

2017 • Vol. 69 • (Numero Speciale 2)

R eumatismo

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

54° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

sir

Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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



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



© Copyright 2017 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

In copertina

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



54°

**Congresso
Nazionale della
Società Italiana
di Reumatologia**

22/25 Novembre 2017
Palacongressi di Rimini



INDICE

GIOVEDÌ 23 NOVEMBRE 2017

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Remissione e low disease activity
M. Zen, L. Iacarino, F. Saccon, A. Doria 3

Manifestazioni muscoloscheletriche del lupus
M. Piga, M. Congia, A. Floris, A. Gabba, D. Perra, A. Cauli, A. Mathieu 8

Comunicazioni

Il legame di BLYS con il suo recettore determina apoptosi delle cellule endoteliali e dei progenitori endoteliali: l'effetto pro-apoptotico è inibito dal trattamento con belimumab
F. Spinelli, C. Barbati, T. Colasanti, F. Ceccarelli, L. Massaro, F. Morello, V. Orefice, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti 10

Diminuzione dei livelli di autofagia in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico in trattamento con belimumab
T. Colasanti, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, L. Massaro, F. Morello, V. Orefice, C. Barbati, M. Vomero, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri 12

Impatto della remissione sulla sindrome metabolica nel lupus eritematoso sistemico
D. Margiotta, L. Navarini, M. Vadacca, F. Basta, A. Vernuccio, A. Afeltra 13

Polymorphisms of STAT4 and MIR146a predict the achievement of 5 years remission in patients with systemic lupus erythematosus
C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, I. Leccese, G. Mettola, S. Rufini, A. Alessandri, F.R. Spinelli, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti 14

ARTRITE REUMATOIDE: CLINICA E TERAPIA

Le comorbidity polmonari
M. Sebastiani, G. Cassone, A. Manfredi 16

Le comorbidity neurologiche e cognitive
M. Govoni 19

Obesità e artrite reumatoide 22
F. Iannone

Comunicazioni

L'artrite reumatoide è associata con un incremento della stiffness epatica che è indipendente dalla terapia con methotrexate: studio cross-sectional caso-controllo mediante elastografia shear wave bidimensionale (2D SWE)
S. Mura, M.L. Cadoni, P.L. Meloni, G. Vidili, G.L. Erre, L. Taras, M. Manca, G. Passiu 24

Incremento della mortalità in pazienti con early arthritis e ritardo di trattamento con farmaci disease modifying
G. Sakellariou, C.A. Scirè, F. Rumi, G. Carrara, C. Cerra, S. Migliazza, R. Caporali, C. Montecucco 26

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIRM (SOCIETÀ ITALIANA RADIOLOGIA MEDICA) - UN PERCORSO CONDIVISO PER UN LINGUAGGIO COMUNE NELLE SPA ASSIALI

Perché la necessità di un linguaggio comune
M. Galeazzi 29

I limiti della radiologia convenzionale e i vantaggi della risonanza magnetica nucleare
E. La Paglia 30

Ritardo diagnostico e le conseguenze per i pazienti
B. Frediani 35

Il contesto attuale e linee guida Eular imaging Axial SpA
A. Marchesoni 36

I goals da raggiungere e le prospettive del Reumatologo/Radiologo
S. D'Angelo 37

Conclusioni 38
M. Galeazzi, E. Silvestri

COMUNICAZIONI ORALI: SINDROME DI SIÖGREN E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Prevalenza e tipologia di impegno polmonare in corso di sindrome di Sjögren primitiva: analisi retrospettiva in una casistica multicentrica
C. Baldini, L. Quartuccio, F. Ferro, E. Bartoloni

Bocci, R. Priori, F. Carubbi, A. Alunno, M. Orlandi, S. Bellando Randone, M. Mosca, S. De Vita, R. Gerli, G. Valesini, R. Giacomelli, S. Bombardieri, M. Maticci Cerinic..... 40

Follow-up a lungo termine in un'ampia coorte italiana di pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria: confronto tra l'attività di malattia (ESSDAI) all'esordio e all'ultimo follow-up con particolare attenzione allo sviluppo di malattie linfoproliferative
S. Zandonella Callegher, L. Quartuccio, S. Gandolfo, C. Fabro, S. De Vita..... 41

Associazione tra anticorpi anti-proteine acetilate e caratteristiche cliniche in corso di sindrome di Sjögren primaria
A. Alunno, F. Carubbi, H. Bang, O. Bistoni, P. Studenic, G. Steiner, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli..... 42

Inquadramento dell'impegno ghiandolare nella sindrome di Sjögren alla diagnosi: approccio integrato ecografico, istologico e funzionale
N. Luciano, F. Ferro, E. Elefante, A. Tripoli, V. Donati, M. Mosca, C. Baldini..... 43

BCL2-associated athanogene 3 is associated with b-cell hyperactivity including lymphoma in primary Sjögren's syndrome
E. Valentini, A. Alunno, F. Carubbi, A. Falco, O. Bistoni, M. Pascale, R. Gerli..... 44

Anticorpi anti-proteine carbamilate in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico con coinvolgimento articolare: possibile ruolo come biomarcatori di danno erosivo
F. Ceccarelli, C. Perricone, T. Colasanti, L. Massaro, E. Cipriano, M. Pendolino, F. Natalucci, G. Capalbo, R. Mancini, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti..... 45

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE - PATOGENESI E BIOMARKERS

L'artrite reumatoide è associata con una maggiore dispersione del QT rispetto alla popolazione generale: studio cross sectional caso-controllo
A. Piras, I. Cangemi, M. Dessi, M. Piga, M. Piras, M. Fadda, P.S. Saba, P. Masia, G.L. Erre, A. Ganau, A. Mathieu, G. Passiu..... 47

Attivazione B linfocitaria locale e sistemica nelle artriti infiammatorie: confronto tra artrite reumatoide e artrite psoriasica
S. Bugatti, G. Zanframundo, B. Vitolo, S. Rossi, C. Montecuccio, A. Manzo..... 48

Il TNF espresso sulla superficie delle microparticelle circolanti di pazienti affetti da artrite reumatoide media la morte delle cellule endoteliali *in vitro*
C. Barbati, M. Vomero, T. Colasanti, L. Novelli, F. R. Spinelli, F. Miranda, F. Ceccarelli, A. Finucci, C. Perricone, R. Scrivo, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri..... 50

L'inibizione di IL-6r modifica la distribuzione delle sottopopolazioni B cellulari attraverso la modulazione epigenetica in pazienti affetti da artrite reumatoide dopo fallimento a C-DMARDs
C. Di Mario, B. Tolusso, S. Alivernini, A.L. Fedele, L. Petricca, G. Di Sante, M.R. Gigante, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 51

Biomarcatori sinoviali istologici e ultrasonografici predittivi di differenziazione clinica in pazienti con artrite indifferenziata sieronegativa
L. Petricca, S. Alivernini, B. Tolusso, L. Bui, C. Di Mario, M.R. Gigante, G. Di Sante, R. Benvenuto, A. L. Fedele, F. Federico, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 52

HDL cholesterol efflux capacity of rheumatoid arthritis patients is modified by different biologic-DMARDs
S. Perniola, F. Cacciapaglia, J. Hardfeldt, M. Nivuori, O. Magazzino, M. Giannotta, M. Giannini, M. G. Anelli, A. Moschetta, F. Iannone..... 53

COMUNICAZIONI ORALI: FARMACI BIOLOGICI NELLE SPA

Le manifestazioni extra-articolari in corso di spondiloartrite assiale influenzano la scelta del farmaco biologico? Dati da una casistica multicentrica real-life
C. Crotti, E.G. Favalli, S. D'Angelo, A. Carletto, A. Becciolini, F. Martinis, G. Tramontano, M. Biggioggero, A. Marchesoni, M. Rossini..... 56

- Utilizzo di farmaci DMARDs sintetici e biologici in pazienti con spondiloartrite enteropatica: approccio condiviso gastro-reumatologico
M. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, C. Canofari, F. Cedola, S. Onali, E. Calabrese, C. Petruzzello, A. Ruffa, G. Monteleone, L. Biancone, R. Perricone..... 57
- Utilità del secukinumab nel trattamento di spondiloartriti sieronegative multiresistenti: dati real-life
I. Giovannini, L. Quartuccio, A. Zabotti, S. Sacco, E. Cavallaro, G. De Marchi, S. De Vita..... 59
- Efficacia di golimumab in pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartriti con risposta inadeguata agli inibitori del TNF
L. Santo, F. D'Onofrio, M.G. Anelli, N. Maruotti, R. Bucci, A. Semeraro, C. Zuccaro, G. Carlino, A. Marsico, L. Quarta, O. Casilli, P.C.F. Falappone, F. Iannone..... 60
- Risultati dell'imaging a quattro anni in pazienti con spondiloartrite assiale (radiografica e non) trattati con certolizumab pegol
A. Shablakov, D. van der Heijde, X. Baraliakos, K.G. Hermann, R. Landewé, P. M. Machado, W. P. Maksymowych, O. Davies, N. de Peyrecave, B. Hoepken, L. Bauer, T. Nurminen, J. Braun..... 62
- Impatto della malattia e del trattamento con certolizumab pegol (CZP) sulla produttività nel posto di lavoro e in ambito domestico nei pazienti in età lavorativa con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale
M. Bovolenta, A. Kavanaugh, P. J. Mease, O. Purcaru, D. van der Heijde..... 64
- COMUNICAZIONI ORALI:
SCLEROSI SISTEMICA**
- Evaluation of skin involvement in limited cutaneous systemic sclerosis patients by two ultrasound transducers with different frequency: preliminary results of study supported by SIR bursary
B. Ruaro, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, M. Ghio, E. Alessandri, M. Cutolo..... 67
- Linfoadenomegalie toraciche: un probabile very early marker di interstiziopatia polmonare nei pazienti con sclerosi sistemica?
C. Rotondo, M. Nivuori, E. Praino, L. Urso, S. Lopriore, G. Lapadula, F. Iannone..... 68
- Deficit angiogenetico nella sclerosi sistemica: potenziale contributo dell'asse Slit2/Robo4
E. Romano, M. Manetti, I. Rosa, B.S. Fioretto, L. Ibba-Manneschi, M. Maticci Cerinic, S. Guiducci..... 69
- Bosentan contrasta l'azione pro-fibrotica dei macrofagi alternativamente attivati (M2) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica
S. Soldano, P. Montagna, R. Brizzolara, A.C. Trombetta, S. Paolino, C. Pizzorni, A. Sulli, M. Cutolo..... 70
- Caratterizzazione del microambiente intestinale sclerodermico in relazione alla durata di malattia e all'estensione del coinvolgimento cutaneo
G. Natalello, S. L. Bosello, F. Paroni Sterbini, A. Palladini, G. B. Canestrari, E. De Lorenzis, F. Parisi, B. Posteraro, M. Sanguinetti, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 71
- Quantitative CT evaluation in diffuse interstitial lung involvement in systemic sclerosis: usefulness of lung texture analysis to predict the functional modification over time
E. De Lorenzis, S.L. Bosello, M. Occhipinti, G.B. Canestrari, F. Parisi, G. Natalello, A.R. Larici, L.G. Sisti, C. De Waure, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 73
- Confronto di due differenti regimi d'infusione di prostanoidi nel trattamento della microangiopatia sclerodermica
S. Bilia, S. Barsotti, A. D'Ascanio, A. Della Rossa, M. Mosca..... 74
- Quadro clinico dei pazienti sclerodermici con anticorpo specifico anti-RNA polimerasi III: studio monocentrico
E. Pigatto, M. Ferranti, M Favaro, P. Polito, E. Zanatta, P. Galozzi, M. Tonello, L. Punzi, F. Cozzi..... 75

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Studio prospettico per la validazione dello PsA-disk: un nuovo metodo visivo per la diagnosi dell'artrite psoriasica
M.S. Chimenti, M. Esposito, M. Teoli, C. De Simone, G. Peluso, D. Birra, G. Moretta, D. Graceffa, C. Bonifati, R. Caccavale, N. Bernardini, C. Potenza, A. Galossi, V. Carboni, A. Mazzotta, F. Sensi, A. Richetta, D. Kostaki, P. Sessa, F. Ceccarelli, R. Scrivo, S. Urbani, E. Del Duca, L. Bianchi, G. Valesini, E. Gremese, K. Peris, R. Perricone 78

Prospective observational study on the evaluation of quality of life in patients affected by enteropathic spondyloarthritis
M.S. Chimenti, P. Conigliaro, B. Polistena, P. Triggianese, A. Ruffa, C. Canofari, F. Cedola, S. Onali, M. Balan, E. Calabrese, C. Petruzzello, F. Spandonaro, G. Monteleone, L. Biancone, R. Perricone 80

Fattori associati all'aterosclerosi accelerata nei pazienti affetti da spondiloartrite senza malattie cardiovascolari
A. Giollo, A. Dalbeni, A. Tagetti, G. Cioffi, F. Ognibeni, D. Gatti, L. Idolazzi, G. Orsolini, M. Rossini, C. Fava, O. Viapiana 82

Sindrome metabolica, epatopatia non alcolica (NAFLD) e stiffness epatica in pazienti affetti da artrite psoriasica e psoriasi: uno studio osservazionale
A. Ortolan, M. Lorenzin, G. Tadiotto, F. Oliviero, A. Hoxha, M. Favero, S. Piaserico, L. Punzi, R. Ramonda 84

Attività di malattia residua in pazienti affetti da artrite psoriasica in remissione
F. Perrotta, A. De Socio, E. Lubrano di Scorpaniello 86

Alessitimia nelle artriti infiammatorie: studio preliminare in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica
G. Fonti, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, J. Hitaj, C. Canofari, M. Galluzzo, M. Talamonti, B. Kroegler, E. Greco, R. Perricone 88

Ruolo della valutazione ultrasonografica dei tendini estensori della mano nella diagnostica differenziale dei pazienti affetti da artrite all'esordio
A. Batticciotto, G. Prato, M. Antivalle, M.C. Ditto, M.C. Gerardi, R. Talotta, F. Rigamonti, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini 90

L'impiego di infliximab biosimilare nella pratica clinica italiana: analisi retrospettiva di una casistica multicentrica italiana
A. Becciolini, E.G. Favalli, F. Iannone, M. Sebastiani, P. Sarzi-Puttini, M. Galeazzi, C. Realmuto, E. Fusaro, R. Ramonda, M. Facchinetti, P. Ostuni, F. Salaffi, E. Silvagni, M. Govoni, R. Caporali, G.F. Bagnato, F. Dascanio, G. Lapadula 91

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2018 (1)

The lupus low disease activity state (LLDAS) in Caucasian patients: prevalence and outcome in the first 18 months of systemic lupus erythematosus management
A. Floris, M. Piga, G. Cappellazzo, E. Chessa, M. Congia, A. Mathieu, A. Cauli 94

The italian registry of autoimmune congenital heart block (LU.NE registry): report of the first year of activity
M. Fredi, L. Andreoli, T. Bertero, A. Bortoluzzi, S. Breda, V. Cappa, F. Ceccarelli, R. Cimaz, F. Franceschini, M. Gerosa, M. Govoni, A. Hoxha, A. Lojaco, L. Marozio, A. Mathieu, P.L. Meroni, A. Minniti, M. Muscarà, M. Padovan, M. Piga, R. Priori, V. Ramoni, A. Ruffatti, M. Tonello, S. Zatti, E. Di Poi, S. Calza, A.L. Brucato, A. Tincani 96

Long-term follow-up of 269 children born to mothers with systemic autoimmune diseases: analysis of a multicentre survey from 24 rheumatology units in Italy
M.G. Lazzaroni, C. Nalli, L. Andreoli, C. Carini, M. Rodrigues, F. Dall'Ara, E. Bartoloni Bocchi, R. Gerli, C.B. Chighizola, M. Gerosa, P.L. Meroni, L. Sinigaglia, P. Conigliaro, R. Perricone, A. Corrado, F.P. Cantatore, S. D'Angelo, M. Favaro, M. Larosa, A. Doria, A. Ruffatti, E. Generali, C. Selmi, M. Meroni, M. Cutolo, M. Padovan, M. Govoni, G. Pazzola, C. Salvarani, S. Peccatori, G. Paolazzi, I. Prevete,

<i>G. Minisola, G.D. Sebastiani, A. Brucato, V. Ramoni, R. Caporali, C. Montecucco, C. Tani, V. Signorini, M. Mosca, M. Trevisani, N. Malavolta, M. Vadacca, A. Afeltra, E. Vivaldelli, A. Maier, E. Visalli, R. Foti, L. Zuliani, A. Gabrielli, C. Campochiaro, E. Baldissera, M.G. Sabbadini, N. Romeo, A. Tincani</i>	98	Novità nella valutazione clinica del paziente con sclerosi sistemica - dai marker solubili all'imaging <i>M. Matsucci Cerinic</i>	109
TNFSF13B variant confers susceptibility to SLE, increases serum baffle cytokine and autoantibodies production <i>M. Piga, M. Steri, V. Orrù, L. Idda, M. Pitzalis, F. Cucca, A. Mathieu</i>	100	Comunicazioni Differenti cut-off di indice di resistività renale (IRR) rispecchiano il danno renale ed extrarenale e predicano un futuro peggioramento in corso di sclerosi sistemica (SSc) <i>C. Bruni, V. Maestripieri, G. Tesei, M. Chiostrì, S. Guiducci, S. Bellando-Randone, M. Boddi, M. Matsucci-Cerinic</i>	110
Imatinib-loaded gold nanoparticles ameliorate experimental lung fibrosis induced by bleomycin <i>V. Codullo, S. Breda, F. Meloni, E. Cova, S. Inghilleri, J. Distler, C. Montecucco</i>	101	Alterazioni della deglutizione in videofluoroscopia e correlazioni con caratteristiche cliniche in pazienti con sclerosi sistemica <i>C. Fischetti, P. Fraticelli, S. Barchiesi, A.M. Pisani, G. Romanelli, L. Zuliani, A. Ferrarini, A. Gabrielli</i>	113
Predictive value of adiponectin/leptin score for weight loss in systemic sclerosis <i>G. Bagnato, F. Del Galdo, E. Pigatto, G. Abignano, D. Sciortino, A. Bitto, G. Pizzino, N. Irrera, A. Ferrera, F. Cozzi, S. Gangemi, W.N. Roberts, A. Saitta</i>	102	Microvascular flow assessed by dynamic optical coherence tomography: first non-invasive quantitative outcome measure of microvascular disease in systemic sclerosis <i>G. Abignano, A. Daniel, L. Green, S. Eng, F. Del Galdo</i>	115
Cardiac MRI in systemic sclerosis as prognostic tool of cardiac mortality in symptomatic patients <i>G.B. Canestrari, S.L. Bosello, E. de Lorenzis, G. Natalello, F. Parisi, R. Marano, A. Meduri, G. Ferraccioli, E. Gremese</i>	104	Angiogenic T cell (TANG) expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis <i>M. Manetti, S. Pratesi, E. Romano, I. Rosa, S. Bellando-Randone, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, E. Maggi, M. Matsucci Cerinic</i>	116
The attack study for achieving improvement in the management of crystal-induced arthritis: preliminary results of a national multicentre study focusing on the performance of 2015 acr/ear classification criteria for gout in a cohort of gouty and non-gouty patients from rheumatology centres <i>N. Ughi, A. Zanetti, P. Frallonardo, A. Hoxha, M. Lorenzin, M.A. Cimmino, F. Ceccarelli, C. Scirocco, B. Raffener, F. Furini, M. Manara, G. Carrara, C.A. Scirè, R. Ramonda</i>	105	ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE Spondilite anchilosante: malattia autoimmune o malattia autoinfiammatoria? <i>F. Ciccìa</i>	118
SCLERODERMIA La sclerodermia: evoluzione clinico-prognostica nelle ultime decadi <i>D. Giuggioli</i>	108	Artrite psoriasica: attività residua di malattia e sue implicazioni <i>E. Lubrano di Scorpaniello</i>	119
		Spondiloartriti: entesiti polidistrettuali o fibromialgia? <i>A. Marchesoni</i>	121

