

2016 • Vol. 68 • (Numero Speciale 1)

R eumatismo

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

53° Congresso Nazionale SIR

REVIEW COURSE



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 2016 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)

53° CONGRESSO NAZIONALE SIR REVIEW COURSE

REVIEW COURSE

Moderatori: *G. Lapadula* (Bari), *L. Sinigaglia* (Milano)

Estrogeni e loro impiego nelle patologie reumatiche immuno-mediate	9
<i>A. Tincani</i> (Brescia)	
Lo screening infettivologico nel paziente candidato a terapia immunosoppressiva	14
<i>D. Sgarabotto</i> (Padova)	
La Fibrosi retroperitoneale	15
<i>A. Vaglio</i> (Parma)	
Aminobisfosfonati e osteonecrosi asettica della mandibola	16
<i>D. Gatti</i> (Verona)	

Estrogeni e loro impiego nelle patologie reumatiche immuno-mediate

Angela Tincani

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

INTRODUZIONE

L'utilizzo di terapie ormonali, a scopo contraccettivo o sostitutivo, è sempre stato considerato con timore in ambito reumatologico. A testimonianza di ciò, vi sono indagini che rilevano come l'argomento "contraccezione" venga affrontato solo con una minoranza delle pazienti. Questo si traduce in uno scarso utilizzo di metodi contraccettivi anche in quelle pazienti che devono proteggersi particolarmente da gravidanze indesiderate per l'assunzione di farmaci teratogeni (1, 2) o per la presenza di malattia attiva che quindi renderebbe una eventuale gravidanza dannosa per la vita della madre e del feto.

È stato segnalato che l'uso dei contraccettivi orali è già di per sé associato ad un aumento del rischio di trombosi venosa, infarto del miocardio, ictus cerebrale e malattia arteriosa periferica nella popolazione generale, soprattutto nel primo anno di utilizzo (3). Quindi la scelta del metodo contraccettivo femminile andrebbe valutata considerando la malattia di base e dopo una attenta valutazione dei fattori di rischio tromboembolico (ipertensione, obesità, fumo di sigaretta, anomalie della coagulazione, storia pregressa di trombosi). Una chiara comprensione dei metodi contraccettivi più adatti da utilizzare è essenziale per prevenire gravidanze non programmate. Inoltre la terapia ormonale è utile anche nel trattamento delle irregolarità mestruali (dismenorrea e ipermenorrea) e nel trattamento dell'endometriosi.

La contraccezione deve essere discussa in modo chiaro in ogni visita reumatologica con la paziente giovane. Come segnalato nel poster n° 192 presentato a questo convegno, circa il 35% delle donne in età riproduttiva con malattie croniche autoimmuni non è adeguatamente informata

sulla contraccezione, in quanto, in Italia, questo argomento non viene sufficientemente discusso durante le visite (4).

CONTRACCEZIONE NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica sistemica a patogenesi autoimmune, che colpisce prevalentemente le donne in età fertile, e può associarsi alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

In queste pazienti si è sempre temuto l'utilizzo dei metodi contraccettivi sia per il già aumentato rischio trombotico associato a questa malattia sia per l'associazione, dimostrata in alcuni studi, tra gli estrogeni e lo sviluppo di LES. In uno studio del 2009 Bernier et al. hanno dimostrato che l'utilizzo di contraccettivi orali combinati (COCs) è associato ad aumento del rischio di sviluppo del LES in donne sane. Questo rischio è particolarmente elevato all'inizio della terapia con il contraccettivo suggerendo un effetto acuto in un piccolo sottogruppo di donne suscettibili (5). Va quindi considerato che gli estrogeni hanno proprietà immunomodulanti e pro-coagulanti e che, quindi, il loro utilizzo può essere controindicato in certe categorie di pazienti.

Le misure contraccettive maggiormente consigliate in queste pazienti sono i **metodi di barriera** perché non interferiscono in modo negativo sull'attività di malattia ed, inoltre, riducono anche il rischio di malattie sessualmente trasmissibili e dell'infezione da HIV. Tuttavia hanno scarsa efficacia per cui è necessario associare altri metodi contraccettivi.

