal Fernandez	Clin Exp Rheum 2014	ILD o Miosite	Jo1,PL12, PL7	21
Hervier	Eur Resp Jour 2013	ILD, Miosite o Artrite	Jo1,PL12, PL7, EJ, OJ	203
Rojas-Serrano	Clin rheum 2015	ILD	Jo1,PL12, PL7, EJ, OJ	43
Debray	Eur J Radiol 2015	ILD	Jo1,PL12, PL7, EJ, OJ	33
Chartrand	J Rheum 2016	ILD	Jo1,PL12, PL7, EJ, OJ	27
Lefevre	Rheum 2015	ILD, Miosite o Artrite	Jo1,PL12, PL7, EJ, OJ	73
Marie	Press Med 2013	ILD, Miosite o Artrite	PL12	5
Kalluri	Chest 2009	ILD, Miosite o Artrite	PL12	31
Hervier	Eur Resp J 2011	ILD, Miosite o Artrite	PL7	12
Labirua-Iturburu	Medicine 2012	Miosite	PL7	18
Marie	Eur J Int Med 2013	ILD, Miosite o Artrite	PL7	15
Yousem	Hum Pathol 2014	Diagnosi di CTD	PL7	8
TOTALE				1581

VARIAZIONE DEI LIVELLI SIERICI DI AUGMENTER OF LIVER REGENERATION (ALR) P155 QUALE POSSIBILE BIOMARKER DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

M. Giannini¹, R. Bizzoca¹, L. Coladonato¹, L. Polimeno², D. D'Abbicco³, A. Lia⁴, F. Iannone¹

¹Università degli Studi di Bari-Sezione di Reumatologia-DIM, Bari; ²Università degli Studi di Bari-Sezione di Gastroenterologia-DETO, Bari; ³Policlinico di Bari, Chirurgia Marinaccio, Bari; ⁴Università degli Studi di Bari - Dipartimento Neuroscienze ed Organi di Senso, Bari

Scopo del lavoro. Negli anni '90 è stato identificato e isolato un fattore di crescita, augmenter of liver regeneration (ALR), che stimola *in vitro* la proliferazione degli epatociti ed up-regola l'espressione del DNA mitocondriale e la produzione di ATP. Più recente è l'acquisizione che tanto la proteina quanto l'RNA messaggero sono presenti in diversi tessuti ad elevato metabolismo ossidativo tra cui il tessuto muscolare umano, in particolare nelle fibre ricche di mitocondri. Non è noto se l'espressione di ALR nel muscolo subisca variazioni in seguito a processi infiammatori. Scopo del nostro studio è stato valutare i livelli di ALR nel siero di pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) ed esplorare eventuali correlazioni con gli indici di attività di malattia e i subsets clinici.

Materiali e Metodi. Abbiamo studiato 47 pazienti con IIM, 24 affetti da Dermatomiomiosite (DM), 23 da Polimiosite (PM). L'ALR è stata misurata mediante ELISA nel siero dei pazienti al basale e dopo un tempo medio di follow-up (T1) di mesi 12,7±7 in 32 pazienti. In tutti i pazienti, la forza muscolare è stata valutata mediante Manual Muscle Test (MMT-12) (range 0-5). L'interstiziopatia polmonare (ILD) è stata valutata mediante HR-TC. Le differenze statistiche sono state analizzate mediante il test ANOVA, mentre la correlazione tra ALR e le altre variabili cliniche mediante l'analisi di regressione.

Risultati. I pazienti (F/M: 39/8; età media 59,96±14,85, durata di malattia 71,4±68,44) presentavano il seguente fenotipo: l'artrite era presente in 21 (45%), ILD in 18 (38%), gli anticorpi anti-sintetasi in 9 (19%), infine una neoplasia in 9 (19%) pazienti. Al basale, i valori di ALR erano 0,154±0,06, di CPK 967±2584 ed il MMT-12 4,61±0,2. A T1, i valori di ALR erano 0,192±0,15, di CPK 197±296 ed il MMT-12 4,47±0,4 e non differivano statisticamente dal basale. I livelli di ALR erano significativamente più bassi nei pazienti con anticorpi anti-sintetasi (0,091±0,01 vs 0,169±0,009, p=0,0001), con ILD (0,121±0,05 vs 0,174±0,05, p=0,003), e con artrite (0,132±0,06 vs 0,171±0,05). L'analisi di regressione ha mostrato una significativa associazione tra ALR e CPK (β 0,32, p=0,02).

Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato che i livelli di ALR variano in relazione al subset clinico, in particolare sono più bassi nei pazienti con sindrome anti-sintetasi. Inoltre, la correlazione tra ALR e CPK suggerisce il possibile ruolo di ALR come marcatore di danno miopatico. Tuttavia, non è noto se possa essere indice diretto di danno muscolare o espressione della rigenerazione muscolare conseguente al danno.

Keywords: IIM, ALR, biomarker.

RISPOSTA ALLE IMMUNOGLOBULINE SOTTOCUTE (SCIG) NEI DIVERSI ORGANI P156 E APPARATI NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE (IIM)

V. Pedini, C. Gelardi, S. Bedini, I. Savore, A. Gabrielli, M.G. Danieli

Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro. L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare la risposta al trattamento con immunoglobuline sottocute nei diversi organi ed apparati in una coorte di pazienti con polimiosite (PM) e dermatomiomiosite (DM), diagnosticate secondo i criteri di Bohan e Peter ed in follow-up presso il nostro centro.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato retrospettivamente 21 pazienti consecutivi (16 donne, 5 uomini), 12 con PM e 9 con DM, trattati con SCIG, di cui 9 secondo il protocollo sequenziale IVIg-SCIG e i restanti 12 secondo il protocollo diretto con SCIG. Abbiamo escluso dallo studio pazienti con miosite associata a neoplasia e miosite con overlap. In ogni paziente abbiamo valutato il coinvolgimento di sei organi (muscolo, cute, polmone, esofago, cuore, articolazioni) prima e nel corso del trattamento con un follow-up medio di 18 mesi. In particolare, il coinvolgimento muscolare è stato valutato con i livelli sierici di CPK e la scala modificata MRC per valutare la forza muscolare; l'interessamento esofageo è stato studiato mediante la valutazione logopedica della scala DOSS e la videofluoroscopia; il coinvolgimento polmonare con spirometria e DLCO e, nei pazienti con alterazioni a tali esami, con HR-TC torace e il cardiaco con ECG, ecocardiogramma, BNP e cTnI e, in casi selezionati con cardioRM.

Risultati. Per quanto riguarda l'interessamento muscolare ab-

biamo osservato una completa remissione in 12 pazienti (10 PM 2 DM) e una remissione parziale in 9 pazienti (2 PM 7 DM). Per il coinvolgimento cutaneo, si è assistito a netta riduzione delle tipiche lesioni cutanee associate. L'interessamento polmonare è migliorato in un solo paziente con sindrome da anticorpi anti-sintetasi, mentre è peggiorato in un paziente con PM, rimanendo stabile nei restanti sei pazienti. La disfagia è migliorata in 10 pazienti (5 PM 5 DM) con aumento medio significativo del punteggio DOSS, mentre è rimasta stabile in una paziente con PM. Il coinvolgimento cardiaco, rilevato in 4 pazienti con DM, si è risolto completamente in una giovane donna con aritmia, ma è peggiorato in tre pazienti con una cardiomiopatia strutturale. L'artrite invece non ha risposto alla terapia con SCIG in tutti e tre i pazienti con tale interessamento (1 PM e 2 DM).

Conclusioni. In conclusione la terapia con SCIG rappresenta un trattamento efficace nei pazienti con IIM. Secondo i nostri dati risulta particolarmente efficace nei coinvolgimenti muscolari, cutaneo ed esofageo. Non determina miglioramento nell'interessamento polmonare, ma sembra prevenire un'ulteriore peggioramento della funzionalità polmonare. Nessun beneficio è stato ottenuto nei pazienti con interessamento cardiaco strutturale e artrite.

Keywords: Miositi, immunoglobuline sottocute.

EFFETTI DELLA TERAPIA CON PREDNISONA E METHOTREXATE SULLE SOTTOPOPOLAZIONI B LINFOCITARIE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA-IgG4 CORRELATA

P157

M. Lanzillotta¹, E. Bozzalla¹, C. Campochiaro¹, R. Milani², M.G. Sabbadini¹, E. Della Torre¹

¹San Raffaele Scientific Institute, Unit of Internal Medicine and Clinical Immunology, Milano; ²San Raffaele Scientific Institute, Unit of Immunohematology, Milano

Scopo del lavoro. La Malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una condizione fibro-infiammatoria caratterizzata da elevate IgG4 sieriche nel 60% dei pazienti e da numerose plasmacellule IgG4+ nei tessuti colpiti.

La IgG4-RD risponde prontamente alla terapia steroidea, ma il meccanismo d'azione dei glucocorticoidi (GC) in questo contesto non. Recenti studi sull'efficacia di rituximab nella IgG4-RD hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di plasmablasti (PBL) circolanti e l'attività di malattia, suggerendo un ruolo patogenetico dei linfociti B. Scopo del presente lavoro è analizzare gli effetti della terapia con GC e methotrexate (MTX) sulle sottopopolazioni B linfocitarie nei pazienti con IgG4-RD.

Materiali e Metodi. 5 pazienti naïve con diagnosi istologicadi IgG4-RD sono stati trattati con PDN (0.6-1 mg/kg) and MTX (10-20 mg per week). IL PDN è stato progressivamente scalato e sospeso in 6 mesi. L'attività di malattia, la risposta parziale (RP) e la risposta completa sono state definite mediante il IgG4-RD Responder Index. Tutti i pazienti sono stati indagati con analisi serologiche, immunologiche e radiologiche a seconda del quadro clinico di partenza.

La citometria a flusso è stata usata per quantificare i plasmablasti, le cellule B naïve (BN) e le B memoria (BM), definite, rispettivamente, come cellule CD19+CD20-CD27+CD38+bright, cellule CD19+CD20+CD27-CD38+ e cellule CD19+CD20+CD27+CD38-, sia all'esordio che dopo sei mesi di terapia. I pazienti sono stati confrontati con una popolazione di controllo omogenea per età e sesso.

Risultati. All'esordio, la mediana del IgG4-RD RI era 9 (<3). La mediana delle IgG4 sieriche era 534 mg/dL (<135 mg/dL). Nei pazienti si è riscontrata un'espansione dei plasmablasti circolanti (mediana 7000 cellule/mL) rispetto ai controlli (mediana 605 cellule/mL; p<0.004).

I PLB circolanti hanno mostrato una correlazione positiva con il numero di organi coinvolti, la concentrazione IgG4 sieriche e con l'attività di malattia ($r=0.77$, $r=0.87$, $r=0.73$, rispettivamente).

Il numero dei linfociti BN era significativamente ridotto ($p<0.05$) nei pazienti, mentre non si sono riscontrate differenze nella concentrazione dei linfociti BM. A sei mesi, tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento clinico-radiologico e 4 pazienti hanno raggiunto una RC (RI<3). I livelli delle IgG4 sieriche si sono ridotti in tutti i pazienti, normalizzandosi però solo in uno di questi. Per contro, i PLB circolanti si sono ridotti a livelli paragonabili a quelli dei controlli (mediana 230 cell/mL, $p=0.3$). Le cellule BM non sono state influenzate dalla terapia con GC e, mentre le cellule BN hanno mostrato una lieve riduzione, non significativa.

Conclusioni. I PLB e le cellule BN sono, rispettivamente, aumentati e ridotte nei pazienti con IgG4-RD attiva. La terapia combinata con GC e MTX determina un miglioramento clinico e una normalizzazione dei PLB circolanti. La terapia non ha alterato i livelli di BM, mentre le cellule BN si sono ridotte non significativamente.

Keywords: B cell, fibrosis, prednisone.

STUDIO DELLO STATO NUTRIZIONALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P158

C. Caimmi¹, P. Caramaschi¹, A. Venturini¹, G. Lippi², M. Ferrari³, D. Biasi¹, M. Rossini¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Verona; ²U.O.C. Biochimica Clinica, Verona; ³Unità di Fisiopatologia Respiratoria, Verona

Scopo del lavoro. Visto il significato prognostico negativo della malnutrizione (1) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc), lo scopo di questo lavoro è valutare la prevalenza e le caratteristiche dei soggetti malnutriti in una coorte di pazienti affetti da SSc, definiti tramite i criteri ESPEN (2), nuovo gold standard per la definizione di malnutrizione secondo l'European Society of Clinical Nutrition and Metabolism e non ancora usati nell'ambito di tale malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 50 pazienti affetti da SSc. I pazienti sono stati sottoposti ad esami ematochimici e densitometria per valutazione della composizione corporea; è stato loro chiesto di compilare il questionario UCLA (3) per la valutazione della sintomatologia gastro-intestinale. Considerato il basso numero di malnutriti, le analisi sono state eseguite sia con test parametrici che non parametrici.

Risultati. La tabella riassume le caratteristiche della popola-

zione. Tre casi (6%) sono risultati malnutriti; questi pazienti presentavano valori minori BMI e di indice di massa magra (ovvero massa magra in kg/altezza al quadrato) ($p=0.001$ e $p=0.032$, rispettivamente).

La severità di malattia definita secondo lo score di Medsger (4), valutando la somma dei punteggi relativa ai 9 items, era maggiore nei pazienti malnutriti ($p=0.013$), mentre non si riscontravano differenze in termini di attività di malattia, valutata secondo lo score di Valentini et al. (5). I valori di DLCO e DLCO/VA erano minori nei malnutriti. Il valore medio della prealbumina nei 3 soggetti malnutriti è risultato 0.20 g/l (normale ≥ 0.20). Al questionario UCLA si riscontrava un trend verso valori maggiori nelle sezioni attinenti al reflusso gastroesofageo e all'incontinenza fecale nei pazienti malnutriti ($p=0.088$ per entrambi).

Conclusioni. In questa coorte di pazienti affetti da SSc la pre-

valenza di malnutrizione definita secondo i criteri ESPEN è minore rispetto a quanto riportato in letteratura (6). I pazienti malnutriti appaiono avere una malattia più severa, ma non più attiva nel momento della valutazione.

Bibliografia

1. Krause L, et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1951-57.
2. Cederholm T, et al. Diagnostic criteria for malnutrition: An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition.* 2015; 34: 335-340.
3. Khanna D, et al. Reliability and validity of UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract (UCLA SCTC GIT 2.0) Instrument. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1257-1263.
4. Medsger TA, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21 (Suppl. 29): S42-S46.
5. Valentini G, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 592-598.
6. Codullo V, et al. Disease-related malnutrition in systemic sclerosis: evidences and implications. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (Suppl. 91); S190-4.

Keywords: Scleroderma, malnutrizione, criteri ESPEN.

Tabella I

	Non malnutriti	Malnutriti	P
Età	62 (10)	72 (8)	0.161
Sesso (femmine)	40 (85%)	3 (100%)	1.000
Durata malattia (anni)	13.1 (5.6)	17 (2.0)	0.174
BMI (kg/m ²)	25.6 (3.7)	17.9 (1.6)	0.001
Pattern cutaneo diffuso	16 (34%)	1 (33%)	1.000
mRSS*	8 (20)	6 (5)	0.352
FVC (l)	2.72 (0.78)	2.05 (0.54)	0.116
B/C predetto (%)	104.7 (23.1)	88.0 (8.5)	0.126
DLCO (ml/mmHg/min)	15.38 (5.58)	8.83 (2.87)	0.032
DLCO predetto (%)	70.8 (23.2)	43.0 (11.4)	0.047
DLCO/VA (ml/mmHg/min/l)	3.67 (1.14)	2.31 (0.44)	0.028
DLCO/VA predetto (%)	77.7 (20.2)	53.3 (8.9)	0.028
Ipertensione arteriosa polmonare	1 (0.02%)	0 (0%)	1.000
Interstiziopatia polmonare	11 (23%)	0 (0%)	1.000
Attività secondo Valentini*	2 (5)	3 (3)	0.343
Score di Medsger*	5 (10)	8 (3)	0.013
Emoglobina (g/dl)	13.1 (1.2)	11.9 (1.6)	0.161
Albumina (g/l)	42.3 (2.6)	42.7 (3.7)	0.788
Transferina (g/l)	2.7 (0.4)	2.9 (0.2)	0.303
Vitamina D (nmol/l)	80 (38)	78 (18)	0.969
WES (mm/h)	29 (16)	22 (19)	0.560
PCR(mg/l)	3 (10)	3 (0)	0.560
Prealbumina (g/l)	0.25 (0.1)	0.20 (0.1)	0.188
UCLA reflusso gastroesofageo*	0.25 (2.38)	0.63 (2.00)	0.088
UCLA distensione addominale*	0.50 (3.00)	1.50 (2.0)	0.137
UCLA incontinenza fecale*	0.45 (3.00)	1.00 (0.00)	0.088
UCLA diarrea*	0.00 (2.00)	0.00 (2.00)	0.939
UCLA risvolti sul piano sociale*	0.16 (1.66)	0.44 (1.33)	0.699
UCLA risvolti sul piano emotivo*	0.22 (2.33)	0.77 (2.11)	0.409
UCLA stipsi*	0.50 (2.30)	1.00 (0.30)	0.202
UCLA totale*	0.27 (1.81)	1.07 (1.07)	0.116
FFMI (kg/m ²)	17.1 (2.2)	14.6 (1.0)	0.032

Legenda: *espressi come mediana (range). BMI=indice di massa corporea. FVC=capacità vitale forzata. DLCO=diffusione del CO. DLCO/VA=diffusione del CO corretta per volume alveolare, mRSS=modified Rodnam skin score. FFMI=indice di massa magra.

INDICATORI, FATTORI DI RISCHIO E PREDITTORI DI TRANSIZIONE DA FENOMENO DI RAYNAUD A MALATTIA DEL CONNETTIVO: DATI DA UNA REVIEW SISTEMATICA E META-ANALISI

P159

C. Crotti¹, N. Ughi¹, M. Mosca², C. Tani², F. Ingegnoli¹¹Divisione di Reumatologia, G. Pini, Università degli Studi di Milano; ²Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. L'obiettivo dello studio è fornire una metanalisi aggiornata (1) su incidenza e fattori di rischio di transizione verso una connettivite (CTD) in pazienti affetti da fenomeno di Raynaud primitivo (pRP) e sospetto secondario (ssRP). Anticorpi anti nucleo (ANA) e capillaroscopia sono stati valutati come predittori di transizione.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una revisione sistematica degli studi osservazionali (Medline ed Embase) su adulti con RP senza diagnosi di CTD nel periodo 07/1996-08/2014, aggiornati al 2016. Sono stati selezionati gli studi longitudinali con dati di incidenza e fattori di rischio di transizione da pRP o ssRP verso CTD. Sono definiti i pRP secondo i criteri di Leroy e Medsger (assenza di storia/sintomi suggestivi per cause secondarie di RP, capillaroscopia e rilievi di laboratorio nei limiti), gli ssRP per la presenza di ANA e/o alterazioni capillaroscopiche, sintomi/segni suggestivi per CTD. Sono stati calcolati rischio relativo (RR) e intervallo di confidenza (CI) al 95%. Un modello ad effetti variabili è stato usato per accoppiare i risultati.

Risultati. Di 2221 articoli, 36 hanno soddisfatto i criteri e 7 sono stati selezionati per l'analisi: 5 prospettici e 2 retrospettivi longitudinali. Transizione da pRP a CTD: dai 6 studi inclusi con un totale di 4051 pazienti con pRP (media di follow-up 20241 persone-anno; follow-up medio 4.9±2 anni) si sono verificate 1.220 transizioni a CTD (tasso d'incidenza raggruppato 2.6/100 persone-anno, range 0.0-7.7) di cui 321 SSc (tasso

d'incidenza raggruppato 1.58/100 persone-anno, range 0-2.8). Transizione da ssRP a CTD: nei 5 studi inclusi, per un totale di 657 pazienti con ssRP (media di follow-up of 2365 persone-anno (follow-up medio 3.6±1.1 anni), si sono verificate 188 transizioni a CTD (tasso d'incidenza raggruppato 10.6/100 persone-anno, range 4.2-26.1) di cui 135 SSc (tasso d'incidenza raggruppato 7.0/100 persone-anno, range 2.1-13.0). Predittori di transizione verso CTD o SSc: nei pRP la presenza di ANA+, senza anomalie capillaroscopiche, conferisce un rischio moderato di sviluppare CTD (RR raggruppato 7.76, CI 2.9-20.3), o SSc (RR raggruppato 2.8, CI 2.1-3.8); risultati ancor più deboli sono stati riscontrati per l'associazione tra anomalie capillaroscopiche e ANA- e il rischio di transizione verso CTD (RR raggruppato RR 7.89, CI 2.8-21-8), o SSc (RR 1.3, CI 0.7-2.4). La contemporanea presenza di anomalie capillaroscopiche e ANA positività aumenta significativamente il rischio di transizione verso CTD (RR 16.9, CI 6.6-43.5) o SSc (RR 8.1, CI 6.9-9.7).

Conclusioni. Si è confermato un basso tasso di transizione da pRP a CTD. Nei ssRP sembra esserci un maggior rischio di trasformazione verso CTD, specialmente SSc, se concomitano ANA e alterazioni capillaroscopiche.

Bibliografia

1. Spencer-Green G. Arch Intern. Med. 1998; 158: 595-600.

Keywords: Raynaud, metanalisi, sclerosi sistemica.

MODIFICAZIONI DEL QUADRO CAPILLARoscopICO DI PAZIENTI CON CONNETTIVITE DURANTE LA GRAVIDANZA

P160

M. Meroni¹, C. Pizzorni², M. Limonta¹, M. Cutolo²¹U.S. Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Clinica Reumatologica e Laboratori di Ricerca, Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. La videocapillaroscopia periungueale (NVC) è uno strumento non invasivo, rapido e conveniente che permette di rilevare alterazioni precoci tipiche delle connettiviti (CTD), segnatamente della sclerosi sistemica (SSc). Sebbene, per quest'ultima, sia descritto uno "scleroderma pattern" ben definito, alterazioni suggestive si ritrovano anche nelle connettiviti miste (MCTD) e indifferenziate (UCTD). La gravidanza è un evento che può modificare la storia naturale delle connettiviti, causando occasionalmente riacutizzazioni. Dal punto di vista clinico, tuttavia, si assiste generalmente ad un miglioramento del fenomeno di Raynaud (RP). Modificazioni del quadro NVC in gravidanza sono state descritte nei soggetti sani, ma non esistono dati relativi a pazienti con connettiviti. Scopo del presente lavoro è stato di investigare se vi sia, e quale sia, l'impatto della gravidanza sul quadro NVC di soggetti con CTD.

Materiali e Metodi. Sono state arruolate, nel corso di 40 mesi, 29 pazienti gravide consecutive (casi) con diagnosi di

connettivite (SSc, MCTD o UCTD), che presentavano RP da almeno 12 mesi. I soggetti sono stati sottoposti ad una prima valutazione mediante NVC (T0, entro 18±5 giorni dalla diagnosi di gravidanza), seguita da una successiva (T1, tra la 27^a e la 40^a settimana di gestazione). Ad esse, sono stati appaiati 29 controlli non gravidi, con medesima diagnosi ed età/durata di malattia (RP) sovrapponibili, sottoposti a T0 e T1 con uguali tempistiche e modalità dei casi. Le NVC sono state effettuate rispettando lo standard operativo e dal medesimo esaminatore per T0 e T1, mediante Videocap (DS MediGroup, Milano, Italia) con software dedicato. Sono stati esaminati i seguenti parametri NVC: densità capillare per μm^2 ; presenza di ectasie/megacapillari e depositi di emosiderina (emorragie); sovertimento architettonico e presenza di neo-angiogenesi (combinati alla riduzione di capillari, costituiscono il MES - "microangiopathy evolution score"; presenza di tortuosità e edema. Le alterazioni sono state misurate mediante scala semi-quantitativa, con i seguenti punteggi: 0=non modifiche;

1=alterazioni riguardanti meno del 33% dei capillari totali; 2=33-66%; 3=più del 66%.

Risultati. Tra le 29 (coppie: casi+controlli) di pazienti, sono state arruolate 14 UCTD, 10 MCTD e 5 SSc. La densità capillare, inteso come numero totale/area, è risultata aumentare, tra T0 e T1, solo nei casi (gravide), e non nei controlli non-gravide ($p<0.001$). I punteggi dei depositi di emosiderina e del sovvertimento strutturale si riducevano invece, tra T0 e T1, sia nei casi che nei controlli (entrambi, $p<0.05$). Megacapillari, MES, ramificazioni edema progredivano solo nei controlli non gravidi (tutti, $p<0.05$), mentre il punteggio di riduzione della numerosità capillare si riduceva solo nelle gravide ($p<0.001$).

Conclusioni. Il nostro lavoro ha, per la prima volta, esaminato l'impatto della gravidanza sulle alterazioni del quadro NVC nelle CTD. L'andamento delle alterazioni significativamente diverso, tra pazienti gravide e non, suggerisce un possibile ruolo protettivo della gestazione sul danno microvascolare legato alla progressione delle CTD.

Keywords: *Malattie del tessuto connettivo, capillaroscopia, gravidanza.*

VALUTAZIONE DEL DOLORE CRONICO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA P163

C. Esposito, D. Giuglioli, F. Lumetti, M. Colaci, C. Vacchi, A. Spinella, C. Ferri

Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. Il dolore cronico (Dc) rappresenta un problema rilevante nei pazienti (pz) affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), interessando il 60-70% dei malati e comportando una severa compromissione della qualità di vita. Tuttavia, pochi studi esistono in letteratura su questo argomento.

Ci siamo proposti di analizzare il dolore in una popolazione di pz con SSc, valutando l'intensità, le componenti sensoriale (meccanismi fisiologici di percezione/elaborazione degli stimoli nocivi) ed affettiva (fattori psicosociali che influenzano il modo di affrontare l'esperienza dolorosa), l'interferenza con la vita lavorativa e sociale, l'impatto sulla qualità di vita e le correlazioni con le principali manifestazioni cliniche: ulcere cutanee (UC), fenomeno di Raynaud (FR), disfagia, impegno muscoloscheletrico.

Materiali e Metodi. Nel periodo da gennaio 2013 a settembre 2015 sono stati reclutati 75 pz consecutivi affetti da SSc [F/M=66/9; SSc limitata/diffusa=51/24; positività di anti-Scl70/ACA/ANA nucleolare =33/24/13; età 56.5 ± 11.9 DS anni; durata di malattia 9.5 ± 7.8 DS anni], classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2013. A tutti i pz sono stati somministrati i questionari autocompilativi per la valutazione del dolore e della qualità di vita: Visual Analogic Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS), Short Form-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Brief Pain Inventory Score (BPI) e Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Risultati. L'89.3% dei pz (67/75) presentava dolore [SF-MPQ PRI: 6.25 ± 8.34 DS; SF-MPQ PPI: 1.69 ± 1.34 DS; BPI-fattore1: 13.37 ± 11.26 DS; VAS: 40.7 ± 29.6 DS; NRS: 4.08 ± 2.98 DS], che interferiva con la vita lavorativa nell'84% dei casi [BPI-

fattore3: 9.92 ± 8.35 DS] e con la sfera personale-emozionale nel 63% [BPI-fattore2: 6.95 ± 8.09 DS]; HAQ 0.55 ± 0.65 DS. Il 48.6% dei pz presentava UC in fase attiva ed il 41.3% impegno muscoloscheletrico (22.6% miosite, 12.9% artrite).

Le UC attive erano significativamente più frequenti nella forma cutanea diffusa ($p=0.0036$), nei pz con disfagia ($p=0.031$) e con una maggiore durata di malattia ($p=0.024$).

Il dolore correlava con le UC attive e l'impegno muscoloscheletrico: in entrambi i casi, rispetto al gruppo di pz senza manifestazioni cliniche si osservava un'interferenza negativa con la vita lavorativa ($p=0.004$; $p=0.041$) e sociale ($p=0.012$; $p=0.001$) ed un aumentato grado di disabilità ($p=0.021$). Inoltre, nei pz con UC attive prevaleva la componente affettiva del dolore ($p=0.041$) su quella sensoriale.

Conclusioni. Nei pz con SSc il Dc risulta un sintomo frequente, associato principalmente alla presenza di UC attive ed impegno muscoloscheletrico.

Rispetto alle scale monodimensionali VAS e NRS, il questionario multidimensionale BPI appare più idoneo nel valutare l'intensità del dolore da UC rispetto a quello muscoloscheletrico; in tutti i casi fornisce utili informazioni sull'impatto a livello sociale e lavorativo delle manifestazioni di malattia. Inoltre, l'SF-MPQ consente di discriminare tra componente affettiva e sensoriale del dolore.

I nostri dati confermano l'importanza dell'impatto emotivo e sociale, oltre che fisico, del Dc nei pz con SSc, di cui, pertanto, è auspicabile una sempre più costante ed accurata valutazione.

Keywords: *Dolore, SSc, questionari.*

STABILIZZAZIONE CLINICA A LUNGO TERMINE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA TRATTATI CON ILOPROST EV CON REGIME TERAPEUTICO CRONICO ED INTENSIVO

P164

R. Foti¹, E. Visalli¹, G. Amato¹, A. Benenati¹, N. Cino¹, S. Bellofiore², M. Mulè³, M. Di Gangi¹

¹U.O. Reumatologia A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ²U.O. Chirurgia Toracica A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ³U.O. Cardiologia A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Introduzione. Il coinvolgimento cardiopolmonare è considerato un fattore prognostico negativo in pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Quindi, la stabilizzazione dei parametri di funzionalità cardiopolmonare il più a lungo tempo possibile, può rappresentare un importante obiettivo terapeutico.

La terapia endovena con Iloprost rappresenta la prima opzione terapeutica per il trattamento della vasculopatia correlata alla SSc, sia per ridurre la frequenza e la severità del fenomeno di Raynaud (RP) sia per la guarigione delle ulcere digitali in pazienti con SSc (1). Diversi studi hanno suggerito un ruolo di questo trattamento nel prevenire l'incidenza delle severe complicanze vascolari in pazienti trattati per lunghi periodi (2-4).

Obiettivi. L'obiettivo del nostro studio è valutare l'evoluzione della patologia, ed in particolare della funzione cardiopolmonare, in un gruppo di pazienti cronicamente trattati con infusione ev di iloprost.

Methods. Lo studio retrospettivo ha incluso 68 pazienti con scleroderma (68F, 54.4±12.3 anni) trattati con iloprost per 7.1±2.9 anni, con un regime di 5-6 infusioni al mese (6 ore/die, 0.5-2.0 ng/kg/min).

Risultati. Nell'intero gruppo di pazienti, skin score (4.7±5.3 vs 3.±5.3, p<0.0001), pressione arteriosa sistolica polmonare (sPAP) (30.9±6.4 vs 24.0±3.2 mmHg, p<0.0001), plane tricuspid annular systolic excursion (22.1±2.4 vs 23.8±3.5 mm, p=0.0001),

pro-brain natriuretic peptide (97.2±69.3 vs 65.8±31.7 pg/ml, p=0.0005) hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale. In un sottogruppo di pazienti con al basale una sPAP>=36 mmHg (n=17), è stata osservata una significativa riduzione della sPAP (from 39.5±3.8 to 25.1±4.5 mmHg, p<0.0001) dopo 7.6±2.5 anni di follow-up. Il numero di pazienti con ulcere digitali al follow-up si è ridotto rispetto al basale (42.6% vs 11.8%), e nessuno dei pazienti che non presentava ulcere al basale ha presentato ulcere digitali al follow-up.

Conclusioni. La somministrazione endovena di iloprost con un regime terapeutico cronico ed intensivo sembra stabilizzare e potenzialmente migliorare l'evoluzione a lungo termine dei pazienti affetti da SSc, come indicato dalla stabilizzazione e dal significativo miglioramento dei parametri di funzionalità cardiopolmonare.

Bibliografia

1. Ann Rheum Dis. 68: 620-8.
2. Rheumatol Int. 2005; 25: 250-4.
3. Rheumatol Int. 2006; 27: 203-5.
4. Rheumatol Int. 2012; 32: 1933-8.

Keywords: *Cardiopulmonary involvement, digital ulcers, intravenous iloprost.*

BONE MASS DENSITY REFLECTS THE NUTRITIONAL STATUS IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P165

E. De Lorenzis, F. Parisi, L. Mirone, G.B. Canestrari, M. Rucco, G. Berardi, S.L. Bosello, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. The effect of systemic sclerosis (SSc) on bone density is not well understood. The studies published until now, often focusing on small samples of patients, have not clarified an association between disease characteristics, nutritional parameters and bone density among scleroderma patients.

Objective. To evaluate the bone mineral density and the prevalence of osteoporosis among patients with SSc and to analyse a possible relationship between the presence of osteoporosis with the characteristics of the disease and the nutritional status.

Methods. One-hundred-sixty-eight patients with SSc and 100 age and gender matched controls were enrolled. Bone mineral density (BMD) was measured at the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck by using a dual energy X-ray absorptiometry. Disease subset and duration, antibodies, body mass index (BMI), history of lumbar or femoral fractures, low dose corticosteroids, bisphosphonates and denosumab use were assessed in all patient. Serum albumin, 25-hydroxyvitamin D3 and creatinine were also measured.

Results. The mean age of patients was 65.26±11.32 years and the mean disease duration was 10,66±7,54 years. BMD was significantly lower in scleroderma patients than in control at lumbar spine (-0.98±2.13 in patients versus 1.06±0.18 in controls; p<0,0001) and femoral neck (-1.50±1.05 in patients versus 0.84±0.12 in controls; p<0,0001). At the lumbar spine, 29 patients (17.3%) had osteoporosis and 63 patients (37.5%) had osteopenia. At the femoral neck, 22 patients (13.1%) had osteoporosis and 96 patients (57.1%) had osteopenia. Patients with diffuse and limited skin disease and patients with different autoantibodies specificities presented similar BMD. BMD is inversely correlated with body mass index (BMI) at lumbar spine (R=0.33; p<0.0001) and at femoral neck (R=0.33; p=0.0001). Further more underweight patients (BMI <18.5 kg/m²) had more frequently osteoporosis both at lumbar spine and femoral neck (p<0.0001). Patients with reduced level of albumin (<3,5 g/dl) had more frequently osteoporosis both at lumbar spine (p=0.02) and at femoral neck (p=0.04). The prevalence of osteoporosis was comparable in patients with or without 25-hydroxyvitamin D3 deficiency, but more than 60%

of the patients were taking vitamin D supplementation. As in the general population, the presence of osteoporosis is associated with a higher risk of fracture. At multivariate analysis BMI < 18.5 Kg/m² results as an independent predictor factor for osteoporosis at lumbar spine (RR:12.9; CI:1.9-89.0; p=0.009) and at femoral neck (RR:53.2; CI 4.3-663.0; p=0.02).

Conclusions. Patients affected by systemic sclerosis have lower BMD compared to healthy controls. Lower BMI and lower serum albumin, that usually reflect a poor nutritional status, are associated with lower BMD. Our findings underlined the importance of monitoring strictly the nutritional status of patients with SSc, for the associated risk of low bone mineral density.

Keywords: BMD, BMI, nutritional status.

P166 - P180 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)

DOSE CUMULATIVA DI CORTISONE, SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E NUMERO DI RIACUTIZZAZIONI SONO I PRINCIPALI PREDITTORI INDIPENDENTI DI DANNO D'ORGANO NEL LES: RISULTATI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 293 PAZIENTI

P166

M. Zen, F. Saccon, L. Nalotto, M. Gatto, S. Bettio, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova

Scopo. Valutare frequenza, tipologia del danno d'organo e suoi fattori predittivi in una coorte di pazienti affetti da LES di etnia caucasica.

Pazienti e Metodi. Abbiamo considerato pazienti con diagnosi di LES formulata tra il 1990 ed il 2009, seguiti regolarmente (ogni quattro mesi) tra il 2009 e il 2015. Il danno d'organo è stato misurato utilizzando lo SLICC/ACR damage index (SDI), all'inizio e al termine del follow-up (dopo 7 anni). L'attività di malattia è stata monitorata utilizzando lo SLE disease activity index (SLEDAI-2K); la malattia è stata definita in remissione in assenza di attività clinica allo SLEDAI-2k per almeno un anno, in pazienti che assumevano una dose di prednisone-equivalenti ≤ 5 mg/die, antimalarici ed immunosoppressori a dosaggio stabile. L'analisi univariata (chi-quadro e t-test) e multivariata (regressione logistica multivariata) sono state condotte utilizzando il software SPSS per Windows (versione 22.0).

Risultati. La coorte studiata includeva 293 pazienti: 253 (86.3%) femmine, durata media di malattia (\pm DS) $11,1 \pm 7,8$

anni. Durante il follow-up, l'accumulo medio di danno d'organo è stato $0,77 \pm 0,95$. 151 pazienti (51,5%) hanno accumulato danno; di questi, 77 (50,9%) presentavano danno d'organo già all'inizio dello studio. Un danno d'organo elevato (aumento $SDI \geq 2$) è stato osservato in 51 pazienti (17,4%).

I dati demografici e clinici dei pazienti con e senza accumulo di danno sono riassunti in tabella I. Tutte le manifestazioni cliniche e il numero medio di riacutizzazioni/paziente/anno durante il follow-up erano più frequenti nei pazienti che hanno accumulato danno.

Il danno d'organo ha coinvolto più frequentemente il dominio oculare (17%), neuropsichiatrico (16,4%) e muscoloscheletrico (14%), seguiti dal danno renale (11,3%), cutaneo (9,5%) e cardiovascolare (6,9%); il danno negli altri domini era più raro (neoplasie 5,8%, polmonare 5%, vascolare 3,9%, diabete 3,6%, apparato gastrointestinale 3,2%, insufficienza gonadica 3,2%).

I pazienti che non hanno mai raggiunto la remissione durante il follow-up (35, 11,9%) hanno accumulato più danno

(1,71±1,30 vs 0,67±0,73) e in proporzione maggiore (88,6% vs 46,5%, p<0.001) rispetto ai pazienti con almeno un anno di remissione (258 pazienti, 88,1%), senza una differenza nella tipologia di danno accumulato.

All'analisi multivariata, tra le variabili cliniche considerate, dose media di prednisone >180 mg/mese (OR (95% IC) 3,136 (1,276-7,707)), presenza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (5,517 (2,092-14,546), numero di riacutizzazioni/paziente/anno (8,769 (1,692-45,449)), vasculite (3,107 (1,030-9,307)), durata di malattia (1,057 (1,014-1,102) ed età (1,041 (1,015-1,068)) erano predittori indipendenti di accumulo di danno.

Conclusioni. Durante i 7 anni di follow-up, la metà dei pazienti ha accumulato danno d'organo e un quinto ha accumulato un danno d'organo elevato. Una dose cumulativa elevata di cortisone, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e numero di riacutizzazioni per anno erano i maggiori predittori indipendenti di danno d'organo.

Keywords: Danno d'organo, attività di malattia, dose cumulativa di cortisone.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di 293 pazienti con LES, divisi a seconda dell'accumulo o meno di danno durante il follow-up.

	Pazienti senza accumulo di danno nel follow-up (142)	Pazienti con accumulo di danno nel follow-up (151)	P
Femmine. No. (%)	123 (86.6%)	130 (86.1%)	n.s.
Età all'esordio del LES. anni. media±DS	27.5±11.6	28.6±11.6	n.s.
Durata di malattia nel 2015. anni. media±DS	10.7±7.0	13.48±8.34	0.013
Età nel 2015. anni. media±DS	44.3±12.7	47.82±12.13	n.s.
SDI nel 2009. media±DS	0.42±0.84	0.85±1.16	0.007
ANA. No. (%)	142 (100%)	151 (100%)	n.s.
Anti-nDNA Ac. No. (%)	121 (85.2%)	125 (82.8%)	n.s.
Anti-U1RNP Ac. No. (%)	36 (25.4%)	45 (29.8%)	n.s.
Livelli sierici di C3 o C4 ridotti. No. (%)	126 (89.4%)	131 (86.8%)	n.s.
Anticorpi antifosfolipidi. No. (%)	33 (23.2%)	63 (41.7%)	0.001
Manifestazioni cliniche nel corso della malattia			
Sintomi sistemici. No. (%)	114 (81.4%)	127 (84.7%)	n.s.
Manifestazioni cutanee. No. (%)	81 (57.4%)	100 (66.8%)	0.05
Artrite artralgie infiammatorie. No. (%)	98 (69.5%)	120 (79.5%)	0.05
Sierosite. No. (%)	26 (18.4%)	50 (33.1%)	0.004
Glomerulonefrite. No. (%)	76 (53.9%)	92 (60.9%)	n.s.
Manifestazioni neuropsichiatriche. No. (%)	14 (9.9%)	25 (16.6%)	n.s.
Vasculite. No. (%)	6 (4.3%)	28 (18.5%)	<0.001
Coinvolgimento ematologico. No. (%)	46 (32.4%)	65 (43.0%)	n.s.
Sindrome da aPL. No. (%)	10 (7.0%)	30 (19.9%)	0.001
Manifestazioni durante il follow-up			
Manifestazioni cutanee. No. (%)	17 (12.0%)	57 (37.7%)	<0.001
Artrite. No. (%)	29 (20.4%)	53 (35.1%)	0.005
Sierosite. No. (%)	1 (0.7%)	16 (10.6%)	<0.001
Glomerulonefrite. No. (%)	41 (28.9%)	62 (41.1%)	0.029
Manifestazioni neuropsichiatriche. No. (%)	2 (1.4%)	20 (13.2%)	<0.001
Vasculite. No. (%)	2 (1.4%)	15 (9.9%)	0.002
Coinvolgimento ematologico. No. (%)	17 (12.0%)	32 (21.2%)	0.035
Riacutizzazioni nel follow-up			
Numero di riacutizzazioni paziente. media±DS	0.14±0.20	0.35±0.32	<0.001
Riacutizzazioni cutanee. No. (%)	16 (11.3%)	51 (33.8%)	<0.001
Riacutizzazioni articolari. No. (%)	28 (19.7%)	51 (33.8%)	0.007
Riacutizzazioni di sierosite. No. (%)	1 (0.7%)	15 (9.9%)	0.001
Riacutizzazioni renali. No. (%)	31 (21.8%)	49 (32.5%)	0.041
Riacutizzazioni neuropsichiatriche. No. (%)	14 (9.9%)	28 (18.5%)	n.s.
Riacutizzazioni di vasculite. No. (%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	0.002
Riacutizzazioni ematologiche. No. (%)	2 (1.4%)	15 (9.9%)	0.034

DS: deviazione standard; LES: lupus eritematoso sistemico; ANA: anticorpi anti-nucleo; Anti-nDNA Ac: anticorpi anti DNA nativo; C3/C4: frazioni del complemento; aPL: antifosfolipidi.

“LOW DISEASE ACTIVITY” NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. DATI DALLA PRATICA CLINICA DI UNA COORTE MONOCENTRICA.

P167

R. Vagelli, C. Tani, C. Stagnaro, L. Carli, S. Vagnani, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. Attualmente per il lupus eritematoso sistemico (LES) non abbiamo a disposizione una definizione universalmente accettata di remissione; pertanto, analogamente all'Artrite Reumatoide, un possibile obiettivo terapeutico potrebbe essere una minima attività di malattia (Low Disease activity, LDA).

Il "Lupus Low Disease Activity State" (LLDAS) è una condizione definita sulla base di dati della letteratura e sull'opinione di esperti che identifica una minima attività di malattia clinicamente accettabile nel LES (1). Scopo dello studio è stato quello di identificare i pazienti che soddisfano la definizione di LLDAS nell'ambito di una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES.

Metodi. Si tratta di uno studio retrospettivo di dati raccolti in modo prospettico nell'ambito di una coorte longitudinale iniziata nel nostro centro dal 2011. Sono stati inclusi nell'analisi pazienti che soddisfacessero i criteri classificativi ACR 1997, che avessero eseguito una visita di controllo compresa tra gennaio 2015 ed aprile 2016 e di cui disponessimo di tutte le informazioni cliniche e i dati sierologici all'ultima osservazione.

Risultati. Sono stati inclusi nell'analisi 141 pazienti della coorte (97.1% donne, età media 44.99 ± 15 anni). La durata media di malattia al momento dell'arruolamento è risultata 15.5 ± 9.7 anni (range 1-42) e il 42.5% dei pazienti ave-

va accumulato danno d'organo (score SLICC/DI uguale o maggiore di 1). Centododici pazienti (79.4%) erano in terapia farmacologica per il (glucocorticoidi e/o immunosoppressori), 29 pazienti (20.5%) non erano in terapia o stavano assumendo solo antimalarici. In base a tutti gli items della definizione, il 77.3% (109 pazienti) erano in LLDAS. Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative in termini di danno d'organo (come espresso dallo score SLICC/DI) tra i pazienti in LLDAS e i pazienti che non rispondevano a tale definizione.

Conclusioni. Nella nostra coorte, una rilevante percentuale di pazienti soddisfa la definizione proposta di LLDAS. Risulta che una modesta attività di malattia rappresenta un obiettivo terapeutico raggiungibile nella pratica clinica. Questo studio rappresenta un'analisi puntiforme della nostra coorte di pazienti. Un'analisi prolungata nel tempo è necessaria a chiarire se i pazienti con bassa attività di malattia hanno outcomes migliori.

Bibliografia

1. Franklyn K, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2015; 0: 1-7.

Keywords: LES, remissione, low disease activity.

QUANTO È FREQUENTE LA REMISSIONE NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO? DATI DALLA PRATICA CLINICA DI UNA COORTE MONOCENTRICA

P168

C. Tani, R. Vagelli, L. Carli, C. Stagnaro, V. Signorini, S. Vagnani, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo dello studio. Nel il lupus eritematoso sistemico (LES) non abbiamo a disposizione una definizione universalmente accettata di remissione. Recentemente, un gruppo internazionale di esperti ha cercato un accordo sul concetto di remissione nel LES attraverso la stesura e l'utilizzo di potenziali definizioni di remissione.

Scopo dello studio è stato quello di identificare i pazienti che soddisfano le definizioni di remissione proposte dal gruppo DORIS (Definitions of Remission in SLE) nell'ambito di una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES.

Metodi. Si tratta di uno studio retrospettivo di dati raccolti in modo prospettico nell'ambito di una coorte longitudinale iniziata nel nostro centro dal 2011. Sono stati inclusi nell'analisi pazienti che soddisfacessero i criteri classificativi ACR 1997, che avessero eseguito una visita di controllo compresa tra gennaio 2015 ed aprile 2016 e di cui disponessimo di tutte le informazioni cliniche e i dati sierologici all'ultima osservazione. Le diverse definizioni di remissione DORIS sono state applicate a ciascun paziente.

Risultati. Sono stati inclusi nell'analisi 141 pazienti della

coorte (97.1% donne, età media 44.99 ± 15 anni). La durata media di malattia al momento dell'arruolamento è risultata 15.5 ± 9.7 anni (range 1-42) e il 42.5% dei pazienti aveva accumulato danno d'organo (score SLICC/DI uguale o maggiore di 1). Centododici pazienti (79.4%) erano in terapia farmacologica per il (glucocorticoidi e/o immunosoppressori), 29 pazienti (20.5%) non erano in terapia o stavano assumendo solo antimalarici. La frequenza della remissione in base alle diverse definizioni applicate è riportata in tabella I. Abbiamo riscontrato una significativa concordanza tra le definizioni basate sugli score globali di attività di malattia e la definizione clinica. Definizioni di remissione più stringenti (non segni e/o sintomi di attività e sierologia negativa) venivano soddisfatte raramente in pazienti non I trattamento farmacologico; tuttavia le stesse definizioni erano soddisfatte in una buona percentuale di pazienti (fino al 24%) in trattamento con glucocorticoidi e/o immunosoppressori. I pazienti in remissione clinica e sierologica non in terapia erano tendenzialmente più giovani e con una minore durata di malattia ($p=0.06$).

Tabella I

Definizione di remissione	Senza terapia (%)	In terapia (%)
cSLEDAI=0 and PGA<0.5	28 (20%)	60 (42.5%)
cSLEDAI=0 and PGA<0.5+ sierologia negativa	13 (9.2%)	32 (22.7%)
cECLAM=0 and PGA<0.5	25 (17.7%)	49 (34.7%)
cECLAM=0 and PGA<0.5+ sierologia negativa	10 (7%)	28 (19.8%)
Nessun sintomo di attività	28 (19.8%)	70 (49.6%)
Nessun sintomo di attività + sierologia negativa	13 (9.2%)	34 (24.1%)

Conclusioni. Nella nostra coorte, una piccola percentuale di pazienti soddisfa le definizioni più stringenti di remissione proposte dal gruppo DORIS, soprattutto se consideriamo i pazienti non in trattamento farmacologico. Invece, la remissione mantenuta con la terapia sembra essere un obiettivo raggiungibile nella pratica clinica. Sono necessarie valutazioni longitudinali per valutare se pazienti con remissione stabile in terapia abbiano outcomes peggiori rispetto ai pazienti in cui siamo riusciti a sospendere la terapia.

Bibliografia

1. Van Vollenhoven RF, et al. Remission in SLE: consensus findings from a large international panel on definitions of remission in SLE (DORIS). EULAR 2015, Rome.
2. Schneider M, et al. Understanding remission in real-world lupus patients across five European countries. *Lupus*. 2016; 25: 505-12.

Keywords: LES, remissione, DORIS.

ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE NEL NORD ITALIA

P169

M. De Santis¹, E. Generali¹, P.M. Battezzati^{2,3}, A. Ceribelli¹, N. Isailovic¹, S.A. Lari¹, P.L. Meroni², M. Zuin^{2,3}, C.F. Selmi^{1,2}

¹Reumatologia ed Immunologia Clinica, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); ²Università degli Studi di Milano;

³Epatologia e Gastroenterologia Medica, Ospedale San Paolo, Milano

Scopo del lavoro. La prevalenza degli anticorpi anti-fosfolipidi nella popolazione generale non è nota e resta da determinare anche il rischio cardiovascolare associato a tali marcatori sierici.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto una analisi trasversale sulla coorte dello studio CA.ME.LI.A (cardiovascular risk, metabolic syndrome, liver and autoimmune diseases) che comprende 1,712 soggetti randomizzati dalle liste elettorali di un comune della Regione Lombardia. Tutti i partecipanti si sono sottoposti nel 2010 a visita medica, questionario sullo stato di salute comprendente la registrazione dei fattori di rischio cardiovascolari e degli eventi cardiovascolari come ictus, infarto, arteriopatia periferica, ecografia addominale, prelievo di sangue. È stato calcolato per tutti il Framingham risk score per avere una stima del rischio cardiovascolare a 10 anni. Un soggetto su 3 è stato randomizzato per sottoporsi a Doppler carotideo. L'analisi anticorpale si basava su metodo ELISA ed includeva: anti-cardiolipina IgG, IgM, IgA; anti-beta 2 glicoproteina I IgG, IgM, IgA; anti-serina/protrombina IgG, IgM, IgA e concentrazioni >40 UI sono state considerate ad alto titolo (Aesku diagnostic, Wendelsheim, Germany).

Risultati. La frequenza degli anti-fosfolipidi nella coorte è stata del 15%, senza differenze tra i sessi ma più elevata nelle donne in menopausa (Tab. I).

Considerando i più importanti fattori di rischio cardio-vascolari, i soggetti con anti-fosfolipidi erano significativamente più anziani, e avevano una frequenza maggiore di ipertensione arteriosa. Analizzando la frequenza di eventi cardiovascolari come ictus, infarto ed arteriopatia obliterante periferica, i soggetti con anti-fosfolipidi avevano un' aumentata frequenza di tutte queste manifestazioni, con una maggiore significatività per l'arteriopatia periferica, benché in analisi multivariata l'associazione non è stata confermata. Per quanto riguarda i dati di misurazione

Doppler, un aumento significativo di ICCAD è stato osservato indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolari nei soggetti positivi per anti-beta 2 glicoproteina IgA (coefficiente β 0.51, $p=0.003$), dato confermato anche nelle donne in età fertile positive per degli anti-serina/protrombina IgG (coefficiente β 0.22, $p=0.027$; coefficiente β 0.24, $p=0.033$).

Una sotto-analisi dei soggetti con elevato rischio cardiovascolare (Framingham risk >20% e/o diabete e/o BMI>35) ha

Tabella 1 - Frequenza degli anticorpi anti-fosfolipidi nella coorte.

Anticorpi	Totale	Femmine	Maschi	Età <61.3	Età >61.3	Femmine in età fertile	Femmine post- menopausa	Maschi <61.3aa	Maschi >61.3aa
aPL positivi	258 (15.1%)	137 (16.1%)	121 (14.1%)	167 (13%)	91 (21.3%) [^]	63 (13.3%)	74 (19.5%) [*]	82 (12.5%)	39 (19.1%) [*]
>1 aPLs	35 (2%)	17 (2%)	18 (2.1%)	22 (1.7%)	13 (3.0%)	7 (1.5%)	10 (2.6%)	11 (1.7%)	7 (3.4%) [*]
aPL AT	56 (3.3%)	28 (3.3%)	28 (3.2%)	31 (2.4%)	25 (5.9%)	11 (2.3%)	17 (4.5%)	15 (2.3%)	13 (6.4%) [*]
>1 aPL AT	15 (0.9%)	8 (0.9%)	7 (0.8%)	9 (0.7%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	7 (1.8%) [*]	4 (0.6%)	3 (1.5%)
aCL	26 (1.5%)	10 (1.2%)	16 (1.9%)	16 (1.2%)	10 (2.3%)	4 (0.9%)	6 (1.6%)	9 (1.4%)	7 (3.4%) [*]
aCL AT	17 (1%)	6 (0.7%)	11 (1.3%)	10 (0.8%)	7 (1.6%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)	5 (0.8%)	6 (2.9%) [*]
aCL unico aPL	2 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
aCL IgG	15 (0.9%)	7 (0.8%)	8 (0.9%)	10 (0.8%)	5 (1.2%)	3 (0.6%)	4 (1.1%)	5 (0.8%)	3 (1.5%)
aCL IgG AT	11 (0.6%)	6 (0.7%)	5 (0.6%)	7 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)	3 (0.5%)	2 (1%)
aCL IgM	18 (1.1%)	5 (0.6%)	13 (1.5%)	10 (0.9%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	4 (1.1%)	7 (1.1%)	6 (2.9%) [*]
aCL IgM AT	10 (0.6%)	1 (0.1%)	9 (1%) ^{**}	6 (0.5%)	4 (0.9%)	0	1 (0.3%)	5 (0.8%)	4 (2%)
aCL IgA AT	4 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.3%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)	0
aGPI	73 (4.3%)	44 (5.2%)	29 (3.4%)	40 (3.5%)	33 (7.7%) [^]	14 (3%)	30 (7.9%) [*]	16 (2.4%)	13 (6.4%) [*]
aGPI AT	48 (2.8%)	30 (3.5%)	18 (2.1%)	26 (2.0%)	23 (5.4%) [^]	10 (2.1%)	20 (5.3%) [*]	10 (1.5%)	9 (4.4%) [*]
aGPI unico aPL	54 (3.2%)	32 (3.8%)	22 (2.6%)	27 (2.1%)	27 (6.3%) [^]	9 (1.9%)	23 (6.1%) [*]	11 (1.7%)	11 (5.4%) [*]
aGPI IgG	20 (1.2%)	11 (1.3%)	9 (1%)	14 (1.1%)	6 (1.4%)	6 (1.3%)	5 (1.3%)	5 (0.8%)	4 (2%)
aGPI IgG AT	3 (0.2%)	3 (0.4)	0	3 (0.2%)	0	3 (0.6%)	0	0	0
aGPI IgM	28 (1.6%)	13 (1.5%)	15 (1.7%)	19 (1.5%)	9 (2.1%)	4 (0.9%)	9 (2.4%)	12 (1.8%)	3 (1.5%)
aGPI IgM AT	6 (0.4%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	4 (0.3%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (1%)
aGPI IgA	35 (2%)	26 (3.1%)	9 (1%) ^{**}	13 (1.0%)	22 (5.2%) [^]	5 (1.1%)	21 (5.5%) [*]	2 (0.3%)	7 (3.4%) [*]
aGPI IgA AT	12 (0.7%)	8 (0.9%)	4 (0.5%)	7 (0.5%)	5 (1.2%)	3 (0.6%)	5 (1.3%)	2 (0.3%)	2 (1%)
aSP	201 (11.7%)	103 (12.1%)	98 (11.4%)	137 (10.7%)	64 (15.0%) [^]	53 (11.2%)	50 (13.2%)	70 (10.7%)	28 (13.7%)
aSP AT	29 (1.7%)	15 (1.8%)	14 (1.6%)	14 (1.1%)	15 (3.5%) [^]	6 (3.8%)	9 (2.4%)	7 (1.1%)	7 (3.4%) [*]
aSP unico aPL	167 (9.8%)	87 (10.2%)	80 (9.3%)	116 (9.0%)	31 (11.9%)	46 (9.7%)	41 (10.8%)	59 (9%)	21 (10.3%)
aSP IgG	157 (9.2%)	80 (9.4%)	77 (9%)	104 (8.1%)	53 (12.4%) [^]	42 (8.9%)	38 (10%)	53 (8.1%)	24 (11.8%)
aSP IgG AT	19 (1.1%)	10 (1.2%)	9 (1%)	11 (0.8%)	8 (1.9%)	6 (3.2%)	4 (1.1%) [*]	5 (0.8%)	4 (2%)
aSP IgM	65 (3.8%)	34 (4%)	31 (3.6%)	45 (3.5%)	20 (4.7%)	19 (4%)	15 (4%)	21 (3.2%)	10 (4.9%)
aSP IgM AT	12 (0.7%)	6 (0.7%)	6 (0.7%)	4 (0.3%)	8 (1.9%) [^]	0	6 (1.6%) [*]	3 (0.5%)	3 (1.5%)

Abbreviazioni: aPL: anticorpi anti-fosfolipidi, AT: alto titolo; aGPI: anti-beta 2 glicoproteina I; aSP: anti-serinaprotrombina. *, ^, ^, ** =p<0.05.

dimostrato che la positività per gli anticorpi anti-fosfolipidi è associata ad un elevato rischio di qualunque evento cardiovascolare (OR 2.52, p=0.011).

Conclusioni. I dati di una popolazione generale del Nord Italia suggeriscono che gli anticorpi anti-fosfolipidi sono frequenti nella popolazione generale, senza differenze di sesso e con tendenza ad aumentare con l'età. Gli anti-fosfolipidi sono frequentemente associati ai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e potrebbero incrementare il profilo di rischio quando già elevato.

Keywords: Anticorpi anti-fosfolipidi, rischio cardiovascolare, epidemiologia.

APLOTIPI ESTESI HLA E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN SARDEGNA: IMPLICAZIONI NELLA SUSCETTIBILITÀ ALLA MALATTIA

P170

M. Congia, B. Dos Santos, V. Manunza, M.L. Corraïne, M. Piga, A. Cauli, A. Mathieu

Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari

Background. La suscettibilità genetica allo sviluppo del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è associata a diversi alleli implicati nella regolazione delle risposte immunitarie innata e adattata, tra cui gli alleli HLA di classe II. La popolazione sarda presenta una peculiare distribuzione allelica e aplotipica dei loci HLA dovuta all'isolamento millenario, all'endogamia, alla deriva genetica e alla pressione selettiva da parte di agenti infettivi endemici ed epidemici per cui rappresenta un ottimo substrato per l'analisi genetica.

Obbiettivi. Valutare la distribuzione degli alleli HLA in una popolazione sarda di pazienti affetti da LES e di controlli sani per valutarne l'impatto sul rischio di sviluppare la malattia.

Metodi. La tipizzazione HLA degli alleli di classe I e II è stata eseguita tramite SSP-PCR su 87 pazienti affetti da LES e 120 soggetti sani sardi, non imparentati, rappresentativi di tutto il territorio della Sardegna.

Sono stati esclusi dall'analisi soggetti provenienti da aree con popolazione di recente origine non sarda (Isola di Carloforte, Isola di La Maddalena, Alghero). La distribuzione allelica è stata valutata tramite il test del chi-quadrato o tramite il test di Fisher considerando statisticamente significativi valori di $p < 0.05$. È stata applicata la correzione di Bonferroni per comparazioni multiple, utilizzando il numero di alleli trovati come fattore di correzione.

Risultati. Nel campione studiato è stato rilevato l'aumento significativo rispetto ai controlli sani della frequenza degli alleli DRB1*03 (60.5% vs 40.0%; $pc=0.048$; OR:1.93), DQA1*0501 (65.0% vs 40%; $pc=0.022$, OR:

2.34), DQA1*0505 (63.2% vs 35.0%; $pc=0.004$; OR:3.18) e DQB1*02 (71.0% vs 45.0%; $pc=0.003$; OR: 3.09). Nei controlli sani rispetto ai malati affetti da LES è risultato un aumento statisticamente significativo della frequenza degli alleli Cw*04 (31.7% vs 13.4%; $pc=0.036$; OR: 0.33) e DQB1*03 (55.8% vs 30.4%; $pc=0.004$; OR:0.43).

Nei pazienti di origine sarda affetti da LES è stata rilevata una maggiore prevalenza dell'aplotipo DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 rispetto ai controlli (47.1% vs 18.3; $p < 0.001$). In particolare, l'aplotipo esteso HLA A*30-B*18-Cw*05-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 ha mostrato una frequenza significativa nella nostra casistica rispetto ai controlli sani (28.7% vs 11.6% $p=0.002$). Nessuno aplotipo esteso HLA è risultato più frequente nei controlli rispetto alla popolazione di pazienti affetti da LES.

Conclusioni. L'allele DRB1*03 è un marker di suscettibilità al LES nella popolazione sarda, ereditato anche come parte dell'aplotipo esteso di suscettibilità alla malattia A*30-B*18-Cw*05-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02. Quest'ultimo è l'aplotipo HLA più frequente in Sardegna, il che potrebbe in parte spiegare l'elevata prevalenza del LES osservata nell'isola (0,93 casi per 1000 abitanti). Inoltre, essendo risultato associato al rischio di sviluppo di altre malattie autoimmuni è ipotizzabile che geni contenuti in questo aplotipo, per effetto del linkage disequilibrium, possano essere funzionalmente implicati nella patogenesi.

Keywords: Genetica, suscettibilità, HLA.

SLEDAI-2K ≥ 10 E L'IMPEGNO ARTICOLARE SONO PREDITTORI DI RISPOSTA AL BELIMUMAB IN PAZIENTI CON LES ATTIVO: DATI DA UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO SU 157 PAZIENTI

P171

S. Bettio¹, L. Iaccarino¹, R. Reggia², G. Emmi³, F. Ceccarelli⁴, M. Gerosa⁵, A. Bortoluzzi⁶, G. De Marchi⁷, E. Bartoloni Bocchi⁸, L. Andreolfi², M. Zen¹, L. Emmi³, F. Conti⁴, P.L. Meroni⁵, M. Govoni⁶, S. De Vita⁷, R. Gerli⁸, A. Tincani², A. Doria¹

¹Università degli Studi di Padova; ²Università degli Studi di Brescia; ³Università degli Studi di Firenze; ⁴Università La Sapienza di Roma; ⁵Università degli Studi di Milano; ⁶Università di Ferrara; ⁷Università degli Studi di Udine; ⁸Università degli Studi di Perugia

Scopo dello studio. Valutare l'efficacia ed identificare i predittori di risposta a belimumab nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, refrattari alla terapia standard. Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio prospettico che comprende 157 pazienti (146 femmine, 11 maschi) provenienti da otto centri italiani. La coorte comprende pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997), attivo sul piano clinico e sierologico (riduzione del complemento e positività degli autoanticorpi anti-nDNA) trattati con belimumab (10 mg/kg al giorno 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni) oltre alla terapia standard. L'età media dei pazienti era di 40,9 \pm 10,2 anni e la durata media di malattia di 13,0 \pm 8,5 anni.

Al basale, dopo 3, 6, 9, 12 e poi ogni 6 mesi abbiamo valutato i seguenti parametri: SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), dose di prednisone (mg/die), anti-nDNA, com-

plemento, Disease activity score (DAS-28), Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI) e proteinuria/24 ore.

La risposta alla terapia è stata definita secondo SLE Responder Index-4 (SRI-4) a 12 e 24 mesi. Abbiamo valutato i seguenti predittori di risposta al basale: pattern di attività di malattia (relapsing remitting o chronic active), SLEDAI-2K ≥ 10 , alti livelli di anti-nDNA (>300 KIU/L in ELISA, >21 UI/ml in test di Farr, $>1:320$ in IFI), dose di prednisone $>7,5$ mg/di, terapia concomitante immunosoppressiva, assunzione di antimalarici, poliartrite, rash cutaneo, glomerulonefrite (GN), impegno ematologico. Il pattern di attività di malattia è stato definito come chronic active nei pazienti con SLEDAI-2K ≥ 2 esclusa la sierologia in almeno 2 delle 3 visite annuali e relapsing-remitting nei pazienti con SLEDAI-2K ≥ 2 esclusa la sierologia in una delle tre visite annuali.

L'analisi statistica è stata eseguita con analisi univariata (inclusa ANOVA per misure ripetute) e analisi multivariata (regressione logistica) utilizzando software SPSS 22.0.

Risultati. La durata media del follow-up è stata di 17,3±10,5 mesi (range 1-35). Le principali manifestazioni cliniche che hanno richiesto l'impiego di belimumab sono state poliartrite 43,3% dei casi, rash 25,5%, coinvolgimento ematologico 15,3%, GN 12,1%.

I risultati principali sono riportati in tabella.

SRI-4 è stato raggiunto dal 71,7% e 67,3% dei pazienti a 12 e 24 mesi. Nei pazienti con GN abbiamo osservato una riduzione >50% del valore di proteinuria/24 ore rispetto al basale del

64,3% e 54,5% a 12 e 24 mesi di follow-up. All'analisi multivariata SLEDAI-2K >=10 e poliartrite sono risultati predittori indipendenti di risposta all'SRI-4 a 12 (p=0,019 e p<0,001) e 24 mesi (p=0,013 e p=0,007).

Conclusioni. Questi dati confermano l'efficacia di belimumab. Nella nostra coorte di pazienti con LES attivo un'alta attività di malattia e la poliartrite sono risultati predittori di risposta al farmaco. Gli alti livelli di anti-nDNA non sono risultati predittivi di risposta nei pazienti con positività degli anti-nDNA e riduzione di C3 e/o C4.

Keywords: Belimumab, LES, predittori di risposta.

Tabella 1 - Andamento dei parametri clinici e sierologici di attività di malattia in 157 pazienti con LES attivo trattati con belimumab.

	N. pz	Basale	6 mesi 128 pz	9 mesi 103pz	12 mesi 90 pz	18 mesi 63 pz	24 mesi 48 pz	P*
SLEDAI-2K	157	8.29±3.54	5.14±2.99	4.44±2.92	3.92±2.67	4.15±2.86	3.96±2.89	<0.001
Dose (li prednisone (mg die)	157	11.21±7.73	7.28±4.67	6.37±4.06	5.11±3.06	4.64±3.87	4.16±3.99	<0.001
DAS-28	85	3.98±0.98	2.75±1.27	2.04±1.03	1.92±0.68	1.72±0.59	1.65±0.88	<0.001
CLASI	52	4.89±3.56	2.24±3.01	1.52±2.48	1.09±1.65	1.66±2.29	1.24±2.08	<0.001
Proteinuria 24 ore (g)	35	1.04±0.70	0.82±0.80	0.73±0.72	0.61±0.55	0.62±0.75	0.59±0.64	0.016
Anti-nDNA (ELISA. K3U/L)	85	412.4±863.8	183.1±241	176.2±243.8	157.3±218.3	135.3±192.2	132.3±152.2	0.024
Anti-nDNA (Farr. UI/mL)	28	104.2±204.9	44.2±50.8	42.1±53.2	41.7±70.9	38.4±54.2	21.1±23.3	0.265
C3 (gl)	157	0.71±0.22	0.76±0.19	0.77±0.17	0.79±0.20	0.80±0.17	0.84±0.20	0.014
C4 (gl)	157	0.12±0.06	0.15±0.15	0.16±0.16	0.15±0.07	0.16±0.09	0.16±0.06	0.061

*p calcolata con analisi della covarianza (ANOVA) a 24 illesi.

*p calcolata con analisi della covarianza (ANOVA) a 24 illesi.

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; anti-nDNA: anti-DNA nativo; CLASI: Cutaneous Lupus erythematosus Area and Severity Index; DAS-28: disease activity score-28 joints; ELISA: Enzyme-Liked Immuno Sorbent Assay; pz: pazienti.

UNO STATO DI REMISSIONE DELLA DURATA DI ALMENO UN ANNO RIDUCE LO SVILUPPO DI DANNO CRONICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DI UN'AMPIA COORTE MONOCENTRICA

P172

F. Ceccarelli, E. Cipriano, C. Perricone, I. Leccese, L. Massaro, F. Miranda, F. Morello, V. A. Pacucci, V. Orefice, M. Pendolino, C. Pirone, F.R. Spinelli, S. Truglia, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo dello studio. Il raggiungimento di uno stato di remissione rappresenta uno degli obiettivi più importanti nella gestione dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Si definisce remissione uno stato caratterizzato dalla completa assenza di segni clinico-laboratoristici di attività, in presenza di un trattamento costituito dai soli farmaci antimalarici. Tuttavia, allo stato attuale non è stato raggiunto un accordo relativamente alla durata minima di questo stato: i dati della letteratura suggeriscono un periodo variabile fra 1 e 5 anni. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la frequenza di uno stato di remissione della durata di almeno un anno in una ampia coorte monocentrica di pazienti affetti da LES, valutandone le associazioni con i principali parametri clinici e di laboratorio.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 658 pazienti affetti da

LES in accordo con i criteri ACR del 1997. Nella presente analisi sono stati inclusi i pazienti Caucasic, con un follow-up di almeno 5 anni, che avevano eseguito almeno 2 visite ogni anno. La presenza di uno stato di remissione, definita come uno SLEDAI-2k pari a 0, è stata valutata nei soggetti che non assumevano nessuna terapia fatta eccezione per i soli farmaci antimalarici.

Risultati. L'analisi dei 658 pazienti totali, ha determinato l'esclusione di 26 soggetti di etnia non Caucasic. Dei restanti 622, 179 soggetti (M/F 13/166, età media±DS 46.3±12.7 anni, durata media±DS di malattia 173.9±101.9 mesi) sono stati valutati per la presenza di remissione. Durante i 5 anni di follow-up, 27 pazienti (15.1%) avevano presentato uno stato di remissione della durata di almeno 1 anno (durata media±DS 37.5±15.8 mesi). Per quanto riguar-

da le caratteristiche clinico-laboratoristiche e demografiche, i soggetti che raggiungevano la remissione presentavano una frequenza significativamente più bassa di coinvolgimento renale (29.0 vs 18.4, $P=0.04$) e di riduzione dei livelli sierici di complemento (C3, 14.8% vs 36.8%, $P=0.0005$; C4 14.8% vs 33.5%, $P=0.0002$). All'analisi multivariata, la presenza di un ridotto C3 risultava essere l'unico fattore di rischio associato al mancato raggiungimento della remissione (OR=0.15, 95% CI 0.03-0.06). Inoltre i soggetti in remissione mostravano una frequenza significativamente più bassa di danno cronico, valutato mediante SLICC/ACR damage index (SDI) (11.1% vs 51.9%, $P<0.000001$); analogamente i valori medi di SDI

risultavano significativamente ridotti (0.48 ± 0.8 vs 0.8 ± 1.2 , $P=0.03$).

Conclusioni. I risultati del nostro studio, condotto su un'ampia casistica di pazienti affetti da LES, hanno evidenziato una frequenza di remissione con durata di almeno 1 anno nel 15% dei pazienti. La remissione si associa a minor sviluppo di danno cronico e rappresenta un fattore prognostico favorevole di malattia. Al contrario, ridotti livelli di C3 potrebbero rappresentare un fattore prognostico sfavorevole per il raggiungimento della remissione.

Keywords: Remissione, danno cronico, prevenzione.

EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON IFN ALPHA SULL'ESPRESSIONE GENICA DI BLYS (B LYMPHOCYTE STIMULATOR) IN UNA LINEA MONOCITO-MACROFAGICA UMANA

P173

M. Beggio¹, A. Ghirardello¹, R. Luisetto², E. Iori¹, E. Faggini¹, L. Punzi¹, A. Doria¹

¹Università degli Studi di Padova - Dipartimento di Medicina - DIMED, Padova; ²Università degli Studi di Padova - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche - DISCOG, Padova

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dall'attivazione del sistema Interferon (IFN) di tipo I. Alti livelli sierici di IFN α sono associati con la gravità della malattia. BLYS (B Lymphocyte Stimulator) è una citochina, espressa principalmente da cellule della linea mieloide, che promuove la sopravvivenza, la differenziazione e proliferazione delle cellule B. Pazienti affetti da LES presentano alti livelli sierici di BLYS. Esperimenti in modelli murini e in colture primarie monocita-

rie umane dimostrano come il trattamento con IFN α aumenti l'espressione genica e proteica di BLYS.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di confermare in una linea cellulare monocito-macrofagica umana l'up-regolazione genica di BLYS dopo trattamento con IFN α .

Materiali e Metodi. Monociti umani della linea cellulare U937 (500.000 cells/mL) e macrofagi U937 (500.000 cells/mL) differenziati da monociti U937 con 50 ng/mL di PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate) per 72 ore, sono stati trattati con IFN α -2b ricombinante umana (1000 IU/mL). Le cellule sono state raccolte dopo 6, 10, 24 e 48 ore di trattamento con IFN α per l'estrazione dell'RNA totale. L'espressione genica di BLYS è stata quantificata mediante tecnica di RT-qPCR, utilizzando GAPDH come gene housekeeping. I campioni non trattati con IFN α , per ogni tempo analizzato, sono stati considerati come controlli. I primers sono stati utilizzati alla concentrazione finale di 100 nM. L'analisi statistica è stata eseguita con REST-384 versione 2 usando il Pair Wise Fixed Reallocation Randomisation Test.

Risultati. I monociti U937 non hanno mostrato alcun cambiamento morfologico durante il trattamento, mentre i macrofagi U937 hanno mostrato evidenti segni di picnosi a partire da 24 ore di trattamento con IFN α . Monociti U937 hanno mostrato una up-regolazione di BLYS dopo 6 ore ($p=0.033$), 10 ore ($p=0.001$) e 48 ore ($p=0.028$) di trattamento (Fig. 1A). Macrofagi U937 hanno mostrato una significativa up-regolazione di BLYS dopo 6 ore ($p=0.001$) e 10 ore ($p=0.047$), mentre a 24 e a 48 ore l'estrazione dell'RNA dai campioni trattati non è stata possibile a causa della degradazione cellulare, probabilmente indotta dal trattamento (Fig. 1B).

Conclusioni. Il trattamento con IFN α induce up-regolazione genica di BLYS entro le 10 ore, che sembra essere maggiormente rilevante nei macrofagi U937, confermando il ruolo dell'IFN α nel promuovere e sostenere l'attivazione BLYS-mediata dalle B cellule nel LES, e suggerendo un link tra immunità innata e adattativa nello sviluppo delle malattie autoimmuni.

Keywords: Interferon alpha, B lymphocyte stimulator, lupus eritematoso sistemico.

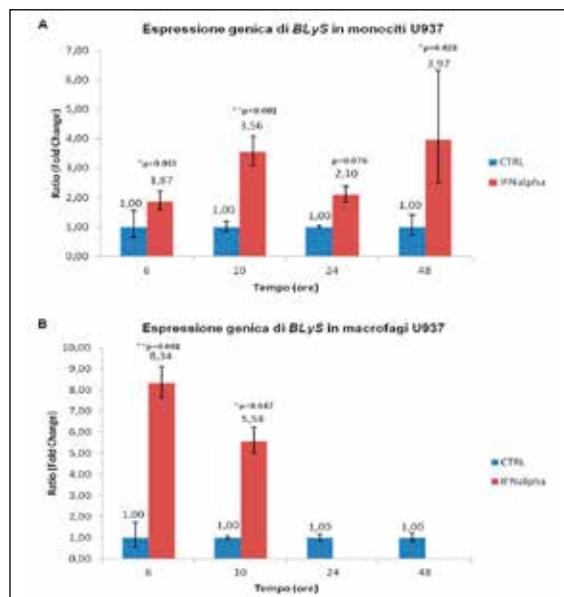


Figura 1 - Espressione del gene BlyS in monociti U937 (A) e macrofagi U937 (B) dopo 6, 10, 24 e 48 ore di trattamento con IFN α (1000 IU/mL). La ratio di BLYS/GAPDH è stata calcolata in unità (Fold Change). Le ratio in cellule non trattate (CTRL) ad ogni tempo di trattamento sono indicate con 1. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. * $p<0.05$; ** $p<0.001$.

ABITUDINI VACCINALI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**P174**

C. Tani, L. Maggi, V. Signorini, E. Calabresi, R. Vagelli, S. Vagnani, C. Stagnaro, L. Carli, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo. Secondo le raccomandazioni del ministero della Salute il vaccino antinfluenzale è raccomandato ogni anno ai soggetti a rischio come persone affette da malattie croniche. Come obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale, il ministero indica il 75% come traguardo minimo e il 95% come obiettivo ottimale nei gruppi a rischio.

I dati nella regione Toscana riferiti al periodo 2011-2014 in pazienti adulti che hanno almeno una patologia cronica si attestano su una copertura vaccinale del 27.3%, a livello nazionale sul 23.2%. Nel 2015-2016, a seguito di un incremento dei casi di meningite C registrati, la Regione Toscana ha promosso una campagna vaccinale contro il Meningococco C. Le società scientifiche internazionali raccomandano la vaccinazione anti-influenzale nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche. Tale vaccinazione si è dimostrata sicura ed efficace nei pazienti con LES.