Comunicazioni

Artrite in IBD trattate con anti-TNF:
caratteristiche istologiche delle manifestazioni
paradosse articolari in pazienti in anti-TNF
*S. Alivernini, D. Pugliese, B. Tolusso,
L. Petricca, L. Bui, L. Guidi, G. L. Rapaccini,
F. Federico, G. Ferraccioli, A. Armuzzi,
E. Gremese* 125

Prevalenza di entesite subclinica in pazienti affetti
da micr. Studio monocentrico ultrasonografico
*A. Batticciotto, G. Prato, M. Antivalle,
M.C. Ditto, M.C. Gerardi, R. Talotta,
F. Rigamonti, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini* 126

CASI DIFFICILI: RUOLO DELL'IMAGING

Mano e polso doloroso: imaging integrato
e diagnostica differenziale
F. Salaffi, M. Carotti 128

Comunicazioni

Piede e caviglia dolorosa: imaging integrato
e diagnostica differenziale
E. Scarano 131

Valutazione mediante risonanza magnetica di
erosioni ossee, edema osseo e sinovite nelle
articolazioni del polso e delle metacarpofalangee
in pazienti con differenti malattie reumatiche
*F. Barbieri, M. A. Cimmino,
M. Cutolo, A. Sulli* 132

Incidence and survival of acute exacerbation
of interstitial lung diseases secondary
to rheumatic disorders: a prospective study
*A. Manfredi, M. Sebastiani, S. Cerri,
A. Spinella, C. Vacchi, G. Della Casa,
G. Cassone, R. Tonelli, F. Luppi, C. Ferri* 134

VENERDÌ 24 NOVEMBRE 2017**VASCULITI SISTEMICHE**

Raccomandazioni per l'uso dell'imaging
nelle vasculiti
*C. Dejacco, S. Ramiro, C. Dufiner,
F.L. Besson, T.A. Bley, D. Blockmans,
E. Brouwer, M.A. Cimmino, E. Clark,
B. Dasgupta, A.P. Diamantopoulos,
H. Direskeneli, A. Iagnocco, T. Klink, L. Neill,
C. Ponte, C. Salvarani, R.H.J.A. Slart,
M. Whitlock, W.A. Schmidt* 137

Nuove raccomandazioni EULAR
per la terapia della malattia di Beçhet
P. Leccese 140

La vasculite crioglobulinemica
C. Ferri 141

Comunicazioni

Rischio cardiovascolare e trombotico nei pazienti
con vasculiti anca associate: uno studio di
popolazione della durata di 20 anni
*A. Berti, E. Matteson, C. Crowson,
U. Specks, D. Cornec* 142

Efficacia e sicurezza dell'inibizione
dell'interleuchina-1 con anakinra
e canakinumab nel trattamento dell'uveite
correlata a malattia di Behçet
*C. Fabiani, A. Vitale, G. Emmi, G. Lopalca,
S. Gentileschi, B. Frediani, M. Galeazzi,
F. Iannone, L. Cantarini* 143

**MALATTIE REUMATICHE IN
GRAVIDANZA E SINDROME DA
ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**

Artriti infiammatorie prima,
durante e dopo la gravidanza
V.L. Ramoni 145

Comunicazioni

Assenza di trasferimento placentare
di certolizumab pegol durante la gravidanza:
risultati provenienti dal CRIB, studio post
marketing di farmacocinetica prospettico,
multicentrico
*A. Tincani, X. Mariette, A. Flynn, F. Förger,
A. Moltó, R.-M. Flipo, A. Van Tubergen,
L. Shaughnessy, J. Simpson, M. Teil,
E. Helmer, M. Wang, E. Chakravarty* 150

Outcome della gravidanza in corso di malattie
autoimmuni sistemiche: risultati dell'attività
di un ambulatorio dedicato dal 2000 al 2016
*C. Tani, R. Vagelli, F. Strigini, E. Bianchi,
L. Carli, A. Parma, M. Mosca* 152

Incremento dei livelli di eritrosi nei pazienti
con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
*C. Pensa, M. Vomero, F. Ceccarelli,
A. Finucci, F.R. Spinelli, C. Barbati,
T. Colasanti, R. Foa, F.R. Mauro,
F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri* 153

Curbside consultation on antiphospholipid syndrome <i>L. Andreoli, F. Crisafulli, A. Tincani</i>	154	Caratterizzazione molecolare del gene ERAP1: individuazione di varianti de novo in una coorte di pazienti italiani affetti malattia di Behçet <i>M.C. Padula, P. Leccese, S. D'Angelo, E. Pellizzieri, A.A. Padula, N. Lascaro, G. Martelli</i>	180
MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO			
Inflammatione e danno osseo <i>G. Minisola</i>	158	La valutazione diagnostica dei pazienti con sospetta febbre periodica ereditaria: esperienza di un centro di riferimento terziario in Italia <i>A. Vitale, D. Rigante, O.M. Lucherini, A. De Palma, I. Orlando, S. Gentileschi, J. Sota, A. Simpatico, M. Galeazzi, B. Frediani, L. Cantarini</i>	181
La vitamina D e le malattie reumatiche <i>M. Rossini</i>	163	Clinical diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome <i>A. Vitale, L.L. Sicignano, R. Manna, G. Emmi, D. Rigante, B. Frediani, M. Galeazzi, L. Cantarini</i>	182
Nuove frontiere nel trattamento dell'osteoporosi <i>G. Bianchi</i>	170		
Nerve Growth Factor e dolore <i>M. Varenna</i>	171		
COMUNICAZIONI ORALI: MALATTIA DI BEHÇET E MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE		COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE - CLINICA E TERAPIA	
Retention rate cumulativa di adalimumab impiegato nel trattamento dell'uveite associata alla malattia di Behçet durante un follow-up di 4 anni <i>J. Sota, C. Fabiani, A. Vitale, D. Rigante, G. Emmi, L. Vannozzi, G. Lopalco, S. Guerriero, S. Gentileschi, M. Capozzoli, R. Franceschini, B. Frediani, M. Galeazzi, F. Iannone, G.M. Tosi, L. Cantarini</i>	175	Fattori predittivi di persistenza in trattamento a lungo termine di abatacept: analisi retrospettiva di una casistica multicentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide <i>C. Crotti, E.G. Favalli, A. Carletto, R. Gorla, R. Foti, A. Becciolini, F. Martinis, C. Bazzani, A. Giollo, S. Piantoni, L. Sinigaglia</i>	184
Sicurezza ed efficacia di adalimumab nel trattamento dell'uveite correlata a malattia di Behçet <i>C. Fabiani, A. Vital, G. Emmi, L. Vannozzi, G. Lopalco, S. Guerriero, I. Orlando, R. Franceschini, D. Bacherini, L. Cimino, A. Soriano, B. Frediani, M. Galeazzi, F. Iannone, C. Salvarani, L. Cantarini</i>	177	Efficacia e persistenza in trattamento di certolizumab pegol nella terapia dell'artrite reumatoide: analisi retrospettiva di un registro multicentrico <i>A. Becciolini, E.G. Favalli, S. Monti, C. Bazzani, R. Gorla, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini, R. Bortolott, R. Pellerito, A. Ianniello, A. Marcheson, R. Caporali</i>	185
Ruolo dell'inibizione dell'IL-1 nella malattia di Still dell'adulto (AOSD): studio retrospettivo, osservazionale, multicentrico del gruppo di studio SIR sulle malattie autoinfiammatorie <i>S. Colafrancesco, R. Priori, L. Cantarini, G. Valesini, M. Galeazzi, L. Punzi, P. Sfriso, Gds SIR Malattie Autoinfiammatorie</i>	178	Methotrexate come terapia di combinazione con una prima linea di terapia biologica con adalimumab o etanercept nell'artrite reumatoide: ruolo della posologia basale e del suo mantenimento nel tempo <i>M. Biggioggero, A. Becciolini, C. Crotti, M.G. Raimondo, I. Bertoldi, E.G. Favalli</i>	186

Confronto di efficacia e persistenza in terapia tra blocco dell'IL-6 e del TNF impiegati come prima linea biologica in combinazione con methotrexate in pazienti affetti da artrite reumatoide: dati da un registro osservazionale multicentrico <i>M. Biggioggero, E.G. Favalli, P Sarzi-Puttini, F. Atzeni, E. Fusaro, V. Grosso, R. Pellerito, R. Gorla, C. Bazzani, A. Marchesoni, R. Caporali</i>	187
Cross-sectional preliminary analysis of the methotrexate in italian patients with rheumatoid arthritis (MITRA) study of the italian society for rheumatology <i>S. Parisi, A. Zanetti, B. Raffeiner, M. Di Franco, C. Iannuccelli, P. Conigliaro, R. Fanizzi, L. Dinoia, M. L'Andolina, M.S. Chimenti, O. De Lucia, C. Lomater, F. Atzeni, M.C. Gerardi, E. Gremese, G. Carrara, C.A. Sciré, F. Iannone, R. Caporali</i>	188
Valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite reumatoide: analisi di una casistica monocentrica dello studio edra (endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis) <i>M. Dessì, I. Cangemi, M. Piga, G.L. Erre, A.L. Fedele, A. Cauli, G. Ferraccioli, G. Passiu, A. Mathieu</i>	190
COMUNICAZIONI ORALI: ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI, MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO	
Artropatia da deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio e osteoartrosi ovvero il gatto e la volpe. studio ecografico e microscopico <i>G. Filippou, A. Scanu, V. Picerno, A. Adinolfi, C. Toscano, C.A. Sciré, M. Govoni, L. Punzi</i>	193
Valutazione della performance diagnostica dei nuovi criteri OMERACT per l'identificazione dei depositi di CPP tramite l'ecografia: correlazione con l'analisi del liquido sinoviale <i>A. Adinolfi, V. Picerno, A. Scanu, C. Toscano, C.A. Sciré, G. Carrara, A. Iagnocco, N. Damjanov, M. Galeazzi, L. Punzi, G. Filippou</i>	194
Studio dell'indice di fagocitosi nei liquidi sinoviali di artrite da microcristalli. Relazione con le citochine infiammatorie e gli indici cellulari di flogosi locale <i>F. Oliviero, A. Scanu, C. Baggio, Y. Zamudio-Cuevas, P. Galozzi, M. Favero, R. Ramonda, L. Punzi</i>	195
Efficacy of intra-articular corticosteroid ultrasound-guided injection in erosive hand osteoarthritis <i>M. Favero, A. Hoxha, P. Frallonardo, E. Belluzzi, M. Lorenzin, A. Ortolan, L. Punzi, R. Ramonda</i>	196
Il trattamento con neridronato in bambini e adolescenti affetti da osteogenesi imperfetta: i dati a tre anni dello studio nazionale italiano <i>O. Viapiana, L. Idolazzi, C. Benini, A. Fassio, E. Vantaggiato, G. Adami, A. Giollo, D. Gatti</i>	198
I determinanti del ritardo diagnostico in corso di sindrome algodistrofica (CRPS-1): risultati di uno studio prospettico su 124 pazienti <i>C. Crotti, N. Ughi, A. Becciolini, F. Zucchi, L. Sinigaglia, M. Varenna</i>	199
JAK INHIBITORS	
JAK Inhibitors: risponderanno ai bisogni insoddisfatti in AR? <i>E.G. Favalli</i>	201
SIMPOSIO INTERDISCIPLINARE - LEARNING FROM BIOLOGICS COME LA TERAPIA CON I FARMACI BIOLOGICI HA CAMBIATO LA PRATICA CLINICA	
Il punto di vista del Reumatologo <i>C. Pitzalis</i>	205
Il punto di vista del Dermatologo <i>A. Giunta</i>	206
Il punto di vista del Gastroenterologo <i>M. Cottone, G. Sapienza</i>	207
MANAGEMENT OF OA: TOWARDS AN EVIDENCE BASED TREATMENT ALGORITHM	
Introduction <i>M. Cutolo</i>	212

The ESCEO algorithm <i>J.-Y. Reginster</i>	213	Ipogammaglobulinemia post-rituximab, chi è il vero responsabile? <i>R. Padoan, M. Felicetti, M. Gatto, P. Polito, F. Ometto, D. Astorri, L. Friso, F. Cozzi, A. Doria, L. Punzi, F. Schiavon</i>	228
Treatment of Knee OA: focus on glucosamine (a review of the clinical evidences, up to the recent meta-analysis of the long-term clinical trials) <i>L. Rovati</i>	216	Impegno interstiziale polmonare nei pazienti con vasculite anca associata (AAV): esperienza monocentrica <i>F. Ferro, S. Barsotti, E. Elefante, C. Tani, R. Talarico, R. Neri, M. Mosca, C. Baldini</i>	231
Persistenza in terapia in AR e fattori predittivi nella real life <i>E.G. Favalli</i>	218	Efficacia a lungo termine di adalimumab nel trattamento della malattia di Behçet: dati da uno studio retrospettivo multicentrico osservazionale <i>S. Gentileschi, A. Vitale, G. Emmi, G. Lopalco, E. Silvestri, C. Fabiani, M.L. Urban, B. Frediani, M. Galeazzi, F. Iannone, D. Rigante, L. Cantarini</i>	232
COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI		COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2018 (2)	
Epidemiologia delle vasculiti anca associate: uno studio di popolazione della durata di 20 anni <i>A. Berti, D. Cornec, C. Crowson, U. Specks, E. Matteson</i>	220	Survival in anca associated vasculitis: a retrospective multicentric analysis in Northern Italy <i>M. Felicetti, S. Monti, M. Bond, A. Berti, R. Padoan, G. Paolazzi, G. Brunori, L. Quartuccio, R. Caporali, F. Schiavon</i>	234
La misurazione quantitativa dell'uptake di 18F-FDG in TC/PET riflette l'espansione dei plasmablasti circolanti nella malattia IgG4 correlata <i>A. Berti, E. Della Torre, F. Gallivanone, C. Canevari, R. Milani, M. Lanzillotta, C. Campochiaro, G. Ramirez, E. Bozzalla-Cassione, E. Bozzolo, F. Pedica, I. Castiglioni, P.G. Arcidiacono, G. Balzano, M. Falconi, L. Gianolli, L. Dagna</i>	221	The role of anca specificity in the onset manifestations of a multicentric cohort of anca-associated vasculitides <i>S. Monti, M. Felicetti, S. Balduzzi, R. Padoan, A. Berti, G. Paolazzi, G. Brunori, F. Schiavon, R. Caporali</i>	236
Analisi retrospettiva di una casistica multicentrica di 15 pazienti con alveolite emorragica come manifestazione d'esordio di vasculite anca-relata nei centri di Udine, Padova e Trento <i>M. Bond, L. Quartuccio, M. Felicetti, R. Padoan, L. Sottini, A. Berti, G. Brunori, G. Paolazzi, F. Schiavon, S. De Vita</i>	222	High expression of CIC and ACLY genes in bd patients with active disease: the role of citrate pathway <i>P. Leccese, I. Olivieri, A. Santarsiero, P. Convertini, P. Abriola, A. Padula, S. D'Angelo, F. Bisaccia, V. Infantino</i>	238
Fattori predittivi di remissione nella polimialgia reumatica <i>D. Birra, G. Peluso, S.L. Bosello, E. Gremese, G. Ferraccioli, A. Zoli</i>	224	Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with psoriatic arthritis without overt cardiac disease <i>A. Giollo, G. Orsolini, G. Cioffi, F. Ognibeni, D. Gatti, N. Farina, L. Idolazzi, M. Rossini, O. Viapiana</i>	240
Analisi retrospettiva di una casistica monocentrica di 37 pazienti con vasculite gigantocellulare <i>E. Cavallaro, L. Quartuccio, I. Giovannini, S. Sacco, S. De Vita</i>	226		

- Real-life effectiveness and drug survival of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis
M. Giannini, L. Santo, R. Bucci, A. Semeraro, G. Carlino, F. Paoletti, L. Quarta, P. Leucci, C. Zuccaro, A. Marsico, C. Scioscia, F. D'Onofrio, N. Maruotti, M. Covelli, F. Iannone 242
- Response to conventional synthetic DMARDs differs depending on rheumatoid factor levels in anti-citrullinated positive patients with early rheumatoid arthritis
G. Zanframundo, S. Bugatti, A. Manzo, F. Benaglio, F. Sakellariou, R. Caporali, C. Montecucco 244
- Comparative effectiveness of first-line biologic monotherapy in rheumatoid arthritis and role of different conventional DMARDs in persistence in treatment
E. Silvagni, A. Bortoluzzi, M.E. D'Amico, G. Guerrini, G. Carrara, M. Govoni, C.A. Scirè 246
- Circulating cytokine profiles reflect anca specificity rather than clinical diagnosis in patients with anca-associated vasculitis
A. Berti, R. Warner, K. Johnson, D. Cornec, D. Schroder, B. Kabat, P. Merkel, C. Langford, G. Hoffman, C.G. Kallenberg, P. Seo, R. Spiera, E.W. St. Clair, J. Stone, P. Monach, U. Specks 248
- COMUNICAZIONI ORALI:
 MISCELLANEA**
- Influenza vaccination in patients with autoimmune rheumatic diseases: comparison between an Italian and a British cohort
R. Vagelli, E. Elefante, A. Parma, C. Giulia, L. Maggi, E. Cioffi, S. Vagnani 252
- Survival in first line of biologic agents in an Apulian cohort of rheumatoid arthritis patients with occult hepatitis B virus infection
M. Fornaro, G. Carlino, F. D'Onofrio, N. Maruotti, A. Semeraro, C. Zuccaro, L. Santo, A. Marsic, R. Bucci, L. Quarta, O. Casilli, P.C.F. Falappone, F. Iannone 253
- Efficacia e sicurezza a lungo termine di golimumab nel trattamento della malattia di Behçet multirefrattaria
A. Vitale, G. Emmi, G. Lopalco, C. Fabiani, S. Gentileschi, E. Silvestri, F. Iannone, B. Frediani, M. Galeazzi, D. Rigante, L. Cantarini 255
- Riproducibilità inter- and intra-osservatore dei nuovi criteri ecografici dell'OMERACT per l'identificazione della artropatia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD)
G. Filippou, C.A. Scirè, N. Damjanov, A. Adinolfi, G.A. Bruyn, G. Carrara, A. Delle Sedie, E. Filippucci, E. Naredo, V. Picerno, C. Pineda, F. Porta, L. Terslev, V. Di Sabatino, C. Toscano, A. Iagnocco 256
- Serum klotho concentration is inversely associated to the severity of nailfold capillaroscopic pattern in systemic sclerosis patients
R. Talotta, T. Letizia, S. Bongiovanni, M.C. Ditto, F. Rigamonti, A. Batticciotto, D. Ventura, M.C. Gerardi, M. Antivalle, A. Mutti, S. Santandrea, T. Vago, P. Sarzi-Puttini 257
- Risposta clinica in relazione a BMI e comorbidità in artrite psoriasica
L. Gigant, D. Birra, G. Peluso, E. De Lorenzis, G. Marino, F. Biscetti, G. Canestrari, G. Ferraccioli, E. Gremese 258
- Elevati livelli sierici di HMGB1 e sRAGE in pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi
S. Truglia, V. Manganelli, A. Capozzi, C. Alessandri, E. Lococo, T. Garofalo, M. Sorice, A. Longo, R. Misasi, F. Conti, G. Valesini 259
- Does combined pulmonary fibrosis and emphysema increase the mortality risk in patients with systemic sclerosis? An answer from a multi-center prospective study 1
A. Ariani, M. Silva, M. Saracco, E. Bravi, S. Parisi, L. Idolazzi, F. De Gennaro, F.C. Bodini, E. Bacchini, P. Caramaschi, F. Mozzani, D. Santilli, G. Lucchini, R. Pellerito, D. Imberti, E. Fusaro, C.A. Scirè, N. Sverzellati 261

