

2017 • Vol. 69 • (Numero Speciale 1)

R eumatismo

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

54° Congresso Nazionale SIR

REVIEW COURSE

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.



54°

**Congresso
Nazionale della
Società Italiana
di Reumatologia**

22/25 Novembre 2017
Palacongressi di Rimini



54° CONGRESSO NAZIONALE SIR REVIEW COURSE

REVIEW COURSE

Moderatori: *G. Arioli* (Mantova), *L. Bazzichi* (Pisa)

Patologie IgG4 correlate	7
<i>E. Della Torre</i> (Milano)	
Fibromialgia	13
<i>P. Sarzi-Puttini</i> (Milano)	
Malattie autoinfiammatorie	20
<i>L. Cantarini</i> (Siena)	
Checkpoint immunotherapy: bene per il cancro, male per le malattie reumatiche	21
<i>F. Ceccarelli</i> (Roma)	

Patologie IgG4 correlate

E. Della-Torre^{1,2}, M. Lanzillotta^{1,2}, E. Bozzolo¹, L. Dagna^{1,2}

¹Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare;

²Università Vita-Salute San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Milano

INTRODUZIONE

La Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione fibro-infiammatoria ad andamento cronico e recidivante caratterizzato da:

- tumefazioni riscontrabili clinicamente o radiologicamente in un ampio spettro di sedi anatomiche;
- elevazione dei livelli di IgG4 sieriche;
- marcata fibrosi all'esame istologico con un denso infiltrato di plasmacellule IgG4 positive;
- pronta risposta alla terapia steroidea (1, 2).

IgG4-RD è stata riconosciuta come entità nosologica sistemica nel 2003 da ricercatori giapponesi (Kamisawa et al.) (3, 4), ma già due anni prima il dr. Ideaki Hamano aveva descritto l'associazione tra IgG4 sieriche elevate e *pancreatite cronica autoimmune di tipo I (AIP I)*, la manifestazione di

IgG4-RD tutt'oggi più frequentemente riportata in letteratura (5).

Kamisawa et al. però furono i primi a riscontrare le caratteristiche istologiche della *AIP I* anche in altri organi affetti da tumefazioni fibrotiche idiopatiche, postulando così la natura sistemica della IgG4-RD. Lo spettro di distretti anatomici coinvolti da IgG4-RD si è quindi progressivamente allargato e, oltre al pancreas, tra le sedi anatomiche comunemente affette oggi annoveriamo l'albero biliare, le ghiandole salivari, il tessuto periorbitario, i reni, i polmoni, le meningi, e il retroperitoneo (Tabella I). Allo stesso modo, condizioni un tempo considerate idiopatiche come la malattia di Mikulicz, il tumore di Kuttner, la tiroidite di Riedel e la Fibrosi retroperitoneale idiopatica, rientrano oggi nel novero delle manifestazioni della IgG4-RD (6, 7).

Tabella I - Manifestazioni cliniche associate alla Malattia IgG4 correlata.

Condizioni comunemente associate alla Malattia IgG4 correlata	Condizioni occasionalmente associate alla Malattia IgG4 correlata
Pachimeningite ipertrofica idiopatica	Polmonite interstiziale
Pseudotumor orbitario	Fibrosi polmonare
Malattia di Mikulicz	Mastite sclerosante
Fibrosi eosinofila angiocentrica	Pericardite costrittiva
Tumore di Kuttner	Mesenterite sclerosante
Tiroidite di Riedel	Nefrite tubulointerstiziale
Pseudotumor infiammatorio polmonare	Nefrite membranosa
Pancreatite autoimmune	Pseudolinfomi cutanei
Colangite sclerosante	Granuloma della linea mediana
Pseudotumor infiammatorio renale	
Periaortite cronica	
Aneurisma infiammatorio dell'aorta addominale	
Fibrosi retroperitoneale	

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Gli studi epidemiologici e genetici sulla IgG4-RD sono ancora pochi e basati su coorti di pazienti con *AIP I*. Una survey giapponese ha calcolato che la *AIP I* colpisce circa 2.2 casi su 100.000 persone, con una predilezione per i soggetti di sesso maschile al di sopra dei 50 anni di età, e un rapporto maschio/femmina di 2,8:1 (1, 2, 8). Data la natura sistemica della IgG4-RD, è, tuttavia, verosimile che la reale prevalenza e incidenza di questa condizione siano più alte. Allo stesso modo, le prime analisi genetiche suggeriscono un'associazione tra la *AIP I* e vari aplotipi HLA-DRB1, ma sono necessari studi su popolazioni più ampie e con manifestazioni sistemiche di IgG4-RD per confermare questi dati. Al contrario, non sono noti al momento fattori di suscettibilità ambientale.

PATOGENESI

Nonostante il nome dato a questa condizione suggerisca un ruolo causale delle immunoglobuline G di sottoclasse 4 (IgG4), la patogenesi della IgG4-

RD è, di fatto, sconosciuta. Le IgG4 sono anticorpi considerati classicamente antinfiammatori poiché rappresentano una sottoclasse d'immunoglobuline minoritaria (1-4% delle IgG totali), non legano il complemento, e non presentano recettori ad alta affinità sulle cellule del sistema immunitario (1). Inoltre, a differenza delle altre immunoglobuline, le IgG4 vanno incontro ad un fenomeno noto come "fab-arm exchange", per cui, in condizioni riducenti, l'anticorpo si separa in due "emi-anticorpi". Queste emi-molecole possono così ricombinarsi casualmente con altri "emi-anticorpi", generando nuove IgG4 in grado di legare due antigeni diversi (bi-specificità) e, pertanto, formare immunocomplessi di piccole dimensioni (9, 10) (Figura 1). Per tali motivi la produzione di IgG4 nel contesto della IgG4-RD viene considerata un epifenomeno piuttosto che la causa della patologia.

Viceversa, secondo l'ipotesi più accreditata, alla base di questa condizione vi sarebbe una risposta immunitaria antigene-specifica che, mediante la produzione di citochine pro-fibrogeniche come interleuchina (IL)-4, IL-10, IL-13 e TGF- β , indurrebbe la deposizione di collagene da parte dei