Invece, pochi dati di sicurezza ed efficacia della vaccinazione anti-meningococco C esistono nei pazienti con LES. Lo scopo del lavoro è stato valutare la copertura vaccinale anti-influenzale ed anti meningococco C in una coorte di pazienti affetti da LES e malattia inattiva.

Metodi. Un questionario disegnato ad-hoc è stato somministrato a pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio dedicato al LES nel periodo compreso tra marzo 2016 e maggio 2016. Con il questionario si intendeva esplorare tre aspetti:

1. La percentuale di pazienti che si erano sottoposti ad entrambe o ad una delle due vaccinazioni nei 12 mesi precedenti;
2. La presenza di reazioni avverse alla vaccinazione;
3. La presenza di una riacutizzazione della malattia (secondo

quanto riferito dai pazienti e dalla valutazione clinica ambulatoriale).

Risultati. Sono stati arruolati nello studio 116 pazienti adulti affetti da LES (93.7% donne, età media 43.2 ± 13.8 , durata di malattia 14 ± 9.9). 41.4% dei pazienti era in terapia con immunosoppressori, 64.6% in terapia steroidea cronica, 7% in terapia con farmaci biologici.

Quindici pazienti (12.9%) hanno eseguito la vaccinazione anti-influenzale nell'autunno 2015; tutti i pazienti avevano una malattia inattiva al momento della vaccinazione, non è stata osservata nessuna reazione avversa nella settimana seguente la vaccinazione e non sono state registrate riacutizzazioni di malattia.

Ventidue (18.9%) pazienti si sono sottoposti a vaccinazione anti-meningococco (anti meningococco- C in tre casi, tetravalente anti-ACWY in 16, non noto in 3 casi); è stata osservata una reazione avversa solo in un caso (malessere, sonnolenza, formicolii risolti spontaneamente in 24 ore), non sono state registrate riacutizzazioni di malattia.

Conclusioni. La copertura vaccinale anti-influenzale in questa coorte di pazienti con LES e malattia inattiva è risultata nettamente inferiore alla media toscana e nazionale nei pazienti affetti da patologia cronica. Anche la risposta alla campagna vaccinale condotta dalla Regione Toscana nel 2015-2016 contro il meningococco C è risultata bassa. Questi dati evidenziano una scarsa aderenza alle raccomandazioni internazionali sulle vaccinazioni nei pazienti LES.

Keywords: Vaccini, influenza, meningite.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: CORRELAZIONE FRA INDICI ARTICOLARI COMPOSITI E SCORE ULTRASONOGRAFICO**P176**

F. Ceccarelli, C. Perricone, E. Cipriano, L. Massaro, G. Capalbo, F. Natalucci, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo dello studio. Il coinvolgimento articolare rappresenta una delle manifestazioni più frequenti in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES), potendo coinvolgere fino al 90% dei pazienti.

Nonostante l'elevata frequenza e la potenziale severità, non sono disponibili indici specifici per valutarne l'attività. Recentemente, è stato suggerito l'impiego di indici compositi validati per l'Artrite Reumatoide (AR), che sembrerebbero in grado di identificare i differenti livelli di attività anche in corso di LES. Nei soggetti con AR, la validità di tali indici, in particolare DAS28, è stata ulteriormente confermata dal riscontro di una correlazione con lo stato infiammatorio articolare, valutato mediante ultrasonografia. Alla luce di queste premesse, lo scopo del presente studio è stato quello di verificare la presenza di eventuali correlazioni fra gli indici compositi di attività di malattia (DAS28, CDAI, SDAI, STR) e la valutazione

ultrasonografica in una coorte di pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 107 pazienti con LES (M/F 7/100, età media $\pm DS$ 48.4 ± 13.8 anni, durata di malattia $\pm DS$ 156.0 ± 129.6 mesi) in accordo con i criteri ACR 1997. L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2k ed ECLAM.

La valutazione clinica comprendeva conta delle articolazioni dolenti e tumefatte (0-28) e valutazione dell'attività secondo paziente e medico (VAS 0-100); inoltre è stato eseguito prelievo ematico per la determinazione di VES (mm/h) e PCR (mg/dl). Sono stati quindi calcolati gli indici compositi DAS28, CDAI, SDAI, STR.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ultrasonografica poli-distrettuale (articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali, radiocarpica, ginocchia) per identificare altera-

zioni infiammatorie (versamento ed ipertrofia sinoviale, power Doppler). È stato infine applicato uno score semiquantitativo per ognuna delle alterazioni (0-3) e dalla loro somma è stato ottenuto uno score totale, indicativo dello stato infiammatorio del paziente (0-198).

Risultati. L'analisi statistica mediante test di Spearman ha identificato una correlazione significativa fra score ecografico e CDAI (R=0.29, P=0.03), SDAI (R=0.33, P=0.02), STR (R=0.42, P=0.0005). Considerando i valori di STR, un'attività alta (STR>1) si associava ad uno score ecografico più elevato (16.3±19.3) rispetto all'attività moderata (7.7±4.5, P=NS) e bassa (7.1±7.9, P=0.02). I pazienti in remissione secondo il DAS28 (<2.6) presentavano uno score ecografico significativamente più basso rispetto ai soggetti che non erano in remissione (4.5±4.4 versus 7.05±5.1, P=0.03). Non si evidenziavano correlazioni significative fra score ecografico ed indici SLEDAI-2k ed ECLAM.

Conclusioni. I risultati del nostro studio hanno evidenziato una correlazione significativa fra lo score ecografico e gli indici compositi CDAI, SDAI e STR in una coorte di pazienti con LES, suggerendo la loro abilità nella valutazione dello stato infiammatorio a livello articolare.

Questi risultati confermano la possibilità di utilizzare tali indici anche nell'ambito della valutazione del coinvolgimento articolare in corso di LES.

Keywords: Coinvolgimento articolare, indici compositi, valutazione ultrasonografica.

ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LES CON IMPEGNO ARTICOLARE: PREVALENZA E ASSOCIAZIONE CON IL DANNO EROSIVO

P177

L. Massaro, F. Ceccarelli, T. Colasanti, M. Pendolino, R. Mancini, E. Cipriano, C. Perricone, F. Natalucci, G. Capalbo, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche-Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento articolare nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è molto frequente e si caratterizza per una notevole eterogeneità clinica, talora presentando similitudini con l'artrite reumatoide (AR). Numerosi studi hanno indagato la prevalenza degli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ACPA) e del fattore reumatoide (FR) nel LES, riscontrando percentuali variabili (4.4-27.3%, 17-45.4%, rispettivamente). Recentemente, gli anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-CarP) sono stati suggeriti come nuovo biomarcatore nell'AR: in particolare, essi sono stati riscontrati nel 16% dei soggetti con AR sieronegativa. Ad oggi, nessuno studio ha valutato la prevalenza degli anti-CarP nel LES. Scopo del presente studio è stato quello di determinare la prevalenza di anti-CarP, ACPA e FR in una coorte di pazienti con LES ed impegno articolare, e l'associazione con le caratteristiche clinico-sierologiche e il danno erosivo.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati pazienti affetti da LES (criteri ACR del 1997) che avevano presentato un impegno articolare durante la storia di malattia, suddividendoli in accordo alla presenza di artralgia e artrite [artrite non deformante e artropatia di Jaccoud (AJ)]. La determinazione di FR ed ACPA veniva eseguita utilizzando kit ELISA commerciali, gli anti-CarP sono stati valutati mediante ELISA home-made (cut-off 340 Ua/ml). Tutti i pazienti venivano sottoposti a valutazione ultrasonografica delle articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee prossimali, metatarso-falangee, registrando la presenza di danno erosivo (definizione OMERACT).

Risultati. Sono stati valutati 78 pazienti affetti da LES (F/M 73/5; età media ±DS 47.6±11.2 anni; durata media di malattia ±DS 214.3±115.6 mesi). La prevalenza di anti-CarP, ACPA

e FR risultava pari al 46.1%, 19.2% e 61.5%, rispettivamente. Una triplice positività si riscontrava in 4 pazienti (5.1%). Il FR risultava significativamente più frequente nei pazienti con artralgie rispetto ai soggetti con artrite (76.5% vs 57.4%, P=0.006). Gli anti-CarP erano più frequenti nei pazienti con artrite non deformante rispetto ai pazienti con AJ (48.8% vs 27.8%, P=0.003). Il 45% dei pazienti ACPA-/FR- risultava positivo per anti-CarP (titolo medio di 963.3±1348.9 aU/ml). Per quanto riguarda il danno erosivo, il 33.3% dei pazienti presentava tale alterazione in almeno un'articolazione. Una maggiore frequenza di ACPA veniva identificata in questi soggetti (40%) rispetto agli anti-CarP (34.4%) e al FR (28.6%). Nel 75% dei pazienti con triplice positività si osservava danno erosivo. Non si evidenziavano associazioni tra gli autoanticorpi valutati e le caratteristiche clinico-sierologiche.

Conclusioni. Nel presente studio sono stati valutati per la prima volta gli anticorpi anti-CarP in una coorte di pazienti affetti da LES con impegno articolare, riscontrando una prevalenza superiore al 40%. Questi autoanticorpi risultano associati all'artrite non deformante e sono positivi in quasi la metà dei pazienti sieronegativi, ipotizzandone un possibile ruolo come biomarcatore. Infine, la triplice positività (ACPA/FR/anti-CarP) sembra predisporre verso un fenotipo articolare più aggressivo.

Keywords: Anti-CarP, artrite, LES.

PREVALENZA E CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA CELIACA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO P178

E. Bartoloni Bocci¹, O. Bistoni¹, A. Alunno¹, G. Mirabelli¹, L. Cavagna², L. Nalotto³, C. Baldini⁴, G. Picarelli⁵, C. Fischetti⁶, F. Franceschini⁷, L. Quartuccio⁸, F. Carubbi⁹, M. Fredi⁷, C. Montecucco⁷, A. Doria³, M. Mosca⁴, G. Valesini⁵, A. Gabrielli⁶, S. De Vita⁸, R. Gerli¹

¹Struttura di Reumatologia. Dipartimento di Medicina, Perugia; ²Struttura di Reumatologia. IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia;

³Divisione di Reumatologia. Dipartimento di Medicina, Padova; ⁴Struttura di Reumatologia. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; ⁵U.O.C. Reumatologia. Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "La Sapienza" Università di Roma;

⁶Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedali Riuniti, Ancona; ⁷Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ⁸Reumatologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine; ⁹ Unità di Reumatologia. Università dell'Aquila

Scopo del lavoro. La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia infiammatoria cronica provocata da un'intolleranza alla gliadina in soggetti geneticamente predisposti. È dimostrato che soggetti affetti da MC sono suscettibili a sviluppare malattie autoimmuni sia organo-specifiche che sistemiche. Diversi fattori, tra cui la predisposizione genetica, meccanismi immunologici e l'esposizione a comuni triggers, rendono conto di tale associazione. Tuttavia, la reale prevalenza della MC in pazienti affetti da patologie autoimmuni sistemiche non è nota ed i dati in letteratura sono discordanti. Inoltre, molte delle manifestazioni cliniche della MC sono atipiche e possono mimare le manifestazioni della patologia autoimmune stessa o viceversa. Il riconoscimento della MC è importante per migliorare la qualità di vita dei pazienti ed evitare le complicanze a lungo termine che possono sopraggiungere senza un'a dieta priva di glutine. Pertanto, obiettivo del presente studio è valutare la prevalenza di MC manifesta e subclinica in un'ampia coorte di pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria (SS), lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerodermia (SSc) afferenti a 9 Centri Reumatologici italiani e le caratteristiche della MC in questi pazienti.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti consecutivamente dati clinici, laboratoristici ed i sieri di pazienti affetti da SS, LES e SSc. I sieri sono stati testati per IgA transglutaminasi (TG). I sieri risultati positivi per IgA TG sono stati segnalati al Centro di competenza per la diagnosi di certezza. I dati specifici della MC sono stati raccolti sia nei pazienti con malattia già nota che nei casi diagnosticati allo screening.

Risultati. Sono stati arruolati 1.424 pazienti. Di questi, 9/571 (1.6%) pazienti LES, 24/339 (7.1%) SS e 5/514 (1%) SSc avevano diagnosi nota di MC. 3/562 (0.5%) pazienti LES, 4/315 (1.3%) SS e 1/510 (0.2%) SSc sono risultati positivi allo screening. La diagnosi è stata confermata al momento in 1 paziente LES. La distensione addominale risultava il sintomo della MC più frequentemente riportato (50%), seguito dalla diarrea cronica (16%). L'anemia ferro-carenziale (47%) e l'osteopenia (34%) risultavano gli elementi più frequentemente associati a tale condizione. Rispetto ai pazienti con SS senza MC, i soggetti con SS e MC risultavano avere un'età media ed un'età media alla diagnosi inferiore ($p < 0.02$ e $p < 0.03$, rispettivamente) ed una maggiore frequenza di tiroidite autoimmune e positività per anti-beta 2 glicoproteina ($p < 0.02$ e $p < 0.001$, rispettivamente).

Conclusioni. Il presente studio multicentrico condotto su un'ampia coorte di pazienti conferma che soggetti affetti da malattie autoimmuni, in particolare da SS, sono a rischio di sviluppare MC e che, in alcuni casi, la malattia è subclinica. Tali dati avvalorano l'ipotesi dell'importanza di operare uno screening per MC in tali pazienti, soprattutto se affetti da SS esordita in giovane età ed associata ad altre patologie autoimmuni organo-specifiche.

Keywords: Celiachia, malattie autoimmuni sistemiche, prevalenza.

TOLLERABILITÀ DEGLI ANTIMALARICI IN UN'AMPIA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E DISCOIDE P179

E. Moscarelli, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, F. Miranda, S. Truglia, C. Perricone, C. Garufi, F. Morello, L. Massaro, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

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

Scopo del lavoro. Gli antimalarici sono farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Discoide (LED). La frequenza degli eventi avversi correlati alla terapia è bassa, con una predominanza di sintomi oculari, gastrointestinali e manifestazioni cutanee, generalmente di lieve entità.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare profilo di sicurezza, eventi avversi e cause di sospensione della terapia con Cloroquina e Idrossicloroquina in un'ampia coorte monocentrica di pazienti affetti da LES e LED.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati nello studio pazienti

consecutivi affetti da LES o LED, in trattamento con antimalarici. Di tali pazienti sono stati registrati i dati demografici, clinici e sierologici, le comorbidità, le terapie pregresse e concomitanti, la durata e la posologia della terapia con Cloroquina e/o Idrossicloroquina. Ad ogni visita è stata inoltre presa nota di tutti gli eventi avversi che avessero determinato sospensione temporanea o definitiva del trattamento.

Risultati. Dei 505 pazienti seguiti presso il nostro ambulatorio (F:M=453:52, età media \pm DS =45.6 \pm 12.4 anni, durata media malattia \pm DS =141.8 \pm 104.6 mesi) affetti da LES (n=402) o LED (n=103), il 19.4% (98/505) ha presentato almeno un

evento avverso imputato alla terapia con antimalarici durante il follow-up della durata media \pm DS di 50 ± 46.1 mesi.

Dei 497 pazienti trattati con Idrossiclorochina, 96 (19.3%) hanno presentato almeno un evento avverso; di essi, il 53.1% (51 pazienti) ha sostituito l'Idrossiclorochina con la Cloroquina. L'8.6% (5/58) di tutti i pazienti che hanno assunto CQ ha presentato eventi avversi.

Il 24.0% dei pazienti trattati con Cloroquina e/o Idrossiclorochina (121/505) ha sospeso temporaneamente la terapia e, tra questi, il 38% per effetti collaterali, di cui il 19.0% per tossicità oculare, il 6.6% per reazione cutanea, il 5.8% per disturbi gastrointestinali e il 6.6% per altri eventi avversi.

Il 14.6% dei pazienti (74/505) ha sospeso definitivamente la terapia: la principale causa di sospensione definitiva era rappresentata dalla tossicità oculare (27.0%); il 20.3% (15/74) sospendeva la terapia per manifestazioni cutanee (rash cutaneo nel 66.7% dei casi, iperpigmentazione nel 13.3%, prurito nel 13.3%; 1 paziente per Sindrome di Steven-Johnson), l'8.1% (6/74) per manifestazioni neuropsichiatriche (cefalea, disturbi del sonno e attacchi di panico) e il 9.5% (7/74) per disturbi gastrointestinali.

L'8.5% (43/505) dei pazienti trattati con antimalarici ha presentato manifestazioni oftalmologiche, confermate dallo specialista solo in 28 casi (5.5%). Il 65.1% (28/43) dei pazienti sospendeva la terapia su consiglio dello specialista oftalmologo per alterazioni del fondo oculare; nel restante 34.8% dei casi, le manifestazioni riferite non venivano confermate dall'esame oftalmologico, né da esami strumentali.

Conclusioni. In conclusione, i risultati dello studio confermano, sulla più ampia casistica monocentrica studiata fino ad oggi, il buon profilo di sicurezza dei farmaci antimalarici nel trattamento dei pazienti affetti da LES e LED.

Keywords: *Antimalarici, trattamento del LES, effetti collaterali.*

RELAZIONE TRA LIVELLI SIERICI DI LEPTINA, FLARES DI MALATTIA E ACCUMULO DI DANNO NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P180

D. Margiotta, M. Vadacca, L. Navarini, M. Petrone, G. Gallo Afflitto, F. Basta, M. Lo Vullo, A. Afeltra
U.O.C. di Immuno-Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Obiettivi. Valutare la relazione tra livelli sierici di leptina e sviluppo di flares di malattia ed accumulo di danno in un follow-up di 3 anni.

Metodi. Analisi longitudinale su 80 pazienti di sesso femminile affette da LES. Al baseline sono stati valutati: parametri metabolici, fattori di rischio cardiovascolare, attività di malattia e danno. I parametri metabolici includevano: profilo lipidico, HOMA-IR, BMI, circonferenza vita, parametri clinici di sindrome metabolica (clinica o terapia compatibile con ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito tipo 2). La sindrome metabolica è stata descritta secondo i criteri della International Diabetes Federation. Nel corso del follow-up di 3 anni sono stati raccolti i dati relativi ad attività di malattia (SELENA-SLEDAI), numero e severità dei flares di malattia (revised SFI index), accumulo di danno (SLICC SDI). I livelli sierici di leptina sono stati misurati al baseline mediante kit commerciale ELISA.

Risultati. Al baseline il SELENA-SLEDAI era di 6 ± 4.7 e lo SDI era 1 ± 1.2 . La prevalenza di Sindrome Metabolica era del 28%. Alla fine del follow-up di 3 anni abbiamo osservato 124 flares di malattia in 80 pazienti. Nei pazienti che hanno sviluppato almeno 1 flare di malattia alla fine dell'anno 1 di follow-up abbiamo riscontrato una iperespressione di leptina al baseline rispetto ai pazienti che non hanno presentato nessun flare ($p < 0.01$). Allo stesso modo, abbiamo riscontrato livelli di leptina maggiori al baseline nei pazienti che hanno

presentato almeno 1 flare alla fine dei 3 anni di follow-up rispetto ai pazienti che hanno mantenuto un'attività di malattia persistentemente stabile ($p < 0.01$). Inoltre, i livelli di leptina al baseline erano elevati nei pazienti che hanno accumulato almeno 1 punto di danno (score SDI) nei 3 anni di follow-up rispetto ai pazienti che non hanno presentato ulteriore danno d'organo ($p < 0.01$). I pazienti che hanno presentato almeno 1 flare e con almeno 1 nuovo danno d'organo presentavano al basale maggiore insulino-resistenza espressa come HOMA-IR e più elevato BMI. Considerando i livelli di leptina al baseline nei pazienti che hanno sviluppato almeno 1 flare ad 1 anno di follow-up, abbiamo ottenuto una curva ROC per definire l'opportuno cut-off di leptinemia. Utilizzando tale cut-off, abbiamo calcolato una curva di Kaplan Mayer del time to first flare. Il time to first flare è stato significativamente minore nei pazienti con livelli di leptinemia sopra il cut-off ($p < 0.01$).

Conclusioni. Abbiamo evidenziato alterazioni metaboliche ed iperespressione di leptina al baseline in pazienti con LES che hanno sviluppato flares di malattia e accumulo di danno in 3 anni di follow-up. È necessario estendere il campione in uno studio prospettico per valutare il ruolo prognostico di tale parametri. Dal presente studio emerge la necessità di porre attenzione clinica ed eventualmente terapeutica ai parametri metabolici nell'approccio ai pazienti con LES.

Keywords: *Leptina, accumulo di danno, attività di malattia.*

P181 - P195 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (2)

PROGRESSIONE DEL DANNO CRONICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO A 5 ANNI DI FOLLOW-UP: ASSOCIAZIONE CON ABITUDINE TABAGICA E POLIAUTOIMMUNITÀ

P181

I. Leccese, F. Ceccarelli, L. Massaro, G. Mettola, C. Perricone, E. Cipriano, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo dello studio. I dati presenti in letteratura evidenziano lo sviluppo di danno cronico in circa il 50% dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) già nelle fasi iniziali della malattia. Inoltre, tale danno tende a progredire durante il decorso della malattia stessa, determinando un aumentato rischio di mortalità. Alla luce di queste premesse, scopo del presente studio è stato quello di valutare la progressione del danno cronico, mediante l'indice di danno d'organo SLICC/ACR (SDI), dopo 5 anni di follow-up in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto i dati di 413 pazienti affetti da LES in accordo con i criteri classificativi ACR del 1997. I dati clinici e di laboratorio sono stati raccolti in una cartella elettronica dedicata ed includevano dati demografici, anamnesi patologica remota, manifestazioni di malattia, comorbidità e trattamenti concomitanti. In tutti i pazienti, il danno cronico è stato determinato utilizzando l'indice SDI.

Risultati. Nella presente analisi sono stati valutati 88 pazienti (8M/80F, età media \pm DS 47.8 \pm 12.3, durata media di malattia \pm DS 17.4 \pm 8.1 anni) che presentavano un follow-up di almeno 5 anni. Al basale, 38 soggetti (43.2%) presentavano uno SDI >0, con un valore medio \pm DS pari a 1.8 \pm 1.4. La presenza di danno si associava a valori significativamente più elevati di età media e durata di malattia (P<0.0001, P=0.0013 rispettivamente).

Dopo 5 anni di follow-up, si registrava una progressione del danno in 25/88 pazienti (28.4%) con un incremento significativo dei valori di SDI (P=0.03). In particolare, si registrava la comparsa di danno cronico nel 24% dei soggetti (12 pazienti) che presentavano al basale uno SDI=0: il sistema muscolo-scheletrico era quello più frequentemente coinvolto (41.6%). Nei pazienti che già al basale presentavano un danno, si riscontrava una progressione nel 34.2%; in questo sottogruppo, le neoplasie risultavano essere la manifestazione di danno più frequente (10.5%). Inoltre, la progressione del danno si associava in modo significativo all'abitudine tabagica (P=0.01), alla concomitante presenza di altre malattie autoimmuni (P<0.0002) e ad una maggiore prevalenza di anti-dsDNA (P=0.0007), anti-Sm (P=0.02), anti-RNP (P=0.02), anti-SSA (P=0.01), anti-fosfolipidi (P=0.00006).

Conclusioni. I risultati del nostro studio evidenziano, ad un follow-up di 5 anni, una progressione del danno cronico nel 30% dei pazienti affetti da LES, più frequente nei soggetti che già al basale presentavano uno SDI>0. Inoltre l'evoluzione del danno risultava associata all'abitudine tabagica, alla concomitante presenza di altre patologie autoimmuni ed alla positività di numerose specificità anticorpali.

Keywords: *Danno cronico, progressione, fattori di rischio.*

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E CONSUMO DEL COMPLEMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE CON LE MANIFESTAZIONI CLINICHE E VALORE PROGNOSTICO

P182

A.M. Paglionico, V. Varriano, L. Petricca, G. Marino, M.R. Gigante, C. Di Mario, G. Ferraccioli, E. Gremese

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Valutare il significato prognostico degli anticorpi antifosfolipidi (APL) e del consumo del complemento all'interno delle varie manifestazioni cliniche del Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Materiali e metodi: sono stati considerati 322 pazienti affetti da LES (età media 41.7±11.6 anni, 80% donne, durata di malattia 15.3±6.5 anni) di cui 289 (90%) con coinvolgimento articolare, 273 (85%) con coinvolgimento cutaneo, 201 (63%) con coinvolgimento ematologico, 82 (26%) con sierosite, 123 (39%) con nefrite lupica (NL) e 106 (33%) con manifestazioni neuropsichiatriche (NPSLE). Sono stati raccolti e analizzati i dati derivati dal follow-up per determinare l'associazione tra la positività degli APL (APL+) ed il consumo del complemento ed il relativo valore prognostico nell'ambito delle varie manifestazioni cliniche di malattia.

Risultati. Una più elevata percentuale di pazienti con almeno una positività degli APL presentava bassi valori di complementemia (almeno di una componente del complemento) rispetto ai pazienti sieronegativi per APL (APL-) (38/97, 39.2% vs 41/223, 18.4%, rispettivamente; $p<0.01$), e l'associazione con APL+ risultava significativa per entrambe le frazioni del complemento considerate singolarmente (36/98, 36.7% pazienti con basso C3 in APL+ vs 33/223, 14.8% con basso C3 in APL-; $p<0.01$; 23/98, 23.5% pazienti con basso C4 in APL+ vs 22/221, 10% con basso C4 in APL-; $p=0.001$). Considerando le specifiche manifestazioni della malattia, non è stata osservata nessuna associazione tra APL+ e coinvolgimento d'organo, tranne che per l'interessamento neurologico (63.3%

pazienti con NPSLE in APL+ vs 19.9% in APL-; $p<0.01$). In termini prognostici non sono state rilevate correlazioni significative tra APL+ ed outcome nei sottogruppi con coinvolgimento articolare, ematologico e sierositico, mentre una percentuale più elevata di pazienti con NL e APL+ hanno presentato un'evoluzione clinica sfavorevole rispetto ai pazienti con NL APL- (17/40, 43% vs 24/84, 28.6%, rispettivamente; $p=0.005$).

Anche per l'impegno cutaneo, si è osservata un'evoluzione sfavorevole nei pazienti APL+ (5/81, 6.2% in APL+ vs 7/193, 3.6% in APL-, $p=0.05$), così come per le manifestazioni neurologiche di malattia (32/32, 51.6% in APL+ vs 7/46, 15.2% in APL-; $p<0.01$). Tuttavia non è stata documentata una correlazione significativa tra il numero di positività degli APL e l'outcome clinico dei pazienti con interessamento renale e neurologico. Bassi livelli di complemento non sono risultati correlati in maniera significativa ad una prognosi peggiore in tutti i tipi d'impegno d'organo, compresi l'impegno renale e neurologico, eccetto quando associati ad APL positivi.

Conclusioni. I dati hanno dimostrato la presenza di un'associazione significativa tra il consumo del complemento e la positività degli APL nei pazienti affetti da LES. La positività degli APL può essere considerata un fattore predittivo negativo indipendente dall'ipocomplementemia, nell'ambito delle manifestazioni renali e neurologiche.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, anticorpi antifosfolipidi, manifestazioni cliniche.

DANNO CRONICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: APPLICAZIONE DI RETI NEURALI ARTIFICIALI A SCOPO PREDITTIVO

P183

F. Ceccarelli¹, M. Sciandrone², C. Perricone¹, G. Galvan², F. Morelli², L.N. Vicente³, I. Leccese¹, L. Massaro¹, E. Cipriano¹, F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, G. Valesini¹¹Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università degli Studi di Firenze; ³Departamento de Matematica, Universidade de Coimbra, Coimbra - PT

Scopo dello studio. L'aumentata sopravvivenza dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) si associa al possibile sviluppo di danno cronico. In particolare, il 50% dei pazienti presenta danno a 10 anni dalla diagnosi e ad esso si associa un'aumentata mortalità. La prevenzione del danno, e quindi l'identificazione di fattori predittivi del suo sviluppo, rappresenta uno degli obiettivi più importanti da perseguire nella gestione dei pazienti con LES. Recentemente, al fine di identificare fattori predittivi di un sistema basato sull'osservazione di dati, sono state utilizzate le reti neurali artificiali, modello matematico adattivo in grado di cambiare struttura a seconda delle informazioni ricevute. Pertanto, abbiamo valutato il ruolo delle reti neurali artificiali nell'elaborazione di un modello predittivo per lo sviluppo di danno cronico in un'ampia coorte monocentrica di pazienti con LES.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato 400 pazienti affetti da LES in accordo con i criteri ACR del 1997 (M/F 29/371; età media ±DS 47.5±14.3 anni; durata media di malattia ±DS 106.8±98.4 mesi). Il danno è stato valutato mediante lo SLICC/ACR Damage Index (SDI).

Il rischio di sviluppare danno è stato identificato mediante l'impiego di reti neurali artificiali, attraverso un modello di previsione in grado di estrapolare dati da informazioni sequenziali. Analizzando 27 variabili cliniche e di laboratorio, è stato applicato un modello binario indicativo di presenza/assenza di danno, registrato in tutte le visite ambulatoriali, eseguite a distanza di 4-6 mesi. Sensibilità e specificità del modello così ottenuto sono state valutate mediante curva ROC al fine di ottenere il valore di AUC (Area Under the Curve). Infine, sono state identificate le caratteristiche clinico-labora-

toristiche più importanti nel modello predittivo mediante tecnica di selezione.

Risultati. Complessivamente 180 pazienti (45%) avevano sviluppato danno cronico. Per l'analisi mediante reti neurali, sono stati considerati 40 soggetti che avevano sviluppato danno durante il follow-up (casi) e 100 pazienti che non avevano sviluppato danno, con almeno 5 visite di controllo (controlli). I dati disponibili sono stati successivamente assegnati con modalità random in 8 differenti modelli, preservando le percentuali di casi e controlli. È stato così ottenuto un modello predittivo di sviluppo di danno cronico con una AUC di 0.74. Le caratteristiche che maggiormente contribuivano al modello erano l'età, la presenza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) concomitante e la presenza di manifestazioni neurologiche.

Conclusioni. Nel presente studio, mediante la valutazione di un'ampia casistica, abbiamo identificato per la prima volta tramite l'utilizzo di reti neurali artificiali un modello predittivo per lo sviluppo di danno cronico in corso di LES con una buona capacità predittiva (AUC=0.74). Tale modello conferma il ruolo preponderante degli anticorpi anti-fosfolipidi nel determinismo del danno in corso di LES contribuendo sia alla comparsa di APS che associandosi alle manifestazioni neurologiche di malattia.

Keywords: *Danno cronico, reti neurali artificiali, modello predittivo.*

FATTORI DI RISCHIO E TERAPIA PROFILATTICA NELLE RECIDIVE DI TROMBOSI NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI PRIMARIA

P184

E. Balestrieri¹, M. Rodrigues², C. Nalli¹, R. Kumar¹, L. Andreoli¹, A. Tincani¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

²Reumatologia, Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra, Coimbra - PT

Scopo del lavoro. La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria (PAPS) è una malattia autoimmune sistemica che si caratterizza per l'insorgenza di eventi trombotici su entrambi i versanti vascolari e di complicanze della gravidanza quali perdite fetali, parti pretermine e preeclampsia. Queste manifestazioni patologiche sono riconducibili alla attività patogenerica di anticorpi antifosfolipidi. La recidiva di trombosi nella Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria risulta essere un evento non infrequente.

Materiali e Metodi. L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare una casistica trentennale di pazienti (n=162) affetti da Sindrome Primaria da Antifosfolipidi, diagnostica a seguito di almeno un evento trombotico, al fine di analizzarne le caratteristiche cliniche e il trattamento farmacologico e di identificare fattori di rischio per la ricorrenza di trombosi. Sono stati comparati i pazienti con un singolo evento vascolare e quelli che hanno manifestato eventi plurimi.

Risultati. Lo studio include 162 pazienti (118 donne, età mediana di 48 anni, primo evento venoso in 103 pazienti, arterioso in 59). Nel corso del follow-up (mediana 93 mesi) sono state osservate ricorrenze vascolari in 53 pazienti (36 con recidive venose, 34 con recidive arteriose). Dal punto di vista clinico è stato riscontrato che i pazienti con ricorrenze

vascolari fossero maggiormente affetti da patologia cardiaca (valvulopatia, cardiomiopatia dilatativa, forame ovale pervio) e ipertensione arteriosa. Dall'analisi del trattamento farmacologico emerge che sia la terapia anticoagulante orale (TAO) sia la terapia anti-aggregante non sia in grado di prevenire le recidive di trombosi nel 33% dei casi, presumibilmente anche a causa della difficile gestione della terapia anti-trombotica nel lungo periodo. Da ultimo emerge che i pazienti che assumono Idrossiclorochina sviluppano meno recidive (14% vs 41%, p=0,001), pur presentando con frequenza significativamente maggiore fattori di rischio quali fumo e diabete mellito.

Conclusioni. Circa un terzo dei pazienti con PAPS ad esordio trombotico sviluppa recidiva in corso di terapia di profilassi secondaria (non significative differenze tra TAO e antiaggregante). L'Idrossiclorochina sembra avere un ruolo protettivo vascolare, tale effetto merita di essere verificato in studi clinici appositamente disegnati.

Keywords: *Anticorpi antifosfolipidi, profilo di rischio, terapia profilattica.*

USE OF DENOSUMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE P185

M. Fredi¹, I. Cavazzana¹, A. Tincani^{1,2}, F. Franceschini¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili, Brescia; ²Università degli Studi di Brescia

Background. Denosumab is a fully human monoclonal antibody that binds to RANKL, inhibiting osteoclast formation and activation, used for both male and women osteoporosis in order to prevent bone fractures (1, 2). Osteoporosis is very frequent during systemic lupus erythematosus (SLE), mainly due to chronic treatment with glucocorticoids (GC). The use of denosumab in SLE patients is recently reported in 17 cases within a randomised controlled trial of GC-related osteoporosis cases (3). Anyway, no data regarding the tolerability and disease activity were reported. The aim was to analyze the frequency and tolerability of denosumab in a cohort of patients with SLE.

Patients and Methods. Among 320 patients currently followed-up in our Centre with SLE (4), we selected 9 patients in treatment with denosumab. Clinical and laboratory data are derived from medical records. Damage index (SDI), activity index (SLEDAI-2K) were calculated when denosumab was introduced and at the last evaluation.

Results. Nine patients with mean age at onset of 31.4 years (SD: 10.4), mean duration of disease of 32 years (SD:9.8) were treated with denosumab due to osteoporosis with fragility fractures (8 cases) and severe osteoporosis with bisphosphonates intolerance (1 case). Patients were followed up for a mean of 24 years (SD:8). At the moment of denosumab starting, 8 patients showed osteoporosis with fragility fractures (88.9%), at dorsal vertebrae in 7/8 cases (87.5%) and feet and hands in 1/8 case (12.5%). They had taken GC for a mean of 28.5 years (SD:3.2) with a mean global dose of

11.1 mg/day (SD: 1.8). Other risk factors were: concomitant drugs (cyclosporin in 3 and anticoagulants in 3 cases), menopause (5 cases), vitamin D deficiency (5 cases) despite supplementation with oral vitamin D in all patients, anorexia and celiac disease (1 case, each).

Two were previously treated with teriparatide. At the moment of denosumab starting all patients were treated with GC at a mean dose of 8.4 mg/day (SD:3.8) and showed a mean SDI of 4.4 (SD:1) and steroid-related SDI (cataracts, osteonecrosis and osteoporosis with fractures) of 2.3 (SD:0.5). Treatment was well tolerated in all patients except one case of polyarthritis and new ulcers during the first treatment cycle (11%). Mean denosumab duration is 3.3 cycle (SD:1.4). During the treatment no significant differences were found in damage index (p:0.36), SLE activity index (p:0.95) and GC dose (p:0.36).

Conclusion. In our cohort of SLE patients denosumab was globally well tolerated, without any adverse reaction. No cases of new fragility fractures occurred during the treatment, or disease flares.

References

1. Cummings SR, et al. N Eng J Med. 2009; 361: 756-65.
2. Austin M, et al. J Bone Miner Res. 2012; 27:687-93.
3. Mok CC, et al. Bone. 2015; 75: 222-8.
4. Petri M, et al. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2677-86.

Keywords: Osteoporosi, denosumab, steroide.

IMPAIRED REGULATION OF T FOLLICULAR HELPER CELL BY ATP-GATED IONOTROPIC P2X7 RECEPTOR IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS P186

R. Gualtierotti¹, K. Faliti^{2,3}, M. Gerosa¹, F. Grassi^{2,4,5}, P.L. Meroni^{1,6}

¹Division of Rheumatology, Department of Clinical Sciences and Community Health, Ospedale G Pini, University of Milan;

²Institute for Research in Biomedicine, Università della Svizzera Italiana, Bellinzona - CH; ³Graduate School for Cellular and Biomedical Sciences, University of Bern - CH; ⁴Istituto Nazionale di Genetica Molecolare Romeo ed Enrica Invernizzi, Milano;

⁵Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine (BIOMETRA), University of Milan; ⁶Istituto Auxologico Italiano, Milano

Aim of the study. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease of unknown aetiology. It is characterised by the production of autoantibodies directed against self-antigens. Although advances in the comprehension of SLE pathogenesis have been made, little is known about the mechanisms that allow the immune system to bypass the normal regulation of self-tolerance. Recently, deregulated activation of T follicular helper (T_{fh}) cells in secondary lymphoid organs has been hypothesized to play a crucial role in activation of B cells and production of autoantibodies. Both murine and human T_{fh} cells were shown to be sensitive to extracellular ATP via purinergic P2X7 receptor. P2X7 is a non-selective ionic channel that in the presence of high concentrations of ATP or prolonged stimulation opens

to a pore permeable to molecules up to 900 Da and causes cell death. The significantly worsened outcome of pristane-induced SLE in mice with deletion of p2rx7 (encoding for P2X7) suggests that P2X7 might play a role in the pathogenesis of this experimental model of the disease.

Material and Methods. Twenty-seven adult patients with SLE (score SLEDAI >4), 14 patients with primary anti-phospholipid syndrome (PAPS) and 21 sex- and age-matched healthy donors (HD) were included. Lymphocytes were isolated by Ficoll-Paque gradient and analysed by flow-cytometric analysis. Circulating T_{fh} cells were isolated as a CCR7^{lo}PD1⁺ cell subset within CD8-CD25-CD14-CD19-CD56-CD4⁺CD45RA-CXCR5⁺ cells. In 13 patients with SLE, we monitored permeability of T_{fh} cells to Yo-Pro-1

and Annexin V staining over time at FACS upon stimulation with the P2X7 selective agonist BzATP. This analysis allows establishing sensitivity to cell death mediated by extracellular ATP via P2X7.

Results. As previously reported, we found that patients with SLE had a significant expansion of peripheral Tfh cells (SLE [n=27]: 38.3±12.8% versus HD [n=21]: 21.6±4.5% of CD4+CD45RA-CCXR5+ cells, ****p<0.0001). Notably, we did not detect significant differences in the representation of this cell subset between PAPS patients ([n=14] 22.6±6.6%) and HD (p=0.6714).

The analysis of Yo-Pro-1 permeability in response to BzATP revealed a significantly increased resistance to P2X7-mediated cell death in SLE patients as compared to HD and PAPS patients (fold increase of Yo-Pro-1-positive cells at 450 sec, HD [n=17]: 5±2.3%; SLE [n=13]: 3±1.7%, **p=0.003; PAPS [n=10]: 5±2.9%, **p=0.0042 for column Factor significance,

Two-way ANOVA with Bonferroni correction).

Conclusions. Our results show a significant expansion of the circulating Tfh cell subset defined as CCR7loPD1+ in SLE but not in PAPS patients. The expansion of this cell subset in SLE correlates with diminished responsiveness to ATP-in-

duced stimulation of the purinergic P2X7 receptor. Our data suggest a possible role of P2X7 as an immune checkpoint regulator of Tfh cells in SLE patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, purinergic receptor, T follicular helper cells.

UTILIZZO DI TEST NON ROUTINARI PER ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI NELLO STUDIO DEL PROFILO DI RISCHIO DI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

P187

C. Nalli¹, M. Rodrigues², E. Balestrieri¹, R. Kumar¹, L. Andreoli¹, G.L. Norman³, M. Mahler³, A. Tincani¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;

²Reumatologia, Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra - PT; ³Inova Diagnostics, San Diego - CA

Scopo. Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) inclusi nei criteri classificativi di laboratorio della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) sappiamo essere gli anticorpi anti-cardiolipina IgG/IgM, gli anticorpi anti-Beta2Glicoproteina I IgG/IgM (a-B2GPI) e il Lupus Anticoagulante. Negli ultimi anni altri anticorpi antifosfolipidi non inclusi nei criteri sono stati tuttavia studiati nei pazienti con APS e di alcuni è stato dimostrato il ruolo patogeno in modelli sperimentali. È questo il caso degli anticorpi anti-fosfatidilserina/protrombina (a-PS/PT), degli anticorpi anti-Dominio 1 IgG della B2GPI (a-D1) e dell'isotipo IgA degli a-B2GPI. Sappiamo come per la gestione ottimale del paziente con APS sia necessaria l'identificazione del profilo di rischio peculiare per ogni paziente. Ampliare il pannello di test di laboratorio specifici potrebbe aiutare nel definire diversi profili clinici. Abbiamo pertanto studiato questi anticorpi non-criterio nel siero di pazienti con APS definita, cercando di identificare diversi profili di rischio correlando le positività anticorpali e l'espressione clinica della APS.

Materiali e Metodi. Abbiamo studiato i sieri di una coorte monocentrica e retrospettiva di 87 pazienti con APS primaria trombotica regolarmente seguiti presso la nostra Unità Operativa (follow-up medio 120,7 mesi), 65 donne, età media del campione 50 anni. Tutti i pazienti inclusi presentavano positività per a-B2GPI IgG al test ELISA home-made routinariamente utilizzato presso il nostro laboratorio. Gli anticorpi a-B2GPI IgA/IgG/IgM, a-PS/PT IgG/IgM e a-D1 IgG sono stati testati utilizzando BIOFLASH[®] (QUANTA Flash, INOVA Diagnostics Inc). Abbiamo poi correlato le positività anticorpali con il tipo di evento trombotico (arterioso-A, venoso-V) e

con il numero di eventi (singolo-S, ricorrente-R). Per confrontare le variabili categoriche è stato utilizzato il test di Fischer.

Risultati. Lo studio ha incluso 31 pazienti con 41 eventi trombotici R e 46 con evento S; 59 pazienti con evento V, 18 con evento A e 10 con A+V.

Abbiamo identificato come evento trigger più frequente per la ricorrenza l'interruzione della terapia (15,5%), seguito da gravidanza (5,2%) e puerperio (3,4%); nella maggior parte dei casi non è stato tuttavia possibile identificare nessun evento trigger (70,7%).

Nei pazienti con ricorrenza trombotica lo switch da evento V ad A è avvenuto in 7 pazienti, l'opposto in 3. Dal punto di vista laboratoristico la ricorrenza di eventi trombotici, sia A che V, si associava significativamente con la positività per a-B2GPI IgA (65% vs 39%, p<0.05) e la doppia positività per a-B2GPI IgA e a-D1 IgG era decisamente associata a qualsiasi evento trombotico (p=0.002), in particolare venoso (p=0.007). La positività per a-D1 IgG isolata era associata ad eventi venosi, mentre la positività per a-PS/PT IgG con eventi ricorrenti A+V (35% vs 18%, p<0.03).

Conclusione. I pazienti con APS vanno incontro ancora oggi a ricorrenze trombotiche nonostante la terapia impostata (35,6%). I nostri dati suggeriscono come test aggiuntivi possano identificare pazienti a maggior rischio: tra i pazienti a-B2GPI IgG positivi, la positività per a-B2GPI IgA e a-D1 conferisce un maggior rischio di evento R e V, rispettivamente.

Keywords: Anticorpi antifosfolipidi, IgA anti-Beta2Glicoproteina I, profilo di rischio.

EFFICACIA E SICUREZZA DEL PREDNISONE A RILASCIO MODIFICATO IN CORSO DI GRAVIDANZA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P188

M. Meroni¹, M. Limonta¹, M. Cutolo²¹U.S. Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Clinica Reumatologica e Laboratori di Ricerca, Università degli Studi di Genova

Obiettivo. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune che spesso colpisce donne in età fertile: la gravidanza rappresenta quindi un'evenienza frequente, e potenzialmente rischiosa, per queste pazienti. Le complicanze sono più frequenti in caso di malattia attiva: è pertanto fondamentale che la donna pianifichi questo evento in una fase di stabilità clinica del LES. Il prednisone è farmaco di fondamentale importanza nella gestione del LES ed ha il vantaggio di potere essere utilizzato con buona tollerabilità in gravidanza, a basse dosi (inferiori a 7.5 mg/die). La formulazione a rilascio modificato, o programmato (MRP), consente di ottimizzare la somministrazione, rispettando la fisiologica secrezione circadiana di cortisolo, come evidenziato in corso di artrite reumatoide e polimialgia reumatica. Tale formulazione è stata approvata dalla FDA per il trattamento nel LES, ma non vi sono dati riguardo l'uso in gravidanza. Scopo del presente studio è stato testarne efficacia e tollerabilità, rispetto alla formulazione standard (IRP), in pazienti con LES in gravidanza.

Materiali e Metodi. Abbiamo considerato in modo retrospettivo 9 pazienti donne con LES, diagnosticato secondo i criteri ACR, seguite nei nostri centri nell'arco di 4 anni. Grazie ad una malattia stabile e non necessitante modifiche posologiche negli ultimi 12 mesi, tutte avevano completato almeno una gravidanza nel periodo d'osservazione. Tutte le pazienti erano trattate con MRP a basso dosaggio (tra i 5 ed i 7.5 mg/die) per almeno i 6 mesi precedenti la gravidanza. Sono state appaite a 9 donne (controlli), di pari età/durata di malattia al momento della gravidanza, trattate però con IRP (pari dosaggio). Sono stati presi in considerazione: esito della gravidanza/comPLICANZE; punteggio dell'attività di malattia al basale/postpartum (SLEDAI) e durante la gravidanza (SLEPDAI); scala di valutazione analogica del benessere autocompilata (VAS, mm); necessità di modificazioni nella posologia prima/durante/dopo

la gestazione (%). I dati sono stati analizzati tramite test statistici non parametrici.

Risultati. L'età media dei casi (MRP) era di 26±7.2 anni; la durata di malattia, 4±8 anni; per i controlli, rispettivamente, 28±6 e 3±9 (entrambi, p=ns). Lo SLEDAI basale era di 1±0.1 tra le pazienti con MRP e di 1±0.3 tra le IRP; lo SLEPDAI, 1±0.9 e 2±0.2 (entrambi, p=ns). Non sono state osservate complicanze severe della gravidanza, mentre la frequenza di nascite pretermine e tagli cesarei è risultata omogenea nei due gruppi, al pari del peso alla nascita ed al punteggio APGAR (tutti, p=ns). Lo SLEDAI calcolato al postpartum è stato invece di 2.8±0.6 tra i casi MRP e di 3.4±0.4 tra le donne con IRP (p<0.05). La misura VAS, (MRP vs IR), è stata di 3±0.4 e 2±0.9 preconcezionale (p=ns); 2±0.6 e 4±0.7 nel corso della gravidanza (p<0.05); 3±0.3 e 4±0.9 nel puerperio (p<0.05). La frequenza di cambiamenti posologici (potenziamento della terapia steroidea) è stata di 0.11 tra le MRP e di 0.56 tra le IRP (p<0.005).

Conclusioni. I punteggi di attività di malattia (SLEDAI) sono risultati significativamente superiori, nel postpartum, tra i soggetti trattati con IRP; tra le stesse, la terapia steroidea ha dovuto essere potenziata con frequenza maggiore rispetto alle donne che assumevano MRP. I punteggi della scala VAS sono risultati significativamente maggiori tra le IRP, sia durante la gravidanza, che nel puerperio. Le complicanze perigravidiche osservate sono state occasionali ed attese, con frequenza sovrapponibile tra casi e controlli. La terapia con MRP, nonostante l'esiguità del campione, si è rivelata altrettanto sicura, ma più efficace nel controllo dei sintomi nella popolazione di donne con LES.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, gravidanza, prednisone.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE CON CARATTERISTICHE AUTOIMMUNI: ENTITÀ CLINICA A SE STANTE O FASE PRODROMICA DI MALATTIA DEL CONNETTIVO?

P189

F. Mascella¹, M.C. Focherini¹, A. Bezzi¹, C. Pari¹, L. Lazzari Agli², G. Ballardini¹¹Medicina Interna e Reumatologia, AUSL di Rimini; ²Pneumologia, AUSL di Rimini

Scopo del lavoro. Le malattie interstiziali polmonari (IP) sono un gruppo eterogeneo di patologie con eziopatogenesi complessa e in circa il 40-50% riconoscono una origine da patologie reumatiche, fra queste ricordiamo: Artrite reumatoide (AR), Sclerosi sistemica, Dermatopolimiosite, Sindrome da antisintetasi, Sindrome di Sjögren, Connettivite mista, Connettivite indifferenziata e il Lupus. La definizione di interstiziopatia polmonare secondaria a patologia reumatica è relativamente semplice quando il paziente presenta i criteri diagnostici sufficienti per formulare la diagnosi di quest'ultima, ma esistono situazioni cliniche ben più sfumate che rappresentano una vera sfida per il clinico.

Materiali e Metodi. Presentiamo un caso di una paziente che

presenta interstiziopatia polmonare con assenti manifestazioni cliniche associate ma con positività anticorpali tipiche della malattia Lupica.

Risultati. Paziente donna di 71 anni non fumatrice giunge in Pronto Soccorso perché da qualche mese presenta dispnea progressivamente ingravescente. Esegue RX torace che mostra ispessimento dell'interstizio polmonare viene pertanto ricoverata. Non presenta altri sintomi clinici di rilievo in particolare: sinovite, toracalgia, fotosensibilità, astenia muscolare, fenomeno di Raynaud e teleangectasie. Esegue tac del torace che evidenzia interstiziopatia polmonare con caratteristiche non specifiche (NSIP). Al Lavaggio Broncoalveolare (BAL) raccolta cellulare aspecifico (non eosinofilia, linfociti 20%;

macrofagi 80%) colturale negativo, ricerca in PCR di agenti microbici negativa (influenza, parainfluenza, coronavirus, virus respiratorio sinciziale, enterovirus, legionella e bordetella). Agli accertamenti ematochimici si rileva positività ad alto titolo per ANA (1:1280) e anti DNAn (182 KU/L con Crithidia 1:160); ANCA: negativi; fattore reumatoide e anticitrullina negativi; funzione renale normale; non proteinuria, non consumo complementare, negatività antifosfolipidi, coombs diretto e indiretto negativo.

Conclusioni. L'insieme dei dati clinici raccolti non consente di porre diagnosi di LES o di Connettivite indifferenziata pertanto la diagnosi formulata è stata, in accordo ai criteri

dell'American Thoracic Society (ATS), di Interstiziopatia polmonare con caratteristiche autoimmuni. La paziente ha intrapreso terapia con Steroide e Azatioprina e, al momento, appare stazionaria dal punto di vista clinico. La carenza di letteratura scientifica in questo ambito non consente di esprimere giudizi prognostici o terapeutici certi in questo sottogruppo di pazienti. È pertanto indispensabile sollecitare la ricerca clinica a produrre dati che consentano di standardizzare l'approccio clinico e terapeutico di questo sottogruppo di pazienti.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, lupus eritematoso sistemico, connettivite indifferenziata.*

ALTERAZIONI RETINICHE SUBCLINICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DI SJÖGREN

P190

C. Canofari¹, P. Conigliaro¹, M. Casareo², G. Draghessi², P. Triggianese¹, C. Valeri², L. Novelli¹, G. Aloe², R. Perricone¹

¹U.O.C. Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

²U.O.C. Oftalmologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Obiettivi. Il coinvolgimento oculare nel Lupus Erimatoso Sistemico (LES) e nella Sindrome di Sjögren (SS) può essere subclinico o sottostimato. L'idrossiclorochina può provocare effetti tossici sulla retina. Lo scopo dello studio è valutare il coinvolgimento retinico subclinico nei pazienti con LES e SS. **Metodi.** 61 pazienti (36 LES senza SS secondaria e 25 SS primaria) senza coinvolgimento oculare attivo sono stati prospettivamente reclutati. Esami oculari morfologici e funzionali comprendevano: visita oculistica completa, tomografia ottica computerizzata spectral domain (OCT-SD), perimetria automatica computerizzata standard Humphrey e fundus perime-

tria automatizzata (FAP). Sono stati valutati anche 25 controlli (CTR) appaiati per sesso/età.

Risultati. Lo spessore retinico del polo posteriore nei pazienti con LES era simile ai CTR, e ridotto nei pazienti con SS rispetto a CTR e LES ($p=0.0001$ e $p=0.01$, Fig. 1A). La riduzione è stata dimostrata nell'emicampo superiore e inferiore rispetto ai CTR ($p=0.006$ per entrambe le valutazioni) e ai LES ($p=0.001$ e $p=0.02$, rispettivamente, Fig. 1B-C). La riduzione dello spessore retinico nel polo posteriore nei pazienti SS era maggiore negli anti-Ro positivi che in quelli negativi ($p=0.0005$). Nei pazienti con LES e SS il difetto medio (MD)

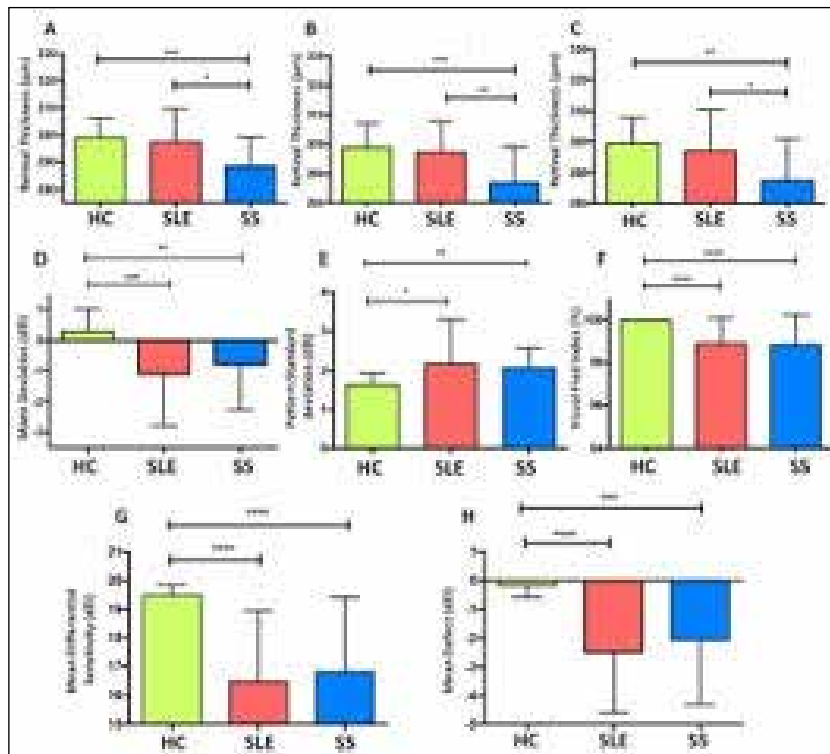


Figura 1

e la pattern standard deviation (PSD), valutata con perimetria automatica computerizzata, erano aumentati rispetto a CTR (MD: $p=0.008$ e $p=0.004$, PSD: $p=0.03$ e $p=0.001$; Fig. 1D-E). I valori del Visual field index (VFI) erano ridotti nei pazienti con LES e SS paragonati ai CTR ($p<0.0001$ per entrambe le valutazioni, Fig. 1F). I pazienti con LES con coinvolgimento renale avevano un aumento di MD ($p=0.04$) e PSD ($p=0.01$) e un ridotto VFI ($p=0.04$) paragonati a quelli nei pazienti senza coinvolgimento renale. La sensibilità media, mediante FAP, nei pazienti con LES e SS era ridotta rispetto ai CTR ($p<0.0001$ per entrambe le comparazioni, Fig. 1G). Il difetto medio, mediante FAP, nei pazienti con LES e SS era più alto rispetto ai CTR ($p<0.0001$ e $p=0.0002$, Fig. 1H). Una correlazione negativa è stata dimostrata nei LES tra sensibilità media ed età ($p=0.04$, $r=-0.4$), C3 ($p=0.003$, $r=-0.4$) e C4 ($p=0.004$, $r=0.5$). I livelli di C3 e C4 erano correlati negativamente con la dose cumulativa di steroide ($p=0.008$, $r=-0.4$ e $p=0.02$, $r=-0.4$). Le alterazioni mediante FAP nei pazienti con LES erano prevalenti in quelli senza trattamento steroideo ($p=0.02$). Nei

pazienti con SS una più alta percentuale di pazienti con FAP alterata aveva ricevuto una dose cumulativa di Idrossiclorochina >1000 g ($p=0.02$).

Conclusioni. Un coinvolgimento retinico subclinico è stato dimostrato nei pazienti con LES e SS. Nei pazienti con SS alterazioni morfologiche e funzionali della retina potrebbero essere collegate all'apoptosi delle cellule gangliari della retina, indotta dagli anticorpi anti-Ro, o alla tossicità dell'Idrossiclorochina. Nei pazienti con LES il trattamento steroideo potrebbe aver avuto un ruolo protettivo. Un'alterazione funzionale è stata dimostrata associata all'interessamento renale.

Keywords: LES, Sjögren, occhio.

ANTI-TNF E FERTILITÀ IN ARTRITE REUMATOIDE. ANALISI PRELIMINARE DALLO STUDIO RECORD DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA.

P191

A. Bortoluzzi¹, V. Ramoni², C.A. Scirè³, F. Motta², M. Govoni¹, G. Carrara³, G.D.S. RECORD³

¹U.O.C. Reumatologia Az. Osp. Universitaria S. Anna Dip. di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Cona (FE);

²S.C. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Società Italiana di Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro. I farmaci biologici sono sempre più ampiamente impiegati nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) anche in gravidanza, in particolare gli anti-TNF. I dati disponibili su questi farmaci correlati a fertilità e riproduzione sono molto limitati. In alcuni studi condotti su donne infertili etanercept è stato utilizzato con successo in epoca periconcezionale. Questa analisi si propone di valutare in donne affette da AR l'effetto dell'esposizione agli anti-TNF in epoca pre-concezionale sulla fertilità.

Metodi. I dati sono stati estratti dalle banche dati sanitarie della Regione Lombardia nel periodo compreso tra 1/1/2004 e 31/12/2013. Le pazienti con AR sono state identificate attraverso il codice di esenzione 006.714.0. Tra queste sono state selezionate donne di età compresa tra i 18 e i 50 anni. L'epoca pre-concezionale è stata identificata attraverso i codici prestazione per gli anticorpi per il virus rosolia (91.26.4) e per il toxoplasma (91.09.4). Sono state escluse le donne per le quali vi fosse una prescrizione concomitante di beta-HCG. Il periodo di osservazione è stato definito dal momento dell'esecuzione degli esami pre-concezionali fino al momento del concepimento stimato sulla base della data di parto o aborto (ricavata dai codici DRG 370-5, 378, 380-1), compimento del 51° anno di età, fine osservazione o prima prescrizione di metotrexate. L'esposizione all'anti-TNF è stata considerata selezionando nel periodo di osservazione i casi con almeno una prescrizione di certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab. Le donne esposte all'anti-TNF sono state confrontate con le non esposte, aggiustando per potenziali confondenti (età, dose media di prednisone-equivalente erogata, comorbidità). L'associazione tra esposizione a ciascun biologico e parto è stata valutata attraverso modelli di sopravvivenza. I risultati sono presentati come hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (95% IC).

Risultati. Sono state incluse nell'analisi 182 donne con AR,

Tabella

Variabili	Crude HR (95% IC)
AR esposte ad anti-TNF	0.67 (0.33-1.35)
Età > 37 aa	0.35 (0.18 - 0.67)
Charlson index	1.12 (0.53-2.41)
Prednisone (mg/die)	1.31 (0.75-2.27)

con un'età media alla prescrizione pari a 35.2 (SD 5.2) anni, di cui 30 (16.48%) esposte all'anti-TNF e 152 (83.52%) non esposte, per un dosaggio medio giornaliero di prednisone-equivalente pari a 1.35 mg (SD 2.52). Durante il periodo di osservazione sono state registrate 71 gravidanze, 62 in donne non esposte ad anti-TNF e 9 in donne esposte, per un tasso di incidenza per 100 persone-anno pari a 0.15 (IC 0.07-0.28) in corso di anti-TNF e 0.23 (IC 0.18-0.29) nei restanti casi (tasso di incidenza complessivo 0.21 per 100 persone-anno, IC 0.17-0.27). L'HR associato all'esposizione agli anti-TNF, allo steroide, all'età e alle comorbidità è riportato in tabella.

Conclusioni. L'esposizione agli anti-TNF in epoca pre-concezionale non risulta associata ad una significativa variazione della fertilità. L'esiguità del campione considerato nell'analisi non permette tuttavia di ottenere informazioni conclusive e rafforza la necessità di ulteriori studi in grado di ottimizzare il trattamento delle donne con malattie reumatiche, fin dall'epoca pre-concezionale.

Keywords: Fertilità, artrite reumatoide, anti-TNF.

COUNSELING PER LA PIANIFICAZIONE FAMILIARE, LA CONTRACCEZIONE E VALUTAZIONE DELL'OUTCOME GRAVIDICO IN DONNE AFFETTE DA MALATTIE REUMATICHE: RISULTATI DALL'ANALISI DI 398 QUESTIONARI RACCOLTI IN UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO P192

F. Dall'Ara¹, M.G. Lazzaroni¹, L. Andreoli¹, M. Rodrigues², C. Benigno³, E. Bartoloni Bocci⁴, C. Campochiaro⁵, C.B. Chighizola⁶, P. Conigliaro⁷, A. Corrado⁸, S. D'Angelo⁹, M. Favaro¹⁰, E. Generali¹⁰, M. Gerosa⁵, M. Larosa⁹, M. Meroni^{11,16}, M. Padovan¹², G. Pazzola¹³, S. Peccatori¹⁴, I. Prevede¹⁵, V. Ramoni^{16,24}, G.D. Sebastiani¹⁵, C. Tani¹⁷, M. Trevisani¹⁸, M. Vadacca¹⁹, E. Vivaldelli²⁰, E. Visalli²¹, L. Zuliani²², A. Afeltra¹⁹, E. Baldissera²³, A.L. Brucato¹⁶, F.P. Cantatore⁷, R. Caporali²⁴, M. Cutolo¹¹, A. Doria⁹, R. Foti²¹, A. Gabrielli²², R. Gerli⁴, M. Govoni¹², A. Maier²⁰, N. Malavolta¹⁸, P. Meroni⁵, G. Minisola¹⁵, C. Montecucco²³, M. Mosca¹⁷, I. Olivieri⁸, G. Paolazzi¹⁴, R. Perricone⁶, N. Romeo²⁴, A. Ruffatti⁹, M.G. Sabbadini²⁵, C. Salvarani¹³, C.F. Selmi¹⁰, L. Sinigaglia⁵, A. Tincani¹

¹Università e Spedali Civili di Brescia; ²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra - PT; ³Università Federico II, Napoli;

⁴Università di Perugia; ⁵Ospedale San Raffaele, Milano; ⁶Università di Milano; ⁷Policlinico e Università di Tor Vergata, Roma;

⁸Ospedali Riuniti di Foggia; ⁹Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, Matera; ¹⁰Università e

Azienda Ospedaliera di Padova; ¹¹Università di Genova-IRCCS San Martino, Genova; ¹²Università e Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara; ¹³Azienda Ospedaliera ASMN, Reggio-Emilia; ¹⁴Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento,

¹⁵Azienda Ospedaliera San Camillo, Roma; ¹⁶ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ¹⁷Università di Pisa; ¹⁸Policlinico S. Orsola-

Malpighi, Bologna; ¹⁹Università Campus Biomedico, Roma; ²⁰Ospedale di Bolzano; ²¹A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania;

²²Ospedali Riuniti e Università di Ancona; ²³Università di Pavia - IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; ²⁴Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo

Scopo. Le malattie reumatiche (MR) colpiscono prevalentemente giovani donne in età fertile. Fattori determinanti la qualità di vita di queste pazienti sono la pianificazione familiare, la gravidanza e la contraccezione. Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la percezione dello stato di salute di donne affette da MR analizzando questionari somministrati alle pazienti stesse. Le risposte ottenute da pazienti affette da malattie del connettivo (CTD) sono state confrontate con quelle di pazienti affette da artriti croniche (CA).

Metodi. Hanno partecipato allo studio 24 centri italiani presso i quali sono stati distribuiti questionari (65 domande a risposta multipla e 12 a risposta aperta) a donne con MR (>18 anni).

Risultati. Le risposte sono state raccolte da 279 CTD e 163 CA; l'età media alla diagnosi era di 31.6 e 30.6 rispettivamente. Sono stati esclusi i questionari di pazienti che avevano avuto diagnosi di MR dopo i 45 anni di età. Pertanto l'analisi è stata condotta su 249 CTD vs. 149 CA rispettivamente. Il 40% delle pazienti ha dichiarato che la MR ha influenzato il desiderio di avere figli: circa il 55% ha infatti ridotto il numero di figli desiderati (Tab. I). In particolare il 29% vs 39% ha dichiarato di essere preoccupato della propria disabilità. Il 24% vs il 18% ha avuto almeno un aborto; il 21% vs il 2% ne ha avuto più di uno. Il 31% e il 34% dichiara che il reumatologo non le ha mai interrogate sul loro desiderio di avere figli. Un counseling sulla contraccezione è stato dato al 61% vs il 70%, nel 58% vs 64% da un ginecologo, nel 22% vs 14% da un reumatologo e nel 7% vs 9% da entrambi gli specialisti.

Circa il 60% delle pazienti in entrambi i gruppi ha ricevuto un counseling pre-gravidico: 34% vs 39% da entrambi gli specialisti, 14% vs 22% solo dal reumatologo. Il counseling ha influenzato positivamente la pianificazione familiare nel 64% e 59% rispettivamente.

Circa la metà delle pazienti dichiara di non sapere quali farmaci immunosoppressivi possono essere usati in gravidanza. Una menopausa precoce (<45 anni) si è verificata nel 40% delle pazienti.

Conclusioni. Questo studio suggerisce che le pazienti con CTD risentono maggiormente dell'impatto della MR sulla gravidanza, in particolare sulla pianificazione e sulla numerosità familiare rispetto a quelle con CA. Questo potrebbe essere dovuto ad una maggiore incidenza di aborti nelle prime. Un adeguato counseling è fondamentale per superare queste problematiche.

I reumatologi devono discutere con le proprie giovani pazienti di pianificazione familiare e chiarire la compatibilità delle terapie con la gravidanza. Questo è particolarmente importante per le pazienti con CTD per le quali contraccezione e gravidanza possono avere particolari implicazioni anche sulla attività di malattia.

Keywords: Pianificazione familiare, gravidanza, questionari.

Tabella I. Motivi di riduzione della numerosità familiare in pazienti che dichiaravano che la MR aveva influito sul numero di figli desiderati.

La malattia ha diminuito il suo desiderio di avere figli?		
	CTD	CA
NO	36/91 (40%)	22/54 (41%)
SI	52/91 (57%)	28/54 (52%)
NESSUNA RISPOSTA	3/91 (3%)	4/54 (7%)
Se sì, ho ridotto il numero di figli che volevo perchè temevo...		
	CTD	CA
...di non essere in grado di prendermi cura di loro a causa della malattia	26/91 (29%)	21/54 (39%)
...che esse avrebbero avuto la mia stessa malattia	15/91 (17%)	8/54 (15%)
...che i farmaci o la malattia potessero far male al bimbo	26/91 (29%)	20/54 (37%)

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DEL BLOCCO CARDIACO CONGENITO AUTOIMMUNE: CONFRONTO DELLE PERFORMANCE DI DUE METODI DI DETERMINAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI-P200

P193

E. Mattia, A. Hoxha, M. Tonello, M. Favaro, T. Del Ross, A. Calligaro, A. Ruffatti, L. Punzi
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Padova

Scopo del lavoro. Il blocco cardiaco congenito (CHB) autoimmune è una malattia associata al passaggio attraverso la placenta degli autoanticorpi materni anti SSA/Ro e anti SSB/La. Gli anticorpi anti SSA/Ro sono specifici per due diversi epitopi: Ro52 e Ro60; inoltre gli anti Ro52 maggiormente associati al CHB sembrano essere diretti contro una subunità denominata p200. Pertanto la determinazione degli anticorpi anti-p200 potrebbe avere un ruolo chiave non solo nella diagnostica ma anche nella predittività del CHB. In letteratura sono descritte due tecniche impiegate per il rilevamento degli anti-p200; in questo studio le abbiamo confrontate e abbiamo valutato la loro performance.

Materiali e Metodi. Il gruppo di studio era formato da 24 donne, in gravidanza, positive per anti SSA/SSB e con feti affetti da CHB e da 217 controlli, costituiti da 117 donne, in gravidanza, positive per anti SSA/SSB con feti senza CHB, nonché da 100 donne sane, donatrici di sangue. Gli anticorpi anti-p200 IgG sierici sono stati ricercati con due diverse metodiche ELISA home-made in cui veniva impiegato rispettivamente l'antigene p200 coniugato con biotina all' N-terminale e coattato alla piastra tramite streptavidina, e l'antigene p200 libero, coattato direttamente. Altre differenze consistevano nell'impiego come agente bloccante e di diluizione della sieralbumina bovina o del latte vaccino liofilizzato; e il tempo di preparazione dell'antigene che era notevolmente inferiore quando veniva usata la p200 libera (2 vs 5 giorni) Il cut-off per entrambe le tecniche è stato calcolato come >99° percentile sulle 100 donatrici di sangue.

Risultati. I dati ottenuti sono riportati in tabella. I coefficienti

	anti-p200 IgG	anti-p200-biotinilata IgG
CV intra-test (%)	9.01	3.02
CV inter-test (%)	4.38	2.18
Sensibilità (%)	91.7	95.8
Specificità (%)	65.0	56.2
κ di Cohen	0.62 p<0,001	
π di Spearman	0.95 p<0,0001	

di variabilità sia inter che intra test sono risultati <10% per entrambe le tecniche. La sensibilità e la specificità sono risultate sovrapponibili. Le tecniche hanno mostrato una concordanza (κ di Cohen) buona e una correlazione dei titoli (ρ di Spearman) molto forte. Confrontando la performance diagnostica generale attraverso l'analisi delle curve ROC, entrambe le metodiche hanno mostrato un buon livello di accuratezza (AUC=0,815 per la p200-biotinilata, AUC=0,828 per la p200 libera). Inoltre l'associazione degli anti-p200 con gli anti-Ro52 non è risultata significativamente diversa tra i due metodi.

Conclusioni. L'assenza di differenze significative tra le performance delle due metodiche suggerisce che il metodo con antigene p200 libero potrebbe essere più indicato nella diagnostica di routine a causa del suo minor costo e del tempo di preparazione dell'antigene più breve.

Keywords: Blocco cardiaco congenito, anticorpi anti p200, gravidanza.

LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO PER LA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI OSTETRICA

P194

A. Hoxha¹, M. Favaro¹, M. Tonello¹, A. Calligaro¹, T. Del Ross¹, A. Ruffatti², C. Infantolino², E. Mattia¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova;

²U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera di Padova

Premesse. Le donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) in gravidanza, devono ricevere un trattamento personalizzato. Tuttavia, non ci sono ancora, linee guida ben definite. Nel tentativo di identificare caratteristiche cliniche e di laboratorio per orientare l'approccio terapeutico abbiamo disegnato questo studio di coorte.

Materiali e Metodi. Tra il 1999-2016, 139 gravidanze consecutive in 111 pazienti con APS (età media 35,2±4,3 SD) sono state seguite presso UOC Reumatologia di Padova. Settanta-sei (54,7%) trattate con eparina profilattica più basse dosi di aspirina (LDA) [gruppo I], 47 (33,8%) con eparina terapeutica più LDA (gruppo II) e 16 (11,5%) con eparina terapeutica più LDA più plasmateresi o immunoassorbimento più immunoglobuline per via endovenosa (gruppo III). Fallimento gravidico è considerato la morte fetale, gli aborti spontanei, i parti prematuri prima della 34^a settimana di gestazione e le com-

plicanze materne e/o fetali come eclampsia, pre-eclampsia, sindrome di HELLP e insufficienza placentare prima della 34^a settimana di gestazione.

Risultati. Nel gruppo I c'erano 7/78 (8,9%) fallimenti gravidici, nel gruppo II 12/49 (24,4%) e nel gruppo III 1/20 (5%). C'era un tasso significativamente più alto di fallimento nel gruppo II rispetto al gruppo I (p=0,02; [OD 0,3; 95% CI 0.1-0.8]). Cinque (6,4%) donne del gruppo I e 6 (12,2%) del gruppo II hanno fatto switch, rispettivamente al trattamento del gruppo II e del gruppo III. I pazienti del gruppo I con switch avevano, uno una pregressa trombosi, uno una grave complicanza ostetrica, una trombocitopenia e due triple positività per anticorpi antifosfolipidi (aPL), rispettivamente. I pazienti del gruppo II con switch avevano quattro pregresse trombosi e due pregresse gravi complicanze gravidiche, rispettivamente; tutte avevano triple positività per aPL. Gruppo II aveva una

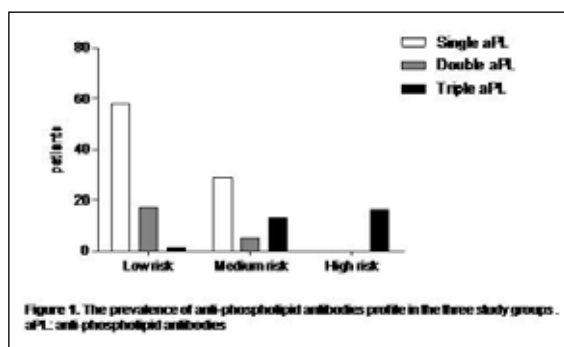


Figura 1

frequenza significativamente maggiore di trombosi rispetto al gruppo I ($p < 0,0001$; [OD 0,02; 95% CI 0,006-0,1]) e una significativa maggiore prevalenza di complicanze ostetriche del gruppo I ($p = 0,05$; [OD 0,1; 95% CI 0,03-0,9]). I profili aPL nei tre gruppi di pazienti sono riportati in figura 1.

Conclusioni. Abbiamo individuato tre profili di rischio. A causa della bassa percentuale di trombosi, complicanze ostetriche gravi e triplice positività per aPL il gruppo I può essere considerato a basso rischio di fallimento gravidico e con outcome positivo con terapia eparina profilattica + LDA. Mentre il gruppo II per un alto tasso di trombosi e triplice positività

aPL sono considerati a maggiore rischio di fallimento gravidico e con una outcome moderato alla eparina terapeutica + LDA. Il gruppo III comprende pazienti ad elevato rischio di fallimento gravidico caratterizzati da una storia di trombosi e/o complicazioni ostetriche gravi e la triplice positività aPL, che necessitano un trattamento aggiuntivo alla terapia convenzionale per ottenere un outcome gravidico positivo.

Keywords: Terapia, sindrome da antifosfolipidi, anticorpi antifosfolipidi.

GRAVIDANZA NELLE MALATTIE RARE IN REUMATOLOGIA: ANALISI DI UNA COORTE DI PAZIENTI CON CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA

P195

R. Vagelli¹, C. Tani¹, L. Carli^{1,2}, D. Totti¹, M. Tristano¹, F. Strigini¹, M. Mosca¹

¹Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa; ²GenOMeC PhD, Università degli Studi di Siena

Introduzione. La gravidanza è considerata un importante fattore che può influenzare il corso delle malattie reumatiche. Pochi dati sono ad oggi disponibili in letteratura su pazienti affette da connettivite indifferenziata (UCTD) in gravidanza.

Scopo. Valutare l'outcome di gravidanza e la percentuale di riacutizzazioni di malattia in una coorte di pazienti con UCTD.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio prospettico su 78 gravidanze in 64 pazienti affette da UCTD, regolarmente seguite dalla positività del test di gravidanza al puerperio presso l'ambulatorio multidisciplinare reumatologico-ostetrico istituito nella nostra U.O. dal 2000 al 2015.

Risultati. L'età media delle pazienti al momento della gravidanza era 34,1 (range 21-43) e la durata media di malattia era 7,26 anni. Solo 3 pazienti presentavano attività di malattia (interessamento ematologico) all'inizio della gravidanza e nessuna aveva avuto un precedente impegno renale. Il 20,8% delle pazienti presentava positività per gli anticorpi anti-fosfolipidi (solo 2 casi di tripla positività per LAC, anti-B2GPI e ACLA) e la stessa percentuale presentava positività per gli anti-Ro. All'inizio della gravidanza il 38,5% delle pazienti assumeva terapia: 20 con Idrossiclorochina, 13 con basse dosi di steroidi e 11 con terapia antiaggregante. La durata media della gravidanza è stata di 39 settimane (range 34-42), il peso medio dei neonati alla nascita era 3118,3 g (range 2122-4500). Per quanto riguarda l'outcome di gravidanza, abbiamo assistito a 8 aborti nel primo trimestre (10,5%) e le altre com-

plicanze ostetriche si sono verificate nel 34,7% dei rimanenti parti espletati: parti pretermine, neonati piccoli o grandi per età gestazionale (SGA/LGA), preeclampsia, rottura prematura delle membrane (PROM), incremento delle transaminasi. Sei pazienti hanno avuto una riacutizzazione di malattia, 3 durante la gravidanza e 3 in puerperio: di queste, 3 casi sono evoluti verso un LES per l'insorgenza di una nefrite lupica. Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra l'incidenza delle complicanze ostetriche e la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, l'uso di steroidi e le alterazioni riscontrate all'analisi Doppler delle arterie uterine.