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Gli agenti biologici nella sindrome di Sjögren: dalla loro validità alla loro utilità nella pratica clinica
L. Quartuccio 264

Comunicazioni

L'espressione della linfopoietina timica stromale (TSLP) è associata con la linfoproliferazione e il linfoma nella sindrome di Sjögren
S. Gandolfo, C. Fabro, M. Bulfoni, S. Russi, L. Quartuccio, D. Sansonno, C. Di Loreto, D. Cesselli, S. De Vita..... 268

Turnover endoteliale in corso di sindrome di Sjögren primaria: il ruolo delle cellule T angiogenetiche
G.M.C. La Paglia, A. Alunno, M. Manetti, O. Bistoni, E. Bartoloni Bocci, L. Ibba Manneschi, R. Gerli..... 270

Caratteristiche capillaroscopiche dei pazienti con sindrome da anticorpi antisintetasi. Risultati da uno studio multicentrico internazionale (NASCAR study)
M. Sebastiani, A. Manfredi, V. Codullo, L. Cavagna, M. Giannini, C. Bertolazzi, F. Furini, S. Barsotti, N. Palmou, J.C. Nieto-González, E. Vicente, A. Selva-O'Callaghan, L. Nuno, J. Bauhammer, R. Bergner, A. Iuliano, J. Rojas-Serrano, M.A. Gonzalez-Gay, S. Castañeda Sanz, F. Bonella, N. Miehle, C. Delbrück, U. Drott, F.J. Lopez Longo, F. Iannone, J. Martínez-Barrio, G. Emmi, M. Govoni, A. Schwarting, K. Ktriantafyllias..... 271

Presentazione di caso clinico di miosite
R. Gerli..... 273

ARTRITE REUMATOIDE: PATOGENESI E BIOMARKERS

Meccanismi epigenetici nella biologia dell'artrite reumatoide
S. Alivernini, B. Tolusso, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 275

Fattore reumatoide ed anti-CCP: passato, presente e futuro
S. Bugatti, A. Manzo, R. Caporali, C. Montecucco 276

Dalla patogenesi ai nuovi biomarcatori: esiste una precision medicine nell'artrite reumatoide?
F.R. Spinelli, F. Morello, F. Conti, G. Valesini 281

Comunicazioni

Percentuale di porphyromonas gingivalis su biofilm linguale: associazione con attività di malattia in pazienti affetti da artrite reumatoide
F. Ceccarelli, G. Orrù, A. Pilloni, I. Bartosiewicz, C. Perricone, E. Martino, R. Lucchetti, S. Fais, M. Vomero, M. Olivieri, M. Di Franco, R. Priori, V. Ricciari, A. Sili Scavalli, R. Scrivo, C. Alessandri, F. Conti, A. Polimeni, G. Valesini..... 285

Ruolo potenziale degli anticorpi diretti contro le proteine carbamilate sull'attivazione dell'endotelio nell'artrite reumatoide
A. Pecani, T. Colasanti, F.R. Spinelli, C. Barbati, F. Ceccarelli, C. Perricone, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri..... 286

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

L'infiammazione da microcristalli
L. Punzi, A. Scanu, P. Galozzi, F. Oliviero..... 289

Ruolo dell'infiammazione nell'artrosi
R. Meliconi 292

Nuovi approcci terapeutici nell'artrosi
A. Migliore..... 293

Comunicazioni

Effetto della bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) sull'infiammazione indotta da microcristalli patogeni *in vitro* e *in vivo*
S. Cheleschi, V. Calamia, M. Fernandez-Moreno, A. De Palma, M. Galeazzi, M. Anzini, A. Fioravanti, F.J. Blanco..... 294

Analisi comprensiva di una nuova molecola farmacologica per il trattamento dell'osteoartrosi, mediante un approccio proteomico, in colture di condrociti umani
S. Cheleschi, V. Calamia, M. Fernandez-Moreno, A. De Palma, M. Galeazzi, M. Anzini, A. Fioravanti, F.J. Blanco..... 295

SABATO 25 NOVEMBRE 2017**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMIT
(SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE
INFETTIVE E TROPICALI)**

Vaccinazioni e farmaci biologici
A. Riva..... 298

Nuovi farmaci biologici, small molecules
e infezioni
F. Atzeni..... 299

**SESSIONE INTERNAZIONALE
SUL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
- UNMET NEEDS AND FUTURE
PERSPECTIVES IN SLE DIAGNOSIS
AND THERAPY**

The microbiome and SLE
Y. Shoenfeld..... 301

Role of T and B lymphocytes
D. Margiotta, A. Afeltra..... 302

Early diagnosis: the identification
of biomarkers to identify “pre-disease”
(high risk individuals) and very early
disease
G.D. Sebastiani..... 307

Comunicazioni

Identification of socioeconomic factors
that contribute to long-standing disease
C. Vasconcelos 311

New perspectives in SLE therapy
A. Doria..... 312

Patient’s unmet needs
D. Mazzoni, A. Canzona..... 313

**MALATTIE DA ACCUMULO
LISOSOMIALE VS AR: COME VINCERE
LA SFIDA DELLA DIAGNOSI?**

La MPS, una patologia d’interesse
reumatologico
M.T. Mascia..... 315

Il dolore in reumatologia:
Artrite Reumatoide o Malattia di Fabry?
E. Mignani..... 316

**TRANSITIONAL CARE: DAL PEDIATRA
AL REUMATOLOGO L’AFFIDAMENTO
DELL’ADOLESCENTE REUMATICO,
IL BILANCIO E L’ESPERIENZA
DEI CENTRI ITALIANI**

Divenire adulto con una malattia cronica:
risvolti psicologici
B. Balbo, T. Giani, R. Cimaz..... 322

Il giovane adulto affetto da artrite idiopatica
giovane nell’era dei biologici
I. Pontikaki..... 327

Il Pediatra in Reumatologia: l’offerta
di un’assistenza personalizzata nelle
criticità dell’organizzazione sanitaria
M. Frassi, M. Cattalini, A. Plebani, A. Tincani..... 328

Il bambino diventa adulto: la Transizione.
La Transition of Care in Reumatologia.
Il modello “Reggio Emilia”
*A. De Fanti, M. Cappella, C. Ferrari,
F. Rossi, C. Salvarani*..... 330

POSTER

- 1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti
sieronegative (1)..... 334
- 2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti
sieronegative (2)..... 350
- 3 • Artrite reumatoide: clinica e terapia (1)..... 366
- 4 • Reumatoide: clinica e terapia (2)..... 384
- 5 • Artrite reumatoide: clinica e terapia (3)..... 398
- 6 • Artrite reumatoide: patogenesi
e biomarkers..... 413
- 7 • Artrosi e artriti da microcristalli,
malattie metaboliche dello scheletro..... 427
- EP1 441
- 8 • Casi difficili e ruolo dell’imaging..... 450
- 9 • Lupus eritematoso sistemico, malattie
reumatiche in gravidanza e sindrome
da anticorpi antifosfolipidi (1)..... 464
- 10 • Lupus eritematoso sistemico, malattie
reumatiche in gravidanza e sindrome
da anticorpi antifosfolipidi (2)..... 480
- 11 • Miositi e sindrome di Sjögren..... 497
- 12 • Sclerodermia (1)..... 512
- 13 • Sclerodermia (2)..... 526
- 14 • Vasculiti sistemiche (1)..... 539
- 15 • Vasculiti sistemiche (2)..... 552
- EP2 562

INDICE AUTORI..... 571

GIOVEDÌ 23 NOVEMBRE 2017

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Moderatori: F. Franceschini (Brescia), C. Tani (Pisa)

- Remissione e low disease activity
Relatore: M. Zen (Padova)
- Manifestazioni muscoloscheletriche del lupus
Relatore: M. Piga (Cagliari)

COMUNICAZIONI

- Il legame di BLYS con il suo recettore determina apoptosi delle cellule endoteliali e dei progenitori endoteliali: l'effetto pro-apoptotico è inibito dal trattamento con belimumab
F. Spinelli, C. Barbati, T. Colasanti, F. Ceccarelli, L. Massaro, F. Morello, V. Orefice, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti (Roma)
- Diminuzione dei livelli di autofagia in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico in trattamento con belimumab
T. Colasanti, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, L. Massaro, F. Morello, V. Orefice, C. Barbati, M. Vomero, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri (Roma)
- Impatto della remissione sulla sindrome metabolica nel lupus eritematoso sistemico
D. Margiotta, L. Navarini, M. Vadacca, F. Basta, A. Vernuccio, A. Afeltra (Roma)
- Polymorphisms of STAT4 and MIR146a predict the achievement of 5 years remission in patients with systemic lupus erythematosus
C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, I. Leccese, G. Mettola, S. Rufini, A. Alessandri, F.R. Spinelli, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti (Roma)

REMISSIONE E LOW DISEASE ACTIVITY

M. ZEN, L. IACCARINO, F. SACCON, A. DORIA

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

Negli ultimi anni è emerso che il concetto di remissione ha un ruolo centrale nella gestione dei pazienti affetti da numerose malattie autoimmuni. Nel lupus eritematoso sistemico (LES) una definizione condivisa di remissione non è però ancora stata identificata, nonostante la remissione sia stata oggetto di numerosi studi (1, 2). Non è ancora stato chiaramente definito, infatti, quali siano le variabili di attività di malattia e le terapie da tenere in considerazione nella formulazione della definizione di remissione (1, 3). Studi differenti hanno utilizzato diverse definizioni di remissione e questo impedisce una valida comparazione dei risultati ottenuti (4).

Gli studi pubblicati tra il 1990 e il 2014 hanno mostrato in media una bassa percentuale di remissione clinica nei pazienti con LES; tuttavia si deve tenere presente che la maggior parte di questi studi è stata condotta nella coorte della Lupus Clinic di Toronto, in Canada. Questa coorte è stata istituita oltre 50 anni fa, nel 1960, e i risultati ottenuti dall'analisi dei dati ricavati potrebbero essere influenzati dall'applicazione dei protocolli terapeutici dell'epoca. Sarebbe quindi ipotizzabile che, visti i miglioramenti dei protocolli terapeutici e l'arrivo di nuovi farmaci, anche biotecnologici, vi sia una maggior percentuale di pazienti in grado di raggiungere la remissione del LES.

Se la remissione sia rara oppure sia un obiettivo raggiungibile nel LES resta tuttavia un aspetto ancora non chiarito.

Va infine segnalata la recente introduzione del concetto di bassa attività di malattia nel LES, la cosiddetta "lupus low disease activity state" (LLDAS) (5). Gli studi preliminari su questo argomento sembrano essere concordi nel definire la LLDAS come un obiettivo raggiungibile in un'ampia proporzione di pazienti e dimostrano che essa si associa ad una prognosi migliore rispetto a quanto osservato in pazienti non in LLDAS (5-8).

Di seguito verranno analizzati i principali punti chiave che caratterizzano il dibattito in corso sulla remissione e sulla LLDAS nel LES.

COSA È LA REMISSIONE? È ANCORA RARA NEL LES?

Il primo passo per rispondere a questa domanda è stato elaborare una definizione condivisa di remissione, da applicare in diverse coorti a livello mondiale.

Nel 2015 è stata intrapresa da una task force internazionale guidata da Ronal van Vollenhoven un'iniziativa per ottenere un consenso sulla definizione di remissione (Definition Of Remission In SLE, DORIS) (9). Questo gruppo di studio ha identificato quattro domini principali considerati critici per la definizione della remissione nel LES: l'attività di malattia a livello clinico, l'attività di malattia a livello sierologico, la terapia e la durata della remissione.

Successivamente, attraverso un processo di votazione, la task force ha convenuto su alcuni principi che dovrebbero guidare un successivo sviluppo della definizione di remissione. Il primo principio afferma che l'assenza di malattia clinica dovrebbe essere definita come assenza di attività clinica in accordo allo "SLE Disease Activity Index" (SLEDAI), in pazienti con un "physician global assessment" (PGA) minore di 0,5. Il secondo principio afferma che possono essere identificati diversi sottotipi di remissione sulla base del tipo di sierologia e di terapia. In accordo con questo principio, la remissione viene definita come clinica o completa, rispettivamente in presenza o assenza di alterazioni sierologiche (positività di anticorpi anti-DNA o riduzione delle frazioni complementari C3 e C4), e on- oppure off- terapia, a seconda che i pazienti assumano o meno una terapia di fondo per il LES, escludendo gli antimalarici, che

vengono ammessi in entrambe le categorie. Secondo questa definizione, “off-terapia” definisce pazienti in remissione senza terapia (ad eccezione degli antimalarici), mentre “on terapia” significa pazienti in remissione trattati con una dose di cortisone orale pari o minore a 5 mg/die e/o una stabile terapia con immunosoppressori o biologici approvati per il LES.

Il terzo principio afferma che gli outcome corretti per valutare l'effetto prognostico della remissione sono la morte, il danno d'organo, le riacutizzazioni di malattia e le misure della qualità della vita.

Prima dell'inizio dei lavori della task force del DORIS, Zen et al. (10) hanno condotto uno studio sulla remissione prolungata nel LES in una coorte di XXX pazienti caucasici. La remissione era definita prolungata in caso di durata della stessa uguale o maggiore di 5 anni consecutivi. In questo lavoro, sono stati inclusi solo pazienti con diagnosi successiva al 1990, in modo da comprendere i casi con una malattia relativamente recente, trattati quindi con le strategie terapeutiche più recenti. L'attività di malattia era valutata attraverso lo SLEDAI-2K e il danno d'organo con lo SLICC/American College of Rheumatology Damage Index (SDI).

In questo lavoro sono stati definiti tre livelli di remissione prolungata, basati sull'attività di malattia e sulla terapia: “*complete remission*”, in pazienti senza attività clinica e sierologica secondo lo SLEDAI-2K, non trattati con cortisone né immunosoppressori (gli antimalarici erano permessi); “*clinical remission off corticosteroids*”, in pazienti senza attività clinica in accordo allo SLEDAI-2k ma con attività sierologica, non trattati con cortisone (antimalarici e immunosoppressori erano permessi); “*clinical remission on corticosteroids*”, in pazienti senza attività clinica allo SLEDAI-2K ma con attività sierologica, trattati con prednisone ≤ 5 mg (antimalarici e immunosoppressori erano permessi). In questo studio, 7% dei pazienti raggiungeva una “*complete remission*”, 15% una “*clinical remission off corticosteroids*” e 16% una “*clinical remission on corticosteroids*” prolungate. Il restante 62% di pazienti non raggiungeva una remissione prolungata, ma questi pazienti potevano aver raggiunto la remissione per una durata inferiore a 5 anni consecutivi, oppure avevano una malattia persistentemente attiva, oppure una malattia “relapsing remitting”.

Il gruppo di lavoro coordinato dalla Prof.ssa M. Petri ha valutato la frequenza della remissione prolungata nella coorte di Baltimora (11), ottenendo

tuttavia risultati opposti. Gli autori hanno testato la definizione di remissione suggerita dal DORIS in 2.307 pazienti che hanno fatto parte della coorte dal 1987 al 2014, includendo solo i pazienti non in remissione al momento dell'ingresso nella coorte. La percentuale di pazienti con una remissione prolungata (definita come della durata di 2, 5 o 10 anni), era molto bassa (ad esempio la remissione di 5 anni era presente nel 0,7 o 2,0% a seconda del livello di remissione del DORIS). La percentuale di pazienti in remissione era così bassa che gli autori non potevano nemmeno eseguire un'analisi sugli affetti prognostici della remissione sulle misure di outcome come ad esempio il danno d'organo. Secondo questo studio solo una piccola parte dei pazienti poteva raggiungere la remissione, andando a significare quindi che la remissione non è un target adeguato nel LES.

I risultati di questo studio, così poco incoraggianti, meritano alcune considerazioni. Più del 40% dei pazienti nella coorte dello studio del gruppo coordinato da M Petri erano Afro-Caraibici, solo 37% erano positivi per gli anticorpi anti DNA, 25% avevano una riduzione del complemento e meno del 20% aveva un impegno renale. Inoltre, gli autori hanno considerato solo il primo periodo di remissione raggiunto dai pazienti, e non il più lungo, come nello studio di Zen et al. (10).

LA REMISSIONE POTREBBE MIGLIORARE LA PROGNOSI DELLA MALATTIA?

I dati inerenti a questo argomento suggeriscono come la remissione abbia un impatto positivo sulla prognosi della malattia. È stato dimostrato che i pazienti che riescono a raggiungere presto la remissione hanno meno attività di malattia, meno riacutizzazioni, meno danno e assumono una minor dose cumulativa di cortisone rispetto ai pazienti con malattia cronicamente attiva (12).

Nello studio italiano del gruppo del Prof Doria (10), un aumento del danno d'organo, valutato con lo SDI, è stato osservato più di frequente nei pazienti non in remissione prolungata; esso era inoltre progressivamente minore in pazienti in *clinical remission on corticosteroids*, *clinical remission off corticosteroids* e in *complete remission*. All'analisi multivariata è infine emerso che avere una malattia non in remissione e una maggiore dose cumulativa di cortisone erano i due fattori di rischio indipendenti più importanti per l'insorgenza di nuovo danno d'organo.

Dal momento che negli studi ad oggi disponibili la durata della remissione varia da coorte a coorte, deve essere ancora completamente chiarito quale sia la più breve durata della remissione sufficiente per risultare protettiva sullo sviluppo di danno d'organo. In un lavoro italiano condotto di recente nel centro di Padova (13) gli autori hanno valutato gli effetti di differenti durate di remissione sul danno d'organo in una coorte di 293 pazienti affetti da LES. L'aumento mediano del danno e la proporzione di pazienti che accumulavano nuovo danno erano significativamente maggiori nel gruppo di pazienti non in remissione rispetto ai pazienti in remissione; inoltre, la quantità e la frequenza di nuovo danno d'organo erano progressivamente minori con l'aumentare della durata della remissione, indipendentemente dal livello di remissione raggiunto (*clinical remission on corticosteroids*, *clinical remission off corticosteroids* o *complete remission*). All'analisi multivariata la minima durata di remissione necessaria per proteggere da nuovo danno era di 2 anni consecutivi.

Quando il livello della remissione veniva considerato nell'analisi multivariata, non si osservavano differenze significative tra pazienti con uno dei tre livelli di remissione nell'aumento mediano del danno in pazienti in remissione per 1, 2, 3 o 4 anni; una differenza significativa era invece osservata nei pazienti in remissione per 5 anni o più, dove i pazienti in *clinical remission on corticosteroids* accumulavano più danno e più frequentemente rispetto ai pazienti in remissione off corticosteroidi. Questo significa che l'assenza dell'attività di malattia è più rilevante della terapia con cortisone nel breve tempo nel proteggere dal danno, ma nel lungo termine anche una piccola dose di cortisone può contribuire all'insorgenza di danno.