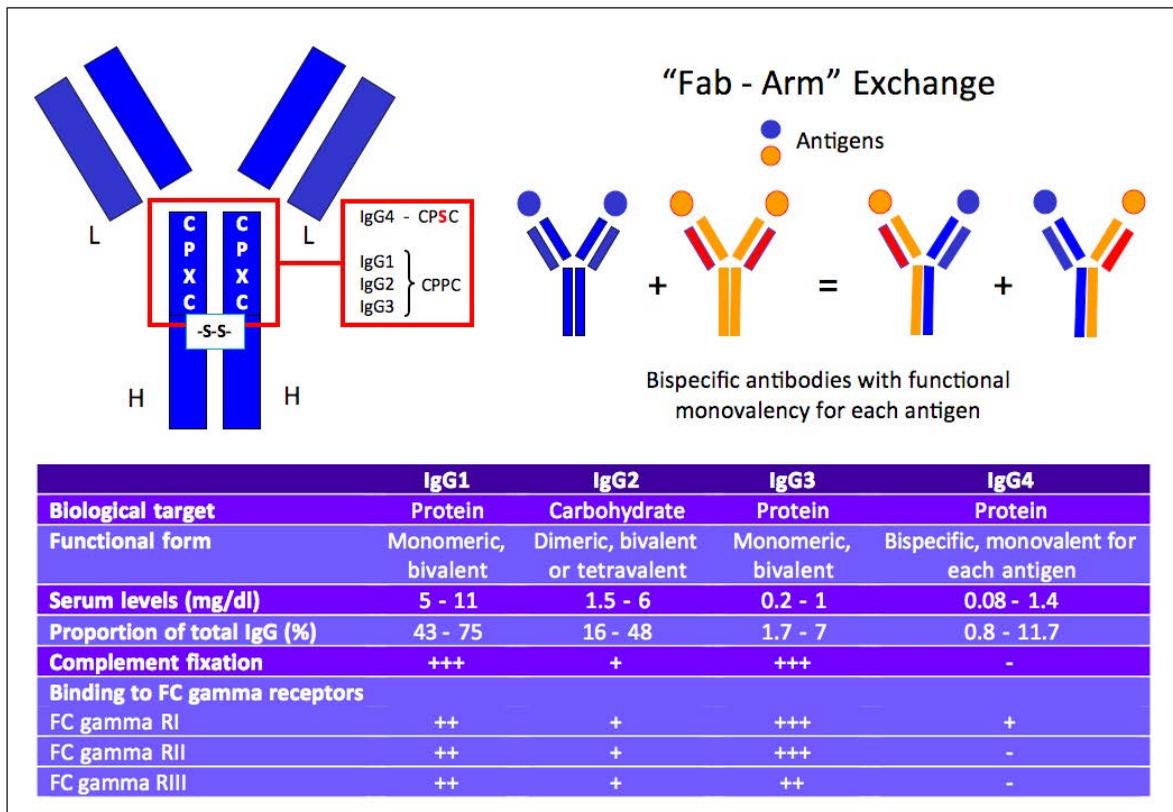


Figura 1 - Basi molecolari del "Fab-arm exchange" e proprietà fisiopatologiche delle IgG4 (1).

miofibroblasti e la produzione di IgG4 da parte delle plasmacellule (1, 11). Tale ipotesi è supportata dalla recente dimostrazione di un'espansione oligoclonale di linfociti T effector memory e plasmablasti circolanti in questi pazienti (12, 13). Inoltre, le numerose segnalazioni di anticorpi contro auto-antigeni come la lattoferrina, l'anidrasi carbonica, il tripsinogeno, la proibitina e l'annexina A11 suggeriscono una possibile eziologia autoimmune della IgG4-RD (14-19).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

IgG4-RD si presenta in maniera subdola e subacuta. Sintomi costituzionali quali febbre e malessere sono tipicamente assenti. IgG4-RD può colpire un singolo organo o più distretti, e l'interessamento dei vari organi può avvenire in maniera contemporanea o progressiva nel corso di mesi o anni. I sintomi di presentazione variano a seconda dell'organo coinvolto ma, generalmente, sono dovuti all'effetto meccanico compressivo esercitato dalla massa fibrosa in accrescimento.

La *AIP I* (così definita per distinguerla da quella di "tipo II" caratterizzata da "lesioni epiteliali granulocitarie") rappresenta la manifestazione prototipica della IgG4-RD nonché il 2% di tutte le forme di pancreatite cronica (20). L'interessamento pancreatico si manifesta classicamente con ittero ostruttivo e dolore addominale in presenza di una massa isolata o di un diffuso ingrandimento della ghiandola. Alcuni pazienti manifestano episodi ricorrenti di pancreatite acuta o cronica prima della diagnosi definitiva. L'evoluzione verso il diabete mellito non è rara e deve essere presa in considerazione nella scelta del dosaggio e della durata della terapia steroidea. La diagnosi differenziale principale è quella con le neoplasie pancreatiche e richiede pertanto sempre l'esame bioptico.

La *colangite sclerosante IgG4 correlata* è la manifestazione extra-pancreatica più frequente nei pazienti con pancreatite autoimmune ed è presente in oltre il 70% dei pazienti (1). Il suo riscontro isolato in pazienti non affetti da pancreatite autoimmune è raro e deve far pensare ad altre possibili diagnosi differenziali come la *colangite sclerosante primitiva* e il *colangiocarcinoma* (21).

La *fibrosi retroperitoneale IgG4 correlata* può esordire con dolori addominali e disuria nel caso di compressione ureterale. *Aneurismi infiammatori dell'aorta toracica addominale e periaortiti croniche non aneurismatiche* invece, sono tendenzial-

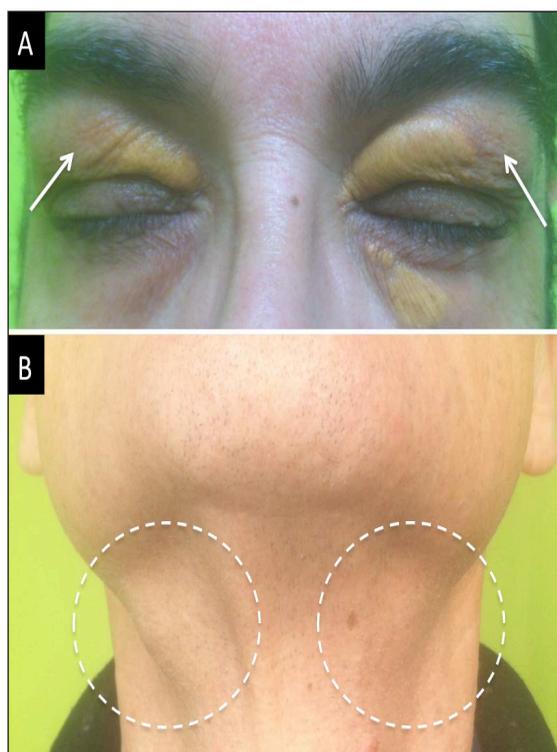


Figura 2 - Dacrioadenite (A - frecce) e scialoadenite (B - cerchi) IgG4 correlata.

mente pauci-sintomatiche a meno di reazioni stromali fibrotiche estese con effetto compressivo sulle strutture circostanti (22).

La localizzazione della malattia a livello delle ghiandole salivari maggiori (*scialoadenite IgG4 correlata*) e delle ghiandole lacrimali (*dacrioadenite IgG4 correlata*) è la manifestazione più descritta nel contesto della IgG4-RD dopo la pancreatite (1, 2) (Figura 2). Essa comporta evidenti tumefazioni facciali e periorbitarie, tipicamente bilaterali, ma, in genere, non si associa a xerostomia o xeroftalmia (elemento diagnostico distintivo rispetto alla sindrome di Sjögren). In effetti, a differenza di altre condizioni infiammatorie, nonostante l'accrescimento del tessuto fibroso comporti un progressivo danno parenchimale, la funzione d'organo viene in genere mantenuta per lungo tempo fino agli stadi più avanzati (fibrotici) di malattia.

La localizzazione renale, con o senza masse renali discrete, è stata descritta sia come *tubulonefrite interstiziale* che come *glomerulonefrite* ed è in grado di causare quadri di proteinuria con sindromi nefrosiche e nefritiche (1).

Altre manifestazioni descritte più raramente includono lesioni pseudotumorali (masse o ispessimenti

fibrosi) a livello polmonare, mammario, prostatico, vescicale, mesenteriale, ipofisario, meningeo (*lepto e pachimeningite ipertrofiche*), cutaneo e del distretto oro-facciale (1).

Presentazioni più acute e urgenti possono avvenire in caso di coinvolgimento dell'aorta e del sistema nervoso, a causa, rispettivamente, della rottura di aneurismi vascolari (toracici o addominali) o di paralisi dei nervi cranici e/o spinali.

Da ultimo, il 40% dei pazienti affetto da IgG4-RD presenta una diatesi allergica (asma bronchiale o rinosinusite cronica), ma la relazione tra queste due condizioni non è del tutto chiara (23, 24).

DIAGNOSI

Al momento non disponiamo d'indagini radiologiche e laboratoristiche sensibili e specifiche per la diagnosi di IgG4-RD.

Pertanto, in considerazione delle diverse diagnosi differenziali ipotizzabili a seconda dell'organo coinvolto, la diagnosi di IgG4-RD richiede, ove possibile, la conferma istologica e l'esclusione di una patologia tumorale.

Imaging

La diagnostica per immagini fornisce dati suggestivi di IgG4-RD solo in caso di coinvolgimento pancreatico. In TC e RM, infatti, il pancreas assume un aspetto "sausage-like" ("a salsicciotto"), uniformemente edematoso, con un alone peripancreatico dovuto ad una risposta infiammatoria del

tessuto adiposo circostante (Figura 3). La PET con ^{18}F FDG può essere utile per:

- 1) suggerire la diagnosi di IgG4-RD (captazione di più organi classicamente coinvolti) (Figura 3);
- 2) stadiare l'attività di malattia;
- 3) monitorarla nel tempo (25).