L'unica variabile che ha correlato con l'incidenza di riacutizzazione di malattia è stata la positività degli anti-dsDNA all'inizio della gravidanza ($p < 0,001$). Le riacutizzazioni di malattia e le complicanze ostetriche non avevano alcuna correlazione con la durata di malattia.

Conclusioni. Questi dati suggeriscono che le gravidanze in pazienti affette da UCTD, come per le altre connettiviti, devono essere attentamente monitorate, dal momento che possono sviluppare complicanze ostetriche. Come nelle UCTD al di fuori della gravidanza, gli anticorpi anti-dsDNA sono predittori di una possibile evoluzione verso il LES, perciò le pazienti portatrici devono essere attentamente monitorate in gravidanza.

Keywords: Connettivite indifferenziata, gravidanza, outcome.

P196 - P208 UPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (3)

DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SENZA PRECEDENTI EVENTI CARDIOVASCOLARI

P196

M. Taraborelli¹, E. Sciatti^{2,4}, I. Bonadei^{2,4}, V. Terlizzi^{3,4}, M. Fredi¹, R. Zani³, G. Cancarini^{3,4}, A. Tincani^{1,4}, F. Franceschini¹, E. Vizzardi^{2,4}, I. Cavazzana²

¹Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia; ²Cardiologia, Spedali Civili di Brescia;

³Nefrologia, Spedali Civili di Brescia; ⁴Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Le malattie cardiovascolari (CVD) secondarie a un processo di aterosclerosi precoce sono una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Per ridurre questa complicità sono fondamentali un'identificazione precoce dei pazienti con malattia subclinica e uno stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. Scopo di questo studio è stato quello di stimare la prevalenza di disfunzione endoteliale (DE) tramite una procedura non invasiva e di identificare eventuali fattori di rischio, in pazienti con LES di recente esordio senza precedenti CVD.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato proposto a tutti i pazienti consecutivi affetti da LES, in accordo con i criteri classificativi del 2012, con una durata di malattia <5 anni, valutati presso l'U.O. di Reumatologia o Nefrologia del nostro centro tra dicembre 2014 e marzo 2016.

Sono stati considerati criteri di esclusione: storia di CVD, diabete, insufficienza renale cronica (clearance creatinina <60 ml/min), ipertensione arteriosa sistemica non controllata, fumo in atto o negli ultimi 3 anni, ipercolesterolemia (coleste-

rolo totale >240 mg/dl), obesità (indice di massa corporea > o =30), uso di statine o beta-bloccanti. Ogni paziente è stato sottoposto a una valutazione clinico-sierologica, a un ecocardiogramma transtoracico a una valutazione della funzione endoteliale tramite la tecnica endoPAT. Le caratteristiche dei pazienti con DE, definita come indice di iperemia reattiva < o =2, sono state confrontate con quelle dei pazienti senza DE tramite test esatto di Fisher, T di Student o Mann-Whitney come appropriato.

Risultati. Su 46 pazienti con LES screenati, 19 (41%) sono stati esclusi per uno o più fattori di esclusione e 7 (15%) hanno rifiutato. Abbiamo arruolato 20 pazienti (100% sesso femminile, 80% caucasici) con una durata mediana di malattia di 14 mesi (0-68), un'età media di 42 anni (±15) e un'età media alla diagnosi di 40 anni (±16). Cinque pazienti (25%) avevano un'ipertensione arteriosa in buon controllo con la terapia. Non erano presenti altri fattori di rischio cardiovascolare. La tabella I mostra le caratteristiche di malattia e la terapia in atto. L'ecocardiogramma ha identificato una disfunzione diastolica in 5 pazienti (25%).

Tabella 1 - Caratteristiche di malattia e trattamento dei 20 pazienti inclusi nello studio.

Variabile	Valore	
Storia di malattia cutanea, n. (%)	11/20 (55%)	Postività Lupus anticoagulant, n. (%)
Storia di malattia mucosa, n. (%)	5/20 (25%)	5/19 (26%)
Storia di malattia renale, n. (%)	8/20 (40%)	C3 mg/dL media (DS)
Storia di malattia articolare, n. (%)	14/20 (70%)	86 (19)
Storia di malattia neurologica, n. (%)	1/20 (5%)	C4 mg/dL media (DS)
Storia di malattia sierositica, n. (%)	5/20 (25%)	14 (7)
Storia di malattia ematologica, n. (%)	13/20 (65%)	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K
Sindrome antifosfolipidi, n. (%)	1/20 (5%)	4 (3)
Positività anticorpi antinucleo, n. (%)	20/20 (100%)	media (DS)*
Positività anticorpi antiDNA a doppia elica, n. (%)	10/20 (50%)	Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage
Positività anticorpi anti antigeni nucleari estraibili, n. (%)	12/20 (60%)	Index, media (DS) ^o
Positività anticorpi anticardiolipina IgG, n. (%)	1/20 (5%)	0,5 (0,9)
Positività anticorpi anticardiolipina IgG, n. (%)	4/20 (20%)	Steroidi, n. (%)
Positività per anticorpi antiβ2Glicoproteina I IgG, n. (%)	2/19 (10%)	19/20 (95%)
Positività per anticorpi antiβ2Glicoproteina I IgM, n. (%)	2/19 (10%)	Antmalarici, n. (%)
		18/20 (90%)
		Disease Modifying Antirheumatic Drugs, n. (%)
		11/20 (55%)
		Belimumab, n. (%)
		1/20 (5%)
		Immunoglobuline endovena, n. (%)
		1/20 (5%)
		Cardioaspirina, n. (%)
		8/20 (40%)
		Anticoagulante orale, n. (%)
		2/20 (10%)
		Farmaci antipertensivi, n. (%)
		8/20 (40%)

* misurabile in 19 pazienti. ^o misurabile in 14 pazienti.

L'endoPAT ha riscontrato una DE in 8 pazienti (40%). Non abbiamo identificato alcuna associazione significativa tra la presenza di DE e le caratteristiche demografico-clinico-sierologico-ecocardiografiche dei pazienti o la terapia in atto (dati non riportati).

Conclusioni. Una proporzione significativa di pazienti affetti

da LES presenta segni di DE nonostante un esordio di malattia recente e l'assenza di fattori di rischio cardiovascolare significativi.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, disfunzione endoteliale, aterosclerosi precoce.*

DISABILITÀ E QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE P197

E. Cipriano, F. Ceccarelli, C. Perricone, L. Massaro, G. Capalbo, F. Natalucci, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento articolare interessa una elevata percentuale di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), variabile fra il 69 ed il 95%. Tale manifestazione è caratterizzata da una notevole eterogeneità, variando da artralgie ad artrite erosiva e/o deformante. L'impegno articolare può determinare lo sviluppo di disabilità, con limitazione nelle attività quotidiane, influenzando la qualità di vita dei pazienti. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la disabilità e qualità della vita in una coorte di pazienti con LES e coinvolgimento articolare mediante l'utilizzo dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e del LupusQoL.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato 69 pazienti (M/F 7/62, età media 46.8±11.2 anni, durata media di malattia 164.2±138.0 mesi) affetti da LES (criteri ACR del 1997). Il protocollo prevedeva l'arruolamento di pazienti con almeno una articolazione dolente al momento dello studio. A tutti i pazienti è stato somministrato l'HAQ ed il LupusQoL. L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2k ed ECLAM. La valutazione clinica comprendeva la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte (0-28), e lo stato di salute generale secondo il paziente e l'esaminatore (VAS 0-100). Questi parametri sono stati utilizzati per calcolare DAS28, CDAI e SDAI. **Risultati.** Ventotto pazienti (40.6%) presentavano artrite al momento della valutazione. La valutazione dell'attività di malattia mostrava uno SLEDAI medio pari a 2.3±2.4 ed ECLAM pari a 1.5±0.8. Una condizione di disabilità (HAQ>0) veniva riscontrata in 56 pazienti (81.2%), con valori medi di HAQ

di 0.6±0.5. Quarantadue pazienti (60.9%) presentavano HAQ superiore o uguale a 0.5. I pazienti con artrite presentavano disabilità con una frequenza più elevata (89.3% versus 78%, P=NS) e valori di HAQ significativamente più alti (0.8±0.6 versus 0.5±0.4, P=0.03). L'HAQ correlava in maniera significativa con DAS28 (R=0.54, P<0.0001), CDAI (R=0.4, P=0.03) e SDAI (R=0.56, P=0.0009). L'HAQ presentava una correlazione significativa con tutti i domini della qualità di vita valutati mediante LupusQoL (Salute Fisica R=-0.76, P<0.0001; Dolore R=-0.67, P<0.001; Pianificazione R=-0.63, P<0.0001; Relazioni interpersonali R=-0.47, P=0.0001; Dipendenza dagli altri R=-0.4, P=0.0003; Emotività R=-0.3, P=0.02; Percezione del proprio corpo R=-0.3, P=0.006; Astenia R=-0.5, P<0.0001). Nessuna correlazione è emersa tra HAQ e gli indici di attività globale di malattia SLEDAI-2k ed ECLAM.

Conclusioni. In questo studio abbiamo dimostrato un'elevata frequenza di disabilità in pazienti con LES e coinvolgimento articolare, che correla in modo significativo con i differenti domini della qualità di vita. È stata inoltre evidenziata una correlazione significativa tra HAQ e indici compositi di attività articolare (DAS28, CDAI, SDAI). Tali risultati confermano l'importanza di impiegare strumenti specifici atti a valutare disabilità e qualità di vita nei pazienti con LES e impegno muscolo-scheletrico.

Keywords: *Lupus, artrite, disabilità.*

L'IMPEGNO ENTESITICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RISULTATI DI UNO STUDIO ECOGRAFICO

P198

A. Di Matteo¹, I. Satulu², M. Di Carlo¹, V. Lato¹, A. Draghessi¹, E. Di Donato¹, I. Hurnakova³, E. Filippucci¹, W. Grassi¹

¹Clinica Reumatologica-Jesi-Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ²Internal Medicine and Rheumatology Department, Dr. I. Cantacuzino, Clinical Hospital, Bucharest - RO; ³Institute of Rheumatology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague - CZ

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza e la distribuzione dell'impegno entesitico nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES), utilizzando l'ecografia.

Materiale e Metodi. In questo studio sono stati arruolati 30 pazienti affetti da LES. Le entesi valutate sono state quelle indicate nel "Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System": l'inserzione sul polo superiore della rotula del tendine quadricipite (TQ), le inserzioni rotulea e tibiale del tendine patellare (TP), l'inserzione calcaneare del tendine di Achille (TA) e della fascia plantare (FP). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica ed ecografica delle entesi. Le alterazioni patologiche ecografiche (sia in scala di grigi sia con tecnica power Doppler) sono state considerate secondo le definizioni dell'OMERACT Ultrasound Task Force. Sono stati inoltre considerati tutti i fattori che avrebbero potuto influenzare la acquisizione e l'interpretazione dei rilievi patologici a livello delle entesi (profilo lipidico, BMI, anamnesi positiva per traumi, attività sportiva e terapia steroidea).

Risultati. le alterazioni ecografiche sono state riscontrate in 20 pazienti su 30 (66.6%) ed in 59 su 300 delle entesi esaminate (19.6%). I pazienti sono risultati clinicamente sinto-

matici nel 74.4% dei casi. Tra le entesi maggiormente colpite sono risultate l'inserzione distale del TP (37.2%), l'inserzione calcaneare del TA (22%) e l'inserzione prossimale del TP (16.9%). L'inserzione rotulea del TQ e l'inserzione calcaneare della PF sono risultate interessate rispettivamente nel 13.5% e nel 10.4% dei casi. La presenza di segnale power Doppler, di aree di ipoecogenicità e l'ispessimento delle entesi sono state le anomalie più frequentemente riscontrate (29.3%, 26.7% e 24.1% rispettivamente). Calcificazioni ed erosioni ossee sono state riscontrate, rispettivamente, nell' 11.3% e 8.6% dei casi.

Conclusioni. Sebbene il processo infiammatorio nei pazienti affetti da LES sia tradizionalmente considerato localizzato a livello di strutture con tessuto sinoviale, questo studio dimostra che le anomalie a livello delle entesi siano frequenti, specialmente a carico dell'inserzione tibiale del TP, e che si verificano spesso in pazienti asintomatici. Questi risultati preliminari inducono ad un approfondimento del tema, al fine di indagare sui fattori associati al coinvolgimento entesitico nei pazienti affetti da LES.

Keywords: Entesite, ecografia muscoloscheletrica, infiammazione subclinica.

LA TERAPIA CON BELIMUMAB POTREBBE LIMITARE L'ESPANSIONE DELLE CELLULE T CD4+ EFFETTRICI NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P199

S. Piantoni^{1,2}, F. Regola¹, M. Scarsi³, L. Andreoli¹, F. Dall'Ara^{1,2}, A. Tincani¹, P. Airò⁴

¹U.O. Reumatologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; ²Università degli Studi di Pavia; ³U.O. Medicina Interna, Ospedale di Esine-Vallecaminica, ASL Vallecaminica-Sebino, Esine (BS); ⁴U.O. Reumatologia, Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. L'iperattivazione T cellulare è uno dei meccanismi immunologici coinvolti nell'eziopatogenesi del lupus eritematoso sistemico (LES). Dopo ripetute stimolazioni antigeniche, le cellule T vanno incontro a varie modificazioni fenotipiche, come il differenziamento in cellule T effettrici (CCR7-CD45RA-) e in cellule terminalmente differenziate (CCR7-CD45RA+). Allo stesso modo, la down-modulazione del recettore CD28 porta all'espansione di cellule T CD28-, una sottopopolazione con peculiari attività effettrici. Studi recenti hanno mostrato che le cellule CD4+ memoria sono aumentate nel sangue periferico di pazienti con LES, mentre dati contrastanti vengono riportati in merito alle cellule T CD28-.

Belimumab è una terapia anti-BlyS approvata per il LES. Lo scopo di questo studio è la caratterizzazione del fenotipo T cellulare in una coorte di pazienti con LES in base all'attività di malattia e l'analisi delle variazioni T cellulari dopo 6 mesi di terapia con belimumab.

Materiali e Metodi. L'analisi fenotipica dei linfociti su sangue periferico è stata eseguita mediante citometria a flusso. È stato fatto uno studio trasversale in 45 pazienti con LES in cui l'attività di malattia è stata valutata con lo score SLEDAI-2K. Inoltre, 11 pazienti trattati con belimumab sono stati seguiti longitudinalmente. I dati sono espressi come mediana [10°-90° percentile].

Risultati. I pazienti con LES sono stati divisi in due gruppi in base all'attività di malattia. I pazienti con SLEDAI-2K >=6 (n.8) avevano una maggior percentuale di cellule T circolanti CD4+CD28- (7 [4-23] vs 3 [1-11] % delle CD4+, p<0.01), di cellule T effettrici (34 [24-38] vs 18 [9-34] % delle CD4+, p<0.01) e terminalmente differenziate (6 [3-15] vs 1 [1-8] % delle CD4+, p=0.01), rispetto a pazienti con bassa attività (n. 37).

Dopo 6 mesi di terapia, si è osservata una riduzione delle CD28- (da 9 [5-28] a 7 [5-35] % delle CD4+; p:0.72), delle T effettrici (da 34 [16-38] a 29 [24-45] % delle CD4+; p:0.82) e delle T terminalmente differenziate (da 10 [5-26] a 8 [4-56] % delle CD4+; p:0.08), quest'ultime ridotte anche in valore assoluto (da 66 [30-303] a 22 [0-74] cell/mcl; p:0.04).

Conclusioni. Le sottopopolazioni T cellulari con un fenotipo effettrici sono espansive nei pazienti con LES attivo e alcune di queste anomalie sembrerebbero essere limitate dalla terapia anti-BlyS. Essendo nota l'esistenza di una cascata di attivazione T cellulare dipendente dal fattore BlyS e la presenza del recettore 3 del BlyS sulle cellule T, ulteriori studi serviranno a comprendere il possibile effetto della terapia con belimumab sulle cellule T dei pazienti con LES.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, belimumab, linfociti T.

PERSISTENZA DELLA REMISSIONE DOPO SOSPENSIONE DEL CORTISONE NEI PAZIENTI CON LES SIEROLOGICAMENTE ATTIVO E CLINICAMENTE QUIESCENTE P200

L. Nalotto, F. Ometto, M. Zen, M. Gatto, S. Bettio, L. Iaccarino, A. Ghirardello, A. Doria

Unità di Reumatologia, Ospedale di Padova

Scopo del lavoro. Valutare la persistenza della remissione dopo la sospensione del cortisone nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) con malattia sierologicamente attiva e clinicamente quiescente (SACQ).

Materiali e Metodi. I criteri di inclusione dello studio erano i seguenti:

- 1) diagnosi di LES secondo la classificazione dell'American College of Rheumatology (ACR);
- 2) etnia caucasica;
- 3) malattia SACQ al momento della sospensione del cortisone;
- 4) sospensione del trattamento avvenuta tra il 2010 e il 2015;

5) almeno due visite reumatologiche all'anno tra gennaio 2010 e dicembre 2015.

Per valutare l'attività di malattia abbiamo utilizzato il Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K) e per valutare l'accumulo di danno lo SLICC/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). Le riacutizzazioni di malattia sono state definite in base ai criteri del Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI. Per individuare i possibili fattori predittivi di riacutizzazione di malattia, abbiamo analizzato le seguenti variabili al baseline: sesso, età, età al momento della sospensione del cortisone, du-

Tabella I - Dati demografici e variabili cliniche.

	Totale pazienti	Pazienti in remissione	Pazienti riacutizzati	P
Pazienti, N	104	82	22	-
Sesso femminile, N (%)	91 (87,5%)	69 (84,1%)	22 (100,0%)	0,046
Età nel 2016, anni, media±DS	18,69±10,81	18,88±11,14	18,0±9,71	0,723
Età alla sospensione del cortisone, anni, media±DS	39,08±11,2	39,32±11,27	38,18±10,68	0,844
Durata di malattia, mesi, media±DS	15,83±8,52	15,72±8,20	16,0±9,71	0,817
Durata della terapia corticosteroidea, mesi, media±DS	131,77±89,74	128,34±88,3	140,73±96,16	0,607
Durata della remissione prima della sospensione del cortisone, mesi, media±DS	36,80±33,01	38,24±34,95	31,91*±23,51	0,765
Durata della remissione dopo la sospensione del cortisone, mesi, media±DS	48,52±43,29	61,12±39,68	-	-
Intervallo di tempotra sospensione del cortisone e riacutizzazione, mesi, media±DS	4,25±10,14	-	19,91±13,14	-
SDI >3, N (%)	10 (9,6%)	8 (9,8%)	2 (9,1%)	0,925
Positività degli anti-DNA nativo e riduzione di C3 e/o C4, N (%)	89 (85,6%)	68 (82,9%)	21 (95,5%)	0,138
Interessamento sistemico, N (%)	61 (58,7%)	51 (62,2%)	10 (45,5%)	0,474
Rash cutaneo, N (%)	35 (37,7%)	22 (26,8%)	13 (59,1)	0,004
Artrite, N (%)	69 (66,3%)	51 (62,2%)	18 (81,8%)	0,084
Sierosite, N (%)	16 (15,4%)	13 (15,9%)	3 (13,6%)	0,798
Glomerulonefrite, N (%)	65 (62,5%)	53 (64,6%)	12 (54,5%)	0,385
Interessamento neuropsichiatrico, N (%)	10 (9,6%)	8 (9,8%)	2 (9,1%)	0,925
Vasculite, N (%)	6 (5,8%)	4 (4,9%)	2 (9,1%)	0,452
Interessamento ematologico, N (%)	25 (24,0%)	17 (20,7%)	8 (36,4%)	0,128
Trombosi, N(%)	12 (11,5%)	12 (14,6%)	0 (0%)	0,056
Concomitante terapia immunosoppressiva, N (%)	41 (39,4%)	32 (39,0%)	9 (40,9%)	0,872
Pazienti con riacutizzazione, N (%)	22 (21,2%)	0,0	22 (100,0%)	-

DS: deviazione standard; SDI: SLICC/American College of Rheumatology Damage Index.

Tabella II - Rischio di riacutizzazione nei pazienti in remissione senza cortisone. Regressione logistica multivariata.

	OR (I.C.95%)	P
Interessamento cutaneo	3,07 (1,11;8,53)	0,031
Interessamento articolare	2,75 (0,80;9,44)	0,108
Interessamento ematologico	1,89 (0,62;5,73)	0,261
Positività degli anti-nDNA e riduzione di C3/C4	3,17 (0,37;27,05)	0,292

OR: Odds Ratio; I.C.: Intervallo di confidenza;

SDI: SLICC/American College of Rheumatology Damage Index;

Anti-nDNA: anticorpi anti-DNA nativo

rata di malattia, durata della terapia corticosteroidica, durata della remissione prima e dopo la sospensione del cortisone, intervallo di tempo tra sospensione del cortisone e riacutizzazione, punteggio >3 dello SLICC/American College of Rheumatology Damage Index (SDI), positività degli anticorpi anti-DNA nativo e riduzione di C3 e/o C4, tipo di manifestazione prevalente nel corso della malattia e concomitante terapia immunosoppressiva. Abbiamo effettuato un'analisi di regressione logistica multivariata, considerando come covariate tutte le variabili con una $p < 0.20$ all'analisi univariata.

Risultati. Abbiamo analizzato complessivamente 400 pazienti affetti da LES seguiti presso il nostro Ambulatorio, di cui 104 (26%) soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio. I dati demografici e le variabili analizzate sono riportate nella tabella I. Si sono verificate 22 riacutizzazioni di malattia (21.2%) di cui 7 renali, 7 articolari, 4 cutanee, 2 ematologiche,

1 sierositica e 1 neurologica. La durata dell'intervallo di tempo tra la sospensione del cortisone e la riacutizzazione è stata $4,25 \pm 10,14$ mesi. Ventidue pazienti (25%) hanno raggiunto la remissione completa (clinica e sierologica) mentre 56 (53.8%) hanno mantenuto una malattia SACQ. Le variabili entrate nella regressione logistica erano: positività degli anticorpi anti-DNA nativo e riduzione di C3 e/o C4, interessamento cutaneo, articolare ed ematologico (Tab. II). L'interessamento cutaneo è risultato essere un fattore predittivo indipendente di riacutizzazione di malattia (OR 3,07, 95% CI 1,11-8,53, $P < 0,031$).

Conclusioni. La sospensione del cortisone nei pazienti con lupus SACQ si associa ad una riacutizzazione di malattia nel 20% dei casi, soprattutto nei pazienti con manifestazioni cutanee.

Keywords: Cortisone, sospensione, remissione.

PREVALENZA DI PSICOSI CORRELATA AL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) IN UNA COORTE MONOCENTRICA

P201

A. Bortoluzzi, E. Silvagni, F. Damassa, M. Padovan, M. Govoni

U.O.C. Reumatologia Az. Osp. Universitaria S. Anna, Dip. di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Cona (FE)

Scopo del lavoro. Stimare la prevalenza della psicosi in un'ampia casistica monocentrica di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES); obiettivi secondari: valutazione delle caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti con psicosi; approccio terapeutico nelle fasi di induzione e mantenimento; analisi dell'outcome a lungo termine della manifestazione psichiatrica.

Materiali e Metodi. È stata analizzata retrospettivamente la casistica di pazienti con LES, diagnosticato sulla base dei criteri ACR revisionati nel 1997, giunti consecutivamente all'osservazione presso la nostra Lupus Clinic dal 1999 al 2015. Ciascun caso di psicosi è stato definito in accordo ai criteri classificativi e diagnostici proposti dalla nomenclatura ACR-1999 e valutata applicando l'algoritmo di attribuzione del gruppo di studio italiano sul lupus neuropsichiatrico. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con un follow-up inferiore a

12 mesi. In tutti i pazienti sono stati valutati dati demografici, clinici, sierologici e correlati al trattamento.

Risultati. Una manifestazione psicotica attribuita al LES è stata documentata in 8 di 618 pazienti (1,3%), 7 donne e 1 uomo, con età media al momento dell'evento psicotico pari a 45 anni (range 36-58). La psicosi si è verificata nel contesto di malattia attiva nel 75% dei casi (6 pz, SLEDAI medio 10,8, range 2-24), il 50% dei pz presentava positività per anti-dsDNA e 5 su 8 ipocomplementemia. La manifestazione psicotica è stata osservata in media entro 56 mesi dalla diagnosi di malattia (range 0-84 mesi). In 7 casi è stata effettuata una terapia di induzione immunosoppressiva (2 pz trattati con boli di steroide e ciclofosfamide (CYC), 2 con plasmateresi e CYC, 1 pz CYC, 1 con boli di steroide ed 1 con ciclosporina). Una concomitante terapia antipsicotica è stata avviata nel 100% dei pazienti. Una remissione completa ad un anno e a distan-

Tabella

Fonte	Anno	Metodo diagnostico	Numero psicosi - N (%)
Massardo et al.	2002	Chart Review	2/141 (1.4%)
Brey et al.	2002	Structured Clinical Interview for OSM IV	6/128 (4.7%)
Gerli et al.	2002	Clinical Interview	1 / 149 (0.7%)
Schenatto et al.	2006	Clinical interview	9/87 (10.1%)
Pego-Reigosa et al.	2008	Chart Review	11/485 (2.3%)
Appenzeller et al.	2008	Clinical Interview	89/520 (17.1%)
Hawro et al.	2010	Clinical Interview	1/52 (1.9%)
Petri et al.	2010	ACR Case Definitions	3/111 (2.7%)
Jarpa et al.	2011	Mini-International Neuropsychiatric Interview - Plus	1/83 (1.2%)
Sisterolli-Diniz et al.	2012	Clinical Interview	1/55 (2.2%)
Abdelraheem et al.	2013	Brief Psychiatric Rating Scale	2/50 (4.0%)
Abda et al.	2013	Structured Clinical Interview for DSM-IV, clinical interview	5/34 (14.7%)
Nostra casistica	2016	Chart review	8/618 (1.3%)

za, dopo un follow-up medio 248 mesi (range 167-386 mesi), è stata osservata in 7 su 8 pazienti. 1 paziente ha sviluppato un disturbo paranoide cronico di personalità. 3 pazienti hanno richiesto una terapia immunosoppressiva di mantenimento (1 micofenolato mofetile, 1 ciclosporina e 1 rituximab), in parte anche per il controllo di altre manifestazioni LES correlate (2 casi di alterazioni ematologiche ed 1 caso di artrite).

Conclusioni. La prevalenza della psicosi nella nostra coorte

monocentrica è risultata sovrapponibile ai dati di letteratura (Tabella), con un esordio più spesso osservato nel contesto di una generalizzata attività di malattia. Nonostante la severità della manifestazione, la terapia di induzione e di mantenimento sono risultate efficaci nella maggioranza dei casi nell'indurre una remissione completa e persistente.

Keywords: Psicosi, lupus neuropsichiatrico, prevalenza.

SEI CASI DI SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P204

F. Dall'Ara¹, I. Cavazzana², M. Frassi², M. Taraborelli², M. Fredi², M. Rossi³, F. Franceschini², L. Andreoli¹, C. Cattaneo⁴, A. Tincani¹, P. Airò²

¹Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Spedali Civili and University of Brescia; ²Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Spedali Civili of Brescia; ³Internal Medicine Unit, Spedali Civili of Brescia; ⁴Hematology Unit, Spedali Civili of Brescia

Scopo del lavoro. La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una condizione a potenziale rischio di vita caratterizzata da una eccessiva e inadeguata attivazione del sistema immunitario.

Diverse situazioni che alterano la normale omeostasi del sistema immunitario possono esserne responsabili, quali infezioni, neoplasie, ma anche malattie reumatologiche tra cui il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). In letteratura la preva-

lenza della MAS nei pazienti affetti da LES è riferita essere tra lo 0.9% e il 4.6%.

Scopo di questo studio è quello di descrivere modalità d'esordio e terapia della MAS e del LES in pazienti affetti da entrambi i processi morbosi.

Metodi. Studio retrospettivo monocentrico nel quale pazienti con diagnosi di MAS (definita secondo i criteri HLH) sono stati selezionati dalla coorte di pazienti affetti da LES

Tabella I - Caratteristiche cliniche e di laboratorio alla diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico complicato da sindrome da attivazione macrofagica.

MAS: caratteristiche cliniche n (%)		LES: criteri classificativi ACR/SLICC	
Febbre	6 (100%)	§coinvolgimento cutaneo mucoso	5 (83%)
Emorragie	1 (17%)		
Alterazioni del SNC	0 (0%)		
Linfoadenopatie	6 (100%)	Artrite	
Epatomegalia	4 (67%)	Nefrite	2 (33%)
Splenomegalia	4 (67%)	Sierosite	0
		Manifestazioni SNC	3 (50%)
		Co coinvolgimento ematologico	1 (17%)
			6 (100%)
MAS: parametri di laboratorio mediana (IQR)		Auto anticorpi n (%)	
GB (x10 ³ /uL)	2.1 (1.8-2.3)	ANA	6 (100%)
Neutrofili (x10 ³ /uL)	1.5 (0.87-1.8)	anti-ds DNA	5 (83%)
HB (g/dL)	7.6 (7-8.2)	anti-RNP	2 (33%)
PLT (x10 ³ /uL)	134 (72-142)	anti-Ro	1 (17%)
AST (U/L)	250 (166-402)	Anti-Sm	1 (17%)
ALT (U/L)	111 (92-135)	antiphospholipid	3 (50%)
LDH (U/L)	769 (535-915)	Ab/LA	
Ferritina (ug/L)	4607 (1897-31533)	*Test di Coombs	5 (100%)
Fibrinogeno (mg/dL)	97 (35-170)	diretto +	
Trigliceridi (mg/dl)	511 (317-605)	C3 mg/dl (v.n. 80-160)	34 (28-70)
VES (mm)	17.5 (9-24)	C4 mg/dl (v.m 10-40)	13 (7-17)
PCR (mg/dl)	37 (10-49)		

*qQuesto test era disponibile per 5 pazienti.

§Coinvolgimento cutaneo/mucoso: devono essere presenti almeno 1 di questi criteri: rash malare; lupus eritematoso discoide; ulcere orali; fotosensibilità; SNC: sistema nervoso centrale; GB globuli bianchi; HB: emoglobina; PLT: piastrine; AST: aspartato aminotrasferasi; ALT: alanina aminotrasferasi; LDH: lattato deidrogenasi; VES: velocità di sedimentazione delle emazie; PCR: proteina C reattiva; ANA anticorpi antinucleo; anti-ds DNA: anticorpi anti DNA; anti-RNP: anticorpi anti-ribonucleoproteina; LAC: Lupus anticoagulant; v.n. valori normali.

(classificati secondo i criteri ACR/SLICC) seguiti presso in nostro centro per almeno un anno dal 1972 al 2014.

Risultati. Tra 511 pazienti affetti da LES, sono stati identificati 6 pazienti (1.2%) con MAS (tutte donne). In tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche cliniche e di laboratorio. Per ogni paziente è stato calcolato lo score HLH con un valore mediano di 226.5 (IQR 204-254), corrispondente ad una probabilità di avere MAS del 96%. In tutti i casi la MAS si è verificata in concomitanza dell'esordio di LES. L'età mediana alla diagnosi era di 31.5 anni, lo SLEDAI mediano era 12. Tutti i pazienti presentavano febbre superiore a 38°C, linfadenopatie, coinvolgimento ematologico e anticorpi anti nucleo a titolo elevato. In tutti i casi è stato eseguito uno screening per escludere malattie infettive e sottostanti neoplasie. Tutti i pazienti sono stati trattati con corticosteroidi ad alte dosi.

Le terapie concomitanti erano rappresentate da: ciclosporina A nell'83%, IVIG nel 67%, GCSF nel 17%, micofenolato mofetile nel 17%, etoposide nel 17% e plasmateresi nel 17%. Due pazienti hanno richiesto emotrasfusioni.

In tutti i casi è stato necessario il ricovero ospedaliero e in due pazienti anche il ricovero in terapia intensiva. Non abbiamo osservato nessun decesso per MAS (follow-up mediano: 34.5 mesi; IQR 25-48). Una paziente è deceduta 44 mesi dopo la MAS per un adenocarcinoma polmonare.

Conclusioni. La MAS è una complicanza presente in oltre l'1% della nostra coorte di pazienti affetti da LES. Tuttavia, mentre la MAS può complicare l'esordio del LES, sembra essere una evenienza piuttosto rara in corso di malattia. La febbre all'esordio di malattia può essere considerata come possibile red flag per evoluzione in MAS, soprattutto se la

temperatura corporea è persistentemente superiore a 38°C in assenza di segni e sintomi suggestivi per una sottostante infezione.

Nella nostra serie, tutti i casi sono stati trattati con farmaci immunosoppressori con successo e farmaci citotossici quali l'etoposide sono stati impiegati in un solo caso.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, S. da attivazione macrofagica, febbre.*

RUOLO DEL BELIMUMAB COME TERAPIA DI COMBINAZIONE NELLA NEFRITE LUPICA

P205

D. Margiotta, F. Basta, C. Mazzuca, L. Navarini, L. Arcarese, M. Vadacca, A. Afeltra

U.O.C. di Immuno-Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Presentiamo il caso di una donna di 35 anni. Diagnosi di LES presso altra struttura nel 2010. Nel gennaio 2015 diagnosi di nefrite lupica esordita con sindrome nefrosica. Sottoposta a bio renale: glomerulonefrite lupica classe WHO IV a/g. Proteinuria iniziale 1.5 gr/24 ore con funzione renale conservata, sedimento urinario attivo con cilindri leucocitari, globuli bianchi (15/campo) e globuli rossi (20/campo). Anti-dsDNA 100 (<9), C3 0.34 (0.9-1.8), C4 0.03 (0.1-0.4), IgM 0.87, IgA <0.078 (0.7-4), vitamina D 12.2 (livelli di sufficienza >30). All'esordio della nefrite la paziente presentava interessamento costituzionale (febricola, linfadenomegalie), muscoloscheletrico (artralgie diffuse), mucocutaneo (aftosi orale lieve, rash malare moderato). SELENA-SLEDAI all'esordio della nefrite 20, SDI all'esordio della nefrite 0. È stata intrapresa terapia con Ciclofosfamide IV al dosaggio di 750 mg/m² di superficie corporea ogni 28 giorni per 6 mesi, associata a ramipril 5 mg/die, atorvastatina 20 mg/die, colecalciferolo a dosaggio terapeutico.

A 6 mesi dell'inizio della terapia con Ciclofosfamide la proteinuria era incrementata a 4.5 gr/24 ore con funzione renale invariata, persistenza di sedimento urinario attivo, C3 0.6 (0.9-1.8), C4 0.08 (0.1-0.4), anti-dsDNA 90 (<9). Veniva iniziata terapia con Micofenolato Mofetil al dosaggio di 3 g al giorno.

Dopo 1 mese di terapia la paziente presentava diarrea acquosa con mucorrea persistente. Sottoposta a coprocoltura, ricerca di antigene e tossina di Clostridium difficile, esame parassitologico fecale e colonscopia senza reperti patologici. Veniva intrapresa terapia di combinazione tra Belimumab al dosaggio di 10 mg/kg secondo scheda tecnica associato a Micofenolato Mofetil al dosaggio massimo tollerato di 1 gr a/die. All'inizio della terapia la paziente presentava SELENA-SLEDAI 20, SDI 1, FACIT fatigue 15, SF36 MCS 19, PCS 34. Dopo 3 mesi di terapia la paziente presentava risposta renale completa con proteinuria <500 mg/24 ore, riduzione dei livelli di anti-dsDNA 50 (9), C3 0.8 (0.9-1.8), C4 0.1 (0.1-0.4). Presentava inoltre notevole miglioramento del FACIT fatigue fino a 29 e dei parametri SF36 MCS fino a 28 e PCS fino a 42.

Conclusioni. Il Belimumab in terapia di combinazione può rappresentare un'utile scelta, in particolare nei pazienti con reazioni avverse ad alte dosi di farmaci immunosoppressori. Inoltre, la terapia con belimumab consente di ottimizzare la gestione delle diverse componenti della qualità della vita (componenti fisiche, mentali) con particolare efficacia sulla componente della fatigue.

Keywords: *Belimumab, nefrite lupica, qualità della vita.*

SICUREZZA ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P206

G. De Marchi, L. Quartuccio, F. Zuliani, M. Bond, E. Cavallaro, S. De Vita

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata - Rheumatology Clinic, Udine

Scopo del lavoro. Belimumab è il primo anticorpo monoclonale approvato per il trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES) attivo. Vi sono a tutt'oggi dati limitati di efficacia e sicurezza di impiego a lungo termine del farmaco nella pratica clinica. Il nostro studio ha valutato la sicurezza e l'efficacia di belimumab in una popolazione monocentrica di pazienti affetti da LES afferenti alla Clinica reumatologica di Udine.

Pazienti e Metodi. Quindici pazienti (15/15 donne; età media $45,6 \pm 7,8$ anni; durata media di malattia $11,6 \pm 4,4$ anni) affetti da LES (criteri ACR) attivo e non responsivo al trattamento standard hanno effettuato terapia con belimumab a partire da maggio 2013. Il monitoraggio prevedeva visite trimestrali con registrazione di attività clinica, variazioni terapeutiche ed eventi avversi.

Risultati. Il follow-up medio è stato di $21,6 \pm 11,9$ mesi. Quattro pazienti presentavano una sindrome di Sjögren (SSj) in overlap, in due casi complicata da tumefazione parotidea ricorrente. Tutti i pazienti - eccetto uno - avevano ricevuto in precedenza almeno due immunosoppressori; tre pazienti avevano ricevuto ciclofosfamide e 4 pazienti avevano effettuato terapia con Rituximab (in due casi 1 ciclo, in 2 casi 4 cicli). 13/15 pazienti assumevano steroidi al basale (10 ± 12 mg/die). Gli impegni d'organo più rappresentati erano quello costituzionale, articolare e cutaneo; 6 pazienti presentavano impegno serositico, 6 ematologico (di cui una piastrinopenia severa) e 3

renale. Lo score medio di SLEDAI-2K al basale era $9,4 \pm 2,1$. Si è osservata una significativa riduzione di punteggio medio di SLEDAI-2K dal T0 ($9,4 \pm 2,1$) al T6 ($4,8 \pm 0,9$) al T12 ($3,1 \pm 1,9$) ed una stabilizzazione di SLEDAI-2k dal T12 al T24 ($3,2 \pm 1,4$). Il dosaggio di steroide si è ridotto significativamente dal T0 ($9,9 \pm 10,1$ mg/die) al T6 ($3,3 \pm 3,2$ mg/die), con trend in ulteriore calo al T12 ($2,3 \pm 2,8$ mg/die) e al T24 ($1,0 \pm 2,0$ mg/die). Tre pazienti hanno sospeso un farmaco immunosoppressore (in due casi l'azatioprina, in un caso la ciclosporina) per stabilizzazione di malattia. Nei pazienti affetti da SSj non si sono verificati nuovi episodi di tumefazione ghiandolare durante tutto il periodo di osservazione. Durante il follow-up si sono verificati due eventi avversi severi: un'embolia polmonare al T6 e una trombosi venosa del seno carotideo al T12 (quest'ultimo ha portato alla sospensione del trattamento). In un secondo paziente il trattamento è stato sospeso per inefficacia.

Conclusione. Belimumab si conferma efficace e sicuro nella pratica clinica in pazienti con malattia refrattaria o soggetta a ricadute frequenti, anche nei confronti di manifestazioni cliniche in cui le evidenze di letteratura sono più scarse. Oltre all'effetto risparmiatore di steroide, belimumab ha permesso un risparmio anche sull'uso di altri immunosoppressori.

Keywords: Belimumab, efficacia, sicurezza.

ALTERATIONS OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM IN PLASMA AND PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

P207

L. Navarini¹, P. Mozetic², D.P.E. Margiotta¹, F. Basta¹, S. Saracini², M. Petrone¹, F. Piscitelli³, M. Maccarrone², T. Bisogno^{2,3}, A. Afeltra¹

¹Unit of Allergy, Immunology, Rheumatology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico, Roma; ²Unit of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico, Roma; ³Endocannabinoid Research Group, Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council, Pozzuoli (NA)

Objectives. Endocannabinoid (eCB) system consists of a spectrum of endogenous lipid mediators (eCBs), like N-arachidonylethanolamine (anandamide, AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), along with their specific G protein-coupled type-1 (CB1) and type-2 (CB2) cannabinoid receptors. eCBs play an important role in the homeostasis of the immune system: AEA and the eCB-like molecule N-palmitoylethanolamine (PEA) seem to have anti-inflammatory properties, while 2-AG exhibits both pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. CB2, more expressed in immune cells than CB1, seems to have a pivotal role in mediating the effects of eCBs on immune system. Several studies investigated the role of eCB system in different rheumatological diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. The aim of this study is to investigate the role of eCB system in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and matched healthy subjects.

Methods. 20 patients with SLE and 18 healthy subjects were enrolled from outpatients clinic of Campus Bio-Medico University of Rome. None of them was treated with biological therapy at the time of enrolment nor with steroid bolus in the previous six months, while treatment with conventional immunosuppressants was allowed. SELENA-SLEDAI and BILAG were used to assess disease activity and SDI as damage index. AEA, 2-AG and PEA levels were quantified in plasma of SLE patients and healthy controls by using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated using Ficoll-Paque (GE Healthcare, Little Chalfont - UK). Gene transcription of CB1 and CB2 (Life Technologies, Carlsbad - USA) in PBMCs were quantified by real time PCR.

Results. No significant difference among ages was found in the two groups (SLE patients 37.2 ± 7.1 , healthy subjects 36 ± 6.4 , p=ns). In SLE patients, 75% of the subjects exhib-

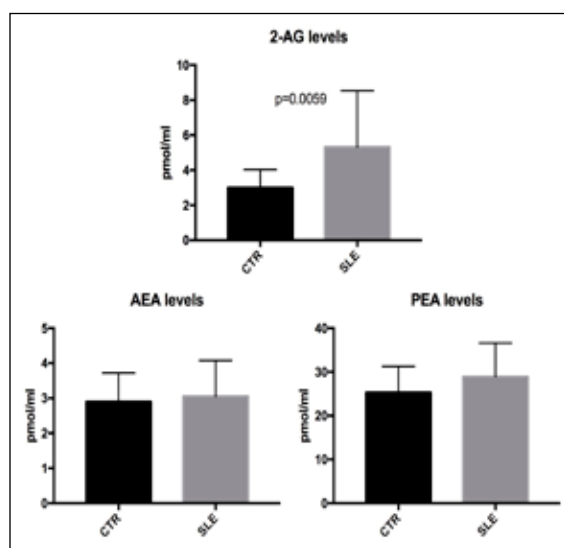


Figure 1

ited low C3, 45% low C4, 80% anti-dsDNA positivity; 20% of them were not taking glucocorticoids, 35% <5 mg of daily prednisone and 45% >5 mg of daily prednisone; 60% were taking conventional immunosuppressive treatment and 80% were taking hydroxychloroquine. SELENA-SLEDAI was 6.95 ± 5.26 ; 15% of the patients exhibited at least 1 BILAG A and 55% at least 1 BILAG B; SDI was 0.70 ± 1.08 . eCB system was significantly altered in SLE patients. Plasma levels of 2-AG were significantly increased in SLE (5.3 ± 0.7 pmol/ml) patients compared to healthy controls (3 ± 0.3 pmol/ml), $p=0.0059$, while no differences were found in AEA and PEA concentrations between the two groups.

In SLE patients, we found a decrease of CB2 gene transcription in PBMCs compared to healthy controls ($p < 0.05$), while no differences were found in CB1 gene transcription between the two groups. CB2 gene transcription correlates with C3 levels ($p=0.0003$, $r=0.7531$).

Conclusions. Our results demonstrate, for the first time, an alteration of eCB system in SLE; these data may help to better understand the role of lipid mediators in SLE pathogenesis.

Keywords: Endocannabinoid system, lipid mediators, CB2 receptor.

RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO RICORRENTE IN PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI: RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI PS/PT

P208

V. Canti¹, S. Del Rosso¹, A. Hoxha², L.A. Coletto¹, G.A. Ramirez¹, I. Vaglio Tessitore¹, S. Rosa¹, A.A. Manfredi¹, M.T. Castiglioni¹, A. Ruffatti², P. Rovere-Querini¹

¹IRCCS Ospedale San Raffaele Università Vita-Salute, Milano; ²Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è caratterizzata da trombosi e/o complicanze gravidiche, queste ultime dipendenti all'interferenza tra anticorpi antifosfolipidi (aPL) e sviluppo placentare. Gli anticorpi anti fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) riconoscono il complesso fosfatidilserina/protrombina e la loro presenza è stata descritta in associazione agli aPL classici. Tali anticorpi sembrano avere un ruolo patogenetico nella formazione di trombosi nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico. Relativamente poco si conosce circa l'associazione tra gli aPS/PT e le complicanze ostetriche. Il nostro lavoro ha lo scopo primario di valutare nelle pazienti con una diagnosi di APS la relazione tra aPS/PT e le problematiche ostetriche, secondariamente di valutare l'associazione degli aPS/PT con gli aPL classici.

Materiali e Metodi. Il nostro studio ha incluso 55 pazienti con APS, arruolate in due centri reumatologici italiani. Gli aPS/PT sono stati determinati mediante QUANTA Lite ELISA tests (INOVA Diagnostic Inc). Gli aPL classici sono stati anch'essi dosati sui campioni collezionati.

Risultati. 36/55 (65.5%) pazienti sono risultate positive per aPS/PT (aPS/PT+). 20/55 (36.4%) avevano inoltre una triplice positività: 19/20 erano aPS/PT+. 47/55 (85.5%) hanno avuto almeno una pregressa gravidanza. L'incidenza delle complicanze ostetriche tardive è risultata maggiore nelle aPS/PT+: in particolare si sono rilevate 16/30 (53.3%) ritardi di crescita intrauterini (IUGR) nelle pazienti aPS/PT+ e 4/17 (23.5%) IUGR nelle aPS/PT-, $p < 0.05$. Sorprendentemente, tale complicanza si è ripresentata nelle gravidanze successive, nonostante trattamento (eparina a basso peso molecolare + acido

acetilsalicilico a basse dosi): 12 IUGR nelle pazienti aPS/PT+ trattate e 1 IUGR nelle pazienti aPS/PT-, $p=0.05$.

Conclusioni. Ulteriori studi sono necessari per supportare l'ipotesi di includere gli aPS/PT nella pratica clinica, in particolare in quelle pazienti con APS e pregresso IUGR. Tali pazienti potrebbero essere candidate ad una terapia più mirata durante la successiva gravidanza con lo scopo di prevenirne la ripetizione.

Keywords: Antifosfolipidi, fosfatidilserina/protrombina, IUGR.

P209 - P228 OSTEOARTROSI E CRISTALLI**VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA DELL'EFFICACIA DI ACIDO IALURONICO NEL TRATTAMENTO DELLA GONARTROSI CON COINVOLGIMENTO SINOVIALE****P209**

S. Parisi, M. Scarati, M. Priora, A. Laganà, M. Bruzzone, C.L. Peroni, E. Fusaro

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - S.C. Reumatologia, Torino

Scopo del lavoro. Molti pazienti affetti da Osteoartrosi del ginocchio sono sottoposti a trattamento infiltrativo articolare con corticosteroidi o con acido ialuronico (HA). Tuttavia, le cause del dolore sono complesse e spesso l'imaging standard (RX) discorda con i sintomi. Proprio perché negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per il coinvolgimento sinoviale nell'OA, l'ultrasonografia (US) ha assunto un ruolo fondamentale. Questa, infatti, ci permette la valutazione delle alterazioni sinoviali e la captazione di segnale power doppler (PWD) che sono ampiamente considerati come caratteristici segni di infiammazione attiva. Scopo dello studio: valutazione dell'efficacia delle diverse tipologie di trattamento infiltrativo articolare nei pazienti affetti da OA del ginocchio.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato una coorte di 98 pazienti affetti da gonartrosi, diagnosticata secondo i criteri ACR, di grado 2-3 secondo classificazione di Kellgren-Lawrence e suddivisi in:

Gruppo A: 31 pazienti trattati con HA >1500 kDa (3 infiltrazioni ecoguidate a distanza di 1 settimana).

Gruppo B: 34 pazienti trattati con HA 800-1200 kDa (3 infiltrazioni ecoguidate a distanza di 1 settimana).

Gruppo C: 33 pazienti trattati con Corticosteroide 3 infiltrazioni ecoguidate di Triamcinolone Acetato 40 mg a distanza di 1 settimana).

Tutti i pazienti sono stati monitorati per 6 mesi, valutando:

- misurazione del dolore soggettivo mediante scala VAS;
- misurazione del dolore, rigidità e funzionalità mediante Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index-WOMAC;

- US con valutazione del Grey Scale sinoviale e della captazione PWD (sec. scale OMERACT).

Risultati. Sono stati valutati 98 pazienti affetti da gonartrosi, (donne 74.3%) di età media paria a 69.3 aa (± 4.1). Tutti i soggetti studiati hanno mostrato una riduzione del dolore a 6 mesi dal trattamento (GrA:46.5% - GrB:52.8% - GrC:41.3% $p=0.005$). La WOMAC è risultata migliorata rispetto al basale in modo statisticamente significativo in tutti i gruppi esaminati [da 57.0 (95% confidence interval: 54.6 to 60.8) a 71.6 (95% CI: 68.3 to 75.1 - $p=0.001$], ma non sono emerse differenze tra i gruppi (Kruskall-Wallis p-value 0,856). Il miglioramento del punteggio complessivo WOMAC è stato maggiore nei pazienti con grado 2 Kellgren-Lawrence ($p=0,026$). La captazione del segnale PWD è migliorata significativamente nel Gruppo B (p-value 0.001) e nel gruppo C (p-value 0.011) dopo 3 mesi dal trattamento. Inoltre nel Gruppo B il segnale PWD si è dimostrato ridotto in modo statisticamente significativo anche dopo 6 mesi ($p0.035$).

Conclusioni. Questo studio ha evidenziato l'efficacia dell'utilizzo di HA a medio peso molecolare nel trattamento della gonartrosi con coinvolgimento sinoviale. L'effetto di riduzione delle metalloproteasi MMP-2 e -9 evidenziata da questa tipologia di HA potrebbe in parte spiegare la particolare efficacia in questa tipologia di pazienti. Inoltre, il monitoraggio tramite l'US ha permesso la valutazione degli aspetti relativi al coinvolgimento sinoviale, non valutabili con l'imaging standard.

Keywords: Gonartrosi, acido ialuronico, sinovite.

DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO ECOGRAFICO DI CONFRONTO TRA OSTEOARTROSI E ARTROPATHIA DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO: SIMILI MA DIVERSI

P211

G. Filippou¹, V. Picerno¹, A. Scanu², C.A. Scirè³, G. Carrara³, A. Adinolfi¹, B. Frediani¹, L. Punzi²

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Siena;

²Dipartimento di Medicina DIMED, Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Padova;

³Società Italiana di Reumatologia (SIR), Unità Epidemiologica, Milano

Obiettivo dello studio. Confronto fra le manifestazioni ecografiche (US) di flogosi e degenerazione articolare in pazienti affetti da malattia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD) e da osteoartrosi (OA).

Pazienti e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio reumatologico (A.O.U. Senese) che soddisfacessero i criteri clinici/di imaging per la diagnosi di gonartrosi e/o CPPD, senza altre comorbidity reumatologiche, e con liquido aspirabile del ginocchio. Abbiamo valutato ecograficamente, su scala semiquantitativa secondo scoring presenti in letteratura (0-3): versamento, sinovite e Power Doppler (PD), osteofitosi femoro-tibiale e degenerazione della cartilagine femorale come segno di OA femoro-rotulea. Il liquido sinoviale (LS) è stato analizzato per determinare la presenza di cristalli di CPP ed usato come gold standard per confermare la diagnosi. I dati sono stati raccolti in cieco da operatori diversi ed analizzati con test Pearson Chi.

Risultati. Abbiamo arruolato 31 pazienti (19 donne): 15 affetti da OA senza CPPD (8 donne), 17 da CPPD (11 donne). Di questi ultimi, il 18,7% presentava un attacco acuto, il 50% risultava essere in fase intercritica, il 25% presentava CPPD associata ad OA e il 6,25% una forma asintomatica. L'età media del gruppo OA era di 73 anni (SD 7,63), 70,7 anni (SD 12,7) per il gruppo CPPD. C'è stato il 97% di accordo tra ecografia e liquido sinoviale per la classificazione dei pazienti. Un paziente risultava positivo in US e negativo al LS ed è stato

escluso dall'analisi. I pazienti con CPPD mostravano presenza di versamento nel 94% dei casi, sinovite nel 76,5% e PD nel 29,4%, contro il 92,8%, 26,6% e 7,4% - rispettivamente - dei pazienti con OA. Una differenza significativa ($p < 0,001$) è stata osservata fra i due gruppi per l'entità del versamento articolare, con gradi maggiori di versamento sia nei pazienti con attacco acuto che in quelli in fase intercritica, rispetto all'OA. Il solo sottogruppo di pazienti in fase intercritica presentava sinovite di grado più elevato ($p < 0,01$) rispetto ad OA; nessuna differenza fra i due gruppi è stata osservata per la presenza e l'entità del PD. Segni di OA femoro-tibiale e femoro-rotulea sono stati osservati rispettivamente nell'88,23% e 94% dei pazienti con CPPD, ed in tutti i pazienti con OA. Una differenza significativa fra i gruppi è stata evidenziata per l'OA femoro-tibiale, più severa nel gruppo di CPPD associato a OA.

Conclusioni. Questi dati preliminari indicano alcune sostanziali differenze nel decorso di OA e CPPD. Nei pazienti con CPPD (esclusa la forma asintomatica) rispetto a quelli con sola OA, si osserva una maggiore entità di versamento articolare, una più severa artrosi femoro-tibiale ed una più importante proliferazione sinoviale, non accompagnata però da un incremento della vascolarizzazione al PD. Questi dati suggeriscono un decorso diverso delle due patologie meritevole di ulteriori studi.

Keywords: CPPD, OA, ecografia articolare.

ESPRESSIONE DEI FATTORI DEL COMPLEMENTO NEI TESSUTI DELL'ARTICOLAZIONE OSTEOARTROSICA

P212

E. Assirelli¹, P. Dolzani¹, L. Pulsatelli¹, O. Addimanda^{2,3}, G. Lisignoli¹, E. Mariani^{1,3}, R. Meliconi^{2,3}

¹Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna;

²S.S.D. Medicina e Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ³Università degli Studi di Bologna

Scopo. Recentemente attribuito ruolo centrale all'attivazione del sistema del complemento nella patogenesi dell'Osteoartrosi (OA), alcuni ricercatori hanno riscontrato espressione alterata del complemento nell'articolazione umana con OA e dimostrato contributo specifico delle componenti del complemento (C) 5, 6 e del complesso di attacco alla membrana (MAC). Il sistema del C è costituito da proteine attivate da una cascata enzimatica. Le due vie di attivazione principali convergono nel fattore C3: il fattore C4 è coinvolto nella via classica di attivazione mentre il Fattore-b (FB) è coinvolto nella via alternativa. In questo studio abbiamo analizzato l'espressione dei fattori C3, C4 e FB in tessuti articolari di OA.

Materiali e Metodi. Prelevate biopsie osteocondrali da 43 pazienti (16 OA, 15 Artriti Reumatoidi e 15 post traumatici) sottoposti a protesi di ginocchio, anca o spalla. È stata analizzata l'espressione di C3, C4 e FB con immunistochimica ed analisi di immagine. Isolati inoltre condrociti e sinoviociti,

e prelevate biopsie cartilaginee da 11 OA (ginocchio), sono state effettuate colture in alta densità di condrociti, colture di sinoviociti, e di cartilagine in condizioni basali e con stimolo infiammatorio (IL-1beta). È stata poi effettuata analisi di espressione genica con Real-time PCR dei fattori C3, C4 e FB. Il complesso C5b-9 è stato quantificato nei sovranatanti di coltura tramite test Immuno-Enzimatico.

L'analisi statistica è stata effettuata con i test di Wilcoxon per dati appaiati e di Mann Whitney.

Risultati. Nelle biopsie osteocondrali, l'espressione dei fattori del C è situata nel midollo osseo e in poche cellule dell'osso subcondrale. C3 e FB mostrano espressione maggiore di C4 in tutte le biopsie dei tre gruppi di pazienti. Le analisi di espressione genica hanno dimostrato che tutti i fattori analizzati erano espressi sia nei condrociti che nei sinoviociti di OA. Nelle colture condrocitarie e nelle biopsie di OA l'espressione del FB è risultata più alta di C3 e C4 ($p=0,0046$ e $p=0,0010$).

Inoltre l'espressione genica di FB e C3, ma non C4, è indotta dalla stimolazione con IL-1beta ($p=0,0425$ e $p=0,0010$). Anche nelle colture di sinoviociti FB e C3, ma non C4, è indotta dalla stimolazione con IL-1beta ($p=0,056$ e $p=0,0313$). In entrambe le colture cellulari FB è risultato il più espresso. I risultati preliminari sui livelli di C5b-9 nei surnatanti delle colture hanno evidenziato livelli trascurabili per i sinoviociti mentre una grande quantità è stata rilevata nei surnatanti delle biopsie cartilaginee.

Conclusioni. I fattori del complemento sono espressi nei tessuti articolari di OA e la loro espressione è aumentata dallo stimolo con IL-1 beta, confermando il loro ruolo in questa patologia. L'espressione più alta di FB e C3 nelle biopsie e la loro inducibilità da parte dello stimolo infiammatorio suggeriscono un coinvolgimento maggiore della via alternativa di attivazione del complemento nell'OA.

Keywords: Osteoartrosi, biopsie, complemento.

INTERESSAMENTO RADIOGRAFICO DELLE ARTICOLAZIONI METACARPOFALANGEE E RADIOLARICAPICA NELL'ARTROSI DELLA MANO

P213

O. Addimanda^{1,2}, C. Cavallari¹, L. Mancarella¹, E. Pignotti³, L. Pulsatelli⁴, R. Ramonda⁵, A. Fioravanti⁶, R. Meliconi^{1,2}

¹S.S.D. Medicina e Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ²Dipartimento Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli Studi di Bologna; ³Unità di Statistica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁴Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁵DIMED, Università degli Studi di Padova;

⁶Unità di Reumatologia, Dipartimento Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Valutare il grado di interessamento radiografico delle articolazioni metacarpo-falangee (MCF) e radiolarpica (RC) nell'artrosi della mano (HOA).

Pazienti e Metodi. Abbiamo arruolato 368 pazienti affetti da HOA tra maggio 2004 e maggio 2006. I pazienti sono stati sottoposti a radiografia delle mani. Sulla base della presenza di erosioni centrali (CE) alle IF, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi: 0 - assenza di CE; 1 - un'unica articolazione con CE; 2 - due o più articolazioni con CE. Su 44 pazienti (con radiografie delle mani a circa 4 anni di distanza dalla prima) è stato effettuato uno studio longitudinale: la valutazione radiografica dei pazienti con HOA è poi stata confrontata con le variazioni radiografiche evidenziate in nove controlli normali (NC) valutati per un sospetto di osteoporosi, che non mostravano segni e/o sintomi di HOA ed avevano radiografia delle mani effettuate due volte, a circa 4 anni di distanza l'una dall'altra. Il danno strutturale è stato valutato utilizzando gli scores di Kellgren & Lawrence e, per una più dettagliata caratterizzazione, sono stati valutati anche separatamente osteofiti (OST) e riduzione della rima articolare (JSN) in base alle definizioni

standard [Nessuno: (0), Dubbio (1), Minimo (2), Moderato (3), e Severo (4)].

Risultati. Nei tre gruppi solo un numero esiguo delle articolazioni valutate ha mostrato valori di K&L ≥ 2 : 42/1290 (3.3%) nel Gruppo 0, 10/410 (2.4%) nel Gruppo 1 e 36/1980 (1.8%) nel Gruppo 2.

Per tutte le caratteristiche radiografiche analizzate sono stati evidenziati bassi scores, senza differenze significative fra i tre gruppi (ad eccezione di progressivo incremento, statisticamente significativo, dello score per JSN, passando dal Gruppo 0 al Gruppo 2 per le MCF - Tab. I). Raramente sono state riscontrate erosioni marginali (ME), con percentuali dal 3% (2° MCF dx) all' 11% (4° MCF dx) - percentuale media 6.7%. Non sono state evidenziate differenze significative nella presenza di ME in corrispondenza delle teste metacarpi e delle basi delle falangi.

Nello studio longitudinale evidenziata progressione della malattia erosiva con riduzione del numero dei pazienti nel gruppo 0 nel gruppo 1, e consensuale aumento dei pazienti all'interno del gruppo 2.

Tabella I - Valori medi, per paziente, delle caratteristiche radiografiche di MCF.

	Gruppo 0 (n°, %) 129, 35%	Gruppo 1 (n°, %) 41, 11.2%	Gruppo 2 (n°, %) 198, 53.8%	P
K&L score	1.2 ± 2.9 (0.7-1.7)	0.9 ± 1.9 (0.3-1.5)	0.7 ± 2.3 (0.4-1.0)	n.s. (0.313)
K&L score ≥ 2 MCF	42/1290 (3.3%)	10/410 (2.4%)	36/1980 (1.8%)	n.s. (0.407)
Score Osteofiti	1.8 ± 2.9 (1.3-2.3)	1.6 ± 2.8 (0.7-2.5)	1.6 ± 2.6 (1.2-2.0)	n.s. (0.789)
Score JSN	1.8 ± 2.3 (1.4-2.3)	2.4 ± 2.5 (1.6-3.2)	3.1 ± 3.2 (2.6-3.5)	<0.0005*
Erosioni Marginali	0.7 ± 1.1 (0.5-0.9)	0.5 ± 0.9 (0.2-0.8)	0.7 ± 1.2 (0.5-0.9)	n.s. (0.759)

Tabella II
Caratteristiche al follow-up in HOA and NC

MCF PAZIENTI	BASELINE Media \pm DS (95% CI)	FOLLOW-UP Media \pm DS (95% CI)	P
K&L Score	0.053 \pm 0.071 (0.022 - 0.085)	0.167 \pm 0.187 (0.124 - 0.211)	<0.0005
Score Osteofiti	0.113 \pm 0.354 (0.79 - 0.146)	0.240 \pm 0.523 (0.191 - 0.289)	<0.0005
Score JSN	0.103 \pm 0.310 (0.070 - 0.135)	0.295 \pm 0.672 (0.245 - 0.345)	<0.0005
Erosioni Marginali	0.024 \pm 0.029 (0.009 - 0.035)	0.099 \pm 0.102 (0.069 - 0.130)	<0.0005

RC PAZIENTI	BASELINE Media \pm DS (95% CI)	FOLLOW-UP Media \pm DS (95% CI)	P
K&L Score	0.030 \pm 0.043 (0.004 - 0.064)	0.095 \pm 0.115 (0.029 - 0.160)	0.032
Score Osteofiti	0.026 \pm 0.161 (0.009 - 0.061)	0.145 \pm 0.423 (0.047 - 0.243)	0.012
Score JSN	0.227 \pm 0.281 (0.131 - 0.323)	0.387 \pm 0.436 (0.264 - 0.509)	0.026
Erosioni Marginali	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	0.026 \pm 0.047 (0.013 - 0.064)	0.184

MCF NC	BASELINE Media \pm DS (95% CI)	FOLLOW-UP Media \pm DS (95% CI)	P
K&L Score	0.03 \pm 0.165 ()	0.03 \pm 0.165 ()	N/A*
Score Osteofiti	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	0.07 \pm 0.263 (0.09 - 0.289)	0.074
Score JSN	0.02 \pm 0.135 (0.0 - 4.4)	0.02 \pm 0.135 (0.0 - 4.4)	N/A*
Erosioni Marginali	0.02 \pm 0.135 (0.07 - 0.144)	0.07 \pm 0.263 (0.069 - 0.320)	0.076

RC in NC	BASELINE Media \pm DS (95% CI)	FOLLOW-UP Media \pm DS (95% CI)	P
K&L Score	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	N/A*
Score Osteofiti	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	N/A*
Score JSN	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	N/A*
Erosioni Marginali	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 \pm 0.0 (0.0 - 0.0)	N/A*

Gli scores per paziente sia alle MCF che alle RC sono peggiorati al follow-up, con le differenze maggiori evidenziate a carico delle articolazioni MCF (Tab. II) Valutando l'incremento di MCF con K&L > o =2 non sono state riscontrate differenze significative fra valori al baseline ed al follow-up [baseline 4/440 (0.9%) vs follow-up 8/440 (1.8%), p=0.245]. Non progressione degli scores radiografici nei NC (Fig. 1)

CONCLUSIONI: si conferma la rarità delle MCF con K&L > o =2. È presente un progressivo, seppur lieve, peggioramento del danno strutturale nei pazienti, ma non nei controlli, quindi non con secondario all'età.

Keywords: Metacarpofalangee, artrosi della mano, radiografia.

STUDIO RETROSPETTIVO SU PREVALENZA E CARATTERISTICHE DELL'ARTRITE DA MICROCRISTALLI IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ESAME DEL LIQUIDO SINOVIALE PER MONO-OLIGOARTRITE P214

M.C. Leone, A. Alunno, O. Bistoni, F. Luccioli, G. Mirabelli, E. Bartoloni Bocci, F. Topini, D. Biscontini, R. Gerli
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

Scopo del lavoro. L'esame del liquido sinoviale (LS) rappresenta un esame chiave per l'inquadramento eziologico delle monoartriti di diagnosi non definita (ndd). Oltre alle caratteristiche chimico-fisiche e alla conta cellulare, la ricerca di microcristalli al microscopio a luce polarizzata rappresenta un punto cardine per la corretta identificazione e gestione dei pazienti affetti da tale condizione. Scopo dello studio è stato rivalutare retrospettivamente i risultati ottenuti da artrocentesi effettuate da pazienti afferiti al nostro Centro per monoartrite di ndd e correlarli con i dati epidemiologici e clinici.

Metodi. Sono stati valutati esami del LS effettuati negli ultimi anni presso il Laboratorio di Reumatologia dell'Università di Perugia fino al maggio 2016. Sono stati inclusi nell'analisi solo campioni provenienti da versamento articolare di ndd di soggetti con interessamento di un'unica articolazione. Venivano esclusi i campioni prelevati da sedi non articolari, come

le borse, gli esami che presentavano una conta di leucociti <2.000/mm³ e gli esami per cui non è stato possibile risalire ai dati completi dei pazienti. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche dei pazienti e sono stati valutati i seguenti parametri del LS: conta cellulare/ml, presenza/assenza di cristalli, caratteristiche dei cristalli.

Risultati. L'analisi finale è stata effettuata sui risultati di 351 esami del LS risultati di tipo infiammatorio. In 122 pazienti (35%), di cui 66 di sesso maschile (54%), era possibile evidenziare la presenza di microcristalli. In 45 di essi (37%), i cristalli presentavano caratteristiche di forma e birifrangenza compatibili con monourato di sodio (MSU), mentre in 68 pazienti (56%) con pirofosfato di calcio (CPP). Nei restanti casi, si riscontravano cristalli di colesterolo (1%) o di altra natura (6%). La conta media leucocitaria era più elevata nei LS con CPP rispetto a quella dei LS senza cristalli (p<0,05). Rispetto

ai pazienti con sinovite non da cristalli (M/F:57/43%), i cristalli di MSU si riscontravano molto più frequentemente nei soggetti di sesso maschile (84%), mentre i cristalli di CPP erano leggermente più frequenti nei soggetti di sesso femminile (59%). In tutti i casi, la sede essenzialmente interessata era il ginocchio; di interesse era l'osservazione che la caviglia era significativamente più interessata nella sinovite da MSU (6,7%) e CPP (6%), rispetto ai LS senza cristalli (1,3%). Infine, i pazienti con artrite da CPP risultavano più anziani rispetto ai pazienti con artrite da MSU e ai pazienti con LS senza cristalli.

Conclusioni. Nella nostra casistica la diagnosi di artrite da microcristalli è stata posta in circa il 30% dei pazienti con LS infiammatorio. In tali casi, oltre al ginocchio, un interessamento relativamente frequente era la caviglia. La sinovite da CPP era quella più flogistica secondo la conta leucocitaria ed era evidenziabile in soggetti più anziani, mentre la sinovite da MSU era presente soprattutto nei soggetti di sesso maschile. Tali dati possono risultare di interesse come elementi predittivi per la diagnosi delle monoartriti di n.d.d.

Keywords: *Liquido sinoviale, monourato di sodio, pirofosfato di calcio.*

DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO DI CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE DEL LIQUIDO SINOVIALE TRA OSTEOARTROSI E ARTROPATIA DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO: SIMILI MA DIVERSI **P215**

V. Picerno¹, A. Scanu², C.A. Scirè³, G. Carrara³, A. Adinolfi¹, B. Frediani¹, G. Filippou¹, L. Punzi²

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Siena;

²Dipartimento di Medicina DIMED, Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Padova;

³Società Italiana di Reumatologia (SIR), Unità Epidemiologica, Milano

Obiettivo dello studio. Valutare le differenze nelle caratteristiche del liquido sinoviale (LS) di pazienti affetti da Osteoartrite (OA) e malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD).

Pazienti e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio di Reumatologia dell'A.O.U. Senese che soddisfacessero i criteri clinici/di imaging per la diagnosi di gonartrosi e/o CPPD, senza altre comorbidità reumatologiche, e con evidenza di liquido sinoviale aspirabile nell'articolazione del ginocchio. Dopo aver raccolto i dati clinico-demografici, i pazienti sono stati sottoposti ad artrocentesi in ecoguida ed il LS è stato analizzato per determinare: conta totale e differenziale dei leucociti, presenza di cristalli di CPP e numero di cristalli/vetrino. I pazienti sono stati divisi in due gruppi (CPPD e OA senza CPPD) sulla base della presenza di cristalli di CPP nel LS. I dati sono stati analizzati mediante test di Pearson e Likelihood ratio; le correlazioni fra le variabili del LS esplorate mediante matrice di correlazione policorica.

Risultati. Abbiamo arruolato 31 pazienti (19 donne); 15 pazienti risultavano affetti da OA senza CPPD (8 donne) con età media di 73 anni (SD 7,63) e 17 da CPPD (11 donne) con età media di 70,7 anni (SD 12,7). Nel gruppo CPPD, il 18,7% presentava una monoartrite, il 50% era in fase intercritica, il 25% con CPPD associata ad OA e il 6,25% con forma asintomatica.

I LS presentavano una conta leucocitaria pari a 157 (\pm SD 75,59) cell/mm³ nei pazienti con OA e di 1376 (\pm SD2553) cell/mm³ in quelli con CPPD ($p < 0,001$). I pazienti con CPPD presentavano inoltre una maggior percentuale di cellule polimorfonucleate (PMN) rispetto al gruppo con OA ($p < 0,001$). Escludendo dall'analisi i casi di artrite acuta, il sottogruppo comprendente le restanti forme di CPPD continuava a presentare una conta leucocitaria e una percentuale di PMN significativamente maggiori rispetto all'OA ($p < 0,01$).

Infine, il numero di cristalli nel LS presentava una correlazione positiva con il numero di globuli bianchi e la percentuale di PMN (coefficiente di correlazione 0,72).

Conclusioni. Questi dati preliminari indicano che il LS nei pazienti con CPPD, anche in assenza di manifestazioni cliniche infiammatorie, potrebbero presentare alcune sostanziali differenze rispetto all'OA. In particolare, abbiamo osservato che l'aumento della percentuale di PMN sembra essere un elemento caratteristico del LS di pazienti affetti da CPPD. Inoltre, il numero e il tipo di leucociti reclutati potrebbero dipendere dalla quantità di cristalli presenti in articolazione. L'analisi di un numero più elevato di campioni è necessaria per confermare i risultati ottenuti.

Keywords: *CPPD, OA, liquido sinoviale.*

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA E DELLA RADIOLOGIA CONVENZIONALE NELLA VALUTAZIONE DELLA FIBROCARILAGINE TRIANGOLARE DEL CARPO IN PAZIENTI CON MALATTIA DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROSFOSFATO DI CALCIO

P217

A. Di Matteo, D. Carboni, F. Salaffi, M. Carotti, E. Di Donato, E. Filippucci, W. Grassi

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN)

Scopo del lavoro. Effettuare una valutazione comparativa dei rilievi radiografici ed ecografici indicativi della presenza di depositi di pirofosfato di calcio a livello del fibrocartilagine triangolare del carpo (TFCC) in pazienti con malattia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD), utilizzando come "gold standard" i criteri di McCarty et al. Utilizzare uno score semiquantitativo che valuti l'estensione dei depositi con tecnica ecografica (0: nessuno spot, 1: 1-2 spot, 2: presenza di più di 2 spot che occupano meno del 50% dell'area esaminata, 3: spot che occupano più del 50% dell'area esaminata) e testarne il grado di correlazione con i rilievi radiografici.

Materiali e Metodi. 84 pazienti reclutati: 36 con CPPD "definita" (presenza di cristalli di pirofosfato di calcio all'analisi del liquido sinoviale e riscontro di calcificazioni radiografiche) e 48 pazienti di controllo. Criteri di inclusione: disponibilità di un esame radiografico standard di mani, polsi e ginocchia (eseguite negli ultimi 12 mesi) e dell'esame chimico-fisico del liquido sinoviale. Un reumatologo esperto in ecografia muscoloscheletrica, in cieco rispetto ai dati radiografici e clinici dei pazienti, ha effettuato un'ecografia a livello della TCFF, valutando sia la presenza/assenza di rilievi indicativi di depositi di pirofosfato di calcio sia l'estensione di tali depositi, secondo le definizioni

proposte in letteratura. Un radiologo esperto, in cieco rispetto ai dati clinici ed ecografici, ha valutato gli esami radiografici dei pazienti e ha stabilito la presenza/assenza di rilievi indicativi di depositi di pirofosfato di calcio a livello della TFCC.

Risultati. I valori della sensibilità dell'ecografia e dell'esame radiografico convenzionale sono risultati sovrapponibili (rispettivamente, 78% e 76%), mentre quelli della specificità sono stati lievemente più alti per l'esame radiografico (rispettivamente 91% e 97%). Un più alto punteggio dello score ecografico dell'estensione dei depositi (in particolare il grado 3) è risultato associato, in modo statisticamente significativo, alla presenza di rilievi radiografici di calcificazioni fibrocartilaginee a livello del polso.

Conclusioni. I dati ottenuti mostrano un'ottima sensibilità e specificità dell'ecografia nello studio dei depositi di pirofosfato di calcio a livello del TFCC nei pazienti affetti da CPPD. L'estensione dei depositi, valutati con l'ecografia, influisce in maniera significativa il grado di correlazione tra i rilievi radiografici ed ecografici.

Keywords: Ecografia muscolo-scheletrica, radiologia convenzionale, cartilagine triangolare carpo.

VALORE PREDITTIVO DELL'EDEMA INTRASPONGIOSO MIDOLLARE E DEL DANNO CONDRALE VALUTATI A LIVELLO DEL GINOCCHIO CON RISONANZA MAGNETICA E DELLA COMPONENTE PSICO-AFFETTIVA NEL DETERMINISMO DEL DOLORE IN CORSO DI GONARTROSI

P218

M. Carotti¹, F. Salaffi², M. Di Carlo², E. Di Donato²¹Clinica di Radiologia - Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN)

Scopo del lavoro. L'obiettivo dello studio è di valutare il valore predittivo di rilievi patologici come il volume dell'edema intraspangioso midollare (EIM), del versamento/sinovite, del danno condrale e meniscale, documentati in risonanza magne-

tica (RM), dello score radiologico, dei parametri socio-demografici e psico-affettivi nel determinismo del dolore in corso di gonartrosi.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 147 pazienti con go-

Variabili indipendenti	Coefficiente	Errore standard	$r_{practical}$	t	P
(Costante)	738.8753				
Sesso	50.8882	53.4716	0.08104	0.952	0.3429
Età (anni)	-2.2174	4.0131	-0.04715	-0.553	0.5815
Scolarità (anni)	-36.7732	22.3326	-0.1393	-1.647	0.1019
Durata di malattia (anni)	4.1998	2.7363	0.1300	1.535	0.1271
BMI	10.0971	5.7509	0.1483	1.756	0.0814
SF36-MCS	-5.8033	1.0159	-0.4386	-5.713	0.0001
Score Rx di Kellgren & Lawrence	-26.9763	31.4098	-0.07318	-0.859	0.3919
Volume totale del versamento/sinovite	10.4671	6.4895	0.1365	1.613	0.1091
Volume totale di EIM	13.2302	5.8420	0.1900	2.265	0.0251
Score totale del danno condrale	21.7535	8.4228	0.2155	2.583	0.0110
Score totale del danno meniscale	-38.9110	47.9768	-0.06913	-0.811	0.4187

artrosi sintomatica (Visual Analogue Scale [VAS] dolore >4), diagnosticata in accordo ai criteri dell'American College of Rheumatology. L'analisi volumetrica dell'EIM e della sinovite/versamento è stata condotta mediante segmentazione semi-automatica su immagini RM T2-pesate con il software "open-source" Osirix MD (v. 7.0.1, 64-bit), mentre il danno condrale e meniscale sono stati valutati nelle sequenze T1-pesate con scoring semiquantitativo (da 0 a 4). La valutazione del dolore, della funzione fisica e della componente psico-affettiva è stata effettuata mediante il Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) e il Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey (SF-36). La severità dell'artrosi è stata valutata in radiologia convenzionale, con il metodo di Kellgren e Lawrence (K-L). L'analisi statistica è stata condotta mediante coefficiente di correlazione intraclass (ICC) ed analisi di regressione multipla.