QUAL È LA GESTIONE DEI PAZIENTI IN REMISSIONE?

La gestione del paziente con LES in remissione deve tenere in considerazione da un lato la possibilità di ridurre quanto possibile la terapia, visti i noti effetti collaterali di alcuni farmaci utilizzati, ma dall'altro anche il rischio di riacutizzazioni. Studi precedenti hanno identificato come la terapia con cortisone ad alte dosi e la terapia immunosoppressiva siano fattori di rischio rilevanti per l'insorgenza di nuovo danno (14, 15).

È noto che la terapia cortisonica si associa a molti effetti collaterali e complicanze sia a breve che a

lungo termine (10, 16). Nei pazienti in remissione sarebbe perciò doveroso tentare di ridurre o sospendere il cortisone. I risultati ottenuti nello studio di Zen et al. (13) supportano questa indicazione. È interessante citare a tal proposito lo studio di Steiman et al. (17), nel quale sono stati valutati pazienti in remissione clinica senza terapia cortisonica per almeno 2 anni: gli autori dimostrano che quando veniva reintrodotta il cortisone per una riacutizzazione di malattia, i pazienti riacutizzati tendevano ad accumulare meno danno secondario al cortisone rispetto ai pazienti che non avevano mai raggiunto una remissione senza cortisone, i quali avevano proseguito la terapia cortisonica per l'intero follow-up. Questi dati suggeriscono che il raggiungimento della remissione senza cortisone, anche se per un limitato periodo di tempo, comporta un vantaggio in termini di danno, dal momento che ne rallenta la progressione.

Sono disponibili pochi dati sul rischio di riacutizzazioni successive al calo del cortisone nel LES. In uno studio del gruppo della Prof.ssa M. Petri, condotto su pazienti trattati con una dose giornaliera di cortisone di 5 mg, 668 su 866 pazienti erano in grado di ridurre la dose sotto la soglia dei 5 mg/die e in 377 di questi (55%) non si era verificata alcuna riacutizzazione per almeno 1 anno. È interessante notare che il tapering del cortisone avveniva con successo più frequentemente dopo il 2000, in pazienti con più bassa attività di malattia al baseline e in pazienti con attività di malattia a carico dell'apparato muscolo-scheletrico e con manifestazioni cutanee (18).

I dati sulla sospensione della terapia nel lupus non-renale sono scarsi. Sono stati condotti in passato tre studi (2 studi randomizzati e uno studio prospettico) sulla sospensione dell'azatioprina e dell'idrossiclorochina. Questi studi hanno dimostrato che la sospensione della terapia si associava ad un aumento del rischio di riacutizzazioni (19-21). Per esempio nei due studi sulla sospensione degli antimalarici il rischio relativo di flare era 2,5 e 6,1 volte maggiore (20, 21). Più recentemente, Nalotto et al. (22) hanno dimostrato che tra 104 pazienti per i quali era possibile la sospensione del cortisone dopo il raggiungimento della remissione, solamente il 21% si riacutizzava, dopo un periodo medio di 20 mesi.

La letteratura inerente la sospensione della terapia immunosoppressiva e corticosteroidica nei pazienti affetti da glomerulonefrite lupica è invece più ricca. Si tratta tuttavia di studi caratterizzati da un

numero relativamente piccolo di pazienti ed eterogenei per intervallo di tempo tra raggiungimento della remissione e la sospensione della terapia e per durata di follow-up. In questi studi, comunque, la frequenza della riacutizzazione della nefrite lupica era sostanzialmente bassa, variabile tra 4 e 15,6 per 100 pazienti/anno (23).

In conclusione, possiamo affermare che attualmente la remissione sembra essere più comunemente osservata rispetto al passato e può essere considerata un obiettivo chiave nella gestione dei pazienti affetti da LES, dal momento che migliora la prognosi della malattia, soprattutto in termini di danno d'organo. Nei pazienti in remissione bisognerebbe tentare prima la riduzione del cortisone alla minima dose efficace e, successivamente, la completa sospensione della terapia cortisonica. La sospensione della terapia con antimalarici o immunosoppressori non può essere consigliata come indicazione per tutti i pazienti e dovrebbe essere valutata in casi selezionati.

COS'È LA LOW DISEASE ACTIVITY NEL LES? POTREBBE MIGLIORARE LA PROGNOSI DELLA MALATTIA?

Di recente è stata formulata e validata una definizione di low disease activity nel LES, la cosiddetta LLDAS (5). Secondo questa definizione, possono essere ritenuti in LLDAS pazienti con un punteggio di SLEDAI-2K clinico minore o uguale a 4, un PGA <1, senza segni di coinvolgimento grave di malattia (ed esempio, a livello renale, neurologico, polmonare), senza nuove riacutizzazioni, trattati con una stabile terapia immunosoppressiva e una dose di cortisone minore o uguale a 7,5 mg/die, oltre all'antimalarico. La definizione deriva da un processo di votazione di tipo Delphi condotto da esperti nell'ambito della gestione di pazienti con LES in Australia e alcuni stati asiatici.

La validazione della definizione è stata eseguita in una coorte monocentrica australiana, dove è stato dimostrato che, così definita, la LLDAS nel LES non è rara ma è invece raggiungibile in una buona percentuale di pazienti: infatti 73 su 191 pazienti (38,2%) mantenevano una LLDAS per almeno il 50% del follow-up, che era in media di 3,9 anni.

Inoltre i pazienti che raggiungevano la LLDAS per almeno la metà del follow-up (in media la metà del follow-up corrispondeva a 24 mesi) presentavano una minore progressione del danno, valutato con lo SDI, rispetto ai pazienti che non mantenevano

questo stato per il 50% del follow-up oppure presentavano una malattia cronicamente attiva.

Successivamente questa definizione è stata testata in altre coorti, che hanno confermato la miglior prognosi dei pazienti in LLDAS rispetto ai pazienti con malattia attiva (6, 7). Nel nostro studio (6) abbiamo confermato che la LLDAS è molto frequente: 37,5% dei 293 della coorte hanno infatti raggiunto una LLDAS per almeno 5 anni. Inoltre, abbiamo confermato che i pazienti in LLDAS accumulavano danno meno frequentemente e in misura minore rispetto agli altri pazienti. Abbiamo però anche dimostrato che, in un modello multivariato, il raggiungimento di una LLDAS della durata di almeno due anni era un fattore protettivo indipendente sull'accumulo di nuovo danno d'organo. Questo significa che, in modo simile alla remissione, la più breve durata di LLDAS necessaria per risultare associata ad una prognosi migliore (almeno in termini di danno d'organo) è due anni consecutivi. È interessante notare che in questo studio abbiamo anche approfondito all'analisi multivariata i fattori predittivi della LLDAS della durata di almeno 2 anni, dimostrando che SLEDAI-2K, un PGA>1, manifestazioni articolari e cutanee al baseline, la terapia con methotrexate e con più alta dose di cortisone erano fattori di rischio indipendenti di mancato raggiungimento della LLDAS.

Tuttavia, come recentemente da noi suggerito (6) la definizione attuale di LLDAS potrebbe necessitare di una revisione, dal momento che vi è un'ampia sovrapposizione con le definizioni proposte di remissione. Questa sovrapposizione rende infatti difficile valutare la reale prevalenza e il reale contributo prognostico della bassa attività di malattia nel LES. Nello studio di Zen et al. (6), infatti, l'84% dei pazienti in LLDAS soddisfaceva anche la definizione di remissione per una stessa durata di tempo.

È utile segnalare che, in aggiunta alla definizione di LLDAS di Franklyn et al. (5), recentemente Polachek et al. (8) hanno suggerito una ulteriore definizione di low disease activity: SLEDAI-2K clinico <3 in pazienti che non erano trattati con cortisone né immunosoppressori. Questa definizione presenta però, almeno a nostro avviso, delle forti limitazioni, legate soprattutto al fatto che esclude completamente i pazienti trattati con cortisone, anche a basso dosaggio, e i pazienti trattati con immunosoppressori. Dal momento che dopo il raggiungimento del controllo della malattia la

terapia immunosoppressiva viene continuata come terapia di mantenimento per un certo periodo di tempo, questa scelta determina l'esclusione di una proporzione considerevole di pazienti che presentano proprio una bassa attività di malattia.

In conclusione, sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio gli effetti prognostici della LLDAS e, a nostro avviso, potrebbe essere opportuno valutare una riformulazione della definizione stessa di bassa attività di malattia, in modo da non includere in essa la condizione di remissione.

In conclusione, sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio gli effetti prognostici della LLDAS e, a nostro avviso, potrebbe essere opportuno valutare una riformulazione della definizione stessa di bassa attività di malattia, in modo da non includere in essa la condizione di remissione.

BIBLIOGRAFIA

1. Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 770-7.
2. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 958-67.
3. Doria A, Gatto M, Iaccarino L, et al. Values and goals of treat-to-target in SLE: knowledge and foresight. *Lupus*. 2015; 24: 507-15.
4. Zen M, Gatto M, Nalotto L, Larosa M, Iaccarino L, Doria A. The Management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients in Remission. *Isr Med Assoc J*. 2017; 19: 454-458.
5. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1615-1621.
6. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian SLE patients, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis* 2017 Nov 26 (Epub ahead of print).
7. Tsang-A-Sjoe MW, Bultink IE, Heslinga M, et al. Both prolonged remission and Lupus Low Disease Activity State are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56: 121-128.
8. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct 1 (Epub ahead of print).
9. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 554-561.
10. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 2117-2150.
11. Wilhelm TR, Magder L, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 547-553.
12. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19: 949-956.
13. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. The effect of different durations of remission on damage accrual: results from a prospective monocentric cohort of Caucasian patients. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 562-565.
14. Legge A, Doucette S, Hanly JG. Predictors of Organ Damage Progression and Effect on Health-related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2016; 43: 1050-6.
15. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus Published Online First*: 27 January 2016.
16. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 1801-1808.
17. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, et al. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64: 511-518.
18. Zahr ZA1, Fang H, Magder LS, Petri M. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2013;22(7):697-701.
19. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med*. 1991; 324: 150-154.
20. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*. 1998; 7: 80-8.
21. Sharon E, et al. *N Engl J Med*. 1973; 288: 122-124.
22. Nalotto L, Ometto F, Iaccarino L, et al. Survival of prednisone-free remission in SLE patients with serologically active clinical quiescent disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (Suppl. 99): S8-05.
23. Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31 (Suppl. 78): S75-S81.

MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCHIELETRICHE DEL LUPUS

M. PIGA, M. CONGIA, A. FLORIS, A. GABBA, D. PERRA, A. CAULI, A. MATHIEU

U.O.C. di Reumatologia, Policlinico Universitario di Cagliari, Monserrato

Le manifestazioni muscoloscheletriche sono molto comuni in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e possono essere distinte in forme infiammatorie (es. artralgie, artrite) e non infiammatorie (es. osteonecrosi asettica). Le manifestazioni muscoloscheletriche di tipo infiammatorio sono le più frequenti e saranno oggetto di trattazione in questo elaborato. Esse colpiscono il 70-95% dei pazienti in base a quanto riportato dalle casistiche più numerose (1-3), rappresentano la manifestazione di esordio del LES nel 60-80% dei casi (1-3) e sono presenti nel 60% degli episodi di riattivazione (“flare”) di malattia (4).

Dal punto di vista clinico le manifestazioni muscoloscheletriche in corso di LES possono essere classificate in artralgie infiammatorie (30-50% dei casi), artrite fugace della durata di 24-48 ore a carattere migrante e transitorio (25-40%) o artrite persistente di tipo oligoarticolare o poliarticolare simmetrico (10-15%). Le articolazioni più spesso interessate sono quelle di mani, polsi, piedi e le ginocchia. La tendinite è riportata in forma subacuta, acuta o cronica con evoluzione fino alla rottura tendinea (5). Nella maggior parte dei casi (80-85%) l’interessamento articolare è di tipo benigno senza progressione verso la deformità articolare che si determina nel 5-15% dei casi a configurare la caratteristica artropatia tipo Jaccoud. Il tasso di incidenza dell’artropatia di Jaccoud è stato riportato in 1.25 casi per 100 pazienti-anno ed i fattori associati allo sviluppo di deformità sono la lunga durata di malattia, una più alta attività di malattia a livello articolare determinata con il BILAG e l’elevata dose cumulativa di steroidi (6). Le deformità interessano prevalentemente le mani e sono simili a quelle riscontrabili nelle forme evolute di Artrite Reumatoide (AR) essendo rappresentate da sublussazione meta-carpofalangea con deviazione ulnare, pollice a Z, deformità delle dita ad asola o a collo di cigno. A carico del piede è frequente la comparsa di alluce valgo ed è riportata

la deformità in valgismo delle ginocchia (7). Le deformità caratteristiche dell’artropatia di Jaccoud sono associate a lassità ligamentosa e per questo facilmente riducibili; solo in alcuni pazienti assumono carattere fisso in anchilosi nella fase tardiva. Sotto il profilo radiografico l’artrite in corso di LES è stata classicamente considerata di tipo non erosivo, per distinguerla dall’AR. Tuttavia in una proporzione variabile tra lo 0,1% e il 5% dei pazienti con LES è possibile riscontrare un quadro erosivo del tutto sovrapponibile a quello osservato nell’AR. Questi pazienti presentano un impegno viscerale di norma meno severo e un’artrite maggiormente persistente con sinovite simil-reumatoide, maggiore frequenza dello shared epitope, positività per ACPA (circa il 60%) e FR (circa il 60%); per questo sono considerati come affetti da una sindrome da sovrapposizione tra AR e LES che viene chiamata rhus (acronimo delle parole inglesi Rheumatoid e Lupus) (8).

Negli ultimi anni il carattere benigno e la classificazione del coinvolgimento articolare in corso di LES sono stati messi in discussione da numerosi studi di imaging condotti con l’ecografia ad alta risoluzione, risonanza magnetica e tomografia computerizzata che hanno mostrato un’inaspettatamente elevata frequenza di sinovite (25-94%), tenosinovite (28-65%) ed erosioni ossee (fino al 40% dei pazienti studiati) (9). L’ecografia e la RM hanno dimostrato una maggiore accuratezza rispetto all’esame clinico nell’identificare alterazioni infiammatorie articolari e tendinee nei pazienti con LES, tuttavia il carattere cross-sectional e le numerose differenze nelle metodologie utilizzate nei differenti studi impediscono di trarre conclusioni definitive (10). L’unico studio prospettico pubblicato finora ha dimostrato che un elevato punteggio di power-Doppler articolare valutato con score semiquantitativo (tra 0 e 3) è associato in maniera indipendente allo sviluppo di flare muscoloscheletrico nei 12 e 24 mesi successivi (6).

Nel complesso le manifestazioni articolari di tipo infiammatorio sono descritte come una delle principali cause di dolore e di impotenza funzionale in pazienti con LES, e da essi riportate come causa di interferenza delle attività quotidiane nel 73% dei casi, di ridotta produttività nel 49% e di inabilità al lavoro nel 17% (11-13). Nonostante l'aumento delle conoscenze specifiche sul coinvolgimento articolare in corso di LES al momento non è disponibile una classificazione aggiornata che consenta di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppare deformità ed erosioni radiografiche che identificano le forme di artrite associate ad una peggiore percezione di qualità della vita valutata mediante "Patient Reported Outcome" (14).

Il trattamento delle manifestazioni infiammatorie articolari in corso di LES è il trattamento della malattia nel suo complesso e prevede l'utilizzo di dosi medio-basse di corticosteroidi e antimalarici. Le forme con carattere di refrattarietà possono giovare del trattamento con immunosoppressori convenzionali e biotecnologici come l'anticorpo monoclonale anti-BlyS (15). Il trattamento delle forme deformanti dovrebbe mirare al controllo della infiammazione articolare e al risparmio di farmaci corticosteroidi, ma non sono disponibili dati da studi clinici. Nelle sindromi rhusus l'utilizzo di farmaci anti-CD20 e anti-CTL4 si è dimostrato efficace in studi osservazionali non controllati (16, 17).

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82: 299-308.
2. Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, Iuliano A, Bettio S, Bortoluzzi A, et al. Early lupus project-a multicenter Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus*. 2015; 24: 1276-82.
3. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. American College of Rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort. *J Rheumatol*. 2014; 41: 875-80.
4. Floris A, Piga M, Cauli A, Mathieu A. Predictors of flares in systemic lupus erythematosus: preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 656-63.
5. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47: 53-64.
6. Piga M, Gabba A, Congia M, et al. Predictors of musculoskeletal flares and Jaccoud's arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus: a 5-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46: 217-24.
7. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 358-61.
8. Tani C, D'Aniello D, Delle Sedie A, Carli L, Cagnoni M, Possemato N, et al. Rhusus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 537-41.
9. Mosca M, Tani C, Carli L, et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 10-15.
10. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, et al. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2016; 55: 485-94.
11. Malcus Johnsson P, Sandqvist G, Bengtsson A, et al. Hand function and performance of daily activities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1432-8.
12. Al Dhanhani AM, Gignac MA, Su J, et al. Work disability in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 378-85.
13. Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res*. 2014; 66: 878-87.
14. Piga M, Congia M, Gabba A, Figus F, Floris A, Mathieu A, Cauli A. Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017.
15. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1833-8.
16. Piga M, Gabba A, Cauli A, Garau P, Vacca A, Mathieu A. Rituximab treatment for 'rhusus syndrome': clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study. *Lupus*. 2013; 22: 624-8.
17. Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, Hosokawa J, Yamagata M, Nakagomi D, et al. Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 697525.

IL LEGAME DI BLYS CON IL SUO RECETTORE DETERMINA APOPTOSI DELLE CELLULE ENDOTELIALI E DEI PROGENITORI ENDOTELIALI: L'EFFETTO PRO-APOPTOTICO È INIBITO DAL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB

F. SPINELLI, C. BARBATI, T. COLASANTI, F. CECCARELLI, L. MASSARO, F. MORELLO, V. OREFICE, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

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

Nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) i progenitori endoteliali circolanti (endothelial progenitor cells - EPC) presentano alterazioni quantitative e qualitative che contribuiscono alla disfunzione endoteliale. In un modello murino, è stato dimostrato che l'inibizione di B Lymphocyte Stimulator (BLyS) riduce la progressione della placca aterosclerotica. In una casistica di 20 donne affette da LES, il nostro gruppo ha dimostrato una riduzione del numero di EPC ed il loro incremento significativo dopo terapia con Belimumab (BLM). Il presente studio ha avuto i seguenti obiettivi:

- 1) valutare ex vivo ed in vitro l'effetto di BLyS e della sua inibizione su numero e morfologia delle colonie di EPC;
- 2) valutare in vitro l'effetto di BLyS e della sua inibizione sull'apoptosi delle cellule endoteliali;
- 3) indagare l'espressione dei recettori di BLyS su EPC e cellule endoteliali.

Le EPC sono state isolate da cellule mononucleate di sangue periferico e identificate mediante citofluorimetria (cellule CD34+/KDR+). Per valutare la capacità di formare colonie, le EPC di 2 pazienti affetti da LES e 2 controlli sani sono state messe in coltura su piastre pre-trattate con fibronectina e incubate con BLyS oppure BLyS e BLM; le colonie, formate da un nucleo centrale circondato da cellule, sono state contate dopo 7 giorni.