Analisi di laboratorio

Da un punto di vista laboratoristico, la caratteristica distintiva dei pazienti con IgG4-RD è l'elevazione dei livelli sierici di IgG4, generalmente proporzionale al numero di organi coinvolti. Tuttavia, il dosaggio di IgG4 non rappresenta un test adeguatamente sensibile e specifico per la diagnosi di IgG4-RD poiché il 30% dei soggetti affetti ha normali valori di IgG4 sieriche, e numerose condizioni in diagnosi differenziale (ad esempio, vasculiti sistemiche e neoplasie), possono presentare valori anormali di IgG4. La misurazione delle IgG4 sieriche va pertanto considerata come uno strumento a supporto della diagnosi da integrare con i dati clinici, radiologici e istologici.

Nel caso di concomitante incremento dei livelli di IgG1, IgG2 e IgG3, o in caso di coinvolgimento renale, si può riscontrare anche un modico consumo di fattori C3 e C4 del complemento. I pazienti con IgG4-RD possono inoltre presentare una moderata eosinofilia periferica e un'elevazione dei livelli di IgE circolanti. Gli indici di flogosi sono tendenzialmente negativi o solo modicamente aumentati. Autoanticorpi specifici per altre condizioni autoimmuni sono generalmente assenti e la

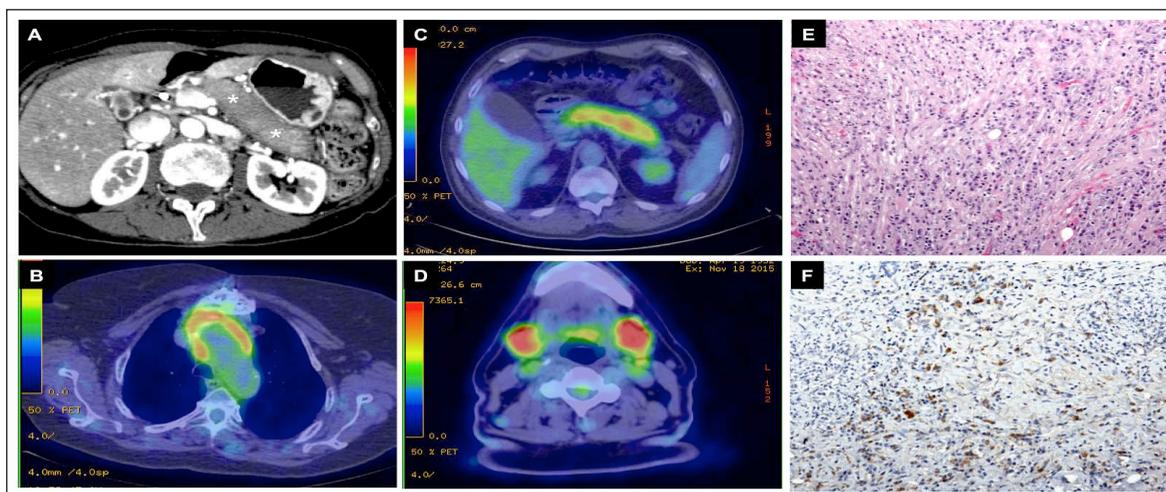


Figura 3 - Aspetto radiologico e istologico della IgG4-RD. (A) Aspetto TC a salsicciotto uniformemente edematoso con alone ipodenso periferico (asterischi). (B-D) Aspetto in PET di una aortite (B), pancreatite (C) e scialoadenite (D) IgG4 correlate. (E) Immunoistochimica con evidenza di marcato infiltrato linfoplasmocitario IgG4 positivo. (F) Ematossilina-eosina con evidenza di fibrosi tissutale.

loro presenza deve far considerare altre diagnosi differenziali. Anticorpi anti-nucleo e fattore reumatoide possono invece essere occasionalmente positivi (1, 2).

Recentemente, ricercatori americani hanno dimostrato una elevazione dei livelli di plasmablasti circolanti nei pazienti con IgG4-RD e hanno proposto questo test come ulteriore strumento diagnostico (26). A nostro giudizio tuttavia, la valutazione dei plasmablasti circolanti merita una cauta interpretazione poiché il test non è di semplice esecuzione su larga scala e risulta patologico anche in altre condizioni immunomediate (27).

Istologia

I criteri istologici a oggi riconosciuti per la diagnosi di IgG4-RD sono raccolti in una "Consensus Statement" e includono aspetti evidenziabili con colorazioni sia in ematossilina-eosina che in immunistochemica (28). Sono caratteristici di IgG4-RD:

- 1) la fibrosi, definita "storiforme" per gli aspetti arabeggianti e convoluti che si disegnano nel tessuto;
- 2) la flebite obliterante;
- 3) un moderato infiltrato eosinofilo;
- 4) un denso infiltrato linfo-plasmocitario positivo per IgG4 in immunistochemica.

La combinazione di questi aspetti permette di definire la diagnosi di IgG4-RD come suggestiva, probabile o possibile (28). In particolare, un numero di plasmacellule IgG4+ superiore a 50 per campo (HPF) e un rapporto plasmacellule IgG4+/IgG+ superiore al 50% sono considerati suggestivi di IgG4-RD. Cut-offs inferiori riducono la sensibilità e la specificità diagnostica, poiché altre condizioni infiammatorie possono presentare un infiltrato di plasmacellule IgG4+. Quando poi, nelle fasi tardive della malattia, l'infiltrato linfo-plasmocitario lascia il posto ad una fibrosi tenace e paucicellulare, la diagnosi diventa più complessa perché il numero di plasmacellule IgG4+ si riduce sensibilmente. Pertanto, per una corretta diagnosi di IgG4-RD, la conta di plasmacellule IgG4+ non può prescindere dalla presenza degli altri caratteristici aspetti istologici. Studi di clonalità possono inoltre essere necessari per escludere malattie linfoproliferative che mimano istologicamente la IgG4-RD soprattutto a livello linfonodale. Neutrofili e granulomi sono classicamente assenti e il loro riscontro deve fare sospettare altre diagnosi differenziali.

DECORSO, PROGNOSI E TERAPIA

Non sempre è necessario trattare i pazienti con IgG4-RD. In alcuni casi asintomatici, è consigliata solo un'attenta osservazione. Al contrario, quando IgG4-RD colpisce organi vitali (meningi, cuore, aorta, reni), è importante impostare un trattamento specifico per prevenire danni d'organo.

I glucocorticoidi rappresentano la terapia di prima scelta, e, generalmente, permettono di ottenere ottime risposte cliniche (29). L'approccio indicato dalle linee guida internazionali consiste in una terapia d'induzione per 2-4 settimane con prednisone al dosaggio di 0,6-1 mg/kg, da scalare poi nell'arco di 3-6 mesi. Nei casi di coinvolgimento multi-organo o di marcata elevazione delle IgG4 sieriche però, IgG4-RD tende a recidivare, sia durante lo scalo del cortisone che alla sua sospensione (30). Al fine di mantenere la remissione quindi, sull'esempio di protocolli adottati nell'ambito delle vasculiti e dell'artrite reumatoide, sono stati usati altri agenti immunosoppressori tra cui ciclofosfamide (50-100 mg die), methotrexate (15-20 mg/settimana), azatioprina (100-150 mg die) e, in ultimo, rituximab, noto anticorpo monoclonale anti-CD20 (2 infusioni endovenose da 1 gr a distanza di 15 giorni) (29). Rituximab, in particolare, ha dimostrato una rapida efficacia anche in pazienti con malattia recidivante o refrattaria a multiple terapie, sottolineando un ruolo patogenetico chiave dei linfociti B (29, 31). Esistono infine stadi avanzati di IgG4-RD in cui la fibrosi tissutale risponde poco alla terapia medica. In questi casi, l'approccio chirurgico/endoscopico (stents o endoprotesi) può quindi rivelarsi molto utile per liberare tempestivamente strutture anatomiche intrappolate dal tessuto fibroso (ad esempio ureteri e coledoco intrapancreatico) e prevenire il danno d'organo.