Risultati. I pazienti erano rappresentati in maggioranza da donne (72%) con età media di 71 anni. La presenza di EIM è stata riscontrata in 57 pazienti (38,8%). La concordanza inter-osservatore dell'analisi volumetrica e della valutazione del danno condrale sono risultate elevate (ICC=0,88 e 0,91). Il volume dell'EIM e lo score totale del danno condrale in RM e la componente psico-affettiva dell'SF-36 sono risultate variabili significativamente associate con l'intensità del dolore (WOMAC dolore) nella gonartrosi (rispettivamente $p<0,025$; $p=0,011$; $p=0,0001$). Non sono state riscontrate associazioni significative fra il dolore e il volume totale del versamento/

sinovite, lo score totale del danno meniscale, la gravità del danno radiologico (score K-L), il body mass index (BMI), l'età, la scolarità e la durata di malattia (Tabella).

Conclusioni. Il dolore in corso di gonartrosi risulta un fattore associato sia al volume dell'EIM che alla severità del danno condrale in RM, ma soprattutto alla componente psico-affettiva. Questi risultati suggeriscono la potenziale utilità della stima volumetrica dell'EIM e del danno condrale come imaging biomarker negli studi clinici.

Keywords: Osteoartrosi del ginocchio, risonanza magnetica, caratteristiche psicoaffettive.

ANALISI RETROSPETTIVA SULLA SOPRAVVIVENZA A 8 ANNI IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA TRATTATI CON ALLOPURINOLO O FEBUXOSTAT

P219

C. Bentivenga, C. Cosentino, I. Ricci Iamino, F. Ventura, S. Corvaglia, G. Vukatana, N. Malavolta, A.F.G. Cicero, M. Bove, C. Borghi

Università di Bologna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Bologna

Introduzione. Dati epidemiologici sempre più consistenti e convincenti suggeriscono che elevati livelli di acido urico sierico sono associati ad un aumentato rischio di peggioramento degli outcome del rischio CV ed elettivamente dello scompenso cardiaco; inoltre è ampiamente noto e condiviso che gli inibitori della xantina ossidasi (XO) come allopurinolo/ossipurinolo/febuxostat possono migliorare la prognosi dei pazienti (pts) affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Scopo dello studio. Valutare, a 8 anni, la frequenza di sopravvivenza dei pts scompensati trattati con allopurinolo o con un inibitore più selettivo della (XO) come febuxostat.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati dei pts seguiti dal Centro dedicato allo Cura dell'insufficienza cardiaca della Medicina Interna del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare Università di Bologna; abbiamo provveduto a selezionare le cartelle di 166 (pts) iperuricemici con valori di uricemia >7,0 allocati al trattamento con allopurinolo (n. 120) o febuxostat (n. 46) nonché 180 (pts) non trattati con valori di acido urico border line confrontabili per età, sesso e variabili cliniche. (M=59,8% F 40,2% media aa 72±11)

Il trattamento per l'insufficienza cardiaca era standardizzato in accordo con le linee guida ESC ed era comparabile nelle tre popolazioni considerate, che differivano per i valori di uricemia al basale, ma comparabili per i valori di eGFR. Noi abbiamo valutato il principale predittore della sopravvivenza.

Risultati. Nel braccio di trattamento con allopurinolo i valori di uricemia erano di 7.3 ± 1.7 mg/dL nel braccio di trattamento con febuxostat i valori erano di: 7.9 ± 2.2 mg/dL nei soggetti non trattati 6.1 ± 1.1 .

Dopo aggiustamento per le possibili variabili confondenti, il predittore negativo di sopravvivenza fra i pazienti considerati, che risultava chiaramente emergere dai dati a disposizione, era l'acido urico sierico (RR -0,408, (A) 95%CI -0,610; -0,206; $p<0,001$). Alla fine del periodo di osservazione il 10,4% dei soggetti non trattati, il 6,7% dei soggetti trattati con allopurinolo e infine il 2,2% di quelli trattati con febuxostat era deceduto ($p<0,001$).

Conclusioni. I dati preliminari a nostra disposizione sembrano indicare che i farmaci inibitori della XO e, segnatamente i più selettivi, sono associati a una minore frequenza di mortalità in una coorte di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. Questo contributo supporta il ruolo predittivo negativo dell'acido urico sierico sulla sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con scompenso cardiaco e deterioramento della funzione ventricolare sinistra. Trials prospettici sono comunque necessari per confermare queste osservazioni preliminari.

Keywords: Scompenso, iperuricemia, gotta.

EFFETTO DI UNA PREPARAZIONE A BASE DI ACIDO IALURONICO E CONDROITIN SOLFATO SULLE MODIFICHE DEL LIQUIDO SINOVIALE E SUGLI INDICI CLINICI FUNZIONALI NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO. STUDIO PILOTA.

P220

F. Oliviero, P. Frallonardo, A. Scanu, A. Hoxha, P. Galozzi, R. Ramonda, L. Punzi

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico (HA) sono ampiamente prescritte nella terapia del dolore e della rigidità articolare nei pazienti con artrosi (OA) (1).

Tuttavia, la necessità di infiltrazioni multiple può causare disagio in alcuni pazienti che trarrebbero invece vantaggio da una somministrazione orale. Lo scopo di questo studio è stato di valutare gli effetti di una preparazione orale contenente HA e condroitin solfato nell'OA del ginocchio, attraverso la valutazione delle modifiche degli indici clinici e delle caratteristiche infiammatorie del liquido sinoviale (LS) prelevato prima e dopo il trattamento.

Metodi. Quindici pazienti con OA del ginocchio diagnosticata secondo i criteri EULAR sono entrati nello studio. I criteri di inclusione prevedevano: grado Kellgren-Lawrence pari a 2-4, durata di malattia compresa tra 2 e 5 anni, nessun trattamento farmacologico nei due mesi precedenti il reclutamento ad eccezione del paracetamolo, nessuna malattia articolare concomitante e la presenza di un versamento articolare maggiore di 5 ml al basale.

Dopo essere stati sottoposti ad artrocentesi, ai pazienti veniva chiesto di assumere una sospensione orale di HA (120 mg) e condroitin solfato (240 mg) (IALORAL® 1500) una volta al giorno, tutti i giorni per 4 settimane. Alla fine del trattamento, i pazienti che presentavano un versamento venivano sottoposti ad una seconda aspirazione di LS. I sintomi dei pazienti venivano valutati al basale e alla fine dello studio attraverso l'indice WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Arthritis), l'indice di Lequesne e la VAS per il dolore.

Le modifiche del LS sono state valutate mediante la determi-

nazione degli indici di infiammazione locale (conta leucocitaria totale e percentuale di cellule polimorfonucleate) e la determinazione delle citochine IL-1beta, IL-8, IL-6, IL-10 and GM-CSF (metodica immunoenzimatica).

Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per determinare la differenza statistica tra i parametri valutati al basale e a 4 settimane. Lo studio è stato condotto previo consenso del Comitato Etico del nostro Ospedale e di ciascun paziente.

Risultati. Dal punto di vista clinico è stato osservato un miglioramento degli indici WOMAC ($p < 0.0001$), Lequesne ($p = 0.0016$) e VAS del dolore ($p = 0.0013$).

Alla fine del trattamento, 5 pazienti su 15 non avevano evidenze di versamento all'ecografia articolare e non sono stati pertanto sottoposti ad artrocentesi. Il LS prelevato nei 10 pazienti con versamento ha mostrato una significativa riduzione dei livelli di IL-8 ($p = 0.015$), di IL-6 e IL-10, mentre le concentrazioni di IL-1beta e di GM-CSF risultavano sotto i limiti di rilevazione.

Conclusioni. Questo studio, sebbene con caratteristiche preliminari, suggerisce che IALORAL è in grado di influenzare tanto gli indici clinici quanto alcuni parametri del LS. Queste osservazioni vanno confermate allargando la numerosità dei casi e soprattutto confrontandole con quelle ottenute in un gruppo di controllo.

Bibliografia

1. Henrotin Y, et. *Arthritis Rheum.* 2015; 45: 140-9.

Keywords: *Acido ialuronico orale, liquido sinoviale, citochine.*

UTILITÀ DELLA CONTA DEI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO NEL LIQUIDO SINOVIALE NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA GOTTA

P221

P. Montagna, M. Cutolo, R. Brizzolara, S. Soldano, A.C. Trombetta, E. Alessandri, C. Ferrone, C. Pizzorni, S. Paolino, A. Sulli, M.A. Cimmino

Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Scopo del Lavoro. La gotta è la più frequente forma di artropatia e la sua frequenza è in aumento. La sua definizione diagnostica si basa sull'identificazione dei cristalli di urato monosodico (UMS) nel liquido sinoviale (LS) (1, 2). In un recente studio abbiamo descritto una metodica affidabile per la conta dei cristalli di UMS nel LS (3). Essa potrebbe essere utile per la gestione dei pazienti affetti da gotta. Scopo del presente studio è stato studiare le possibili correlazioni tra numero di cristalli di UMS nel LS e parametri clinici in pazienti con gotta.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 44 pazienti consecutivi affetti da gotta, diagnosticata secondo i criteri preliminari dell'ACR. Per ogni paziente è stato esaminato il LS e sono stati considerati i dati clinici. Per la conta dei cristalli, 20 µl di LS sono stati posti su un vetrino per microscopia e analizzati utilizzando un microscopio a luce polarizzata e compensata

(ingrandimento 400x). Il vetrino è stato diviso in 4 parti uguali con un pennarello e, in ciascun quadrante, i cristalli sono stati contati fino ad un massimo di 400 (massimo numero di cristalli per ciascun paziente era 1600). I dati clinici considerati includevano: infiammazione acuta al momento dell'artrocentesi, durata della malattia, numero di attacchi, numero di articolazioni colpite, presenza di erosioni evidenziate da radiografia, presenza di tofi, danno renale cronico, tipo di trattamento antiinfiammatorio e ipouricemizzante, VES, PCR, creatinina e acido urico (AU) sierico. La conta dei cristalli è stata ripetuta dopo trattamento ipouricemizzante in 5 pazienti.

Risultati. Dei 44 pazienti considerati 6 erano donne e l'età media era 65.5 ± 11.7 anni. La mediana degli anni di malattia era 6 (0.1-35 anni). Le articolazioni sottoposte ad artrocentesi erano il ginocchio (40 LS), il gomito (1 LS), la 1ª metatarso-falangea (2 LS) e la caviglia (1 LS). La conta dei cristalli mediana era

273 (range 3-1600). I LS dei pazienti con reazione infiammatoria recente (<1 settimana) presentavano un numero di cristalli lievemente maggiore di quelli provenienti da pazienti asintomatici (491 [range 3-1600] vs 100 [range 4-1600]). Il numero di cristalli correlava con AU sierico ($p=0.04$), ma non con VES e PCR. Non è stata osservata nessuna correlazione con le caratteristiche cliniche considerate. Nei 5 pazienti sottoposti a trattamento ipouricemizzante il numero dei cristalli è diminuito da 871 a 473 ($p=0.05$).

Conclusioni. La conta dei cristalli di UMS nel LS correla con i livelli sierici di AU e decresce dopo trattamento ipouricemizzante, ma non sembra essere correlata con i parametri clinici più comuni e caratteristici della gotta.

Bibliografia

1. Doherty M. *Rheumatology*. 2009; 48: ii2-ii8.
2. Pascual E, et al. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011; 23: 161-69.
3. Montagna P, et al. *Reumatismo*. 2015; 67: 29-32.

Keywords: *Gotta, cristalli, acido urico.*

STUDIO QUANTITÀ DI ACIDO IALURONICO PER COPERTURA UNIFORME ED EFFICACE SULLA SUPERFICIE ARTICOLAZIONE COXO FEMORALE

P222

G.M. D'Avola¹, M. Bentivegna², F.G. Tropea³, A. Bentivegna³, S. Tropea²

¹Reumatologia, ASP 3, Catania; ²Rete Reumatologica ASP 7, Ospedale Busacca, Ragusa; ³Reumamedica, Ragusa

Background. Il volume di acido ialuronico e il peso molecolare per ottenere l'efficacia terapeutica nel trattamento infiltrativo intrarticolare di soggetti con artrosi dell'anca sono due aspetti ancora aperti.

Obiettivi. Misurare tramite un modello matematico della distribuzione e lo spessore del film di acido ialuronico sulla testa del femore e le variazioni del volume dello spazio articolare in relazione alla quantità di acido ialuronico infiltrato sotto guida ecografica per l'artrosi sintomatica dell'anca.

Metodi. Sono stati trattati 36 pazienti (di età compresa tra p45 e 65 anni) con osteoartrosi dell'anca sintomatica (radiologico di grado II/III, scala Kellgren-Lawrence), esclusi i casi di malattie reumatiche concomitanti. AI pazienti sono stati misurati la superficie della testa femorale valutata come $\frac{3}{4}$ di sfera, con un range da 37,7 a 59 cmq; il volume dell'articolazione dopo l'acquisizione del diametro della testa femorale.

A 21 pazienti sono stati somministrati 6 cc di acido ialuronico con Hylan 40 PM di 6.000.000 dalton; 10 pazienti 2 cc e a 5 sono stati somministrati 0,5 cc di acido ialuronico sempre con PM di 6.000.000 dalton sotto guida ecografica utilizzando un ecografo Esaote My Lab gamma con sonda da 5 MHz convex con scansione cranio-caudale ed è stata misurato lo spessore e la distribuzione di acido ialuronico sulla superficie, la cartilagine femorale e lo spessore medio della colonna di ac. Ialuronico che si è creata dopo l'infiltrazione.

Risultati. Nei 21 pazienti a cui sono stati somministrati 6 cc di ac. ialuronico ottenendo una copertura completa della testa articolare con spessore articolazione tra 1.6 mm-1 mm compatibile con lo spazio interno della capsula articolare.

Per i 10 pazienti cui sono stati somministrati 2 ml è stato ottenuto uno spessore di 0,5 e 0,3 mm. Per i 5 pazienti cui sono

stati somministrati 0,5 cc di acido ialuronico non si è rivelata una copertura completa della superficie articolare valutata all'esame ecografico.

Inoltre è stato rilevato uno spessore maggiore nella zona laterale dell'articolazione nei tre gruppi esaminati.

Conclusioni. Il trattamento intra-articolare ecoguidato con acido ialuronico nei pazienti con osteoartrosi sintomatica dell'anca dimostra che nel gruppo trattato con 0,5 cc non si ottiene la copertura della superficie articolare mentre con la somministrazione di 2 cc è stato ottenuto uno spessore di acido ialuronico sulla superficie non significativo per un effetto di viscosupplementazione. Questi sono dati preliminari che necessitano di una verifica per un maggior numero di pazienti.

Bibliografia

1. Brandt KD. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Kelley WN, Harris EO, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders. 1981: 1457-70.
2. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963; 22: 237-55.
3. Meachim G, Roberts C. Repair of the joint surface from subarticular tissue in the rabbit knee. *J Anat*. 1971; 109: 317-27.

Keywords: *Osteoartrosi, acido ialuronico, infiltrazioni.*

STUDIO OSSERVAZIONALE DI TERAPIA ARTICOLARE CON ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO + LINEARE INTERCALATO E LINEARE P223

I. Capparucci

UNIURB - Dipartimento Biomolecolare, Urbino

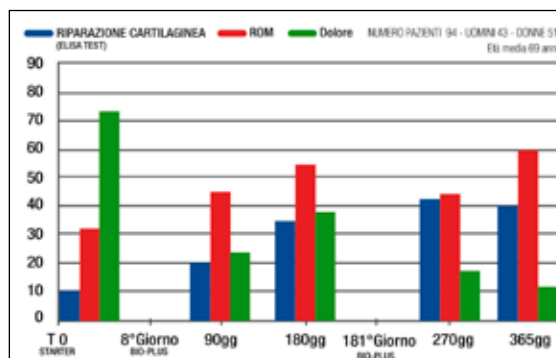
Trattamento secondo i principi della BIORIVOLUMETRIA delle condropatie del ginocchio di carattere degenerativo (categoria di classificazione 2° di Kellgren-Lawrence) mediante utilizzo di acido ialuronico cross-linkato e lineare intercalato in associazione con acido ialuronico lineare con azione terapeutica viscosuppletiva e viscoinduttiva.

Monitorizzazione dei fattori di riparazione cartilaginea, della capacità motoria articolare e del dolore.

Materiali e Metodi. È stato effettuato uno studio osservazionale su 94 pazienti (43 Uomini e 51 Donne) con lesioni condrali degenerative di 2° Kellgren-Lawrence di ginocchio (54 Ginocchia Destre e 40 Sinistre). Età media 69 anni. Nessun Trattamento associato o pregresso con acido ialuronico o condroprotettori. Ogni 3 mesi sono stati valutati i markers di riparazione/ rigenerazione cartilaginea ELISA TEST (Urinary C-terminal Telopeptide of type II collagen (CTX-II) - Soluble receptors of adiponectin, visfatin and Leptin - Aggrecans), lo spessore cartilagineo con tecnica ecografica standardizzata, il ROM mediante strumentazione isocinetica ed il dolore su scala VAS.

Risultati. Marcato incremento del ROM progressivo nell'anno osservazionale in quota proporzionale al decremento del dolore. La riparazione/rigenerazione cartilaginea subisce un buon incremento nel 1° trimestre per poi mantenersi stabile nei restanti 270 giorni.

Conclusioni. Lo studio osservazionale ha dimostrato la vi-



scoinduttività dell'acido ialuronico lineare con peso molecolare compreso tra 800/1200 KDa, ed inoltre la sua capacità analgesica immediata per trasformazione delle fosfatasi acide in alcaline. Risulta anche dimostrato che l'azione viscosuppletiva dell'acido ialuronico lineare intercalato associato al cross-linkato si sviluppa con più lentezza ma si prolunga per almeno 180 giorni, associando un'azione analgesica mediante la occupazione dei siti CD44 sinoviali.

Keywords: Acido Ialuronico, peso molecolare, concentrazione.

EFFICACIA ANTALGICA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI UN INTEGRATORE A BASE DI GLUCOSAMINA, CONDRITINSOLFATO E BROMELINA NEL DOLORE NELLA GONATROSI P224

M. Muratore¹, L. Quarta¹, R. Pellegrino¹, F. Conversano², P. Pisani², O.E. Casilli¹, A. Grimaldi¹, F. Calcagnile¹, D. Costanza¹, E. Quarta¹

¹U.O. Reumatologia - P.O. Vito Fazzi, Lecce; ²Istituto di Fisiologia Clinica - CNR, Lecce

L'artrosi colpisce le ginocchia nel 30% dei pazienti, anche se solo il 50% di loro presentano segni e sintomi. Le raccomandazioni EULAR 2003, comprendono tra i consigli finali per la gestione e trattamento dell'osteartrosi al N6: "I FANS vanno presi in considerazione nei pazienti che non rispondono al paracetamolo" e al N8: "I farmaci sintomatici ad azione lenta i cosiddetti "farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA)". Scopo del presente studio è quello di valutare l'efficacia del condroprotettore, contenente glucosamina 500 mg e condroitin solfato 440 mg più bromelina 100 mg, nella riduzione del dolore e nel risparmio dell'impiego di analgesici (Paracetamolo fino a 3 gr/die al bisogno) nel trattamento di pazienti con gonartrosi per un periodo osservazionale di 3 mesi. Sono stati arruolati ambulatorialmente 34 pazienti (femmine), età superiore a 40 anni con OA del ginocchio sintomatica con segni clinici di sinovite prevalentemente ad un ginocchio così divisi: 11 nel gruppo A che assumeva solo paracetamolo fino a 3 gr/die al bisogno e 13 nel gruppo B trattati con glucosamina e condroitin solfato più bromelina e Paracetamolo fino a 3 gr/die al bisogno. Venivano valutati al basale (T0) e a 60 giorni (T1) somministrando il questionario WOMAC, VAS e sottoponendo i pazienti a RX ed esame Baropodometrico.

Conclusioni. L'esame baropodometrico è stato in grado non soltanto di rilevare la presenza dell'intensità del dolore ginocchio (fase diagnostica) ma anche di seguire l'evoluzione e quindi monitorare la risposta ai farmaci somministrati (monitoraggio terapeutico) evidenziando la maggiore efficacia e persistente risposta antalgica nel gruppo B (trattati con glucosamina e condroitin solfato più bromelina) rispetto al gruppo A che assumevano Paracetamolo fino a 3 gr/die al bisogno statisticamente significativa. Il confronto, nei due gruppi di pazienti (sia a T1 che a T2), fra il dolore soggettivo, valutato mediante la media della VAS, e la media dei valori delle alterazioni delle analisi del passo nei soggetti con gonalgia acuta rilevano un evidente miglioramento del quadro clinico, con una maggiore risposta antalgica, statisticamente significativa nel gruppo B rispetto al gruppo A documentato anche dal ridotto numero di paracetamolo utilizzato. L'uso della glucosamina 500 mg e condroitin solfato 440 mg più bromelina 100 mg è stato capace di ripristinare la deambulazione facilitando la ripresa della capacità deambulatoria, in maniera più stabile e persistente rispetto ai pazienti che assumevano paracetamolo al bisogno.

Keywords: Gonartrosi, dolore, glucosamina.

TERAPIA INFILTRATIVA E RIZOARTROSI: RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO, CONTROLLATO, IN CIECO SEMPLICE, CON UNA NUOVA COMBINAZIONE A BASE DI ACIDO IALURONICO AD ALTO E BASSO PESO MOLECOLARE

P225

S. Tenti, N.A. Pascarelli, A. De Palma, S. Cheleschi, M. Galeazzi, A. Fioravanti

Unità di Reumatologia, Siena

Scopo del lavoro. Tra i vari approcci farmacologici per la rizoartrosi, la terapia infiltrativa con acido ialuronico si è dimostrata un'alternativa sicura ed efficace ai corticosteroidi. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia della terapia infiltrativa con una nuova combinazione di acido ialuronico ad alto e basso peso molecolare (Sinovial® H-L, 1ml 16+16 mg) versus triamcinolone in pazienti affetti da rizoartrosi.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati e seguiti per 3 mesi 52 pazienti, di entrambi i sessi, affetti da rizoartrosi (score Kellgren-Lawrence II-III), secondo i criteri ACR 1986. 32 pazienti sono stati trattati con due sedute di terapia intra-articolare (a distanza di 15 giorni) con 1 ml di Sinovial® H-L [3,2% - 16 mg (H-HA) + 16 mg (L-HA)], mentre 20 pazienti hanno effettuato terapia infiltrativa con triamcinolone acetoneide (Kenacort 40 mg) al basale e dopo 15 giorni. L'outcome primario è stato quello di misurare la sintomatologia dolorosa articolare tramite il calcolo della VAS (100 mm-scale) e la funzionalità articolare tramite l'indice algo-funzionale FIHOA, mentre gli outcome secondari includevano la valutazione della tollerabilità della terapia infiltrativa e il calcolo degli indici di qualità di vita, quali HAQ e SF-36. Tali parametri sono stati valutati

al baseline, 15, 30 e 90 giorni dopo la prima seduta di terapia infiltrativa.

Risultati. La valutazione dei parametri clinici nei pazienti trattati con Sinovial® H-L ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo, della VAS, del FIHOA e degli indici di qualità di vita al termine del ciclo infiltrativo e persistente per tutto il periodo di follow-up. Tale miglioramento è stato osservato anche nel gruppo di pazienti trattati con steroide intrarticolare subito dopo le due sedute di terapia infiltrativa, ma non al follow-up di tre mesi. Durante tutto il periodo dello studio non si sono manifestati effetti collaterali o eventi avversi, in particolare non sono stati registrati eventi di natura infettiva o reazioni nella sede di inoculo del farmaco.

Conclusioni. L'utilizzo intra-articolare di Sinovial® H-L si è rivelato utile nel controllo della sintomatologia algica e del quadro clinico di rizoartrosi. Dati i promettenti risultati clinici, persistenti a 3 mesi, e gli scarsi effetti collaterali riscontrati, la terapia intra-articolare con questa nuova formulazione di acido ialuronico può essere considerata una valida alternativa alla terapia infiltrativa con steroide.

Keywords: Rizoartrosi, terapia infiltrativa, acido ialuronico.

ADIPONECTINA E VISFATINA SIERICHE NELL'OSTEOARTROSI EROSIVA E NODALE DELLA MANO

P226

S. Tenti¹, O. Addimanda², A. De Palma¹, L. Pulsatelli², E. Assirelli², M. Galeazzi¹, R. Meliconi², A. Fioravanti¹¹Unità di Reumatologia, Siena; ²Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Scopo del lavoro. L'osteoartrosi (OA) della mano, tipica espressione della malattia nella sua forma primaria, racchiude un eterogeneo gruppo di affezioni, potendo interessare diverse sedi articolari o presentare vari subset. Una particolare variante è rappresentata dalla Osteoartrosi Erosiva (OAE), definita dalla presenza di peculiari caratteristiche radiologiche, quali le erosioni centrali delle articolazioni Interfalangee prossimali (IFP) e distali (IFD).

L'obesità rappresenta un fattore di rischio favorente l'insorgenza e l'aggravamento dell'OA anche a carico delle articolazioni non portanti, come per esempio le piccole articolazioni delle mani. Il tessuto adiposo è un vero e proprio organo endocrino che rilascia citochine quali l'IL-1 e il TNF-alpha, e specifiche molecole note come adipocitochine, quali leptina, adiponectina, resistina, visfatina, dotate di effetti pleiotropici sul metabolismo lipidico e glucidico, il metabolismo osseo e cartilagineo, l'infiammazione e l'immunità. Tali molecole possono quindi rappresentare l'anello di congiunzione tra obesità ed OA e vengono inoltre indicate come possibili biomarkers utilizzabili per la diagnosi differenziale e il follow-up della malattia artrosica. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare i livelli sierici di visfatina e adiponectina, e di alcuni

marcatori del metabolismo cartilagineo e della flogosi come il C-telopeptide del collagene di tipo II (CTX-II), la mieloperossidasi (MPO) e la PCR ad alta sensibilità (hs-PCR), in pazienti affetti da osteoartrosi nodale (OAN) ed OAE, in comparazione con un gruppo di soggetti sani.

Materiali e Metodi. Nel nostro studio sono stati inclusi 50 pazienti affetti da OAE, 48 pazienti con OAN e un gruppo di 21 soggetti sani comparabili per sesso ed età.

I dosaggi sierici sono stati eseguiti tramite ELISA. Il test di Mann-Whitney, U-test e l'analisi della covarianza (ANCOVA) sono stati utilizzati per la comparazione tra gruppi; le correlazioni tra le diverse variabili cliniche e laboratoristiche sono state effettuate tramite il test di Spearman.

Risultati. I risultati ottenuti hanno evidenziato un significativo aumento dei valori di visfatina e MPO rispetto al gruppo di controllo sia nel gruppo OAE (p<0,001) che OAN (p<0,005). Inoltre i livelli di MPO risultavano significativamente (p<0,005) più elevati nel gruppo OAE rispetto al gruppo OAN. Non sono invece state evidenziate differenze significative tra i vari gruppi per quello che concerne i livelli sierici dell'adiponectina, della hs-PCR e del CTX-II. Lo studio delle correlazioni tra i vari indici considerati evidenziava l'esistenza

di una correlazione positiva nell'OAE della visfatina con l'hs-CRP, l'MPO e il BMI.

Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato nell'OA nodale ed erosiva un aumento dei livelli circolanti della visfatina, dotata di effetti condrolesivi, come dimostrano i dati sperimentali, suggerendo un suo possibile ruolo patogenetico. Significativa inoltre la dimostrazione dell'incremento dell'MPO, maggiore nell'OAE rispetto all'OAN e indice di una possibile componente flogistica.

Keywords: *Osteoarthritis, adipokines, visfatin.*

NUOVO STRUMENTO CLINIMETRICO NELL'OA

P227

L. Longato¹, E. Traini²

¹ASL di Biella; ²Università di Camerino (MC)

L'OA è la malattia articolare più frequente nel sesso femminile dopo i 65 anni. A livello delle mani si presenta con noduli di Heberden (IFD) e di Bouchard (IFP). L'impegno delle IFP porta a limitazione funzionale invalidante per tumefazione molle prima e neoapposizione ossea poi che impediscono la completa flessione e chiusura a pugno della mano, riduzione della forza di presa e della qualità della vita e dell'autonomia del soggetto. La radiologia tradizionale non ha grande sensibilità nell'identificazione dell'OA precoce e non correla con la sintomatologia. L'attività e gravità di malattia si avvale di strumenti clinimetrici soggettivi: questionari, scale di valutazione VAS, di disabilità, qualità di vita l'SF-36 e HAQ. Nessuno di questi strumenti ci permette però di valutare in modo quantitativo ed oggettivo l'attività di malattia.

Scopo del lavoro. Utilizzo di un nuovo strumento di misurazione quantitativo semplice, riproducibile ed obbiettivo per le IFP e l'efficacia della terapia condroprotettiva di associazione: glucosaminofosfato e condroitinsolfato.

Materiali e Metodi. I pz affetti da OA I con impegno delle IFP sono stati sottoposti a terapia con condroprotettori a mesi alterni e valutati con un nuovo sistema di misurazione del diametro delle IFP al tempo zero e ad ogni follow-up. La misurazione del diametro veniva effettuata con anellini metallici a diametro noto e calibrati al T0, T30 (dopo 1 mese) e T90 (dopo 3 mesi) all'IFP dal II al V dito di entrambe le mani.

Risultati. Dalle misurazioni ottenute ai tempi T0, T30 e T90 si rileva come la variazione di diametro sia già evidente al T30 ossia dopo un mese di assunzione di condroprotettori e poi ulteriormente ridotto a 3 mesi di terapia; tale variazione non è presente in tutte le dita ma in alcune risulta più evidente che in altre.

Conclusioni. La semplice misurazione del diametro espressa in mm con il sistema degli anelli si è rivelato un metodo utile, riproducibile e di rapida somministrazione per valutare oggettivamente variazioni della tumefazione delle IFP. Tale misurazione risulta essere, inoltre più attendibile dei questionari somministrati per la valutazione del dolore e dello stato funzionale articolare in quanto medico e pz non ricordano lo stato di dolorabilità e di rigidità articolare dei mesi precedenti la visita e anche nella valutazione odierna vi è difficoltà nell'estrapolare la dolorabilità specifica del singolo distretto articolare rispetto alla situazione globale di malattia da parte del pz. La riduzione del diametro delle IFP espressione della riduzione della tumefazione molle periarticolare dimostra l'efficacia della terapia con condroprotettori già in un mese dall'assunzione andando ad agire direttamente sulla flogosi. Non si è osservata riduzione del diametro delle IFP in presenza di tumefazione dura osteofitica.

Keywords: *OA, clinimetria, condroprotettori.*

EFFETTO DELLA FANGOBALNEOTERAPIA SULL'ESPRESSIONE DI ALCUNI MICRORNA IN PAZIENTI CON OSTEOARTROSI BILATERALE DEL GINOCCHIO

P228

S. Chelleschi¹, C. Giannitti¹, N.A. Pascarelli¹, A. De Palma¹, B. Caciotti², M. Galeazzi¹, A. Fioravanti¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Siena;

²Laboratorio di Analisi, Terme di Chianciano Terme Spa, Chianciano Terme, Siena

I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA non codificante lunghe circa 22 nucleotidi, in grado di modulare l'espressione genica regolando la traduzione e la stabilità di centinaia di mRNA. Ad oggi sono stati identificati più di 1600 miRNA coinvolti nella patogenesi di numerose malattie; alcuni di essi hanno un ruolo nell'omeostasi cartilaginea e sembrano implicati nello sviluppo e nella progressione dell'osteoartrosi (OA).

Il trattamento termale rappresenta uno dei presidi non farmacologici più utilizzati nell'OA. Vari studi clinici pubblicati negli ultimi anni ne hanno comprovato l'efficacia clinica, anche se rimane da chiarire il loro meccanismo di azione.

Scopo del lavoro. Valutare i livelli di espressione dei miR-155, 223, 181a, 146a e miR-let-7e in pazienti con gonartrosi trattati con fangobalneoterapia.

Materiali e Metodi. Per lo studio sono stati arruolati 32 pazienti di età compresa tra 50 e 75 anni, di entrambi i sessi, affetti da OA bilaterale del ginocchio diagnosticata secondo i criteri ACR e mediante una radiografia standard delle ginocchia. 21 pazienti venivano trattati giornalmente con applicazioni locali di fango, ad una temperatura di 42°C, ad entrambe le ginocchia per 20 minuti, seguite da balneoterapia con acqua bicarbonato-solfato-calcica a 37°C per 15 minuti, presso lo Stabilimento Termale di Chianciano Terme (Siena), per un totale di 12 applicazioni eseguite in un periodo di 2 settimane. 11 pazienti (gruppo controllo) continuavano le normali cure ambulatoriali.

Il prelievo ematico veniva eseguito direttamente in tubi PAXgene, contenenti un reagente stabilizzante l'RNA, e im-

mediatamente stoccati a -80°C. L'RNA totale veniva estratto utilizzando il kit PAXgene Blood miRNA, e tramite RT-qPCR veniva valutata l'espressione dei suddetti miRNA.

I parametri clinici [dolore spontaneo (VAS), punteggio WOMAC (dolore, rigidità, funzionalità), test qualità di vita (SF-12 e ED-5D)] e i livelli di espressione dei miRNA sono stati valutati all'inizio (basale) e al termine della terapia termale (2 settimane). L'analisi statistica veniva eseguita tramite il test di Mann-Whitney, considerando come soglia di significatività un valore di $p < 0,05$.

Risultati. La terapia termale induceva un miglioramento significativo dei parametri algo-funzionali considerati. I livelli di espressione per i miRNA esaminati, all'inizio dello studio, non mostravano differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Nel gruppo di pazienti trattati si dimostrava una significativa riduzione dei livelli di espressione dei miR-155, 223 e miR-146a mentre nel gruppo di controllo non si osservavano modificazioni significative.

Conclusioni. I nostri dati hanno evidenziato una diminuzione dei livelli di espressione dei miR-155, miR-223 e miR-146a, dopo un ciclo di fangobalneoterapia. Una possibile spiegazione di tale risultato potrebbe essere riconducibile all'effetto dell'ipertermia, come dimostrato da recenti evidenze scientifiche. Ulteriori studi sono comunque necessari per identificare il possibile meccanismo di azione della terapia termale, nonché il coinvolgimento dei miRNA nella patogenesi dell'OA.

Keywords: Fangobalneoterapia, microRNA, osteoartrosi del ginocchio.

P229 - P243 FIBROMIALGIA, MISCELLANEA**COINVOLGIMENTO DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE IN PAZIENTI P229
AFFETTI DA FIBROMIALGIA PRIMARIA: STUDIO ULTRASONOGRAFICO E CLINICO**

I. Farina¹, G. Ciancio², S. Mandrioli², E. Bertoldo¹, L. Valente², L. Clauser², M. Govoni¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche. Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara;

²U.O. Chirurgia Cranio Maxillo Facciale, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara

La disfunzione dell'articolazione temporomandibolare (DTM) è una delle sindromi algodisfunzionali che possono associarsi alla Fibromialgia. Sebbene l'esame obiettivo dell'Articolazione Temporomandibolare (ATM) ad opera di uno specialista esperto e la RMN rimangono il gold standard per la diagnosi, l'ecografia (US) consente uno studio accurato delle strutture articolari e muscolo tendinee dell'ATM con il vantaggio di una metodica a basso costo, ripetibile e non invasiva. Il nostro studio ha lo scopo di valutare l'esistenza di alterazioni ecograficamente apprezzabili a carico delle principali componenti osteo-articolari dell'ATM in pazienti affetti da FM primaria con diagnosi di DTM. Sono stati inclusi pazienti con FM primaria (criteri ACR 2010) e diagnosi di DTM (criteri RCD/TMD 2010), afferiti consecutivamente tra marzo e ottobre 2015 c/o l'ambulatorio congiunto di reumatologia e chirurgia maxillo-facciale della nostra UO di Reumatologia e un gruppo di controlli sani. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica (chirurgo maxillo-facciale) e valutazione US (reumatologo esperto di ecografia) dell'ATM. Per l'esame ecografico è stata utilizzata sonda lineare 12-18 MHz. Segnale PD e ipertrofia sinoviale sono stati valutati mediante score semiquantitativo di Naredo. Sono stati inoltre analizzati: distensione articolare, erosioni, irregolarità corticali, calcificazioni, disco articolare. L'esame obiettivo dell'ATM è stato eseguito in accordo ai criteri RCD/TMD.

Sono stati arruolati 20 pazienti affetti da FM primaria e DTM, tutte femmine, 49.5±12.6 anni, durata media di malattia

di 59.2±70,6 mesi e 20 soggetti sani (2M, 18 F; età media 51.4±10.2 anni). Il 70% dei pazienti aveva diagnosi di DTM I gruppo (disturbi muscolari), il 20% DTM III gruppo (disturbi articolari) e il 10% DTM II gruppo (dislocazione del disco).

I segni clinici obiettivati nei pazienti FM erano: dolorabilità alla muscolatura masticatoria (90%), dolorabilità dell'ATM (40%), limitazione funzionale (35%), rumori articolari (30%). Nessun soggetto nel gruppo di controllo presentava segni di coinvolgimento dell'ATM.

L'US dell'ATM ha rilevato almeno un'alterazione US in tutti i pazienti FM: riduzione dello spessore cartilagineo (75%), versamento intra-articolare (45%), alterazioni di ecostruttura e spessore del disco (45%), irregolarità della corticale ossea (35%), iperplasia sinoviale (20%), segnale PD intra-articolare (15%), calcificazioni (15%), dislocazioni del disco (5%). In nessun paziente sono stati descritti fenomeni erosivi. Nel gruppo controllo l'esame ecografico ha evidenziato alterazioni a carico dell'ATM nel 25% dei casi ($p < 0.05$).

Nei pazienti FM è importante effettuare un'anamnesi mirata ai DTM seguita, nei casi meritevoli, da un esame obiettivo dell'ATM effettuato da uno specialista di riferimento e allo studio US dell'articolazione. Tale approccio permette infatti di individuare precocemente la presenza di alterazioni articolari verosimilmente secondarie alle disfunzioni muscolari legate alla patologia, così da consentire un intervento mirato.

Keywords: Fibromialgia, art. temporomandibolare, ecografia.

MASSA OSSEA NELLE PATOLOGIE POLMONARI: ESPERIENZA MONOCENTRICA NELLA LINFANGIOLEIOMIOMATOSI (LAM)

P230

A. Buffa¹, M. Trevisani¹, N. Politi¹, G. Vukatana¹, R. Mulè¹, E. Rossi¹, S. Corvaglia¹, C. Bentivenga¹, A. Fabiani², N. Malavolta¹, S. Nava², C. Borghi¹

¹S.S. di Reumatologia-Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, A.O.U. di Bologna Università di Bologna;

²Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, A.O.U. di Bologna, Università degli Studi di Bologna

Scopo dello studio. La LAM è una rara pneumopatia cistica ad andamento progressivo di tipo neoplastico che può presentare anche tumori benigni addominali e linfatici. Può essere sporadica (S-LAM) o associata alla sclerosi tuberosa (TSC-LAM). Marcatore patogenetico è la cellula LAM che presenta recettori estrogenici. Questo insieme alla predominanza nel sesso femminile e al peggioramento durante la gravidanza suggerisce un coinvolgimento degli ormoni sessuali nella sua patogenesi. Un cardine del trattamento di questa malattia è la soppressione o manipolazione ormonale. Poiché il deficit ormonale estrogenico è una causa di osteoporosi con questo studio retrospettivo abbiamo voluto valutare la eventuale perdita di massa ossea nei pazienti (pz) affetti da LAM e l'eventuale correlazione con l'andamento del coinvolgimento polmonare. **Materiali e Metodi:** Sono stati inclusi 43 pz affetti da LAM da 5.96±7.02 anni, con età media di 43.55±9.9 anni. 41 femmine (2 con TSC-LAM, 39 con S-LAM) e 2 maschi (1 con TSC-LAM, 1 con S-LAM). 39 delle 41 donne erano in menopausa dall'età dei 37.64±7.66 anni. Il T-score è stato misurato a livello lombare (T-score-L), collo femorale (T-score-FC) e femorale totale (T-score-FT). I parametri di funzionalità respiratoria considerati erano FEV e FEV1%.

Risultati. La prevalenza di osteopenia e di osteoporosi è rispettivamente del 53.5% e 27.9%. Il FEV1 medio era di 2.29±0.86 L e FEV1% medio era di 82.96±26.27. BMI ha mostrato una correlazione positiva con T-score-L. FEV1 è risultato correlato negativamente con età e anni dalla diagnosi e positivamente con T-score-FT mentre FEV1% era correla-

to solo con gli anni dalla diagnosi. T-score-FC e T score-FT hanno mostrato correlazione negativa con età e numero di anni dalla diagnosi di LAM. T-score-FT oltre che con FEV1 è risultato positivamente correlato anche con DLCO. L'analisi di regressione lineare effettuata al baseline ha mostrato una correlazione positiva statisticamente significativa tra BMI e T-score-L ($p<0.05$). La variazione annuale di T-score-L in rapporto alla variazione annuale di FEV1 espresso come percentuale di variazione annuale rispetto alla baseline ha dato risultati statisticamente significativi mostrando associazione positiva ($p=0.02$, $R=0.401$) così pure è risultato correlato con la variazione annuale di FEV1% espresso anch'esso come percentuale rispetto al valore iniziale. La variazione annuale di T-score-FC in rapporto alla variazione annuale di FEV1 e alla variazione annuale di FEV1% hanno mostrato correlazione positiva ($p=0.02$ $R=0.410$ e $p=0.018$ e $R=0.415$ rispettivamente). Infine, anche la variazione di T-score-FC come variabile dipendente è risultata correlata in maniera statisticamente significativa sia con la variazione annuale di FEV1 sia di FEV1% ($p=0.04$ $R=0.520$, $p=0.04$ $R=0.520$).

Conclusioni. Anche se la LAM non è ne una patologia infiammatoria o steroide-dipendente i nostri dati suggerisco di sottoporre i pazienti ad uno studio della massa ossea la cui riduzione è da attribuirsi principalmente alla menopausa precocemente indotta ma anche alla gravità della compromissione polmonare.

Keywords: Linfangioleiomiomatosi, massa ossea, estrogeni.

IL DOLORE LOMBARE NEGLI ADOLESCENTI ITALIANI: PREVALENZA E ASSOCIAZIONE CON LA QUALITÀ DI VITA. STUDIO SU UNA POPOLAZIONE DI STUDENTI LICEALI DI VENEZIA NELL'AMBITO DEL PROGETTO COLONNA.

P231

P. Galozzi¹, L. Bakdounes², I. Maghini², F. Oliviero¹, E. Caputo³, M. Chia⁴, M. Ermani⁵, S. Masiero², L. Punzi¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Padova; ²U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitazione, Dipartimento di Neuroscienze DNS, Padova; ³I.I.S. Marco Polo - Liceo Artistico, Venezia; ⁴HEMOVE Onlus, Venezia;

⁵Unità di Statistica ed Informatica, Dipartimento di Neuroscienze DNS, Padova

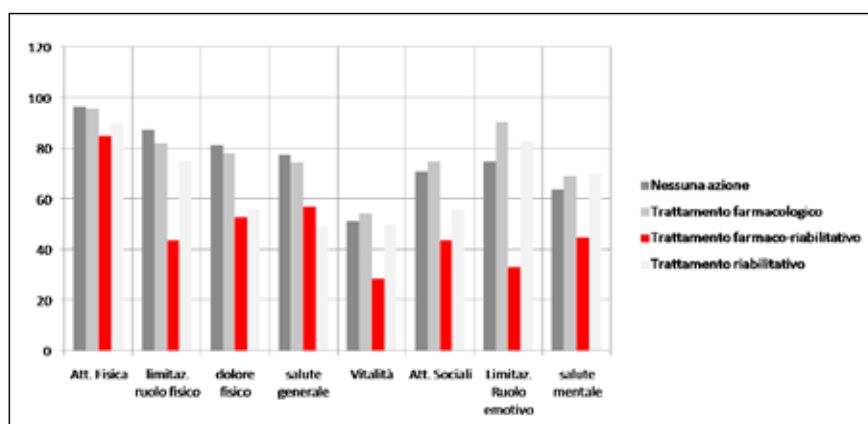
La lombalgia è la malattia cronica più frequente nei soggetti con età inferiore ai 45 anni e rappresenta una delle maggiori cause di invalidità cronica e di disturbi psicologici in età evolutiva (1). Ad oggi pochi studi hanno indagato l'impatto del dolore lombare (LBP) sulla qualità di vita (QoL) degli adolescenti (2).

Lo studio ha analizzato la prevalenza di LBP in un campione di studenti adolescenti di Venezia valutandone l'impatto su stile e qualità di vita nell'ambito del Progetto Colonna promosso e supportato dall'associazione Onlus HEMOVE (Health and Motion Venice Association). Per questo studio trasversale è stato richiesto a 145 studenti (89 F e 56 M), con età media

di 15.9±0.72 anni e afferenti a licei scientifico, musicale e artistico, di rispondere a due questionari: lo Short Form 36 Questionnaire (SF-36) che misura la QoL correlata alla salute e un questionario strutturato che raccoglie le caratteristiche e i dati antropometrici, unitamente alla prevalenza dei sintomi, la durata e il trattamento del LBP, e l'eventuale consulto medico. L'analisi statistica si è avvalsa di test t di Student e chi-quadrato di Pearson.

Su 145 studenti, 82 (56.5%) riportano LBP: 8.2% al momento dell'indagine, 27.6% solamente nel passato, e 20.7% nel passato ma con sintomatologia ancora presente. Differenze sono evidenziate rispetto al sesso (67.07% F vs 32.93% M,

Figura 1



$p=0.003$) e al tipo di liceo (87.5% artistico vs 63.64% musicale vs 47.05% scientifico, $p=0.01$). Nessuna associazione si osserva tra LBP ed attività fisica. Il 59% degli adolescenti con LBP si è rivolto al medico e il 47.3% di essi ha eseguito indagini radiologiche. La percentuale di risoluzione del dolore è significativamente maggiore nei maschi (76.19%, $p=0.04$) e in coloro che non hanno intrapreso alcuna terapia (78.95%, $p=0.02$). Non c'è associazione tra tipo di terapia ed entità del dolore. I soggetti in terapia riabilitativa e farmacologica risultano essere i più scettici ($p=0.016$) riguardo la possibile risoluzione del dolore; il dato è poi confermato dai punteggi inferiori nell'SF-36 (Fig. 1). Questi ragazzi sono però i più interessati nel partecipare a programmi di prevenzione ($p=0.04$). Interessante è la forte corrispondenza dei punteggi dell'SF-36 in tutti i settori tra gli studenti con LBP solo nel passato e coloro che non l'hanno mai presentato.

Questo studio ha confermato l'alta frequenza di LBP negli adolescenti italiani, evidenziandone il forte impatto sulla qualità di vita e i notevoli danni alla salute fisica e psicologica. I risultati sottolineano l'importanza del LBP per la politica sanitaria pubblica. Ulteriori indagini saranno necessarie per comprendere l'associazione osservata tra la terapia e la risoluzione del dolore, permettendo ai ragazzi di intervenire positivamente nelle loro condizioni.

Bibliografia

1. Michaleff ZA, et al. Eur Spine J. 2014.
2. Roth-Isigkeit A, et al. Pediatrics. 2005.

Lo studio è supportato dall'associazione HEMOVE Onlus.

Keywords: Lombalgia, adolescenti, qualità di vita.

LIVELLI SIERICI DI 25OHVITAMINA D NEI BAMBINI AFFETTI DA PANDAS (PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTIONS): UN SUO POSSIBILE RUOLO NEI DISORDINI NEUROLOGICI?

P232

F. Falcini¹, G. Lepri¹, S. Stagi², E. Bellucci¹, M. Matucci Cerinic¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Reumatologia, Ambulatorio di Transizione, Università degli Studi di Firenze;

²Health Sciences Department, Ospedale Meyer, Università degli Studi di Firenze

Introduzione. È noto che la Vitamina D (vitD) ha un ruolo essenziale nell'omeostasi del calcio e nella salute dell'osso. Essa è ora considerata un potente ormone neurosteroidale, con un ruolo essenziale sullo sviluppo del cervello e sul suo normale funzionamento. Il recettore-ligand della Vitamina D che media la maggior parte delle sue azioni biologiche, è stato trovato in tutte le parti del corpo, incluso il Sistema Nervoso Centrale (SNC). Deficit di Vitamina D è comunemente osservato nei pazienti con gravi malattie mentali come la Schizofrenia. La PANDAS è una malattia autoimmune caratterizzata da disturbi di tipo ossessivo-compulsivo (DOC) e/o tics innescati da infezione da Streptococco-beta-emolitico Gruppo A con andamento relapsing-remitting dovuto a recidiva dell'infezione stessa. Sebbene sia nota l'azione della 25-idrossi vitamina D [25(OH)D] sul Sistema immune e sul SNC, non siamo a conoscenza di studi fatti finora in pazienti PANDAS.

Scopo dello studio.

1. Valutare i livelli sierici della 25(OH)D in una coorte di bambini e adolescenti con PANDAS.
2. Comparare i risultati con quelli di un gruppo di controlli sani.

Metodi. Abbiamo misurato i livelli plasmatici della 25(OH)D in 179 pazienti affetti da PANDAS (47 femmine, 132 maschi, età media alla diagnosi 101.4±30.1 mesi) e in gruppo di controllo di 179 soggetti sani sovrapponibili per età, sesso e BMI. **Risultati:** I pazienti PANDAS mostrano una più alta percentuale di livelli ridotti di 25(OH)-vitamina D (<30 ng/mL) in confronto al gruppo sano di controllo (94.6% vs 82.5%; $p<0.005$). Inoltre, i pazienti con PANDAS hanno livelli più bassi di 25(OH)D in confronto ai controlli sani. (20.4±6.9 vs 24.8±7.3 ng/mL, $p<0.0001$). Questa differenza è rimasta invariata anche quando abbiamo considerato l'inverno (13.7 3.25

vs 21.4 ± 5.9) e l'estate (21.8 ± 6.5 vs 32.5 ± 8.7). Inoltre, I livelli sierici di 25(OH) vitamina D correlano con il numero delle infezioni da streptococco prima della diagnosi ($p < 0.005$), e con le loro recidive ($p < 0.005$).

Conclusioni. I pazienti con PANDAS hanno valori sierici ridotti della 25(OH)D; tali valori sembra siano associati con l'infezione da Streptococco, e la probabilità delle sue recidive. Pertanto ridotti livelli ematici della 25(OH)D sembra siano una causa importante nella eziopatogenesi di PANDAS. Si raccomanda una regolare supplementazione di 25 OH Vit D nei pazienti PANDAS perché potrebbe migliorare il decorso della malattia, prevenire e ridurre le recidive infettive e la ripresa delle infezioni e di conseguenza delle complicanze neurologiche. Questa ipotesi deve essere supportata da ulteriori studi.

Keywords: *Vitamina D, pandas, infezione da streptococco.*

RAPPORTO TRA QUALITÀ DEL SONNO E DOLORE CRONICO IN PAZIENTI CHE ACCEDONO PER LA PRIMA VOLTA AD UN AMBULATORIO SPECIALISTICO DI REUMATOLOGIA

P233

R. Ferrara, D. Capocotta, R. Tirri

Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia. Seconda Università degli Studi di Napoli

Premesse. Il dolore cronico è la manifestazione più frequentemente associata ai disturbi muscoloscheletrici. Allo stesso modo i disturbi del sonno sono conseguenti a numerose malattie reumatologiche e sono correlati al dolore cronico (1).

Obiettivi. Questo studio si propone di indagare il rapporto tra disturbi del sonno e il dolore in un campione di popolazione italiana che accede per la prima volta in un ambulatorio specialistico di Reumatologia per una condizione causa di dolore cronico.

Metodi. Un totale di 978 pazienti sono stati inclusi consecutivamente dal dicembre 2014 al gennaio 2016. I partecipanti sono stati valutati per la presenza di dolore utilizzando una scala visuo-analogica (VAS): dolore lieve (VAS da 5 a 44 mm), dolore moderato (VAS da 45 a 74 mm) dolore severo (VAS da 75 a 100 mm) (2) e sono stati sottoposti a domande riguardanti il numero di ore di riposo notturno per la definizione dell'ipnotipo: dormitore breve <6 h; normale 6-9 h e lungo >9 h di sonno). Dei 978 pazienti, solo 750 hanno accettato di sottoporsi anche al questionario Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire (PSQI) (3), scala di autovalutazione per analizzare la qualità del sonno percepita. Un punteggio globale PSQI >5 è stato considerato come un indicatore di disturbi del sonno di grado severo. Abbiamo preso in considerazione come controlli sani i pazienti senza dolore (VAS da 0 a 4 mm).

Risultati. L'età media dei partecipanti era 52,7 anni, di cui la maggior parte era di sesso femminile (86%), dato confermato anche nella stima dei 750 pazienti sottoposti al questionario PSQI. Il dolore severo era significativamente associato con l'ipnotipo dormitore breve ($p=0,0078$). Inoltre è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra il punteggio globale del PSQI e il dolore di grado severo ($p=0,027$).

Conclusioni. Lo status di dormitore breve e di dormitore con alterata qualità del sonno sono molto frequenti in pazienti affetti da una patologia muscoloscheletrica associata a dolore cronico severo. È necessario pertanto effettuare ulteriori studi di tipo prospettico atti a contribuire a chiarire i disturbi del sonno che alterano la vita di molti pazienti affetti da malattia reumatica cronica.

Bibliografia

1. Abad VC, et al. Sleep and Rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev.* 2008; 12: 211-28.
2. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis.* 1979; 38: 560.
3. Theodore A, et al. Measuring sleep in rheumatologic disease: the EES, FOSQ, ISI, and PSQI. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: S287-S296.

Keywords: *Dolore, disordini del sonno, patologie muscoloscheletriche.*

IPERSONNOLENZA IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE COMUNEMENTE ASSOCIATE A DOLORE

P234

D. Capocotta, R. Ferrara, R. Tirri

Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia. Seconda Università degli Studi di Napoli

Obiettivi. Vi è una crescente consapevolezza dell'importanza della qualità del sonno nel mantenimento dello stato di salute. Il nostro obiettivo è stato quello di valutare la prevalenza di un'eccessiva sonnolenza diurna e le condizioni ad essa associate, in una popolazione di pazienti che accedono per la prima volta in un ambulatorio specialistico di Reumatologia.

Metodi. Un totale di 1245 pazienti inclusi consecutivamente da dicembre 2014 a maggio 2016 sono stati invitati a partecipare ad uno studio con questionari autosomministrati. I parametri valutati sono stati: dolore su scala visuo-analogica (VAS da 0 a 100 mm), percezione dello stato globale di salute (GH), Epworth Sleepiness Score (ESS) e indice di massa corporea (BMI).

L'analisi di regressione logistica univariata è stata condotta per valutare l'associazione tra parametri demografici e clinici con un'eccessiva sonnolenza diurna (EES \geq 10). Le variabili risultate significativamente associate all'analisi univariata ($p < 0.1$) sono state immesse in un modello di regressione multipla.

Risultati. Tutti i pazienti accettarono di sottoporsi allo studio. L'età media dei partecipanti era di 52.7 anni; il 15.1% era di sesso maschile. La prevalenza dei pazienti senza dolore (VAS da 0 a 4 mm) era del 10.4%, con dolore lieve (VAS da 5 a 44 mm) era del 21.8%, con dolore moderato (VAS da 45 a 74 mm) era del 25.8%, con dolore severo (VAS da 75 a 100 mm) era del 37.9%, la prevalenza dei pazienti con eccessiva sonnolenza diurna (ESS \geq 10) era del 10.1%, i pazienti obesi (BMI \geq 30)

erano il 23.9% del totale. All'analisi univariata il dolore severo (OR, 95% CI=1.79, 1.22 - 2.62, $p=0.0027$), il GH (OR, 95% CI 0.98, 0.97-0.99, $p=0.0026$), il BMI \geq 35 kg/m² (OR, 95% CI=2.54, 1.30-4.97, $p=0.006$) sono risultati associati in maniera significativa all'eccessiva sonnolenza diurna (EES \geq 10). All'analisi multivariata aggiustata per età e sesso, tali variabili sono risultate essere ancora significative (BMI \geq 35 OR, 95% CI=2.2234, 1.1173-4.4246; GH OR, 95% CI=0.9896, 0.9806-0.9988; dolore severo OR, 95% CI=1.5705, 1.0302-2.3941).

Conclusioni. Tali dati suggeriscono un'alta prevalenza di un'ipersonnolenza non riconosciuta nei pazienti con malattie reumatiche associate a dolore severo e a un'obesità almeno di II classe (BMI \geq 35 kg/m²). L'analisi della salute del sonno dovrebbe entrare a far parte della valutazione clinica standard dei pazienti reumatici.

Bibliografia

1. Abad VC, et al. Sleep and Rheumatologic disorders. Sleep Med Rev. 2008; 12: 211-28.
2. Slater G, et al. Obesity as an independent predictor of subjective excessive daytime sleepiness. Respir Med. 2013; 107: 305-309.
3. Aun C, Lam YM, Collect B. Evaluation of the use of visual analogue scale in Chinese patients. Pain. 1986; 25: 215-21.

Keywords: Dolore, sonnolenza diurna, obesità.

ALKAPTONURIA ED ALTERAZIONI DENSITOMETRICHE: RISULTATI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI

P235

C. Toscano, A. Adinolfi, I. Bertoldi, V. Di Sabatino, G. Filippou, V. Picerno, E. Selvi, A. Santucci, M. Galeazzi, B. Frediani

Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. L'alkaptonuria (AKU) è una rara patologia causata dal deficit dell'enzima omogentisato 1,2-diossigenasi, che determina l'accumulo nel sangue e nelle urine dell'acido omogentisico (HGA) e la formazione di depositi a livello articolare, in particolare a carico della cartilagine, che determinano una severa artropatia.

Le caratteristiche radiologiche dell'artropatia nell'AKU sono state in precedenza descritte, mentre pochi studi hanno valutato le caratteristiche densitometriche dei pazienti (pz) affetti da AKU.

Questo studio si prefigge, quindi, di valutare in una coorte di pazienti affetti da AKU, la densità minerale ossea (BMD) lombare e femorale e l'eventuale presenza di fratture vertebrali.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da AKU consecutivamente giunti al nostro centro. Per ciascun paziente è stata eseguito un esame densitometrico con una dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Lunar Expert 1.72), sia a livello della colonna lombare in proiezione antero-posteriore che a livello femorale (collo femorale e femore intero); è stata effettuata una morfometria vertebrale DXA con

il dispositivo Lunar Expert XL device per la ricerca delle fratture vertebrali.

Risultati. Sono stati inclusi 9 pz (6 maschi, età media 58 SD \pm 13,60, BMI 25,60 SD \pm 3,31) affetti da AKU (età media dalla diagnosi 18 SD \pm 8,96). 2 pz assumevano terapia al momento della valutazione.

Per un singolo pz non è stato possibile effettuare la valutazione densitometrica sul femore, poiché portatore di artroprotesi femorale bilaterale. La BMD media vertebrale (valutata sulla coppia vertebrale peggiore) era pari a 1,247 (SD \pm 0,34) [range (0,858)-(1,786)] con un T-score medio pari a 0,24 (SD \pm 2,84) [range (-3,20)-(4,60)].

La BMD media sul collo femorale era uguale a 0,795 (SD \pm 0,129) [range (0,541)-(0,937)] con un T-score di -1,33 (SD \pm 1,91) [range (-4,10)-(2,50)], mentre sul femore intero la BMD risultava pari a 0,841 (SD \pm 0,126) [range (0,607)-(1,015)] con un T-score di -1,76 (SD \pm 1,09) [range (-3,70)-(-0,60)].

Un solo pz ha mostrato la presenza di una frattura vertebrale all'esame morfometrico.

Conclusioni. Nella coorte selezionata, la BMD femorale mostra costantemente valori di osteopenia ed in alcuni casi di osteoporosi. Al contrario, a livello vertebrale la BMD varia tra i diversi pazienti, a causa della presenza di depositi di HGA a carico dei dischi intervertebrali. In generale, i risultati ottenuti mostrano che i pazienti affetti da AKU tendono a sviluppare demineralizzazione ossea e sono in accordo con precedenti dati presenti in letteratura (1). Ulteriori studi sono necessari per approfondire i meccanismi patogenetici (sia relativi ad alterazioni del metabolismo osseo che istologiche) che possano spiegare tale condizione ed eventualmente approfondire il ruolo dell'HGA.

Bibliografia

1. Aliberti G, et al. Journal of Internal Medicine, 2003.

Keywords: Alkaptonuria, densitometria, demineralizzazione ossea.

PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI IN SOGGETTI CON FRATTURA DI FEMORE DA FRAGILITÀ ED INCIDENZA DEI FATTORI DI RISCHIO

P236

M. Manfredini¹, G. Arioli¹, G. Bernardi¹, P. Falaschi², G. Letizia Mauro³, G. Iolascon⁴, M. Invernizzi⁵, M. Noale⁶, C. Cisarì⁵

¹Department of Neurosciences, Hospital Carlo Poma, Mantova; ²Geriatric Unit, Sapienza University of Rome;

³Department of Rehabilitation, University of Palermo; ⁴Department of Medical and Surgical Specialties and Dentistry,

Second University of Naples; ⁵Physical and Rehabilitative Medicine, Department of Health Sciences, University of Eastern Piedmont

A. Avogadro, Novara; ⁶Neuroscience Institute, Aging Branch, CNR, Padova

Introduzione. L'osteoporosi è una patologia sistemica e multifattoriale dello scheletro, caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura, proprietà materiali) che si accompagnano ad un aumento del rischio di frattura. Le fratture vertebrali sono le fratture osteoporotiche più frequenti, mentre quelle di femore sono gravate da un'incidenza maggiore di complicanze con un conseguente aumento della mortalità, della disabilità ed un alto costo socio-economico.

Inoltre, la coesistenza di fratture vertebrali nei pazienti anziani con frattura di femore ha un maggior impatto negativo sull'outcome funzionale e cognitivo del paziente.

Obiettivi. Determinare la prevalenza di fratture vertebrali nelle donne con frattura femorale di origine osteoporotica e valutare il rapporto tra la prevalenza di fratture vertebrali e fattori preesistenti quali: l'autonomia nella attività della vita quotidiana, la qualità del cammino, il numero di cadute, gli aspetti cognitivi e le comorbilità.

Metodi. Sono state arruolate consecutivamente, in 25 centri italiani di ortopedia, riabilitazione e geriatria, 946 donne, di età superiore a 60 anni, con frattura di femore osteoporotica e con un'indagine radiografica della colonna vertebrale. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: un gruppo presentava una precedente frattura vertebrale (F), mentre, il secondo gruppo non aveva alcuna storia di precedenti fratture (NF). Inoltre, sono stati raccolti dati anamnestici, demografici e di outcome correlati (ADL, IADL, CIR, SPMSQ, FAC e Rankin Scale), in tutte le pazienti incluse nel data base.

Risultati. Nelle 946 donne arruolate con frattura di femore è stato rilevato che, 502 (54%) presentavano fratture vertebrali prevalenti e di queste 119 (13,7%) avevano almeno una frattura di grado severo. Inoltre, il gruppo F mostrava un grado maggiore di disabilità, rispetto al gruppo NF, con un outcome

funzionale peggiore, registrando punteggi statisticamente significativi di RANKIN, CIRS, SPMSQ, IADL ed un maggiore numero complessivo di cadute ($p < 0.001$). Infine, nello stesso gruppo F sono stati rilevati valori inferiori e statisticamente significativi di 25 (OH) D, rispetto al gruppo NF ($p < 0.001$).

Conclusioni. I pazienti con frattura di femore, associata ad una precedente frattura vertebrale, presentano una disabilità maggiore, che aumenta progressivamente con il numero delle fratture e la gravità della deformità vertebrale. Inoltre, hanno outcome funzionale e cognitivo peggiore.

Bibliografia

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001; 285: 785-795.

Sattui SE, et al. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10: 592-602.

Svedbom A, et al. EU Review Panel of IOF. Osteoporosis in the EU: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013; 8: 137.

Gonnelli S, et al. The assessment of vertebral fractures in elderly women with recent hip fractures Osteoporosis Int. 2013; 24: 1151-1159.

Keywords: Fratture vertebrali, osteoporosi, anca.

ORMONE PARATIROIDEO E ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI: UNA VISIONE DI GENERE

P237

P. Sabatini¹, A. Sorrentino¹, C. Mirello¹, A. Vitagliano², A.M. D'Ursi³, F.M. Pepe⁴, P. Amato⁵

¹U.O. S. di Microbiologia Generale, Micologia, Parassitologia e Diagnostica di Immunopatologia Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore (SA); ²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; ³Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Salerno; ⁴Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁵ASL Salerno

Sempre maggiori sono le evidenze scientifiche a favore dell'ipotesi che il deficit di vitamina D possa avere ripercussioni negative sul sistema cardiovascolare. I recettori della vitamina D sono presenti in molti tessuti tra i quali il muscolo della parete dei vasi, l'endotelio ed i miocardiociti. Essa può giocare un importante ruolo sia come marcatore che come agente causale delle malattie cardiovascolari. Anche l'iperparatiroidismo come il deficit della vitamina D sta acquisendo un valore clinico nuovo per il mantenimento di una normale condizione cardiovascolare. La sindrome anti-fosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da eventi tromboembolici ricorrenti, l'aborto e la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi. L'APS può verificarsi nel corso di altre malattie autoimmuni (secondaria APS) o in forma primitiva.

Scopo. In questo lavoro abbiamo voluto indagare circa l'associazione tra APS e il valore di PTH in una prospettiva di genere.

Materiali e Metodi. I sierici di 119 pazienti, di cui 59 con APS (48 donne, 11 uomini) e 60 di controllo (50 donne, 10 uomini), è stato sottoposto alla ricerca di anticorpi anti-fosfolipidi (APL),

anticorpi cardiolipina e anti - β 2 glicoproteina I e PTH intatto.

Risultati. Il 34% dei pazienti presenta la sindrome tipo anti-fosfolipidi I (APS I), mentre il restante 66% è influenzata dalla forma di tipo II (APS II). I livelli di PTH erano superiori ai valori di riferimento nel 44% dei pazienti con APS (35% APS I, 65% APS II), mentre solo il 13% del gruppo di controllo presenta un aumento della secrezione di ormone paratiroideo. Il 46% delle donne con APS ha un aumento della secrezione di PTH rispetto al 36% degli uomini testati. Il test χ^2 è significativo con una probabilità del 99%. Il rapporto di probabilità era maggiore di 1 (5.12). L'AUC ($p < 0,0006$), ha rivelato l'utilità del test PTH associato alla APS.

Discussione. È stata dimostrata l'utilità della determinazione del PTH in sospetti APS, un alto grado di associazione tra la secrezione anormale di PTH nelle femmine affette da APS. L'ipersecrezione di PTH è associata più alla APS tipo II rispetto al tipo I, indipendentemente dal sesso. Questi dati si prestano ad ulteriori approfondimenti e potrebbero essere utili per meglio affrontare il rischio trombo-embolico che caratterizza questa malattia autoimmune.

INFEZIONI DA KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUTTORE DI CARBAPENEMASI E BIOMARKERS AUTOIMMUNI IN UNA PROSPETTIVA DI GENERE

P238

P. Sabatini¹, C. Mirello¹, R. Angrisani¹, G. Annunziata¹, A. Sorrentino¹, A. Vitagliano², F.M. Pepe³, P. Amato⁴

¹U.O. S di Microbiologia Generale, Micologia, Parassitologia e Diagnostica di Immunopatologia Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore (SA); ²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; ³Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁴ASL Salerno

Scopo. La diffusione di batteri resistenti agli antibiotici rappresenta un fenomeno in grave aumento. Sono coinvolti principalmente i batteri Gram-negativi, appartenenti alla famiglia degli Enterobatteri (CPE, carbapenemase producing Enterobacteriaceae) e la specie *Klebsiella pneumoniae* con fenotipo KPC. La *Klebsiella pneumoniae* KPC è causa di infezioni gravi del sistema urinario e polmonare, di un'umentata mortalità in ambito ospedaliero e di artriti come la SA che predilige il sesso maschile. La descrizione degli outbreaks indica che i ceppi resistenti si avvalgono di vantaggi selettivi negli ospedali soprattutto per la lunga degenza, uso di dispositivi medici e pratiche assistenziali invasive, di terapie antibiotiche inappropriate e prolungate. È apparso interessante ricercare una relazione fra il fenotipo di infezioni di *Klebsiella pneumoniae* e la presenza di biomarkers di patologie autoimmuni valutata in una prospettiva di genere.

Materiali e Metodi. Sono stati isolati 108 ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti al meropenem dei quali 68 provenienti da soggetti maschi e 40 da femmine. Tutti i ceppi isolati sono stati sottoposti al test di conferma fenotipica al fine di individuare il fenotipo di resistenza (carbapenemasi KPC o Metallo- β -Lattamasi, ESBL e OXA-48). I sierici dei pazienti infetti sono

stati sottoposti al test per la ricerca degli anticorpi antinucleo (ANA) mediante tecnica di immunofluorescenza indiretta.

Risultati. Dal test di conferma fenotipica il 59% dei campioni risulta KPC, il 22% M β L ESBL o OXA-48, l'8% M β L. Il fenotipo KPC prevale nelle femmine ($p=0.001$). Dalla relazione infezioni-ANA-genero nessuna donna è risultata positiva al test ANA, mentre l'81% dei maschi è risultato positivo ($p=0,001$). Il pattern fluoroscopico più frequente è il citoplasmatico granulare (36%). Dalla relazione fenotipo KPC, reparto, età e sesso dei pazienti, si evidenzia che i ceppi KPC sono prevalenti nel reparto di Rianimazione e non ci sono significative differenze tra maschi e femmine; non si osservano differenze significative tra KPC ed età e infine i positivi KPC erano prevalentemente femmine.

Conclusioni. Le infezioni nosocomiali da *Klebsiella pneumoniae* KPC colpiscono soprattutto il genere femminile ricoverato presso strutture di lunga degenza. La relazione statisticamente significativa tra ANA, pattern e genere maschile è interessante e l'utilizzo di tali biomarkers potrebbe essere utile ai fini di una diagnosi precoce di malattia autoimmune. Occorre maggiore attenzione alle pratiche assistenziali se si vuole controllare la diffusione delle infezioni da ceppi multiresistenti.

ZOFENOPRIL COMBINED WITH XANTHINE OXIDASE INHIBITORS MAY IMPROVE SURVIVAL IN POST-MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS AS COMPARED TO PLACEBO OR OTHER ACE-INHIBITORS ON BEHALF OF THE SMILE WORKING PROJECT

P240

C. Bentivenga¹, E.R. Cosentino¹, E. Ambrosioni¹, S. Corvaglia¹, N. Malavolta¹, S. Bacchelli¹, D. Degliesposti¹, S. Omboni², G. Reggiardo³, F. Ventura¹, C. Borghi¹

¹Unità di Medicina Interna Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare Università di Bologna;

²Unità di Ricerca Clinica Istituto Italiano di Telemedicina, Varese; ³Data Management and Biostatistics Unit Mediservice srl, Genova

Background. Oxidative stress is increased in hyperuricemic patients with acute myocardial infarction (AMI). In these patients, use of sulphydrylACE-inhibitors (ACEIs), such as zofenopril or captopril, and xanthine oxidase inhibitors (XOIs), may potentially result in an enhanced antioxidant effect and improved survival. However, the benefit of such combination in post-myocardial infarction has never been verified. Thus we re-analyzed the data of the four SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) studies by grouping patients according to the type of ACEIs and the use of XOIs.

Methods. 165 (31.4%) of the 525 patients were treated with XOIs (79 under zofenopril and 86 under placebo, lisinopril or ramipril), whereas 360 were not (192 zofenopril and 168 placebo or other ACEIs). In these four groups, we separately estimated the 1-year combined risk of major cardiovascular events (MACE, death or hospitalization for cardiovascular causes).

Results. MACE occurred in 10.1% of patients receiving zofenopril + XOIs, in 18.6% receiving placebo or other ACEIs + XOIs, in 13.5% receiving zofenopril without XOIs and in 22.0% receiving placebo or other ACEIs, but no XOIs ($p=0.034$ across groups). Rate of survival free from MACE was significantly larger in patients treated with zofenopril and XOIs than with other ACEIs with no XOIs [hazard ratio: 2.29 (1.06, 4.91), $p=0.034$]. A non-significant trend for superiority of zofenopril + XOIs combination was observed vs. zofenopril alone [1.19 (0.54, 2.64), $p=0.669$] or vs. placebo or other ACEIs combined with XOIs [1.82 (0.78, 4.26), $p=0.169$].

Conclusions: our retrospective analysis suggests an improved survival free from MACE in post-AMI patients treated with a combination of an ACEI and urate lowering drug with antioxidant activity.

Keywords: Zofenopril, iperuricemia, IMA.

VALUTAZIONE DEL BENESSERE SOCIO-ASSISTENZIALE DEI MALATI REUMATICI IN UNA CITTÀ DI GRANDI DIMENSIONI DEL NORD ITALIA

P241

E. Bertoletti¹, L. Andreoli¹, S. Pellegrini¹, V. Cappa², R. Furfari³, M. Carpita², A. Tincani¹

¹Università degli Studi di Brescia - Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Brescia; ²Università degli Studi di Brescia - Dipartimento di Economia e Management, Brescia; ³ABAR - Associazione Bresciana Artrite Reumatoide Onlus, Brescia

Scopo del lavoro. Le malattie reumatiche rappresentano un grande costo per gli individui e le società in termini di perdita di produttività lavorativa, spese sanitarie e bisogni sociali.

Lo scopo di questo studio è di andare ad indagare il livello di soddisfazione e i modi di utilizzo dei servizi socio-assistenziali offerti ai malati reumatici residenti nella città.

Materiali e Metodi. Per l'indagine è stato utilizzato un questionario realizzato all'interno dello studio promosso dal Comune di una grande città del Nord Italia "La Domanda e l'Offerta di Servizi Socio-Assistenziali e Sanitari per il Benessere degli Individui e delle Famiglie". Il questionario è stato integrato con domande specifiche per malati reumatici ed i dati raccolti sono stati inseriti in un data base online, estrapolati ed integrati con le informazioni sulla diagnosi e durata di malattia. L'indagine è stata proposta a 254 pazienti; non considerando i rifiuti e le compilazioni incomplete, l'analisi è stata condotta su un totale di 199 questionari.

Risultati. Suddividendo per sesso, il campione è costituito per il 78% da donne, in base all'età il 4% pazienti ha meno di 30 anni, il 18% tra i 30-50 anni, il 26% tra i 50 e i 65 ed il 52% sono over-65. Relativamente alla diagnosi, il 55% è affetto da artrite cronica ed il 40% da connettivite/vasculite.

Il 31% del campione è formato da invalidi civili ed il 49% di questi ha meno di 65 anni. I pazienti si ritengono moderatamente soddisfatti della qualità dei servizi offerti dalle strutture

sanitarie pubbliche anche se, si sono rilevate valutazioni insufficienti per i tempi di attesa per avere una prima visita specialistica presso le strutture pubbliche. La maggioranza (60%) non fa riferimento ai servizi di riabilitazione e chi lo fa si reca principalmente presso strutture private (58%), il cui costo non viene ritenuto sostenibile da circa un terzo degli intervistati, soprattutto dai pensionati. Un terzo dei pazienti, soprattutto over 65 con artrite, riferisce di non avere ricevuto l'indicazione svolgere attività fisica da parte dei medici specialisti. Una minoranza di intervistati (14-16%) dichiara di svolgere attività fisica in piscina o in palestra, rilevando una carenza sul territorio di attrezzature specifiche per permettere l'accesso alle vasche ai disabili e di vasche con acqua riscaldata.

Conclusioni. La tipologia di malato reumatico più frequente ha il seguente profilo: donna, over 65 con una malattia infiammatoria diagnosticata da più di 10 anni e con buone probabilità di essere stata riconosciuta come invalida civile in età lavorativa. Le criticità emerse riguardano l'accessibilità alle strutture specialistiche e alle figure professionali complementari a quella del medico, nel counseling all'attività fisica, soprattutto per gli anziani, e nella possibilità di pianificare l'implementazione di strutture assistenziali/sportive a livello territoriale istituzioni.

Keywords: Benessere socio-assistenziale, malattie reumatiche, disabilità.

EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL NEL TRATTAMENTO DELLE UVEITI IDIOPATICHE REFRATTARIE ALLA TERAPIA CONVENZIONALE

P242

M. Fornaro¹, G. Lopalco¹, V. Venerito¹, L. Cantarini², A. Vitale², C. Scioscia¹, M.G. Anelli¹, M. Galeazzi², G. Lapadula¹, F. Iannone¹

¹Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, University of Bari Aldo Moro, Bari; ²Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surge, Siena

Scopo dello studio. Le uveiti rappresentano una delle principali cause di alterazioni della funzione visiva. Le forme nelle quali vengano escluse cause infettive o patologie autoimmuni sono definite idiopatiche, sebbene siano sostenute da una patogenesi immunomediata. La terapia steroidea rappresenta il gold standard, nonostante sia associata nel lungo termine a ben noti effetti collaterali. Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia degli agenti anti-TNF come infliximab ed adalimumab, scarsi sono invece i dati circa l'impiego di Certolizumab pegol (CTP). Qui di seguito vengono descritti tre casi di uveite idiopatica trattati con successo mediante la somministrazione di CTP 200 mg ogni 2 settimane dopo fase di induzione.