L'apoptosi delle EPC e delle cellule endoteliali EA.hy926 è stata valutata dopo 6, 12 e 24 ore di incubazione con BLyS (5, 20 e 100 ng/ml) e rivalutata dopo 6 ore di incubazione con BLyS e BLM. Infine, EPC ed EA.hy926 sono state incubate con anticorpi monoclonali anti- B Activating Factor-Receptor (BAFF-R), B-cell maturation antigen (BCMA) e transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand (CAML) interactor (TACI) e analizzate in citofluorimetria; i risultati sono stati espressi come intensità media di



Figura 1 - Colonie di progenitori endoteliali da un paziente LES (A), dallo stesso paziente dopo un mese di terapia con BLM (B) e da un soggetto sano di controllo (C).

fluorescenza (mean fluorescence intensity - MFI). Le colonie di EPC dei pazienti con LES differivano per numero (10 vs 25 per piastra) e morfologia rispetto alle colonie isolate dai soggetti sani di controllo; la terapia con BLM ripristinava la morfologia delle colonie (Fig. 1). Dopo 6 ore di incubazione, 20 ng/ml di BLyS inducevano apoptosi di EPC e EA.hy926; la co-incubazione con BLM inibiva l'effetto apoptotico. Sia le EPC che le EA.hy926 esprimevano in superficie BAFF-R (MFI=3.8 e 1.5, rispettivamente) e BCMA (MFI

= 1.25 e 1.15); le EPC esprimono anche TACI (MFI=1.4).

I risultati dello studio dimostrano per la prima volta l'espressione dei recettori per BLyS, in particolare BAFF-R, sulla superficie di EPC e EA.hy926; tali recettori potrebbero mediare l'effetto pro-apoptotico di BLyS su EPC e cellule endoteliali, effetto inibito dalla terapia con BLM.

Keywords: *Progenitori endoteliali, BLyS, Recettori di BLyS.*

DIMINUIZIONE DEI LIVELLI DI AUTOFAGIA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN TRATTAMENTO CON BELIMUMAB

T. COLASANTI, F.R. SPINELLI, F. CECCARELLI, L. MASSARO, F. MORELLO, V. OREFICE, C. BARBATI, M. VOMERO, F. CONTI, G. VALESINI, C. ALESSANDRI

Lupus Clinic, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

Scopo del lavoro: Alterazioni nell'omeostasi dei linfociti T rivestono un ruolo chiave nella patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). L'autofagia è un processo catabolico lisosoma-mediato, coinvolto nella regolazione del "turnover" dei componenti del citoplasma, nella rimozione selettiva degli organelli danneggiati e nella risposta a condizioni di stress, quali la deprivazione di nutrienti. Gli anticorpi specifici per D4GDI purificati dal siero dei pazienti con LES sono in grado di indurre autofagia nei linfociti T di donatori sani; inoltre, i linfociti T dei pazienti con LES sono resistenti all'induzione di autofagia, probabilmente a causa di un accumulo di mitocondri danneggiati, con rilascio di fattori pro-apoptotici ed eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno.

Belimumab (BLM) è un anticorpo monoclonale diretto contro BLYS ed è il primo farmaco biologico registrato per il trattamento del LES. Pur non avendo come bersaglio diretto i componenti del processo autofagico, BLM sembra essere in grado di modulare la cascata del segnale coinvolta nella regolazione dell'autofagia, inibendo il legame di BLYS al suo recettore espresso su linfociti B e plasmacellule. Nei linfociti T, BLYS sembra svolgere un ruolo costimolatorio, permettendo un'adeguata risposta cellulosa-mediata. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la variazione dei livelli di autofagia, monitorando i livelli di espressione del principale marcatore autofagico "microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3" (LC3II), nei lisati provenienti da cellule mononucleate del sangue periferico ("Peripheral Blood Mononuclear Cells", PBMC) di pazienti affetti da LES al basale (T0) e dopo 14 giorni (T14gg), 1 mese (T1mese) e 3 mesi (T3mesi) di trattamento con BLM.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 11 pazienti con diagnosi di LES formulata secondo i criteri ACR del 1997. Le PBMC sono state isolate

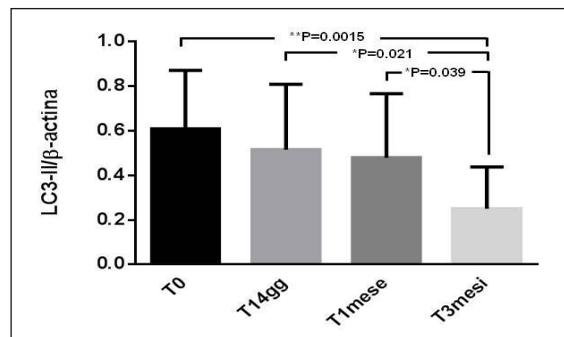


Figura 1

mediante centrifugazione su gradiente di Ficoll-Hypaque e risospese in una soluzione di lisi. Le proteine solubili sono state ottenute mediante centrifugazione dei campioni a 13000g, 30 minuti, 4°C e l'estratto proteico ottenuto è stato titolato per contenuto proteico con il metodo di Bradford. Uguali quantità dei lisati (50 µg) sono state fatte correre su gel SDS-PAGE al 15% in condizioni riducenti e trasferite su membrana di nitrocellulosa. Le membrane sono state incubate con l'anticorpo policlonale anti-LC3II e un anticorpo policlonale anti-β-actina è stato utilizzato come controllo del contenuto proteico dei campioni. La reazione è stata sviluppata in chemiluminescenza.

Risultati: I livelli di LC3II nei lisati provenienti da PBMC di pazienti affetti da LES si riducono significativamente durante il "follow-up" a 3 mesi (**P=0.0015) (Fig. 1).

Conclusioni: I risultati di questo studio dimostrano, per la prima volta, come l'inibizione di BLYS con BLM sia direttamente coinvolta nella riduzione dei livelli di autofagia nelle cellule mononucleate di pazienti affetti da LES.

Keywords: *Autofagia, Lupus eritematoso sistemico, Belimumab.*

IMPATTO DELLA REMISSIONE SULLA SINDROME METABOLICA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

D. MARGIOTTA, L. NAVARINI, M. VADACCA, F. BASTA, A. VERNUCCIO, A. AFELTRA

Università Campus Bio-Medico di Roma

Introduzione: Diversi studi hanno dimostrato un'augmentata prevalenza di Sindrome Metabolica (MeS) nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Dalle evidenze cross-sectional, la MeS nel LES sembra essere in relazione tanto con i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali quanto con i fattori relati alla malattia lupica come ipocomplementemia, sindrome anticorpi anti-fosfolipidi (aPS), nefrite lupica, terapia steroidea. L'analisi prospettica della SLICC inception cohort ha evidenziato il ruolo del danno e dall'attività di malattia nello sviluppo della MeS nel LES. In questo studio abbiamo analizzato l'impatto dell'attività di malattia, dell'accumulo di danno e dello stato di remissione sulla diagnosi di MeS nel tempo.

Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 150 pazienti con diagnosi di LES e follow-up minimo di 3 anni. Abbiamo definito la MeS con i criteri IFD. Abbiamo analizzato l'attività di malattia mediante il SELENA-SLEDAI, il danno con lo SDI e i flares con lo SFI. Abbiamo inoltre valutato l'esposizione terapeutica (dose attuale e passata, durata dell'esposizione, uso IV). Abbiamo definito la remissione secondo Zen M et al. Ann Rheum Dis 2015 come la somma di remissione clinica (con e senza steroide) e completa. La remissione è stata espressa come la percentuale del tempo totale di follow-up in cui il paziente è stato in remissione continuativa. Abbiamo analizzato la presenza di MeS ad ogni visita nel corso del follow-up mediante RANDOM EFFECT LOGISTIC REGRESSION con misure ripetute per ogni individuo.

Risultati: Il follow-up medio è stato di 5.3+/-2.3 anni, al termine del quale 60 pazienti presentavano MeS (di cui 33 hanno sviluppato MeS nel corso del follow-up). Una proporzione maggiore di pazienti con MeS nel corso del tempo presentava nefrite lupica (almeno BILAG C) rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato MeS. La durata complessiva della remissione continuativa era più breve nei pazienti con MeS. Nell'analisi univariata, aggiustata per età e sesso, I fattori associate alla MeS sono stati: nefrite lupica attiva, sieropositività, aPS, SELENA-SLEDAI (misure ripetute visita per visita), percentuale del follow-up con dosaggio di prednisone ≥ 7.5 mg, percentuale del follow-up con immunosoppressori, SDI basale, numero medio di flares nel corso dell'anno precedente, percentuale del follow-up in remissione continuativa. Nel modello finale di analisi logistica multivariata, i fattori relati alla MeS sono stati: aPL (OR 3.6, $p < 0.05$), percentuale del follow-up in remissione continuativa (OR 0.5, $p < 0.001$), malattia renale attiva (OR 10, $p < 0.01$).

Conclusioni: Una parte rilevante di pazienti con LES ha sviluppato MeS nel corso del follow-up. I fattori relati alla malattia (come attività di malattia e danno, malattia renale, aPL) e l'esposizione alla terapia steroidea sembrano essere associati alla diagnosi di LES nel tempo. Uno stato di remissione continuativa potrebbe avere un ruolo protettivo sullo sviluppo di MeS.

Keywords: *Metabolic syndrome, Prolonged remission, Cardiovascular diseases.*

POLYMORPHISMS OF STAT4 AND MIR146A PREDICT THE ACHIEVEMENT OF 5 YEARS REMISSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

C. PERRICONE¹, C. CICCACCI², F. CECCARELLI¹, I. LECCESE¹, G. METTOLA¹, S. RUFINI², A. ALESSANDRI¹, F.R. SPINELLI¹, C. POLITI², A. LATINI², G. NOVELLI², G. VALESINI¹, P. BORGIANI², F. CONTI¹

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

²Department of Biomedicine and Prevention, Section of Genetics, School of Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma

Aim of the study: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a complex pathogenesis in which genes and environmental factors interact leading to a protean clinical picture. Treat-to-target recommendations have identified 'remission' as a target in SLE, since achievement of remission improves the outcome and is associated with decreased damage progression. Nonetheless, predicting factors for the achievement of remission are lacking. It is likely that genes associated with SLE pathogenesis may influence the disease course. Thus, our aim was to analyze previously identified loci associated with SLE in a cohort of SLE patients to evaluate their influence on remission achievement.

Methods: We recruited 117 Italian SLE patients. A panel of 34 SNPs in 19 genes involved in immune response, autophagy and inflammation, was selected. SNPs genotyping was performed by allelic discrimination assay by TaqMan assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and ABI PRISM 7000. The main clinical/laboratory features (including damage and disease activity indexes) were collected on an electronic platform. Remission was defined according to van Vollenhoven et al. (1), considering complete remission with SLEDAI=0, and evaluated over 5 years. A genotype/phenotype correlation analysis was performed.

Results: The variant alleles of rs7574965 (STAT4) ($P<0.001$) and rs2910164 (MIR146a) ($P=0.031$) were significantly associated with lack of achieve-

ment of 5 years remission in SLE. Specifically, patients carrying the C allele of MIR146a were less likely to achieve 5 years remission ($P=0.01$, OR 0.235, 95% CI 0.074-0.752) as well as to achieve remission after 1, 2 and 3 years of evaluation ($P=0.002$, $P=0.001$, $P=0.002$, respectively). Among the clinical and laboratory features, 5 years remission was less likely to be achieved by patients who had arthritis in their clinical history ($P=0.007$), and who tested positive for anti-dsDNA ($P=0.005$). In a multinomial logistic regression analysis, arthritis ($P=0.022$, $\text{Exp}(B)=0.255$, 95%CI 0.079-0.820), anti-dsDNA ($P=0.003$, $\text{Exp}(B)=0.166$, 95%CI 0.051-0.537) and MIR146a rs2910164 gene variant ($P=0.046$, $\text{Exp}(B)=0.250$, 95%CI 0.064-0.974) were confirmed to be independent risk factors for unachieved 5 years remission.

Conclusions: We describe for the first time the contribution of STAT4 and MIR146a SNPs as predicting factors for the achievement of 5 years remission in SLE. No genetic study has been performed so far in SLE, while a genetic profile of patients may be useful to predict the disease outcome.

REFERENCE

1. van Vollenhoven R et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 554-561.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Genetics, Remission.

ARTRITE REUMATOIDE: CLINICA E TERAPIA

Moderatori: E.Gremese (Roma), C. Montecucco (Pavia)

- Le comorbidità polmonari
Relatore: M. Sebastiani (Modena)
- Le comorbidità neurologiche e cognitive
Relatore: M. Govoni (Ferrara)
- Obesità e artrite reumatoide
Relatore: F. Iannone (Bari)

COMUNICAZIONI

- L'artrite reumatoide è associata con un incremento della stiffness epatica che è indipendente dalla terapia con methotrexate: studio cross-sectional caso-controllo mediante elastografia shear wave bidimensionale (2D SWE)
S. Mura, M.L. Cadoni, P.L. Meloni, G. Vidili, G.L. Erre, L. Taras, M. Manca, G. Passiu (Sassari)
- Incremento della mortalità in pazienti con early arthritis e ritardo di trattamento con farmaci disease modifying
*G. Sakellariou, C.A. Scirè^{2,3}, F. Rumi³, G. Carrara³, C. Cerra¹, S. Migliazza¹, R. Caporali¹, C. Montecucco¹
(¹Pavia, ²Ferrara, ³Milano)*

LE COMORBIDITÀ POLMONARI

M. SEBASTIANI, G. CASSONE, A. MANFREDI

U.O. Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Il coinvolgimento del parenchima polmonare è tra i più frequenti in corso di artrite reumatoide (AR) e rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità per questi pazienti. Il polmone è interessato in maniera clinicamente manifesta in almeno il 5-10% dei pazienti, ma in studi autoptici la frequenza aumenta in maniera significativa ed una qualche forma di interessamento polmonare viene evidenziata in oltre il 70% dei casi (1).

La presentazione clinica è eterogenea e sotto il termine di pneumopatia reumatoide vengono spesso accomunate condizioni diverse, sia dal punto di vista patogenetico, che clinico e prognostico (1).

Fra le manifestazioni più frequenti vi sono le patologie delle piccole vie aeree come le bronchiectasie e le bronchiolectasie, i noduli reumatoidi, la sierosite, l'interstiziopatia polmonare, mentre molto più rara, ma temibile è la vasculite polmonare con alveolite emorragica (2).

Noduli reumatoidi e versamento pleurico sono relativamente frequenti, in studi autoptici la frequenza di sierosite raggiungeva oltre il 70%. Spesso noduli reumatoidi e sierosite decorrono asintomatici e vengono individuati accidentalmente in corso di indagini radiologiche, ma ugualmente possono porre problemi di diagnostica differenziale con patologie neoplastiche e infettive, oppure, come nel caso delle bronchiectasie, rappresentare possibili foci infettivi.

Tutte le possibili manifestazioni polmonari dell'AR possono svilupparsi in qualsiasi momento della storia clinica, ma difficilmente sono evidenti fin dall'esordio di malattia, e tendono a rimanere misconosciute per un lungo periodo (1, 2).

Fra tutte le possibili espressioni della pneumopatia reumatoide, l'interstiziopatia polmonare (IP) è quella che maggiormente determina implicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche (3).

L'assenza di studi di popolazione e di studi prospettici impedisce un'esatta stima della preva-

lenza e dell'incidenza dell'IP in corso di AR; la prevalenza varia in base alle caratteristiche della popolazione selezionata, alla definizione ed ai criteri utilizzati per la diagnosi ed alle metodiche diagnostiche scelte. I dati oggi disponibili sono estremamente disomogenei, con una prevalenza compresa tra il 3,6% e il 60% in base alle popolazioni analizzate, anche se verosimilmente le forme clinicamente evidenti interessano circa il 10% dei pazienti (1, 2).

L'incidenza annua della IP-AR è ancor più approssimativa ed è stimata intorno ai 4/1.000 pazienti/anno, con un rischio stimato di sviluppare IP in pazienti affetti da AR di circa il 10% durante tutta la storia clinica. Negli ultimi anni inoltre si è assistito ad un aumento dell'incidenza di IP secondaria ad AR, probabilmente per il miglioramento delle tecniche diagnostiche e all'incremento della aspettativa di vita dei pazienti, insieme ad una maggiore attenzione e sensibilità clinica nei confronti di tale complicità (1).

L'IP in corso di AR è un'importante causa di morte, rappresentandone la seconda causa più frequente in pazienti con AR dopo le patologie cardiovascolari (4). Indicativamente l'IP rappresenta il 6-20% di tutte le cause di morte in pazienti affetti da AR, sia direttamente che indirettamente. Essa infatti determina da un lato una progressiva insufficienza respiratoria irreversibile, dall'altro conduce ad un aumento della morbilità infettiva, altra frequente causa di morte in pazienti con AR. Più recentemente è stato evidenziato come anche i pazienti con IP secondaria ad AR, analogamente ai soggetti affetti da fibrosi polmonare idiopatica (IPF), presentino il rischio di sviluppare una riasaccerbazione acuta dell'interstiziopatia, evento acuto, difficilmente prevedibile e con una mortalità superiore al 50% entro il primo mese dalla sua comparsa (5).

Per quanto concerne la sopravvivenza dei pazien-

ti con IP-AR storicamente si è ritenuto che le IP secondarie a patologie del connettivo, includendo fra queste anche la AR, mostrassero una prognosi migliore rispetto alla IPF, con una sopravvivenza media di circa 7-8 anni. Più recentemente invece è stato ipotizzato che la sopravvivenza media dei pazienti con IP-AR sarebbe sovrapponibile a quella dei pazienti affetti da IPF, aggirandosi intorno ai 3 anni, soprattutto nel caso in cui l'IP presenti un quadro istologico di tipo "usual interstitial pneumonia" (UIP), pattern tipico della IPF e che si riscontra frequentemente anche nei soggetti con IP-AR. A 5 anni la sopravvivenza stimata dei pazienti con AR e IP con pattern UIP sembrerebbe essere intorno al 35-40% (6).

Le modalità di esordio della IP sono molto variabili. La IP può rappresentare la manifestazione clinica di esordio della AR in circa il 10% dei pazienti (7), pertanto è importante che i pazienti con una IP apparentemente idiopatica vengano sottoposti ad accertamenti volti ad escludere la possibile natura secondaria della patologia. Talora possono intercorrere mesi prima che l'artrite si manifesti clinicamente, in taluni casi dopo che è già stata posta una diagnosi di IPF ed iniziata una terapia specifica.

La diagnosi di IP associata ad AR è purtroppo spesso tardiva, per l'esordio insidioso e paucisintomatico, la soggettività dei sintomi clinici quali dispnea e tosse, la mancanza di metodiche di screening e di linee guida per la diagnosi ed il trattamento ed infine la relativamente scarsa attenzione dei clinici reumatologi nella valutazione dei segni e dei sintomi extra-articolari.

La diagnosi si basa innanzitutto sui sintomi del paziente, l'esame obiettivo ed alcuni approfondimenti diagnostici quali esami biochimici, prove di funzionalità respiratoria (PFR) e TC torace ad alta risoluzione (TCAR), più raramente lavaggio bronco-alveolare o biopsia polmonare. Tutti questi strumenti sono indispensabili non solo per effettuare una diagnosi, ma anche per determinare il grado di severità e di estensione della IP ed il suo sottotipo istopatologico/radiologico.