Da ultimo, la risposta alla terapia nei pazienti con IgG4-RD viene monitorata basandosi sul dato clinico, sul miglioramento degli indici di funzione d'organo, sul decremento dei valori di IgG4 sieriche (se elevate alla diagnosi) e sul dato morfofunzionale fornito dall'imaging.

BIBLIOGRAFIA

1. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol.* 2015; 181: 191-206.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012; 366: 539-51.

3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 982-4.
4. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2811-2.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High Serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 732-8.
6. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. IgG4-related midline destructive lesion. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1434-6.
7. Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, et al. Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. *J Rheumatol.* 2013; 40: 1927-9.
8. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2012; 41: 835-9.
9. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispen T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 469-77.
10. Rispen T, Ooijsaar-de Heer P, Bende O, Aalberse RC. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange. *J Am Chem Soc.* 2011; 133: 10302-11.
11. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 315-47.
12. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 69-87.
13. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 825-38.
14. Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology.* 2005; 47: 147-58.
15. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005; 54: 274-81.
16. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005; 54: 703-9.
17. Lohr JM, Faissner R, Koczan D, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2060-71.
18. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *NEJM.* 2009; 361: 2135-42.
19. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut.* 2017; pii: gutjnl-2017-314548.
20. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol.* 2007; (Suppl.) 18: 6-8.
21. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis-overlapping or separate diseases? *J Hepatol.* 2009; 51: 398.
22. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 316.
23. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy.* 2014; 69: 399-402.
24. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy.* 2014; 69: 269-72.
25. Della-Torre E, Berti A, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-Related Disease. *Rheumatology* 2016; doi.org/10.1093/rheumatology/kex234.
26. Wallace ZS, Mattoo H, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 190-5.
27. Md Yusof MY, Vital EM, Das S, et al. Repeat cycles of rituximab on clinical relapse in ANCA-associated vasculitis: identifying B cell biomarkers for relapse to guide retreatment decisions. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1734-8.
28. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1181-92.
29. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1688-99.
30. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1000-8.
31. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 2236-43.

Fibromialgia

P. Sarzi-Puttini¹, A. Batticciotto¹, R. Talotta¹, G. Ballerini², F. Salaffi³, F. Atzeni⁴

¹UOC Reumatologia ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano;

²Centro Multidisciplinare di Terapia del Dolore, Ospedale P. Palagi - Azienda Toscana Centro Firenze;

³Reumatologia, Università Politecnica delle Marche;

⁴Reumatologia, Università degli Studi di Messina

INTRODUZIONE

La fibromialgia è tra le cause più comuni di dolore cronico diffuso (1). È presente come entità clinica autonoma in tutte le classificazioni internazionali del dolore cronico ed è riconosciuta praticamente in tutti i paesi a livello di sistema sanitario pubblico o a livello assicurativo privato, con alcune eccezioni come l'Italia (2-4). In relazione ai criteri diagnostici utilizzati, la prevalenza oscilla intorno al 2-3% della popolazione (Tab. I).

La fibromialgia può osservarsi ad ogni età, compresa l'infanzia. La prevalenza è simile in differenti paesi e gruppi etnici; non vi è alcuna evidenza che la fibromialgia si manifesti con una maggiore prevalenza nei paesi industrializzati o culturalmente più evoluti (5).

Gli studi nella popolazione generale mostrano una prevalenza dell'1% in Danimarca (6), del 2,4% in Spagna (7); in Nord America la stima varia dal 2 al 3,3% (8,9). In Italia la prevalenza è stimata intorno al 2,2% (10). Nella tabella II vengono riportati i principali studi epidemiologici realizzati nell'ambito della sindrome fibromialgia (11-15). La prevalenza di persone che hanno attualmente

Tabella I - Tabella riassuntiva sindrome fibromialgia.

Parametro	Criterio
Prevalenza	2-3% della popolazione
Rapporto F/M	3-4/1
Criteri diagnostici	ACR 1990 ACR 2010/2011 ACR 2016
Criteri di severità	FIQ FSQ
Criteri di valutazione risposta clinica	FIQ FAS
Linee di raccomandazione terapeutica	2016 EULAR recommendations for the treatment of FM

FIQ = Fibromyalgia impact questionnaire;

FAS = Fibromyalgia assessment Status;

FSQ = Fibromyalgia Survey Questionnaire.

la diagnosi di fibromialgia (prevalenza amministrativa) è molto più bassa.

I pazienti che sviluppano la fibromialgia presentano una storia clinica di dolore cronico persistente su tutto il loro corpo. Circa il 30% della popolazione presenta un dolore cronico regionale o diffuso durante l'esistenza. Il paziente predisposto

Tabella II - Prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale.

Paese	Autore	Definizione della diagnosi	Numero	Range di età	Prevalenza totale	F	M
Brasile	Senna	COPCORD	3.038	≥16	2.5	3.9	0.1
Canada	White	1990 ACR	3.395	≥18	3.3	4.9	1.6
USA	Wolfe	1990 ACR	3.006	≥18	2.2	3.4	0.5
Israele	Ablin	LFESSQ + 1990 ACR	1.019	≥18	2.0	2.8	1.1
Danimarca	Prescott	1990 ACR	1.219	18-79	0.7	-	-
Germania	Branco	LFESSQ + 1990 ACR	1.002	≥15	3.2	3.9	2.5
Italia	Salaffi	1990 ACR	2.155	≥18	2.2	-	-

LFESSQ London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire; COPCORD Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases; ACR American College of Rheumatology.

al dolore fibromialgico manifesta molti episodi di dolore cronico nella sua vita; infatti i pazienti fibromialgici spesso riferiscono cefalea, dismenorrea, disfunzione temporo-mandibolare, fatica cronica, cistite interstiziale/sindrome dell'uretra irritabile, colon irritabile e altre sindromi dolorose regionali (ad es. cervicaglia e lombalgia). Quello che al medico potrebbe apparire come una manifestazione acuta può essere semplicemente un'altra regione del corpo associata, occasionalmente o in maniera permanente, al dolore cronico diffuso della fibromialgia.

La sindrome fibromialgica manca di alterazioni di laboratorio o di specifici biomarcatori, di conseguenza la diagnosi dipende principalmente dai sintomi che il paziente riferisce.

Negli ultimi 20 anni, tuttavia, la fibromialgia è stata meglio definita attraverso studi che hanno stabilito gli aspetti eziopatogenetici della sindrome. Questi studi hanno dimostrato che certi sintomi, come il dolore muscolo-scheletrico diffuso e la presenza di specifiche aree algogene (1) alla digitopressione (tender points), la stanchezza cronica, i disturbi del sonno e alterazioni neurocognitive sono presenti nei pazienti affetti da sindrome fibromialgica e non comunemente nelle persone sane o in pazienti affetti da altre patologie reumatiche dolorose, e sono connesse a modificazioni delle soglie di percezione del dolore (sindrome da sensibilizzazione centrale) accompagnate ad alterazioni neuroendocrine e/psico-affettive.

Come si esegue la diagnosi (criteri diagnostici)

I criteri diagnostici per la fibromialgia sono stati originariamente pubblicati nel 1990 e comprendevano la presenza di dolore cronico diffuso da almeno 3 mesi associato a 11/18 tender points (16). Utilizzando questa definizione, quasi tutti i pazienti affetti da fibromialgia erano di sesso femminile poiché le donne hanno molti più tender points evocabili rispetto ai pazienti di sesso maschile.

La FM, diagnosticata in accordo ai criteri preliminari dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2010, successivamente modificati nel 2011, è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso e un insieme di sintomi somatici che includono principalmente disturbi del sonno, disfunzioni cognitive e affaticamento, ma possono comprendere anche alterazioni del tono dell'umore (17, 18). I recenti criteri del 2016 hanno portato a piccole modificazioni numeriche ma soprattutto hanno ripreso il concetto di dolore diffuso (infatti

le aree algogene devono includere almeno 4 di 5 aree topografiche definite dai criteri) e la diagnosi di fibromialgia non è esclusa dalla presenza di altre patologie associate (19).