I contraccettivi orali combinati (COCs) sono controindicati nelle pazienti con LES attivo e/o con aPL, dato l'aumentato rischio trombotico, mentre possono essere utilizzati solo in quelle con anticorpi antifosfolipidi negativi, non fumatrici, senza storia familiare né personale di trombosi e con la malattia controllata, senza coinvolgimento renale. Tuttavia, per minimizzare il rischio di eventi trombotici, sarebbe preferibile scegliere una formulazione a basso contenuto di estrogeni.

Due studi randomizzati controllati hanno analizzato l'effetto dell'uso dei contraccettivi nelle pazienti con LES:

-Il trial SELENA ((Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus-National Assessment) ha studiato 183 giovani donne con LES, di età > di 18 anni, con attività di malattia stabile. Criteri di esclusione erano: precedente storia di trombosi, positività per gli anticorpi anticardiolipina o lupus anticoagulant (LAC) e ipertensione arteriosa. L'utilizzo di COCs non ha aumentato l'incidenza di flares rispetto al placebo, supportando la sicurezza dei COCs per un sottogruppo di donne con LES stabili e senza aPL (6).

-Sanchez-Guerrero et al. hanno studiato 162 donne con SLE in tre gruppi diversi per valutare l'influenza dei metodi contraccettivi (COCs, solo progestinico o dispositivo intrauterino). Non ci sono state differenze tra questi gruppi nell'attività di malattia. Durante lo studio quattro pazienti hanno avuto eventi trombotici, due nel gruppo COCs e due nel gruppo con contraccettivo orale composto da solo progestinico (POPs). La conclusione di questo studio è stata che l'attività di malattia, l'incidenza di flare e di eventi avversi sono risultati simili nei tre gruppi (7).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2015 ha redatto delle linee guida sull'uso dei metodi contraccettivi in base a 4 categorie di rischio (tabella 1). Queste linee guida suggeriscono che i COCs in presenza di anticorpi antifosfolipidi sono controindicati per le pazienti affette da LES (categoria 4). Mentre per le altre pazienti con LES, anche quelli con trombocitopenia grave o trattamento immunosoppressivo, questo metodo è classificato come categoria 2. Queste linee guida riguardano le pazienti con LES senza altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari, per cui questa classificazione deve essere modificata in presenza di tali fattori di rischio (8).

Siamo consapevoli da quanto esposto che la maggior parte delle pazienti con lupus non sono can-

didate alla contraccezione contenente estrogeni (9,10). A tal proposito devono essere considerate altre alternative.

I preparati a base di solo progestinico (POPs) (pillola per via orale, iniezioni ormonali, impianti sottocutanei) sono responsabili di un modesto incremento del rischio trombotico comunque molto minore di quello legato agli estrogeni e pertanto sono proponibili anche a pazienti con aPL purché privi di altri fattori di rischio e dopo una attenta valutazione del singolo caso.

Un ampio studio retrospettivo ha analizzato più di 74.000 donne che erano in trattamento con progestinici. Da questo studio è emersa un'aumentata incidenza di eventi trombotici. Tuttavia, il rischio relativo era molto più alto nelle donne che hanno usato progestinici per un'altra indicazione, ma non come un metodo contraccettivo (11).

Secondo le raccomandazioni delle linee guida OMS i POPs sono sicuri nella maggior parte dei pazienti con LES, anche in presenza di trombocitopenia grave o trattamento con farmaci immunosoppressori (categoria 2), mentre nelle pazienti aPL positive, il metodo è classificato come categoria 3 (8).

La principale preoccupazione connessa con l'uso di questi preparati nelle giovani donne è la scarsa aderenza al trattamento a causa delle irregolarità mestruali.

L'iniezione di medrossiprogesterone acetato (DMPA), ogni tre mesi, è un metodo contraccettivo altamente efficace. Tuttavia, è stato osservato che l'uso a lungo termine di DMPA è associato alla riduzione della densità minerale ossea (BMD), anche se non c'è nessuna associazione nota con l'aumento del rischio di frattura. La diminuzione della densità minerale ossea nelle donne giovani sane può non essere clinicamente significativa, tuttavia diventa un problema rilevante, per donne con il LES, che hanno già un aumentato rischio di osteopenia dovuta alla malattia stessa o all'utilizzo cronico di glucocorticoidi (10). Per cui in queste donne è richiesta la supplementazione di calcio e vitamina D (12).