Ad oggi la TCAR costituisce la metodica diagnostica di riferimento per la diagnosi di IP. Inoltre, studi condotti in pazienti con IPF hanno dimostrato che la valutazione mediante TCAR ha una correlazione di circa il 70% con la diagnosi istologica eseguita mediante biopsia polmonare e questa correlazione supera il 90% in presenza di un pattern UIP (7, 8). Come già sottolineato, la definizione

del pattern della IP è rilevante ai fini prognostici, mentre non vi è al momento evidenza che pattern diversi possano trarre beneficio da diversi approcci terapeutici, anche se lo studio PANTHER ha dimostrato la sostanziale inutilità della terapia immunosoppressiva nei pazienti con IPF, tipicamente caratterizzata da un pattern UIP (9).

Purtroppo la TCAR presenta anche dei notevoli limiti, primariamente in termini di costi e di esposizione radiologica, il che le impedisce di poter essere utilizzata routinariamente come indagine di screening, contribuendo pertanto alla sottodiagnosi di IP e all'impossibilità di mettere in atto studi prospettici che dirimano molte delle questioni tuttora aperte circa le reali caratteristiche della IP in corso di AR.

Per quanto concerne le prove di funzione respiratoria (PFR), la riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) è considerata il parametro con maggiore sensibilità nel predire la presenza di IP e la sua estensione. La DLCO ha inoltre un valore prognostico in quanto una $DLCO < 54\%$ del valore di riferimento sarebbe predittiva di progressione di malattia (10).

Le PFR sono una metodica sensibile ma relativamente poco specifica per la valutazione della IP in corso di AR. Nella maggior parte dei pazienti affetti da IP si riscontrano anomalie aspecifiche sia dei volumi polmonari che della DLCO, in particolare si riscontra più comunemente un deficit ventilatorio restrittivo con riduzione della capacità polmonare totale (TLC) e della capacità vitale forzata (FVC), associato a riduzione della DLCO e desaturazione a riposo o sotto sforzo valutata tramite test del cammino in 6 minuti (11).

Ad oggi comunque il ruolo preponderante delle PFR è svolto soprattutto nel monitoraggio più che nella diagnosi della IP. Si tratta infatti di una metodica non invasiva, sicura, economica e facilmente ripetibile che permette di valutare le modificazioni della funzionalità respiratoria nel tempo. È inoltre uno strumento più sensibile rispetto alla TCAR nel valutare le variazioni della funzione respiratoria. Una volta posta diagnosi di IP, le prove di funzione respiratoria andrebbero ripetute ogni 3-6 mesi, fino ad un massimo di 12 mesi nelle forme non evolutive (1, 2, 4).

Accanto alle metodiche diagnostiche convenzionali, l'ecografia polmonare può rappresentare uno strumento alternativo non invasivo per lo screening e il monitoraggio dell'impegno polmonare nel sospetto di interstiziopatia. Studi recenti hanno

dimostrato che l'ultrasonografia polmonare nello studio delle IP ha un'alta sensibilità (92-100%), ma una specificità non elevata (55-56%) nel determinare la presenza di una IP precedentemente diagnosticata mediante TCAR (12).

Più recentemente è stata posta l'attenzione sulla possibilità di utilizzare i rantoli a velcro quali elemento diagnostico precoce di IP. Si tratta di tipici rumori respiratori (rantoli crepitanti secchi) rilevabili alla semplice auscultazione toracica, che sono comuni a tutte le interstiziopatie fibrosanti, compresa l'IPF. La presenza di rantoli crepitanti, di tosse secca persistente e di dispnea costituiscono indicazione all'esecuzione di una TCAR.

Il reperto auscultatorio di rantoli a velcro è facilmente derivabile da un semplice esame obiettivo toracico nel corso di una comune visita ambulatoriale; in letteratura è stato evidenziato come un medico esperto nella semeiotica polmonare (in particolar modo uno pneumologo) sia in grado di riscontrare la presenza di rantoli a velcro in almeno l'80-85% dei pazienti con IPF, malattia che mostra molte similitudini cliniche e radiologiche con l'IP in corso di AR; tuttavia non è noto quale sia la sensibilità nel riconoscere tali suoni polmonari quando la loro identificazione venga affidata alla valutazione soggettiva di un medico specialista non esperto di semeiotica polmonare. La possibilità di registrare le tracce acustiche dell'auscultazione toracica mediante l'ausilio di un fonendoscopio elettronico consente da un lato di memorizzare il reperto auscultatorio e dall'altro di analizzare in maniera oggettiva la traccia sonora allo scopo di identificare pattern acustici specifici per i diversi suoni polmonari e riconoscere così quelli suggestivi di interstiziopatia.

Attualmente è in corso la validazione di un nuovo strumento capace di rilevare precocemente la presenza di rantoli a velcro mediante un software capace di analizzare i suoni polmonari acquisiti tramite un fonendoscopio elettronico e dati preliminari mostrano un'accuratezza diagnostica dell'80,2%, con una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 72,1% e dell'84,4% (14).

In conclusione l'interessamento polmonare è estremamente frequente in corso di AR; in particolare l'IP può condizionare in maniera significativa la sopravvivenza di questi pazienti e la sua diagnosi precoce è fondamentale per un corretto inquadramento prognostico e terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2015; 7: 247-67.
2. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 360-6.
3. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis.* 2017; 11: 64-72.
4. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, et al. Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD) *Eur J Intern Med.* 2013; 24: 597-603.
5. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest.* 2016; 63: 294-9.
6. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, et al. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulmonary Medicine.* 2016; 16: 107.
7. Chan E, Chapman K, Kelly C. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Research Topical Reviews Series.* 2013; 7: 1-4.
8. Suda T. Up-to-Date Information on Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine.* 2015; 9: 155-62.
9. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2093-101.
10. Dawson J, Fewins H, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 517-21.
11. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 733-48.
12. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 390-5.
13. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Resp J.* 2012; 40: 519-21.
14. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, et al. New perspectives in diagnosis of interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis. validation study of an electronic stethoscope and ad hoc software for detection of pulmonary crackles. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (Suppl. 2), 248.

LE COMORBIDITÀ NEUROLOGICHE E COGNITIVE

M. GOVONI

U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara (loc. Cona)

Le complicanze/manifestazioni neurologiche osservabili in corso di artrite reumatoide (AR) rappresentano un tema di grande interesse e rilevanza soprattutto per le possibili implicazioni di tipo prognostico e terapeutico. Tralasciando le complicanze strettamente correlate all'impegno della cerniera cervico-occipitale - che esulano dall'oggetto del presente contributo - tradizionalmente, si distinguono manifestazioni a carico del sistema nervoso periferico (SNP) e centrale (SNC) che si osservano con maggiore frequenza nei pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale. Le ragioni che giustificano un'augmentata prevalenza possono essere diverse: il quadro infiammatorio sistemico della malattia - attraverso modalità non ancora del tutto definite, può ripercuotersi negativamente sul sistema nervoso, sia centrale che periferico; di non secondaria importanza è l'aterosclerosi accelerata osservabile in corso di AR che può esercitare effetti negativi sulla perfusione cerebrale e dei nervi periferici; nelle forme di lunga durata gli esiti destruenti a livello articolare possono generare patologie neurologiche da compressione; alcuni farmaci di comune impiego nell'AR possono avere effetti neurotossici; infine, la malattia stessa può influenzare negativamente la sfera psico-emotiva e la qualità della vita dei pazienti con intuibili ripercussioni sul tono dell'umore e della sfera affettiva.

Nell'ambito delle complicanze neurologiche a carico del SNP si distinguono neuropatie periferiche da compressione e neuropatie periferiche "non compressive". Tra le prime, solitamente associate a fenomeni sinovitici o tenosinovitici locali oltre che a distruzione/deformità articolari (nelle forme di AR long-standing), sono incluse la sindrome del tunnel carpale (di più frequente osservazione), la sindrome del tunnel olecranicco, la paralisi del nervo interosseo posteriore, la sindrome del tunnel tarsale e il neuroma di Mor-

ton. Ciascuna di queste forme ha una semeiologia neurologica ben definita in rapporto alla sede anatomica di compressione della struttura nervosa interessata. L'esame clinico supportato dallo studio elettrofisiologico sono gli strumenti fondamentali per il corretto inquadramento di queste condizioni. Non di rado la soluzione chirurgica con sbrigliamento del nervo coinvolto rappresenta l'intervento risolutore ancorchè effettuato prima che il danno compressivo del nervo abbia determinato danni irreversibili.

Tra le neuropatie periferiche non compressive la forma più frequente è una polineuropatia assonale distale simmetrica prevalentemente sensitiva (più di rado motoria) in genere a lenta evoluzione, osservabile in genere nelle forme di AR di lunga durata. La mononeurite multipla è evenienza rara, strettamente associata all'interessamento vasculitico dei "vasa nervorum", nell'ambito delle manifestazioni tipiche della "vasculite reumatoide", rara, ma grave complicanza delle forme di AR più aggressive. Merita di essere ricordata anche la rara neuropatia demielinizzante che, attraverso meccanismi fisiopatologici non del tutto chiariti, è stata messa in relazione con l'utilizzo di farmaci anti-TNF. Raro è l'interessamento del sistema autonomo con coinvolgimento ganglionare.

Sul versante del SNC, la prevalenza di sintomi neuropsichiatrici non è nota con precisione, ma se si considerano anche i disturbi del tono dell'umore (depressione e ansia) può raggiungere il 70%.

Complicanza rara è la meningite reumatoide (pachi e leptomeningite). Si tratta di un'evenienza più spesso correlata a forme di AR di lunga durata, solitamente dissociata dalla concomitante attività di malattia articolare. I sintomi più frequenti sono: segni neurologici focali (>50%), disfunzioni dei nn. Cranici (>50%), alterazione dello stato mentale e deterioramento cognitivo (38%), convulsioni (33%), cefalea (23%). Talora si associano disturbi

della marcia e s. depressiva. I pazienti con meninge reumatoide sono in genere FR e ACPA positivi. Nel liquor possono essere rilevate leucocitosi, aumento delle proteine e riduzione del glucosio. L'imaging con RM può documentare enhancement contrastografico delle meningi nelle sequenze T1, iperintensità sub aracnoidee nelle sequenze in DWI e la presenza di iperintensità parenchimali in T2 nella sostanza bianca.

Il quadro istopatologico dimostra un infiltrato infiammatorio cronico delle meningi prevalentemente di tipo linfoplasmacellulare, noduli reumatoidi e - più di rado - fenomeni vasculitici.

La diagnosi differenziale si pone essenzialmente con le forme infettive di meningite (micotica, TB ...) con la neuro sarcoidosi, neoplasie, forme idiopatiche e la sindrome da iper-IgG4. Con la disponibilità della RM la biopsia meningea è quasi mai necessaria e da riservarsi a casi selezionati che non rispondono al trattamento immunosoppressivo o in caso di riesacerbazione/recidiva del quadro clinico.

Il trattamento si avvale di steroidi a dosi elevate, almeno nelle fasi iniziali. Nei casi refrattari vengono utilizzati immunosoppressori convenzionali (Azatioprina, Methotrexate, Ciclofosfamide). Segnalazioni favorevoli sono reperibili in letteratura sull'impiego di Rituximab.

Tra le altre complicanze a carico del SNC i noduli reumatoidi cerebrali sono una rarità, talora associati a sintomi neurologici focali; segnalati episodi convulsivi più spesso correlati all'uso di farmaci (MTX, SSZ); rari i quadri cerebrali di natura vasculitica che in qualche caso sono stati correlati all'insorgenza di neuriti ottiche ischemiche. Rapporti aneddotici riguardano disordini del movimento e quadri di idrocefalo normoteso secondari a coinvolgimento meningeo.

Disturbi cognitivi

Disfunzioni cognitive sono riportate nei pazienti affetti da AR anche in fase precoce, ma i rapporti tra queste due condizioni non sono ben definiti. Tra i fattori di rischio di deterioramento cognitivo sono stati individuati bassa scolarità, bassa remunerazione, uso di cortisone e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare. Ma anche il dolore cronico, l'astenia marcata, i disordini del sonno, la depressione, l'effetto neurotossico di alcuni farmaci, fenomeni di immunosenescenza e soprattutto lo stato flogistico cronico sistemico sono coinvolti nello sviluppo di disfunzioni cognitive nei

pazienti affetti da AR. Resta tuttavia da chiarire il preciso meccanismo fisiopatologico attraverso il quale questi fattori determinerebbero l'insorgenza di un deficit cognitivo.

Nell'ambito delle disfunzioni cognitive la letteratura sull'argomento ha maggiormente indagato i rapporti tra AR e malattia di Alzheimer (AD), la più diffusa forma di deterioramento cognitivo nella popolazione generale. I risultati relativi ad una possibile associazione tra queste due condizioni non sono univoci e spesso contrastanti. È stata infatti riportata sia una maggiore che una minore frequenza di malattia di AD nei pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale, ma i rapporti fisiopatologici che potrebbero legare con un nesso di causa-effetto le due patologie sono ancora mal definiti.

Da un lato, a giustificazione di una maggiore prevalenza di AD nei pazienti affetti da AR, è stata attribuita importanza allo stato infiammatorio sistemico cronico dell'AR ed alle sue ripercussioni sull'attivazione della neuroflogosi a livello del SNC che rappresenta uno dei fattori più recentemente implicati nella patogenesi dell'AD. Dall'altro la minor prevalenza di AD in corso di AR è stata imputata proprio all'impiego prolungato - in questi pazienti - di farmaci ad azione anti-infiammatoria.

Sebbene sia difficile stabilire l'effetto netto tra flogosi sistemica e trattamento anti-infiammatorio vi sono dati che attestano come uno stato infiammatorio protratto e non adeguatamente controllato dalla terapia, eserciti effetti negativi sul trofismo e la microarchitettura cerebrale con possibili conseguenze anche in termini di performance cognitiva.

In modelli animali di infiammazione sistemica è stato dimostrato come elevati livelli circolanti di TNF siano in grado di attrarre monociti attraverso la barriera emato-encefalica, attivare la microglia e associarsi a modificazioni comportamentali. Nell'ambito del SNC la neuro flogosi è modulata e guidata dalle cellule microgliali e dagli astrociti attraverso la produzione di mediatori e citochine pro-infiammatorie i cui effetti sono in grado di determinare morte cellulare e perdita neuronale.

L'ambito della neuroflogosi ed i suoi rapporti con la flogosi sistemica rappresentano un'area di grande interesse ed una nuova frontiera per la comprensione della complessa fisiopatologia dei disturbi cognitivi in corso di malattie infiamma-

torie croniche come l'AR. Nuove e più complete informazioni in quest'ambito della ricerca scientifica potranno fornire nuove chiavi interpretative sul meccanismo d'azione di molti farmaci comunemente utilizzati nella terapia dell'artrite reumatoide, e forse aprire nuove prospettive per la terapia della malattia di Alzheimer.

BIBLIOGRAFIA

1. Joaquina AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 1116.
2. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996; 47: 425.
3. Policicchio S, Ahmad AN, Powell JF, Proitsi P. Rheumatoid arthritis and risk for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis and a Mendelian Randomization study. *Sci Rep*. 2017; 7: 12861.
4. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31: 669.
5. Fuggle NR, Howe FA, Allen RL, Sofat N. New insights into the impact of neuro-inflammation in rheumatoid arthritis *Front Neurosci*. 2014; 8: 357.

OBESITÀ E ARTRITE REUMATOIDE

F. IANNONE

Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organi, DETO, Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari

L'obesità non rappresenta un mero stato di sovrappeso con aumento del tessuto adiposo, ma una condizione particolarmente complessa che comporta uno stress biologico su molteplici tessuti, incluso il sistema immunitario. Evidenze cliniche e sperimentali sostengono l'ipotesi che l'obesità è uno stato di infiammazione di basso grado che possa correlare le malattie reumatiche all'insulino-resistenza ed alle malattie cardiovascolari. Infatti, l'aumento dei livelli di proteina C-reattiva nei soggetti obesi è da considerare quale espressione di uno stato flogistico indotto dall'incremento di citochine pro-infiammatorie quali, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-8 (IL-8), IL-1, IL-6, and tumour necrosis factor (TNF), prodotte dal tessuto adiposo viscerale. Tale incremento è dovuto alla proliferazione dei macrofagi residenti che sintetizzano le citochine e stimolano gli adipociti a secernere le cosiddette "adipochine, le citochine degli adipociti (1). Tra le numerose adipochine, quelle più strettamente correlate all'obesità sono la leptina, che esercita effetti pro-infiammatori e pro-catabolici a livello articolare ed aumenta nell'obesità, e l'adiponectina che sembra promuovere il riassorbimento osseo attivando gli osteoclasti ed i cui livelli diminuiscono nell'obesità.

Il ruolo delle adipochine nella fisiopatogenesi delle malattie reumatiche è oggetto di numerosi studi e vi sono evidenze che esse possano svolgere un ruolo nel modulare l'attività di malattia nei pazienti con AR ed obesità. Un primo passo nella comprensione delle interrelazioni tra obesità ed AR si basa sulla epidemiologia delle due condizioni morbose, che sembra dimostrare che tale associazione possa variare in funzione del sesso, dello stato autoimmune e del tabagismo. In uno studio nazionale caso-controllo su 515 pazienti con recente diagnosi di AR, il tabagismo era associato al rischio di sviluppare AR anti-CCP positiva, mentre l'obesità risultava selettivamente associata al

rischio di AR anti-CCP negativa, avendo gli obesi una probabilità 3 volte maggiore di sviluppare AR rispetto ai soggetti normopeso (OR=3.45; 95% CI 1.73-6.87) (3). Inoltre, l'obesità può modificare il decorso della AR, sebbene l'associazione tra elevato BMI ed attività di malattia sia controverso. Infatti, una malattia più attiva, misurata con il Disease Activity Score 28 (DAS28), nei pazienti AR obesi è stata riportata in alcuni studi, ma non confermata in altri (4-7). Un'analisi longitudinale condotta in Svezia ha dimostrato che l'obesità sia significativamente associata con AR severa e ad un'aumentata prevalenza di comorbidità (8).

Nonostante l'AR appaia più attiva nei pazienti obesi, la progressione del danno strutturale osseo risulta più lieve. In due coorti di pazienti, 570 pazienti con artrite indifferenziata e 448 AR ad esordio recente, è stato dimostrato una minore progressione del danno radiologico a 3 anni nei pazienti anti-CCP positivi ed obesi (9). Una possibile spiegazione è l'alterazione del rapporto leptina/adiponectina, con riduzione relativa dell'adiponectina che esercita un effetto negativo sul metabolismo osseo mediato dall'attivazione degli osteoclasti (10).

L'obesità può condizionare in modo negativo gli effetti clinici delle terapie con farmaci biologici nei pazienti con AR. In uno studio longitudinale su 15 pazienti obesi con AR in terapia con infliximab, Klaasen et al. (4) hanno rilevato una risposta EULAR "good" significativamente ridotta nei pazienti obesi rispetto ai normopeso. Gremese et al (5) hanno dimostrato una più bassa frequenza di remissione DAS28 in 66 pazienti AR obesi, naive a terapie biologiche, che nei pazienti normopeso dopo 12 mesi di trattamento con farmaci anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept). Per verificare se questi effetti fossero esclusivi dei farmaci inibitori del TNF, e che quindi sia un effetto di classe, studi recenti sono stati focaliz-

zati sulle terapie biologiche non-anti-TNF. In una coorte di pazienti con AR refrattari alla terapia con un primo anti-TNF, la terapia con rituximab risultava meno efficace, in termini di persistenza in terapia, nei pazienti obesi che in quelli normopeso. Di contro, il raggiungimento di una risposta EULAR a 6 mesi, un tempo piuttosto breve, in 207 pazienti AR in terapia con tocilizumab non appariva essere inficiato dal BMI (7). Dati più robusti sono invece disponibili per l'abatacept, l'inibitore della co-stimolazione dei T linfociti CD28/CD80 mediata, provenienti da uno studio multicentrico su 2015 pazienti con AR, di cui 380 obesi. Tale studio sembra dimostrare che l'obesità non riduca la persistenza in terapia a 2 anni e la frequenza delle risposte EULAR a 12 mesi nei pazienti con AR in terapia con abatacept (12).