I nuovi criteri diagnostici sono esclusivamente basati sui sintomi clinici e non richiedono la conta dei tender points. Con i nuovi criteri diagnostici la malattia ha un rapporto uomo/donna di 3-4/1, simile a quello di altre condizioni dolorose croniche. Sebbene non ancora completamente chiarita, la patogenesi della FM è spiegabile soprattutto su disfunzioni del sistema nervoso piuttosto che dell'apparato muscolo-scheletrico, come farebbe pensare la sua definizione tassonomica (1, 20, 21). La FM ha un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente, dal punto di vista personale e sociale, con i relativi costi diretti e indiretti (22). Infine, la FM può sovrapporsi e aggravare altre patologie di pertinenza reumatologica, influenzandone il decorso e la risposta alla terapia. Per tutti questi motivi un algoritmo standardizzato, volto ad una gestione strutturata ed organica della malattia, dovrebbe sostituire l'attuale approccio al paziente fibromialgico spesso dettato da scelte mediche individuali (23-26).

Qual è la prognosi della sindrome fibromialgica?

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine della FM, alcuni studi osservazionali a lungo termine hanno dimostrato che i sintomi persistono nel tempo, sebbene il reale impatto sulla qualità di vita sia poco chiaro (1). Soggetti in età giovanile con diagnosi di FM hanno un'alta probabilità di soffrire di questa malattia anche in età adulta, con conseguente impatto negativo sul versante emotivo e fisico (27). Tuttavia, fattori confondenti come il ritardo diagnostico, la durata dei sintomi, altre comorbidità e fattori sociali o ambientali possono influenzare l'andamento della malattia nel tempo. Inoltre, assetti cognitivi caratterizzati da alti livelli di ipervigilanza e catastrofismo sono notoriamente associate a scarsi miglioramenti nel tempo; tuttavia se prontamente individuate e trattate con approcci non farmacologici, le conseguenze sulla cronicizzazione e sulla severità potrebbero essere di gran lunga ridotte (28). Inoltre non è ancora chiaro se il fenotipo della FM possa cambiare nel tempo.

Per quanto riguarda la mortalità, le attuali conoscenze disponibili sono contrastanti, riportando sia un incremento sia una pari mortalità rispetto alla popolazione generale. Wolfe et al. (29) hanno

descritto un rapporto standardizzato di mortalità sovrapponibile tra soggetti con FM e controlli, sebbene i pazienti con FM avessero un maggiore rischio di mortalità per suicidio (OR 3,31 [95% CI 2,15-5,11]) e per morte accidentale (OR 1,45 [95% CI 1,02-2,06]), ma non per neoplasia. Simili risultati sono stati anche riscontrati in uno studio danese su una coorte di 5.295 persone con FM, nei quali gli autori hanno registrato un incremento del rischio di mortalità per suicidio e malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale (30). L'ideazione suicidaria è un sintomo frequente nei pazienti con FM, verificandosi in almeno la metà di essi e il rischio di suicidio è sensibilmente più elevato nei soggetti fibromialgici che nei soggetti che soffrono di dolore lombare cronico (31). Gli incidenti sono un altro fattore che influenza l'aspettativa di vita in questa popolazione (32). Infine, alcune ricerche hanno dimostrato come la FM potrebbe anche influenzare l'età biologica di una persona affetta. La lunghezza dei telomeri leucocitari è significativamente più corta nei pazienti con FM rispetto ai controlli, con un'associazione inversamente proporzionale al grado di dolore e depressione (33).

Esiste un target di severità di malattia e/o di valutazione del risultato clinico di trattamento per la FM?

Un target dovrebbe essere una misurazione standard di risultato clinico che sia affidabile, facile da eseguire, clinicamente significativo, che catturi la severità di malattia e abbia una soglia minima definita per il miglioramento clinico. Particolare attenzione dovrebbe essere data al semplice concetto di stato di malattia come attiva, o in parziale o totale remissione clinica, ma basandosi semplicemente su un singolo sintomo come l'intensità del dolore non si utilizza una appropriata misurazione di risultato clinico in una sindrome complessa e proteiforme negli aspetti clinici (34, 35). Il target di sfida peculiare posto dalla FM comprende la eterogeneità dei sintomi e gli obiettivi terapeutici a volte diversi tra medico e paziente. Suddividere i pazienti in sottogruppi può aiutare a focalizzarsi su uno specifico sintomo o un obiettivo, come categorizzare i pazienti in relazione ai fattori psicologici, ad es. ad alto o basso impatto psicologico, rispetto a quelli con sintomi prevalentemente fisici probabilmente più facili da trattare rispetto a un livello elevato di stress psicologico.

In poche parole, le nostre possibilità di valutazio-

ne riguardano il singolo sintomo (dolore, fatica, alterazione del sonno, disturbo neurocognitivo, ansia e depressione) presi singolarmente oppure inseriti in un contesto di utilizzo di indici compositi (36-40).

La terapia multimodale del paziente fibromialgico

La pubblicazione delle recenti raccomandazioni EULAR per il trattamento della sindrome fibromialgica (41) ci consente di trarre spunti significativi dalla revisione dei dati della letteratura. L'approccio terapeutico rimane un approccio multimodale nel quale il trattamento non farmacologico e quello farmacologico giocano un ruolo sinergico ma assolutamente individuale nella gestione del paziente nella pratica quotidiana.

Farmaci (42-44)

Gli antidepressivi, gli oppioidi, i FANS, i sedativi, i miorilassanti e gli antiepilettici sono solo alcuni dei numerosi farmaci che vengono utilizzati per il trattamento della FM; nonostante la miglior comprensione dei meccanismi patogenetici alla base di questa malattia, tuttavia, i risultati ottenuti con il solo trattamento farmacologico sono spesso insoddisfacenti anche se la ricerca farmacologica negli ultimi anni ha reso disponibili numerose molecole ad azione antidolorifica centrale.

I farmaci che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel trattamento della FM sono quelli che agiscono a livello del SNC, come gli antidepressivi, i miorilassanti e gli anticonvulsivanti; queste sostanze agirebbero a livello dei neuromodulatori (ad es. serotonina, noradrenalina, sostanza P, ecc.) le cui modificazioni avrebbero un ruolo patogenetico nel determinismo di questa malattia.

Analgesici

I farmaci anti-infiammatori utilizzati per trattare molte patologie reumatiche non mostrano importanti effetti nella fibromialgia. Tuttavia, basse dosi di aspirina, l'ibuprofene e il paracetamolo possono dare qualche sollievo al dolore (le linee guida dicono di non utilizzarli se non nel caso di associazione con OA). I cortisonici sono inefficaci e dovrebbero essere evitati per i loro potenziali effetti collaterali; possono rivelarsi utili per brevi periodi nei pazienti fortemente astenici. *Il tramadolo*, un farmaco analgesico che agisce come agonista oppioide (in particolare agonista dei recettori μ del sistema di percezione del dolore) ma anche come

un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, può ridurre la sintomatologia dolorosa del paziente fibromialgico. Gli oppioidi possono essere utili nel trattamento del dolore fibromialgico, anche se si ritiene che lo siano meno di quanto non accada in altre condizioni patologiche; gli oppioidi inoltre possono indurre tolleranza e sono gravati da frequenti effetti indesiderati quali stipsi, nausea e sedazione.

Recentemente anche i cannabinoidi sono stati proposti come una famiglia fitoterapica interessante nella terapia della sindrome fibromialgica.

Antidepressivi

I farmaci che facilitano il sonno profondo e il rilassamento muscolare aiutano molti pazienti affetti da FM a riposare meglio. Questi farmaci comprendono gli antidepressivi triciclici (amitriptilina) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (paroxetina, fluoxetina) ed altri farmaci ad azione prevalentemente miorilassante, ma simili strutturalmente agli antidepressivi (ciclobenzaprina).