Gli impianti sottocutanei (etonogestrel, levonorgestrel), di più recente introduzione, possono essere una valida alternativa alle altre vie di somministrazione. Tuttavia anche per questa via di somministrazione è stata riportata un'aumentata incidenza di irregolarità mestruali, al contrario gli impianti sottocutanei non sembrano avere un effetto sulla BMD.

I dispositivi intrauterini (IUDs) semplici o medicati con progesterone possono essere usati anche in pazienti con LES e aPL. Questo metodo anti-concezionale, per la sua maggiore sicurezza, dovrebbe essere preferito nelle giovani donne con LES.

Comprensibilmente, con questi metodi, vengono garantiti alti tassi di aderenza alla terapia che superano l'85% in 12 mesi, per donne sia giovani che più anziane (13). È ora noto che il rischio relativo di malattia infiammatoria pelvica è aumentato solo nei primi 20 giorni dopo l'inserimento del dispositivo, eguagliando la popolazione di riferimento dopo questo periodo (14). Lo IUD con progestinici può ridurre il rischio di malattia infiammatoria pelvica in quanto provoca l'ispessimento del muco cervicale e l'assottigliamento dell'endometrio. Nei pazienti affetti da LES che utilizzano questo metodo contraccettivo non sono state osservate infezioni pelviche, né le complicanze emorragiche (7, 15, 16). Secondo l'OMS, nelle donne con lupus eritematoso sistemico in terapia immunosoppressiva, il vantaggio di utilizzare la spirale medicata con levonorgestrel-IUD (LNG-IUD) di solito supera i possibili rischi (categoria 2). Inoltre, l'utilizzo di spirale medicata con progesterone potrebbe risultare vantaggioso per quelle pazienti con sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi che sperimentano metrorragie come conseguenza del trattamento anticoagulante (17).

CONTRACCEZIONE NELLE ALTRE MALATTIE REUMATICHE

È invece dimostrato che in pazienti con Artriti Croniche e Sclerosi Sistemica l'utilizzo della pillola estroprogestinica non si associa ad un aumentato rischio di riacutizzazione di malattia né di eventi trombotici.

Nelle pazienti in età fertile con Artrite Reumatoide (AR) una chiara consulenza sulla contraccezione è fondamentale prima di impostare o modificare la terapia per la malattia di fondo in quanto gli immunosoppressori di prima scelta per la terapia sono teratogeni. Inoltre come per le altre malattie reumatiche è opportuno evitare una gravidanza quando la malattia è in uno stato di elevata attività, per cui queste pazienti devono essere educate ad usare metodi contraccettivi efficaci (18).

In passato si riteneva che gli estrogeni contenuti negli anticoncezionali avessero un effetto benefico sull'AR con relazione inversa tra uso dei COCs

ed esordio dell'AR (19). Tuttavia una metanalisi della letteratura non ha confermato questo effetto (20). Comunque in uno studio di Camacho EM et Al. del 2011 è stata evidenziata una relazione inversa tra utilizzo di COCs e severità dell'AR (21). Tranne che per le pazienti con aPL o quelle con anomalie della coagulazione, tutti i metodi contraccettivi possono essere usati.

I pazienti con artrite reumatoide (esposte o non esposte a terapia immunosoppressiva), possono assumere i COCs in accordo alle linee guida dell'OMS che classificano l'uso dei COCs in questa patologia come categoria 2.

I POPs (somministrazione orale, iniezioni ormonali e impianti sottocutanei) possono essere utilizzati con sicurezza nei pazienti con artrite reumatoide (categoria 1).

DMPA è considerato categoria 2 in pazienti in terapia immunosoppressiva e non, mentre per i pazienti in terapia da lungo tempo con corticosteroidi, con storia o fattori di rischio per fratture non traumatiche è considerato in categoria 3.

I dispositivi intrauterini sia semplici che medicati con progesterone sono un'altra buona opzione per le pazienti con artrite reumatoide. Per le pazienti che non sono in trattamento immunosoppressivo sono classificati in categoria 1; mentre le pazienti trattate con immunosoppressori sono considerate in categoria 2 all'inizio del trattamento e durante il mantenimento in categoria 1 (22).

Nel consigliare il metodo contraccettivo migliore alla paziente, inoltre, bisogna considerare anche lo stato emotivo e i deficit funzionali causati dalla malattia. Metodi a lunga durata d'azione come impianti sottocutanei, iniezioni ormonali o dispositivi intrauterini sarebbero da preferire nelle pazienti con sindrome ansiosa depressiva o con elevata attività di malattia. Uno studio recente (23) dimostra che le donne con sindrome ansiosa-depressiva sono maggiormente discontinue nella assunzione della terapia contraccettiva. Inoltre anche pazienti con artrite severa e deformazioni hanno difficoltà ad utilizzare i metodi di barriera.