L'obesità sta diventando un problema rilevante nel trattamento dell'AR e dai dati iniziali della letteratura sembra emergere che alti valori di BMI possano ridurre l'efficacia degli inibitori del TNF e non influenzare la risposta clinica ai farmaci biologici con diverso meccanismo d'azione. Studi clinici controllati su ampie coorti e ricerche sperimentali su gli effetti biologici della flogosi del tessuto adiposo viscerale diventano mandatori per personalizzare la strategia terapeutica dell'AR:

BOBLOGRAFIA

1. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18: 313-25.
2. Pacheco-Pantoja EL, Waring VJ, Wilson PJ, et al. Adiponectin receptors are present in RANK-L-induced multinucleated osteoclast-like cells. *J Recept Signal Transduct Res.* 2013; 33: 291-7.
3. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R133.
4. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 359-64.
5. Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65: 94-100.
6. Sandberg ME, Bengtsson C, Källberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 2029-33.
7. Pers YM, Godfrin-Valnet M, Lambert J, et al. Response to tocilizumab in rheumatoid arthritis is not influenced by the body mass index of the patient. *J Rheumatol.* 2015; 42: 580-4.
8. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65: 78-87.
9. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 769-74.
10. Wang QP, Li XP, Wang M, et al. Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an in vivo study. *Endocrine.* 2014; 47: 845-53.
11. Iannone F, Fanizzi R, Notarnicola A, et al. Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF- α inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine.* 2015; 82: 187-91.
12. Iannone F, Finckh A, Neto D, et al. Body mass does not affect clinical outcomes of therapy with abatacept in rheumatoid arthritis (RA) patients. A pan-european analysis of RA registries. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (Suppl. 2): 498-9.

L'ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATA CON UN INCREMENTO DELLA STIFFNESS EPATICA CHE È INDIPENDENTE DALLA TERAPIA CON METHOTREXATE: STUDIO CROSS-SECTIONAL CASO-CONTROLLO MEDIANTE ELASTOGRAFIA SHEAR WAVE BIDIMENSIONALE (2D SWE)

S. MURA¹, M.L. CADONI¹, P.L. MELONI¹, G. VIDILI¹, G.L. ERRE¹, L. TARAS¹, M. MANCA², G. PASSIU¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, UOC di Reumatologia, Sassari;

²Servizio Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, UOC di Reumatologia, Sassari

Introduzione: La prevalenza, il ruolo predisponente del methotrexate (MTX) e i fattori di rischio associati con lo sviluppo della fibrosi epatica nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) non sono completamente definiti. Obiettivi: quantifi-

care la stiffness epatica in pazienti con AR rispetto alla popolazione generale e valutare l'associazione tra stiffness epatica e MTX.

Metodi: Sono state studiate due coorti di pazienti: coorte trasversale: 181 pazienti con AR [149 AR

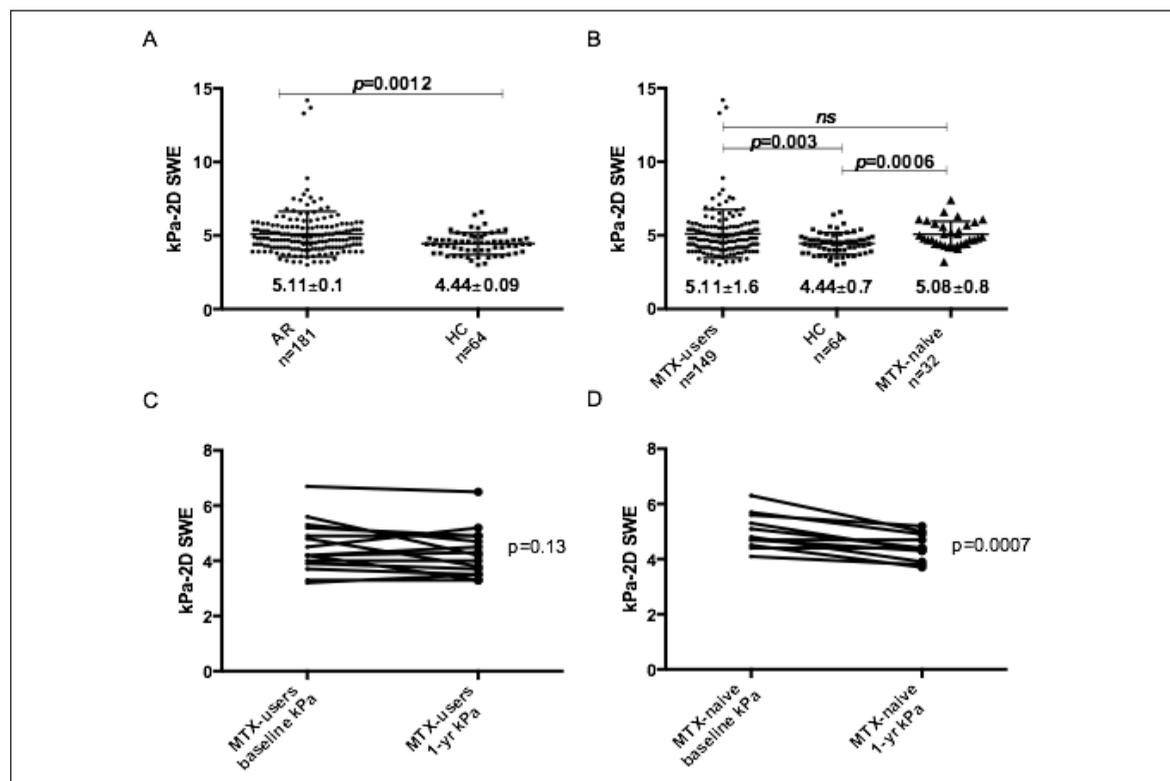


Figura 1

in trattamento con MTX da almeno 6 mesi (MTX-users) e 32 AR naive per MTX] e 69 controlli sani (HC) provenienti dal locale servizio trasfusionale; coorte prospettica (follow-up a distanza di 12 mesi di trattamento continuativo con MTX): 15 pazienti con AR-MTX e 11 pazienti AR-naive al basale. I valori di stiffness epatica (kPa) sono stati valutati mediante elastografia shear wave bidimensionale; cut-off indicativo di significativa fibrosi epatica è stato considerato un valore di kPa > a 8.6. Il test t-student per dati non appaiati e appaiati è stato impiegato per confrontare rispettivamente i valori di stiffness nella coorte trasversale e nella coorte prospettica. L'analisi di regressione lineare e lineare multipla sono state impiegate per valutare le variabili indipendenti significativamente correlate con la stiffness epatica quale variabile dipendente. È stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$.

Risultati: I pazienti con AR presentavano valori di stiffness epatica significativamente maggiori rispetto ai HC (5.11 ± 0.1 vs 4.44 ± 0.09 kPa; $p = 0.0012$; Fig. 1A) e non vi erano differenze significative tra i MTX-users e i MTX-naive (5.11 ± 1.6 vs 5.08 ± 0.8 kPa; $p > 0.05$; Fig. 1B). Quattro pazienti con AR (2.2%) e nessun HC ($p = 0.28$) presentavano una condizione di significativa fibrosi. All'analisi della coorte prospettica i valori di stiffness epatica al follow-up, dopo 12

mesi di terapia con MTX, risultavano sovrapponibili ai valori di baseline nei MTX-users (differenza media \pm DS, -0.226 ± 0.55 ; $p = 0.13$. Fig. 1C) e in maniera inaspettata significativamente ridotti nei pazienti MTX-naive al basale (-0.6 ± 0.41 ; $p = 0.0007$; Fig. 1D).

All'analisi di regressione lineare la dose cumulativa di MTX non risultava essere un significativo predittore indipendente di stiffness epatica; Età, BMI, circonferenza vita, livelli di GGT e PCR mostravano invece una correlazione significativa con i valori di stiffness epatica. All'analisi di regressione lineare multipla con metodo stepwise solo età, BMI e GGT conservavano la capacità di predire in maniera indipendente i valori di stiffness epatica nei pazienti con AR ($R = 0.47$; $R^2 = 0.227$, $p = 0.0001$).

Conclusioni: I pazienti con AR presentano dei valori medi di stiffness epatica superiori alla popolazione generale ma non una maggiore incidenza di fibrosi epatica. Nessun fattore specifico per l'AR, compresa la terapia con MTX, predice in maniera indipendente la stiffness epatica. Lo studio della coorte prospettica non conferma il ruolo del MTX quale fattore di rischio associato allo sviluppo di fibrosi epatica nei pazienti con AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Fibrosi epatica, Elastografia, Shearwave, Methotrexate.*

INCREMENTO DELLA MORTALITÀ IN PAZIENTI CON EARLY ARTHRITIS E RITARDO DI TRATTAMENTO CON FARMACI DISEASE MODIFYING

G. SAKELLARIOU, C.A. SCIRÈ^{2,3}, F. RUMI³, G. CARRARA³, C. CERRA⁴, S. MIGLIAZZA⁴, R. CAPORALI¹, C. MONTECUCCO¹

¹Cattedra e Divisione di Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ²Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; ³Unità Epidemiologica della Società Italiana di Reumatologia, Milano; ⁴Dipartimento di informazione e gestione del controllo, ASL Pavia

Scopo del lavoro: Valutare l'impatto di diagnosi e trattamento precoci con farmaci disease modifying (DMARDs) sulla mortalità in pazienti con artrite iniziale afferenti ad un'Early Arthritis Clinic (EAC).

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati pazienti consecutivi con artrite reumatoide (AR) o indifferenziata da un'EAC (2005-2016), trattati secondo protocollo di tight control volto a raggiungere un DAS28<3.2, residenti nella provincia corrispondente. All'esordio sono stati valutati Health Assessment Questionnaire (HAQ) e data di esordio dei sintomi. La banca dati amministrativa dell'ASL è stata collegata al database clinico mediante record linkage deterministico, ricavando dalla prima stato vitale e erogazione di farmaci. È stato valutato l'effetto dell'intervallo tra esordio dei sintomi-diagnosi e diagnosi-introduzione di DMARDs sulla mortalità per tutte le cause mediante un'analisi di regressione di Cox corretta per genere, età, dose di steroide stimata, HAQ basale, indice di comorbidità di Charlson. I risultati sono stati espressi come Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI). Per testare la robustezza dei risultati sono state inoltre effettuate analisi con esclusione dei soggetti che non hanno mai introdotto DMARDs e dei soggetti deceduti entro 12 mesi dalla diagnosi.

Risultati: Sono stati valutati 857 soggetti (62% AR, 73% donne, età mediana (IQR) 59 (47-71), DAS28 medio alla prima valutazione (DS) 3.07 (0.97)). L'intervallo tra sintomi e diagnosi era <3 mesi nel 38% dei pazienti, quello tra esordio dei sintomi e DMARDs <3 mesi nel 26%. Dopo un follow-up mediano (IQR) di 80 mesi (51-109)

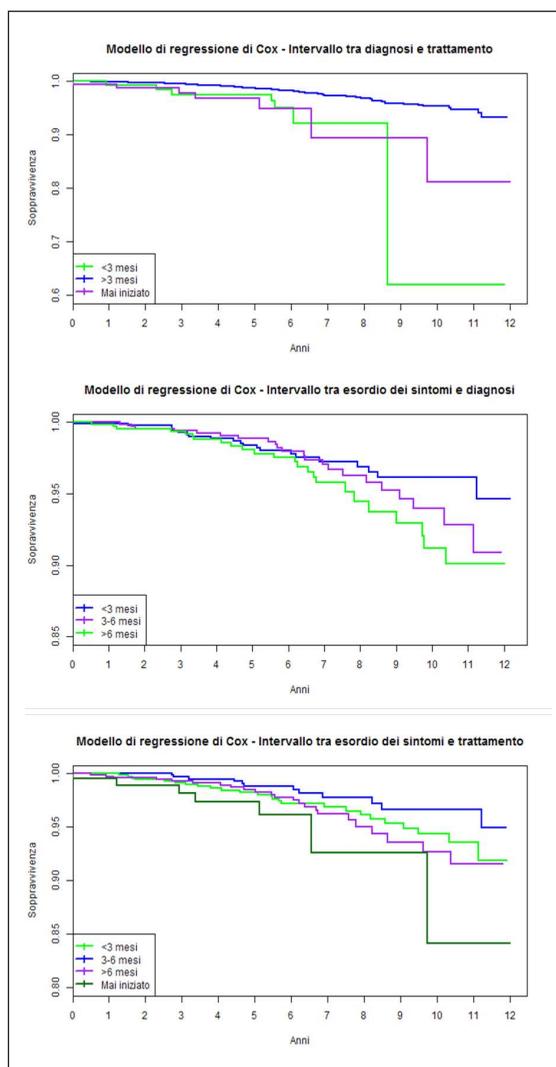


Figura 1

si sono verificati 77 decessi (2 nel primo anno). Nell'analisi sull'intervallo tra esordio e diagnosi sono stati inclusi 728 soggetti con dati completi, 759 nell'analisi sull'intervallo tra diagnosi e trattamento. La diagnosi a oltre 6 mesi dall'esordio (HR 1.30 (0.71,2.38)) e tra 3 e 6 mesi (HR 1.79 (0.99,3.23)), rispetto alla diagnosi entro 3 mesi, non determinava significativo incremento della mortalità; età e indice di Charlson erano predittori significativi. I risultati erano confermati nell'analisi con esclusione dei deceduti entro 12 mesi e di quanti non introducevano DMARDs. L'inizio del DMARD a più di 3 mesi dalla diagnosi (HR 3.68 (1.64,8.25)) o la sua mancata introduzione (HR 3.80 (1.67,8.67)) determinavano una mag-

giore mortalità rispetto all'introduzione entro 3 mesi, così come l'età e la dose media giornaliera di steroide (HR 1.14 (1.01,1.29)) (Fig. 1). Questo risultato si confermava nell'analisi escludendo i deceduti entro 12 mesi.

Conclusioni: In una popolazione di artriti iniziali la mancata introduzione dei DMARDs o il ritardo di oltre 3 mesi nella loro introduzione sono associati a significativo incremento della mortalità, così come maggiori dosi medie giornaliere di steroide.

Keywords: *Artrite reumatoide, Early arthritis, Mortalità.*

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIRM
(SOCIETÀ ITALIANA RADIOLOGIA MEDICA)
UN PERCORSO CONDIVISO PER UN LINGUAGGIO
COMUNE NELLE SPA ASSIALI**

Moderatori: M. Galeazzi (Siena), Z. Silvestri (Genova)

- Perché la necessità di un linguaggio comune
Relatore: M. Galeazzi (Siena)
- I limiti della radiologia convenzionale e i vantaggi della risonanza magnetica nucleare
Relatore: E. La Paglia (Alessandria)
- Ritardo diagnostico e le conseguenze per i pazienti
Relatore: B. Frediani (Siena)

TAVOLA ROTONDA

Le basi per la stesura di linee guida & raccomandazioni comuni

- Il contesto attuale e linee guida Eular imaging Axial SpA
Relatore: A. Marchesoni (Milano)
- I goals da raggiungere e le prospettive del Reumatologo/Radiologo
Relatori: S. D'Angelo (Potenza), M.A. Mazzei (Siena)
- Conclusioni
Relatori: M. Galeazzi (Siena), E. Silvestri (Genova)

PERCHÉ LA NECESSITÀ DI UN LINGUAGGIO COMUNE

M. GALEAZZI

Siena

Non pervenuto.

I LIMITI DELLA RADIOLOGIA CONVENZIONALE E I VANTAGGI DELLA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

E. LA PAGLIA

Struttura Complessa di Radiologia, Azienda Ospedaliera Nazionale Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Le Spondiloartriti (SpA) rappresentano una sfida diagnostica per il Clinico. È ormai risaputo che il ritardo diagnostico tra i primi sintomi e la diagnosi certa di malattia si attesta intorno agli otto anni. Questo ritardo diagnostico e, di conseguenza, terapeutico comporta un costo per il paziente in termini di evoluzione potenzialmente peggiorativa della malattia ed in termini socio-economici. Le ragioni di questo ritardo poggiano essenzialmente sulle difficoltà di una diagnosi precoce se vengono utilizzati i criteri convenzionali di New York modificati (Van Der Linden et al. 1984), che prevedono la presenza obbligatoria di lesioni strutturali delle articolazioni sacro-iliache alla radiografia del bacino (definite come «sacro-ileiti», termine non propriamente corretto perché sottintende un processo di natura infiammatoria che non può essere svelato in radiografia tradizionale, in grado di evidenziare le lesioni strutturali come le erosioni articolari e la sclerosi ossea sotto-condrale).

I nuovi criteri ASAS (Assessment in Spondylo-

arthritis International Society) (1) permettono una classificazione in fase più precoce e l'individuazione del concetto di Spondiloartrite non radiografica (Fig. 1).

Le migliori conoscenze nell'impiego di metodiche strumentali come la RMN, in grado di identificare i segni obiettivi di infiammazione (come l'edema osseo), associate ad una maggiore consapevolezza e sensibilizzazione dei Clinici, supportati dall'insostituibile confronto con i Radiologi, devono essere gli obiettivi da perseguire nel ridurre il ritardo diagnostico ed ottimizzare la presa in carico dei pazienti con Spondiloartriti.

È indubbio che il risultato migliore, in termini di appropriatezza prescrittiva, preveda che il Reumatologo e Radiologo abbiano una «sensibilità» specifica verso la SpA, attraverso un percorso condiviso sui riscontri clinici e sulle metodiche strumentali (2).

Parlare di diagnosi precoce in una malattia cronica, suscettibile di evoluzione nel corso di parecchi



Figura 1 - Concetto di Spondiloartriti (SpA).

anni, sembra poco comprensibile, ma esistono numerosi dati che i Reumatologi conoscono bene in favore di tale atteggiamento.

Il primo rischio è quello di porre una diagnosi erronea per eccesso, altrettanto pregiudizievole quanto un ritardo diagnostico.

Nel primo caso esiste un possibile rischio di scotomizzazione delle patologie degenerative più frequenti (poussées in corso di disco-artrosi, sindromi fibromialgiche in cui un dolore lombare con caratteristiche infiammatorie può essere presente fino al 40% dei casi). Nel secondo caso il ritardo diagnostico espone a conseguenze molto importanti per il paziente in termini:

- di attività ed evoluzione di malattia con compromissione della qualità di vita, limitazioni funzionali e aumentato rischio di eventi cardiovascolari;
- professionali-economici, trattandosi soprattutto di soggetti giovani con perdita della capacità lavorativa;
- di “nomadismo” medico, con richieste di consulenze specialistiche e terapie non sempre appropriate, soprattutto in assenza di risposte favorevoli sullo stato di salute.

Appare quindi estremamente importante disporre di strumenti clinici in grado di affrontare il quesito diagnostico delle Spondiloartriti, soprattutto delle forme assiali, anche nell’ottica di sfruttare quella «finestra di opportunità» terapeutica, ben conosciuta in corso di Artrite Reumatoide, che permette di ottenere la migliore efficacia prima della comparsa di alterazioni irreversibili.