Sebbene questi farmaci abbiano come principale indicazione la depressione, essi vengono abitualmente prescritti ai pazienti affetti da FM a bassi dosaggi, di solito prima di andare a letto. Nei pazienti fibromialgici, questi farmaci sono principalmente utilizzati per lenire il dolore, rilassare i muscoli e migliorare la qualità del sonno piuttosto che per il loro effetto antidepressivo. I farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), i quali agiscono su di un più ampio spettro di neurotrasmettitori rispetto agli SSRI, hanno dimostrato una significativa efficacia nel ridurre i sintomi della FM. Due di queste molecole sono al momento commercializzate in Italia, la duloxetina e la venlafaxina; in particolare la duloxetina (approvato dall'FDA americano per il trattamento della FM) ha già dato buoni risultati in termini di efficacia e tollerabilità nei pazienti affetti da FM.

Una terza molecola, il milnacipram, non è disponibile in Italia. I limiti degli SNRI sono per altro ben noti: possibilità di disfunzione erettile, interazioni farmacologiche e inoltre una possibile anche se non frequente influenza sulla pressione arteriosa. Sebbene molti pazienti dormano meglio e abbiano meno fastidi quando assumono farmaci antidepressivi, il miglioramento varia molto da persona a persona. In aggiunta i farmaci hanno effetti collaterali come sonnolenza diurna, costi-

pazione, bocca asciutta e aumento dell'appetito. Gli effetti collaterali sono raramente severi, ma possono essere disturbanti.

Miorilassanti

La ciclobenzaprina (CBP), un miorilassante con struttura chimica assai simile a quella dell'amitriptilina (un anti-depressivo triciclico), si è dimostrata moderatamente efficace nel trattamento della FM. La tizanidina è un miorilassante con proprietà sedative simili alla ciclobenzaprina. L'Eperisone cloridrato è un farmaco miorilassante ad azione centrale, che esplica la propria azione clinica attraverso un triplice meccanismo d'azione: combina, infatti, un'attività miorilassante a un'azione vasodilatatrice e analgesica.

Sedativo-ipnotici

I farmaci sedativi e gli ipnotici, come lo zopiclone e lo zolpidem, sono stati utilizzati nei pazienti fibromialgici e si sono dimostrati efficaci nel migliorare il sonno e nel ridurre l'astenia. Alcuni farmaci antidepressivi, come l'amitriptilina ed il trazodone, sono utilizzati a basso dosaggio per sfruttarne l'attività sedativa, ma in via generale la loro tollerabilità non è certo superiore a quella degli SNRI e anzi spesso è inferiore.

Anticonvulsivanti

Diversi meccanismi d'azione propri dei farmaci anti-epilettici possono interferire con la nocicezione: sebbene il motivo del loro effetto analgesico non sia del tutto chiarito, si pensa che alla base vi sia la loro capacità di limitare l'eccitabilità neuronale e di incrementarne l'inibizione.

Tra gli effetti di questa classe di farmaci ricordiamo la capacità di interferire con i canali ionici (ad es. i canali per il sodio e per il calcio), con i recettori eccitatori per glutammato ed N-methyl-D-aspartato, con i recettori inibitori per il GABA e la glicina. Il gabapentin e il pregabalin hanno dimostrato, in studi RCTs, di possedere attività analgesica nella neuropatia diabetica, nella nevralgia post-erpetica, nella profilassi dell'emigrania ed in altre condizioni cliniche caratterizzate da dolore neuropatico cronico.

Pregabalin ha anche dimostrato risultati significativi nei pazienti fibromialgici, grazie ad un buon profilo di efficacia e tollerabilità, e ha ottenuto l'indicazione per il trattamento della sindrome fibromialgica dall'ente regolatorio americano (FDA).

Esercizio e terapie fisiche (45, 46)

Due tra i principali obiettivi del trattamento della fibromialgia sono le tecniche di stiramento muscolare e di allenamento dei muscoli dolenti e l'incremento graduale del fitness cardiovascolare (aerobico). Molte persone possono prendere parte ad un programma di esercizi che determina un senso di benessere, un aumento della resistenza muscolare e una diminuzione del dolore. L'esercizio aerobico si è dimostrato efficace per i pazienti affetti da FM. Il paziente può essere riluttante ad esercitarsi se ha già dolore e se si sente stanco. Attività aerobica a basso impatto, come camminare, andare in bicicletta, nuotare o fare esercizi in acqua sono generalmente il modo migliore di iniziare un programma di esercizi. Occorre allenarsi regolarmente, ad esempio a giorni alterni aumentando gradualmente l'attività fisica per raggiungere un migliore livello di forma fisica.

Importante è stirare gentilmente i propri muscoli e muovere le articolazioni attraverso un'adeguata mobilizzazione articolare giornalmente e prima e dopo gli esercizi aerobici. È utile consultare un terapeuta della riabilitazione che aiuti a stabilire uno specifico programma di esercizi per migliorare la postura, la flessibilità e la forma fisica.

Terapie psicologiche (47-49)

Il trattamento cognitivo-comportamentale (CBT) è stato utilizzato come base per parecchi programmi di trattamento del dolore e dello stress. Gli interventi CBT richiedono la collaborazione attiva del paziente.

I programmi CBT sono sessioni di gruppo di 1-2 ore per 5-10 settimane. Questi gruppi sono generalmente condotti da psicologi o da professionisti istruiti appositamente. Alcuni studi supportano l'efficacia del trattamento educativo purché associato a strategie terapeutiche multimodali più complesse da parte di specialisti per il dolore che lavorano in maniera multidisciplinare su protocolli terapeutici per i pazienti affetti da FM. Alcuni di questi studi combinavano l'educazione del paziente e/o la terapia CBT con l'esercizio; nella maggior parte di questi studi è stato evidenziato alla fine del trattamento un miglioramento significativo in una o più delle variabili cliniche considerate.

Terapie complementari (50)

Anche le terapie cosiddette non convenzionali quali gli integratori dietetici o i trattamenti non farmacologici come ad es. l'utilizzo della fitote-

rapia, il biofeedback, l'agopuntura, la ginnastica dolce e lo yoga, possono avere effetti positivi sui sintomi del paziente fibromilagico.

In conclusione il trattamento del paziente affetto da FM si basa su un approccio multidisciplinare mirato al miglioramento della qualità della vita dei pazienti e alla riduzione dei costi economici individuali e sociali.

BIBLIOGRAFIA

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014; 311: 1547-55.
2. Dworkin RH, Bruehl S, Fillingim RB, Loeser JD, Terman GW, Turk DC. Multidimensional Diagnostic Criteria for Chronic Pain: Introduction to the ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT). *J Pain*. 2016; 17(Suppl. 9): T1-9.
3. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015; 156: 1003-7.
4. Schweiger V, Del Balzo G, Raniero D, De Leo D, Martini A, Sarzi-Puttini P, Polati E. Current trends in disability claims due to fibromyalgia syndrome *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 (Suppl. 105): S119-S126.
5. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 568-75.
6. Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Bulow PM, Daneskiold-Samsøe B, Kamper-Jørgensen F. Fibromyalgia in the adult Danish population. I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol*. 1993; 22: 233-7.
7. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 1040-5.
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 19-28.
9. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1570-6.
10. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 819-28.
11. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013; 17: 356.
12. Senna E, De Barros A, Silva E, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004; 31: 594-7.