Materiali e Metodi.

1. Paziente uomo di 28 anni con una storia di 2 anni di iridoclitili bilaterali recidivanti idiopatiche. Negli anni veniva avviata terapia steroidea associata a vari DMARDs (Ciclosporina(CYS), Azatioprina (AZA), Metotrexato (MTX)), risultata inefficace. Acquisito il consenso informato del paziente, si iniziava la terapia con CTP associato a PDN 25 mg/die. A sei mesi di follow-up non ci sono stati segni di recidiva nonostante la riduzione del PDN 5 mg/die.
2. Paziente donna di 44 anni con una storia di 5 anni di uveite anteriore bilaterale idiopatica trattata con terapia steroidea topica e sistemica (PDN fino a 25 mg) e vari DMARDs (CYS, MTX, AZA), risultati inefficaci. La paziente veniva pertanto avviata a terapia con CTP associato a CYC 200 mg/die e PDN 25 mg/die. Dopo 3 mesi di follow-up, sopraggiunta la remissione, veniva ridotta CYC a 100 mg/die causa stomatite e PDN a 5 mg/die. A

sei mesi di follow-up la CYC veniva ulteriormente scalata a 50 mg/die e PDN a 2,5 mg/die, permanendo la malattia in remissione.

3. Paziente donna di 67 anni con una storia di 15 anni di uveite anteriore idiopatica dell'occhio sinistro. Negli anni la paziente era stata trattata con elevate dosi di steroide associato a CYC, MTX ed AZA, terapie risultate inefficaci. Pertanto acquisito il consenso informato, si iniziava terapia con CTP associato a PDN 5 mg/die. Dopo 6 mesi di follow-up non si sono verificati ulteriori recidive di malattia oculare e lo steroide è stato sospeso.

Risultati. Nonostante in letteratura non esistano studi circa l'utilizzo in prima linea dell'agente anti TNF-alpha CTP nel trattamento delle uveiti idiopatiche anteriori, la nostra piccola casistica apre la strada ad una nuova opportunità terapeutica utilizzando un farmaco che per la presenza del frammento Peghilato e del suo basso peso molecolare gode di proprietà farmacocinetiche differenti da quello degli altri anti-TNF-alpha.

Conclusioni. CTP si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento di 3 casi di Uveite idiopatica sia in associazione a DMARDs che a steroide, promuovendo un rapido tapering di quest'ultimo. Sicuramente ulteriori studi su una più ampia casistica di pazienti sono necessari per confermare le nostre osservazioni.

Keywords: Uveite, certolizumab pegol, farmaci biotecnologici.

IL TRATTAMENTO MULTIFOCALE DELL'OSTEOPOROSI: FARMACOLOGIA E TERAPIA FISICA

P243

O. Ragusa¹, G. Deinite²

¹ASL TO 3, Venaria Reale (TO); ²Centro di Riabilitazione - Orcet di Hauteville - FR

Premessa. Circa il 75% presenta una condizione di fragilità scheletrica; più in dettaglio tra i 70 e gli 80 anni circa il 42% delle donne è affetta da osteoporosi. L'evoluzione fisiologica dell'osteoporosi è rappresentata dalla frattura che sempre determina una modifica della qualità di vita del paziente, anche in relazione al dolore ed alle limitazioni fisiche.

Scopi del lavoro. Partendo da tali premesse si è cercato di individuare un protocollo terapeutico integrato, che non si basi esclusivamente sul trattamento farmacologico.

Materiali e Metodi. Tra il giugno 2014 ed il gennaio 2016 sono stati individuati 60 pazienti con diagnosi di Osteoporosi Primaria. L'età media del campione era di 71,8 aa (min 64 - max 82). Tutti i pazienti, al momento del reclutamento,

non avevano ricevuto un trattamento con terapia specifica per osteoporosi mediamente da 2 anni. Le pazienti sono state suddivise in tre gruppi omogenei per età, caratteristiche cliniche, di Densitometria e medie di scale di valutazione. Un gruppo è stato trattato con alendronato in monosomministrazione settimanale (Gruppo A), il secondo gruppo con Denosumab in somministrazione semestrale (Gruppo B) ed il terzo gruppo è stato trattato con Denosumab in associazione con terapia fisica (Gruppo C). Il trattamento con terapia fisica prevedeva 60 minuti di magnetoterapia total body, elettroterapia antalgica TENS e Diodinamica al rachide cervicale e lombo sacrale, venti minuti di ginnastica dolce. Il trattamento farmacologico è stato proseguito ininterrottamente per 12

mesi, mentre il trattamento fisioterapico prevedeva 10 sedute consecutive da ripetere a 3 mesi di distanza per complessivi quattro cicli.

Risultati. Attività quotidiane e Qualità di vita: entrambi i parametri sono migliorati nei pazienti sottoposti a trattamento. Certamente la riduzione del dolore e la possibilità di muoversi meglio ha contribuito a migliorare già in tempi brevi la percezione della vita. Il gruppo che mostra il miglioramento maggiore è il gruppo C, con una differenza che tende ad essere già statisticamente significativa, nei confronti dei pazienti del gruppo A, e con percentuali nettamente migliori rispetto al gruppo B.

Discussione. Appare evidente che il trattamento riabilitativo è utile per i pazienti che soffrono di osteoporosi ed è in grado di potenziare l'azione dei farmaci antiassorbitivi.

Conclusioni. Non possiamo certamente trarre delle conclusioni specifiche da questo studio.

I risultati raggiunti si possono comunque considerare uno sprone per capire meglio come agire di fronte ad una paziente con osteoporosi, non più limitandosi a considerazioni di ineluttabilità sul decorso della patologia, piuttosto sull'opportunità di considerare che esiste un binomio imprescindibile tra la qualità dell'osso e quella della vita.

Keywords: *Osteoporosi, dolore, riabilitazione.*

P245 - P262 VASCULITI, MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE**IL RUOLO DELL'ULTRASONOGRAFIA CON DOPPLER E DELLA BIOPSIA DELL'ARTERIA TEMPORALE NELL'ARTERITE GIGANTO CELLULARE****P245****S. Di Bello, A. Corrado, V. Di Bello, F.P. Cantatore***Università degli Studi di Foggia*

Obiettivo. L'arterite a cellule giganti (AGC) è una vasculite dei grossi vasi che se non trattata precocemente con corticosteroidi (CS) può portare a gravi complicanze ischemiche. Il gold standard per la diagnosi di ACG è la biopsia dell'arteria temporale (BAT), anche se un esame istologico negativo non consente di escluderla; l'ultrasonografia doppler (US) dell'arteria temporale è considerata la tecnica di imaging di scelta nell'iter diagnostico dell'ACG. Lo scopo dello studio è quello di valutare l'effetto del trattamento precoce con CS sulla capacità diagnostica della biopsia e dell'US nell'individuare le alterazioni infiammatorie caratteristiche in pazienti con sospetta AGC temporale.

Metodi. Sono stati reclutati 100 pazienti con sospetto di arterite a cellule giganti temporale in base alla sintomatologia clinica e agli esami laboratoristici, ognuno dei quali è stato sottoposto in cieco ad ecocolordoppler delle arterie temporali, con valutazione delle branche temporali e frontali su un piano orizzontale e trasversale in modo da valutare la presenza o meno del caratteristico halo intorno al lume del vaso, e biopsia dell'arteria temporale. I pazienti successivamente sono stati suddivisi in 5 gruppi in funzione della durata della terapia CS effettuata prima dell'esecuzione di entrambi gli esami (G1=0 giorni, G2=1-7 giorni, G3=8-15 giorni, G4=16-30 giorni, G5>30 giorni).

Risultati. La diagnosi clinica finale è stata stabilita al termine di un follow-up di sei mesi in un totale di 81 pazienti. La sensibilità e la specificità della biopsia dell'arteria temporale erano rispettivamente di 56.7% e 94.7% mentre la sensibilità e la specificità di US erano rispettivamente 51.8% e 68.4%. Analizzando i dati dei sottogruppi di trattamento, si è osservato che la maggior durata della terapia corticosteroidica al momento dell'osservazione determinava una perdita di specificità dell'esame color doppler, mentre sensibilità e specificità della biopsia temporale non erano alterate dalla diversa durata della terapia corticosteroidica (specificità TAB vs US: G1:100% e 80%, G2: 87.5% e 62%, G3: 100% e 61% G4 100% e 58% G5 100% e 57.5%).

Conclusioni. La performance diagnostica della biopsia temporale è maggiore di quella dell'esame ecografico e non è inficiata dall'assunzione di corticosteroidi nel periodo precedente all'esecuzione dell'esame; al contrario l'assunzione di corticosteroidi determina una riduzione di specificità dell'ecocolordoppler in base alla durata dell'assunzione prima dell'esecuzione dell'esame.

Keywords: Arterite giganto cellulare, US, biopsy.

USO DELLA CICLOFOSFAMIDE ENDOVENA A BASSA DOSE IN PAZIENTI CON IgG4-RELATED DISEASE: RISULTATI PRELIMINARI DI UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

P246

R. Capecchi¹, F. Angelotti¹, F. Petrelli¹, M.F. Egidi², D. Giannese², U. Boggi³, F. Vistoli³, A. Giorgetti⁴, D. Campani⁵, L. Pollina⁵, P. Migliorini¹, A.G. Tavoni¹

¹U.O. Immunologia Clinica e Allergologia, A.O.U.P., Pisa; ²U.O. Nefrologia, A.O.U.P., Pisa; ³U.O. Chirurgia Generale e Trapianti, A.O.U.P., Pisa; ⁴U.O. Medicina Nucleare, CNR, Pisa; ⁵U.O. Anatomia Patologica, A.O.U.P., Pisa

Scopo del lavoro. Valutare in modo preliminare la tollerabilità di una terapia con ciclofosfamide somministrata secondo lo schema Euro Lupus in pazienti affetti da malattia IgG4-correlata (IgG4RD).

Materiali e Metodi. È stata considerata una popolazione di 10 pazienti, comprendenti 7 diagnosi certe di malattia e 3 possibili. In 5 casi refrattari al trattamento con corticosteroidi è stata eseguita terapia con boli di CFX endovena a basse dosi con premedicazione (ondansetron, uromitexan) secondo lo schema EuroLupus per il trattamento della nefrite lupica (500 mg ogni 2 settimane per 6 mesi). Due pazienti avevano presentato in precedenza una reazione allergica durante infusione di Rituximab. Negli altri 3 casi il trattamento è stato deciso in base alla necessità di una risposta rapida alla terapia o per l'impossibilità di eseguire boli di steroide ad alte dosi. Nel follow-up sono stati valutati i seguenti parametri: emocromo, funzione epatica, funzione renale, indici di flogosi, IgE, livelli di IgG4, IgG4/IgG ratio. Al tempo 0 sono state effettuate indagini strumentali (TC/RM, PET) per la valutazione dell'estensione delle lesioni e del grado di infiammazione.

Risultati. Al momento solo due pazienti hanno completato il ciclo di trattamento previsto ottenendo una parziale risposta. Entrambe hanno mostrato una riduzione delle lesioni alla TC, una riduzione della captazione alla PET di controllo rispetto

al basale (da SUV MAX 7,7 a 4,4 e da SUV MAX 19,3 a 5,2), una riduzione dell'IgG4RD responder index (da 18 a 5 e da 6 a 2) e una riduzione (ma non normalizzazione) dei livelli di IgG4 circolanti. Entrambe sono state poste in terapia di mantenimento con MTX 15 mg sottocute/settimana e 6MP 4 mg/die. Una delle due pazienti ha presentato a distanza di un anno una recidiva di malattia.

Nei 5 pazienti trattati non si è osservata neutropenia significativa né danno epatico o renale.

Per quanto riguarda gli effetti avversi si segnala 1 caso di herpes zoster autolimitantesi e 1 caso di infezione delle vie urinarie in paziente con stent ureterale. Un paziente ha abbandonato il trattamento dopo 1 g di CFX per ragioni non legate a eventi avversi al farmaco. Due pazienti concluderanno il ciclo di terapia entro ottobre 2016.

Conclusioni. Lo schema di trattamento con CFX ev EuroLupus potrebbe rappresentare un'alternativa nei casi di IgG4RD refrattaria alla terapia steroidea in cui il rituximab non è utilizzabile. Ulteriori studi di follow-up sono necessari per confermare questi dati preliminari e per chiarire se esistono differenze significative tra questo e altri tipi di trattamento in termini di remissione e/o recidiva di malattia.

Keywords: IgG4 related disease, ciclofosfamide, euro lupus.

DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 112 PZ AFFETTI DA ARTERITE GIGANTO CELLULARE: ASPETTI CLINICI, APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ED OUTCOME

P247

F. Furini, E. De Stefani, A. Lo Monaco, G. Ciancio, R. La Corte, M. Govoni

U.O.C. Reumatologia Az. Ospedaliero Universitaria S. Anna - Dip. di Scienze Mediche - Università degli Studi di Ferrara

Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche cliniche, le eventuali alterazioni strumentali, l'approccio terapeutico e l'outcome di una casistica monocentrica di 112 pazienti (pz) affetti da arterite giganto cellulare (GCA).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 112 pz con diagnosi di GCA nel periodo compreso tra gennaio 2005 e maggio 2016. Sono stati valutati retrospettivamente i seguenti dati: VES e PCR (all'esordio); quadri clinici "temporali": cefalea, obiettività alterata in sede temporale, claudicatio masseterina, disturbi del visus secondari ad otticopatia ischemica; manifestazioni "extra-temporali": febbre, calo ponderale polimialgia

reumatica (PMR); alterazioni tipiche alle seguenti indagini all'esordio: biopsia dell'arteria temporale, alterazioni della PET con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) e ecografia. Per la FDG-PET, sono state considerate positive captazioni dell'aorta e dei suoi rami principali, uguali o superiori a quella epatica e per l'ecografia è stato utilizzato ESAOTE MyLab 70 XVG con sonda lineare (7,5-12 MHz) secondo i parametri di Schmidt. È stato valutato il ruolo della terapia steroidea (in corso da più di 14 giorni) sull'esito dell'indagine strumentale ed il ruolo diagnostico della FDG-PET, utilizzando il test di Fisher. Risultati. 92 (82.1%) pz erano femmine, l'età media all'esor-

Tabella I - Distribuzione della frequenza dei quadri clinici all'esordio.

Cefalea	Alterazioni in sede temporale	Claudicatio masseterina	Febbre	Calo ponderale	Disturbi del visus	PMR
96 (85.7%)	73 (65.2%)	46 (41.1%)	37 (33%)	11 (9.8%)	27 (24.1%)	37 (33%)

Tabella II - Frequenza dei quadri clinici extratemporali e relazione con manifestazioni temporali.

Manifestazioni extratemporali	Contemporanea a manifestazioni tipiche	Successiva a manifestazioni tipiche	Precedente a manifestazioni tipiche	Non associata
PMN= 37 pz	27 (72,9%)	5 (13,5%)	1 (2,7%)	4 (10,8%)
Fabbra= 37 pz	26 (70,3%)	0	1 (2,7%)	5 (13,5%); di cui 4 associate a PMN e 1 a calo ponderale
Calo ponderale= 13 pz	10 (76,9%)	0	0	3 (23%)

Tabella III - Influenza della terapia steroidea sull'esito dell'esame strumentale.

METODICA (N° pz)	ESITO POSITIVO / % (N° di pz in terapia steroidea)	ESITO NEGATIVO / (N° di pz in terapia steroidea)	p
BIOPSIA (43)	30 / 69,8% (3)	13 (3)	0,0004
PET (26)	22 / 84,6% (5)	4 (1)	0,3
ECOGRAFIA (41)	30 / 73% (4)	11 (5)	0,0006

Tabella IV - Ruolo FDG-PET nella diagnosi di pazienti con manifestazioni extratemporali isolate (p=0,28).

METODICA (N° pz)	Pazienti con manifestazioni esclusivamente extra-temporali sottoposti a PET (5)	Pazienti con manifestazioni temporali sottoposti a PET (13)
PET POSITIVE (22)	5	14
PET NEGATIVE (4)	0	4

dio era $73,4 \pm 8,4$ anni. I valori medi di VES e PCR erano 74 ± 27 mm e $6,1 \pm 5,3$ mg/dl, rispettivamente. 8 (7,1%) pz presentavano esclusivamente manifestazioni extra-temporali (Tab. I e II). 61 (54,5%) pz sono stati sottoposti a biopsia, 26 (23,2%) a FDG-PET, e 41 (36,6%) ad ecografia (Tab. III e IV). Tutti i pz sono stati trattati con steroide, 6 con ciclofosfamide, 25 con methotrexate, 1 con infliximab, ed 1 con azatioprina. 15 pazienti hanno riportato riduzione o perdita del visus e 3 sono deceduti per cause indipendenti alla malattia. 12 (10,8%) hanno avuto recidiva al decalage della terapia steroidea, 7 (6,3%) erano in remissione persistente senza terapia e 77 (69,4%) con basso dosaggio di steroide (inferiore o uguale a 5 mg/die).

Conclusioni. Dalla nostra casistica emerge che la prognosi dei pz (anche se trattati con la sola terapia steroidea) è buona. Un importante ruolo diagnostico rivestono le tecniche di imaging confermando una possibile influenza da parte della terapia steroidea nel negativizzare l'indagine soprattutto per quanto concerne istologia ed ecografia ($p < 0,05$). In particolare nei pz con quadro clinico atipico, con sole manifestazioni extra-temporali, la FDG-PET si è dimostrata fondamentale essendo risultata positiva nel 100% dei casi pur non raggiungendo la significatività statistica a causa del numero limitato di osservazioni ($p = 0,28$).

Bibliografia

1. Soussan et al. Management of Large Vessel Vasculites with FDG-PET. *Medicine*: Volume 94, Number 14, April 2015.
2. Schimdt et al. Color duplex ultrasound in the diagnosis of Temporal Arteritis. *The New England Journal of Medicine*. November 6, 1997.

Keywords: Arterite gigante cellulare, imaging, terapia.

MARKERS DI DANNO CARDIOVASCOLARE SUBCLINICO NEL MORBO DI BEHÇET P248

R. Talarico¹, C. Ferrari¹, C. Stagnaro¹, S. Barsotti¹, R. Neri¹, A. D'Ascanio¹, N. Di Lascio², E. Bianchini², M.A. Morales², M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa; ²CNR, Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa

Dati crescenti della letteratura evidenziano una forte associazione tra malattie autoimmuni sistemiche e rischio cardiovascolare. Recentemente, nell'ambito dei markers di danno cardiovascolare, un ruolo cruciale sembra rivestire la valutazione del diametro medio carotideo e della distensibilità dell'arteria.

Obiettivi. L'obiettivo primario è stato la valutazione dello spessore medio intimale (IMT), dei diametri sistolico e diastolico e della distensibilità carotidea in pazienti affetti da Morbo di Behçet (MB). Obiettivi secondari sono stati: esplorare eventuali correlazioni tra tali parametri e il profilo clinico e demografico nella coorte studiata; confrontare i valori dello spessore medio intimale (IMT), dei diametri sistolico e diastolico, della distensibilità carotidea dei pazienti affetti da MB con un gruppo di controllo patologico, costituito da pazienti affetti da Poli-dermatomiosite e con un gruppo di controlli sani.

Metodi. Sono stati valutati 35 pazienti (M/F: 20/15, età media: 45±10 anni; durata media di malattia: 13±7) con diagnosi di MB in accordo con i criteri ISG, in trattamento con terapia specifica per la malattia (standard of care). Ciascun paziente arruolato nello studio è stato sottoposto a:

- 1) Valutazione reumatologica specifica: valutazione dell'attività e del danno. L'attività è stata calcolata mediante il Disease Activity Score per il MB.
- 2) Valutazione strumentale di EcocolorDoppler (Vivid I, GE

marchio CE) per la valutazione dello spessore medio intimale (IMT), della distensibilità e del diametro medio carotideo.

Le variazioni del diametro medio sono state misurate con il sistema Carotid Studio La pressione differenziale è stata stimata tramite tonometro (Pulsepen, Diatecne) ottenendo un coefficiente di distensibilità (DC)

Risultati. La valutazione dei parametri ecografici e clinici ha evidenziato che l'attività di malattia correla in modo statisticamente significativo ($p=0,02$) con una riduzione del diametro medio carotideo. Abbiamo inoltre osservato una riduzione progressiva della distensibilità carotidea con l'aumentare degli anni di malattia ($p=0,0001$). Inoltre, il Diametro medio è risultato ridotto nei soggetti affetti da MB rispetto al gruppo di controllo patologico ($p=0,038$).

Conclusioni. I risultati dello studio suggeriscono che esiste una specificità del danno subclinico cardiovascolare, espresso come alterazione del diametro carotideo medio, nei soggetti affetti da MB. Tale dato potrebbe rappresentare un target specifico per lo sviluppo di nuove terapie più mirate per la cura del MB.

Keywords: Morbo di Behçet, markers danno cardiovascolare, spessore medio intimale.

TRATTAMENTO CON RITUXIMAB (RTX) DI FORME SEVERE DI VASCULITE IGA-SINDROME DI HENOCH-SCHOENLEIN (HS) P249

D. Roccatello¹, R. Fenoglio², D. Rossi¹, C. Naretto¹, G. Quattrocchio², M. Ferro², P. Mesiano², G. Beltrame², B. Basol²

¹C.M.I.D., Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Osp. G. Bosco, Torino;

²S.C.D.U. Nefrologia e Dialisi, Osp. G. Bosco, Torino

Background. La vasculite IgA-sindrome di HS è una vasculite ad interessamento poliorganico dei piccoli vasi caratterizzata dalla deposizione di immunoreattanti a componente immunoglobulinica IgA1-dominante.

Il trattamento elettivo delle forme più severe, ancorché non validato da studi controllati, è rappresentato da steroidi e immunosoppressori. L'approccio terapeutico ottimale tuttavia rimane controverso. Il ruolo putativo dei linfociti B nella patogenesi della vasculite IgA fa del RTX uno strumento terapeutico di razionalmente elettivo. Riportiamo l'esperienza monocentrica dell'impiego del RTX in una coorte di pazienti con vasculite IgA severa e interessamento nefritico biopaticamente documentato.

Metodi. La coorte include 5 adulti (3 maschi e due femmine) di età compresa tra 21 e 70 anni. La diagnosi si è basata sulla combinazione di dati clinici, laboratoristici ed istologici in linea coi criteri EULAR. Tutti i pazienti presentavano un interessamento cutaneo e renale, 3 intestinale (in due casi con manifestazioni emorragiche), 2 avevano un interessamento artritico. Tre pazienti erano stati precedentemente trattati con altre

terapie immunomodulanti (alte dosi di immunoglobuline EV) o immunosoppressive convenzionali (corticosteroidi, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, micofenolato di mofetile). Il RTX è stato somministrato front line in due pazienti nei quali lo steroide era stato rapidamente sospeso per effetti avversi gravi, ad includere una psicosi di nuova insorgenza.

Risultati. Tutti i pazienti hanno ottenuto una remissione completa. In un caso è stato richiesto un trattamento di mantenimento con RTX per il controllo delle recidive cutanee. Non è stato osservato in un follow-up di 6 mesi-8 anni alcun effetto collaterale clinicamente rilevante.

Conclusioni. Questa è la prima case series descritta in letteratura sull'efficacia del trattamento con RTX di casi severi di vasculite IgA con interessamento nefritico. Nel confermare l'efficacia del RTX in sporadiche osservazioni precedenti, questi risultati avvalorano il ruolo critico dei linfociti B nella patogenesi di questa sindrome.

Keywords: Sindrome Henoch-Schoenlein, vasculite IgA, rituximab.

L'ETÀ ALL'ESORDIO DI MALATTIA INFLUENZA IL QUADRO CLINICO E L'OUTCOME A LUNGO TERMINE NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE? ESPERIENZA IN UNA COORTE MONOCENTRICA

P250

S. Monti, S. Balduzzi, L. Cavagna, C. Montecucco, R. Caporali

Dipartimento di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Le vasculiti ANCA associate (AAV) possono potenzialmente interessare trasversalmente tutte le fasce d'età.

Abbiamo quindi valutato la presenza di caratteristiche distintive nell'esordio clinico e nell'outcome a lungo termine in pazienti con AAV in base all'età di esordio di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi tutti i pazienti con AAV seguiti presso il nostro Centro dal gennaio 2001 al dicembre

2015. La popolazione è stata stratificata in base all'età alla diagnosi in <65 anni o >=65 anni.

Risultati. Sono stati inclusi in totale 96 pazienti. Le caratteristiche generali della popolazione sono rappresentate nella tabella I. Il 72.91% delle diagnosi è stata effettuata ad un'età inferiore ai 65 anni (gruppo A), mentre il 27.09% dei pazienti ha presentato un esordio senile di malattia (gruppo B). L'età media all'esordio dei sintomi nei due gruppi è risultata essere

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche, di trattamento e dell'outcome della popolazione in studio.

Caratteristiche cliniche N (%)	Popolazione totale N=96	Gruppo A (< 65 anni) N=70	Gruppo B (> 65 anni) N=26	P
<i>Sesso</i>				
Maschile	43 (44.79%)	31 (44.28%)	12 (46.15%)	ns
Femminile	53 (55.21%)	39 (55.71%)	14 (53.84%)	
Età all'esordio dei sintomi (media ± DS)	50.04 ± 26.03	43.09 ± 12.55	68.49 ± 8.03	<0.0001
Ritardo diagnostico mesi (mediana; RIQ)	7.57 (2;50)	8 (2;51)	8 (2;53)	ns
Età alla diagnosi (media ± DS)	53.50 ± 15.48	46.61 ± 12.71	72.03 ± 4.27	<0.0001
Durata media del follow up mesi (media ± DS)	70.19 ± 73.41	77.03 ± 80.64	52.03 ± 45.91	ns
<i>Tipo di AAV</i>				
EGPA	55 (57.29%)	38 (39.59%)	17 (17.71%)	ns
GPA	38 (39.58%)	29 (41.43%)	9 (9.37%)	0.006
MPA	3 (3.12%)	3 (4.29%)	0	ns
p-ANCA (MPO)	33 (34.37%)	22 (40.43%)	11 (42.31%)	ns
c-ANCA (PR3)	28 (29.17%)	25 (35.71%)	3 (11.54%)	0.03
<i>Tipo di interessamento d'organo all'esordio di malattia</i>				
Polmonare	78 (78.35%)	59 (84.28%)	19 (73.07%)	ns
Renale	28 (28.87%)	19 (27.14%)	9 (34.61%)	ns
Cardiaco	24 (25%)	19 (27.14%)	5 (19.23%)	ns
ORL	66 (68.75%)	49 (70%)	17 (65.38%)	ns
Gastrointestinale	11 (11.3%)	9 (12.86%)	2 (7.69%)	ns
SNP	41 (41.23%)	24 (34.28%)	17 (65.38%)	0.01
SNC	8 (8.25%)	7 (10%)	1 (3.84%)	ns
Cutaneo	35 (36.08%)	28 (40%)	7 (26.92%)	ns
Oculare	12 (12.37%)	12 (17.14%)	0	0.04
Artrite/artralgie	39 (40.21%)	30 (42.85%)	9 (18.31%)	0.04
Sintomi sistemici	40 (41.67%)	23 (32.85%)	17 (65.38%)	0.008
Ematuria	23 (23.96%)	18 (25.71%)	5 (19.23%)	ns
Proteinuria	23 (23.96%)	17 (24.28%)	6 (23.07%)	ns
Ridotta funzione renale	21 (21.87%)	10 (14.28%)	11 (42.31%)	0.007
Elevazione indici flogosi	59 (61.46%)	42 (60%)	17 (65.38%)	ns
Comorbidità	36 (37.5%)	16 (22.85%)	20 (76.92%)	<0.0001
FFS positività	37 (38.54%)	28 (40%)	9 (34.61%)	ns
BVAS a esordio (media ±DS)	14.83 ± 7.57	14.60 ± 7.67	15.46 ± 7.17	ns
BVAS al termine del follow up (media ± DS)	1.52 ± 1.85	1.68 ± 1.93	1.09 ± 1.57	ns
VDI al termine del follow up (media ± DS)	1.24 ± 1.07	1.30 ± 1.08	1.08 ± 1.04	ns

AAV: vasculiti ANCA associate, EGPA granulomatosis eosinofila con poliangioite GPA granulomatosis con poliangioite MPA micropoliangioite ORL otorinolaringoiatrico. SNP Sistema nervoso periferico SNC Sistema nervoso centrale. FFS: five factor score BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score. VDI: Vasculitis Damage Index

43.09±12.55 e 68.49±8.03 anni, rispettivamente ($p<0.0001$). 10 pazienti nel gruppo A (14.28%) e 1 paziente (3.85%) nel gruppo B hanno ricevuto una diagnosi in Unità di Terapia Intensiva. Il follow-up medio è risultato essere di 70.19±73.41 mesi, senza differenze significative tra i due gruppi. La diagnosi di granulomatosi con poliangioite (GPA) è risultata significativamente più frequente nel gruppo A (33.33% vs 9.37%; $p=0.03$). In accordo con il precedente dato, la positività per i c-ANCA (PR3) è risultata più rappresentata nel gruppo A ($p=0.03$). La presentazione clinica all'esordio di malattia è risultata essere caratterizzata da una maggior frequenza di interessamento oculare e muscoloscheletrico nel gruppo A, e da sintomi sistemici e interessamento del sistema nervoso periferico (SNP) nel gruppo B. Una compromissione della funzionalità renale dovuta al processo vasculitico è inoltre risultata più frequente nel gruppo ad esordio senile ($p=0.007$). La presenza di comorbidità è risultata più significativa nel gruppo B ($p<0.0001$). L'approccio terapeutico non è risultato differente nei due gruppi, eccetto un dosaggio medio di glucocorticoidi (GC) inferiore nel gruppo B durante la fase di induzione della remissione, controbilanciato però da un minor tasso di sospensione dei GC al termine del follow-up in questo gruppo. Rituximab è stato prescritto unicamente in 3 pazienti di sesso femminile appartenenti al gruppo A.

Nonostante un diverso spettro di interessamento d'organo, gli indici di attività di malattia, di prognosi e di danno non sono risultati differenti nei due gruppi. L'outcome è stato generalmente favorevole in entrambi i gruppi, con un tasso di mortalità del 2% nel gruppo B.

Conclusioni. Le AAV ad esordio senile presentano alcune caratteristiche peculiari di interessamento d'organo all'esordio di malattia, una maggior frequenza di comorbidità, e un approccio terapeutico leggermente differente rispetto ai pazienti ad esordio più giovanile; ciononostante, l'outcome a lungo termine è risultato ugualmente favorevole.

Keywords: Vasculiti ANCA associate, età, outcome.

IgG4-RELATED DISEASE A PISA: UN NETWORK MULTIDISCIPLINARE PER UNA MALATTIA PROTEIFORME

P251

R. Capecchi¹, F. Angelotti¹, F. Petrelli¹, M.F. Egidi², D. Giannese², U. Boggi³, F. Vistoli³, A. Giorgetti⁴, D. Campani⁵, L. Pollina⁵, P. Migliorini¹, A.G. Tavoni¹

¹U.O. Immunologia Clinica e Allergologia, A.O.U.P., Pisa; ²U.O. Nefrologia, A.O.U.P., Pisa; ³U.O. Chirurgia Generale e Trapianti, A.O.U.P., Pisa; ⁴U.O. Medicina Nucleare, C.N.R., Pisa; ⁵U.O. Anatomia Patologica, A.O.U.P., Pisa

Scopo del lavoro. Riportare la nostra esperienza con la malattia IgG4-correlata (IgG4RD), sottolineando l'importanza di una rete di contatti tra diversi specialisti per una corretta gestione del paziente.

Materiali e Metodi. Abbiamo esaminato presso il nostro Centro 26 pazienti, inviati da altri specialisti nel sospetto di IgG4RD. I pazienti sono stati valutati per un riscontro di lesioni pseudotumorali in organi compatibili con IgG4RD e/o per sottoclassi IgG4 sieriche aumentate. Nel 27% dei casi è stato possibile confermare la diagnosi: 6 pazienti biopsiati presentavano un quadro istologico tipico (Deshpande et al., 2012) mentre a un paziente con pancreatite è stata diagnosticata una Pancreatite Autoimmune di tipo 1 secondo i criteri diagnostici di AIP. In 3 pazienti la malattia è stata classificata come "possibile" seguendo i criteri proposti per IgG4RD (Umehara et al., 2011). Un paziente con pancreatite, fibrosi retroperitoneale ed aortite è stato escluso poiché la biopsia non era dirimente. 4 pazienti sono stati riclassificati rispettivamente come spondilodiscite, sarcoidosi, malattia di Castleman ed atopia. È attualmente in corso una revisione dei preparati istologici di 11 pazienti.

Risultati. Dei 7 pazienti con diagnosi certa, 4 sono donne. L'età media all'esordio è di 58 anni ($SD\pm 17$). La durata media di follow-up per paziente è di 38 mesi ($SD\pm 65$) per 269 mesi complessivi. Di 7 pazienti, 2 presentano una ipersensibilità di tipo ritardato per nichel e 4 hanno avuto reazioni allergiche a farmaci. 2 pazienti presentano un interessamento multiorgano di malattia, 2 sono portatori di stent per ureteronefrosi secondaria a fibrosi retroperitoneale.

Tra i parametri sierologici valutati le IgG4 sieriche all'esordio sono risultate aumentate in tutti i casi descritti (in 5 casi con valori superiori a 135 mg/dl), con una media di 664 mg/dl ($SD\pm 737$). Inoltre sono stati valutati i livelli di gammaglobuline, IgE totali, C3, C4, indici di flogosi, eosinofili, ANA, ENA, ANCA, FR, plasmablasti circolanti ed è stato calcolato l'IgG4RD responder index (Carruthers, 2012). Per la valutazione delle lesioni e il follow-up di terapia i pazienti sono stati sottoposti a RM, TC o ecografia in base al distretto interessato. Tutti e 7 i pazienti hanno eseguito PET TC con riscontro in tutti i casi esaminati di captazione a livello delle lesioni fibroinfiammatorie (SUV MAX medio 8,2).

Tutti i pazienti sono stati trattati con cortisone in prima linea, con successivo trattamento con immunosoppressori (RTX, CTX, MTX) e in un caso con tamoxifene. 3 di loro hanno presentato recidiva di malattia.

Conclusioni. La malattia IgG4 correlata è un'entità clinica emergente, al momento rara ma che potrebbe rivelarsi sottodiagnosticata. È necessaria la collaborazione tra diversi specialisti nelle strutture ospedaliere e la realizzazione di un network nazionale di esperti per una tempestiva diagnosi e un'adeguata terapia dei pazienti.

Keywords: IgG4 related disease, pancreatite autoimmune, fibrosi retroperitoneale.

AUMENTATI LIVELLI SIERICI DI INTERLEUCHINA-6 E RECETTORE SOLUBILE DELL'INTERLEUCHINA-6 NELLE VASCULITI DEI GRANDI VASI: DATI DI UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL E LONGITUDINALE

P252

L. Pulsatelli¹, L. Boiardi², E. Assirelli¹, G. Pazzola³, F. Muratore³, O. Addimanda^{4,5}, P. Dolzani¹, A. Versari⁶, M. Casali⁶, L. Magnani³, E. Pignotti⁷, N. Pipitone³, S. Croci⁸, R. Meliconi^{4,5}, C. Salvarani^{3,9}

¹Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ²Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia; ³S.C. Reumatologia, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia; ⁴S.S.D. Medicina e Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁵Dip Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna; ⁶Medicina Nucleare, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia, Unità di Statistica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁸S.S.D. Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, ASMN, IRCCS, Reggio Emilia; ⁹Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Valutare i livelli sierici di interleuchina-6 (IL-6) e recettore solubile dell'interleuchina-6 (sIL-6R) nei pazienti con vasculite dei grandi vasi (LVV) e la loro eventuale correlazione con l'attività di malattia.

PAZIENTI E METODI. Sono stati raccolti sierici da 33 pazienti affetti da arterite di Takayasu (TA) e 14 pazienti con arterite gigantocellulare (GCA). I valori riscontrati sono stati confrontati con quelli riscontrati nel siero di 60 controlli normali (CN) omogenei per età. Nei pazienti con LVV l'attività di malattia è stata valutata utilizzando CT/PET con 18F-FDG e gli indici clinici, nello specifico NIH/Kerr e ITAS. I sierici di follow-up di 11 pazienti con TA e malattia attiva basale erano inoltre disponibili per uno studio longitudinale. I livelli sierici di IL-6 e sIL-6R sono stati valutati utilizzando kits commerciali ELISA.

Risultati. I livelli sierici di IL-6 e sIL-6R sono risultati significativamente più elevati sia nei pazienti con GCA che nei pazienti con TA rispetto ai CN. I livelli sierici di IL-6 nei pazienti con TA sono risultati significativamente aumentati indipendentemente dallo stadio di malattia, mentre aumentate

concentrazioni sieriche di sIL-6R sono state rilevate esclusivamente nei pazienti affetti da TA con malattia in fase attiva. Al contrario, nei pazienti con GCA i livelli di IL-6 sono risultati significativamente aumentati solo nei pazienti con malattia in fase attiva, mentre i livelli sierici di sIL-6R sono risultati essere significativamente più elevati indipendentemente dall'attività di malattia. Le analisi effettuate nello studio longitudinale hanno evidenziato che i livelli di sIL-6R nei pazienti con TA erano significativamente più elevati solo al basale, rispetto ai CN, mentre i livelli di IL-6 sono risultati essere significativamente aumentati in tutti i punti del follow-up.

Conclusioni. Questi risultati complessivi potrebbero suggerire un ruolo per il recettore solubile dell'IL-6 quale potenziale biomarker per l'attività di malattia in corso di TA, mentre nella GCA sembrano essere le modificazioni dei livelli sierici di IL-6 a meglio identificare pazienti con malattia in fase attiva.

Keywords: Vasculiti dei grandi vasi, interleuchina-6, biomarkers.

COINVOLGIMENTO PSICHIATRICO IN CORSO DI MORBO DI BEHÇET

P253

R. Talarico¹, E. Elefante¹, L. Palagini², A. D'Ascanio¹, C. Stagnaro¹, C. Tani¹, C. Baldini¹, M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa; ²U.O. Psichiatria, Università degli Studi di Pisa

La frequenza di impegno psichiatrico in corso di Morbo di Behçet (MB) è un argomento estremamente controverso. Mentre alcuni autori attribuiscono la presenza di disturbi psichiatrici alla cronicità del quadro, altri ipotizzano che alcuni aspetti dello spettro psichiatrico siano imputabili all'attività di malattia o essere addirittura figure intrinseche del MB.

Scopo del lavoro. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di studiare la frequenza di impegno psichiatrico nei pazienti affetti da MB, sia in assenza che in presenza di coinvolgimento neurologico. Gli obiettivi secondari sono stati:

- 1) esplorare le possibili associazioni tra attività di malattia e/o impegno d'organo specifico e profilo psichiatrico;
- 2) confrontare da un punto di vista qualitativo e quantitativo la distribuzione di sintomi psichiatrici tra pazienti affetti da MB e altre malattie croniche.

Metodi. Sono stati studiati 107 pazienti (M/F: 77/30, età media: 42±8; durata media di malattia: 10±2) con diagnosi di MB in accordo con i criteri ISG. I disturbi psichiatrici studiati sono stati: disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, sindrome ansioso-depressiva e disturbi del sonno; sono stati valutati inoltre pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico e ipertensione arteriosa cronica come gruppi di controllo patologici.

Risultati. Non è stata osservata alcuna correlazione statisticamente significativa tra disturbi psichiatrici e presenza di impegno d'organo specifico, mentre è stata osservata un'associazione tra alcuni sottotipi di manifestazioni psichiatriche e attività di malattia. Il disturbo psichiatrico più frequente nei pazienti affetti da MB è risultato il disturbo bipolare.

Conclusioni. I risultati del nostro studio hanno evidenziato un'elevata frequenza di disturbi psichiatrici nel MB. Tale elevata prevalenza, in associazione o meno a impegno del sistema nervoso centrale, e più frequentemente durante fasi di attività di malattia, suggerisce che il MB potrebbe essere caratterizzato da uno specifico subset psichiatrico.

Keywords: Morbo di Behçet, impegno neurologico, disturbi psichiatrici.

POLIMORFISMI DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D E RISCHIO DI SVILUPPARE LA MALATTIA DI KAWASAKI: STUDIO IN UN GRUPPO DI BAMBINI ITALIANI P254

F. Falcini¹, F. Marini², S. Stagi³, D. Rigante⁴, G. Lepri¹, M. Matucci Cerinic¹, M.L. Brandi²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Reumatologia, Ambulatorio di Transizione, Università degli Studi di Firenze;

²Dipartimento di Chirurgia e Medicina Translazionale, Università degli Studi di Firenze; ³Department Health Sciences, Università degli Studi di Firenze, Anna Meyer Hospital, Firenze; ⁴Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Università di Roma

Introduzione. La Malattia di Kawasaki disease (MK) è una vasculite acuta multisistemica che colpisce in prevalenza i bambini al sotto dei 5 anni ed è la causa più frequente di cardiopatia acquisita nei paesi industrializzati. Non è stata ancora identificata la esatta patogenesi della MK; le infezioni causate da uno o più patogeni sono fortemente sospettate costituire la causa principale della malattia. Un nostro precedente studio ha dimostrato che i pazienti con MK hanno livelli sierici di 25(OH)-vitamin D molto inferiori a quelli dei soggetti sani e anche in confronto a quelli con altre malattie immunologiche suggerendo un ipotetico ruolo del deficit della Vit D nello sviluppo del danno coronarico, e che i livelli bassi contribuirebbero alla gravità delle alterazioni vascolari croniche. Specifici polimorfismi del recettore del gene della vitamin D (VDR) sono stati di recente associati con una differente risposta biologica alla Vitamina D stessa.

Scopo dello studio.

1. Analizzare le possibili associazioni di questi polimorfismi in un gruppo di bambini Italiani con MK.
2. Valutare una possibile influenza del polimorfismo della Vitamina D nell'aumentare il rischio a sviluppare la malattia.

Metodo. Abbiamo reclutato 50 bambini Italiani affetti dalla

forma tipica di MK, 38 maschi e 12 femmine di età compresa fra 2 e 62 mesi. Il DNA genomico è stato estratto dai leucociti del sangue periferico per analizzare i polimorfismi del VDR attraverso la PCR-based sequencing (CDX2 nella regione promoter) e la PCR-based enzymatic digestions (FokI nell'esone 2, BsmI e ApaI nell'introne 8, e TaqI nell'esone 9). Una popolazione Italiana di 2221 soggetti senza MK o altre malattie immunologiche è stata usata come controlli. La distribuzione dei genotipi dei polimorfismi e alleli è stata valutata nei pazienti e confrontata con quella dei controlli.

Risultati. La distribuzione di tutti i polimorfismi Cdx2, FokI, BsmI, ApaI, and TaqI (sia come genotipi o alleli) non ha mostrato differenze significative fra i soggetti con MK e i controlli sani. Conclusioni. In conclusione, questo studio pilota mette in evidenza che i polimorfismi VDR non sembrano costituire un fattore di rischio per sviluppare la MK. Tuttavia, futuri più ampi studi sono necessary per capire l'esatta relazione fra genotipo VDR e sviluppo della MK, e/o delle se diverse caratteristiche cliniche.

Keywords: Kawasaki, vitamina D, recettore vitamina D.

PANDAS AND PANS: SINDROMI NEUROPSICHIATRICHE DELL'ETÀ INFANTILE SOTTOSTIMATE E NON RICONOSCIUTE. RISCHIO DI EVOLUZIONE SFAVOREVOLE SE NON TRATTATE PRECOCEMENTE. P255

F. Falcini¹, G. Lepri¹, A. Ferrari², D. Rigante³, M. Matucci Cerinic¹, A. Meini²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Reumatologia, Ambulatorio di Transizione, Università degli Studi di Firenze;

²Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia e Spedali Civili di Brescia; ³Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Università di Roma

Introduzione. Il termine PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with Streptococcal Infections) identifica un sottogruppo di pz con esordio improvviso e drammatico di TIC/OCD correlati a infezione da SBEGA. Nella PANS (Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome), altri agenti innescano la malattia: Mycoplasma pneumonia, Influenza virus, EBV, Borrelia Burgdorferi, Herpes simplex, e VVZ. In entrambe le condizioni tics, OCD e altri sintomi non sono spiegabili da altre patologie neurologiche o dell'infanzia. Causa le dispute su PANDAS/PANS, molti bambini sono sottodiagnosticati o non diagnosticati e spesso ricevono farmaci antipsicotici inefficaci e dannosi; il ritardo distrugge la vita delle loro famiglie.

Obiettivi.

1. Diffondere la conoscenza di PANDAS/PANS per una più precoce diagnosi e terapia.
2. Descrivere la nostra esperienza su una larga coorte di pazienti.

Pazienti e Metodi. Da maggio 2009 a gennaio 2016, abbiamo valutato 333 pz, (243M 93F) con tics/OCD, esordio prima della pubertà, età media all'esordio 77 mesi \pm 35.6SD. In 310 le manifestazioni cliniche era correlate a infezione da SBE-

GA, in 23 ad altri agenti infettivi. In tutti abbiamo raccolto i dati demografici, familiari riguardo a disturbi neurologici, di laboratorio. In tutti effettuato EEG, ECG, Ecocardiografia, valutazione neuropsichiatrica; RM encefalo in 122/333.

Risultati. 317 pz (94.1%) sono nati a termine, 78/322 (21.6%) da parto cesareo, la maggior parte allattati al seno. 8 pz adottati. Esordio clinico improvviso e inaspettato, i primi sintomi sono stati sottodiagnosticati e attribuiti alla nascita di un fratello/sorella, eventi familiari, stress scolastico; in tutti andamento remitting/relapsing. In tutti VES, PCR, fibrinogeno, nella norma all'esordio e nel decorso, normale funzione della tiroide (eccetto 1 pz), negativi lo screening per celiachia, EEG, ECG e Ecocardio, RM encefalo. TAS e antiDNasiB elevati in tutti PANDAS, ANA positivi a basso titolo in 2 pz PANDAS, negativi nei PANS. Anti-dsDNA, anti-ENA, anti-cardiolipina negativi in PANDAS e PANS. Terapia: amoxicillina clavulanata 80/100 mg/kg for 2-4 weeks e Benzatimpenicillina 600.000/1.200.000/21 giorni, magnesio and Vit D. Tutti valutati dallo Psicologo e 25 dallo Psicoterapista. Antipsicotici somministrati a 28 prima della nostra visita, risultati inefficaci. 8 pz, con gravi OCD, malattia di più lunga durata, sono

stati trattati con IVIG (2 cicli, 2 gr/kg) con discreti risultati. I pz sono stati valutati ogni 6 mesi.

Conclusioni. Nel gruppo trattato entro 6 mesi dall'esordio dei sintomi, abbiamo osservato una remissione nel 78% dei casi, nei pz di più lunga durata la risposta è più lenta e talvolta incompleta dopo oltre 12 mesi di terapia. È importante riconoscere precocemente la malattia e avviare la terapia per evitare la persistenza e progressione dei sintomi. I pediatri hanno il compito morale di riconoscere la PANDAS/PANS per evitare il progressivo peggioramento dei sintomi ed evitare alle famiglie un inutile calvario di visite.

Keywords: PANDAS, reumatologia pediatrica, PANS.

PEGGIORAMENTO DEL FENOTIPO CLINICO ASSOCIATO ALLA SINDROME DI BLAU IN PRESENZA DI UNA VARIAZIONE A BASSA PENETRANZA NEL GENE NLRP3

P256

P. Galozzi¹, P. Sfriso¹, D. Basso², M. Plebani², L. Punzi¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Padova; ²Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Medicina DIMED, Padova

Scopo del lavoro. La sindrome di Blau (BS) è una rara malattia autoinfiammatoria a trasmissione autosomica dominante con impegno cutaneo, articolare ed oculare e differente gravità degli episodi infiammatori. BS è causata da mutazioni nel gene NOD2 (1). È noto come la proteina NOD2 presenti residui aminoacidici altamente conservati e somiglianze strutturali con la proteina NLRP3, componente chiave dell'inflammasoma, le cui mutazioni sono alla base di altre malattie autoinfiammatorie denominate criopirinopatie (CAPS) (2). In questo studio si è valutato il potenziale contributo di mutazioni in NLRP3 al fenotipo infiammatorio di BS in una famiglia italiana affetta da tale patologia e portatrice della mutazione p.E383K in NOD2.

Materiali e Metodi. Il DNA genomico è stato estratto da campioni ematici dei quattro membri della famiglia affetti e, mediante sequenziamento, sono state ricercate variazioni nel gene NLRP3. È stata poi eseguita una correlazione genotipo/fenotipo. Per chiarire le differenze nella gravità del fenotipo infiammatorio, le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) sono stati isolate nei pazienti BS e in soggetti sani e la loro capacità di attivare i pathway di NF-κB e inflammasoma è stata testata mediante array proteici.

Risultati. Una variante genetica eterozigote di NLRP3 è stata ritrovata solamente nel campione della probanda. La variazione p.V198M è nota in letteratura come una mutazione a bassa penetranza associata alle CAPS in pazienti sintomatici (dati Infervers). La probanda con entrambe le mutazioni presenta il fenotipo BS più severo con grave uveite cronica bilaterale aggravata da glaucoma, cataratta e deficit visivo. Gli altri soggetti affetti e portatori di un'unica variazione in NOD2 presentano invece manifestazioni più miti.

È stata osservata una maggiore espressione delle molecole chiave coinvolte nell'attivazione del pathway di NF-κB in tutti i pazienti BS rispetto ai controlli (NF-κB fosforilato p<0.05;

IkB-α fosforilato p<0.05). Diversamente, i componenti del pathway legato all'inflammasoma hanno presentato un pattern di attivazione legato ai singoli pazienti. Un'elevata espressione della caspasi-1 attivata, componente chiave in questa via del segnale, è stata notata solo nei PBMC della probanda (p=0.03), probabilmente correlata alla presenza aggiuntiva della mutazione p.V198M in NLRP3.

Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono come un peggioramento del fenotipo BS possa essere causato dalla coesistenza di mutazioni in NOD2 ed in altri geni associati a malattie autoinfiammatorie. Questi dati sono in linea con quanto recentemente riportato per le febbri periodiche ereditarie (3). L'effetto sinergico di due mutazioni può anche spiegare l'attivazione differenziale dei pathway infiammatori consentendo di individuare nuovi target terapeutici.

Bibliografia

1. Sfriso P. Autoimm Rev. 2012.
2. Albrecht M, et al. Bioinformatics. 2003.
3. Touitou I. J Med Genet. 2013.

Keywords: *Sindrome di Blau, genetica, fenotipo.*

EFFICACY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (ANAKINRA) IN IDIOPATHIC RECURRENT PERICARDITIS

P257

M. Vitiello, E. Vantaggiato, O. Viapiana, E. Fracassi, M. Rossini
Rheumatology Unit, University of Verona

Aims. Recurrent pericarditis is a common complication of acute pericarditis and affects 20-30% of patients after an initial attack. Idiopathic recurrent pericarditis probably has an immune-mediated pathogenesis and is characterized by the presence of proinflammatory cytokines in the pericardial fluid. Therapeutic regimens for preventing recurrences involve physical restriction, NSAID plus colchicine, and, after their failure, corticosteroids at low to moderate. About 5% of patients may develop corticosteroid-dependence and colchicine resistance. In these subset of patients the therapeutic options involve azathioprine, human intravenous immunoglobulin (IVIG), and Interleukin-1 β Receptor Antagonist (Anakinra). After failure of all therapeutic options, the last possible option is the pericardiectomy. We report a case of a 53-year-old woman suffering from recurrent pericarditis non responder to NSAID, colchicine and corticosteroids and treated with Anakinra.

Materials and Methods. A 53-year-old woman, came to our outpatient clinic with a two-year history of recurrent pericarditis. In the previous 2-years the disease had been followed by cardiologists and treated with ibuprofen (1200 mg/day), prednisolone (32,5 mg/day) and cycles of IVIG with no benefits. Physical examination showed mild dyspnea, normal heart rate (80 beats/min) with a systolic murmur and a blood pressure of 100/70 mmHg. Laboratory tests showed an increased white blood cell count ($10.93 \times 10^3/\mu\text{l}$; neutrophils 88,5%), increased ESR, increased CRP. Blood, throat, urine, and stool cultures showed no bacteria. Chest radiography was negative. Electrocardiography showed no alterations.

Mutation analysis for the MEFV and TNFRSF1A genes did not exhibit a known alteration. Echocardiography described a diffuse pericardial effusion (3 mm) with no signs of diastolic collapse. Pericarditis was diagnosed and the patient started therapy with colchicine (1 mg/day) combined with prednisone (1 mg/kg/day) and ibuprofen (35 mg/kg/day). After one week she reported worsening of dyspnea, and the echocardiography showed a worsening of the pericardial effusion (5 cm) with collapse of the right-sided and an appearance of swinging heart. Therefore a pericardiocentesis was performed with a drainage of 1500 ml of serous fluid. The cytology showed mesothelial cells, granulocytes, histiocytes and lymphocytes without significant atypia. So, anakinra (100 mg/day) was started and ibuprofen was stopped due to its inefficacy. Prednisone was tapered gradually.

Results. A significant low cardiac and laboratory improvement was noted over the next 10 months. She is currently receiving anakinra (100 mg/every other day), prednisone (10 mg/day), colchicine (1 mg/day) with no experience of recurrence and no pericardial effusion at echocardiography.

Conclusions. Anakinra seems to be an effective alternative for patients with frequent relapses despite NSAID and colchicine therapy, and for those who have significant steroid side effects.

Keywords: Pericarditis, IL-1, anakinra.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-TNF- α NELLA MALATTIA DI BEHÇET: UN REPORT SULL'ATTIVITÀ DI UN CENTRO DI TERZO LIVELLO IN ITALIA

P258

F. Foglia, L. Costa, F. Caso, A. del Puente, C. Benigno, P. Bottiglieri, N. Bertolini, N. Girolimetto, N. Scotti, V. Bascherini, A. Schiattarella, R. Peluso, R. Scarpa
Policlinico Federico II, Napoli

Scopo. La malattia di Behçet (MB) è una malattia infiammatoria multisistemica cronico-recidivante, i cui principali meccanismi etiopatogenetici sono rappresentati dall'iper-attivazione delle cellule dell'immunità innata e dalla disregolazione di citochine pro-infiammatorie, quali il tumor necrosis factor α (TNF- α) e l'interleuchina 6 (IL-6) (1).

Lo scopo dello studio è riportare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci inibitori del TNF- α (i-TNF- α) in una coorte di pazienti con diagnosi di MB non responder a DMARDs.

Pazienti e Metodi. I criteri di inclusione erano rappresentati da: età maggiore o uguale a 18 anni, diagnosi di MB posta sulla base dei criteri dell'International Study Group (ISG) e inizio di terapia con farmaci inibitori del TNF- α .

Al tempo di inizio della terapia venivano raccolte le seguenti informazioni: segni vitali; anamnesi personale e familiare; durata di malattia; uso di farmaci i-TNF- α , DMARDs, corticosteroidi e/o FANS.

L'attività di malattia veniva valutata al tempo di inizio della terapia e dopo sei mesi.

Risultati. Sono stati arruolati dodici pazienti (F/M: 6/6; età media 34,91 anni, range 24-50 anni; durata di malattia 72,41 mesi, range 12-120 mesi). Otto erano HLA B51 positivi.

I pazienti sono stati osservati per una durata media di 37,83 mesi (range 6-84 mesi) dall'inizio della terapia con farmaci i-TNF- α .

Nello specifico, sette pazienti erano in terapia con Adalimumab 40 mg (1 fl s.c. ogni 14 giorni) e cinque pazienti con Infliximab 5 mg/kg e.v. ogni 6-8 settimane). In due casi, la terapia biologica era combinata con DMARDs sintetici e in cinque casi con corticosteroidi a basso dosaggio.

Al tempo di inizio della terapia con i-TNF- α , tutti i pazienti presentavano afte orali e genitali ricorrenti ed artrite; dieci pazienti presentavano lesioni cutanee. Sei pazienti presentavano uveite anteriore, due pazienti panuveite ed un paziente uveite

posteriore. In quattro casi vi era coinvolgimento gastrointestinale, e in un paziente anamnesi positiva per trombosi.

Dopo sei mesi di terapia con farmaci i-TNF- α , in undici casi veniva registrata una risposta clinicamente significativa e in un caso risposta parziale per il verificarsi di recidiva di mucosite ed artrite. Non erano riportati eventi avversi seri.

Conclusioni. Tutti i pazienti hanno avuto una buona risposta alla terapia con i-TNF- α , a supporto del ruolo patogenetico svolto dal TNF- α nella MB.

Bibliografia

1. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev.* 2012; 11: 687-98.
2. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.

Keywords: Behçet, i-TNF- α , efficacia e sicurezza.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI NUOVI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA NELLA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA HCV-RELATA: STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO

P259

C. Mazza¹, L. Quartuccio², L. Dal Maso³, M. Ghersetti⁴, M. Lenzi⁵, E. Mauro⁴, M. Bond², P. Casarin⁴, V. Gattei¹, G. Pozzato⁶, S. De Vita²

¹C.R.O. Unità di Onco-Ematologia, Aviano (PN); ²Clinica di Reumatologia, DSMB, Udine; ³C.R.O., Unità di Epidemiologia, Aviano (PN); ⁴Medicina Interna, Ospedale di Pordenone; ⁵Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna; ⁶Ematologia, Università degli Studi di Trieste

Scopo del lavoro. Il virus dell'epatite C (HCV) è il principale agente eziologico della vasculite crioglobulinemica (CV). Recentemente, alcuni studi hanno dimostrato gli effetti clinici e biologici positivi dei nuovi agenti virali ad azione diretta (DAA) sulla CV HCV-correlata. Scopo del lavoro è verificare l'efficacia e la sicurezza dei regimi interferon-free sulla CV HCV-relata.

Materiali e Metodi. 22 pazienti consecutivi affetti da CV HCV-relata (11 donne e 11 uomini, età media 69 anni, range 39-74) sono stati arruolati nel 2015 in 5 Centri Italiani. Il trattamento con DAA è stato somministrato secondo le indicazioni per genotipo di HCV. Sono stati registrati i dati relativi a efficacia in termini di clearance del virus, efficacia clinica e biologica nel breve termine e all'ultimo follow-up.

Risultati. I genotipi 1, 4 erano riportati nel 64% dei casi, i genotipi 2, 3 nel 36% dei casi. La CV era di tipo II nel 77% dei casi e di tipo III nel 23% dei casi. Le manifestazioni extra-epatiche erano le seguenti: porpora (55%), artralgia (55%), neuropatia periferica (41%), epatite cronica (36%), cirrosi epatica (64%) e B-linfomi della zona marginale (NHL) (9%). Dopo quattro settimane di terapia con i DAA, la risposta viremica è stata raggiunta in tutti i pazienti (100%) e mantenuta nel 95% dei casi dopo 12 e 24 settimane di trattamento. Inoltre, è

stata osservata la regressione della porpora (in cinque casi) e la riduzione del criocrito (in quindici casi); la neuropatia periferica era migliorata in quattro casi alla fine della terapia. Due pazienti con NHL non hanno mostrato risposta ematologica. I livelli di crioglobuline sferiche non erano più rilevabili alla fine del trattamento in un solo caso. Il livello medio del fattore reumatoide era diminuito alla fine del trattamento (passando da 111 a 76 U/L), mentre il C4 rimaneva consumato (da 7 a 9 mg/dl). La maggior parte degli effetti indesiderati più comuni sono stati: astenia, insonnia, e anemia.

Conclusioni. I regimi di trattamento interferon-free con i nuovi antivirali per HCV sono sicuri ed efficaci nell'eradicazione dell'HCV nella CV, ma la risposta clinica e biologica sulla CV potrebbe richiedere più tempo dopo l'eradicazione del virus e/o non essere completa e richiedere ancora l'utilizzo di terapie a valle del virus.

Keywords: Crioglobulinemia, epatite C, terapia antivirale.

PROGNOSI E OUTCOME NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE: È ORA DI UNA NUOVA CLASSIFICAZIONE?

P260

R. Padoan¹, M. Felicetti¹, A. Berti², M. Zen¹, M. Cerchiaro¹, G. Paolazzi², G. Brunori³, F. Schiavon¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, U.O.C. di Reumatologia, Padova; ²U.O. di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento;

³U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento

Introduzione. La Granulomatosi con poliangite (GPA) e la Poliangioite microscopica (MPA) sono classificate tra le vasculiti ANCA (anticorpi anti citoplasma dei neutrofili) associate e possono manifestarsi con espressioni cliniche sovrapponibili, condividendo un meccanismo eziopatogenetico per

certi aspetti simili. Recenti studi di genomica e analisi basate su trial clinici hanno dimostrato un differente coinvolgimento d'organo sulla base del diverso pattern ANCA. Tuttavia pochi studi hanno esaminato eventuali differenze in termini di prognosi e outcome.

Tabella 1 - Variabili di outcome considerate all'ultimo follow-up.

	AAV (n 113)	anti PR3 (n 61)	anti MPO (n 32)	ANCA neg (n 20)	P
Follow up, mesi (medi ± DS)	66,6±60,6	68,5±46,3	46,9±34,6	94,9±104,4	ns
VES, mm/h tUF, (media ± DS)	24,5±18,1	23,8±20,4	26,0±15,2	24,2±15,2	ns
PCR, mg/L tUF, (media ± DS)	5,2±6,7	5,5±7,7	10,1±19,4	4,8±6,9	ns
Creatinemia, mg/dL tUF (media ± DS)	1,4±1,6	1,6±2,0	2,1±2,1	1,6±2	0,03
Insufficienza renale terminale, n (%)	5 (4,4)	2 (3,3)	2 (6,3)	1 (5)	ns
Negativizzazione ANCA IO-tUF, n (%)	32 (28,3)	18 (29,5)	14 (43,8)	-	ns
Titolo ANCA t0, (mediana ± DS)	95,0±62,8	120,0±87,9	72,5±10,9	-	NE
Titolo ANCA tUF, (mediana ± ES)	31,8±83,6	43,0±116,4	10,0±43,9	-	NE
BVAS v3 tUT, (media ± DS)	0,8±2,2	0,7±2,2	0,6±2,2	1,2±2,2	Ns
BVAS v3 tUF=0, n (%)	85 (75,2)	47 (77,0)	23 (71,8)	15 (75,0)	ns
VDI tUF, (media=DS)	0,2±0,4	0,1±0,4	0,03±0,2	0,5±0,5	ns
VDI annuo tUF, (media ± DS)	0,8±1,0	0,9±1,0	0,8±1,2	0,6±0,4	ns
n° flare/anno, (media ± DS)	0,1±0,3	0,7±1,3	0,1±0,3	0,4±0,7	0,012
n° ospedalizzazioni anno, (media + DS)	0,2±0,5	0,3±0,7	0,2±0,2	0,3±0,5	ns
n° infezioni severe/anno, (media + DS)	0,2±0,5	0,3±0,7	0,1±0,2	0,2±0,4	ns
Mortalità, n (H)	8 (7,1)	1 (1,6%)	7 (21,9)	0	<0,001
Neoplasie, n (%)	9 (7,9)	3 (4,9)	3 (9,4)	3 (15)	ns

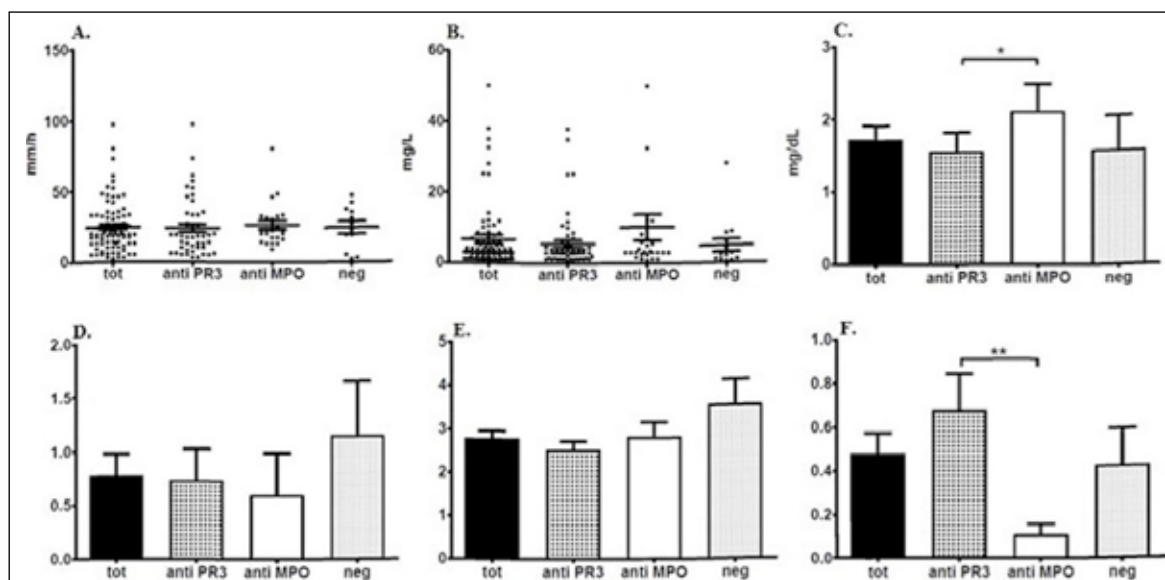


Figura 1 - Variabili bioumorali e cliniche all'ultimo follow-up registrato nel campione completo e nelle tre coorti pattern autoanticorpale determinate. A Velocità di eritrosedimentazione (VES); B Proteina C reattiva (PCR); C creatinemia plasmatica; D Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 (BVASv3); E Vasculitis Damage Index (VDI); F flare anno. Livello di significatività: *a0.05-0.01; **a 0.01-0.001; ***a<0.001.

Figura 2 - Curva di sopravvivenza (Kaplan-Meier) nelle tre coorti di pazienti considerate.

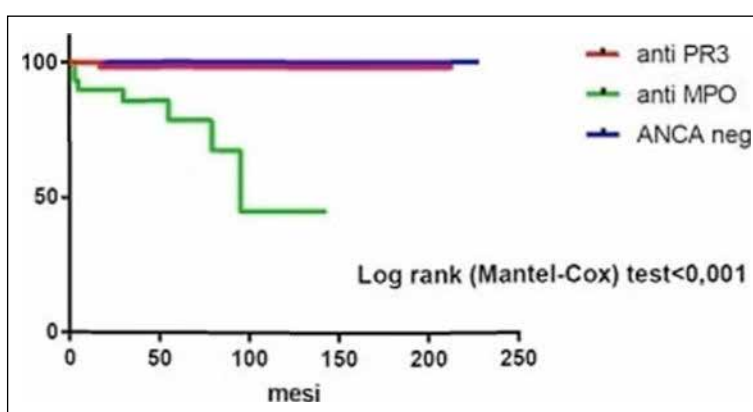


Tabella II - Cause di decesso nel campione AAV con tempo di insorgenza dalla diagnosi e pattern ANCA.

Decessi	Cause	Follow-up	Pattern ANCA
1	Nocardiosi cerebrale	79	anti MPO
2	Aspergilloso invasiva	3	anti MPO
3	Carcinoma squamoso polmonare	30	anti MPO
4	Sepsi	55	anti MPO
5	Carcinoma epatico	17	anti PR3
6	Alveolite emorragica e sepsi	3	anti MPO
7	Non nota	5	anti MPO
8	Non nota	95	anti PR3

Tabella III - Maggiori determinanti del VDI di ogni singolo gruppo di pazienti.

	Anti PR3 (n 61)	Anti MPO (n 32)	ANCA neg (n 20)
I	IPA (24,8%)	IPA (27,3%)	ORL (33,3%)
II	PM/MM (16,5%)	IRC/ESRD (24,2%)	IPA (21,2%)
III	DM (12,4)	DM-PM/MM (9,1%)	DM (15,2%)

ORL: comprende tutti i determinanti di danno in sede nasale del VDI; IPA: ipotensione arteriosa; DM: diabete mellito IRC/ESRD insufficienza renale cronica terminale. PMMM: polineuropatia motoria mononeurite multipla.

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato retrospettivamente pazienti classificati come GPA o MPA secondo i criteri ACR 1990, dell'algoritmo EMA del 2007 e della nomenclatura CHCC 2012, afferenti a due diversi centri reumatologici (Trento e Padova). I pazienti sono stati divisi in tre coorti sulla base del pattern anticorpale, ANCA negativi, anti-PR3 e anti-MPO positivi. Sono stati quindi registrati i dati demografici, i dati biomorali, la presenza di remissione, persistenza o riacutizzazione in base alla definizione del 'Birmingham Vasculitis Activity Score' (BVAS v3). L'outcome finale è stato valutato utilizzando il Vasculitis Damage Index (VDI) all'ultimo follow-up. Sono state infine documentate la sopravvivenza, le eventuali ospedalizzazioni e le comorbidità.

Risultati. Dei 113 pazienti inclusi nello studio, 61 (54%) risultano anti-PR3 positivi, 32 (28,3%) anti-MPO positivi e 20 (17,7%) ANCA negativi. Al termine del follow-up 85 (72,5%) pazienti non presentano attività rilevabile di malattia, ovvero un BVAS pari a 0. Inoltre, in 32 (28,3%) pazienti si è osservata una negativizzazione degli ANCA. I pazienti anti-MPO positivi presentano i tassi di mortalità più elevati (21,9% vs 1,6%, vs 0%, totale 7,1% $p < 0,001$), mentre gli anti-PR3 il maggior numero di riacutizzazioni (n. flare/anno $0,7 \pm 1,3$ vs $0,1 \pm 0,3$ e

$0,4 \pm 0,7$, totale $0,1 \pm 0,3$, $p = 0,012$). All'analisi multivariata, il pattern ANCA anti PR3 si è confermato fattore predittivo indipendente per rischio di riacutizzazione ($p = 0,005$ con OR 1,3 (1,1-1,5)). I tre più frequenti item di danno registrati nelle tre coorti sono risultati notevolmente diversi. Si è osservata un'incidenza di neoplasie del 7,9% senza differenze statisticamente significative. All'ultimo follow-up 80 (70%) pazienti risultano in terapia steroidea a basso dosaggio e 91 (81%) in terapia immunosoppressiva.

Conclusioni. Il nostro studio, unico in Italia per numerosità e tipo di analisi, conferma l'ipotesi che il pattern autoanticorpale ANCA nei pazienti GPA e MPA riesca a definire, anche nella pratica clinica, subset di pazienti con decorso e outcome significativamente diversi. Va segnalata infine una più bassa incidenza di relapse ed una miglior sopravvivenza a lungo termine (92,9%) rispetto alla letteratura, forse in conseguenza di una più prolungata terapia di mantenimento. I dati andranno confermati su casistiche di pazienti più ampie, con studi multicentrici e prospettici.

Keywords: Vasculiti ANCA associate, anti PR3 e anti MPO, outcome e sopravvivenza.

MANIFESTAZIONI CLINICHE ALLA DIAGNOSI IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON GPA ED MPA VALUTATI IN BASE AL PATTERN ANCA

P261

M. Felicetti¹, R. Padoan¹, A. Berti², M. Zen¹, D. Cazzador³, G. Paolazzi², G. Brunori⁴, F. Schiavon¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, U.O.C. di Reumatologia, Padova; ²U.O. di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento;

³Dipartimento di Neuroscienze, U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Padova; ⁴U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento

Introduzione. La Granulomatosi con poliangite (GPA) e la Poliangioite microscopica (MPA) sono patologie sistemiche con manifestazioni talora sovrapponibili, caratterizzate dalla presenza di anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA). Si possono distinguere forme ANCA negative e ANCA positive (anti PR3 e anti MPO). Recenti osservazioni hanno eviden-

ziato come il diverso pattern ANCA possa essere responsabile di manifestazioni cliniche molto diverse fra loro tanto da essere proposto come nuovo criterio classificativo.

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato retrospettivamente pazienti classificati come GPA o MPA secondo i criteri ACR 1990, dell'algoritmo EMA del 2007 e della nomencla-

Tabella 1 - Tabella delle caratteristiche demografiche, biomorali e cliniche alla diagnosi nei 113 pazienti con AAV considerati in totale e divisi nelle tre coorti defarate dal pattern autoanticorpale.

	AAV (n. 113)	anri PR3 (nn 61)	anri MPO (nn 32)	ANCA neg (nn 20)	P
Età, anni (media±DS)*	60.8±14,5	57±4.3	67,7±11,8	61,7±14.3	0.002
Mn (%)	57 (50.4%)	3 (55.7)	14 (43.8)	9 (45)	ns
Caucasici n (%)	112 (99)	60 (98)	31 (100)	20 (100)	ns
Diagnosi					
CPA, n (%)	91 (76.3)	58 (96.7)	13 (42)	20 (100)	00001
MPA, n (</)	20 (21.5)	2 (0.3)	18 (58)	0	
Età esordio, anni (media ± DS)	54.3±14.9	51±13.9	67.4±11.6	50.6±16.3	<0.0001
Latenza diagnostica, mesi (media ± DS)	11.5±28.9	4.2±3.3	116±17.1	34.7±62	<0.001
Diagnosi confermata istologicamente n (%)	63 (55.7)	37 (60.7)	12±(38.7)	14 (70)	0.007
Ospedalizzazione alla diagnosi n (%)	101 (89.4)	58 (95,1)	27±(87.1)	16 (80)	m
n. comorbidità, (media ± DS)	1.6±1.3	1.6±1.2	1,9±1,3	2±14	ns
VES, Min/h (media ± DS)	75,5±32,4	76±33.3	83.7±24.5	58.7±36.9	0.04
PCR, Mg/L (media ± DS)	85.3±77.5	95.2±78.8	75.8±64.5	65.9±93.9	ns
Creatininemia, mg/dL (media ± DS)	2.2±2.3	1.9±2.3	3.1±2.6	1.4±1.4	<0.001
BVASv3 r0, (media ± DS)	19,1=7,9	21.7=7,5	18.6=6,1	13.3±9.4	0.0001
VDI r0 (media ± DS)	0,17=0.4	0.13±0.4	0.03±0.17	0.5±0.5	0.0004

*Età media riferita al momento dell'ultimo follow-up. Comorbidità espresse come frequenza sul totale dei dati disponibili.

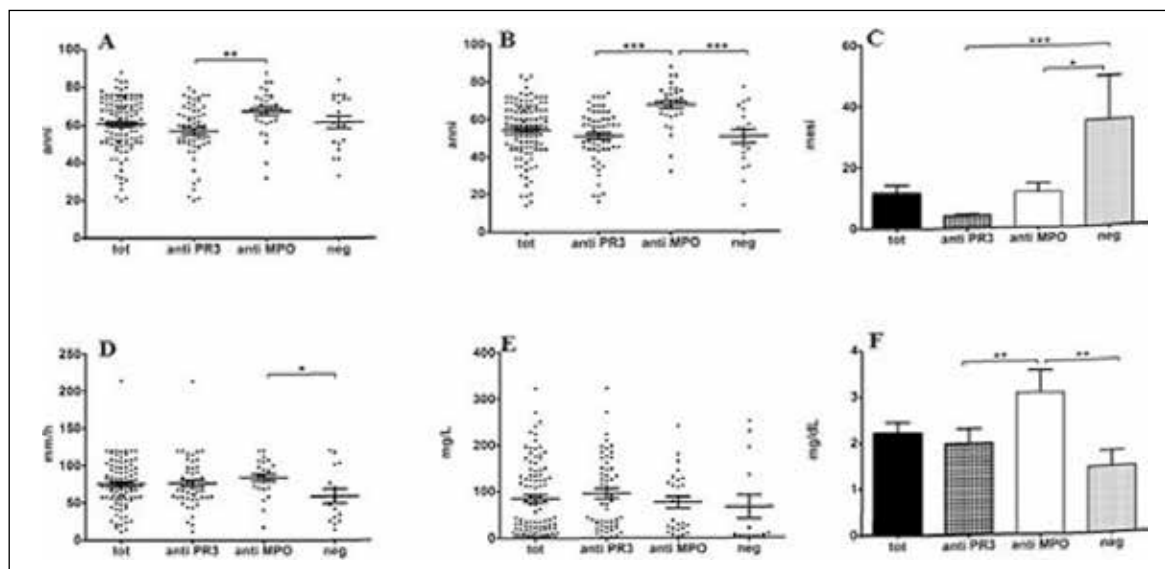


Figura 1 - Caratteristiche demografiche, biomorali e cliniche all'esordio nel campione in toto e nelle coorti definite dal pattern ANCA. A. Età all'inclusione nello studio; B. Età esordio; C. Latenza diagnostica; D. VES; E. PCF; F. Creatininemia plasmatica. Livello di significatività: *±0.05-0.01. **±0.01-0.001. ***±<0.001.

Figura 2 - Indice di attività (BVASv3) e B indice di danno (VD1) alla diagnosi. Livello di significatività. * $\pm 0.05-0.01$; ** $\pm 0.01-0.001$; *** $\pm <0.001$.