CONCLUSIONI

I dispositivi intrauterini potrebbero essere proposti a qualsiasi paziente con malattia reumatica autoimmune, in assenza di controindicazioni ginecologiche. La terapia immunosoppressiva non è più considerata una controindicazione assoluta. Inoltre, l'utilizzo di spirale medicata con proge-

Tabella I - Categorie di pazienti da sottoporre a trattamento (8).

Categorie di eleggibilità all' uso di contraccettivi	
Categoria 1	Una condizione per cui non ci sono controindicazioni all' uso del metodo contraccettivo
Categoria 2	Una condizione dove i vantaggi dell' uso dei metodo contraccettivo superano i rischi.
Categoria 3	Una condizione dove i rischi dell' uso del metodo contraccettivo superano i vantaggi
Categoria 4	Una condizione in cui l' uso del metodo contraccettivo è controindicato

sterone potrebbe risultare vantaggioso per quelle pazienti con sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi che sperimentano metrorragie come conseguenza del trattamento anticoagulante (17).

Dal punto di vista ormonale, va considerato che sono gli estrogeni a possedere proprietà immunomodulanti e pro-coagulanti e che, quindi, il loro utilizzo può essere controindicato in certe categorie di pazienti, in particolare nelle donne con LES attivo e/o con positività per gli anticorpi antifosfolipidi (24). I preparati a base di solo progestinico (pillola per via orale, impianti sottocutanei) sono proponibili anche a queste pazienti tenendo presente che possono incrementare il rischio trombotico seppur in maniera molto minore rispetto agli estrogeni. È invece dimostrato che in pazienti con Artriti Croniche, Sclerosi Sistemica, LES in remissione o con attività di malattia stabile (e negatività per gli aPL), l' utilizzo della pillola estroprogestinica non si associa ad un aumentato rischio di riacutizzazione di malattia né di eventi trombotici.

BIBLIOGRAFIA

1. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis care & research*. 2011; 63: 358-65.
2. Ostensen M. Connective tissue diseases: Contraception counseling in SLE--an often forgotten duty? *Nature reviews Rheumatology*. 2011; 7: 315-6.
3. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003; 1: 1371-80.
4. Dall' Ara, et al. Counseling per la pianificazione familiare, la contraccezione e valutazione dell' outcome gravidico in donne affette da malattie reumatiche: risultati dell' analisi di 398 questionari raccolti in uno studio multicentrico italiano. (Abstract SIR 2016).
5. Bernier MO, et Al. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 61: 476-81.
6. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2550-8.
7. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2539-49.
8. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
9. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 341-53.
10. Teshler MS, Whitaker A, Gilliam M, Wagner-Weiner L, Onel KB. Contraception for adolescents with lupus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010; 8: 10.
11. Vasilakis C, Jick H, Melero-Montes MM. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet*. 1999; 354: 1610-1.
12. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM, Society for Adolescent Medicine. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents – The Black Box warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2006; 39: 296-301.
13. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, Petrosky E, Madden T, Eisenberg D, et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 1105-13.
14. Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception*. 2006; 73: 145-53.
15. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 227-30.
16. Cravioto MD, Jiménez-Santana L, Mayorga J, Seuc AH. Side effects unrelated to disease activity and acceptability of highly effective contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, clinical trial. *Contraception*. 2014; 90: 147-53.
17. Andreoli L, Bertias G, Agmon-Levin N, Brown C, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 74: 209770 [epub ahead of print].
18. Østensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26: 302-7.
 19. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytical epidemiological studies using meta-analysis. *Brit J Rheumatol*. 1989; 28 (Suppl .1): 11-2.
 20. Pladevall-Vila M, Delclos GL, Varas C, et al. Controversy of oral contraceptives and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis of conflicting studies and review of conflicting meta-analyses with special emphasis on analysis of heterogeneity. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 1-14.
 21. Camacho EM, Lunt M, Farragher TM, et al. The relationship between oral contraceptive use and functional outcome in women with recent-onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 2183-91.
 22. CDC. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2016.
 23. Stidham Hall K, Moreau C, Trussell J, Barber J. Young women's consistency of contraceptive use: does depression or stress matter? *Contraception*. 2013; 88: 641-9.
 24. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 114: 341-53.