13. White K, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London fibromyalgia epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1570-6.
14. Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: the DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 224.
15. Branco J, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39: 448-53.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 160-72.
17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, 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.
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011; 38: 1113-22.
19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46: 319-29.
20. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15022.
21. Häuser W, Clauw DJ, Fitzcharles MA. Treat-to-Target Strategy for Fibromyalgia: Opening the Dialogue. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 462-6.
22. Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2010; 26: 284-90.
23. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Ciapetti A, Atzeni F. Clinimetric evaluations of patients with chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25: 249-70.
24. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res*. 2010; 10: 102.
25. Baron R, Perrot S, Guillemain I, Alegre C, Dias-Barbosa C, Choy E, et al. Improving the primary care physicians' decision making for fibromyalgia in clinical practice: development and validation of the Fibromyalgia Detection (FibroDetect®) screening tool. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12: 128.
26. Arnold LM, Stanford SB, Welge JA, Crofford LJ. Development and testing of the fibromyalgia diagnostic screen for primary care. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21: 231-9.
27. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, Bromberg MH, Lynch-Jordan AM, Strotman D, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*. 2014; 133: e592-600.
28. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7: 216-24.
29. Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K. Mortality in fibromyalgia: a study of 8,186 patients over thirty-five years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 94-101.
30. Dreyer L, Kendall S, Danneskiold-Samsoe B, Bartels EM, Bliddal H. Mortality in a cohort of Danish patients with fibromyalgia: increased frequency of suicide. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3101-8.
31. Jimenez-Rodriguez I, Garcia-Leiva JM, Jimenez-Rodriguez BM, Condes-Moreno E, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Suicidal ideation and the risk of suicide in patients with fibromyalgia: a comparison with non-pain controls and patients suffering from low-back pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 625-30.
32. Redelmeier DA, Zung JD, Thiruchelvam D, Tibshirani RJ. Fibromyalgia and the risk of a subsequent motor vehicle crash. *J Rheumatol*. 2015; 42: 1502-10.
33. Hassett AL, Epel E, Clauw DJ, Harris RE, Harte SE, Kairys A, et al. Pain is associated with short leukocyte telomere length in women with fibromyalgia. *J Pain*. 2012; 13: 959-69.
34. Ballantyne JC, Sullivan MD. Intensity of chronic pain: the wrong metric? *N Engl J Med*. 2015; 373: 2098-9.
35. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open*. 2015; 1: e000146.
36. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991; 18: 728-33.
37. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R120.
38. Hauser W, Jung E, Erbsloh-Moller B, Gesmann M, Kuhn-Becker H, Petermann F, et al. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One*. 2012; 7: e37504.
39. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Gasparini S, Atzeni F, Grassi W. Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R125.
40. Iannuccelli C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Cazzola M, di Franco M, Guzzo MP, Bazzichi L, Cassisi GA, Marsico A, Stisi S, Salaffi F. Psychometric properties of the Fibromyalgia Assessment Status (FAS) index: a national web-based study of fibromyalgia. *Clin Exp*

- Rheumatol. 2011; 29 (6 Suppl. 69): S49-54.
41. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 318-28.
 42. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25: 311-9.
 43. Hauser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst R.* 2013; 1: CD010292.
 44. Van Koulil S, Kraaimaat FW, van Lankveld W, van Riel PL, Evers AW. A patient's perspective on multidisciplinary treatment gain for fibromyalgia: an indicator for pre-post treatment effects? *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1626-32.
 45. Cazzola M, Atzeni F, Salaffi F, Stisi S, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Which kind of exercise is best in fibromyalgia therapeutic programmes? A practical review. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28 (6 Suppl. 63): S117-24.
 46. Hauser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltewolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R79.
 47. Zech N, Hansen E, Bernardy K, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2017; 21: 217-27.
 48. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1991-2005.
 49. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Hauser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9: CD009796.
 50. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Hauser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 485272.

Malattie autoinfiammatorie

L. Cantarini

Siena

Non pervenuto.

Checkpoint immunotherapy: bene per il cancro, male per le malattie reumatiche

F. Ceccarelli, I. Leccese, F. Conti, G. Valesini

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

La possibilità di modulare il sistema immunitario allo scopo di trattare patologie neoplastiche è stato ipotizzato diversi anni fa, ma solo a partire dal 2010 sono stati introdotti farmaci in grado di agire sui cosiddetti *immuno-checkpoint*. Il loro impiego nel trattamento di diverse tipologie di tumori solidi ha evidenziato buoni risultati in termini di efficacia (1).

Il meccanismo tramite il quale i farmaci modulatori degli *immuno-checkpoint* agiscono non è completamente definito, ma appare certamente coinvolta la popolazione T cellulare (1).

Come noto, le cellule T *naive* vanno incontro a fenomeni di maturazione finemente controllati e regolati, che ne determinano infine l'attivazione. Nella popolazione CD4+, l'attivazione avviene attraverso 2 segnali: il primo mediato dal *T Cell Receptor* (TCR) che riconosce l'antigene presentato dalle molecole MHC, il secondo mediato da molecole co-stimolatorie, ovvero dal legame fra CD28, espresso dalle cellule T, e il suo ligando CD80, espresso dalla cellula presentante l'antigene (2). Tali meccanismi di attivazione sono regolati dalla presenza di molecole inibitorie: in particolare, a livello degli organi linfoidi, il CTLA4 compete con il ligando CD80, opponendosi all'attivazione CD28-mediata. Il ruolo inibitorio di CTLA4 non si esplica solo sulla popolazione CD4+, ma anche nell'ambito delle cellule T CD8+ e T regolatorie (3). L'inibizione a livello periferico è invece prevalentemente mediata dal *pathway* PD-1/PD-L1 (2).

Il ruolo delle molecole co-stimolatorie nell'ambito della terapia delle neoplasie si basa su un approccio terapeutico che prevede la rimozione dei segnali inibitori che bloccano la risposta anti-tumorale T-cellulare (4). I risultati ottenuti su modelli murini, nei quali il blocco del CTLA-4 promuove la risposta immunitaria anti-tumorale, hanno portato all'impiego di un anticorpo monoclonale anti-

CTLA-4 (ipilimumab) nel trattamento di pazienti affetti da melanoma (5). Al contrario nell'ambito reumatologico, la stimolazione della via mediata da CTLA-4 rappresenta una strategia terapeutica per i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR): nello specifico, il farmaco abatacept, una proteina di fusione del dominio extracellulare di CTLA-4 e della porzione Fc della IgG1, agisce bloccando il legame della molecola costimolatoria CD28 con il suo recettore (6).

Successivamente, sulla base dello stesso principio, l'impiego di inibitori del *pathway* PD-1/PD-L1 nel trattamento di tumori solidi ha dimostrato una percentuale di risposta variabile fra il 20 e il 50% (7).

Allo stato attuale sono stati approvati diversi farmaci in grado di inibire PD-1 e CTLA4, il cui impiego è stato valutato su diversi tipi di neoplasie.

A fronte di una acclarata efficacia, l'impiego della terapia con inibitori degli *immuno-checkpoint* non è scevro da effetti collaterali. L'induzione di una risposta immuno-mediata diretta contro le cellule neoplastiche che preveda il blocco di CTLA4 e PD-1, può indurre reazioni avverse immuno-mediate (*immune-related adverse events* - irAEs). In generale, i dati della letteratura descrivono lo sviluppo di irAEs, indipendentemente dal grado di severità, fino al 90% dei pazienti trattati con anti-CTLA4 (5) e al 70% dei soggetti trattati con anti-PD-1/PDL-1 (7, 8). Il rischio di sviluppare irAEs sembra essere dose-dipendente solo per quanto concerne la terapia con anti-CTLA4 (9).

Considerando solo irAEs di grado moderato/severo, il rischio è pari al 16% in caso di trattamento con farmaci che agiscono su PD-1/PDL-1 e 27% nei pazienti trattati con anti-CTLA4; la combinazione fra le due strategie terapeutiche aumenta tale rischio fino al 55% (10).

Questi eventi avversi possono coinvolgere numerosi organi, in particolare cute, apparato digerente,

ghiandole endocrine. Considerando i diversi gradi di severità, eventi avversi di grado lieve si registrano prevalentemente a livello della cute, mentre a carico dell'apparato digerente è descritta l'insorgenza di eventi di grado moderato/severo. Di rilievo, la comparsa di endocrinopatie nel 10% circa dei pazienti trattati: in particolare lo sviluppo di ipofisite è stato descritto nei pazienti trattati con anti-CTLA4 e ipotiroidismo in quelli trattati con anti-PD1 (11). Per quanto concerne la latenza fra l'inizio della terapia e lo sviluppo di irAEs, generalmente essa è pari a 3-6 mesi per entrambi i target terapeutici (9, 12).