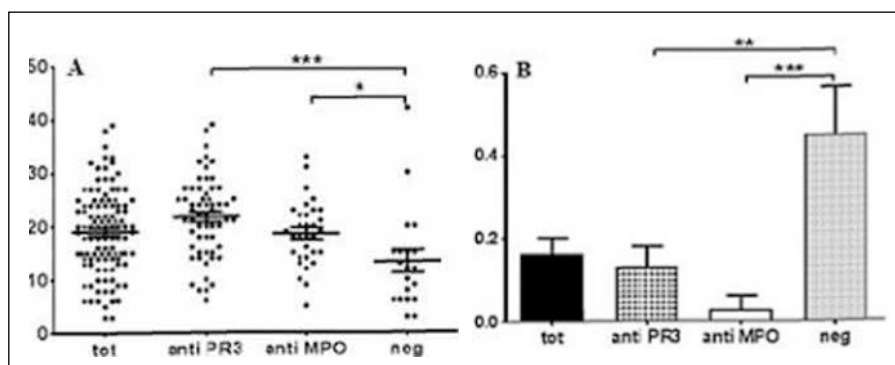


Tabella II - Manifestazioni cliniche osservate alla diagnosi sulla coorte completa (AAN) e i tre gruppi di riferimento.

Sede manifestazioni	AAV (n 113)	AAV-PR3 (n 61)	AAV-MFO (n32)	ANCA neg (n 20)	P	Post hoc analisi		
						anti PR3- anti MPO	anti MPO- ANCA neg	anti PR3- ANCA neg
Sintomi sistemici, n (%)	73 (64,6)	72 (65,6)	24 (75)	9 (45)	ns	ns	0,04	ns
ORL, n (%)	70 (61,9)	40 (65,6)	13 (40,6)	17 (85)	0,005	0,024	0,03	ns
Rinosinusale, n (%)	62 (53,1)	35 (57,3)	12 (37,5)	15 (75)	0,012	0,041	ns	ns
Otologica, n (%)	29 (25,7)	14 (23)	5 (15,6)	10 (50)	0,02	ns	0,025	0,045
Polmonari, n (%)	75 (66,4)	42 (68,9)	23 (71,9)	10 (50)	ns	ns	ns	ns
Noduli polmonari, n (%)	30 (26,5)	22 (36,1)	3 (9,4)	5 (25)	0,014	0,03	ns	ns
Emorragia alveolare, n (%)	11 (9,7)	5 (8,2)	6 (18,8)	0	ns	ns	ns	NE
Cute:	20 (17,7)	18 (29,5)	2 (6,3)	0	0,001	NE	NE	NE
Man. Vasculitiche ^o , n (%)	16 (14,7)	14 (23)	2 (6,3)	0	0,01	NE	NE	NE
Man. granulomatose*, n (%)	4 (3,5)	4 (6,6)	0	0	ns	NE	NE	NE
Oculare, n (%)	19 (16,8)	14 (23)	2 (6,3)	3 (15)	ns	0,042	ns	ns
Man. granulomatose**, n (%)	15 (13,3)	11 (18)	1 (3,1)	3 (15)	ns	0,048	ns	ns
Man. vasculitiche**, n (%)	7 (6,2)	5 (8,2)	1 (3,1)	1 (5)	ns	ns	ns	ns
Coinvolgimento renale, n (%)	78 (69)	44 (72,1)	28 (87,5)	6 (30)	<0,001	ns	<0,001	<0,001
Insufficienza renale, n (%)	53 (46,9)	25 (41)	24 (75)	4 (20)	<0,001	0,003	<0,001	ns
SNC/SNP, n (%)	37 (32,7)	24 (39,3)	7 (21,9)	6 (30)	ns	ns	ns	ns
SNP, n (%)	35 (31)	23 (27,7)	7 (21,9)	5 (25)	ns	ns	ns	ns
Vasculite SNC/NNCC, n (%)	2 (1,8)	1 (0,6)	0	1 (5)	ns	ns	ns	ns
Pachimeningite, n (%)	2 (1,8)	0	0	2 (10)	0,012	NE	ns	ns

NE, non eseguito, SNP, sistema nervoso periferico, SNC sistema nervoso centrale, NNCC nervi cranici. ^o vasculite necrotizzante cutanea e porporosa vasculitica, * ulcere cutanee e noduli cutanei, ** Scienze Episclerite Cheratite ulcerativa periferica, Congiuntivite Uveite Pseudotumor, • Vasculite retinica, alterazioni del fundus oculi.

tura CHCC 2012, afferenti a due diversi centri reumatologici (Trento e Padova). Sono stati registrati i dati demografici, l'età d'esordio, la latenza diagnostica, gli esami biochimici e le manifestazioni cliniche di malattia secondo il punteggio del 'Birmingham Vasculitis Activity Score' (BVAS v3) all'esordio. L'analisi statistica è stata eseguita sul campione completo e, quindi, dividendo i pazienti in tre coorti sulla base del pattern anticorpale (ANCA negativi, anti-PR3 e anti-MPO positivi). Abbiamo eseguito il test Chi quadro per le variabili categoriali, mentre l'ANOVA test e il Kruskal Wallis test con test post hoc (Bonferroni e Dunn Test) per le variabili continue. Il livello di significatività considerata è risultato di $\alpha 0,05$.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 113 pazienti, di cui 61 (54%) anti-PR3 positivi, 32 (28,3%) anti-MPO positivi e 20 (17,7%) ANCA negativi, quasi esclusivamente pazienti caucasici (99%) di età media ($60,8 \pm 14,5$ anni) ed equamente distribuiti nei due sessi (M 50,4%).

I pazienti anti-MPO positivi tendono ad esordire più tardivamente ($p < 0,001$) e a presentare maggior impegno renale anche severo ($p < 0,001$) con livelli di creatinemia plasmatica alla diagnosi più elevati ($p < 0,001$). L'attività di malattia risulta più

elevata nei pazienti ANCA positivi rispetto agli ANCA negativi ($p < 0,001$ e $p = 0,04$), mentre questi ultimi presentano un VDI medio più elevato già alla diagnosi ($p = 0,004$). Inoltre, abbiamo osservato che i pazienti anti-PR3 positivi presentano più frequentemente impegno ORL, nodulare polmonare e cutaneo degli anti-MPO positivi (rispettivamente $p = 0,005$, $p = 0,014$ e $p = 0,001$). I pazienti ANCA negativi, invece, sono caratterizzati da un prevalente impegno localizzato alle alte e basse vie aeree, con minor tendenza a sviluppare manifestazioni sistemiche.

Conclusioni. Il nostro studio, unico in Italia per numerosità e tipo di analisi, conferma l'ipotesi che il pattern autoanticorpale ANCA nei pazienti GPA e MPA riesca a definire, anche nella pratica clinica, subsets di pazienti con manifestazioni cliniche diverse, come già evidenziato in recenti lavori su casistiche derivanti da trials randomizzati e controllati. I dati presentati andranno confermati su casistiche di pazienti più ampie, specialmente con studi multicentrici e prospettici.

Keywords: Vasculiti ANCA associate, GPA e MPA, anticorpi anti PR3 e anti MPO.

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 42 PAZIENTI CON VASCULITIE ANCA-ASSOCIATA TRATTATI CON CICLOFOSFAMIDE O RITUXIMAB IN INDUZIONE

P262

M. Bond, L. Quartuccio, E. Cavallaro, S. Sacco, E. De Marchi, E. Di Poi, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Analisi dell'outcome clinico, in termini di remissione (BVAS=0) e risparmio di steroide in una popolazione di 42 pazienti, con diagnosi di vasculite ANCA-relata trattati con Rituximab (RTX) o Ciclofosfamide (CFM) in induzione, afferenti al nostro Centro.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati clinici e di outcome di 42 pazienti consecutivi con diagnosi di vasculite ANCA-relata, afferenti al nostro Centro dal 2007 ad oggi, e trattati con RTX o CFM.

Risultati. Dei 42 pazienti considerati, 39 hanno ricevuto un trattamento con CFM e 11 con RTX. Di questi ultimi 11, 8/11 hanno ricevuto RTX successivamente alla CFM (rescue therapy o trattamento alla ricaduta dopo induzione della remissione con CFM).

La durata del follow-up è di 60 mesi (range interquartile 25-75%: 17,5-80 mesi) per i pazienti trattati con CFM, e di 64 mesi (range interquartile 25-75%: 18-97,5 mesi) per i pazienti trattati con RTX. La metà circa dei pazienti presentava un impegno renale e/o polmonare. Le caratteristiche dei due gruppi sono riportati nella tabella I.

Trentaquattro/42 (80,9%) pazienti erano vivi all'ultima visita di follow-up: 10/11 (90,9%) del gruppo RTX e 24/31 (77,4%) del gruppo CFM. Escludendo i pazienti deceduti, 10/10 (100%) e 18/24 (75%) rispettivamente, erano in remissione. Per entrambi i gruppi all'ultima visita di follow-up il BVAS era <1.

All'ultimo controllo 4/11 (36,4%) pazienti del gruppo RTX assumevano ancora terapia corticosteroidea (10+7.1 mg di equivalente prednisone), rispetto ai 16/31 (51,6%) pazienti

del gruppo CFM (6.9+5.9 mg di equivalente prednisone). I dati relativi alle ricadute di malattia sono riportati in tabella II.

Undici/31 pazienti (35,4%) trattati con CFM hanno avuto almeno un'infezione clinicamente rilevante (che ha richiesto terapia antibiotica, terapia antibiotica endovenosa, ospedalizzazione). Tra questi, 4/11 (36,4%) casi hanno richiesto l'ospedalizzazione. Tra i pazienti trattati con RTX, 7/11 (63,6%) hanno presentato almeno un'infezione clinicamente rilevante, che in due casi (2/7, 28,6%) ha richiesto l'ospedalizzazione.

Conclusioni. Ciclofosfamide e rituximab si sono dimostrati parimenti efficaci nella induzione della remissione delle vasculiti ANCA-relate.

Il rischio infettivo sembra aumentare per i pazienti che ricevono RTX dopo CFM, anche se le infezioni complicate potrebbero essere meno frequenti con RTX rispetto a CFM. Quindi, dal momento che le infezioni sono la principale causa di morte a breve termine nelle vasculiti ANCA-relate, la scelta di RTX o CFM come prima linea di terapia di induzione deve essere attentamente ponderata sulla base del rischio infettivo nel singolo paziente.

Keywords: Vasculiti, ANCA, complicanze infettive.

Tabella I

	CFM (31)	RTX (11)
SESSO	15 (48,4%) M; 16 (51,6%) F	6 (54,5%) M; 5 (45,5%) F
GPA	18 (58,1%)	8 (72,7%)
MPA	7 (22,6%)	2 (18,2%)
E GPA	6 (19,3%)	1 (9,1%)
PR3 +	9 (29%)	7 (63,6%)
MPO +	12 (38,7%)	2 (18,2%)
IMPEGNO RENALE	13 (41,9%)	6 (54,5%)
IMPEGNO POLMONARE	17 (54,8%)	7 (63,6%)

Tabella II

	CFM (31)	RTX (11)
RICADUTE (N° PAZIENTI)	13 (41,9%)	6 (54,5%)
STEROIDE ALLA PRIMA RICADUTA (mg equivalenti di prednisone)	1,6	7,1
TEMPO ALLA PRIMA RICADUTA (mesi)	61,8±58,9	46±23,3
IMPEGNO RENALE	6 (46,1%)	3 (50%)
IMPEGNO POLMONARE	8 (61,5%)	4 (66,7%)
PR3+	4 (30,8%)	6 (100%)
MPO+	3 (23,1)	0 (0%)

P263 - P280 IMAGING**IMPEGNO ARTICOLARE NEL MORBO CELIACO.
RUOLO DELL'ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA.****P263****I. Rutigliano¹, G. Picarelli¹, C.A. Scirè², C. Scirocco¹, F. Figus¹, A. Picarelli¹, A. Iagnocco¹, G. Valesini¹**¹Policlinico Umberto I, Sapienza, Roma; ²Società Italiana di Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro. La malattia celiaca è una patologia autoimmune del piccolo intestino. Clinicamente, ad una variante classica, con sintomi prevalentemente gastro-intestinali, si contrappone una variante atipica, che può restare sub-clinica fino all'età adulta, quando compaiono sintomi meno specifici tra cui manifestazioni muscolo-scheletriche, a cui possono associarsi sintomi propri del tratto-gastrointestinale. L'ecografia muscolo-scheletrica ha avuto una crescente diffusione nella pratica clinica, con un ruolo chiave nella diagnosi, nel trattamento e nel monitoraggio di pazienti con un impegno delle strutture articolari, peri-articolari e muscolari. Scopo del presente studio è stato quello di valutare, tramite ecografia, l'impegno articolare in soggetti in età adulta affetti da celiachia al momento della diagnosi, quando i pazienti erano ancora a dieta libera. Successivamente sono state analizzate le correlazioni con dati clinici e laboratoristici.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati pazienti consecutivi adulti con recente diagnosi di malattia celiaca, a dieta libera. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica reumatologica (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, tender points), laboratoristica (VES, PCR, anticorpi anti-transglutaminasi, anti-gliadina deamidata, anti-endomisio) e ad esame ecografico di polsi, ginocchia, metacarpo-falangee e metatarso-falangee.

Le alterazioni ecografiche componenti della sinovite (versamento articolare, ipertrofia sinoviale, positività al power Doppler) sono state valutate applicando uno score semiquantitativo (0-3). Dalla diversa combinazione degli score ottenuti

per le singole alterazioni analizzate, sono quindi stati calcolati differenti score ultrasonografici infiammatori, a livello delle singole articolazioni ed a livello poliarticolare globale. La valutazione ecografica è stata effettuata anche su una popolazione di controllo di 30 soggetti sani.

Risultati. Sono stati arruolati 25 pazienti (7M/18F, età media 36.2 ± 10.3 anni). In tutti i pazienti è stata registrata la presenza di almeno un'alterazione ecografica infiammatoria. L'alterazione più frequentemente descritta è stata la presenza di versamento articolare, prevalentemente a carico delle metatarso-falangee, con prevalenza massima del 64% a carico della II, seguite da metacarpo-falangee, ginocchia e polsi. A carico dei polsi, tuttavia, è stata riscontrata la prevalenza maggiore di ipertrofia sinoviale, che accompagnava il versamento nel 71% dei casi. Nella quasi totalità dei casi le alterazioni ecografiche riportate sono state di lieve entità (score ultrasonografico globale $= 7.52 \pm 4.57$). Non sono state individuate correlazioni significative con i dati clinici e laboratoristici. Tuttavia, nel complesso, la prevalenza delle alterazioni nella popolazione celiaca è risultata significativamente superiore rispetto alla popolazione generale.

Conclusioni. Il presente studio, condotto su pazienti celiaci in età adulta a dieta libera, ha dimostrato la presenza di un impegno articolare sub-clinico. Le alterazioni ecografiche, sebbene prevalentemente di lieve entità, presentavano carattere infiammatorio.

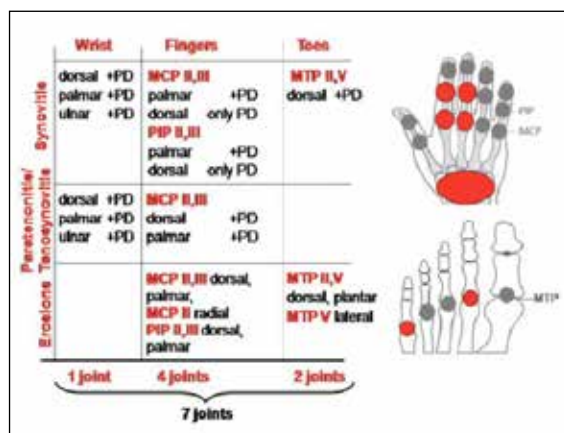
Keywords: Celiachia, ecografia, articolazioni.

IL RUOLO DEL 7 JOINT ULTRASOUND SCORE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE IN REMISSIONE P264

L. Picco, A. Zabotti, L. Quartuccio, F. Zuliani, E. Cavallaro, S. De Vita
Clinica di Reumatologia, Udine

Scopo del lavoro. La remissione di malattia è il principale obiettivo nel trattamento dell'artrite reumatoide precoce (ERA) (1). Avere degli strumenti di supporto nella valutazione della remissione può essere utile nella pratica clinica, ancor più in previsione di un tapering della terapia o di una DMARDs free remission. Obiettivo dello studio è descrivere le caratteristiche ultrasonografiche secondo il 7-Joint Ultrasound Score (7-JUS) (2) in pazienti affetti da ERA in remissione secondo DAS28 e valutare la correlazione fra 7-JUS e il DAS28, identificando inoltre un valore soglia che discrimini la remissione.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti consecutivi, affetti da ERA, in remissione secondo DAS28 e trattati secondo il treat to target. I pazienti inclusi sono stati sottoposti ad ecografia articolare in 7 articolazioni target secondo 7-JUS (immagine 1) (3).



Risultati. Inclusi 41 pazienti, le cui principali caratteristiche al basale sono riportate in tabella I. La remissione è stata ottenuta in media dopo 9,9 mesi ($\pm 6,7$ mesi) dall'avvio della terapia. 23/41 (56%) erano in remissione secondo criteri ACR/EULAR. 23/41 (56%) presentavano almeno una sede articolare o tendinea attiva (presenza di segnale al PD) e in 10/41 (24%) pazienti erano presenti erosioni. L'analisi statistica mette in evidenza una correlazione fra il DAS28 e il 7-JUS (Spearman's rho=0,348; p=0,03). Considerando invece un cut

Tabella I - Caratteristiche clinico-laboratoristiche al basale dei pazienti inclusi nello studio.

(n=43)	Pazienti
Genere (F/M)	29/12
Età media \pm SD	55 \pm 13,5
BMI	24,6 \pm 3,9
Fumo	7/41 (17%)
Durata della prima tumefazione persistente rispetto al basale (media \pm DS)	5 ($\pm 3,4$) mesi
DAS28 (media \pm DS)	4,35 ($\pm 1,01$)
N. articolazioni dolenti (0-68) media \pm DS;	8,7 \pm 5
N. articolazioni tumefatte (0-66) media \pm DS;	5 \pm 3,9
Durata al soddisfacimento dei criteri ACR/EULAR (media \pm DS)	3,3 ($\pm 2,4$) mesi
PCR mg/dL mediana (range)	1,0 (0,23-9)
Fattore Reumatoide +	21/41 (51,2%)
ACPA +	22/43 (53,6%)
Erosioni (in US)	5/41 (12,2%)

off più stringente per la remissione (DAS28 <1,98 e la remissione ACR/EULAR) non vi è una correlazione statisticamente significativa (p=0,2). Anche la curva ROC fra DAS28 <1,98 e score ecografico totale non è significativa (AUC 0,376, p=0,175) così come non sono significative le curve ROC fra DAS28 <1,98 e gli score parziali (sinovite, tenosinovite e PD totale).

Conclusioni. Nella nostra casistica il 7 JUS non risulta uno strumento utile nel discriminare i pazienti in remissione profonda (DAS28<1,98 e la remissione ACR/EULAR). Questo può dipendere dal numero limitato di articolazioni prese in esame nello score e/o dalla numerosità dei pazienti inclusi nello studio. Score ecografici che analizzano un maggior numero di articolazioni potrebbero essere maggiormente efficaci nello studio dei pazienti in remissione.

Bibliografia

1. Colebatch AN, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 804-814.
2. Backaus M, et al. Arthritis & Rheum. 2009; 61: 1194-1201.
3. Geng Y, et al. Clin Exp Rheumatol. 2016; Apr 6.

Keywords: Remissione, score ecografici, early arthritis.

RIPRODUCIBILITÀ INTEROSSERVATORE NELL'IDENTIFICAZIONE DELLE LESIONI ELEMENTARI NELL'ARTROSI DEL PIEDE: RISULTATI DELL'ESERCIZIO DEL GRUPPO "ULTRASOUND IN OSTEOARTHRITIS" DELL'OMERACT

P266

A. Iagnocco¹, G. Filippou², M. Canzoni³, G. Carrara⁴, A. Delle Sedie⁵, E. Filippucci⁶, F. Porta⁷, G. Sakellariou⁸, I.M. Rutigliano¹, F. Figus¹, C. Scirocco¹, A. Adinolfi², V. Picerno², C. Toscano², C.A. Scirè⁴, on behalf of the OMERACT Group US in OA

¹Università La Sapienza, Roma; ²Università degli Studi di Siena; ³ASL 1, Roma; ⁴Unità Studi Epidemiologici SIR, Milano;

⁵Università degli Studi di Pisa; ⁶Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ⁷Ospedale di Pistoia; ⁸Università degli Studi di Pavia

Scopo del Lavoro. Negli ultimi anni, l'ecografia ha dimostrato di essere uno strumento affidabile per la diagnosi e follow-up dell'osteartrosi (OA) della mano e del ginocchio. In letteratura, tuttavia, non sono disponibili dati sulla riproducibilità dell'ecografia nell'individuazione delle lesioni elementari tipiche dell'OA in altre sedi frequentemente coinvolte da questa patologia, come il piede.

L'obiettivo di questo studio è stato di testare la riproducibilità inter-operatore dell'ecografia nell'individuazione delle lesioni elementari infiammatorie e del danno articolare tipico nell'OA del piede.

Metodi. 18 reumatologi provenienti da 10 paesi europei, esperti in ecografia e membri del gruppo OMERACT sull'ecografia nella OA hanno partecipato a questo studio. Per l'esercizio di riproducibilità, sono stati utilizzati i criteri ecografici precedentemente definiti dal gruppo, secondo le linee guida proposte dall'OMERACT. In breve, sono state valutate le alterazioni infiammatorie (versamento, sinovite, power Doppler) con uno score semiquantitativo secondo le definizioni precedentemente proposte dall'OMERACT, e le lesioni articolari che consistevano nella presenza di osteofiti (sia con score dicotomico che semiquantitativo in una scala da 0 a 3) e le alterazioni della cartilagine ialina della I MTF (score dicotomico normale/patologica).

La valutazione della riproducibilità è stata eseguita in un workshop organizzato a Roma, e condotta in due fasi. La prima è stata un esercizio su immagini statiche, in cui i partecipanti hanno assegnato uno score delle lesioni in esame su 150 immagini equamente distribuite tra lesioni infiammatorie e danno articolare.

Nella fase successiva, è stato condotto uno studio su 12 pazienti con vari gradi di artrosi del piede.

La tecnica di scansione e le sedi da esaminare erano state concordate in precedenza e sono state valutate anche in questo caso le alterazioni infiammatorie e il danno articolare secondo gli stessi score semi-quantitativi e dicotomici usati nell'esercizio statico. Sono stati utilizzati 12 ecografi di fascia alta (6 GE e 6 ESAOTE) dotati di sonda lineare ad alta frequenza. La concordanza inter operatore è stata espressa come valore di k.

Risultati. I risultati dell'esercizio sono riportati nella tabella. All'esercizio statico, si è ottenuta una alta riproducibilità sia per quanto riguarda le alterazioni infiammatorie che il danno articolare. All'esercizio sui pazienti invece i valori di kappa si sono sensibilmente ridotti per tutte le alterazioni valutate, riportando valori di riproducibilità da bassa a moderata.

Conclusioni. In questo studio si è apprezzata una notevole differenza nella riproducibilità dell'ecografia nello studio delle alterazioni infiammatorie e del danno articolare tra immagini statiche e studio sui pazienti. Questa discrepanza potrebbe essere legata ad una non perfetta standardizzazione della tecnica di scansione in virtù della bontà delle definizioni usate come testimoniato dal test sulle immagini statiche. Ulteriori studi sono necessari per una migliore definizione del ruolo dell'ecografia nella valutazione dei pazienti affetta da OA del piede.

Keywords: Ecografia, artrosi, piede.

	Variabile	Kappa interosservatore esercizio statico	Kappa interosservatore esercizio su pazienti
Alterazioni infiammatorie	Sinovite grading	0.71	0.46
	Power Doppler grading	0.91	0.30
	Sinovite dicotomico	0.60	0.47
	Versamento dicotomico	0.76	0.41
Danno articolare	Osteofiti grading	0.66	0.26
	Osteofiti dicotomico	0.69	0.23
	Danno cartilagine I MTF dicotomico	0.60	0.14

Strength of agreement: < 0.20 Poor. 0.21 - 0.40 Fair. 0.41 - 0.60 Moderate. 0.61 - 0.80 Good. 0.81 - 1.00 Very good

CONFRONTO TRA L'INDICE FISIOLGICO COMPOSITO E LA TC QUANTITATIVA POLMONARE IN SOGGETTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI PRELIMINARI P267

A. Ariani¹, S. Guiducci², L. Gargani³, G. D'Angelo³, M. Matucci Cerinic²

¹U.O. di Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria degli Studi di Parma; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia - Università degli Studi di Firenze; ³Istituto di Fisiologia Clinica, CNR di Pisa

Scopo del lavoro. Una delle principali cause di decesso della Sclerosi Sistemica (SSc) è la fibrosi polmonare (ILD). La quantificazione operatore-indipendente della ILD rilevabile alla TC polmonare (QCT) è sovrapponibile al giudizio di radiologi esperti ed ai test di funzionalità polmonare (1). Per tali motivi è candidata a divenire una delle valutazioni da effettuare in soggetti con ILD secondaria a SSc. L'indice fisiologico composito (CPI) è uno strumento inizialmente concepito per predire la mortalità soggetti affetti da fibrosi idiopatica e recentemente validato anche nella SSc (2, 3). Esso si basa sui valori spirometrici (FEV1 e FVC) e della diffusione della CO (DLco). Scopo di questo lavoro è verificare se esiste una correlazione tra il CPI e la QCT in pazienti affetti da SSc.

Materiali e Metodi. Le TC polmonari di 25 pazienti affetti da SSc sono statalizzate tramite un programma gratuito (Horos) onde ottenere i parametri quantitativi di distribuzione della attenuazione polmonare: curtosi, simmetria, attenuazione polmonare media (MLA) e deviazione standard. Sono stati inoltre raccolti i dati anagrafici, clinici, laboratoristici ed i test di funzionalità polmonare di ognuno. L'analisi statistica è stata condotta con gli appropriati test non parametrici; una $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Risultati. La durata mediana di malattia dei pazienti ar-

ruolati era di circa 5,0 anni (95% intervallo di Confidenza 3,0-8,8 anni). La maggior parte aveva un interessamento cutaneo limitato (mRSS 2 IC 0-7) e un profilo anticorpale caratterizzato dalla positività per anticorpi antiSCL70 (56%). I valori mediani osservati di DLco, FVC e FEV1 sono stati, rispettivamente 69% (IC 61-76%), 104% (93-114%) e 96% (90-110%).

Tra i parametri quantitativi presi in considerazione solo la MLA ha mostrato una correlazione di grado moderato ($\rho=0,447$; $p=0,025$) con il CPI.

Conclusioni. Nella coorte di pazienti studiati si osserva l'esistenza di una correlazione tra la CPI ed uno dei parametri della QCT. Tale riscontro è in accordo con i dati riportati in letteratura che mostrano, nei soggetti affetti da SSc, la coerenza tra la QCT e modelli di predizione del rischio di mortalità basati su dati spirometrici, clinici e radiologici (1).

Bibliografia

1. Ariani, et al. Mod Rheum. 2015.
2. Wells, et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003.
3. Ryerson, et al. Chest. 2015.

Keywords: Sclerosi sistemica, TC quantitativa, fibrosi polmonare.

CINQUE ANNI DI LAVORO DEL GRUPPO DI STUDIO SIR "ECOGRAFIA IN REUMATOLOGIA": PRESENTAZIONE DEI RISULTATI RAGGIUNTI P268

G. Filippou¹, M. Canzoni², A. Iagnocco³, on behalf of the SIR Group Ecografia in Reumatologia

¹Università degli Studi di Siena; ²ASL Roma 1; ³Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Nel novembre 2016, il gruppo di studio (GdS) della SIR "Ecografia in Reumatologia" compie 5 anni di attività. Il gruppo è stato fondato con l'intento di promuovere progetti di ricerca su base nazionale (attività di ricerca) e di promuovere l'applicazione e l'uso dell'ecografia muscoloscheletrica nelle strutture di reumatologia italiane (attività educazionali). Obiettivo di questo abstract è la presentazione dei risultati raggiunti dal GdS in questi 5 anni di lavoro.

Materiali e Metodi. Sono stati riesaminati gli atti degli incontri del GdS che si svolgono, sotto forma di assemblee ordinarie, una volta all'anno durante il congresso nazionale della SIR e delle riunioni straordinarie che si sono svolte negli ultimi anni sotto forma di investigator's meeting, per la messa a punto degli studi multicentrici e delle attività del gruppo. Sono stati quindi raccolti i dati sulle pubblicazioni sotto forma di articoli su riviste indicizzate in index medicus, di abstract su congressi nazionali ed internazionali e dei progetti conclusi e/o in fase di realizzazione.

Risultati. Il GdS attualmente conta 79 membri (Tab. I). Sono state prodotti finora 3 articoli su riviste internazionali,

uno su Reumatismo e due su Rheumatology, 4 comunicazioni orali (1 al congresso ACR 2014, 1 al congresso Eular 2015, 2 al congresso SIR 2015) e 17 poster (2 ACR, 5 EULAR e 10 alla SIR dal 2012 al 2015). Tra le attività attuali, prossimamente verranno concluse le analisi statistiche della coorte dello studio STARTER (Sonographic Tenosynovitis Assessment in Rheumatoid arthritis patients in Remission), studio multicentrico che ha visto partecipare 25 centri italiani con un arruolamento di 427 pazienti affetti da artrite reumatoide in remissione clinica, ed i risultati saranno utilizzati per la stesura di 4 articoli scientifici. Tra i nuovi progetti in corso del GdS rientra un nuovo studio multicentrico mirato a valutare l'apporto dell'ecografia sul decision making in pazienti con artrite psoriasica, il cui protocollo è attualmente in fase di approvazione da parte dei comitati etici. Dal punto di vista educazionale, viene organizzato, grazie alla rete degli ecografisti appartenenti al gruppo e al contributo della SIR, il corso SIR di ecografia in Reumatologia (livello base) che nel 2016 ha ottenuto l'endorsement dell'EULAR. In passato sono stati organizzati, inoltre, l'Italian Ultrasound Day

	<i>Nome</i>	<i>Cognome</i>	<i>Città</i>
1	Antonella	Adinolfi	Siena
2	Claudio	Angrisani	Viterbo
3	Giovanni	Arioli	Pieve di Coriano-Mantova
4	Francesca	Bandinelli	Firenze
5	Alberto	Batticciotto	Milano
6	Emanuela	Bellis	Torino
7	Livio	Bernardi	Padova
8	Giovanni	Cagnotto	Svezia
9	Marta	Caprioli	Pavia
10	Linda	Carli	Pisa
11	Greta	Carrara	Milano
12	Oriana Elena	Casilli	Lecce
13	Francesco Paolo	Cavatorta	Trento
14	Giovanni	Ciancio	Ferrara
15	Maria Luisa	Corraïne	Cagliari
16	Orazio	De Lucia	Milano
17	Andrea	Delle Sedie	Pisa
18	Valentina	Denaro	Firenze
19	Andrea	Di Matteo	Jesi
20	Valentina	Di Sabatino	Siena
21	Antonella	Draghessi	Jesi
22	Angelo	Fassio	Verona
23	Anna Laura	Fedele	
24	Fabiana	Figus	Cagliari
25	Matteo	Filippini	Brescia
26	Georgios	Filippou	Siena
27	Annacarla	Finucci	Roma
28	Maria Cristina	Focherini	Rimini
29	Paola	Frallonardo	Padova
30	Serale	Francesca	Cuneo
31	Marilena	Frigato	Mantova
32	Alessandra	Gabba	Cagliari
33	Maria Chiara	Gerardi	
34	Ariela	Hoxha	Padova
35	Cristina	Iannocelli	Roma
36	Luca	Idolazzi	Verona
37	Giuliana	La Paglia	
38	Daniele	Lubrano	Napoli
39	Filippo	Luccioli	Perugia
40	Pierluigi	Macchioni	Reggio Emilia

	<i>Nome</i>	<i>Cognome</i>	<i>Città</i>
41	Mirco	Magnani	Bologna
42	Marco	Massarotti	
43	Claudio	Mastaglio	Como
44	Daniela	Melchiorre	Firenze
45	Luana	Menza	Gravedona ed Uniti
46	Giulia	Mirabelli	Perugia
47	Simona	Montalbano	Napoli
48	Maurizio	Muratore	Lecce
49	Luca	Navarini	Roma
50	Giovanni	Orsolini	Verona
51	Simone	Parisi	Torino
52	Andrea	Picchianti Diamanti	Roma
53	Valentina	Picerno	Siena
54	Matteo	Piga	Cagliari
55	Marco	Piras	Sassari
56	Marco	Ponteggia	Rieti
57	Francesco	Porta	Firenze
58	Niccolò	Possemato	Reggio Emilia
59	Eugenio	Quarta	Lecce
60	Eugenio	Quarta	Lecce
61	Bernd	Raffener	Bolzano
62	Roberta	Ramonda	Padova
63	Viviana	Ravagnani	Mantova
64	Dario	Roccatello	Torino
65	Daniela	Rossi	
66	Silvia	Rossi	Pavia
67	Paola	Rossini	Pieve di Coriano-Mantova
68	Iolanda M	Rutigliano	Roma
69	Filicia	Sakellariou	Pavia
70	Gianluca	Santoboni	Viterbo
71	Marco	Scarati	Torino
72	Crescenzo	Scioscia	Bari
73	CarloAlberto	Scirè	Milano
74	Anna Chiara	Scirocco	Roma
75	Riccardo	Terenzi	Perugia
76	Carmela	Toscano	Siena
77	Carlo	Venditti	Benevento
78	Alen	Zabotti	Udine
79	Enrico Maria	Zardi	Roma

(2103) che prevedeva lo svolgimento di 10 corsi paralleli di livello base in tutta Italia ed un meeting a Torino (2015) sulla "Spalla dolorosa e Patologia da microcristalli".

Conclusioni. In questi 5 anni il gruppo di studio ha visto crescere l'interesse dei reumatologi nei confronti delle attività del gruppo stesso e la partecipazione nei suoi

progetti educazionali e di ricerca. Il gruppo è sempre aperto a nuove adesioni e idee con l'intento di ampliare sempre di più le sue potenzialità nell'ambito delle attività della SIR.

Keywords: *Ecografia, gruppo di studio, risultati.*

RIPRODUCIBILITÀ INTER ED INTRA OPERATORE DEI NUOVI CRITERI ECOGRAFICI OMERACT PER LA DIAGNOSI DI CPPD: RISULTATI DELLO STUDIO CONDOTTO DAL GRUPPO OMERACT "US IN CPPD"

P269

G. Filippou¹, C.A. Scirè², N. Damjanov³, A. Adinolfi¹, G. Carrara², V. Picerno¹, C. Toscano¹, A. Delle Sedie⁴, E. Filippucci⁵, F. Porta⁶, B. Frediani¹, A. Iagnocco⁷, on behalf of the OMERACT Group US in CPPD

¹Università degli Studi di Siena; ²SIR - Unità di Epidemiologia, Milano; ³Università di Belgrado - RS; ⁴Università degli Studi di Pisa;

⁵Università Politecnica delle Marche; Jesi (AN); ⁶Università degli Studi di Firenze; ⁷Università La Sapienza, Roma

Scopo del Lavoro. Negli ultimi anni, l'ecografia ha dimostrato di essere uno strumento utile nella diagnosi della malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD) (1). In letteratura, tuttavia, sono disponibili pochi dati sulla riproducibilità della metodica. L'obiettivo di questo studio, è stato testare la riproducibilità inter ed intra operatore dell'ecografia nell'individuazione dei depositi di cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) a livello di fibrocartilagini (FC), cartilagine ialina (CI), tendini (T) e liquido sinoviale (LS).

Materiali e Metodi. 18 reumatologi, esperti in ecografia ed artriti microcristalline e membri del gruppo OMERACT sull'ecografia nella CPPD (US in CPPD), hanno partecipato in questo studio. Per l'esercizio di riproducibilità, sono stati utilizzati i criteri ecografici precedentemente definiti dall'OMERACT, descritti in un altro abstract sottomesso a questo congresso. La valutazione della riproducibilità è stata condotta in due fasi. La prima è stata un esercizio web-based, in cui i partecipanti hanno assegnato uno score dicotomico sulla presenza/assenza dei depositi di CPP a 150 immagini di FC, CI, T e LS, equamente distribuite. La votazione è stata ripetuta due volte per il calcolo della riproducibilità intraoperatore. Nella fase successiva, è stato organizzato un workshop a Siena per testare la riproducibilità su pazienti. Sono stati valutati FC/CI/T/LS del ginocchio destro e del polso destro di 9 pazienti (4 con artrosi e 5 con CPPD) fornendo per ogni struttura uno score dicotomico sulla presenza/assenza dei depositi di CPP. L'esame è stato ripetuto due volte per il calcolo della riprodu-

cibilità intra operatore. Sono stati utilizzati 9 ecografi (ESA-OTE Mylab seven), equipaggiati con la stessa sonda e con lo stesso preset (creato ad hoc).

Risultati. Tutti i risultati ottenuti sono riassunti nelle tabelle allegate. In generale la riproducibilità, sia intra che inter, differisce notevolmente in base alla struttura valutata. Considerando menischi e cartilagine ialina, il valore del k è buono sia per l'esercizio web-based che sui pazienti. D'altra parte, la riproducibilità inter operatore raggiunta su liquido sinoviale e tendini è basso in entrambe le fasi mentre la riproducibilità intra, calcolata sulle immagini statiche, raggiunge un buon valore di k. Questa differenza individua nella tecnica di scansione il principale problema per la scarsa riproducibilità su queste strutture.

Conclusioni. L'utilizzo dei nuovi criteri ecografici per l'identificazione dei depositi di CPP assicura una buona riproducibilità della metodica a livello dei menischi e della cartilagine ialina del ginocchio. L'identificazione dei depositi di CPP a livello dei tendini e del liquido sinoviale risulta essere invece più difficoltosa e l'utilizzo dei nuovi criteri OMERACT non garantisce una buona riproducibilità a queste sedi. L'ecografia ha dimostrato essere una tecnica riproducibile a livello delle fibrocartilagini e cartilagine ialina delle ginocchia per l'identificazione dei depositi di CPP e può essere usata per la diagnosi di CPPD.

Keywords: CPPD, riproducibilità, ecografia.

Section	K inter-reader I round	K inter-reader II round	K inter-reader
<i>WEB based exercise</i>			
Fibrocartilagine	0.58	0.58	0.80
Hyaline Cartilagine	0.73	0.73	0.85
Tendons	0.28	0.31	0.64
Synovial Fluid	0.50	0.47	0.76
<i>Patient bases workshop</i>			
ALL	0.44	0.45	0.63
- Knee	0.47	0.52	0.65
--- Menisci	0.65	0.64	0.73
---- Medial Meniscus	0.72	0.74	0.78
---- Lateral Meniscus	0.57	0.48	0.70
--- Synovial Fluid	0.09	0.12	0.41
--- Tendon	0.25	0.3	0.44
---- Quadriceps Tendon	0.13	0.19	0.28
---- Proximal Patellar Tendon	0.09	0.19	0.47
---- Distal Patellar Tendon	0.31	0.25	0.44
--- Hyaline Cartilagine	0.58	0.55	0.68
- Wrist	0.31	0.2	0.50
--- Triangular fibrocartilage	0.27	0.15	0.47
--- Synovial Fluid	0.15	0.1	0.36

Strenght of agreement: < 0.20 Poor, 0.21 - 0.40 Fair, 0.41 - 0.60 - Moderate, 0.61 - 0.80 Good, 0.81 - 1.00 Very good.

RIPRODUCIBILITÀ INTEROSSERVATORE NELLA VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA DELLE ENTESI DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILO-ENTESO-ARTRITE ENTEROPATICA

P270

A. Batticciotto¹, L. Idolazzi², F. Bandinelli³, O. De Lucia⁴, A. Draghessi⁵, M.C. Gerardi¹, S. Parisi⁶, N. Possemato⁷, P. Sarzi-Puttini¹, A. Iagnocco⁸

¹U.O.C. Reumatologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Polo Universitario L. Sacco, Milano; ²U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; ³Reumatologia, ASL Centro Firenze; ⁴U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁵Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Jesi (AN); ⁶U.O. Reumatologia, Città della Salute e della Scienza di Torino Ospedale Universitario, Torino; ⁷Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Reggio Emilia e Modena, Reggio Emilia; ⁸U.O.C. Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. L'entesi fibrocartilaginea, definita come la regione di inserzione ossea di tendini, fasce e capsule articolari, è elettivamente interessata in corso di spondiloartrite (SpA). Dal 1994 ad oggi si sono succeduti in letteratura studi che hanno descritto in modo estensivo le alterazioni ultrasonografiche delle entesi in corso di SpA, evidenziando sensibilità e specificità di tale tecnica nel rilievo di alterazioni, anche in sedi clinicamente asintomatiche. L'importanza di quantificare l'entità del coinvolgimento entesitico nelle SpA ha condotto molti autori ad elaborare sistemi di scoring a livello multidisciplinare. L'ultimo di essi, in ordine temporale, è il Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI), capace di integrare le alterazioni ecostrutturali evidenziate in scala di grigi con quelle ottenute tramite l'applicazione della modalità power Doppler (PD) a livello di 12 entesi (1). Al fine di testare l'applicabilità di tale indice in studi multicentrici, è indispensabile valutare la riproducibilità inter-osservatore.

Scopo del nostro studio è stato quello di testare la variabilità interosservatore tra esperti ecografisti nel rilievo ecografico di alterazioni entesitiche in una paziente affetta SpA enteropatica. **Materiali e Metodi.** Otto reumatologi esperti in ecografia muscolo-scheletrica ed una reumatologa ecografista con elevata esperienza nell'ecografia delle entesi hanno esaminato nella stessa giornata una paziente affetta da SpA enteropatica utilizzando il MASEI score. La valutazione ultrasonografica è stata eseguita singolarmente e separatamente da ciascun operatore utilizzando un ecografo ESAOTE MyLab70 Gold XV equipaggiato con una sonda lineare 6-18MHz (B-Mode con frequenza 18MHz, PD con frequenza 9,1MHz e PRF 500Hz per tutte le entesi eccetto la fascia plantare valutata con fre-

quenza 9MHz in B Mode e 6 in PD). La riproducibilità inter-osservatore è stata valutata calcolando il coefficiente k di Cohen definendo una concordanza scarsa per valori compresi tra 0,2 e 0,39, discreta tra 0,4-0,59, buona tra 0,6 e 0,79 ed ottima tra 0,80 ed 1.

Risultati. La valutazione di: ipoecogenicità, ispessimento, positività del segnale PD, presenza di calcificazioni ed erosioni e borsite secondo il MASEI score ha evidenziato una riproducibilità inter-osservatore ottima a livello dell'entesi dell'aponeurosi plantare (k=0,92 95%CI, 0,7-1), del tricipite brachiale (k=0,82 95%CI, 0,6-1) e dell'entesi prossimale del tendine patellare (k=0,9 95%CI, 0,8-1). Una concordanza buona è stata riscontrata a livello dell'entesi achillea (k=0,72 95%CI, 0,66-0,83), di quella del quadricipite femorale (k=0,63 95%CI, 0,5-0,9) ed a livello dell'entesi distale del tendine patellare (k=0,65 95%CI, 0,58-0,75).

Conclusioni. La riproducibilità inter-osservatore di un gruppo di esperti ecografisti reumatologi nella valutazione ultrasonografica delle entesi di una paziente affetta da SpA ha dato risultati positivi, supportando l'utilizzazione dell'ecografia in studi multicentrici mirati all'assessment dell'impegno entesitico nella SpA.

Bibliografia

1. De Miguel E, et al. Validity of entheses ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:169-174.

Keywords: *Ultrasonografia, spondiloartrite enteropatica, inter-osservatore.*

ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI NELLA DIAGNOSI DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA E SECONDARIA: SCORE ECOGRAFICI A CONFRONTO

P271

C. Baldini, N. Luciano, F. Ferro, E. Elefante, A. Parma, A. Tripoli, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo dello studio. Negli ultimi anni, l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS) sta emergendo come una delle più promettenti metodiche di imaging per la diagnosi non invasiva di Sindrome di Sjögren primitiva (pSS). In mancanza di uno score internazionale validato, score semplificati basati sulla sola presenza di aree ipo/anecoiche nel parenchima ghiandolare sono stati considerati sufficientemente sensibili e specifici per la diagnosi di pSS. Dati più scarsi e controversi sono disponibili per i pazienti con malattia secondaria (sSS).

Obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'accuratezza diagnostica di score ecografici diversi in un'ampia coorte di pazienti con pSS e sSS.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 408 pazienti affetti da pSS, sSS e sindrome secca idiopatica. La SGUS è stata eseguita dallo stesso operatore in cieco, mediante apparecchiatura Logiq 9 (GE Medical Systems) equipaggiata con sonde lineari 9-14 MHz. L'impegno ghiandolare è stato valutato sia con uno score "semplificato" basato sulla distribu-

zione di aree ipo/anecogene (isolate =1, localizzate =2, diffuse =3, grossolane =4) nelle ghiandole salivari maggiori che con uno score "composito" che prendesse in esame anche dimensioni ghiandolari, fibrosi, presenza di calcificazioni e linfonodi intraghiandolari. L'accuratezza diagnostica della SGUS è stata valutata mediante curve ROC.

Risultati. Nello studio sono stati arruolati 216 pazienti con pSS (84 arruolati al momento della diagnosi), 51 pazienti con sSS associata ad artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerosi sistemica progressiva (SSc) e 141 soggetti con sindrome sicca idiopatica. Lo score ecografico basato sulla distribuzione delle aree ipo/anecoiche nelle ghiandole salivari maggiori si è confermato molto specifico e sufficientemente sensibile nell'identificazione dei pazienti con pSS rispetto ai controlli (Se 64% e Sp 99%). Nei pazienti valutati all'esordio della malattia la sensibilità è risultata lievemente inferiore ma la specificità è rimasta alta (Se 55% e Sp 99%). Nei pazienti con sSS lo score "semplificato" pur conservando un'alta specificità (Sp=99%) è apparso caratterizzato da una più bassa sensibilità (Se=42%). Utilizzando lo "score composito", i pazienti con sSS analogamente ai pazienti con pSS hanno mostrato in maniera statisticamente significativa rispetto ai controlli ($p<0.01$) aumento della fibrosi ghiandolare, presenza di calcificazioni e riduzione delle dimensioni

delle parotidi e delle sottomandibolari. Lo "score composito" si è dimostrato pertanto più accurato di quello "semplificato" per la diagnosi di sSS.

Conclusioni. La SGUS si conferma una tecnica di imaging molto promettente per la diagnosi non invasiva di pSS e sSS. Lo score "semplificato" non è apparso sufficientemente sensibile nella valutazione dell'impegno ghiandolare nei pazienti con sSS associata ad altre malattie autoimmuni sistemiche. L'impiego di "score compositi" che tengano conto anche delle dimensioni ghiandolari, della presenza di fibrosi e di calcificazioni appare pertanto preferibile nei pazienti con sSS.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, ecografia ghiandole salivari, diagnosi.*

VALUTAZIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE (TCAR): RESPONSABILITÀ A CONFRONTO DELL'ANALISI COMPUTERIZZATA RISPETTO AI METODI DI SCORING VISIVI SEMIQUANTITATIVI P272

M. Carotti¹, F. Salaffi^{2,4}, P. Fraticelli³, M. Di Carlo^{2,4}, C. Fischetti³, G. Giuseppetti¹, A. Gabrielli^{3,4}

¹Clinica di Radiologia - Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Clinica Reumatologica - Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ³Clinica Medica - Università Politecnica delle Marche, Ancona; ⁴Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. La valutazione della interstiziopatia polmonare (IPP) in tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TCAR) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) è solitamente condotta mediante metodi di scoring semiquantitativi (CoVR). Gli scopi dello studio sono stati quelli di valutare e comparare la responsività interna ed esterna dell'analisi quantitativa computerizzata (CaM) rispetto ai CoVR nella quantificazione della IPP-SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 31 pazienti con SSc che avevano completato il trattamento ad un anno di follow-up, in accordo a differenti protocolli (15 pazienti erano stati trattati con rituximab e micofenolato, 3 con una combinazione di imatinib e ciclofosfamide, 7 con ciclofosfamide in monoterapia e 6 con micofenolato in monoterapia). Allo scopo di valutare la risposta alla terapia, la TCAR è stata eseguita al basale e dopo 12 mesi di trattamento. Come criterio esterno per la verifica della risposta alla terapia è stato adottato il giudizio espresso da un pool di esperti radiologi/reumatologi. La quantificazione della IPP è stata effettuata mediante la valutazione semiquantitativa con metodo di scoring visivo di Warrick (CoVR) e mediante analisi quantitativa computerizzata (CaM), utilizzando il software "open-source" Osirix MD per la processazione e la segmentazione semiautomatica delle immagini DICOM. La responsività interna è stata valutata con "paired samples t-tests" e "standardized response means" (SRMs). Le curve operative caratteristiche (curve ROC) sono

state impiegate per valutare la capacità discriminante dei due metodi di valutazione.

Risultati. Al termine del follow-up, il quadro polmonare è risultato migliorato/stabile in 17 pazienti (54.8%) e peggiorato in 14 (45.2%). Gli score rilevati alla TCAR sono risultati moderatamente cambiati dopo un anno. La CaM ha dimostrato una significativa migliore responsività interna rispetto alla CoVR in termini di SRMs. Le curve ROC hanno evidenziato la maggiore performance della CaM (area sottesa alla curva [AUC] ROC della CaM vs CoVR: 0.861 vs 0.689; $p=0.011$).

Conclusioni. La CaM ha mostrato una maggiore responsività rispetto alla CoVR nel monitoraggio della progressione della IPP e nella valutazione della risposta al trattamento. Questi dati supportano l'utilità della CaM nella pratica clinica e nei trial clinici nei pazienti affetti da SSc-IPP.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, sclerosi sistemica, metodi di scoring HRTC.*

CONVALIDAZIONE PRELIMINARE DI UNO SCORE RMN PER VALUTARE LA FLOGOSI MUSCOLARE NEI PAZIENTI CON MIOSITE DELL'ADULTO

P273

N. Pipitone¹, A. Notarnicola², A. Scardapane³, L. Spaggiari⁴, G. Levrini⁴, F. Iannone², C. Salvarani¹, G. Lapadula², P. Pattacini⁴, G. Zuccoli⁵

¹Arcispedale S.M. Nuova, Reggio Emilia; ²Rheumatology, University of Bari; ³Radiology, University of Bari;

⁴Radiology, Arcispedale S.M. Nuova, Reggio Emilia; ⁵Neuroradiology, Children's Hospital, Pittsburgh - PA

Scopo del lavoro. Nei pazienti con miosite attiva, la RMN spesso dimostra edema muscolare che si ritiene rappresenti infiammazione attiva. Un sistema di score infiammatorio basato sulla RMN è stato convalidato per la miosite giovanile (Rheumatology 2011; 50: 2237), ma non esiste un analogo sistema di score per la miosite degli adulti. Lo scopo di questo lavoro è stato di convalidare uno score di edema muscolare alla RMN per i pazienti adulti con miosite.

Materiali e Metodi. La RMN della coscia e dei muscoli del pavimento pelvico è stata eseguita con uno scanner di 1.0 o 1.5T usando una bobina di superficie. L'edema (1 = presente, 0 = assente) è stato valutato mediante sequenze a soppressione del grasso in 17 muscoli e un punteggio (0-17) è stato calcolato sommando i punteggi separati. La forza muscolare è stata valutata in 12 gruppi muscolari tramite il test della forza muscolare manuale (MMT) espresso tramite la scala estesa del Medical Research Council (0-5). I livelli sierici di creatina chinasi (CK) sono stati misurati e lo MMT è stato eseguito simultaneamente o entro pochi giorni dallo studio RMN in ogni paziente.

Risultati. 37 esami di RMN di 21 pazienti (9 polimiosite [PM], 12 dermatomiosite, criteri di Bohan e Peter) sono stati valutati in cieco da 3 radiologi in modo indipendente. In 8/9 pazienti con PM la diagnosi è stata confermata istologicamente. La mediana dello score dell'edema alla risonanza

magnetica era 2.67 e l'intervallo interquartile (IQR) 8.51. Lo score dell'edema alla RMN non correlava con i livelli sierici di CK o con lo MMT ($p > 0.05$ al Wilcoxon Test). L'inter-rater alpha di Cronbach era 0.964, mentre il single-measure coefficiente di correlazione (ICC) è stato 0.894 (95% intervallo di confidenza [IC] 0.826-0.940). Il plot di Bland-Altman non ha mostrato differenze significative tra i radiologi. Due radiologi hanno valutato gli stessi esami di risonanza magnetica in due tempi diversi per determinare la variabilità intra-rater. L'alpha di Cronbach era 0.905 e 0.923, mentre una il single-measures ICC era 0.819 (95% CI 0.678-0.902) e 0.855 (95% CI 0.737-0.922) per il radiologo 1 e 2, rispettivamente. In 7 pazienti per i quali una risonanza magnetica di controllo dopo l'esordio del trattamento era disponibile, la mediana dello score dell'edema diminuiva da 8.83 (IQR 7.55) a 0.33 (IQR 1.08).

Conclusioni. Lo score proposto per valutare l'edema alla RMN è altamente riproducibile con buona inter- e intra-rater variabilità e sembra essere sensibile al cambiamento. La significativa mancanza di correlazione dello score alla RMN con i livelli sierici di CK e MMT suggerisce che queste misure di attività della miosite possono essere almeno parzialmente disaccoppiate, anche se la piccola dimensione del campione non consente una conclusione sicura da questo punto di vista.

Keywords: Miosite, risonanza magnetica, score.

DIAGNOSI PRECOCE DI SPONDILOARTRITE IN PAZIENTI ASINTOMATICI AFFETTI DA MALATTIA DI CROHN: RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA

P274

F. Campomori¹, G. Sandri¹, A. Spinella¹, V. Cestelli¹, G. Cassone¹, A. Bertani², M. Di Girolamo², A. Pecchi³, M.T. Mascia⁴, E. Villa²

¹Reumatologia, Policlinico di Modena; ²Gastroenterologia, Policlinico di Modena; ³Radiologia, Policlinico di Modena;

⁴Immunoreumatologia, Policlinico di Modena

Introduzione. L'imaging a risonanza magnetica (MRI) rappresenta l'esame gold standard per lo studio dell'intestino, in particolare del piccolo intestino, nei pazienti affetti da malattia di Crohn (1-2). Studi recenti hanno dimostrato che la prevalenza delle Spondiloartriti (SpA) nei pazienti con Crohn varia dal 17 al 39% confermando che le SpA costituiscono la più frequente manifestazione extra-intestinale la cui diagnosi, in genere, viene posta successivamente a quella della malattia infiammatoria intestinale (3).

Scopo del lavoro. Valutare il ruolo e l'efficacia della MRI, effettuata nel percorso diagnostico e di follow-up del paziente con malattia di Crohn, per identificare possibili segni di SpA in pazienti asintomatici.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato 51 pazienti affetti da malattia di Crohn (F/M 19/32, età media 37 anni, età media di esecuzione della prima MRI 46 anni) per analizzare le corrispettive indagini di MRI effettuate tra ottobre 2011 e giugno 2014 e valutare la presenza di edema infiammatorio e acquisizione del mezzo di contrasto (contrast enhancement) a carico delle articolazioni sacro-iliache, segni suggestivi di SpA. Relativamente alla malattia infiammatoria intestinale per

ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: entero-RMN, proteina C-reattiva (PCR), il Crohn's Disease Activity Index (CDAI) e i trattamenti in corso (aminosalicilati, azatioprina, anti-TNF-alfa).

Risultati. Su 51 pazienti analizzati 21 (F/M 8/13) presentavano segni di spondiloartrite (10 pts: contrast enhancement + edema infiammatorio, 10 pts: contrast enhancement, 1 pts: edema infiammatorio). Inoltre non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di indici di attività di malattia (entero-RMN, PCR, CDAI) e terapie in atto nei due gruppi di pazienti con e senza segni di spondiloartrite (Chi-square Test).

Conclusioni. Alla luce dei risultati scaturiti possiamo concludere che l'imaging a risonanza magnetica (MRI), utilizzato per lo studio dell'intestino nella malattia di Crohn, potrebbe essere considerato come metodica funzionale ad identificare precocemente segni suggestivi di SpA in pazienti asintomatici.

Keywords: Malattia di Crohn, spondiloartrite, imaging a risonanza magnetica.

LA MISURAZIONE DELLO STRAIN LONGITUDINALE GLOBALE (GLS) COME MARKER DI COINVOLGIMENTO CARDIACO NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE

P275

C. Gelardi¹, V. Pedini¹, P. Cardinaletti¹, I. Savore¹, F. Guerra², M.G. Danieli¹¹Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti, Ancona;²Clinica di Cardiologia, Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento cardiaco rappresenta una delle più frequenti cause di morte nei pazienti affetti da miopatia infiammatoria idiopatica (MII), insieme alle complicanze polmonari, infettive ed alla presenza di neoplasia. Inoltre, il ricorso alla terapia immunosoppressiva può di per sé peggiorare la funzione sistolica mediante meccanismi di tossicità sia reversibile che irreversibile.

Lo strain longitudinale, ottenuto mediante speckle tracking bidimensionale, si sta dimostrando un predittore precoce di disfunzione subclinica in alcune sottopopolazioni specifiche di pazienti. Scopo di questo studio è di valutare eventuali differenze nello strain globale longitudinale (GLS) tra pazienti affetti da MII e controlli sani e valutare l'efficacia di questa metodica in questa particolare patologia.

Materiali e Metodi. 19 pazienti consecutivi affetti dal MII sono stati confrontati con 19 controlli sani simili per età e sesso e non affetti da alcun tipo di cardiopatia. Ogni paziente è stato sottoposto ad un'analisi ecocardiografica, comprensiva di valutazione dello strain longitudinale mediante speckle tracking bidimensionale. Sono stati inoltre presi in considerazione la terapia, attuale o pregressa, con corticosteroidi, immunoglobuline, e farmaci immunosoppressori e l'attività e durata di malattia. All'interno del sottogruppo affetto da MII, sono

stati indagati potenziali predittori di disfunzione sistolica, ed eventuali alterazioni regionali del segnale speckle.

Risultati. L'età media della popolazione in oggetto era di 65.5±12.4 anni. I pazienti affetti da MII presentavano un valore medio di GLS significativamente peggiore rispetto ai controlli sani (-18.2±2.1 vs -22.7±1.8; p=0.015) al controllo ecografico. I segmenti basali, specialmente nei territori antero-settale, infero-settale, inferiore e posteriore, sembrano essere associati con un GLS peggiore. Non si sono notate differenze in termini di GLS nei pazienti con IIM in relazione alla terapia eseguita, al grado di attività e durata di malattia ed alla presenza di dermatomiosite piuttosto che di polimiosite.

Conclusioni. La diagnosi di MII si associa ad una riduzione significativa del GLS rispetto ai controlli sani, potenzialmente indicativa di una disfunzione sistolica latente in questi pazienti. Un attento follow-up cardiologico è necessario per un'identificazione precoce del coinvolgimento cardiaco e un trattamento tempestivo. Il ruolo della terapia immunosoppressiva ed immunomodulante per le MII sul muscolo cardiaco rimane ancora da investigare.

Keywords: Miositi, global longitudinal strain, disfunzione sistolica.

ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA SDAI; L'ECOGRAFIA PUÒ MODIFICARE L'APPROCCIO TERAPEUTICO?

P276

M. Canzoni¹, G. Argento², R.A. Barilli¹, I. Bertoldi³, M.S. Chimenti⁴, P. Conigliaro⁴, F. Della Casa², G. Filippou³, E. Filippucci⁵, R. Giannini², A. Iagnocco², G.M.C. La Paglia⁶, M.M. Lizzio⁷, M. Magnani⁸, S. Salemi², C.A. Scirè⁹, V. Colonna², R. D'Amelio², A. Picchianti Diamanti², S. Galletti¹⁰¹ASL Roma 1; ²Università La Sapienza, Roma; ³Università degli Studi di Siena; ⁴Università Tor Vergata, Roma; ⁵Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); ⁶Università degli Studi di Perugia; ⁷Fondazione Policlinico Gemelli, Roma; ⁸Ospedale Maggiore, Bologna;⁹Società Italiana di Reumatologia, Milano; ¹⁰Università degli Studi di Bologna

Scopo del lavoro. Nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) il raggiungimento della remissione o bassa attività di malattia è diventato oggi un obiettivo raggiungibile grazie alle terapie disponibili. Le strategie treat to target (T2T) utilizzano punteggi compositi di attività di malattia (DAS44, DAS28 e Simplified Disease Activity Index (SDAI) che mostrano dei limiti: i pazienti con comorbidità dolorose possono mostrare score più alti che non riflettono l'attività sinovite al contrario molti pazienti in remissione mostrano sinovite subclinica che può predire flare di malattia e progressione del danno radiologico. Scopo del lavoro è stato valutare in maniera trasversale se l'esame ecografico fosse in grado di modificare la scelta terapeutica maturata prima dell'esame stesso.

Materiali e Metodi. In 6 centri italiani tra febbraio e maggio 2016 sono stati arruolati 51 Pazienti affetti da AR giunti consecutivamente presso l'ambulatorio di Reumatologia in fase di remissione o bassa attività di malattia SDAI in trattamento con DMARDs convenzionale (csDMARDs) (Tab. I). La

Tabella 1

Variabili clinico-ecografiche	
Maschi/Femmine	6/49
Età media (anni)	55,2
Storia di malattia (anni)	8,3
Durata media della remissione (mesi)	17,4
csDMARDs	HCQ, LEF, MTX, SSZ
CCS (SI/NO)	36/15
CCS dosaggio medio (prednisone o equivalenti)	4,3 mg/die
Fattore reumatoide [+/-]	38/13
Ab anti CCP (+/-)	37/14
SDAI medio	2,3
N. sedi articolari con sinovite (media)	2,9
N. sedi articolari con PD+ (media)	1,2

Idrossiclorochina (HCQ), Leflunomide (LEF), Metotressato (MTX), Sulfasalazina (SSZ), Corticosteroidi (CCS).

Tabella II

ECO modifica la terapia	Score PD 0-1	Score PD 2-3	Totale
SI	5	18	23
NO	20	8	25
Totale	25	26	51

Test chi quadrato corretto da Yates = 12,4 con p-value = 0,0012.

scelta terapeutica è stata registrata prima e dopo valutazione ecografica. Per modifica terapeutica si intende l'aumento del dosaggio del corticosteroide e/o del csDMARDs oppure la sostituzione csDMARDs o inserimento del DMARDs biologico (boDMARDs).

La valutazione ecografica è stata effettuata con apparecchiatura Ge Logiq-e, sonda lineare L4-12 Mhz a carico di polsi, metacarpo-falangee e inter-falangee prossimali (totale di 22 articolazioni); Proliferazione sinoviale e versamento articolari (insieme denominati SINOVITE) sono stati valutati congiuntamente in scala di grigi secondo la tecnica di Scheel modificata secondo D'Agostino con score semiquantitativo 0-3, mentre la neo-angiogenesi è stata valutata tramite tecnica power Doppler (PD) con score semiquantitativo 0-3. In ambedue i casi lo score 0-3 indica: 0 nessuna alterazione, 1 alterazioni lievi, 2 alterazioni moderate, 3 alterazioni severe.

Risultati. Correlando l'avvenuta modifica terapeutica post ecografia con il grado di sinovite o neo-angiogenesi è emersa una correlazione statisticamente significativa solamente con lo score 2-3 del PD (chi quadrato corretto da Yates =12,4 con p-value =0,0012) (Tab. II).

Conclusioni. In Pazienti affetti da AR in remissione o bassa attività di malattia l'esame ecografico di mani e polsi può modificare la scelta terapeutica solo quando la sinovite mostra un score PD di grado moderato-severo. Ulteriori studi trasversali e longitudinali sono necessari per confermare che le modifiche terapeutiche basate sull'esame ecografico rappresentino un vantaggio clinico e strutturale rispetto ai Pazienti seguiti solo clinicamente.

Keywords: Artrite reumatoide, remissione, ecografia.

NUOVE CONSIDERAZIONI RELATIVE ALLA RISONANZA MAGNETICA (RM) MUSCOLARE NELLE MIOSITI IDIOPATICHE

P277

P. Cardinaletti, I. Savore, V. Pedini, S. Bedini, C. Gelardi, M.G. Danieli

Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro. La dermatomiosite (DM) e la polimiosite (PM) sono malattie comprese all'interno della famiglia delle miopatie infiammatorie idiopatiche. Sono malattie sistemiche croniche, aventi come caratteristica comune un'ipostenia simmetrica delle strutture muscolari prossimali. La DM prevede inoltre l'insorgenza di un tipico rash cutaneo, prevalente al volto, al décolleté e alle mani.

Materiali e Metodi. La RM è in grado di evidenziare le aree sede del caratteristico infiltrato infiammatorio, potendo rilevare l'edema che interessa i gruppi muscolari coinvolti. L'attività enzimatica della creatin-fosfochinasi (CPK) è il parametro laboratoristico più utilizzato per seguire i pazienti con DM e PM, grazie al suo alto grado di sensibilità e alla sua relativa specificità muscolare. Descriviamo i casi di due pazienti affetti da PM in cui i dati in RM sono stati correlati all'attività di malattia.

Risultati. Il primo caso si riferisce a una donna di 51 giunta ad un controllo ambulatoriale presso il nostro centro. Da circa un anno la malattia era in remissione clinica grazie alla terapia con glucocorticoidi e immunoglobuline sottocute. All'esame obiettivo della forza muscolare, non si sono riscontrati deficit stenici (MRC 88/88). Gli esami ematici effettuati a cadenza trimestrale hanno mostrato costantemente valori di CPK al di

sopra dei limiti norma (ultimo prelievo: 633U/l). La RM ha mostrato edema a carico della cuffia dei rotatori e del capo prossimale del tricipite bilateralmente, della porzione distale del grande gluteo e dei ventri muscolari del quadricipite bilateralmente. Il secondo caso è quello di un uomo di 54 anni, affetto da PM. Come nel caso precedente, la malattia è in remissione clinica da più di un anno (MRC 88/88), tuttavia con presenza costante di livelli di CPK sopra la norma nonostante la terapia di mantenimento steroidea a basse dosi. In questo caso la RM non ha rilevato edema in nessuna delle strutture muscolari esaminate (cingolo scapolare, pelvico e cosce).

Conclusioni. I risultati ottenuti aprono delle interessanti prospettive. Considerati i casi clinici presentati, la RM potrebbe avere un ruolo importante nel "smascherare" eventuali forme di miosite apparentemente silenti. Ciò potrebbe configurare quindi un importante ruolo prognostico della RM nell'identificare una malattia prossima ad una riattivazione portando quindi a una eventuale prevenzione con l'adeguato aggiustamento della terapia.

Keywords: Miositi, risonanza magnetica muscolare.

VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELL'ENTESITE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ALL'ESORDIO NAÏVE AI DMARDS TRADIZIONALI E BIOTECNOLOGICI P278

F. Perrotta¹, D. Astorri¹, M. Zappia¹, A. Reginelli², L. Brunese¹, E. Lubrano di Scorpaniello¹

¹Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute - Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso;

²Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Istituto di Radiologia "Magrassi-Lanzara", II Università di Napoli

Scopo del lavoro. Le alterazioni patologiche a livello delle entesi rappresentano una delle caratteristiche principali delle spondiloartriti, inclusa l'artrite psoriasica (AP). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza delle alterazioni ecografiche a livello delle entesi di pazienti affetti da AP di recente insorgenza, naïve ai farmaci DMARDs tradizionali e biotecnologici. Inoltre, obiettivo secondario è stato quello di confrontare le anomalie ecografiche con l'esame obiettivo delle entesi.

Pazienti e Metodi. Sono stati consecutivamente arruolati, nel nostro studio, pazienti affetti da AP (classificata con i criteri CASPAR) con malattia di recente insorgenza (durata <2 anni), naïve al trattamento con DMARDs tradizionali e biotecnologici. In ogni paziente è stata eseguita una valutazione ultrasonografica con power Doppler di cinque entesi bilateralmente: inserzione dei tendini estensori sull'epicondilo laterale dell'omero, inserzione del tendine del quadricipite sulla rotula, inserzione del tendine rotuleo sulla tuberosità tibiale, inserzione prossimale del legamento collaterale mediale ed inserzione del tendine d'Achille al calcagno. Per la valutazione dell'impegno clinico è stato utilizzato il Leeds enthesitis index (LEI).

Risultati. Ventuno pazienti con AP all'esordio hanno completato la valutazione clinica ed ultrasonografica. Il coinvol-

gimento clinico di almeno una entesi è stato riscontrato in 9 (42.9%) pazienti mentre la presenza di almeno una alterazione ultrasonografica in 20 (95.5%) dei 21 pazienti con AP. La sede anatomica con il maggior numero di alterazioni è risultata essere l'inserzione del tendine d'Achille. Lesioni attive (con positività del segnale power Doppler) sono state riscontrate nel 4.7%, 9.5%, 14.3% and 14.3% dei pazienti rispettivamente a livello dell'epicondilo laterale omerale, inserzione del tendine del quadricipite, inserzione del legamento rotuleo sulla tuberosità tibiale e inserzione del tendine d'Achille al calcagno. Nessuna lesione attiva è stata riscontrata a livello dell'inserzione legamento collaterale mediale. La concordanza (Cohen's k) tra esame clinico (LEI) ed esame ultrasonografico a livello delle sedi studiate è risultata essere scarsa.

Conclusioni. Il nostro studio ha confermato che l'esame ultrasonografico permette di rilevare le alterazioni strutturali delle entesi nei pazienti con AP all'esordio, tuttavia, le lesioni attive sembrano avere una bassa prevalenza, nonostante la fase precoce di malattia e l'assenza di trattamento con farmaci DMARDs tradizionali e biologici.

Keywords: Artrite psoriasica, entesite, ultrasonografia.

ULTRASOUND-DETECTED FINGERS EXTENSOR TENDINOPATHY IS ASSOCIATED WITH A LOWER RESPONSE TO THE FIRST LINE BIOLOGICAL-DMARDS TREATMENT IN A COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS P280

A. Batticciotto, R. Talotta, M.C. Gerardi, M.C. Ditto, V. Varisco, M. Antivalle, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

U.O.C. Reumatologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Polo Universitario L. Sacco, Milano

Background. Multiple studies demonstrated the ability of musculoskeletal ultrasound (US) to visualize tendons abnormalities such as tendinopathy, tendinitis and rupture.

In patients affected by Rheumatoid Arthritis (RA), it is well known that the most common elementary lesions at the level of extensor tendons are thickness and peritendinous/intra-tendinous power Doppler (PD) positivity but up to now very few data are available about the prognostic relevance of the ultrasonographically detectable tendinopathy of the fingers extensor tendons of RA patients hands (1).

Objectives. The aim of this study was to assess the clinical response to the first line bDMARDs therapy in patients with an ultrasound detected tendinopathy in a cohort of moderate/severe RA patients not responders to conventional DMARDs.

Methods. We retrospectively reviewed the US scan of the hands (ESAOTE MyLAB 70 with 6-18 MHz linear array transducer) of 37 patients with a previous diagnosis of RA (29 female and 8 male, median age of 58,7 years with range 31-83 and a median disease duration of 37,1 months with range 7-156) performed at the baseline of the first line bDMARDs

therapy, analysing the presence of US detectable tendinopathy of the fingers extensor tendons defined as PD intratendinous positivity and/or grey scale thickness.

Results. Fifteen out of 37 patients (40,5%) presented at baseline at least one US extensor tendinopathy. This subgroup of patients showed at baseline a significantly higher median values of ESR (54±26.9 vs 34.3±16.7, p=0.01), CRP (22.8±19.1 vs 7±4.9, p=0.001) and DAS28-CRP (6.14±1.25 vs 5.1±0.6, p=0.002) when compared with the patients without US extensor tendinopathy. After six months of bDMARDs therapy (12 patients treated with abatacept, 11 with certolizumab, 6 with adalimumab, 5 with etanercept, 3 with golimumab), they maintained a significantly higher DAS28-CRP values and a lower percentage of patients reaching the remission/low disease activity (20% Vs 63.3%, p=0.017).

Repeated measures ANOVA confirmed that tendinopathy-positive patients had higher DAS28 values both at baseline and at follow-up (p=0.003), the drop in DAS28 over time being similar between the two subgroups (2.12±0.97 vs 2.14±1.42, p=0.948).



Conclusions. RA patients with an US detectable tendinopathy in at least one extensor tendon of the hand fingers at baseline showed higher DAS28-CRP values and lower percentage of patients in remission/low disease activity after six months of bDMARDs first line therapy.

Reference

1. Alcalde M, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases." *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1246-60.

Keywords: *Ultrasound, tendinopathy, rheumatoid arthritis.*

P281 - P296 CASI CLINICI (1)**UN CASO PARTICOLARE DI SAPHO****P281****I. Prevede, A. Iuliano, G.D. Sebastiani, G. Minisola***U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma*

Pz di 49 anni, fumatrice, con anamnesi remota irrilevante. In buona salute fino a settembre 2013, quando insorge una broncopneumonia per cui la paziente è costretta a fare una TC torace che mostra "un ispessimento della I costa dx e sx, del manubrio e dello sterno con rimaneggiamento osseo. Osteosclerosi D8 e D9 con iniziale affossamento della limitante superiore di D5". Pertanto le viene suggerito dal medico curante di eseguire una scintigrafia ossea che mostra: "iperfissazione del tracciante nell'arco anteriore della I costa, bilateralmente, nel manubrio sternale, in D8, D9, in fase di attività. Reperti analoghi si osservano in L4-L5 nella metà sinistra e in misura minore nella regione trocanterica dx". Esegue inoltre una Rx del bacino, femore, anche e colonna dorsale che mostra: «riduzione di altezza superiore a 3.5 mm del soma D8, addensamento della regione sterno-clavicolare specie dx. Rimodellamento sclerotico con trabecolatura grossolana più marcata nella regione trocanterica femorale».

Nel sospetto di Morbo di Paget, il medico la invia alla nostra osservazione.

La paziente riferiva dolore al femore dx e mostrava dolore alla digitopressione delle apofisi spinose del rachide dorsale e una importante limitazione della flessione del rachide lombare (Schober positivo). Non segni di flogosi articolare. Non lesioni cutanee. Gli esami di laboratorio evidenziavano: VES 40, fosfatasi alcalina lievemente aumentata (279 mg/dl), calcemia 10.29 mg/dl, deficit della vitamina D3 (8 ng/dl). La paziente

esegueva inoltre mammografia, ecografia mammaria ed ecografia dell'addome, che risultavano normali. Una RMN delle sacroiliache evidenziava: "disomogeneità delle superfici articolari delle sacroiliache con sofferenza dell'osso subcondrale, in sede periarticolare fenomeni infiammatori, maggiormente a sx, fenomeni reattivi coxofemorali con versamento maggiore a sx". Inoltre, un'anamnesi più approfondita consentiva di appurare che la paziente presentava da molti anni episodi ricorrenti di pustolosi palmo-plantare. Nell'insieme il quadro clinico-radiologico suggeriva la diagnosi di SAPHO. Veniva prescritta terapia con fans, alendronato e supplementi di calcio e vitamina D3, con buon controllo della sintomatologia dolorosa e quadro radiologico e laboratoristico stabile ai successivi controlli.

Questo caso conferma quanto sia importante una buona anamnesi per una diagnosi corretta; la pustolosi, uno dei segni clinici della SAPHO, non era presente alla prima visita, ma è emersa successivamente, a seguito dell'ipotesi diagnostica di SAPHO e di una revisione dell'anamnesi.

L'ispessimento osseo riscontrato in varie indagini radiografiche non è inquadrabile in un Paget, ma è attribuibile all'iperostosi tipica della patologia. Inoltre la paziente mostra una spondiloartrite non radiografica che rientra nel repertorio variegato della sindrome.

Keywords: *Pustolosi, sapho, iperostosi.*

ETEROGENEITÀ FENOTIPICA DELLA SINDROME SAPHO: REPORT DI DUE CASI AGLI ANTIPODI

P282

F. Cianci, A. Zoli, E. Gremese, M. Rucco, G. Ferraccioli

Istituto di Reumatologia e scienze affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. L'acronimo SAPHO (synovitis, acne, pustolosis, hyperostosis and osteitis) è stato usato per la prima volta nel 1987, nel tentativo di includere oltre 20 manifestazioni cutanee ed osteoarticolari. La patogenesi è sconosciuta e non è chiaro se debba essere considerata fra le spondiloartriti o una variante di altre malattie, quale l'artrite psoriasica.

Circa metà dei pazienti presenta pustolosi palmo-plantare e la lesione ossea più caratteristica è l'osteomielite sterile con iperostosi. Le manifestazioni cutanee tendono ad essere più persistenti e meno responsive alle terapie rispetto a quelle osteo-articolari.

Caso 1. Donna di 55 anni con comparsa in età giovanile di lesioni pustolose diffuse (volto, pieghe ascellari, sottomammarie ed inguinali) suppurative; posta diagnosi di idrosadenite suppurativa, nel corso degli anni, veniva sottoposta a cicli di terapia steroidea, antibiotica, estroprogestinica, con DMARDs (CYC, CsA, MTX, SSZ) e con farmaci biotecnologici (etanercept, adalimumab, infliximab, abatacept, golimumab). Nonostante le terapie persistevano lesioni cutanee suppurative e comparivano lombalgia e rigidità mattutina. Giunta alla nostra osservazione, si riscontrava anchilosi completa sacroiliaca sx alla RMN, iperostosi tibiale all'Rx e la scintigrafia risultava positiva anche a livello delle sterno-claveari, clinicamente pauci-sintomatiche. La biopsia cutanea riscontrava la presenza di infiltrato massivo di polimorfonucleati; si iniziava quindi terapia con colchicina 1 mg/die, poi aumentata fino a 12 mg a settimana, con marcata netta riduzione delle lesioni cutanee e scomparsa dei sintomi articolari dopo 1 anno di terapia continuativa.