Lo screening infettivologico nel paziente candidato a terapia immunosoppressiva

D. Sgarabotto

Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera di Padova

Il paziente reumatologico è potenzialmente un immunodepresso a rischio di infezioni opportunistiche a seconda del trattamento a cui deve essere sottoposto. Più intensa è l'immunosoppressione a cui deve essere sottoposto e maggiore è il rischio di una infezione opportunistica che talora è di difficile diagnosi. Ci può essere anche un rischio aumentato di infezione di comunità più grave o più frequente rispetto alla popolazione sana come per esempio la polmonite o le infezioni urinarie.

Schematicamente le terapie immunosoppressive possono essere classificate in tre gruppi:

1. I modificatori biologici come gli anti-TNF, antiIL1, antiIL6 e antiCD28 (abatacept).
2. Gli immunosoppressori usati anche nei trapianti d'organo solido come la ciclosporina, l'azatioprina e micofenolato.
3. Ciclofosfamide e gli anticorpi anti Linfociti T come le Thymoglobuline.

Quando si fanno i modificatori biologici è importante chiarire il rischio tubercolare con l'anamnesi familiare e personale del paziente, l'Rx e/o Tac torace ed il Quantiferon oltre alla sierologia per epatite B e C. Nei pazienti di recente immigrazione è bene aggiungere un esame feci per parassiti ed una sierologia per *Strongyloides stercoralis*.

Quando si utilizzano ciclosporina, azatioprina o micofenolato bisogna tenere presente alcune infezioni opportunistiche come capita nei trapiantati

di organo solido fra il secondo ed il sesto mese dalla data del trapianto. Il cotrimoxazolo, il valaciclovir ed il fluconazolo possono essere utilizzati come profilassi in questo periodo

Quando si utilizzano i boli di ciclofosfamide o il siero antilinfocitario il rischio di infezioni opportunistiche dipende dalla conta dei CD4 come nei pazienti affetti da HIV; il rischio di infezioni opportunistiche aumenta quando i CD4 sono inferiori a 200/mm³ e soprattutto quando i CD4 sono inferiori a 100 o a 50/mm³. Nei casi di maggiore immunosoppressione va tenuto presente il rischio di riattivazione del CMV, la toxoplasmosi e l'infezione da micobatteri atipici per le quali può essere prevista una strategia di prevenzione basata sulla profilassi specifica o sulla terapia pre-emptive.

BIBLIOGRAFIA

- Botsios C, Ostuni A, Sfriso P, Furlan A, Fiocco U, Sgarabotto D e Todesco S. Farmaci anti-citochine ed infezioni nei pazienti affetti da artrite reumatoide: meccanismi biologici ed aspetti clinici. *Reumatismo* 2003; 55: 224-235.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *NEJM* 2007; 357: 2601-2614.
- CD4 count cut-offs and the risks of opportunistic infections: <http://i-base.info/ttfa/section-1/12-cd4-count-cut-offs-and-the-risks-of-opportunistic-infections/> last review 01/01/2016.

La Fibrosi retroperitoneale

A. Vaglio

Parma

Non pervenuto.

Aminobisfosfonati e osteonecrosi asettica della mandibola

D. Gatti¹, F. Bertoldo²

¹UOC di Reumatologia, Dip. Medicina, Università di Verona;

²Medicina Generale e Malattie Aterotrombotiche e Degenerative, Dip. Medicina, Università di Verona

L'osteonecrosi asettica della mandibola (ONJ) associata all'uso degli aminobisfosfonati dal punto di vista diagnostico secondo l'ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) è "la presenza di un'area di osso esposto a livello della cavità orale che non guarisce entro 8 settimane di adeguato trattamento in un paziente che è in trattamento (o è stato in trattamento) con bisfosfonati e non è stato sottoposto ad un trattamento radiante a livello della regione cranio-facciale" (1, 2).