La valutazione selettiva dell'insorgenza di manifestazioni muscolo-scheletriche ha evidenziato negli studi clinici di fase III una frequenza del 5% nei soggetti trattati con ipilimumab per melanoma, nel 9-20% dei pazienti trattati con pembrolizumab e nel 5-16% dei soggetti in terapia con nivolumab, rispetto ad una prevalenza inferiore a 1% registrata nella coorte trattata con placebo (13).

Nel 2016 Cappelli e collaboratori hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura, allo scopo di descrivere nello specifico gli irAEs di tipo reumatologico, mediante la valutazione di 52 articoli, comprensivi di trials clinici, studi osservazionali e descrizione di casi clinici. Per quanto concerne i trials clinici, lo sviluppo di artralgia risulta essere la manifestazione muscolo-scheletrica più frequente (1-43% dei soggetti trattati), seguita da mialgia (2-21%). Meno frequente lo sviluppo di artrite, con una frequenza variabile fra 1% e 7%. Xerostomia e xeroftalmia sono descritte nel 3-24% dei pazienti trattati, generalmente in assenza di altri segni e sintomi deponenti per una chiara Sindrome di Sjögren. Inoltre, sono stati descritti 2 casi di vasculite, classificata in modo specifico solo in un paziente (arterite a cellule giganti) (14). Per quanto concerne gli studi osservazionali, nel 2011 Bronstein et al. identificavano uno stato infiammatorio articolare mediante PET, nel 3.4% dei pazienti trattati con anti-CTLA4; nessuno di questi pazienti risultava positivo per fattore reumatoide (FR) e/o anticorpi diretti contro proteine citrullinate (ACPA) (15). Già nel 2006 Beck e colleghi descrivevano lo sviluppo di artrite, definita di grado moderato/severo, nel 2% di soggetti trattati con ipilimumab per melanoma (16). Nella revisione sono inoltre discussi i singoli casi di patologie reumatologiche insorte durante immunoterapia descritti in letteratura: di rilievo, 2 casi di poliartrite infiammatoria con tenosinovite, con negativi-

tà per anticorpi antinucleo (ANA), FR e ACPA; 3 casi di miosite (2 polimiosite, 1 dermatomiosite); 1 caso di nefrite lupica (biopsia renale; depositi extramembranosi e mesangiali di IgG/IgM, C3, C1q; positività per anti-dsDNA) (14).

Più di recente, Cappelli e collaboratori hanno descritto una coorte di 9 pazienti che, durante immunoterapia (nivolumab, ipilimumab), aveva manifestato un'artrite infiammatoria sieronegativa (17). Belkhir et al. hanno pubblicato una casistica di 10 pazienti che hanno sviluppato AR o polimialgia reumatica (PMR) durante immunoterapia. Tutti i pazienti erano stati trattati con anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) o anti-PDL1. In un caso era stata eseguita una terapia combinata ipilimumab+nivolumab. Nello specifico, 6 pazienti avevano sviluppato una AR sieropositiva e i restanti 4 pazienti una PMR, con una età media all'esordio di 65 anni. La mediana di latenza fra l'inizio dell'immunoterapia e lo sviluppo della patologia era pari a 1 mese. Questo studio rappresenta la prima descrizione di insorgenza di AR sieropositiva durante immunoterapia. Di rilievo, due pazienti che sviluppavano AR presentavano positività per ACPA già prima della immunoterapia (18).

Per quanto riguarda il trattamento degli irAEs, la gestione di tali eventi si è basata fondamentalmente sull'opinione dello specialista, alla luce della mancanza di studi prospettici volti ad individuare il trattamento più efficace. Nella maggior parte dei casi, la temporanea interruzione della immunoterapia e/o la somministrazione di glucocorticoidi risulta efficace nella remissione degli eventi di grado moderato/severo (14, 19). Sono tuttavia descritti dei casi non responsivi al solo trattamento con glucocorticoidi e nei quali sono stati introdotti farmaci immunosoppressivi, quali methotrexate (17). Come terapia di seconda linea, nei pazienti che sviluppano artrite o colite immuno-mediata è possibile l'impiego di farmaci antagonisti del TNF, il cui utilizzo non sembra influenzare la risposta all'immunoterapia (19).

Alla luce del meccanismo d'azione degli inibitori degli immuno-*checkpoint*, occorre anche valutare la possibile riacutizzazione di preesistenti malattie autoimmuni. Le informazioni a tutt'oggi disponibili provengono dai registri. In particolare, i dati del *German Dermatologic Cooperative Oncology Group* indicano una riacutizzazione di una preesistente malattia autoimmune nel 40% dei casi trattati con anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab),

dopo un periodo di tempo variabile fra 3 e 20 settimane dall'inizio del trattamento (20). Questa frequenza è sovrapponibile a quanto riportato da Menzies et al. nel 2016, che descrivevano una riacutizzazione di malattia nel 38% dei casi dopo una durata mediana di terapia con anti-CTLA4 pari a 38 mesi (21). Una prevalenza più bassa, pari al 27%, è descritta da Johnson e collaboratori in una coorte di pazienti trattati con lo stesso farmaco per melanoma metastatico (22).

La riacutizzazione di una preesistente malattia autoimmune appare quindi una evenienza frequente; occorre comunque considerare il numero ridotto di pazienti affetti da malattie autoimmuni trattati con inibitori degli immuno-*checkpoint*, non consentendo risultati conclusivi. In generale un *flare* di malattia appare più frequente nei soggetti affetti da patologie reumatologiche e psoriasi, con una prevalenza pari al 50% circa per entrambe le condizioni (20, 21). Tuttavia, seppur con una frequenza più bassa, è possibile la riacutizzazione di altre condizioni, quali patologie infiammatorie intestinali o endocrine (20, 21). Per quanto concerne il trattamento per la riacutizzazione di malattia, tutti i pazienti descritti avevano ricevuto terapia sintomatica e immunosoppressori (methotrexate, sulfasalazina) e non era stata necessaria la sospensione della immunoterapia (20, 21).

In conclusione, l'approccio multidisciplinare che preveda la collaborazione fra oncologo e reumatologo è cruciale per una ottimale gestione dei pazienti che sviluppano irAEs durante trattamento con farmaci inibitori degli *immuno-checkpoint*. Nella maggior parte dei casi è sufficiente l'impiego di farmaci sintomatici (FANS e glucocorticoidi), ma talora è necessario l'impiego di farmaci di seconda linea, quali immunosoppressori.

La riacutizzazione delle patologie autoimmuni preesistenti è un evento frequente; pertanto l'utilizzo di immuno-terapia in pazienti affetti da tali patologie richiede uno stretto monitoraggio.

BIBLIOGRAFIA

1. Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35: 298-308.
2. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015; 348: 56-61.
3. Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol Res*. 2013; 1: 32-42.
4. Allison JP, Hurwitz AA, Leach DR. Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T-cell responses. *Curr Opin Immunol*. 1995; 7: 682-6.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 711e23.
6. van der Vliet M, Kuball J, Radstake TR, et al. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12, 593-604.
7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2443e54.
8. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2455e65.
9. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients with Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1020e30.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl J Med*. 2015; 373: 23-34.
11. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139-48.
12. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immunerelated adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013; 119: 1675e82.
13. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 44: 51-60.
14. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; Dec 20.
15. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, et al. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197: w992-w1000.
16. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2283-9.
17. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 43-50.
18. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017; Jun 9.
19. Friedman CF, Postow MA. Emerging Tissue and Blood-Based Biomarkers that may Predict Response to Immune Checkpoint Inhibition. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18, 21.

20. Gutzmer R, Koop A, Meier F, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer*. 2017; 75: 24-32.
21. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders (AD) or major toxicity with ipilimumab (IPI). *Ann Oncol*. 2017; 28: 368-76.
22. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol*. 2015; 2: 234-40.