Caso 2. Donna di 53 anni con artralgie diffuse, lesioni pustolose a cuoio capelluto e glutei, artrite di anca destra, ginocchia, sterno-claveari e piccole articolazioni delle mani. La RMN evidenziava osteocondrite della tibia sx, della sterno-claveari e di alcune ossa metacarpali. Inizialmente somministrato prednisone 1 mg/kg, sulfasalazina e ciclosporina, con temporaneo beneficio e successiva necessità di ricorrere alla terapia con oppioidi per il controllo del dolore. L'ecografia articolare evidenziava sinovite PDUS+ a livello di sterno-claveari ed acromion-claveari con rimaneggiamento dell'osso corticale e subcondrale, iperostosi in sedi multiple e presenza del "bull's head sign" alla scintigrafia ossea. Si intraprendeva terapia con methotrexate e sulfasalazina, cui si aggiungeva successivamente adalimumab per incompleto controllo della sintomatologia articolare. Per persistenza di lesioni cutanee pustolose si iniziava inoltre terapia con colchicina 1 mg/die, con scarso beneficio. Dopo 1 anno di follow-up la scintigrafia ossea di controllo è risultata negativa, mentre persistono artralgie a carattere misto.

Discussione. Sotto l'acronimo di SAPHO sono racchiuse entità cliniche variegata e con meccanismi patogenetici almeno in parte differenti, il che renderebbe contro dell'estrema eterogeneità clinica e dell'incostante risposta alle terapie attualmente a disposizione; tali terapie andrebbero quanto più possibile personalizzate in relazione alle manifestazioni ed alla risposta clinica individuale.

Keywords: SAPHO, anti-TNF, idrosadenite.

UN CASO DI ARTRITE REUMATOIDE E IMMUNODEFICIENZA TRATTATO CON ABATACEPT E TERAPIA SOSTITUTIVA CON IVIG

P283

F. Petrelli, R. Capecci, V. Rocchi, F. Angelotti, P. Migliorini, A. Tavoni

U.O. Immunoallergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. La coesistenza di una malattia autoimmune e di una immunodeficienza potrebbe apparire paradossale, essendo questi due quadri correlati rispettivamente ad uno stato di iperattività e di ipoattività del sistema immunitario. Tuttavia questa associazione è ampiamente descritta in letteratura e rappresenta una condizione di difficile gestione.

Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di un paziente affetto da artrite reumatoide sieronegativa e ipogammaglobulinemia, sottoposto a trattamento con abatacept e immunoglobuline endovena, con evidente miglioramento del quadro articolare, in assenza di complicanze infettive.

Risultati. Nel caso in esame la malattia è esordita in forma di poliartrite simmetrica con prevalente interessamento delle articolazioni di mani, piedi, caviglie e polsi. Gli esami immunologici evidenziavano fattore reumatoide negativo e anticorpi anti-peptidi citrullinati positivi.

Dal momento della diagnosi, nel gennaio 2015, il paziente ha assunto 6-metilprednisolone in associazione a methotrexate al dosaggio di 15 mg/settimana.

A causa dello scarso controllo di malattia, il paziente è stato trattato con farmaci inibitori del TNF-alfa: nel giugno 2015 è stata intrapresa terapia con inibitore recettoriale etanercept al dosaggio di 50 mg/settimana, sospeso dopo 2 mesi per inefficacia; successivamente è stato trattato con infliximab, sospeso per inefficacia.

Il paziente ha anche effettuato terapia con tocilizumab per via endovenosa al dosaggio di 8 mg/kg, sospeso per la comparsa di eventi avversi (episodio infettivo a carico delle vie aeree).

A partire dal novembre 2015 ha iniziato trattamento con immunoglobuline per via endovenosa a dosaggio sostitutivo (400 mg/kg/mese).

In considerazione del severo grado e della persistente attività di malattia, non controllata dalla sola terapia con DMARDs tradizionali, nel febbraio 2016 è stata intrapresa terapia con abatacept per via endovenosa al dosaggio di 750 mg, che ha determinato un rapido e completo controllo del quadro articolare, in assenza di complicanze infettive. Al controllo a 3 mesi il paziente ha presentato un buon controllo di malattia, che ha

consentito un progressivo decalage del dosaggio della terapia corticosteroidea.

Conclusioni. Nel caso descritto l'artrite reumatoide si associa ad una condizione di immunodeficienza. Questa associazione trova un razionale nella complessità del funzionamento delle cellule del sistema immunitario e nella diversità dei possibili modelli di interazione. Abatacept è una proteina di fusione tra il dominio esterno del CTLA-4 umano e il dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana. Il farmaco si è dimostrato efficace nel controllo dell'attività di malattia e nella inibizio-

ne della progressione del danno radiografico in pazienti con artrite reumatoide. Ulteriori studi sono necessari per capire se l'effetto modulatore del farmaco sulle cellule del sistema immunitario possa indirettamente esercitare anche un controllo sui meccanismi responsabili dell'immunodeficit. Nel caso in esame la terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena ha comunque consentito la prosecuzione della terapia immunosoppressiva senza complicanze infettive.

Keywords: Artrite reumatoide, immunodeficienza, abatacept.

TERAPIA CON ANTI-IL6 IN PAZIENTE CON POLIARTRITE CRONICA ASSOCIATA A COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA E SARCOMA DI KAPOSÌ IATROGENO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO P284

V. Cestelli¹, L. Potenza², A. Spinella¹, C.U. Manzini¹, M. Sebastiani¹, F. Campomori¹, G. Sandri³, C. Ferri¹

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico, Modena; ²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; ³Dipartimento di Clinica, Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Il sarcoma di Kaposi (KS) è una neoplasia linfoangioproliferativa indotta dall'herpes virus umano 8 (HHV-8). In letteratura sono state descritte quattro varianti cliniche: classica, AIDS-correlata, endemica africana, iatrogena. Quest'ultima è tipicamente associata all'utilizzo di terapia immunosoppressiva, non solo nei trapianti d'organo ma anche in patologie infiammatorie/autoimmuni. La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una patologia autoimmune caratterizzata da diffusa infiammazione e progressiva stenosi dei dotti biliari intra ed extraepatici, con possibile evoluzione verso un quadro cirrotico. Un contestuale impegno articolare infiammatorio simil-reumatoide è riportato nel 2-4% dei pazienti.

Scopo del lavoro. Valutare efficacia e sicurezza della terapia con anti-IL6 in paziente con poliartrite cronica associata a CSP e sarcoma di Kaposi iatrogeno.

Materiali e Metodi. Paziente di 71 anni giunta alla nostra osservazione nel 2005 con diagnosi di poliartrite cronica non erosiva, FR ed antiCCP negativa, in CSP e sarcoma di Kaposi iatrogeno cutaneo (in follow-up ematologico), insorto in seguito a terapia combinata con metotressato e ciclosporina (a dosaggio imprecisato). La sospensione della terapia con

DMARDs causava la progressiva insorgenza di manifestazioni artritiche ricorrenti con contestuale rialzo di VES e PCR. Ciò rendeva necessaria una continua modulazione del dosaggio dello steroide, con conseguenti riacutizzazioni recidivanti delle lesioni cutanee sarcomatose. In attesa di effettuare la stadiazione della patologia linfoangioproliferativa, la paziente veniva trattata con cicli di Igvena ripetuti mensilmente, per un totale di 5 cicli. La successiva esecuzione di TC torace-addome con mdc, laringoscopia, EGDS, colonscopia, tutte risultate nella norma, consentiva la reintroduzione di terapia con metotressato (MTX) 10 mg/week con netto miglioramento del quadro artritico e contemporanea riduzione del dosaggio dello steroide. L'insorgenza di una progressiva intolleranza gastrica al MTX ne comportava la sospensione e la successiva introduzione di leflunomide, anch'essa sospesa per rialzo pressorio. La paziente proseguiva un contestuale stretto follow-up ematologico, durante il quale emergevano periodiche riacutizzazioni del quadro cutaneo ed aumento della viremia HHV-8; il quadro clinico articolare in scarso controllo, inoltre, non consentiva l'introduzione della terapia con sirolimus inizialmente ipotizzata. A dicembre 2014 si decideva pertanto, in accordo



coi colleghi ematologi, l'introduzione di terapia con tocilizumab (anti-IL6) 480 mg ev, con rapida risposta sul quadro clinico articolare. Attualmente la paziente prosegue terapia con anti-IL6 in formulazione sottocutanea.

Risultati. La terapia con tocilizumab ha consentito una graduale riduzione del dosaggio dello steroide, una riduzione dell'attività di malattia ed un buon profilo di sicurezza.

Conclusioni. Due segnalazioni in letteratura evidenziano l'utilizzo di anti-IL6 in pazienti affetti da artrite reumatoide e sarcoma di Kaposi. Il risultato ottenuto in termini di efficacia e sicurezza appare incoraggiante ma deve essere comunque dimostrato in più ampie casistiche di pazienti.

Keywords: Poliartrite cronica, Anti-IL6, sarcoma di Kaposi.

UN CASO DI POLIARTRITE SIERONEGATIVA SIMIL-REUMATOIDE IN ASSOCIAZIONE AL RISCONTRO DI CARCINOMA RENALE

P285

G. Santoboni, M. Bocci, C. Angrisani, P. Landucci, C. Meschini
Ospedale Belcolle - ASL Viterbo

Background. Le malattie reumatiche possono rappresentare l'espressione di un cancro occulto che si manifesterà nel tempo, solitamente entro due anni dall'esordio della sintomatologia muscolo-scheletrica, potendo essere classificate come sindromi paraneoplastiche. Risulta di primaria importanza distinguere le malattie reumatiche idiopatiche da quelle paraneoplastiche, cercando di individuare delle caratteristiche cliniche e di laboratorio utili alla diagnosi differenziale. Le modalità di presentazione delle malattie reumatiche paraneoplastiche sono numerose, tra cui anche la poliartrite simil-reumatoide di cui andremo a descrivere un caso.

Case report. Una donna di 66 anni giungeva alla nostra attenzione per la comparsa da circa 6 settimane di una poliartrite acuta a livello di mani e piedi in assenza di sintomi sistemici o manifestazioni extra-articolari. In anamnesi la paziente presentava un'ipertensione arteriosa in terapia e fino alla comparsa della sintomatologia descritta godeva di una buona salute globale. In relazione al quadro clinico eseguiva esami ematobiochimici che evidenziavano un notevole incremento degli indici di flogosi ed una negatività degli anticorpi specifici per malattie autoimmuni ed infiammatorie articolari sistemiche. Eseguiva inoltre un'ecografia che evidenziava diffusi reperti compatibili con una tenosinovite dei tendini flessori ed estensori e con una sinovite delle articolazioni radio-carpiche, intercarpiche e metacarpo-falangee con distribuzione simmetrica a mani e polsi. Veniva quindi posta diagnosi di artrite reumatoide sieronegativa ed introdotta terapia con methotrexate. Dopo alcune settimane la paziente per un episodio di fibrillazione atriale parossistica si recava in pronto soccorso, dove in relazione ad un reperto occasionale ad un'ecografia dell'addome di routine, eseguiva una TC addome che dimostrava la presenza di una lesione solida con caratteristiche discaricocinetiche delle dimensioni di 7,6x7,4 cm a carico del rene destro. La paziente veniva pertanto sottoposta ad un intervento di nefrectomia con risoluzione radicale della problematica oncologica. Si assisteva quindi ad una spontanea e duratura remissione della poliartrite senza successiva necessità di terapia immunosoppressiva.

Conclusioni. La stretta correlazione temporale e la remissione ottenuta dopo chirurgia radicale della neoplasia renale confer-



mano un quadro di poliartrite sieronegativa simil-reumatoide a carattere paraneoplastico e alla luce dei dati della letteratura a disposizione, il nostro rappresenta il quarto caso di artrite associato ad un carcinoma renale. Il nostro case report sottolinea la necessità di operare uno screening oncologico nei pazienti con una poliartrite simil-reumatoide ad esordio acuto, insorta in una fascia di età più avanzata rispetto a quella classica, specie se accompagnata da una notevole elevazione degli indici di flogosi e da una negatività degli anticorpi specifici per malattia.

Keywords: Poliartrite simil-reumatoide, carcinoma renale, sindrome paraneoplastica.

GRANULOMATOSI CUTANEA DURANTE TERAPIA CON ANTI-TNFA ALPHA IN CORSO DI ARTRITE PSORIASICA

P286

G. Cassone¹, G. Citriniti¹, M. Sebastiani¹, A. Manfredi¹, A.M. Cesinaro², A. Spinella¹, F. Campomori¹, C. Ferri¹¹Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena;²Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Nel 2015 giungeva alla nostra attenzione un uomo di 56 anni con diagnosi di Artrite Psoriasica da circa 10 anni ed in terapia da 26 mesi con adalimumab, riferendo la comparsa di una lesione granulomatosa al volto, infiltrata, di circa 2-3 cm di diametro. La lesione, sottoposta a biopsia, risultava caratterizzata da un infiltrato istio-linfocitario con focali aspetti granulomatosi (Fig. 1) e regrediva dopo 5 mesi dalla sospensione della terapia con anti-TNF e a seguito di terapia combinata con steroide e idrossiclorochina.

I farmaci anti-TNF-alpha sono attualmente i farmaci biotecnologici più utilizzati nella pratica clinica per il trattamento delle artropatie infiammatorie non responsive ai farmaci di fondo

tradizionali. Tuttavia, è progressivamente emersa la consapevolezza di possibili eventi avversi, fra cui infezioni e reazioni immunomediate a carico di diversi organi ed apparati.

In particolare, è stata descritta la possibilità di lesioni granulomatosi cutanee, che possono includere: dermatite granulomatosa interstiziale (DGI), dermatite granulomatosa con neutrofilia palizzata (DGNP), reazioni granulomatosi interstiziali da farmaco (RGIF), granulomi non caseosi e granulomi simil-sarcoidosi.

Molte di queste manifestazioni possono associarsi a patologie autoimmuni o esserne parte integrante, oppure possono configurarsi quali reazioni avverse da farmaco. La mancanza di

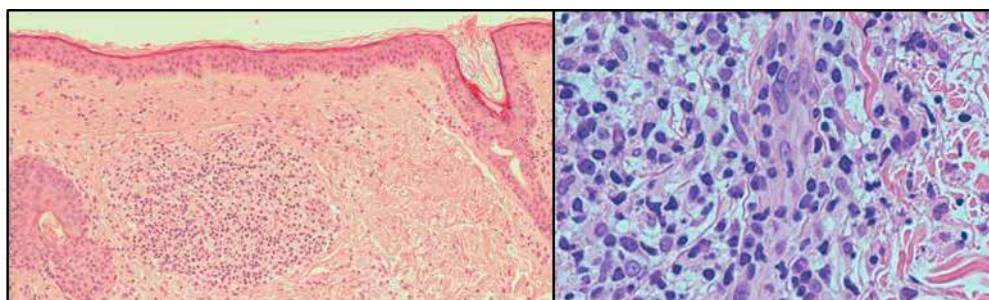


Figura 1

Tabella 1

Autore, anno	PZ no F/M (età)	Diagnosi	TP	Sede lesioni	Interruzione TP	Trattamento e outcome
DGNP						
Collaris EJ, 2007	1 M (57)	AR	IFX	Naso, gomito	NO	Topico CS - risolto
Stephenson SR, 2011	1 F (56)	AR	ADA	Gambe	SI, risoluzione	AZA, CS - risolto
Umezawa Y, 2013	1 F (64)	AR	ADA	Mani	SI, risoluzione	Topico CS - risolto
de Unamuno Bustos B, 2013	1 F (41)	SpA/AR	ETN/ADA	Avambraccio e gomito / dita	SI, risoluzione	Topico CS - risolto
<i>Deng, 2006</i>						
#1	1 F (48)	AR	IFX	Spalle e schiena	SI, risoluzione	Miglioramento
#2	1 F (65)	AR	IFX	Fianco e avambraccio	SI, risoluzione	Risolto
#3	1 F (34)	AR	ETN	Gomito	NO	Persistenza della lesione
<i>Bremner, 2004</i>						
#1	1 F (57)	AR	IFX	Cosce, ascelle, schiena	NP	DPS - miglioramento
#2	1 F (27)	AR	IFX	Glutei, cosce/palmi mani	NP	CS, DPS, HCQ modesto miglioramento
#3	1 F (54)	AR	IFX'ETN	Gambe e piedi	ETN > IFX	Topico TCR modesto miglioramento
DGI						
Guerin, 2011	1 F (61)	AR	ADA	Gambe	SI, risoluzione	CS, LFM-risolto
Patsatsi, 2011	1 F (70)	AR	ADA	Ombelico	SI, persistenza della lesione	Topico CS - non risolto; risolto dopo ripresa di ADA
RGIF						
Martorell, 2010	1 F (45)	AP	ADA	Gambe	SI, risoluzione	Risolto

una classificazione condivisa di queste lesioni e le diverse nomenclature utilizzate, compresa la possibile sovrapposizione di caratteristiche cliniche ed istologiche, sono ulteriori fattori confondenti che ostacolano un corretto inquadramento nosologico e il trattamento delle stesse. Per ovviare a questi limiti recentemente è stata proposta una riclassificazione comune di queste malattie sotto il nome di dermatiti granulomatose reattive (DGR).

Il nostro caso descrive una DGR coinvolgente il derma, come comunemente avviene nelle reazioni cutanee secondarie a farmaci. Le caratteristiche istologiche di queste ultime non appaiono specifiche per alcun sottotipo di DGR e, nonostante siano di non raro riscontro, sono poco descritte in letteratura per quanto riguarda la loro associazione con l'utilizzo di farmaci anti-TNF-alpha.

In letteratura sono infatti descritti 13 casi di DGR in corso di anti-TNF per il trattamento di artropatie croniche infiammato-

rie (5 con infliximab, 5 con adalimumab e 3 con etanercept). Nella maggior parte dei casi all'interruzione della terapia con farmaco biologico è seguita una risoluzione o comunque un miglioramento delle lesioni cutanee, come nel nostro caso. La terapia con idrossiclorochina infine può aver contribuito alla guarigione della lesione cutanea, come già segnalato in altri casi clinici sia per quanto riguarda l'utilizzo dell'antimalarico che di altri immunosoppressori (Tab. I).

Da segnalare come gli anti-TNF-alpha nonostante la possibilità di induzione di reazioni granulomatose, siano proposti anche nel trattamento di malattie granulomatose, come la sarcoidosi. Il loro utilizzo tuttavia, in particolare in pazienti immunocompromessi, dovrebbe comunque essere attentamente monitorato.

Keywords: *Artrite psoriasica, dermatite granulomatosa, anti-TNF-alpha.*

ARTRO-OSTEITE PUSTOLOTTICA (SINDROME DI SONOZAKY): DESCRIZIONE DI UN CASO

P287

D. Capocotta, S. Vettori

Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia. Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione. L'artro-osteite pustolottica (PAO) è caratterizzata dall'associazione di alterazioni di tipo flogistico con aspetti iperostotici, che interessano primariamente la parete toracica anteriore, e lesioni cutanee a carattere cronico recidivante dei palmi delle mani e delle piante dei piedi conosciute come pustolosis palmaris et plantaris. Fin dalla prima descrizione di Sonozaky nel 1981 in Giappone, la PAO è stata riportata anche da diversi autori europei ed è ampiamente riconosciuta come entità nosografica distinta nell'ambito delle spondiloentesoartriti sieronegative.

Caso clinico. Paziente di 36 anni, giunto alla nostra osservazione nel marzo 2015 per la comparsa di un intenso dolore toracico esacerbato dagli atti del respiro e un'eruzione cutanea pustolosa delle piante dei piedi. L'esordio di tale sindrome risaliva a tre settimane prima dell'ospedalizzazione, con il dolore toracico che aveva preceduto di 2 settimane l'eruzione cutanea.

Il paziente non aveva anamnesi personale e familiare di malattie reumatiche né di psoriasi. All'esame obiettivo generale si rilevava la presenza di lesioni pustolose eritemato-squamose nettamente delimitate, del diametro di 2-4 mm, con tendenza alla confluenza, distribuite in maniera simmetrica alle piante dei piedi, inoltre era presente viva dolorabilità delle articolazioni sterno-clavicolarie, in assenza di tumefazioni. Gli esami ematochimici documentavano un incremento degli indici di flogosi (VES 42 mm/h, PCR 1.69 mg/dL). Nella norma risultavano l'emocromo e le indagini biochimico-cliniche di routine, il fattore reumatoide era assente. L'urinocoltura, la coprocultura, l'esame microbiologico del tampone uretrale, il test di emoaagulazione per il *Treponema Pallidum* e i test sierologici per *Gonococco* e *Chlamydia* erano negativi.

La scintigrafia ossea con bifosfonati marcati con tecnecio mostrava un iperaccumulo del tracciante in corrispondenza dell'estremità anteriore della prima costa di entrambi gli emitoraci. La biopsia cutanea di una lesione della pianta del piede sinistro rilevava spongiosi e discheratosi dello strato basale con un infiltrato di cellule infiammatorie, ipercheratosi e



un denso infiltrato di neutrofili nel derma. Sulla base di tali caratteristiche cliniche, istopatologiche e strumentali, venne posta diagnosi di PAO. Venne quindi prescritta terapia con Naprossene (500 mg bid) e dopo circa 2 settimane di terapia, l'entità del dolore toracico si ridusse notevolmente, mentre le lesioni cutanee scomparvero in 4 settimane. La remissione clinica completa fu raggiunta dopo 6 settimane con conseguente sospensione della terapia e si è mantenuta nel tempo, a distanza di 12 mesi di follow-up, senza necessità di terapia di mantenimento.

Conclusioni. Nel caso descritto, la malattia si è presentata con un decorso monofasico, con una remissione sostenuta a distanza di un anno, inoltre, a differenza dei casi riportati in letteratura, le manifestazioni articolari hanno preceduto quelle cutanee.

Keywords: *Sindrome di Sonozaky, artro-osteite pustolottica, spondiloartropatie.*

DERMATOMIOSITE GIOVANILE ANTI-P155/140 AND ANTI-P140 POSITIVA E PERSISTENTI GRAVI MANIFESTAZIONI CUTANEE: DESCRIZIONE DI PAZIENTI CON IL TIPICO FENOTIPO

P288

G. Lepri¹, P. Picco², A.C. Malattia², E. Bellucci¹, M. Matucci Cerinic¹, F. Falcini¹¹Dipartimento di Reumatologia, Unità di Transizione, Università degli Studi di Firenze; ²Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione. La Dermatomiostite giovanile (DMG) è caratterizzata da debolezza muscolare simmetrica dei mm prossimali, aumento degli enzimi muscolari e tipici rash (Gottron, colorazione violacea palpebrale, rash malare, ecc). Recentemente, fra i nuovi anticorpi (Ab) correlati alla DMG, gli anti-p155/140 e anti-p140 sembrano identificare un peculiare fenotipo di malattia con severe manifestazioni cutanee.

Obiettivo. Descrivere 2 casi di DMG, anti-p155/140 e anti-p140, con una tipica presentazione clinica e gravi e recidivanti alterazioni cutanee a decorso cronico.

Metodi.

Caso 1. Bambina, a 4 aa comparsa di lesioni cutanee papuloeritematose su gomiti, ginocchia e rash malare; dopo un mese debolezza muscolare con elevazione di CK (900U/L), LDH (1005U/L), AST (120UI/L), aldolasi (12U) e ANA positivi. Posta diagnosi di DMG e trattata con 3 boli di metilprednisolone 30 mg/kg in 3 giorni consecutivi, poi prednisone 2 mg/kg/die, MTX 12,5 mg/mq/sett e idrossiclorochina 6 mg/kg/die con iniziale beneficio muscolare ma non cutaneo. 6mesi dopo riattivazione della malattia: somministrati boli di cortisone settimanali e steroide orale; alla rivalutazione dopo 2 mesi: significativo miglioramento della forza muscolare, ma persistente coinvolgimento cutaneo. Veniva introdotta Ciclosporina (CYA), aumentato il MTX a 15 mg/mq/sett e ridotto lo steroide orale. Poiché la pz non migliorava la CYA era sospesa e si effettuavano 6 cicli mensili di IVIG (2 gr/kg) introducendo Micofenolato mofetile (100 mg/die) con normalizzazione degli enzimi muscolari, ma solo parziale controllo delle lesioni cutanee. Dopo un episodio influenzale grave ripresa delle alterazio-

ni cutanee, parzialmente migliorate dopo ciclo di steroidi ev. All'ultima valutazione clinica: buon controllo della del coinvolgimento muscolare ma decorso relapsing/remitting delle alterazioni cutanee.

Caso 2. Bambina, a 7 aa esordio della DMG con rash malare e discolorazione violacea delle palpebre, poi rash eritematopapuloso su gomiti e mani e debolezza muscolare. CK, LDH, aldolasi e transaminasi aumentate, ANA positivi. Diagnostica DMG era trattata con 3 boli di metilprednisolone 30 mg/kg/die seguiti da prednisone 2 mg/kg/die, MTX 15 mg/mq/sett e Idrossiclorochina. In entrambi i pz il fenotipo era caratterizzato da andamento relapsing-remitting, iniziale esacerbazione delle lesioni cutanee. Ma in questa pz non si otteneva un buon controllo del coinvolgimento muscolare e all'inizio in concomitanza alla esacerbazione delle lesioni cutanee si associava una riacutizzazione muscolare. Per tale motivo venivano ripetuti i boli di steroidi, iniziata terapia con IVIG e il Micofenolato mofetil (1000 mg/die) con parziale controllo delle lesioni cutanee e livelli normali degli enzimi muscolari nonostante la persistente debolezza muscolare.

Risultati. I nostri pz confermano la correlazione fra Ab e fenotipo nella DMG. In particolare i pz anti-p155/140 and anti-p140 positivi sembrano sviluppare una forma più grave con decorso cronico e gravi persistenti manifestazioni cutanee. Tali anticorpi devono essere sempre ricercati nei bambini con DM poiché la loro presenza potrebbe suggerire una terapia più aggressiva per controllare il coinvolgimento cutaneo.

Keywords: Dermatomiostite giovanile, anticorpi, coinvolgimento cutaneo.

L'OCCHIO E LE MALATTIE REUMATICHE: UN CASO DI MIOSITE

P289

P. Amato¹, A. Vitagliano², F.M. Pepe³, P. Sabatini⁴¹ASL Salerno, Cava Dei Tirreni (SA); ²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova; ³Università degli Studi di Napoli; ⁴U.O.S. di Microbiologia Generale, Micologia, Parassitologia e Diagnostica di Immunopatologia, Nocera Inferiore (SA)

Donna di 48 anni in terapia presso Oftalmologo giunge alla nostra osservazione (gennaio 2016) per approfondimento reumatologico.

Valutazione neuroftalmologica: visione distorta/accavallamento delle immagini in lateroversione sinistra in visione binoculare associata a dolore sovra-orbitario sinistro e cefalea, insorta nel marzo 2015 ad andamento progressivo, poco responsiva alla terapia steroidea (5 mg prednisone/die).

Esami praticati: nella norma Ecodoppler TSA, PEV, RMN Encefalo, funzionalità e Ab anti-tiroide ANA e VES. evidenziante difetto superiore bi temporale.

Esame ecografico della regione orbitaria: muscoli extraoculari normali per dimensioni e struttura, nervo ottico normale, normale riflettività a carico delle restanti strutture endorbitarie. Ipotesi diagnostica oftalmologica: strabismo restrittivo da possibile miostite (retto mediale/obliquo inferiore di sx di origine infiammatoria).

Anamnesi familiare: positività per malattia cardiovascolare ischemica, spondiloartrite sieronegativa (fratello).

Anamnesi patologica: 2004 aritmia e diagnosi di aneurisma del setto interatriale, 2007 dopo prima gravidanza intervento mano dx per De Quervain, 2008 aborto spontaneo, luglio 2015 coxite bilaterale con area di sclerosi con esteso edema a livello della regione sovracetabolare sx, minimo incremento del fluido intrarticolare a dx alla RMN. Captazione scintigrafica a sx nelle tre fasi (perfusiva, di equilibrio ematico e metabolica tardiva 600 MBq di 99m-TcMDP).

Sintomatologia: debolezza muscolare progressiva, difficoltà a salire le scale, ad alzarsi in piedi, a pettinarsi.

Esame obiettivo: dolore e riduzione dell'intra ed extrarotazione anca sx.

Esami di laboratorio: nella norma PCR, Ab anti-fosfolipidi, anti Ab2 GPI, anti-cardiolipina, LAC, anti Borrelia, VES 55 mm, LDH 524 U/L (VN 240-480), CK 280 U/I (VN 38/174),

ANA 160 n/cg, Miosite Blot PM75 positivi, JO-1 debolmente pos, complemento C3 0,7 g/l e C4 N, ASMA presenti.

Elettromiografia arti sup. e inf.: quadro neurografico nei limiti della norma e quadro miografico con PUM di bassa ampiezza con reclutamento modesto dello sforzo massimale, di possibile natura miogena. Rx torace, ecografia addome, mammografia nella norma. La miosite oculare può verificarsi in concomitanza con sinusite, infezione delle cavità del seno, in corso di malattia di Lyme, neoplasie e malattie autoimmuni. Quindi la miosite oculare in questo caso sembra associarsi ad una polimiosite sistemica in fase iniziale. Prescritta terapia con methotrexate 20 mg/week, prednisone 25 mg/die per sei mesi. La pz è ancora in trattamento e sottoposta a follow-up e screening oncologico per possibile associazione di tale patologia con neoplasie.

Keywords: Occhio, miosite, diagnosi.

SCLEROSI SISTEMICA E GRANULOMA ANULARE SCLERODERMIFORME: DIAGNOSI DIFFERENZIALE COMPLESSA

P291

G. Buscetta, G. Erre, G. Passiu

U.O.C. Reumatologia, Sassari

Introduzione. Il granuloma anulare profondo (GA) è una dermatosi benigna infiammatoria, limitata, con tendenza all'auto-risoluzione. Le lesioni tipiche sono costituite da papule eritematose anulari, che tendono a confluire tra loro, asintomatiche, e che interessano principalmente il tronco e gli arti superiori. Una variante estremamente di GA è quella cosiddetta sclerodermiforme per la caratteristica fenotipica che mima la sclerosi sistemica e per le caratteristiche istologiche di abnorme deposito collagenico.

Caso clinico. La paziente G.M., 77 aa, viene ricoverata in ambito specialistico reumatologico al fine di eseguire accertamenti in merito alla presenza di sclerosi cutanea, dispnea e febbre nel sospetto di una sclerosi sistemica (SSc). All'anamnesi orientata alla valorizzazione dei sintomi specifici della SSc non emergeva una storia tipica di F. di Raynaud, disfagia e artralgie. La valutazione obiettiva documentava marcata sclerosi della cute del volto, del collo, del tronco e degli arti superiori contestualmente alla presenza di multiple papule eritematose, crostose, ombelicate, dal diametro di 2-4 mm e asintomatiche. All'esame fisico non si ometteva di sottolineare come caratteristica di grande rilevanza diagnostica l'assenza di sclerodattilia. Un esteso work-up strumentale permetteva di escludere neoplasie occulte e infezioni latenti. La HRCT evidenziava interstiziopatia polmonare con pattern UIP (usual interstitial pneumonia). L'esecuzione della batteria autoimmune evidenziava un'esclusiva debole positività degli ANA (1:80) con pattern coarse speckled. La capillaroscopia risultava negativa. Negativi gli accertamenti endoscopici finalizzati al depistaggio di un interessamento sclerodermico dell'apparato gastroenterico. Venivano effettuate due distinte biopsie: la prima, da un'area di cute sclerotica, documentava la presenza di abbondante deposito di fibre di collagene

e di scarso infiltrato cellulare nel derma. La seconda, da una lesione eritematosa ombelicata, mostrava piccoli focolai con degenerazione del collagene, intervallati da depositi di fibrina e mucopolisaccaridi acidi, infiltrato granulomatoso attorno ai focolai degenerativi con aspetto caratteristico "a palizzata", costituito da linfociti, fibroblasti, macrofagi, cellule giganti ed eosinofili: il reperto è compatibile con la diagnosi di granuloma anulare profondo. Un'attenta discussione del caso con specialisti dermatologi suggeriva la diagnosi di granuloma anulare profondo sclerodermiforme in paziente con interstiziopatia polmonare fibrotica.

Conclusioni. La presentazione atipico sclerodermiforme del granuloma anulare in una paziente con fibrosi polmonare e ANA debolmente positivi poteva condurre alla diagnosi erronea di SSc. L'assenza del fenomeno di Raynaud, della sclerodattilia, e della microangiopatia digitale insieme alle caratteristiche istologiche e alla presenza di elementi cutanei tipici del GA hanno invece correttamente indirizzato la diagnosi. La possibilità di un GA sclerodermiforme deve essere considerata in pazienti con manifestazioni atipiche non completamente suggestive di SSc.

Keywords: Granuloma anulare profondo, sclerosi cutanea, diagnosi differenziale.

GRAVIDANZA IN PAZIENTI AFFETTE DA NEFRITE LUPICA: DESCRIZIONE DI TRE CASI

P292

F. Motta¹, L. Cavagna¹, R. Caporali¹, M. Romano¹, F. Beneventi², G. Fasoli³, C. Montecucco¹,¹

¹Università degli Studi di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Unità di Reumatologia, Pavia;

²Università degli Studi di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Unità di Ginecologia e Ostetricia, Pavia;

³IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Unità di Nefrologia, Pavia

Scopo del lavoro. La gravidanza in corso di LES rappresenta spesso un problema di gestione clinico-terapeutica. Questo è particolarmente evidente in caso di nefrite lupica (NL), con un elevato rischio materno-fetale, in cui i principali fattori prognostici sfavorevoli identificati sono: elevata attività di malattia nei 6 mesi precedenti, proteinuria >0,5 g/24 ore, filtrato glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73 m², ipertensione arteriosa, concomitante sindrome da antifosfolipidi. Descriviamo i casi di 3 pazienti gravide con NL.

Materiali e Metodi.

Paziente 1: 39 anni al concepimento, SLEDAI 8 (rash malare, ipocomplementemia, proteinuria 1,02 g/24 ore in NL classe IV). Terapia: prednisone (PDN) 7,5 mg, azatioprina (AZA) 150 mg e idrossiclorochina (HCQ) 400 mg die.

Paziente 2: 29 anni al concepimento, SLEDAI 4 in NL classe V, proteinuria 4,4 g/24 ore. Terapia: PDN 5 mg, AZA 100 mg e HCQ 200 mg die. Per entrambe la gravidanza era stata pianificata dopo adeguato counselling e il micofenolato mofetile (MFM) sostituito con AZA più di 3 mesi prima del concepimento.

Paziente 3: 20 anni al concepimento. Gravidanza non programmata. SLEDAI 4 (proteinuria >0,5 g/24 ore in NL classe IV). Terapia PDN 10 mg/die. Nessuna di loro aveva anticorpi antifosfolipidi. Tutte sono state strettamente seguite e monitorate, con una gestione multidisciplinare reumatologica, nefrologica e ginecologica.

Risultati. Durante la gestazione abbiamo assistito a un peggioramento dell'attività di malattia. La GFR si è mantenuta >60 ml/min/1,73 m², ma la proteinuria è incrementata (2,8, 5,7 e 3,1 g/24 ore rispettivamente); nelle pazienti 2 e 3 vi è stata positività degli anticorpi anti-dsDNA. La terapia della paziente n. 1 non è stata modificata, per la n. 2 abbiamo aumentato il PDN (10 mg die) e l'AZA (150 mg die). La n. 3 è stata trattata con PDN 25 mg e HCQ 200 mg die. In tutti i casi sono stati introdotti metildopa (per ipertensione arteriosa) e acido acetilsalicilico (profilassi). Il parto è stato espletato alle settimane 34, 32+5 e 33+5, rispettivamente; i bambini, sani, avevano basso peso alla nascita, ma appropriato per l'età gestazionale. Nel post partum l'interessamento renale e la proteinuria sono migliorati nelle pazienti n. 1 e 2. Per la paziente n. 3 abbiamo dovuto iniziare ciclofosfamide, rituximab e MFM, senza remissione, anche per una scarsa aderenza alla terapia; a 10 mesi dal parto ha iniziato trattamento emodialitico.

Conclusioni. La gravidanza nelle pazienti con NL può avere un buon outcome anche in presenza di fattori prognostici sfavorevoli. Importanti sono un'attenta pianificazione, se possibile, e l'ottimizzazione della terapia prima del concepimento. Sono inoltre fondamentali uno stretto monitoraggio e una gestione multidisciplinare.

Keywords: Nefrite lupica, gravidanza, gestione multidisciplinare.

GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE E MALATTIA DA IGG4: A PROPOSITO DI UNA COMPLESSA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

P293

A. Piras, S. Mura, N. Mundula, G. Buscetta, M.L. Cadoni, M. Piras, L. Taras, G.L. Erre, M.G. Longu, G. Passiu

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Cattedra e U.O.C. Reumatologia, A.O.U e Università degli Studi di Sassari

Introduzione. La granulomatosi con poliangioite (GPA) e la malattia da IgG4 (IgG4-RD) condividono numerose manifestazioni cliniche e sierologiche. Anche se raramente, l'analisi dei preparati istologici di pazienti affetti da GPA evidenzia elementi suggestivi per la diagnosi di IgG4-RD fornendo così ulteriori dubbi di diagnostica differenziale.

Caso clinico. Un maschio di 57 anni, veniva ricoverato presso la nostra UO in relazione ad una storia clinica, datante da oltre 5 anni, caratterizzata da febbre ricorrente, noduli polmonari bilaterali ad andamento migrante ed escavante ed epistassi ricorrenti. L'EO mostrava come unico elemento di rilievo semeiologico la presenza di 'naso a sella'. Gli esami di laboratorio evidenziavano marcato incremento dei reattanti di fase acuta. L'immunofluorescenza per ANCA e la ricerca di anti-MPO e antiPR-3 risultavano negativi. Il dosaggio delle IgG4 sieriche risultava elevato. Gli accertamenti microbiologici e un esteso work-up strumentale permettevano di escludere malattie infettive e neoplastiche.

La RMN del massiccio facciale mostrava un diffuso ispessimento mucosale a carico dei seni paranasali e della mucosa nasale. Si sottoponeva pertanto il paziente a prelievo biotico delle lesioni polmonari e mucosali: l'esame istologico documentava la presenza di formazioni granulomatose, materiale necrotico perivascolare e un marcato infiltrato plasmacellulare policlonale IgG4 positivo. Sulla scorta delle evidenze clinico-strumentali e delle evidenze istologiche veniva posta diagnosi di GPA e impostata terapia con steroide ad alte dosi e metotrexate.

Discussione. La IgG4-RD è una rara condizione fibro-infiammatoria sistemica caratterizzata da impegno di differenti organi e tessuti con decorso sub-acute e scarse manifestazioni flogistiche sistemiche. Il dosaggio delle IgG4 sieriche è elevato nella maggioranza dei pazienti con IgG4-RD ma non è elemento diagnostico dotato di elevata sensibilità/specificità. L'esame istologico dei tessuti interessati è al contrario estremamente specifico ed è caratterizzato dalla presenza di

un'importante infiltrazione di plasmacellule IgG4 positive nel contesto di un denso infiltrato linfocitario con fibrosi storiformi.

Di recente è stata dimostrata la frequente presenza di un'importante infiltrato plasmacellulare IgG4 nelle biopsie delle alte vie aeree e della regione orbitaria dei pazienti con GPA: tali biopsie non infrequentemente mancano delle classiche caratteristiche morfologiche della GPA quali la vasculite necrotizzante, la necrosi parenchimale e i granulomi a palizzata. In pazienti con elementi clinici e istologici non dirimenti la diagnosi differenziale tra GPA e IgG4-RD può pertanto risultare estremamente complicata. Nel caso specifico in esa-

me la presenza di granulomi a palizzata, l'assenza di fibrosi storiforme e la marcata elevazione dei reattanti di fase acuta hanno fatto propendere per la diagnosi di GPA.

Conclusioni. La corretta interpretazione dell'insieme delle caratteristiche istologiche oltre alla presenza delle plasmacellule IgG4 è necessaria per il corretto inquadramento diagnostico delle forme di GPA ANCA negative con impegno limitato delle vie aeree.

Keywords: *Granulomatosi con poliangioite, IgG4-RD, diagnosi differenziale.*

CASE REPORT: RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA CON BASSISSIME DOSI DI PREDNISONE MR IN UNA PAZIENTE DI 80 ANNI AFFETTA DA SINDROME DI FELTY

P294

C. Marrese, P. Scolieri, M.D'Arienzo, V. Bruzzese
Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma

Introduzione. La Sindrome di Felty è una variante di Artrite Reumatoide (AR), associata a splenomegalia e neutropenia, con aumentata suscettibilità alle infezioni.

La patofisiologia non è ancora del tutto nota. È stata però descritta una significativa correlazione con l'antigene HLA DR4 ed ipotizzata una risposta autoimmune contro antigeni dei granulociti neutrofili.

Considerata una malattia rara, può interessare l'1-3% dei pazienti con AR, soprattutto donne tra i 50 ed i 60 anni, dopo 10-15 anni di malattia.

La Sindrome di Felty è clinicamente caratterizzata da artrite cronica con significative erosioni ossee delle articolazioni colpite ed interessamento extra-articolare.

Le articolazioni più frequentemente interessate sono il ginocchio, il polso, la caviglia, le articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali della mano.

Descrizione del caso. Paziente di sesso femminile, 80 anni, affetta da Sindrome di Felty da circa 18 anni.

Dopo 16 anni di trattamento continuativo con idrossiclorochina 200 mg/die comparsa di leucopenia neutrofila (WBC: 1.2 mila/mcL GN: 25% L: 28%) ed anemia ipocromica (RBC: 2.90 milioni/mcL, Hb10.3 g/dL), lieve splenomegalia ma senza apparenti infezioni.

È giunta alla nostra osservazione circa un anno fa lamentando, dopo sospensione della terapia antimalarica, una ripresa della sintomatologia algica oligo/poliarticolare (ginocchia, mani, spalle) con dolore muscolare diffuso (CWP), rigidità mattutina di 30 minuti e sublussazione volare delle articolazioni metacarpo-falangee (MCF) della mano destra con deviazione ulnare.

Gli esami laboratoristici evidenziavano: VES: 50 mm/1^a ora, PCR: 2.04 mg/dL; Uricemia: 5.9 mg/dL; Glicemia: 94 mg/dL; FR positivo; ricerca degli anticorpi anti CCP: negativa.

Tenuto conto della ripresa dell'attività di malattia ed in accordo con lo specialista oculista (per la concomitante presenza di glaucoma) è stata instaurata una terapia corticosteroidica a basse dosi con prednisone MR 2 mg/die, dalla quale già dalle prime settimane di trattamento traeva un discreto beneficio dal punto di vista sintomatologico.

Dopo due settimane la paziente riduceva ad 1 mg/die la dose



di prednisone MR con iniziale recupero della leucopenia (WBC: 1.6 mila/mcL) e senza influenza sulla pressione endoculare.

Il trattamento è proseguito sempre con 1 mg/die di prednisone MR per altri 2 mesi con ulteriore miglioramento della linfopenia (WBC: 2.1 mila/mcL), riduzione degli indici di flogosi e della sintomatologia dolorosa.

La paziente, tuttora in terapia con 1 mg/die di prednisone MR, è in remissione clinica.

La crisi ematica ha mostrato un significativo miglioramento della conta leucocitaria WBC: 3.2 mila/mcL con GN: 38% L: 25% e dell'anemia (RBC: 3.70 milioni/mcL, Hb12.1 g/dL). Al follow up oculistico non si è riscontrato alcun peggioramento del glaucoma.

Conclusioni. Il trattamento con bassissime dosi di Prednisone MR si è rivelato un'opzione terapeutica ottimale in corso di flare della Sindrome di Felty. L'utilizzo di un corticosteroide che rispetti il ritmo circadiano ha permesso un tapering sicuro e efficace e, tenuto conto della situazione clinica, relativamente rapido.

Keywords: *Sindrome di Felty, corticosteroidi, leucopenia.*

GOTTA: EVOLUZIONE NON CONTROLLATA NELL'ERA DELL'APPROCCIO "TREAT TO TARGET SERUM URATE"

P295

D. Capocotta, R. Tirri

Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Unità di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Presentazione. La gotta è un'artropatia infiammatoria caratterizzata da attacchi autolimitantesi ricorrenti dovuti alla precipitazione di cristalli di urato monosodico (UMS) nelle articolazioni e nei tessuti extra-articolari. Talvolta il quadro cronicizza con l'evoluzione verso una forma tofacea. Obiettivo della terapia farmacologica è di mantenere i livelli di acido urico al di sotto di 6 mg/dL (1). Recenti protocolli terapeutici sono emersi per il trattamento dei pazienti non responsivi o per i quali la terapia tradizionale è controindicata. La strategia del treat to target è quella più idonea al controllo dell'evoluzione (2).

Caso clinico. Donna di 65 anni, bracciante agricola, ipertesa, con storia di gotta da circa 10 anni. Dall'anamnesi non emergeva consumo di bevande alcoliche nè abitudine tabagica. Nel 2007 un reumatologo aveva posto diagnosi di artrite gottosa e prescritto terapia con colchicina e allopurinolo, suggerendo controlli clinici periodici che la paziente non aveva mai praticato, assumendo altresì la terapia in maniera incostante. La paziente sottolineava di non aver mai modificato le proprie abitudini di vita in relazione all'impegno articolare. Riferiva sintomi ascrivibili a sindrome del tunnel carpale bilaterale confermata da un'elettro-neurografia eseguita di recente ed episodi ricorrenti di dolore e tumefazione delle piccole articolazioni di mani e piedi a partire dal 2006. Alla nostra prima valutazione, la paziente assumeva un antipertensivo di associazione (sartanico e tiazidico), colchicina 1 mg/die, allopurinolo 300 mg/die e riferiva di praticare, autonomamente, brevi cicli di glucocorticoidi a medie dosi e FANS per il controllo dei sintomi articolari. All'esame clinico: stato di normopeso (IMC

22 kg/m²), numerose tumefazioni irregolari dei tessuti molli periarticolari delle dita di mani e piedi, di cui le più voluminose con aspetto fusiforme in corrispondenza della articolazione interfalangea prossimale del II dito della mano sinistra e della I metatarso-falangea del piede destro (Fig. 1); uricemia 7.6 mg/dL, riduzione lieve della clearance della creatinina 63 mL/min/1.73 m² superficie corporea, secondo la formula MDRD), VES 105 mm/h, PCR 80.9 mg/L ed un'uricuria delle 24 ore nella norma (102 mg). All'RX mani, tumefazioni dei tessuti molli periarticolari del diametro di 5-10 mm consistenti con lesioni tofacee; erosioni eccentriche ben delimitate, distanti dalla rima articolare, con aspetto cistico e distruzione della diafisi prossimale del II dito a sinistra (Fig. 2). Un prelievo di materiale tofaceo dal II dito della mano sinistra, al microscopio ottico a luce polarizzata mostrava numerosissimi cristalli di UMS (Fig. 3). Si sostituiva l'allopurinolo con un inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi, si consigliava alla paziente una rivalutazione cardiologica per considerare la sospensione del diuretico tiazidico e si confermava la colchicina.

Bibliografia

1. Manara et al. Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta. *Reumatismo*. 2013; 65: 5-24.
2. Dalbeth N. et al. Gout. *Lancet*. 2016 Apr 21. pii S0140-6736.

Keywords: Gotta tofacea, approccio treat to target, artropatia da microcristalli.

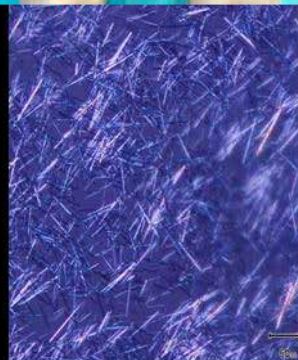
Figura 1



Figura 2



Figura 3



PACHIMENINGITE IPERTROFICA IGG4-CORRELATA: DIAGNOSI E RISPOSTA TERAPEUTICA

P296

E. Bozzalla Cassione, M. Lanzillotta, G. Passerini, M. Tresoldi, M.G. Sabbadini, E. Della Torre

Unità di Medicina e Immunologia Clinica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione. La Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione fibroinfiammatoria cronica di recente definizione caratterizzata da masse fibrose con abbondante infiltrato linfoplasmacellulare IgG4 positivo. Il coinvolgimento meningeo, tipicamente della dura, rappresenta una delle manifestazioni

più complesse dell'IgG4-RD sia in termini diagnostici che terapeutici. Una serie di case report hanno suggerito la potenziale utilità della misurazione delle IgG4 liquorali nella diagnosi differenziale di pachimeningite ipertrofica IgG4 correlata (IgG4-RHP).

Table 1

	Reference Values	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Median	Average
Age		54	69	76	64	30		
Sex		F	M	M	F	F		
Serology								
Total IgG	767-1590 mg/dL	651,99	930,36	1490,00	907,25	1390,00	930,36	1073,92
IgG1	490-1140 mg/dL	295,13	524,06	1020,00	616,75	6,30	524,06	492,45
IgG2	150-640 mg/dL	107,60	217,35	587,00	170,00	393,00	217,35	294,99
IgG3	150-640 mg/dL	39,09	36,45	96,00	74,00	9,00	39,09	50,91
IgG4	8-140 mg/dL	210,17	152,50	268,00	46,50	151,00	152,50	165,63
Albumin	3500-5000 mg/dL	3350,00	3430,00	4250,00	2370,00	2950,00	3350,00	3270,00
ANCA and ANA		negative	negative	negative	negative	negative		
ACE	37-137 U/L	29,00	68,1	14,00	19,2	negative	24,10	32,58
ESR	1-20 mm/hr	50,00	24,00	46,00	60,00	38,00	46,00	43,60
CRP	<6 mg/dL	26,90	6,90	13,00	32,50	34,70	26,90	22,80
Liquor							Median	Average
Appearance		Clear, Colorless	Clear, Colorless	Clear, Colorless	Clear, Colorless	Clear, Colorless		
Albumin	10-30 mg/dL	24,90	37,90	69,00	85,30	23,30	37,90	48,08
Proteins	12-60 mg/dL	44,00	82,00	194,00	76,00	54,00	76,00	90,00
Glucose	40-80 mg/dL	59	75	61	42	80	61,00	63,40
Cells	0-1/microL	2	1	87	32	35	32,00	31,40
Tumoral Cells		negative	negative	negative	negative	negative		
Microbiology		negative	negative	negative	negative	negative		
Total IgG	0.8-3.8 mg/dL	8,73	18,84	78,90	127,43	23,50	23,50	51,48
Link Index (IgG)	nv < .7	1,80	1,83	3,26	3,90	2,14	2,14	2,59
Tourte Index (IgG)	nv <3.3	30,51	68,18	336,23	563,12	88,05	88,05	217,22
Reiber Index (IgG)	nv <0	5,54	11,80	61,69	102,79	16,22	16,22	39,61
Barrier Damage	nv <0.7	1,27	1,10	1,62	3,60	0,79	1,27	1,68
IgG1	1.2-3.3 mg/dL	2,77	10,98	54,30	100,42	16,20	16,20	36,93
Link Index (IgG1)	nv <0.7	1,26	1,90	3,28	4,52	3,23	3,23	2,84
Tourtellotte Index (IgG1)	nv <3.3	7,88	40,24	231,61	451,79	67,65	67,65	159,83
Reiber Index (IgG1)	nv <0	1,32	7,01	42,52	83,67	12,90	12,90	29,48
IgG2	0.4-1.8 mg/dL	0,78	1,97	24,60	10,49	< lab	6,23	9,46
Link Index (IgG2)	nv <0.7	0,98	0,82	2,58	1,71	< lab	1,35	1,52
Tourtellotte Index (IgG2)	nv <3.3	1/73	3,76	100,04	38,60	< lab	21,18	36,03
Reiber Index (IgG2)	nv <0	0,25	0,32	17,82	5,88	< lab	3,10	6,07
IgG3	0.07-0.46 mg/dL	0,25	0,72	2,73	11,16	0,33	0,72	3,04
Link Index (IgG3)	nv <0.7	0,84	1,79	1,75	4,19	4,64	1,79	2,64
Tourtellotte Index (IgG3)	nv <3.3	0,44	2,59	9,90	49,75	1,46	2,59	12,83
Reiber Index (IgG3)	nv <0	0,05	0,45	1,62	9,15	0,28	0,45	2,31
IgG4	0.01-0.33 mg/dL	4,94	5,17	26,40	5,36	6,34	5,36	9,64
Link Index (IgG4)	Nv <0.7	3,16	3,07	6,07	3,20	5,20	3,20	4,14
Tourtellotte Index (IgG4)	nv < 3.3	20,46	21,58	121,52	22,98	27,90	22,98	42,89
Reiber Index (IgG4)	nv < 0	3,91	4,02	23,30	4,09	5,44	4,09	8,15

Obiettivi. Verificare l'utilità dell'analisi liquorale nella diagnosi di IgG4-RHP. Inoltre, descrivere la risposta clinica, sierologica e radiologica della IgG4-RHP a diversi regimi terapeutici.

Metodo. Cinque pazienti (3 donne e 2 maschi) con IgG4-RHP, confermata all'analisi istologica, sono stati valutati dal punto di vista sierologico, radiologico e microbiologico pre e post terapia immunosoppressiva. L'analisi liquorale per la valutazione dei valori di IgG4 intratecali è stata effettuata in tutti i pazienti pre terapia ed in 3 pazienti post terapia. Le sottoclassi di IgG sieriche e liquorali sono state misurate con il test ELISA. La produzione intratecale delle sottoclassi di IgG è stata valutata attraverso l'IgG index e l'IgG LOC.

Risultati. La presentazione clinica comune era un deficit dei nervi cranici. La risonanza magnetica ha evidenziato un ispessimento della dura in tutti i pazienti. I risultati delle analisi liquorali e sierologiche sono riportate in tabella I. L'analisi liquorale pre-terapia ha evidenziato un aumentato valore di IgG4, IgG4 index ed IgG4-LOC in tutti i pazienti con valori medi di 5.36 mg/dL (normale 0.01-0.33 mg/dL), 3.20 (normale <0.7) e 4.09 (normale <0) rispettivamente.

Il paziente 1 è stato trattato con metilprednisolone endovena (ev), prednisone per os, ciclofosfamide ev e rituximab; il paziente 2 è stato trattato con prednisone orale e metotrexato; il paziente 3 è stato trattato con solo prednisone per os; il pazien-

te 4 è stato trattato con prednisone per os, metotrexato, azatioprina e ciclofosfamide per os; il paziente 5 è stato trattato con metilprednisolone ev, ciclofosfamide e rituximab. I pazienti 2, 3 e 4 hanno risposto alla terapia con un marcato miglioramento clinico ed una quasi completa risoluzione dell'ispessimento meningeo.

Il paziente 1 ha risposto alla terapia con una parziale riduzione dell'ispessimento meningeo. Il paziente 5 ha avuto invece una minima risposta a terapia con quadro clinico e radiologico pressoché stabile. Le IgG4 liquorali (0.07 mg/dL), l'IgG4 Index (0.23) e l'IgG4-LOC (0) si sono normalizzati nel paziente 4, sono diminuite ma non normalizzate nei pazienti 1 e 5 (CSF IgG4 0.54 e 3.99 mg/dL, IgG4 Index 0.81 e 5.1, e IgG4-LOC 0.09 e 3.46, rispettivamente).

Conclusioni. L'analisi delle IgG4 intratecali, soprattutto in caso di impossibilità di biopsia meningea, rappresenta un metodo efficace per orientarsi all'interno dell'ampio spettro di diagnosi differenziali in caso pachimeningite ipertrofica idiopatica. La differente risposta ai vari regimi terapeutici immunosoppressivi che abbiamo osservato, potrebbe essere dovuta alla presenza di diversi fenotipi di malattia o ad una differente capacità di penetrazione della barriera emato-encefalica dei diversi farmaci.

Keywords: *Malattia IgG4 correlata, pachimeningite, liquor.*

P297 - P314 CASI CLINICI (2)**UN CASO DI LUPUS CUTANEO DI DIFFICILE DIAGNOSI****P297****G.D. Sebastiani¹, G. Cruciani², I. Prevede¹, A. Mazzotta², A. Iuliano¹, G. Minisola¹**¹*U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma;*²*U.O.S.D. Dermatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma*

Paziente di 28 anni, con lesioni eritemato-desquamative estese di tipo papulare a livello del volto, décolleté, dorso e mani da molti anni. A 16 anni, episodio di nefrite, inquadrata come post-streptococcica e risoltasi senza sequele. Per alcune lesioni vasculitiche alle mani aveva praticato cicli di Iloprost. Negli anni passati, la paziente era stata seguita in ambiente dermatologico nel sospetto di Lupus cutaneo, tuttavia la diagnosi definitiva non era stata mai codificata in quanto i test autoanticorpali, eseguiti reiteratamente nel tempo in vari laboratori, avevano documentato l'assenza persistente degli autoanticorpi tipici del lupus, inclusi gli ANA. La paziente era stata trattata per lungo tempo con glucocorticoidi a dosaggi medi, senza ottenere la risoluzione dei sintomi cutanei; inoltre, tutti i tentativi di scalare la dose di steroide avevano condotto a un peggioramento. Giunta alla nostra osservazione, in collaborazione con il nostro Dermatologo di riferimento si decide di effettuare una biopsia delle lesioni sopradescritte. Il referto istologico mostra aspetti compatibili con la diagnosi di Lupus. A seguito del risultato della biopsia, si pone la diagnosi di Lupus cutaneo e si intraprende terapia con cortisonici a dosaggi medi a scalare, methotrexate 15 mg/settimana e clorochina. Dopo due mesi, in assenza di terapia cortisonica, la paziente presenta la

risoluzione totale e persistente delle lesioni cutanee. Questo caso evidenzia l'importanza della biopsia cutanea nei casi in cui si sospetti un Lupus cutaneo; inoltre, si ribadisce che gli autoanticorpi non sono funzionali alla diagnosi, e che possono essere assenti anche in presenza di quadri conclamati di Lupus cutaneo.

Keywords: *Lupus cutaneo, biopsia cutanea, cortisonici.*

UN CASO DI MALATTIA DI STILL REFRATTARIA MIGLIORATO IN FASE INIZIALE DI GRAVIDANZA

P298

G. Pettiti¹, F. Seminara², G. Serale², G. Gollè², N. Romeo²¹Scuola Specializzazione Reumatologia Università degli Studi di Pavia; ²S.S.D. Reumatologia A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Introduzione. La malattia di still dell'adulto (AOSD) è un raro disordine a carattere infiammatorio caratterizzato da episodi febbrili, rash cutaneo, artralgie, leucocitosi ed elevazione degli indici di flogosi (in particolare iperferritinemia). L'eziologia rimane poco conosciuta nonostante negli ultimi anni si sia dimostrato un importante ruolo patogenetico dell'immunità innata ed in particolare di citochine quali IL 1 ed IL6 ed il TNF-alfa suggerendo la classificazione tra i disordini auto-infiammatori. Il trattamento si avvale dell'utilizzo di corticosteroidi ed antiinfiammatori non steroidei ma più dell'80% è necessaria una terapia con DMARDS quali Methotrexate e ciclosporina o biotecnologici quali Anakinra e anti TNF. Più recentemente anche il Tocilizumab è stato utilizzato in casistiche limitate per il trattamento di forme refrattarie e severe. In letteratura sono descritti casi di malattia ad esordio in gravidanza, mentre per i pazienti con patologia già diagnosticata il secondo ed il terzo trimestre di gestazione sembrano essere il periodo a maggior rischio di riacutizzazione.

Caso clinico. Ragazza di 18 aa che presenta a luglio 2013 accessi febbrili associati ad artralgie, rash cutaneo orticarioide con aspetti infiltrativi in particolare a livello di arti inferiori e fianchi, linfadenopatie latero-cervicali, faringodinia, importante astenia. Riscontro laboratoristico di importante elevazione degli indici di flogosi in particolare della ferritinemia (>16.000 ng/ml). Dopo esclusione di patologia infettiva posta

diagnosi di AOSD e trattata inizialmente con terapia steroidea al dosaggio di 0,5 mg/kg/die con buona risposta iniziale ma recrudescenza dei sintomi al tentativo di riduzione della posologia. Tentata associazione con ciclosporina 3 mg/kg mg die, Methotrexate fino al dosaggio massimo tollerato di 15 mg/week, idrossiclorochina (sospesa per allergia), etanercept, anakinra, senza sostanziale beneficio. Ad aprile 2015 iniziata terapia con tocilizumab con attenuazione degli episodi febbrili e riduzione ma non normalizzazione degli indici di flogosi, non più manifestazioni cutanee. Inizio di gravidanza non programmata da fine aprile 2016 per cui sospeso il trattamento con anti IL6 e mantenute basse dosi di steroide (5 mg die). Fin dalle prime settimane di gravidanza la paziente è risultata completamente asintomatica asintomatica, e gli indici di flogosi si sono completamente normalizzati nel corso del primo mese.

Conclusioni. Si segnala un caso di AOSD con importante coinvolgimento sistemico resistente a molteplici terapie di fondo e discreta risposta alla terapia con tocilizumab in cui la completa remissione dei sintomi si è ottenuta soltanto con l'attuale stato di gravidanza. Mantiene stretto monitoraggio clinico e laboratoristico in considerazione dei possibili episodi di riacutizzazione in secondo e terzo trimestre descritti in letteratura e della sospensione di Tocilizumab dopo il concepimento.

Keywords: Malattia di Still, tocilizumab, gravidanza.

LA SINDROME DI HAJDU-CHENEY DESCRIZIONE DI DUE CASI DIAGNOSTICATI IN ETÀ TARDIVA

P299

G. Sandri¹, L. Belletti³, S. Sartini², A. Persepe¹, M.T. Mascia¹¹Dipartimento di Medicina, Diagnostica, Clinica e Sanità Pubblica Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;²Servizio di Riabilitazione della mano Azienda Policlinico, Modena; ³Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, Modena

La Sindrome di Hajdu-Cheney è una malattia congenita autosomica dominante estremamente rara che colpisce le ossa ed il tessuto connettivo con grave osteoporosi ed un ampio spettro di sintomi. Si riscontrano malformazioni, soprattutto, ma non solo, a carico delle ossa lunghe, della mandibola e della mascella, bassa statura, dolicocefalia; elementi caratterizzanti sono l'acro-osteolisi progressiva delle falangi distali e le dita corte e larghe (con o senza dolore). La conferma diagnostica avviene con l'analisi genetica: la causa sono le mutazioni troncanti del gene NOTCH2 (1p13-p11). La prevalenza non è nota; sono stati descritti meno di 100 casi da quando è stata scoperta nel 1948.

Descriviamo 2 casi giunti alla nostra osservazione nel corso di 2 anni per motivazioni diverse (in un caso dolore al polso e nell'altro osteoporosi severa).

Caso 1. Paziente di anni 56 inviata dalla Chirurgia della mano per un quadro severo di deformità articolare alle mani, onicopatologia, deviazione a colpo di vento. Lassità molto accentuata. Grave quadro di riassorbimento osseo con acroosteolisi di tutte le dita tranne 3 e 4 di sx. Obiettivamente analoga situazione

ai piedi con riassorbimento del 1, 2 e 5 sx e 4 e 5 di dx. Doloreabilità ulnocarpica dx. Micrognazia. Madre deceduta a 42 anni x neoplasia con medesime deformazioni alle mani. Perdita di denti iniziata all'età di 24 anni. Paziente sottoposta ad artroprotesi anca sx per frattura spontanea in gravidanza all'età di 36 anni. Gravidanza a termine con morte della bimba a 17 giorni per cardiopatia (evidente già al 6° mese). Menopausa precoce a 42 anni. Osteoporosi marcata con T score lombare -5.1 e al neck di -4.1 nonostante terapia sostitutiva per 4 anni e 1/2 e successiva terapia con ranelato per 5 anni.

Caso 2. Paziente di 41 anni inviata per dolore al polso dx, deficit di forza e disabilità funzionale con episodi di sublussazione della RUD ai movimenti di pronosupinazione del polso. La paziente era seguita per una sindrome congenita polimalformativa iniziata a 11 anni con acroosteolisi (senza definizione diagnostica). Presenti displasia acro-mandibolare, dismorfismi mani e piedi, micrognazia, displasia scheletrica clavicola-vertebre, schisi L5, alluce valgo, dismorfismo in esito amputazione 2° dito piede dx, mioclonie con alterazioni all'EEG (giudicate su base funzionale), fenomeno di Raynaud al fred-

do, ipoacusia bilaterale, ptosi renale sx. Perdita precoce dei denti (fra i 12 e 29 anni). 2 gravidanze a termine con 1 bimba sana e 1 deceduta a 7 mesi per cardiopatia (steno-insufficienza cardiaca). Non familiarità.

Conclusioni. Nonostante l'età delle pazienti (41 e 56 anni) non era stata mai formulata la diagnosi. Si può supporre che la patologia sia meno rara di quanto segnalato in letteratura, forse è solo sconosciuta.

Keywords: *Osteolisi, osteoporosi, Hajdu-Cheney.*

CASO CLINICO DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE PR3+ AD IMPEGNO RENALE, POLMONARE, E OTORINO-LARINGOIATRICO COMPLICATA DA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA (HLH) SECONDARIA AD INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS (CMV)

P301

M. Bond, L. Quartuccio, E. Cavallaro, E. Di Poi, G. De Marchi, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

Paziente maschio di 32 anni. Esordio nell'ottobre 2014 con iperpiressia, marcato incremento degli indici di flogosi (PCR fino a 195 mg/L), otite catarrale ed impegno delle basse vie respiratorie (TC torace: addensamenti polmonari a morfologia rotondeggiante ed aspetto escavato) e progressivo deterioramento della funzionalità renale (creatinina fino a 4 mg/dL), sedimento urinario attivo e proteinuria/24 ore (fino a 9,6 g). Evidenziati cANCA con specificità anti-PR3 (1067 UI/L). Posta diagnosi di granulomatosi con poliangioite, si avviava terapia con boli di steroide da 1 g, plasmateresi (9 sedute totali) e Rituximab 1 g x 2 con deplezione B-linfocitaria e riduzione degli anti-PR3 (102 UI/L). Nei mesi successivi, si assisteva a progressivo miglioramento della funzione renale e riduzione della proteinuria (1-1,5 g die, verosimile espressione di esiti), per cui si avviava terapia di mantenimento con azatioprina (125 mg/die). A febbraio 2016 compariva iperpiressia in assenza di altri sintomi suggestivi per localizzazione infettiva d'organo e incremento della creatinina (fino a 2,14 mg/dL). Nel sospetto di iniziale riattivazione di malattia in corso di evento infettivo intercorrente, si avviava antibiotico-terapia empirica e si impostava terapia steroidea (0,5 mg/kg), con risposta solo transitoria sulla curva termica. Si riscontrava successivamente un netto incremento delle transaminasi, dell'LDH, della ferritina ed un peggioramento della crasi ematica. Nel forte sospetto di infezione da CMV, ipotesi poi confermata dagli esami virologici (311694 copie/mL), si avviava terapia con ganciclovir. Inoltre, in ragione dell'iperpiressia (non responsiva ad antibiotico né a dosi medio-alte di steroide), della pancitopenia ingravescente, dell'ipertrigliceridemia e dell'iperferritinemia veniva posto il sospetto di HLH, confermato all'aspirato midollare (5 criteri presenti, sec. Henter 2007). Si avviava quindi terapia con etoposide e desametasone (secondo le linee guida HLH-94). In seguito a trattamento con etoposide e ganciclovir si assisteva a defervescenza e ad iniziale miglioramento della pancitopenia. Tuttavia, il decorso si complicava con piastrino-

penia severa su base iatrogena e neutropenia severa. Ad aprile 2016, l'azatioprina veniva quindi ripristinata a dosaggio ridotto. Dalla dimissione i dosaggi del CMV-DNA sono risultati negativi fino a maggio 2016, quando, ad un mese dalla sospensione della profilassi antivirale, si riscontrava una nuova replicazione virale, in assenza di sintomi clinici, con necessità di riavvio di terapia antivirale.

Conclusioni. Nei pazienti con vasculite sistemica severa, che hanno necessità di una terapia di induzione con alte dosi di steroide, ciclofosfamide o rituximab, seguita da un lungo periodo di terapia di mantenimento, è utile un monitoraggio seriato del CMV-DNA e/o una profilassi con antivirale in ragione dell'alto rischio di riattivazione/cronicizzazione di tale infezione e delle complicanze associate.

Keywords: *Vasculiti, infezioni, emofagocitosi.*

EVOLUZIONE CLINICA ED ETEROGENEITÀ DIAGNOSTICA NELLO SPETTRO DELLE MALATTIE REUMATICHE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P302

G. Zanframundo, F. Motta, M. Romano, F. Locatelli, C. Montecucco, L. Cavagna, R. Caporali

U.O.C. di Reumatologia - Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La descrizione del presente caso clinico si propone di evidenziare la necessità di mantenere sempre un elevato livello di attenzione dinanzi alle manifestazioni cliniche dei pazienti reumatici, tenendo anche in considerazione la possibilità che la diagnosi cambi nel tempo.

Revisione retrospettiva della documentazione clinica della paziente, per un periodo di tempo complessivo di 21 anni.

E.S., donna, 32 anni. Ad 11 anni, diagnosi di artrite idiopatica giovanile oligoarticolare ANA-positiva, trattata con FANS, infiltrazioni corticosteroidi e basse dosi di cortisone sistemico a cicli. A 29 anni compare una poliartrite simmetrica alle mani con positivizzazione degli anti-dsDNA (IFI) con FR e ACPA negativi: diagnosi di sindrome overlap AR/connettivite. La paziente rifiuta Methotrexate e prosegue con terapia steroidea per os. Circa un anno dopo, un episodio di psicosi acuta (delirio a contenuto persecutorio, polidipsia) conduce a ricovero in psichiatria. Il quadro si risolve con antipsicotico in alcune settimane. A esami successivi positività a basso titolo per gli anticorpi anticardiolipina e antiB2GPI. Esegue una prima rivalutazione presso il nostro ambulatorio con diagnosi di LES (artrite, ANA +, antifosfolipidi +, antidsDNA +, possibile psicosi lupica). Nei mesi successivi nuovo ricovero in psichiatria: qui compaiono iperpiressia (39°C), tosse ed emofioe con insufficienza respiratoria acuta. Trasferita in Rianimazione, alla HRCT emerge una polmonite interstiziale, il BAL risulta ematico (ricerche batteriologiche, virali e parassitologiche negative). Viene trattata con terapia antibiotica empirica e poi, nel sospetto di una problematica LES correlata, con 3 boli da

1 g di metilprednisolone e successivo passaggio per os, con miglioramento del quadro clinico. A un'ulteriore rivalutazione presso il nostro ambulatorio, si programma ricovero per puntualizzazione diagnostico-terapeutica. Nei primi giorni della degenza, la paziente presenta oliguria e macroematuria, rapido incremento della creatinina (2.9 mg/dl), disestesie agli arti inferiori ed ANCA-positività con specificità per MPO (61 U/ml); alla biopsia renale evidenza di glomerulonefrite proliferativa extracapillare necrotizzante con arteriolite renale, paucimmune; all'ENG polineuropatia assonale sensitiva. Si ripete BAL, con colorazione di Pearl +, come da pregressa emorragia alveolare. Viene posta diagnosi di poliangeite microscopica (MPA): al trattamento in urgenza (tre boli di steroide da 1 g e tre sessioni di plasmateresi) segue terapia di induzione con Ciclofosfamide secondo protocollo EUVAS. Nei sei mesi successivi artralgie, febbre ed insufficienza renale si sono completamente risolte, persistono parestesie, in miglioramento; negattizzati gli ANCA, persiste ANA positività 1:320 pattern omogeneo.

Il caso descritto risulta emblematico di come sia possibile la transizione da una malattia reumatica ad un'altra: tutte le diagnosi poste appaiono infatti congrue. L'attenzione del clinico deve dunque rivolgersi costantemente ad ogni aspetto clinico che possa mutare le condizioni cliniche preesistenti, sino ad arrivare a una rivalutazione complessiva della diagnosi.

Keywords: Artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, poliarterite microscopica.

UN CASO CLINICO DI VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA SECONDARIO A LEISHMANIOSI VISCERALE

P303

P. Mascia, A. Butautaite, E. Mascia, V. Ibba, M. Piga, A. Cauli, A. Mathieu

Università di Cagliari A.O.U. Cagliari, Monserrato (CA)

Case report. Uomo, 41 anni, con storia di tossicodipendenza, infezione da HBV e HCV, cirrosi epatica viene ricoverato nel nostro reparto a marzo 2016 nel sospetto di Vasculite Crioglobulinemica. Da febbraio 2016 riferisce febbre intermittente (39°C) accompagnata da brividi scuotenti, astenia, anoressia e calo ponderale (circa 10 kg nell'arco di 1 mese), sudorazioni notturne, porpora ortostatica ed edemi declivi. Durante il ricovero gli esami di laboratorio hanno mostrato: Hgb 9,3 g/dL, WBC: 2500/microL, PLT 59000/microL, VES 43 mm/h PCR 52,5 mg/dL (vn <1 mg/L), Reuma Test 506,2 UI/mL, C3 85 mg/dL (90-140), C4 1 mg/dL (10-40), anti-HCV positivi, anti-HBcAg positivi. Riscontro di Crioglobuline (criocritico 1%), negatività di anti-HIV, HBV-DNA, HCV-RNA, EBV-DNA, ANA, ENA, sierodiagnosi di W-F e V-W, e delle indagini culturali. Riscontro di lieve banda monoclonale IgGk all'elettroforesi siero (gammaglobuline 23%) e catene leggere kappa e lambda nelle urine. All'esame obiettivo: porpora ortostatica in fase di risoluzione, marcata epato-splenomegalia. L'Ecocardiogramma ha escluso la presenza di vegetazioni endocarditi-

che. L'esecuzione di biopsia osteo-midollare (BOM) e striscio di sangue midollare, Eco-addome, TC torace ed addome con mdc hanno escluso una malattia linfoproliferativa. In particolare la BOM ha mostrato un midollo con aspetti reattivi, per cui la pancitopenia viene considerata secondaria a ipersplenismo dagli ematologi. Viene somministrata terapia antibiotica con Piperacillina+Tazobactam e Levofloxacina senza risposta clinica. Per la persistenza della febbre, viene eseguita PET/TC total body con 18FDG che ha mostrato ipercaptazione diffusa a livello midollare in assenza di foci di attività ipermetabolica di natura neoplastica o riferibili a vasculite dei grossi vasi. Negativa anche la rivalutazione vetrino BOM per ricerca di Leishmania. Si conferma il sospetto di vasculite crioglobulinemica e si inizia terapia con Metilprednisolone 16 mg/die con risoluzione del quadro febbrile, completa scomparsa delle lesioni purpuriche e miglioramento dell'emocromo. Due settimane dopo il paziente riferisce ricomparsa di febbre, leucopenia e piastrinopenia, incremento spiccato degli indici di flogosi, aumento del picco monoclonale. Negatività degli

esami colturali, ciononostante inizia terapia antibiotica empirica con Meropenem, Teicoplanina e Fluconazolo senza alcuna risposta per cui inizia terapia ex adiuvantibus con Amfotericina B liposomiale nel sospetto di Leishmaniosi viscerale con rapida scomparsa della febbre e graduale miglioramento della pancitopenia.

Conclusioni. Sebbene la storia clinica del paziente conducesse verso la diagnosi di Vasculite crioglobulinemica secondaria a pregressa infezione HCV, la presenza di febbre irregolare con brividi non responsiva a trattamento antibiotico, epato-splenomegalia, linfadenopatia, importante calo ponderale, progressiva pancitopenia, ipergammaglobulinemia, ha deposto per il sospetto, rafforzato dalla pronta risposta a trattamento specifico, di Leishmaniosi viscerale, la quale deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale dei pazienti con FUO, anche in quei pazienti dove il profilo anticorpale potrebbe suggerire una connettivite.

Keywords: Vasculite crioglobulinemica, leishmaniosi viscerale, epato-splenomegalia.

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'INIBIZIONE DELL'INTERLEUCHINA-1 IN UN PAZIENTE CON MALATTIA DI BEHÇET REFRATTARIA E CONCOMITANTE CARCINOMA VESCICALE PAPILLARE

P304

I. Orlando¹, A. Vitale¹, D. Rigante², G. Lopalco³, F. Iannone³, B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, L. Cantarini¹

¹Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Siena;

²Istituto di Pediatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma;

³Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, U.O.C. di Reumatologia, Policlinico di Bari, Università degli Studi di Bari

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni, gli inibitori dell'interleuchina (IL)-1 si sono dimostrati essere un utile approccio terapeutico in pazienti affetti da malattia di Behçet (MB) non responsiva alla terapia tradizionale e/o agli agenti anti-tumor necrosis factor (TNF)-alfa. Inoltre, l'inibizione dell'IL-1 presenta un profilo di sicurezza assai favorevole dal punto di vista infettivo poiché non sembra interferire con il rischio di tubercolosi (TBC), rendendo questo approccio terapeutico un trattamento di interessante nelle aree dove la TBC è endemica. Lo scopo di questo abstract è descrivere un nostro paziente affetto da MB trattata con l'antagonista selettivo dell'IL-1beta canakinumab in seguito all'escissione chirurgica di un carcinoma papillare della vescica.

Materiali e Metodi. Un paziente di 52 anni affetto da MB in base ai criteri diagnostici dell'International Study Group si presentava alla nostra attenzione per una storia clinica esordita 8 anni prima e caratterizzata da aftosi bipolare, eritema nodoso, dolore lombare infiammatorio, cefalea, uveite posteriore ricorrente con vasculite retinica e severa compromissione dell'acuità visiva dell'occhio destro. Il paziente era positivo per l'allele HLA-B51.