Eventuali altri sintomi o segni possono essere utili nel porre il sospetto di ONJ ma non permettono di formularne la diagnosi. Dal punto di vista anatomicopatologico l'ONJ è una osteomielite cronica in genere causata dalla normale flora presente nel cavo orale ed in particolare dagli Actinomiceti. Infatti, in genere, l'avvio precoce di un appropriato trattamento antibiotico associato ad un curettage odontoiatrico è in grado di portare alla guarigione delle lesioni iniziali nel giro di qualche settimana (2-4). La patogenesi della malattia non è ancora del tutto chiarita e diversi fattori genetici ed ambientali vengono spesso chiamati in causa. Sicuramente la soppressione del turnover osseo (come dimostra il fatto che la stessa condizione patologica sia riportata anche con l'uso del denosumab o in corso di patologie caratterizzata da mancata attività osteoclastica) e la contaminazione batterica giocano un ruolo chiave (2, 4).

Nei pazienti con osteoporosi i maggiori fattori di rischio sono rappresentati da un trattamento prolungato con bisfosfonati (>3 anni per l'alendronato), la presenza di un diabete poco controllato, un concomitante trattamento steroideo o con immunosoppressori ed un abuso alcolico o il fumo. Tra i fattori di rischio locali i principali sono l'estrazione dentaria, la presenza di una patologia dentaria

o peridontale e l'uso di protesi dentarie incongrue. In ogni caso l'incidenza di ONJ nella popolazione osteoporotica è estremamente bassa. Infatti il ruolo predisponente di questi fattori è emerso solo da studi su pazienti neoplastici dove il rischio di ONJ è decisamente più rilevante, arrivando ad interessare fino al 5% dei pazienti (5).

Per questo il ruolo predittivo dei vari fattori di rischio, in particolare nella popolazione osteoporotica, è molto ridotto. Dal punto di vista epidemiologico i reports post marketing hanno suggerito un'incidenza di ONJ nei pazienti osteoporotici trattati con bisfosfonati di circa 2:100.000 pazienti/anno (1, 4). Questo spiega perché per molti anni questo problema non sia emerso in maniera evidente. Va inoltre ricordato come casi di ONJ siano stati riportati anche in soggetti non trattati con bisfosfonati (o altri farmaci inibenti il turnover osseo).

In Italia vi è una diffusa preoccupazione sul problema specie nei colleghi dentisti che spesso preferiscono evitare di eseguire procedure invasive (in particolare estrazioni dentarie e impianti dentari) in soggetti trattati per l'osteoporosi con bisfosfonati, magari anche solo da pochi mesi. Per questo motivo nel 2009 la SIOMMMS in collaborazione con l'ANDI ha prodotto un documento di consensus sulla prevenzione della ONJ nei pazienti osteoporotici che è stato poi condiviso e accettato anche dalle altre società scientifiche italiane coinvolte nella gestione dell'osteoporosi (SIR, SIOT, SIMFER, CROI, ecc.).

È diffusamente accettato il concetto che la migliore strategia nei confronti della ONJ sia proprio la prevenzione (6, 4). Nei pazienti che avviano un trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi una visita odontoiatrica con eventuale pulizia non è strettamente necessaria.

È invece importante che i pazienti vengano motivati a mantenere una adeguata igiene orale, come dovrebbe del resto fare l'intera popolazione, specialmente qualora la loro igiene orale non fosse soddisfacente. Eventuali procedure dentarie invasive è certamente meglio eseguirle prima dell'avvio di una terapia con bisfosfonati oppure nei primi mesi della stessa. Tuttavia nei pazienti trattati con bisfosfonati per osteoporosi da meno di 3 anni, in assenza di fattori di rischio individuali (diabete, terapia immunosoppressiva o steroide, fumo) in caso di procedure dentarie invasive il rischio è così ridotto da rendere inutile eventuali procedure profilattiche. In caso di terapie prolungate e/o in presenza di fattori di rischio aggiuntivi appare invece consigliabile una terapia antibiotica profilattica (amoxicillina associata o meno a metronidazolo) che dovrebbe essere avviata 2-5 giorni prima dell'intervento e proseguita per almeno 10-15 giorni fino alla guarigione della mucosa orale (4, 6).

BIBLIOGRAFIA

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1479-91.
2. Reid IR., Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 8: 90-6.
3. Khan AA, Sandor GKB, Dore E, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2009; 36: 478-90.
4. Rossini M, Adami G, Adami S, Viapiana O, Gatti D. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15: 321-32
5. Hoff AO, Toth B, Hu M, et al. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann New York Acad Sciences.* 2011; 1218: 47-54.
6. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 1674-7.