In precedenza era già stata effettuata terapia steroidea con prednisone associato ad azatioprina (3 mg/kg/die) e, successivamente, a ciclosporina (4 mg/kg/die) senza tuttavia raggiungere un buon controllo di malattia a livello oculare. In seguito erano state intraprese anche terapie biotecnologiche con etanercept (50 mg/settimana) e infliximab (5 mg/kg ogni 6 settimane): il primo non aveva permesso alcun successo te-

rapeutico, il secondo mostrava una perdita di efficacia dopo 18 mesi di trattamento.

Risultati. Il paziente iniziava anakinra, antagonista recettoriale dell'IL-1, al dosaggio di 100 mg/die portato successivamente a 150 mg/die per un miglior controllo delle manifestazioni cliniche. Nonostante i risultati clinici soddisfacenti, l'insorgenza di un rash orticarioide generalizzato imponeva l'interruzione di anakinra e la sostituzione con canakinumab al dosaggio di 150 mg sc ogni 6 settimane. Tale scelta terapeutica permetteva un'ottima risposta clinica; tuttavia, dopo lo switch veniva identificato un carcinoma papillare a basso grado che necessitava di escissione immediata.

Sulla base dell'alto rischio di ricorrenza dell'uveite, in virtù del ruolo limitato dell'IL-1 nel controllo della proliferazione neoplastica e in considerazione della volontà del paziente, il trattamento con canakinumab veniva ripreso in seguito all'escissione chirurgica e dopo aver ottenuto un consenso informato scritto. Ad oggi, a 36 mesi dall'intervento chirurgico e con un attento follow-up trimestrale sia urologico che reumatologico, il paziente assume ancora la terapia con canakinumab mostrando un controllo completo di tutte le manifestazioni legate alla MB.

Conclusioni. Nel nostro paziente l'inibizione dell'IL-1 ha mostrato un ottimo profilo di sicurezza quando somministrato in seguito all'escissione chirurgica di un carcinoma papillare a basso grado previo stretto e attento monitoraggio.

Keywords: Safety, neoplasie, anti-IL-1.

UN CASO DI MALATTIA DI BEHÇET A PRESENTAZIONE ED EVOLUZIONE INUSUALI P305

F. Scanzi, L. Capretti, C. Esposito, A.M. Massone, M. Mendozza, C. Mengoli, E.M. Merlo, S. Provini, L. Ricevuti, G. Speroni, G.A. Scanzi

Ospedale Civile di Codogno ASST Lodi, Codogno (LO)

La malattia di Behçet è stata per la prima volta riportata da Hulusi Behçet che ha descritto tre pazienti che presentavano afte orali, ulcere genitali ed uveite. Successivamente è stato evidenziato che si tratta di una malattia multisistemica che può manifestarsi con ulcere genitali ed orali, uveite, eritema nodoso, tromboflebiti superficiali e profonde, interessamento delle arterie polmonari, disturbi neurologici, disturbi gastroenterologici, interessamento articolare, interessamento dell'apparato genitourinario. La malattia è più comune nelle regioni lungo la cosiddetta Via Della Seta e nelle nazioni mediterranee. L'esordio e le manifestazioni tipiche della malattia sono rappresentati dalla triade di afte orali, ulcere genitali ed uveite. L'evoluzione della malattia ha frequentemente un andamento favorevole se trattata adeguatamente e se la diagnosi è stata precoce. In questo lavoro descriviamo il caso di un uomo di 58 anni, giunto alla nostra osservazione circa sei mesi dopo la comparsa di un quadro di epididimite acuta trattato con antibiotico terapia. Dopo un primo ciclo di terapia antibiotica con chinolonico per 15 giorni, il quadro clinico pareva essersi risolto, salvo ripresentarsi dopo circa un mese dalla sospensione della terapia antibiotica. Contemporaneamente erano comparse afte orali, attribuite alla terapia antibiotica e successivamente afte genitali che erano state trattate con terapia steroidea

locale. Nei mesi successivi la sintomatologia descritta si era attenuata fino a scomparire nuovamente, per poi ripresentarsi in pieno al momento della nostra osservazione. A quel punto il paziente si presentava febbrile, con quadro di epididimite, ulcere genitali ed afte orali. Abbiamo effettuato un pathergy test risultato positivo così come positivo è risultato l'HLAB51. È stata impostata inizialmente terapia con steroide e successivamente con AZT con ottimo controllo della malattia. Il paziente è stato seguito con regolare follow up presso la ns USC per un periodo di circa tre anni, quando si è presentato, nonostante la terapia in atto, con una ripresa importante di tutti i sintomi, con l'aggiunta di una marcata astenia. È stato pertanto ricoverato e nel giro di pochi giorni si è assistito alla comparsa di una ipoplasia midollare che non si è riusciti a controllare. Nel proseguo della degenza si sono sviluppate infezioni opportuniste che hanno condizionato l'exitus del paziente. Riteniamo questo caso interessante per la inusuale presentazione con quadro di epididimite, per la evoluzione in ipoplasia midollare con fenomeni di eritrofagocitosi e per la conferma che i pazienti con prognosi peggiore sono quelli di sesso maschile, con HLAB51 positivo e a diagnosi non precoce.

Keywords: Behçet, uveite, vasculite.

AUTOINFIAMMATORIE DELL'ADULTO: UNA SFIDA ANCHE PER IL REUMATOLOGO P306

M.C. Ditto, V. Varisco, R.A. Sinico, P. Sarzi-Puttini

ASST - Fatebenefratelli - Sacco, U.O.C. Reumatologia, Milano

Introduzione. La S. di Schnitzler è una patologia rara, che va presa in considerazione nei casi di orticaria associata a segni e sintomi infiammatori, refrattari a corticosteroidi.

Caso clinico. Paziente maschio di 46 anni. A settembre 2015 giunge alla nostra osservazione per sospetta vasculite orticarioide caratterizzata da febbre ricorrente (38.5°C), eruzione orticarioide diffusa, prurito da circa 4 anni e poliartralgie da circa 2 anni. Agli esami ematochimici PCR media di 98.3 g/L e VES media di 38.6 nei due anni precedenti, gammopatia monoclonale (IgM k 4.1%), leucocitosi neutrofila. Ecografia addome e RX torace nella norma; aspirato midollare e biopsia ossea negativi per malattia linfoproliferativa; biopsia delle lesioni cutanee non conclusiva (infiltrato perivascolare neutrofilo senza segni di vasculite leucocitoclastica); test allergici e screening infettivologici negativi; autoanticorpi negativi ad eccezione degli ANA, positivi a medio titolo con specificità citoplasmatica. Il paziente, nel sospetto di vasculite orticarioide, era stato trattato con CYA e AZA sospese per eventi avversi, Ig vena e MMF senza beneficio, FANS con parziale beneficio sul prurito e sulle artralgie e corticosteroidi ad alto e medio dosaggio (dose media di Prednisone 37.5 mg/die) con parziale remissione del rash e defervescenza della febbre, ma recrudescenza ad ogni tentativo di tapering del Prednisone <37.5 mg/die. All'obiettività clinica erano presenti lesioni pomfoidi, eritematose, modicamente rilevate, diffuse al tronco e agli arti, e artralgie in assenza di segni di infiammazione. Poniamo diagnosi di S. di Schnitzler sulla base dei criteri di Strasburgo e introduciamo Anakinra 100 mg/die. Dopo un mese

di terapia il paziente riferiva completa remissione della sintomatologia algica e una riduzione del rash e del prurito che ricompariva dopo circa 12 h dalla somministrazione del farmaco, parzialmente responsivo a Ketoprofene 80 mg. Decidiamo di incrementare la posologia di Anakinra a 100 mg x2/die cui seguiva completa remissione clinica con normalizzazione degli indici di flogosi e sospensione definitiva dei corticosteroidi, analgesici e anti-istaminici dopo 2 mesi.

Discussione. La S. di Schnitzler è una rara patologia di natura autoinfiammatoria acquisita caratterizzata dalla presenza di orticaria, febbre, artralgie, elevazione degli indici di flogosi, componente IgM monoclonale. Data l'aspecificità dei sintomi, che possono essere riconducibili a patologie allergiche e infettive, malattia di Still dell'adulto, vasculite orticarioide, sindrome iper-IgD, deficit acquisito dell'inibitore-C1q, è spesso misconosciuta e sotto-diagnosticata e i pazienti vengono sottoposti a terapie immunosoppressive e corticosteroidi a lungo, senza vantaggio.

Conclusioni. La S. di Schnitzler andrebbe sospettata in tutti quei casi di orticaria in presenza di uno o più dei seguenti: febbre, astenia, dolori ossei e/o articolari, linfadenopatia, splenomegalia, epatomegalia, leucocitosi neutrofila e indici di flogosi elevati, gammopatia monoclonale, infiltrato neutrofilico alla biopsia cutanea.

La pronta risposta ad Anakinra supporta la diagnosi.

Keywords: Orticaria, vasculite, anakinra.

SINDROME IgG4 CORRELATA: UN CORVO NERO NELLA NOTTE SCURA. DESCRIZIONE DI UN CASO.

P307

D. Capocotta, S. Vettori, G. Cuomo

Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

La sindrome IgG4-correlata (IgG4-RD) è caratterizzata da coinvolgimenti multi-organo soprattutto pancreatici, linfoghiandolari e retro-peritoneali. La pancreatite autoimmune tipo I è il prototipo delle IgG4-RD. Riportiamo il caso di un paziente con febbre di origine sconosciuta da circa 12 mesi in cui si è giunti alla diagnosi di sindrome IgG4 correlata solo dopo aver vagliato altre ipotesi diagnostiche.

Maschio, 63 anni, ricoverato nel gennaio 2015 per febbre ricorrente serotina e artralgie diffuse. All'esordio, leucocitosi neutrofila, lieve incremento degli indici di colestasi, PCR 30 mg/dL ed esami microbiologici negativi. Alla TC addome, disomogeneo addensamento all'ilo epatico, con coinvolgimento dell'asse celiaco ed estensione alla testa del pancreas, colecisti e coledoco; ipodensità di tipo edematoso a livello della coda del pancreas, con minima ectasia del dotto di Wirsung, multiple linfoadenomegalie loco-regionali e grossolana stratificazione ed ispessimento a densità fluido-corporeolata delle pareti della colecisti, in assenza di calcoli. Contestualmente, alla RMN addome con mdc, pancreas disomogeneo senza aree di enhancement post mdc e linfoadenomegalie a sede celiaco-pancreatica del diametro massimo di 29 mm. Alla PET, iperattività metabolica della parete della colecisti, linfoadenomegalie addominali non metabolicamente iperattive. Veniva eseguita una biopsia escissionale di un linfonodo di 3 cm in corrispondenza del tripode celiaco, con evidenza istologica di trasformazione vascolare dei seni linfonodali; condizione spesso associata ad una neoplasia occulta. Alle indagini di laboratorio durante il ricovero, incremento di amilasi e lipasi (2

ULN), VES 1^a ora 50 mm, PCR 11.5 mg/dL, procalcitonina 0.1 ng/mL (v.n. <0.05 ng/ml), test di stimolazione linfocitaria con antigeni specifici di M. tuberculosis, esami microbiologici e markers tumorali tutti negativi. Le IgG4 erano pari a 185 mg/dl con un rapporto IgG4/IgG totali di 0.12 (v.n. <0.08) in un quadro di ipergammaglobulinemia policlonale (2 g/dL), con IgG sieriche pari a 1500 mg/dL. Alla ecografia delle ghiandole salivari nessuna alterazione delle strutture esaminate. EGD-scopia, colonscopia, RX torace volte ad escludere una neoplasia occulta, erano negative. Il paziente ha intrapreso terapia steroidea (metilprednisolone 0.6 mg/kg peso corporeo/die per os per 4 settimane, con graduale tapering fino a sospensione dopo sei mesi), con risoluzione completa dopo tre mesi di tutti gli elementi clinici, bio-umorali e di imaging che avevano caratterizzato il quadro, confermata al follow up annuale.

La IgG4-RD può mimare diverse patologie neoplastiche, infettive ed infiammatorie. Il caso clinico mostra come essa debba essere considerata in presenza di una febbre di origine sconosciuta e posta in diagnostica differenziale nei quadri ad interessamento bilio-pancreatico che orientano verso l'adenocarcinoma del pancreas, la colangite sclerosante, la colecistite, il colangiocarcinoma ilare, il linfoma e la malattia di Castelman multicentrica. Nella pancreatite autoimmune IgG4-RD, la risposta terapeutica ai glucocorticoidi rappresenta un criterio diagnostico per la malattia.

Keywords: *Sindrome IgG4 correlata, pancreatite autoimmune tipo I, febbre di origine sconosciuta.*

UN CASO DI MALATTIA DI ERDEIM-CHESTER IN TERAPIA CON ANTI-TNF ALFA: 7 ANNI DI FOLLOW-UP DI UN PAZIENTE CON COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE E OSSEO

P308

G. Pistone, N. Catalano, S. Liuzza, R. Daita, C. Rinollo, V. Chiovaro, R. Mallaci Bocchio, G. Natoli, S. Corrao

U.O.C. Medicina Interna con Reumatologia, ARNAS Civico-Benfratelli-Di Cristina, Palermo

Obiettivo. La malattia di Erdheim-Chester (ECD) è una rara istiocitosi non-Langherans ad eziologia sconosciuta. La migrazione e l'infiltrazione di istiociti CD68+/CD1A-/S100-provoca l'alterazione della normale architettura tissutale con fibrosi fino a compromettere la funzionalità dei vari organi interessati. Sono state riportate in letteratura solo poche centinaia di casi da quando Chester la descrisse nel 19301.

L'obiettivo dello studio è stato valutare gli effetti della terapia con inibitore del TNF-alfa in un uomo di 62 anni affetto da ECD e seguito per 7 anni. Il paziente presentava artralgie e segni di artrite a carico delle articolazioni di ginocchia, gomiti e caviglie, e coinvolgimento cardiaco: versamento pericardico e una massa che avvolgeva e infiltrava il setto interatriale, la parete atriale posterolaterale destra e la parete ventricolare destra fino al solco atriocentricolare 2. La TC con m.d.c. mostrava l'infiltrazione della vena cava superiore e dell'aorta con aspetto a manicotto.

La scintigrafia ossea con DPD-99mTc rilevava un aumento della captazione del tracciante a livello delle metafasi e delle

diafisi delle ossa lunghe, soprattutto a carico degli arti inferiori. La biopsia miocardica ha infine confermato la diagnosi di ECD grazie al riscontro di un infiltrato ricco in cellule CD68 (+), CD1a (-) e S100(-).

Metodi. Sulla base dei dati pubblicati, 3, 4, 5 è stato applicato un regime terapeutico comprendente infliximab (5 mg/kg ogni 8 settimane i.v.) e methotrexate (15 mg p.o. ogni settimana). L'attività globale della malattia è stata valutata sia tramite analisi laboratoristiche (VES, PCR, elettroforesi delle proteine plasmatiche, beta2-microglobulina), sia attraverso indagini strumentali (ecocardiografia ogni 6 mesi, TC con m.d.c. ogni anno e scintigrafia ossea con DPD-99mTc ogni 2 anni).

Risultati. Come dimostrato dalla serie successiva dei controlli ecocardiografici, abbiamo ottenuto la riduzione del versamento pericardico e dello spessore delle pareti cardiache coinvolte dalla patologia.

Si è notato inoltre un arresto della progressione dell'infiltrazione a carico delle articolazioni coinvolte, associato a miglioramento della sintomatologia algica. Il paziente non ha avuto

to episodi di scompenso cardiaco, anzi si è documentato un miglioramento della funzionalità sisto-diastolica ventricolare. **Conclusioni.** La terapia con Infliximab nella ECD è ancora off-label. Il trattamento è risultato sicuro (assenza di effetti avversi significativi) e ha mostrato un miglioramento della funzionalità cardiaca e dei sintomi. La terapia disponibile comprende IFN-alfa, corticosteroidi, cladribina, imatinib e anakinra. Questi farmaci risultano validi nel trattamento di molte localizzazioni della ECD, ma la loro efficacia è scarsa quando viene coinvolto il sistema cardiovascolare 2, 6, 7 che rappresenta purtroppo la principale causa di morte. Numerosi studi mostrano il pattern molecolare della ECD e il ruolo del TNFalfa nella risposta infiammatoria Th1 orientata, 3, 4, 5. Sebbene servano studi più approfonditi, i dati a nostra disposizione suggeriscono che l'infliximab possa essere considerato una terapia razionale, sicura e efficace nel trattamento della ECD.

Keywords: *Erdheim-Chester, istiocitosi non-Langherans, infliximab.*

EFFICACIA DI MICOFENOLATO MOFETILE NEL TRATTAMENTO DELLA GLOMERULONEFRITE CRIOGLOBULINEMICA ASSOCIATA ALLA SINDROME DI SJÖGREN RESISTENTE AL RITUXIMAB.

P310

S. Gandolfo, L. Quartuccio, F. Zuliani, S. Sacco, S. De Vita

Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Paziente donna, 79 anni, affetta da sindrome di Sjögren (SS), caratterizzata da xerostomia e xeroftalmia confermata ai test obiettivi, biopsia salivare positiva, leucopenia, positività anti-SSA e FR.

Esordio di vasculite crioglobulinemica (CV) non-HCV relata nel 2008 con porpora, artrite, parestesie, crioglobulinemia (criocrito 1%) e ipocomplementemia C3 e C4, trattata con beneficio con colchicina e steroide a basse dosi. Da settembre 2010 riattivazione di vasculite con porpora, artrite, parestesie e riscontro di rialzo della creatinina sierica (da 0.8 mg/dL a 1.3 mg/dL), microematuria, leucocituria, proteinuria 24 ore in range nefritico (2 g/die) e riduzione del filtrato glomerulare. La biopsia renale mostrava una glomerulonefrite proliferativa diffusa mesangio-capillare crioglobulinemica con concomitanti aspetti ultrastrutturali di glomerulonefrite membranosa secondaria a SS. Si avviava terapia con rituximab (1 g x2) con deplezione CD19 al mese +2. Al mese +3 la proteinuria 24 ore si riduceva fino a 366 mg/die, la creatininemia fino a 0,9 mg/dL e migliorava il sedimento urinario. Sempre presenti crioglobuline, FR e consumo del complemento. Al mese +6, replezione CD19 e incremento di proteinuria 24 ore (632 mg/die) e sedimento urinario attivo per cui si ritrattava con rituximab 1 g x2 in maggio 2011 con miglioramento dei parametri renali al mese +3 seguito tuttavia da reincremento della proteinuria 24 ore fino a 7.9 g/die al mese +6 con sedimento attivo. Si optava per II ritrattamento con rituximab 1 g x2 in dicembre 2011 con solo precoce transitoria deplezione B linfocitaria e replezione

già al mese +2 nonchè scarsa risposta sulla funzione renale che al mese +5 dal II ritrattamento si caratterizzava per proteinuria 24 ore di 5 g/die e sedimento urinario persistentemente attivo. A maggio 2012, alla luce di tali evidenze la paziente veniva considerata non responder al rituximab e si avviava terapia con micofenolato mofetile 2 g/die e metilprednisolone 500 mg/die per 3 giorni, poi 1 mg/kg/die in tapering. A +2 mesi dall'avvio di micofenolato, si normalizzavano la proteinuria 24 ore e il sedimento urinario con recupero parziale del filtrato glomerulare, si negativizzavano le crioglobuline, si riduceva il titolo del FR e il complemento recuperava parzialmente. A +6 mesi lo steroide veniva sospeso definitivamente. La paziente ha proseguito follow-up presso la nostra Clinica fino ad oggi, continuando terapia con micofenolato mofetile 2 g/die, senza riattivazioni di vasculite, né eventi avversi.

Conclusioni. Il micofenolato mofetile può essere considerato una valida alternativa al rituximab nell'indurre e mantenere la remissione della glomerulonefrite crioglobulinemica SS-relata, garantendo un buon profilo di sicurezza a lungo termine, anche in soggetti anziani. Il precoce recupero dei B linfociti, associato alla progressiva perdita di efficacia del rituximab, supporta l'idea del ruolo di fattori di sopravvivenza locali e sistemici dei B linfociti, (es. BLYS), nel mediare resistenza alla B deplezione nella SS.

Keywords: *Vasculite crioglobulinemica, sindrome di Sjögren, micofenolato mofetile.*

VASCULITE IPEREOFINOFLA INDOTTA DA TOCILIZUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE SIEROPOSITIVA E SCLEROSI MULTIPLA.

P311

F. Zuliani, L. Quartuccio, G. De Marchi, M. Bond, S. Gandolfo, E. Cavallaro, S. De Vita
A.S.U.I. S. Maria della Misericordia, Udine

Donna caucasica di 54 anni, affetta da Artrite Reumatoide sieropositiva dal 2012, non responsiva o intollerante ai tradizionali DMARDs. In anamnesi, sclerosi multipla relapsing remitting. A luglio 2015, per artrite attiva (DAS28 5.38), si avviava Tocilizumab 162 mg/sett in monoterapia. Dopo 3 settimane, si rendeva necessaria ospedalizzazione per pleurite e versamento pleurico bilaterale, prurito diffuso ed edema del braccio sinistro. Agli esami di laboratorio emergeva quadro di ipereosinofilia periferica (13.000/mm³), midollare (iperplasia della serie granulocitaria eosinofila) e tissutale (liquido pleurico). Nell'ipotesi di reazione avversa indotta da Tocilizumab, veniva trattata con metilprednisolone 1 mg/kg e sospensione di antiIL-6, ottenendo completa risoluzione del quadro. Dopo 2 mesi, la paziente veniva nuovamente accolta in ricovero per insorgenza di febbre, lesioni vasculitiche ai quattro arti, recidiva di pleurite e severa pericardite.

Dagli esami ematici emergeva uno spiccato quadro flogistico con anemia, leucocitosi neutrofila, trombocitosi, ipereosinofilia (max 5000/mm³), PCR 329 mg/l, fibrinogeno 882 UI/L, rialzo degli indici di colestasi e citonecrosi epatica (GGT 398 UI/L, GOT 47 UI/L, GPT 103 UI/L). ANCA negativi. Eseguiva una TC torace con riscontro di versamento pleurico, pericardico pretamponeante e addensamenti polmonari multipli. La paziente veniva trattata con metilprednisolone 1 mg/kg e colchicina 1 mg/die; nel sospetto di infezione polmonare, si avviava copertura antibiotica empirica con levofloxacina e piperacillina/

tazobactam. Con tale terapia si otteneva sfebbramento, risoluzione del versamento pericardico e riduzione di quello pleurico, normalizzazione degli eosinofili e riduzione della flogosi, della leucocitosi neutrofila e della trombocitosi, normalizzazione delle transaminasi ma persistenza di screezio colestatico. Si concludeva per processo vasculitico sistemico ipereosinofilo indotto da Tocilizumab; in considerazione della concomitante diagnosi di artrite reumatoide, la paziente veniva trattata con Rituximab 1 g \times 2 ottenendo deplezione B linfocitaria dopo 1 mese.

Al tapering dello steroide a 12 mg/die si verificava riattivazione di artrite (DAS28 5.58), comparsa di faringodinia e algie toraciche aspecifiche, reincremento degli indici di flogosi e della conta granulocitaria neutrofila ed eosinofila. Nel sospetto di riaccensione del processo vasculitico, veniva effettuata re induzione con metilprednisolone 1 mg/kg e ciclosporina 100 mg/die. Eseguiva una biopsia epatica suggestiva per quadro di steatosi. La paziente proseguiva tapering dello steroide sino al dosaggio minimo di 8 mg/die senza osservare riattivazione di malattia.

Conclusioni. Si tratta del terzo caso pubblicato in letteratura di reazione vasculitica ipereosinofila indotta da Tocilizumab. In pazienti che sviluppano ipereosinofilia in corso di terapia anti IL-6, è necessario monitorare attentamente il paziente, in quanto possibile preludio di reazioni avverse anche potenzialmente severe.

Keywords: Artrite, tocilizumab, ipereosinofilia.

TENOSINOVITE DA INFEZIONE RESPIRATORIA DA MICOBACTERIUM ARUPENSE IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA BIOLOGICA

P312

L. Castelnovo, E. Romualdi, P. Novati, F. Saccardo, P. Ghiringhelli
U.O.C. di Medicina - P.O. Saronno - A.S.S.T. Valle Olona, Saronno (VA)

Descriviamo il caso di una donna marocchina di 33 anni, nota affetta da artrite reumatoide ACPA positiva dal 2006 e dal 2011 in terapia biologica, inizialmente con infliximab, con ottima risposta clinica (sostanziale remissione della malattia), laboratoristica e radiologica. Manteneva tale terapia fino ad aprile 2015, quando veniva ricoverata per polmonite basale destra con versamento pleurico associato ed infezione da EBV, trattata con prolungata terapia antibiotica. A settembre 2015 si documentava comparsa di artrite tibio-tarsica bilaterale con incremento degli indici di flogosi riscontro ecografico di tenosinovite dei tendini tibiale anteriore e posteriore e in minor misura peroneo (bilaterale, più evidente a destra). Riprendeva quindi terapia biologica con abatacept. A novembre 2015 però compariva asma bronchiale e pertanto la paziente veniva nuovamente ricoverata. Sottoposta ad aspirato gastrico si documentava infezione da Mycobacterium Species - Mycobacterium Arupense. Avviava quindi terapia antibiotica con rifambutina, azitromicina ed etambutolo, che dovrà mantenere per un totale di 18 mesi. È stata sospesa la terapia biologica e mantenuta la paziente unicamente in terapia con methotrexate. Al controllo clinico dopo 3 mesi dall'avvio della terapia antibiotica il quadro articolare è nettamente migliorato con sostanziale completa regressione della tenosinovite e gli indici di flogosi si sono ridotti. Non sono

state documentate recidive artritiche. Le segnalazioni di tenosinoviti causate da micobatteri non tubercolari - ed in particolare Mycobacterium arupense - sono in incremento negli ultimi 25 anni anche se le segnalazioni rimangono sporadiche. Il Mycobacterium arupense è stato identificato nel 2006 come una nuova specie all'interno dei M. terrae; da allora sono stati descritti e pubblicati meno di 10 casi di malattia con manifestazioni articolari di tenosinovite; recentemente è stato descritto un caso di infezione in un paziente in terapia con canakinumab mentre non vi sono segnalazioni su altri farmaci biologici. Il trattamento è ancora empirico e si basa sostanzialmente sulla terapia antitubercolica (etambutolo, rifampicina ed un macrolide o un chinolonico per almeno 18 mesi), terapia immunosoppressiva ed eventuale sinoviectomia. La nostra paziente ha sostanzialmente risposto alla terapia antibiotica ed immunosoppressiva con methotrexate; attualmente non si sono verificate complicanze e la clinica è nettamente migliorata. Non vi sono evidenze di recidiva di artrite reumatoide. L'infezione era probabilmente latente da tempo ma non è possibile escludere che le terapie biologiche ne abbiano contribuito alla riattivazione.

Keywords: Artrite reumatoide, tenosinovite, mycobacterium arupense.

POLIARTERITE NODOSA AD ESORDIO MIOSITICO.**P313****D. Capocotta***Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli*

Maschio di 54 anni con storia recente di dolore ad esordio subacuto localizzato ad entrambi i gastrocnemi ed incremento degli indici di citolisi muscolare (CPK 35 ULN, LDH 3 ULN, mioglobina 20 ULN, AST 8 ULN, ALT 7 ULN). Nell'arco di tre settimane il quadro clinico si era caratterizzato per la presenza di febricola ed ipostenia a carattere ingravescente ai quattro arti, con preservazione della forza nei distretti prossimali degli arti superiori.

Dopo un mese il paziente veniva ricoverato incapace di deambulare. All'esame obiettivo si rilevava ipostenia distale agli arti superiori, debolezza flaccida agli arti inferiori con impegno soprattutto dei muscoli distali, con ipoestesia e areflessia. Pochi giorni prima dell'ospedalizzazione, erano comparse lesioni purpuriche confluenti e ad evoluzione necrotizzante agli arti superiori (Fig. 1).

Agli esami di laboratorio: leucocitosi neutrofila (20.000/ μ L con più dell'80% di neutrofili); progressivo decremento degli indici di citolisi muscolare rispetto all'esordio; incremento degli indici di flogosi (PCR 20 mg/dL, VES 73 mm/h); ferritina 1368 ng/mL (3.5 ULN); ipergammaglobulinemia policlonale (2.1 g/dL); livelli di vitamina B12, folati e profilo tiroideo nella norma. Gli ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, ANCA e la ricerca di crioglobuline sieriche erano negativi; il fattore reumatoide e il complemento erano nella norma; i marcatori dell'epatite B e C, i test sierologici per gli agenti microbici del complesso TORCH, Salmonella, Brucella, Borrelia burgdorferi, ripetute emocolture e l'urinocoltura erano negativi. L'ecocardiogramma, la RX torace e l'ecografia addominale non mostravano alterazioni di rilievo. Lo studio elettro-neuromiografico degli arti

inferiori mostrava una multi-polineuropatia sensitivo-motoria con aspetti di tipo degenerativo-assonale. La puntura lombare escludeva un'eziologia infettiva o disreattivo-immunitaria. Fu praticata la biopsia del nervo surale sinistro che mostrava ispessimento della parete dei vasi, stenosi e occlusione del lume vasale per trombosi, riduzione delle fibre mieliniche di alcuni fascicoli, degenerazione simil-walleriana e negatività della colorazione istochimica con rosso Congo. Tali aspetti furono considerati suggestivi di neuropatia vasculitica. Conseguentemente, venne eseguita anche una biopsia del gastrocnemio di sinistra mostrante fenomeni degenerativo-regressivi multifocali delle fibre muscolari, con infiltrato infiammatorio misto costituito prevalentemente da neutrofili a sede perimissiale.

In accordo con lo scenario clinico venne posta diagnosi di vasculite necrotizzante sistemica consistente con poliarterite nodosa ad esordio miositico. Il paziente iniziò terapia con ciclofosfamide per os e glucocorticoidi ad alte dosi, unitamente ad un programma di riabilitazione fisioterapica. Dopo l'induzione della remissione, fu introdotta terapia di mantenimento con azatioprina e graduale tapering del glucocorticoide fino a basse dosi. Nei mesi successivi il paziente ottenne un progressivo lento recupero funzionale con miglioramento della forza muscolare e alla visita di follow up dopo quattro mesi, ritornò in grado di deambulare con l'ausilio di bastoni canadesi.

Keywords: *Neuropatia vasculitica, miosite, poliarterite nodosa.*

**Figura 1**

FIRST CASE REPORT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN ANTI-PL12 ASSOCIATED ANTI-SYNTHEASE SYNDROME**P314****M. Shipa, M. Di Cicco, E. Roussou***BHR University Hospitals, London - UK*

Anti-synthetase syndrome (ASS) is a rare autoimmune disease of unknown aetiology. This encompasses inflammatory myositis, interstitial lung disease, articular involvement, oesophageal involvement, Raynaud's phenomenon, mechanic's hands and presence of anti-synthetase auto-antibodies. Anti-JO-1 antibody is the commonest autoantibody identified but other anti-synthetase antibodies have also been found, including anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL 12) and anti-threonyl-tRNA (anti-PL 7) antibodies. ASS associated with anti-PL12 antibodies is a rare condition; hence, the specific characteristics of anti-PL12 associated ASS are not well described in contrast with the more common anti-JO-1 associated ASS. Central nervous system (CNS) involvement has not been described in ASS before. We report the case of 52 years old lady with anti-PL 12 associated ASS who developed CNS vasculitis.

A 52 years old, African lady had been diagnosed as anti-PL12 associated ASS four years before based on the following features:

- a) Lung fibrosis;
- b) Inflammatory myositis;
- c) Pulmonary hypertension;
- d) Positive anti-PL 12 antibodies.

The patient was on azathioprine (125 mgs), prednisolone (5 mgs), macitentan, tadalafil. She presented to the rheumatology clinic with recent onset of moderate to severe headache without any aura, nausea or vomiting. Additionally, she showed deterioration of cognitive function with depressed visuospatial and abstraction functions along with dyslexia. Laboratory investigations showed raised ESR 86 mm/h and CRP 44 mg/L. Full blood count, liver, renal and bone profiles, complement (C3/

C4), protein electrophoresis, cryoglobulin were within normal limits. ANA, anti-dsDNA, ENA, RF, ANCA, APS antibodies were negative. Serology for HIV, hepatitis B and C, tuberculosis and syphilis also negative. Brain MRI showed widespread nonspecific T2, FLAIR high signal intensity lesion in cortical, subcortical, deep periventricular white matter, optic radiations and corpus callosum of both hemispheres. Cerebrospinal fluid analysis revealed mild pleocytosis (50 mm³) with predominant lymphocytes (95%) along with elevated protein (65 mg/dl) and normal glucose. Immunoglobulin G was slightly raised (13 mg/dL) with no oligoclonal band. Gram stain, Acid Fast Bacillus stain, cultures, cryptococcus antigen, polymerized chain reaction for viruses were all negative.

Based on the above findings CNS vasculitis was diagnosed. She was treated with intravenous methyl prednisolone for three consecutive days, followed by oral prednisolone along with oral cyclophosphamide (100 mg/day) for six months. After the induction therapy, she improved clinically and biochemically (improvement of headache and dyslexia, normalisation of inflammatory markers -ESR 12 mm/hr, CRP<5 mg/dl), she was switched to maintenance treatment with Mycophenolate Mofetil (MMF -2 gr/day) while kept on a stable dose of prednisolone (10 mg /day), which maintained the remission over the subsequent twelve weeks. Repeat MRI of brain obtained at 24 weeks, confirmed stable appearances without any further progression.

This is the first report describing as association between anti-PL 12 associated ASS and CNS vasculitis.

Keywords: *Anti-synthetase syndrome, anti-PL 12 antibodies, CNS vasculitis.*

INDICE AUTORI

A

Adami G., 137, 145, 146
 Adami S., 119, 379
 Addimanda O., 11, 12, 14, 88, 186, 325, 476, 477, 485, 504
 Adinolfi A., 476, 479, 492, 516, 519
 Afeltra A., 225, 382, 454, 463, 472, 473
 Agape E., 204, 332, 395
 Airò P., 402, 468, 471
 Alessandri C., 7, 17, 53, 55, 60, 65, 72, 81, 84, 123, 126, 128, 130, 131, 134, 135, 353, 363, 392, 449, 451, 452, 453, 455, 456, 467
 Alessandri E., 35, 39, 119, 426, 482
 Alivernini S., 66, 78, 79, 119, 235, 242, 384
 Allanore Y., 409
 Almuadam S., 400
 Aloe G., 461
 Alonso R.B., 385
 Alpini C., 380
 Alten R., 388
 Alunno A., 33, 51, 69, 107, 108, 110, 414, 434, 453, 478
 Amanzi L., 422
 Amato G., 441
 Amato P., 494, 533
 Ambrosioni E., 495
 Andreoli L., 44, 49, 50, 249, 254, 256, 258, 260, 262, 448, 457, 459, 463, 468, 471, 495
 Anelli M.G., 319, 324, 377, 496
 Angelotti F., 499, 503, 528
 Angrisani C., 530
 Angrisani R., 494
 Annunziata G., 494
 Antinozzi C., 35, 41, 42, 53, 63, 64
 Antivalle M., 390, 525
 Aquilanti B., 384
 Arcarese L., 472
 Argento G., 523
 Argolini L.M., 44, 48
 Ariani A., 517
 Arienzo F., 27, 28
 Arioli G., 493
 Arora V., 378
 Assirelli E., 88, 476, 485, 504
 Astorri D., 525
 Attinà G., 393
 Atzeni F., 38, 147, 162, 275, 329, 386, 525
 Augendre-Ferrant B., 385
 Avouac J., 409
 Azzolina C., 394

B

Bacchelli S., 495
 Bagnari V., 119
 Bagnato G., 327

Bakdounes L., 489
 Baldi C., 399
 Baldini C., 27, 30, 31, 32, 33, 53, 54, 58, 82, 96, 432, 434, 453, 504, 520
 Baldissera E., 53, 59, 225, 327, 463
 Balduzzi S., 170, 435, 502
 Balestrieri E., 457, 459
 Ballardini G., 460
 Bandinelli F., 23, 24, 332, 520
 Barbatì C., 53, 60, 123, 131, 363, 392
 Bardelli M., 217, 220, 399
 Barilli R.A., 523
 Barone M., 324
 Barsotti S., 27, 30, 105, 111, 112, 167, 168, 170, 172, 187, 194, 411, 422, 501
 Bartoli F., 420
 Bartoloni Bocci E., 33, 51, 69, 107, 108, 110, 170, 414, 434, 448, 453, 463, 478
 Bascherini V., 507
 Basile U., 413
 Basol B., 501
 Bassi Andreasi R., 401
 Basso D., 506
 Basta F., 454, 472, 473
 Battezzati P.M., 446
 Batticciotto A., 147, 162, 170, 329, 390, 520, 525
 Battista F., 414
 Bazzani C., 400
 Bazzichi L., 147, 156, 323, 399
 Beccati M., 175
 Becciolini A., 204, 332, 395
 Bedini S., 436, 524
 Beggio M., 450
 Bellando-Randone S., 420, 430, 431
 Belletti L., 541
 Bellini P., 433
 Bellini T., 400
 Bellofiore S., 441
 Belloli L., 81, 83, 405, 415, 416
 Bellucci E., 431, 490, 533
 Beltrame G., 501
 Benaglio F., 65, 67, 68, 203, 205, 206, 235, 244, 380
 Benelli L., 420, 430
 Benenati A., 441
 Beneventi F., 535
 Benigno C., 463, 507
 Benini C., 137, 146
 Bentivegna A., 483
 Bentivegna M., 483
 Bentivenga C., 481, 489, 495
 Benucci M., 19, 23, 24, 38, 170, 332
 Benvenuto R., 78, 79
 Berardi G., 35, 40, 410, 412, 424, 441
 Bernal M., 431
 Bernardi G., 493
 Bernardini G., 429
 Bertani A., 522
 Berti A., 94, 509, 511

- Bertoldi I., 492, 523
Bertoldo E., 488
Bertoletti E., 495
Bertolini N., 387, 507
Beselin A., 385
Bettio S., 53, 56, 443, 448, 469
Bettoni D., 400
Bezzi A., 460
Bianchini E., 501
Biasi D., 413, 437
Biggioggero M., 204, 332, 395
Bindi I., 399
Biondi L., 424
Birbara C.A., 334
Birra D., 413
Biscontini D., 478
Bisogno T., 473
Bistoni O., 51, 69, 434, 453, 478
Bizzoca R., 173, 436
Blagojevic J., 420
Bocci M., 530
Boggi U., 499, 503
Boiardi L., 88, 504
Boita M., 421
Bombardieri S., 33, 119
Bonadei I., 466
Bonazza S., 400
Bond M., 473, 508, 513, 542, 548
Bongiovanni S.F., 38
Bonifazi M., 424
Bootz F., 399
Boracchi P., 381
Borghi A., 426
Borghi C., 481, 489, 495
Borgiani P., 27, 28, 53, 55, 65, 70, 75
Bortolotto C., 380
Bortoluzzi A., 448, 462, 470
Boschetti G., 325
Bosello S.L., 40, 410, 412, 413, 424, 441
Bottazzi B., 88
Botticella G., 427
Bottiglieri P., 507
Bourji K., 418
Bove, M., 481
Bozzalla Cassione E., 538
Bozzalla E., 437
Brandi M.L., 505
Braschi F., 420, 430
Bravi E., 170
Brien C.O., 391
Brizzolara R., 35, 39, 398, 482
Brucato A.L., 463
Bruner V., 387
Brunese L., 525
Bruni C., 420, 430
Brunori G., 509, 511
Bruschi E., 81, 83, 327, 405, 415, 416
Brussino L., 421
Bruzzese V., 536
Bruzzzone M., 356, 475
Bucca C., 421
Bucci R., 319
Buffa A., 489
Bugatti S., 65, 67, 68, 203, 205, 206, 225, 235, 244, 380
Bui L., 78, 79
Bulleri A., 27, 31
Buscetta G., 534, 535
Butautaite A. 543
- C**
- Cacciapaglia F., 319, 367, 377, 408
Caciotti B., 487
Cadoni M.L., 535
Cafaro G., 69, 414, 434
Caimmi C., 413, 437
Calabrese F., 389
Calabresi E., 451
Calcagnile F., 484
Calligaro A., 44, 252, 464
Camellino D., 398
Caminiti M., 389
Caminiti R., 389
Campanella V., 81, 83, 405, 415, 416
Campani D., 499, 503
Campochiaro C., 437, 463
Campomori F., 522, 529, 531
Cancarini G., 466
Caneparo V., 102
Canestrari G.B., 35, 40, 410, 412, 413, 424, 441
Canestri S., 35, 40, 235
Canofari C., 461
Cantarini L., 90, 113, 114, 118, 119, 173, 174, 175, 324, 406, 496, 544
Cantatore F.P., 406, 463, 498
Canti V., 474
Cantini F., 327
Canzoni M., 516, 517, 523
Capalbo G., 451, 452, 467
Capasso V., 387
Capecchi R., 499, 503, 528
Capocotta D., 491, 492, 532, 537, 546, 549
Caporali R., 65, 67, 68, 170, 203, 205, 206, 235, 244, 249, 263, 327, 380, 386, 399, 411, 435, 463, 502, 535, 543
Capozzi A., 135
Cappa V., 495
Capparucci I., 484
Capretti L., 545
Caputo E., 489
Caramaschi P., 413, 437
Carbonella A., 79
Carboni D., 480
Cardinaletti P., 523, 524

- Carignola R., 422
Carli C., 405, 415
Carli L., 119, 445, 451, 465
Carlino G., 319
Carotti M., 480, 521
Carpita M., 495
Carrara G., 462, 476, 479, 516, 519
Carubbi F., 33, 434, 453
Casabella A., 427
Casali M., 88, 504
Casareo M., 461
Casarin P., 508
Casillas M., 385
Casilli O.E., 319, 484
Caso F., 119, 507
Cassetti S., 420
Cassone G., 433, 522, 531
Castaneda S., 170
Castelnovo L., 548
Castiglioni M.T., 474
Casu C., 81, 83, 405, 415, 416
Catalano N., 402, 404, 546
Cattaneo C., 471
Cauli A., 43, 46, 97, 101, 123, 132, 217, 223, 224, 295, 300, 448, 543
Cavagna L., 170, 435, 453, 502, 535, 543
Cavallari C., 477
Cavallaro E., 473, 513, 515, 542, 548
Cavazzana I., 170, 466, 471
Cazzador D., 94, 511
Ceccarelli F., 7, 17, 53, 55, 60, 123, 131, 134, 135, 353, 363, 382, 392, 448, 449, 451, 452, 453, 455, 456, 467
Celletti E., 404, 405
Cerchiaro M., 94, 509
Ceribelli A., 102, 446
Cerri S., 433
Cesinaro A.M., 531
Cestelli V., 522, 529
Chartier M., 388
Cheleschi S., 7, 16, 485, 487
Cherobin G., 325
Chessa E., 43, 46, 295, 300
Chia M., 489
Chialà A., 326, 408
Chiapparoli I., 435
Chighizola C.B., 49, 50, 463
Chimenti M.S., 97, 103, 104, 523
Chiovaro V., 402, 404, 546
Chirico C., 62, 429
Choquette D., 393
Cianci F., 528
Ciancio G., 390, 488, 499
Ciccacci C., 27, 28, 53, 55, 65, 70, 75, 76
Ciccia F., 97, 98, 119, 135, 195
Cicero A.F.G., 481
Ciciarello F., 65, 72, 81, 84
Cimminiello C., 381
Cimmino M.A., 15, 170, 482
Cino N., 441
Cioffi E., 53, 58, 168, 172
Cioffi G., 74
Cipollone F., 404, 405
Cipriano E., 53, 55, 451, 452, 455, 456, 467
Cisari C., 493
Citriniti G., 531
Clauser L., 488
Codullo V., 37, 170, 411
Colaci M., 119, 418, 426, 440
Coladonato L., 377, 408, 436
Colafrancesco S., 27, 28, 33, 119
Colasanti T., 65, 72, 123, 134, 135, 353, 363, 392, 452
Coletto L.A., 474
Colfrancesco S., 434
Colia R., 406
Colombo B., 53, 59
Colombo E., 402
Colombo M., 37
Colonna V., 523
Combe B., 385
Condemi F., 389
Confalonieri M., 170
Conforti M.L., 431
Congia M., 123, 132, 448
Conigliaro P., 65, 70, 75, 76, 97, 103, 361, 382, 461, 463, 523
Contemi C., 405, 415
Conti F., 7, 17, 27, 53, 55, 60, 65, 72, 81, 84, 123, 126, 128, 130, 131, 134, 135, 170, 353, 363, 392, 448, 449, 451, 452, 453, 455, 467
Contini C., 400
Conversano F., 484
Coppi F., 426
Corallo C., 62, 429
Cordisco E., 403
Corinaldesi C., 35, 41, 42, 53, 63, 64
Corrado A., 406, 463, 498
Corraine M.L., 448
Corrao S., 402, 404, 546
Corsaro M., 407
Corti A., 53, 59
Corvaglia S., 481, 489, 495
Cosentino C., 481
Cosentino E.R., 495
Cosma C., 321
Cosso C., 170
Cossu D., 383
Costa L., 119, 507
Costanza D., 484
Cova E., 37
Cozzi F., 105, 418, 423
Craven A., 85, 92
Crescioli C., 35, 41, 53, 63
Crisafulli F., 435
Crocì S., 504
Crotti C., 204, 332, 395, 439

Cruciani G., 540
Cuchacovich R.S., 317
Cuomo G., 177, 178, 347, 396, 546
Curtis J., 391
Cutolo M., 35, 39, 62, 119, 334, 398, 417, 419, 425,
427, 439, 460, 463, 482
Cuzzola M., 389

D

D'Abbicco D., 436
D'Abrosca V., 177, 178, 347, 396
D'Amelio R., 523
D'Amico M.E., 404
D'Angelo G., 517
D'Angelo S., 47, 167, 169, 325, 463
D'Antico S., 328
D'Antona L., 47
D'Arienzo M., 536
D'Ascanio A., 53, 54, 58, 119, 168, 172, 411, 422,
501, 504
D'Attino R.M., 320
D'Avola G.M., 483
D'Onofrio F., 319, 406
Daita R., 402, 404, 546
Dal Maso L., 508
Dall'Ara F., 463, 468, 471
Dall'Ara G., 394
Damassa F., 470
Damiani A., 23, 24, 332
Damjanov N., 519
Danieli M.G., 436, 523, 524
Data V., 422
De Andrea M., 102
De Angelis R., 429
De Bono S., 378
De Cata A., 431
De Cobelli F., 53, 59, 225
De Giorgio C., 374, 390
De La Torre I., 385
De Longueville M., 391
De Lorenzis E., 410, 412, 413, 424, 441
De Lucia O., 520
De Marchi E., 513
De Marchi G., 448, 473, 542, 548
De Nard F., 411
De Palma A., 7, 16, 485, 487
De Santis M., 102, 446
De Sarro G.B., 47
De Stefani E., 499
De Vita S., 33, 53, 203, 207, 448, 453, 473, 508, 513,
515, 542, 547, 548
Degliesposti D., 495
Dei G., 170
Deinite G., 496
Del Puente A., 507
Del Ross T., 49, 252, 464

Del Rosso S., 474
Della Casa F., 523
Della Casa G., 433
Della Rossa A., 96, 411, 422
Delle Sedie A., 27, 31, 516, 519
Della Torre E., 437, 538
Denton C.P., 430
Di Bello S., 406, 498
Di Bello V., 406, 498
Di Carlo M., 468, 480, 521
Di Cicco M., 550
Di Donato E., 429, 468, 480
Di Franco M., 65, 72, 81, 84, 147, 164, 353, 392, 397
Di Gangi M., 441
Di Girolamo M., 522
Di Lascio N., 501
Di Lollo A.C., 164397
Di Luigi L., 35, 41, 53, 63
Di Mario C., 35, 40, 66, 78, 235, 384, 412, 413, 456
Di Matteo A., 468, 480
Di Poi E., 513, 542
Di Sabatino V., 492
Di Sante G., 79
Di Spigna G., 387
Ditto M.C., 147, 162, 329, 390, 525, 545
Dolzani P., 88, 476, 504
Doria A., 53, 56, 105, 106, 265, 271, 443, 448, 450,
453, 463, 469
Dos Santos B., 448
Dougados M., 385
Draghessi A., 468, 520
Draghessi G., 461
Dudler J., 399
Duong Thi Bich T., 428

E

Edwards C.J., 334
Egidi M.F., 499, 503
Elbez Y., 388
Elefante E., 27, 30, 31, 32, 53, 54, 58, 82, 96, 432,
504, 520
Emery P., 385
Emmi G., 170, 175, 176, 448
Emmi L., 448
Emoto K., 378
Epis O.M., 81, 83, 405, 415, 416
Ermani M., 489
Erre G.L., 212, 383, 428, 534, 535
Esposito C., 418, 426, 440, 545

F

Fabbroni M., 324, 406
Fabiani A., 489
Faggini E., 450

Falappone P.C.F., 319
Falaschi P., 493
Falciglia S., 403
Falcini F., 490, 505, 533
Falco A., 51, 434
Faliti K., 458
Famoso G., 418, 423
Farina I., 374, 390, 488
Fasoli G., 535
Fassio A., 137, 146
Favalli E.G., 204, 327, 332, 386, 395
Favaro M., 423, 463, 464
Fedele A.L., 66, 79, 235, 384
Felicetti M., 94, 509, 511
Fenoglio R., 501
Ferraccioli G., 35, 40, 66, 78, 79, 119, 217, 222, 235, 242, 362, 364, 377, 382, 384, 399, 410, 412, 413, 424, 441, 456, 528
Ferrara R., 347, 396, 491, 492
Ferrari A., 505
Ferrari C., 501
Ferrari M., 437
Ferri C., 105, 119, 225, 418, 426, 433, 440, 529, 531
Ferro F., 27, 30, 31, 32, 82, 96, 432, 434, 520
Ferro M., 501
Ferrone C., 482
Festa E., 400
Figura N., 429
Figus F., 123, 132, 514, 516
Figus M., 53, 58
Filippini D., 81, 83, 405, 415, 416
Filippou G., 476, 479, 492, 516, 517, 519, 523
Filippucci E., 379, 468, 480, 516, 519, 523
Fioravanti A., 7, 16, 477, 485, 487
Fiorentini C., 326, 367, 408
Fiori G., 420
Fischetti C., 424, 453, 521
Floris A., 43, 46, 85, 86, 92
Focherini M.C., 460
Foglia F., 507
Fonseca J.E., 22
Foo J., 393
Fornaro M., 118, 173, 496
Forni F., 412
Foti R., 441, 463
Fracassi E., 138, 140, 331, 507
Frallonardo P., 321, 325, 482
Franceschini F., 170, 453, 466, 471
Frassi M., 471
Fratlicelli P., 424, 521
Fredi M., 453, 466, 471
Frediani B., 90, 137, 142, 175, 324, 476, 479, 492, 519, 544
Furfari R., 495
Furini F., 170, 390, 499
Furst D.E., 430
Fusaro E., 203, 327, 356, 362, 386, 388, 403, 421, 475

G

Gabba A., 123, 132
Gabielli A., 105, 346, 424, 436, 453, 463, 521
Gaich C., 378
Galeazzi M., 7, 16, 90, 114, 118, 119, 173, 220, 301, 324, 327, 388, 399, 406, 485, 487, 492, 496, 544
Gallarati A., 411
Galletti S., 523
Gallo Afflitto G., 454
Galozzi P., 119, 177, 418, 482, 489, 506
Galuppi E., 374, 390, 401
Galvan G., 456
Gambardella L., 397
Gandolfo S., 33, 434, 547, 548
Gardelli L., 394
Gargani L., 517
Garufi, C., 453
Gasparini S., 424
Gattamelata A., 27, 28
Gattei V., 508
Gatti D., 74, 137, 138, 140, 145, 146
Gatto M., 53, 56, 443, 469
Gaudio A., 319
Gelardi C., 436, 523, 524
Generali E., 102, 446, 463
Gentile M.G., 405, 415
Gentileschi S., 90, 114, 175, 176
Gerardi M.C., 147, 162, 164, 329, 520, 525
Gerli R., 33, 51, 69, 105, 107, 108, 110, 414, 434, 448, 453, 463, 478
Gerosa M., 43, 44, 48, 49, 448, 458, 463
Ghersetti M., 508
Ghio S., 411
Ghirardello A., 450, 469
Ghiringhelli P., 548
Ghizdavescu A.P., 385
Giacomelli C., 156
Giacomelli R., 119
Giannelli R., 343, 407
Giannese D., 499, 503
Giannini M., 170, 436
Giannini R., 523
Giannitti C., 324, 406, 487
Gigante M.R., 66, 78, 384, 456
Gilio M., 3, 5, 167, 169
Giollo A., 74
Giordano N., 62, 429
Giordo R., 428
Giorgetti A., 499, 503
Giorgi A., 327
Giovannoni L., 399
Girelli F., 394
Girolimetto N., 507
Giuggioli D., 418, 426, 440
Giuseppetti G., 521
Gladman D.D., 317, 323, 319, 334
Gollè G., 541

Gomez-Reino J.J., 319, 334
Gonzalez-Gay M.A., 170
Goodfellow N., 92
Gorla R., 386, 400
Gottlieb A., 323
Govoni M., 119, 123, 170, 199, 283, 327, 374, 390,
400, 401, 448, 462, 463, 470, 488, 499
Grassi F., 458
Grassi W., 379, 429, 468, 480
Grembale R.D., 47
Gremese E., 66, 78, 79, 217, 222, 235, 242, 362, 364,
377, 382, 384, 456, 528
Grimaldi A., 484
Grosso M., 111
Grosso Marra W., 421
Grosso V., 386, 411, 435
Grotts J., 430
Gualberti G., 320
Gualtierotti R., 458
Guerra F., 523
Guiducci S., 35, 36, 225, 420, 430, 517
Gunelli E., 394
Guzzo M.P., 164, 397

H

Hall S., 319, 334
Hanau S., 400
Haraoui B., 391
Hoepken B., 323
Hoxha A., 249, 252, 464, 474, 482
Hu C., 334
Hurnakova I., 468

I

Iaccarino L., 53, 56, 443, 448, 469
Iacono D., 119, 177, 178, 347, 396
Iagnocco A., 81, 84, 514, 516, 517, 519, 520, 523
Iannaccone V., 403
Iannace N., 409
Ianniello A., 394
Iannone F., 7, 90, 118, 119, 170, 173, 175, 203, 209,
265, 267, 319, 324, 326, 327, 367, 377, 408, 436,
522, 544
Iannuccelli C., 164, 392, 397
Ibba V., 543
Ibba-Manneschi L., 35, 36, 225
Idolazzi L., 74, 137, 138, 140, 145, 146, 520
Infantolino C., 464
Ingegnoli F., 439
Inghilleri S., 37
Inglese M., 431
Invernizi M., 493
Iolascon G., 493
Iori E., 450

Irto I., 385
Isailovic N., 102, 446
Ishii T., 378
Iuliano A., 170, 527, 540

J

Jiménez Merino S., 393

K

Kahaleh B., 62
Kavanaugh A., 319, 334
Keystone E.C., 378
Khan M.F.J., 401
Krogulec M., 385
Kumar R., 44, 457, 459
Kumke T., 379
Kuzenko A., 49

L

La Corte R., 499
La Paglia G.M.C., 51, 414, 523
La Torre G., 81, 84
Lacarpia N., 173
Lacognata C., 321
Ladogana P., 387
Laganà A., 403, 475
Landucci P., 530
Lanzillotta M., 437, 538
Lapadula G., 118, 119, 173, 175, 203, 209, 324, 326,
327, 367, 377, 522
Lari S.A., 102, 446
Larici A., 410
Larosa M., 53, 56, 463
Larsson E., 385
Laselva G., 119, 326, 367, 377
Latini A., 28, 53, 55, 65, 75
Lato V., 468
Latorre M., 96
Lazzari Agli L., 460
Lazzaroni M.G., 49, 50, 463
Le Bars M., 388
Leccese I., 455, 456
Leccese P., 3, 19, 21, 167, 169
Lee C.H., 317
Leggieri E., 406
Lenzi A., 35, 41, 53, 63
Lenzi M., 508
Leoncini R., 429
Leone M.C., 51, 414, 478
Lepri G., 420, 431, 490, 505, 533
Lespessailles E., 319, 334
Letizia Mauro G., 493

- Letizia T., 38
 Levrini G., 522
 Lewis M.J., 47
 Li Gobbi F., 23
 Lia A., 436
 Ligobbi F., 332
 Limonta M., 439, 460
 Lin C.-Y., 317
 Lippi G., 437
 Lisignoli G., 476
 Liuzza S., 402, 404, 546
 Lizzio M.M., 523
 Lo Monaco A., 119, 499
 Lo Vullo M., 382, 454
 Locatelli F., 543
 Lojacono A., 49
 Longato L., 394, 486
 Longu M.G., 535
 Lopalco A., 118, 173
 Lopalco G., 90, 118, 173, 174, 175, 176, 182, 324, 377, 496, 544
 Lopriore S., 326
 Lorenz H.-M., 388
 Lorenzin M., 321, 325
 Lubrano D., 407
 Lubrano di Scorpaniello E., 97, 99, 100, 195, 325, 403, 525
 Lucchino B., 164
 Luccioli F., 414, 478
 Lucherini O.M., 113, 114, 118, 173, 174
 Luciano N., 27, 30, 32, 432, 520
 Luisetto R., 450
 Luliano A., 399
 Lumetti F., 418, 426, 440
 Luppi F., 433
 Luqmani R.A., 85, 92
- M**
- Maccarrone M., 473
 Macias W.L., 378
 Macrì V., 416
 Magazzino O., 203, 209, 326, 367
 Maggi L., 451
 Maghini I., 489
 Magnani L., 88, 504
 Magnani M., 523
 Magurano M.R., 384
 Mahler M., 459
 Maier A., 463
 Malattia A.C., 533
 Malavolta N., 463, 481, 489, 495
 Malesci D., 394
 Mallaci Bocchio R., 402, 404, 546
 Mameli G., 383
 Manara M., 53, 325
 Mancarella L., 477
 Mancini R., 123, 134, 452
 Mandrioli S., 488
 Manetti M., 35, 36, 225, 228
 Manfouo Lontsi G.N., 400
 Manfredi A.A., 53, 59, 170, 225, 433, 474, 531
 Manfredini M., 493
 Manganelli S., 324
 Mannocci A., 81, 84
 Mantovani A., 88
 Manunza V., 448
 Manzini C.U., 529
 Manzo A., 65, 67, 68, 203, 205, 235, 244, 380
 Marano G., 381
 Marchesoni A., 97, 195, 204, 325, 327, 332, 386
 Marcucci E., 414
 Margiotta D.P.E., 454, 472, 473
 Mariani E., 476
 Mariette X., 388
 Marin G., 327, 332
 Marini F., 505
 Marino G., 456
 Maritati M., 400
 Marese C., 536
 Marsico A., 319
 Martelli G., 167, 169
 Martini A., 94
 Martino G.P., 424
 Marty P., 400
 Maruotti N., 406
 Mascella F., 460
 Mascia E., 543
 Mascia M.T., 522, 541
 Mascia P., 543
 Masiero S., 489
 Massaro L., 123, 126, 128, 130, 131, 451, 452, 453, 455, 456, 467
 Massone A.M., 545
 Mathieu A., 43, 46, 97, 123, 132, 217, 223, 224, 295, 300, 448, 543
 Mattia E., 464
 Mattioli M., 424
 Matucci A., 332
 Matucci Cerinic M., 35, 36, 225, 420, 430, 431, 490, 505, 517, 533
 Mauro D., 47
 Mauro E., 508
 Mazzaro C., 508
 Mazzotta A., 540
 Mazzuca C., 472
 Mc Ilraith M., 319, 334
 Mease P.J., 317, 319, 334
 Meini A., 505
 Meliconi R., 7, 11, 12, 14, 88, 476, 477, 485, 504
 Meloni F., 37, 170
 Mendozza M., 545
 Menghini A., 381
 Mengoli C., 545
 Mennini F., 393

Meo L., 177, 178, 396
 Merkel P.A., 85, 92
 Merlo E.M., 545
 Merolla R., 320
 Meroni M., 439, 460, 463
 Meroni P.L., 44, 48, 49, 204, 249, 332, 355, 379, 446, 448, 458, 463
 Meschini C., 530
 Mesiano P., 501
 Mettola G., 455
 Migliorini P., 69, 499, 503, 528
 Milani R., 437
 Minisola G., 7, 8, 10, 297, 298, 382, 463, 527, 540
 Minniti A., 27, 28
 Mirabelli G., 414, 434, 453, 478
 Miranda F., 123, 134, 135, 453
 Mirello C., 494
 Mirone L., 441
 Modena V., 410
 Molfetta L., 427
 Molinaro F., 431
 Molteni M., 381
 Montabone E., 422
 Montagna P., 35, 39, 398, 482
 Montalbano S., 407
 Monte M., 407
 Montecucco C., 37, 65, 67, 68, 119, 170, 203, 205, 206, 235, 244, 249, 263, 411, 435, 453, 463, 502, 535, 543
 Montella A., 62, 429
 Monti S., 502
 Morales M.A., 501
 Morelli F., 456
 Morello F., 123, 131, 453
 Morosini M., 37
 Morozzi G., 406
 Mosca M., 27, 30, 31, 32, 53, 54, 58, 82, 96, 111, 123, 124, 156, 168, 172, 411, 422, 432, 439, 445, 451, 453, 463, 465, 501, 504, 520
 Moscarelli E., 453
 Motta F., 462, 535, 543
 Mozetic P., 473
 Mulè M., 441
 Mulè R., 489
 Mundula N., 428, 535
 Mura S., 383, 535
 Muratore F., 3, 4, 88, 295, 296, 504
 Muratore M., 388, 484
 Murri M., 424
 Muscarà M., 81, 83, 405, 415, 416

N

Nalli C., 457, 459
 Nalotto L., 443, 453, 469
 Nappi C., 393
 Naretto C., 501

Natalello G., 424
 Natalucci F., 451, 452, 467
 Natoli G., 546
 Natuzzi D., 118, 408
 Naty S., 406
 Nava S., 489
 Navarini L., 454, 472, 473
 Negrini C., 395
 Neri D., 399
 Neri R., 53, 54, 58, 81, 111, 168, 170, 172, 501
 Ngcozana T., 430
 Nicola S., 421
 Nivuori M., 367, 408
 Nizzoli M., 394
 Noale M., 493
 Norman G.L., 459
 Notarnicola A., 522
 Novati P., 548
 Novelli G., 27, 28, 53, 55, 65, 70, 75
 Novelli L., 53, 60, 461
 Nuesslein H., 388
 Nuri E., 44
 Nuti R., 62, 429

O

Occhipinti M., 410
 Ognibeni F., 74
 Olivieri I., 19, 47, 167, 169, 320, 325, 327, 463
 Oliviero F., 177, 184, 321, 482, 489
 Omboni S., 495
 Ometto F., 469
 Orefice V., 123, 131
 Orlando I., 90, 114, 182, 544
 Orsolini G., 137, 145, 146, 331
 Ortolan A., 321, 325
 Østergaard M., 385
 Ostuni P., 327

P

Pacucci V.A., 7, 17
 Padoan R., 94, 509, 511
 Padovan M., 463, 470
 Padula M., 169
 Padula S., 387
 Paganelli R., 404, 405
 Pagano Mariano G., 388, 389
 Paglionico A.M., 456
 Palagini L., 504
 Pantano I., 177, 178, 347, 396
 Paolazzi G., 65, 94, 386, 463, 509, 511
 Paoletti F., 403
 Paolini L., 424
 Paolino S., 35, 39, 398, 417, 419, 425, 426, 482
 Papa M., 53, 59, 225

- Pari C., 460
Parisi F., 35, 40, 217, 222, 410, 412, 413, 424, 441
Parisi S., 170, 328, 356, 403, 421, 475, 520
Parma A., 27, 30, 432, 520
Paroni F., 424
Pascale M., 51, 434
Pascarelli N.A., 7, 16, 485, 487
Passerini G., 538
Passiu G., 43, 383, 428, 534, 535
Patanè G., 388
Pattacini P., 522
Pazzola G., 88, 463, 504
Pecani A., 65, 72, 123, 134
Peccatori S., 463
Pecchi A., 522
Pecetti G., 62
Pedini V., 436, 523, 524
Pellegrini S., 495
Pellegrino R., 484
Pellerito R., 170, 327, 386, 410
Peluso R., 507
Pendolino M., 123, 134, 353, 363, 392, 449, 452
Pengo V., 44, 49
Pepe F.M., 494, 533
Perazzolo Marra M., 423
Peroni C.L., 328, 356, 403, 421, 475
Perricone C., 7, 17, 27, 28, 53, 55, 60, 65, 70, 75, 76, 392, 449, 451, 452, 453, 455, 456, 467
Perricone R., 53, 60, 65, 70, 75, 97, 103, 123, 361, 382, 406, 461, 463
Perrone S., 391
Perrotta F., 325, 403, 525
Persecep A., 541
Pesci A., 170
Peterson L., 323
Petrelli F., 499, 503, 528
Petricca L., 66, 78, 79, 235, 384, 456
Petrone M., 454, 473
Pettiti G., 541
Piantoni S., 402, 468
Piazza I., 119
Picarelli A., 514
Picarelli G., 27, 28, 453, 514
Picchianti Diamanti A., 523
Picco L., 515
Picco P., 533
Picerno V., 476, 479, 492, 516, 519
Piemonte G., 420, 430
Piga M., 43, 46, 123, 132, 212, 217, 223, 224, 295, 300, 448, 543
Pigatto E., 418
Pignotti E., 477, 504
Pilia J., 43, 46, 217, 223
Pimentel dos Santos F.M., 20
Pintus G.F., 428
Pipitone N., 504, 522
Piras A., 535
Piras M., 535
Pirronti T., 410
Pisani P., 484
Piscitelli F., 473
Pisoni L., 405
Pistone G., 402, 404, 546
Pisu M.G., 343, 407
Pitzalis C., 47
Pizzorni C., 35, 39, 398, 417, 419, 425, 426, 439, 482
Plebani M., 506
Polimeno L., 436
Politi C., 53, 55, 65, 70, 75
Politi N., 489
Polito P., 418, 423
Pollina L., 499, 503
Polo Friz H., 381
Pontikaki I., 43, 48
Porta F., 516, 519
Possemato N., 520
Postiglione L., 387
Potenza L., 529
Pozzato G., 508
Praino E., 408
Pratesi F., 69
Prevete I., 295, 298, 382, 463, 527, 540
Primitz L., 381
Priora M., 328, 356, 403, 475
Priori R., 27, 28, 33, 81, 84, 119, 434
Prisco D., 175
Prosperi D., 37
Provini S., 545
Psachoulia E., 395
Puato M., 325
Pucci G., 414
Puccini G., 111, 422
Pulsatelli L., 88, 476, 477, 485, 504
Punzi L., 53, 56, 113, 119, 177, 252, 321, 325, 327, 366, 368, 372, 418, 443, 450, 464, 476, 479, 482, 489, 506
Puxeddu I., 69
- Q**
- Quarta E., 484
Quarta L., 319, 484
Quartuccio L., 33, 203, 207, 208, 275, 280, 434, 453, 473, 508, 513, 515, 542, 547, 548
Quattrocchio G., 501
Querin H., 92
- R**
- Raeman F., 385
Ragusa O., 496
Raimondi M.G., 49
Raineri C., 411
Ramazzotto F., 49

- Ramirez G.A., 53, 59, 474
Ramonda R., 177, 321, 325, 327, 477, 482
Ramoni V., 462, 463, 535
Rao M., 389
Record G.D.S., 462
Reggia R., 448
Reggiardo G., 495
Reggidori N., 400
Reginelli A., 525
Regola F., 468
Rentero M.L., 385
Ricci Iamino I., 481
Ricciari V., 35, 41, 53, 63, 81, 84, 409, 416
Ricevuti L., 545
Ricioppo A., 381
Rigamonti F., 38
Rigante D., 118, 173, 324, 505, 544
Righetti G., 203, 209, 326, 377, 408
Rinaldi A., 377, 408
Rinollo C., 402, 404, 546
Ritchlin C.T., 317
Riva A., 7, 16, 275
Rivellese F., 47
Rizzo A., 135
Robson J., 85
Roccatello D., 410, 501
Rocchetta P.A., 386
Rocchi V., 528
Rodrigues M., 457, 459, 463
Rodriguez Heredia J.M., 393
Roga V., 317
Rogai V., 317, 378, 385
Rolla G., 421
Romanelli M., 405
Romano E., 35, 36
Romano M., 37, 249, 263, 535, 543
Romano S.M., 431
Romeo N., 463, 541
Romualdi E., 548
Rooney T., 378
Rosa I., 35, 36, 225, 228
Rosa J., 92
Rosa S., 474
Rossi A., 156
Rossi D., 410, 501
Rossi E., 489
Rossi M., 471
Rossi R., 426
Rossi S., 119
Rossini M., 138
Rossini M., 74, 137, 140, 145, 146, 331, 385, 413, 437, 507
Rotondo C., 175, 203, 209, 210, 326, 408
Roussou E., 550
Rovere-Querini P., 474
Ruaro B., 398, 417, 419, 425, 426, 427
Rubini M., 401
Rucco M., 35, 40, 410, 412, 413, 424, 441, 528
Ruffatti A., 44, 49, 249, 252, 463, 464, 474
Rufini S., 53, 55, 65, 70, 75
Ruscitti P., 119
Russo A., 327
Russo E., 47
Russo R., 327
Rutigliano I.M., 81, 84, 514, 516
- S**
- Sabadini L., 406
Sabatini E., 404, 405
Sabatini P., 494, 533
Sabbadini M.G., 53, 59, 225, 437, 463, 538
Saccardo F., 548
Sacco S., 513, 547
Saccon F., 53, 56, 443
Sakellariou G., 203, 205, 206, 235, 244, 516
Salaffi F., 147, 148, 150, 152, 154, 170, 327, 332, 480, 521
Salemi S., 523
Salvarani C., 88, 301, 313, 325, 327, 463, 504, 522
Samanta S., 317
Sanchez Burson J., 385
Sandri G., 522, 529, 541
Sanguinetti M., 424
Santo L., 319
Santoboni G., 530
Santucci A., 429, 492
Saracco M., 410
Saracini S., 473
Sartini S., 541
Sartorelli S., 53, 59, 225
Sarzi-Puttini P., 38, 147, 158, 160, 162, 275, 319, 327, 329, 334, 379, 386, 390, 399, 520, 525, 545
Satulu I., 468
Savore I., 436, 523, 524
Scanu A., 177, 184, 418, 476, 479, 482
Scanzi F., 545
Scanzi G.A., 545
Scarati M., 328, 356, 403, 475
Scardapane A., 522
Scarpa R., 119, 349, 350, 351, 352, 387, 507
Scarsi M., 402, 468
Scelsi L., 411
Schett G., 319, 334
Schiattarella A., 507
Schiavon F., 3, 94, 509, 511
Schillaci G., 414
Schito E., 81, 83, 405, 415, 416
Schlichting D., 378
Sciandrone M., 456
Sciarra I., 53, 63, 409, 416
Sciascia S., 410
Sciatti E., 466
Scioscia C., 326, 496

Scirè C.A., 170, 462, 476, 479, 514, 516, 519, 523
Scirocco C., 514, 516
Scolieri P., 536
Scotti N., 507
Scrivo R., 81, 84
Sebastiani G.D., 265, 295, 298, 399, 463, 527
Sebastiani M., 170, 177, 225, 275, 280, 327, 433, 529, 531
Seccia V., 96
Sechi A.L., 383
Selmi C.F., 102, 170, 446, 463
Selva O'Callaghan A., 170
Selvi E., 220, 399, 492
Semerar A., 319
Seminara F., 541
Serale G., 541
Sergi S., 390
Seriolo C., 427
Sessa P., 81, 84
Sestili C., 81, 84
Sfriso P., 113, 116, 119, 506
Shah K., 319, 334
Shipa M., 550
Shuler C.L., 317
Signorini V., 445, 451
Silvagni E., 470
Silvestri E., 175
Silvestri V., 81, 84
Sini A.R., 405, 415
Sinico R.A., 545
Sinigaglia L., 143, 463
Sisto M.T., 403
Smith V., 419
Smolen J., 385
Soldano S., 35, 39, 62, 398, 482
Soriano A., 113, 115
Sorice M., 135
Sorrentino A., 494
Sota J., 90
Spaggiari L., 522
Spanò A., 387
Specker C., 399
Speroni G., 545
Spinella A., 225, 418, 426, 440, 522, 529, 531
Spinelli F.R., 53, 55, 60, 65, 72, 123, 131, 134, 135, 353, 363, 392, 449, 451, 452, 453, 455, 456, 467
Stagi S., 490, 505
Stagnaro C., 53, 54, 58, 411, 445, 451, 501, 504
Stefanantoni K., 35, 41, 42, 53, 63, 409, 416
Strigini F., 465
Sulli A., 35, 39, 398, 417, 419, 425, 482
Sunzini F., 97, 103, 104
Sznajd J., 85, 86, 92

T

Tahir H., 385
Talarico R., 27, 30, 53, 54, 58, 82, 96, 111, 501, 504
Talavera P., 379
Talotta R., 38, 147, 162, 329, 390, 525
Tamburrin A., 387
Tanaka Y., 378
Tani C., 27, 30, 53, 54, 58, 82, 96, 439, 445, 451, 463, 465, 504
Taraborelli M., 44, 466, 471
Taras L., 535
Tavoni A.G., 168, 499, 503, 528
Taylor P.C., 378
Teng L., 319, 334
Tenti S., 7, 16, 220, 485
Terlizzi V., 466
Tincani A., 44, 49, 254, 256, 258, 260, 400, 402, 448, 457, 459, 463, 466, 468, 471, 495
Tirri E., 407
Tirri R., 491, 492, 537
Todoerti M., 235, 238, 380
Tolusso B., 35, 40, 66, 78, 79, 235, 242, 362, 364, 377, 384, 413
Tomatis V., 398, 426
Tombetti E., 53, 59, 225
Tombolini E., 53, 59, 225
Tomei A., 405, 415
Tomietto P., 170
Tona F., 418, 423
Tonelli M., 97, 103
Tonello M., 44, 252, 423, 464
Tonolo S., 407
Tony H.P., 385
Topini F., 69, 478
Toscano C., 492, 516, 519
Toscano M., 404, 405
Totti D., 465
Traini E., 486
Tresoldi M., 538
Trespido L., 43, 48, 49
Trevisani M., 463, 489
Triggianese P., 65, 70, 75, 97, 103, 104, 461
Triolo G., 119, 135
Tripi G., 137, 146
Tripoli A., 27, 32, 111, 112, 168, 172, 432, 520
Tristano M., 465
Trombetta A.C., 39, 398, 419, 425, 482
Tropea F.G., 483
Tropea S., 483
Truglia S., 123, 134, 135, 453

U

Ughi N., 439
Ursini F., 47

V

Vacchi C., 418, 426, 440
Vadacca M., 454, 463, 472
Vagelli R., 27, 30, 445, 451, 465
Vaglio Tessoro I., 474
Vagnani S., 445, 451
Vago T., 38
Valente L., 488
Valentini E., 51, 414, 434
Valentini G., 119
Valentini V., 51, 69, 107, 108, 110, 414, 434
Valeri C., 461
Valesini G., 7, 17, 27, 28, 33, 35, 41, 53, 55, 60, 63, 65, 72, 81, 84, 119, 123, 126, 128, 130, 131, 134, 135, 164, 249, 254, 256, 258, 260, 353, 363, 382, 392, 397, 416, 449, 451, 452, 453, 455, 456, 467, 514
Van Der Heijde D., 317, 378
Vangerow H., 317
Vantaggiato E., 137, 146, 331, 507
Varenna M., 143
Varisco V., 329, 390, 525, 545
Varriano V., 456
Vasile M., 35, 41, 53, 63, 64, 409, 416
Venerito V., 118, 173, 496
Ventura D., 329
Ventura F., 481, 495
Venturini A., 413, 437
Venturini V., 422
Verde M., 347, 396
Versari A., 88, 504
Vettori S., 532, 546
Viapiana O., 74, 137, 138, 140, 145, 146, 331, 399, 507
Vicente L.N., 456
Villa E., 522
Vio S., 321
Viora U., 343, 407
Visalli E., 441, 463
Vistoli F., 499, 503
Vitagliano A., 494, 533
Vitale A., 90, 114, 118, 173, 175, 182, 324, 406, 496, 544
Vitiello M., 331, 507
Vitolo B., 65, 67, 68, 203, 205, 249, 263, 380
Vivaldelli E., 463
Vizzardelli E., 466
Voll R., 399

Volterrani D., 111
Vomero M., 363, 392
Vona R., 397
Vukatana G., 481, 489

W

Walker D., 385
Watts R.A., 85, 92
Wawrzycka-Adamczyk K., 85, 86, 92
Weinblatt M.E., 378
Wilton J., 399
Wollenhaupt J., 319, 334, 399

Y

Yang L., 378

Z

Zabotti A., 515
Zamani O., 385
Zanatta E., 423
Zanetti E., 400
Zanframundo G., 543
Zani R., 466
Zaninotto M., 321
Zanoletti E., 94
Zappia M., 525
Zatti S., 49
Zen M., 53, 56, 443, 448, 469, 509, 511
Zibera F., 380
Zoli A., 528
Zuccaro C., 319
Zuccoli G., 522
Zufferey J., 399
Zuin M., 446
Zuliani F., 473, 515, 547, 548
Zuliani L., 463
Zullo A., 327