Le recenti raccomandazioni per l’utilizzo di tecni-

che di Imaging nella diagnosi e nella gestione delle Spondiloartriti nella pratica clinica (3), formulate da 21 esperti tra Reumatologi, Radiologi, Metodologi provenienti da 11 Nazioni, valutando le varie tecniche di Imaging (Radiografia convenzionale, Ultrasuoni, RMN, TAC, TAC ad emissione di positroni, TAC ad emissione di singolo fotone, DEXA, Scintigrafia), hanno prodotto dieci raccomandazioni “evidence based” nel monitoraggio della infiammazione e del danno, nella previsione dell’*outcome*, nella risposta al trattamento e nella individuazione di fratture spinali e di osteoporosi. Il valore della raccomandazioni (SOR) è stato determinato dai membri del Gruppo EULAR impiegando una Scala Visiva Analogica (VAS, da 0 = non raccomandata a 10 = ampiamente raccomandata), mentre il livello di evidenza (LOE) è stato determinato impiegando una Scala da I a IV (3).

CRITERI DI DIAGNOSI NELLA SPA ASSIALE

1. In generale, la *Radiografia convenzionale* delle articolazioni sacro-iliache (Fig. 2 e 3) è raccomandata come prima tecnica di imaging per la diagnosi della Sacroileite nella SpA assiale (4). In casi specifici, come nei pazienti giovani ed in quelli con sintomi di breve durata, la RMN rappresenta un’alternativa come prima tecnica di imaging.
2. Se la diagnosi di SpA assiale non può essere stabilita dalle caratteristiche cliniche e dalla Radiografia convenzionale e vi è ancora il sospetto di SpA assiale, è raccomandata la RMN delle articolazioni sacro-iliache. La RMN do-



Figura 2
Rx articolazioni sacro-iliache.

Sacro-ileite bilaterale e simmetrica:

- erosioni
- riduzione irregolare della rima articolare (<2 mm in paziente con > 40 anni)
- sclerosi
- New York grading



Figura 3
Rx articolazioni
sacro-iliache.

Sacro-ileite bilaterale:

- Fusione completa delle sincondrosi
- New York grading

Il ritardo diagnostico tra la comparsa dei primi sintomi e il momento della diagnosi certa di malattia si attesta intorno agli 8 anni

Le ragioni di questo ritardo poggiano essenzialmente sulle difficoltà di una diagnosi precoce

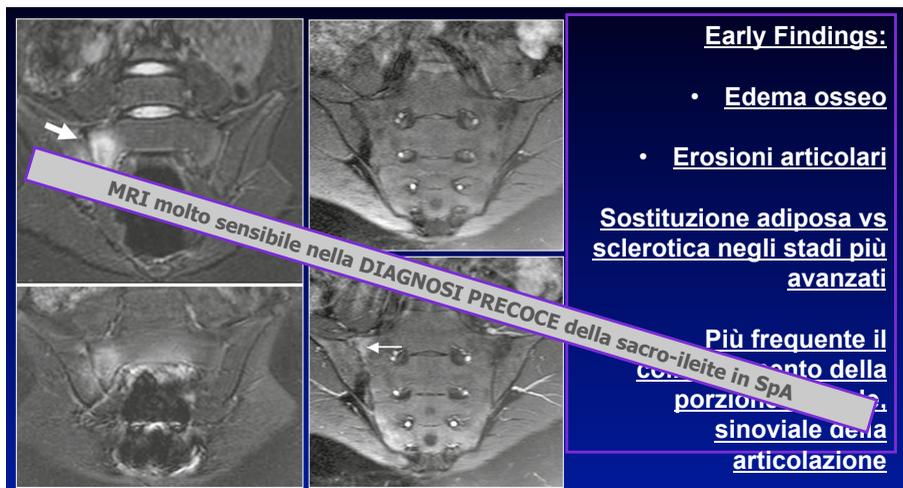


Figura 4
MRI e SpA: BME
e diagnosi precoce.

vrebbe considerare la presenza di lesioni infiammatorie attive (principalmente l'edema osseo, Fig. 4) e le lesioni strutturali (quali l'erosione ossea, la formazione di nuovo osso, la sclerosi e l'infiltrazione di grasso, Fig. 4) (4). La RMN della colonna vertebrale in genere non è raccomandata per la diagnosi di SpA assiale.

3. Altre tecniche di imaging, oltre alla Radiografia convenzionale ed alla RMN, non sono solitamente raccomandate per la diagnosi di SpA assiale. La TAC può fornire informazioni addizionali sul danno strutturale se la Radiografia convenzionale è negativa e se la RMN non può essere eseguita (Fig. 5). La Scintigrafia Ossea e la US non sono raccomandate per la diagnosi della Sacroileite nella SpA assiale.

MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ NELLA SPA ASSIALE

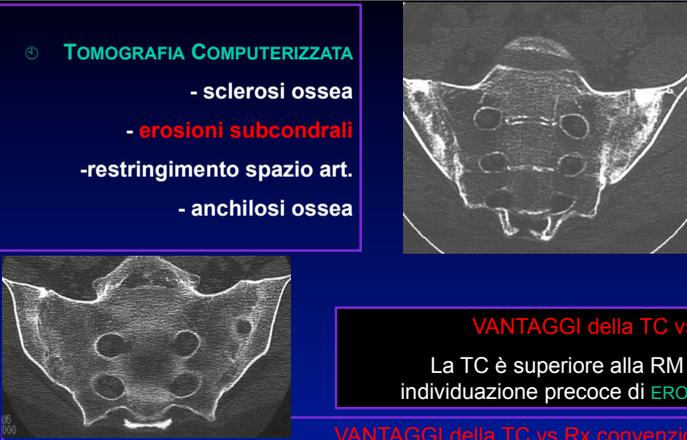
La RMN delle articolazioni SI e/o della colonna vertebrale può essere utilizzata per determinare e monitorare l'attività della malattia nella SpA assiale, fornendo informazioni addizionali alle valutazioni cliniche e biochimiche. La decisione su quando ripetere la RMN dipende dalle condizioni cliniche. In generale le sequenze STIR sono sufficienti per individuare l'infiammazione e non è necessario l'uso del mezzo di contrasto (5, 6).

MONITORAGGIO DEI CAMBIAMENTI STRUTTURALI NELLA SPA ASSIALE

La Radiografia convenzionale delle articolazioni SI e/o della colonna vertebrale può essere uti-

⊕ TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

- sclerosi ossea
- **erosioni subcondrali**
- restringimento spazio art.
- anchilosi ossea



VANTAGGI della TC vs RM
La TC è superiore alla RM nella individuazione precoce di **EROSIONI**

VANTAGGI della TC vs Rx convenzionale
migliore dimostrazione vs Rx delle lesioni ossee reattive a livello delle SI, in quanto non influenzata da problemi proiettivi

Figura 5
TC e SpA: erosioni subcondrali.

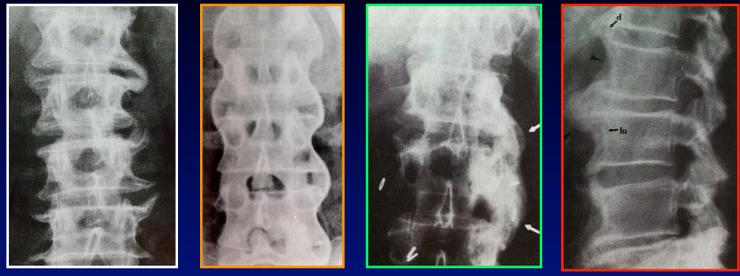
SCHEL. PERIFERICO: infiammazione (entesi) + osteite → ossificazione → entesofiti
 SCHEL. ASSILE: infiammazione (entesi) + osteite → ossificazione → desmofiti

Indicatore di malattia attiva:
Edema osseo agli spigoli somatici vertebrali VPP nella risposta al Infliximab (SpA)



Cartilagine e progenitrici di cellule entesitiche → ossificazione endcondrale e metaplasia condroide

Figura 6
Entesoartrite e spondilite: patogenesi del danno.



gli **OSTEOFITI**, con decorso orizzontale, conseguenti a stimolo meccanico, come risposta compensatoria, di aumento della superficie di appoggio, ad un alterato carico

i **SINDESMOFITI**, "eleganti" e simmetrici, con decorso longitudinale e non orizzontale, conseguenti a stimolo flogistico e non meccanico (SA)

i **PARASINDESMOFITI**, calcificazioni paravertebrali, grossolane ed asimmetriche, che decorrono in vicinanza, e solo tardivamente a contatto, delle vertebre e dei dischi (AP e S. di Reiter)

le **OSSIFICAZIONI "A COLATA"** ovvero calcificazioni del legamento longitudinale anteriore e del connettivo prevertebrale, decorrenti anteriormente alla colonna e con tipiche interruzioni in corrispondenza dei dischi.

Figura 7
Alterazioni radiografiche scheletro assile.

lizzata per il monitoraggio a lungo termine del danno strutturale, particolarmente la formazione del nuovo osso, nella SpA assiale. Se eseguita, non deve essere ripetuta più frequentemente di ogni due anni. La RMN può fornire ulteriori informazioni.

PREVISIONE DELL'OUTCOME/GRAVITÀ NELLA SPA ASSIALE

Nei pazienti con Spondilite Anchilosante (non con SpA assiale non radiografica) è raccomandata una Radiografia convenzionale iniziale della colonna lombare e cervicale per individuare sindesmofiti, che sono predittivi dello sviluppo di nuovi sindesmofiti. La RMN (lesioni infiammatorie vertebrali o sostituzione adiposa) può anche essere utilizzata per prevedere lo sviluppo di nuovi sindesmofiti radiografici (Fig. 6 e 7).

PREVISIONE DELL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO NELLA SPA ASSIALE

L'elevata attività infiammatoria nella RMN (edema del midollo osseo), in particolare nella colonna dei pazienti con Spondilite Anchilosante, potrebbe essere predittiva di una buona risposta clinica al trattamento con farmaci anti-TNF- α nella SpA assiale. La RMN, quindi, può aiutare nella decisione di iniziare la terapia con un anti-TNF- α , in aggiunta all'esame clinico ed alla PCR.

Un possibile commento su queste indicazioni, che rappresentano un indubbio valore in termini di actual practice, riguarda l'affermazione sulla non raccomandabilità di una indagine RMN della colonna vertebrale ai fini della diagnosi di SpA assiale. Come confermato da un recente

Studio Francese di coorte, prospettico, multicentrico, longitudinale (DESIR) (7), volto ad indagare pazienti affetti da rachialgia infiammatoria, pur essendo preferenziale il coinvolgimento del tratto lombare e del bacino (rispettivamente del 67,1% e 39,5%) è possibile, se pur in maniera più rara, il coinvolgimento del tratto toracico (23,3%) e del tratto cervicale (11,1%). Spetta quindi al Reumatologo, sulla scorta dei dati clinici, la corretta individuazione della regione assiale da sottoporre alla indagine strumentale.

BIBLIOGRAFIA

1. Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68; ii1-ii44.
2. Schueller-Weidekamm C, et al. Imaging and Interpretation of Axial Spondylarthritis: The Radiologist's Perspective - Consensus of the Arthritis Subcommittee of the ESSR Semin Musculoskelet Radiol. 2014; 18: 265-79.
3. Mandl P, et al. Raccomandazioni EULAR per l'utilizzo di tecniche di Imaging nella diagnosi e nella gestione delle Spondiloartriti nella pratica clinica. *Ann. Rheum Dis.* 2015; 74: 1327-39.
4. Baraliakos X. The contribution of imaging in the diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis. *European Journal of Clinical Investigation.* 2014; 45: 81-6.
5. Canella C, et al. MRI in Seronegative Spondyloarthritis: Imaging Features and Differential Diagnosis in the Spine and Sacroiliac Joints. *AJR.* 2013; 200: 149-57.
6. Gaspersic, et al. Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *Skeletal Radiol.* 2008; 37: 123-31.
7. Dougados M, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: the DESIR cohort. *Joint Bone Spine.* 2015.02.006.

RITARDO DIAGNOSTICO E LE CONSEGUENZE PER I PAZIENTI

B. FREDIANI

Sienna

Non pervenuto.

IL CONTESTO ATTUALE E LINEE GUIDA EULAR IMAGING AXIAL SPA

A. MARCHESONI

Milano

Non pervenuto.

I GOALS DA RAGGIUNGERE E LE PROSPETTIVE DEL REUMATOLOGO/RADIOLOGO

S. D'ANGELO

Dipartimento Regionale di Reumatologia, Ospedale San Carlo di Potenza

La diagnosi e il monitoraggio della spondiloartrite assiale (axSpA) richiedono una stretta collaborazione tra reumatologo e radiologo. Ad oggi tale collaborazione è in gran parte inficiata dalla mancata definizione di obiettivi condivisi su vasta scala.

Nell'ultimo anno una serie di iniziative, dapprima a carattere locale e poi a livello nazionale, hanno rafforzato la cooperazione radiologo-reumatologo nella gestione della axSpA. In particolare, sono stati evidenziati i seguenti punti da implementare:

- Necessità di sfruttare al meglio le opportune tecniche di imaging nelle differenti fasi di malattia e nei diversi casi stabilendo quale metodica di imaging usare in un dato momento, come eseguirla nel dettaglio tecnico e come interpretarla.
- Necessità di un più ampio ed appropriato uso della RM che, risultando più sensibile rispetto alla radiologia tradizionale, consente di identificare precocemente il paziente con axSpA e di poter, quindi, intervenire tempestivamente con farmaci efficaci.
- Necessità di utilizzare un linguaggio comune condiviso (sia per la compilazione della richiesta da parte del reumatologo, sia nella refertazione da parte del radiologo) con l'auspicabile standardizzazione del referto per uniformare le informazioni che il radiologo descrive al clinico.

CONCLUSIONI

M. GALEAZZI¹, E. SILVESTRI²

¹Siena, ²Genova

Non pervenuto.

COMUNICAZIONI ORALI SINDROME DI SJÖGREN E LUPUS ERITAMATOSO SISTEMICO

Moderatori: F.P. Cantatore (Foggia), M. Mosca (Pisa)

PREVALENZA E TIPOLOGIA DI IMPEGNO POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMATIVA: ANALISI RETROSPETTIVA IN UNA CASISTICA MULTICENTRICA

C. Baldini¹, L. Quartuccio², F. Ferro¹, E. Bartoloni Bocci³, R. Priori⁴, F. Carubbi⁵, A. Alunno³,
M. Orlandi⁶, S. Bellando Randone⁶, M. Mosca¹, S. De Vita², R. Gerli³, G. Valesini⁴, R. Giacomelli⁵,
S. Bombardieri¹, M. Matucci Cerinic⁶

¹Pisa, ²Udine, ³Perugia, ⁴Roma, ⁵L'Aquila, ⁶Firenze

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE IN UN'AMPIA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJOGREN PRIMARIA: CONFRONTO TRA L'ATTIVITÀ DI MALATTIA (ESSDAI) ALL'ESORDIO E ALL'ULTIMO FOLLOW-UP CON PARTICOLARE ATTENZIONE ALLO SVILUPPO DI MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

S. Zandonella Callegher, L. Quartuccio, S. Gandolfo, C. Fabro, S. De Vita
Udine

ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-PROTEINE ACETILATE E CARATTERISTICHE CLINICHE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

A. Alunno¹, F. Carubbi², H. Bang³, O. Bistoni¹, P. Studenic⁴, G. Steiner⁴, E. Bartoloni Bocci¹,
R. Gerli¹

Perugia, ²L'Aquila, ³Mainz - DE, ⁴Vienna - AT

INQUADRAMENTO DELL'IMPEGNO GHIANDOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN ALLA DIAGNOSI: APPROCCIO INTEGRATO ECOGRAFICO, ISTOLOGICO E FUNZIONALE

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

BCL2-ASSOCIATED ATHANOGENE 3 IS ASSOCIATED WITH B-CELL HYPERACTIVITY INCLUDING LYMPHOMA IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

E. Valentini¹, A. Alunno¹, F. Carubbi², A. Falco³, O. Bistoni¹, M. Pascale³, R. Gerli¹

¹Perugia, ²L'Aquila, ³Salerno

ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: POSSIBILE RUOLO COME BIOMARCATORI DI DANNO EROSIVO

F. Ceccarelli, C. Perricone, T. Colasanti, L. Massaro, E. Cipriano, M. Pendolino, F. Natalucci,
G. Capalbo, R. Mancini, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Roma

PREVALENZA E TIPOLOGIA DI IMPEGNO POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: ANALISI RETROSPETTIVA IN UNA CASISTICA MULTICENTRICA

C. BALDINI¹, L. QUARTUCCIO², F. FERRO¹, E. BARTOLONI³, R. PRIORI⁴, F. CARUBBI⁵, A. ALUNNO³, M. ORLANDI⁶, S. BELLANDO RANDONE⁶, M. MOSCA¹, S. DE VITA², R. GERLI³, G. VALESINI⁴, R. GIACOMELLI⁵, S. BOMBARDIERI¹, M. MATUCCI CERINIC⁶

¹U.O. Reumatologia, A.O.U.P., Pisa; ²Clinica di Reumatologia, ASUIUD, Udine; ³SSD di Diagnosi e Cura delle Malattie Reumatiche dell'Azienda Ospedaliera di Perugia; ⁴Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; ⁵U.O. Reumatologia Ospedale Civile S. Salvatore di L'Aquila; ⁶SOD Complessa di Reumatologia, A.O.U. Careggi, Firenze

Scopo dello studio: L'impegno polmonare in corso di Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è relativamente raro ma proteiforme e potenzialmente severo. In letteratura la prevalenza delle diverse manifestazioni polmonari associate alla malattia è stata descritta in popolazioni relativamente poco numerose e solo raramente casistiche in più ampie. Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare frequenza e tipologia delle manifestazioni polmonari in una casistica multicentrica di pazienti affetti da pSS, valutandone eventuali correlazioni clinico-sierologiche con le altre manifestazioni di malattia.

Materiali e Metodi: Si tratta di uno studio retrospettivo, multicentrico cui hanno partecipato 6 centri del Nord e Centro Italia che ha portato all'arruolamento di 1630 pazienti affetti da pSS (AECG 2002). Ulteriore criterio di esclusione è stato la presenza di anticorpi atipici nel profilo sierologico più frequentemente associati ad altre connettiviti sistemiche. Sono stati raccolti in una cartella condivisa i dati demografici, sierologici, istologici e clinici dei pazienti arruolati. In particolare, sono state distinte le seguenti forme di impegno polmonare: interstiziopatia polmonare (ILD), broncopneumopatia ostruttiva, sierositi, quadri di ipertensione polmonare e MALT polmonari. Le diagnosi sono state supportate dalle prove spirometriche e dalle indagini radiologiche disponibili.

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 1630 pazienti (1533 F: 71 M; età diagnosi =52±14 aa; follow-up =6,5±5 aa). Quadri di impegno polmonare sono stati osservati in 97/1630 (6%) pazienti. In particolare, una diagnosi di ILD supportata da

prove spirometriche e TC HR è stata documentata in 42/1630 (2,6%) soggetti, mentre quadri di bronchite ostruttiva/bronchiectasie sono stati osservati in 38/1630 soggetti (2,3%). Sono stati inoltre registrati 9 casi di sierositi, 2 casi di shrinking lung, 3 casi di ipertensione polmonare post-embolica e 4 casi di MALT polmonare. In circa il 20% dei pazienti con ILD il quadro polmonare ha rappresentato il sintomo di esordio della malattia (i.e. IPAF). I soggetti con impegno polmonare rispetto ai pazienti affetti da pSS senza impegno polmonare sono risultati più frequentemente di sesso maschile (10/97, p=0,008), più anziani (p=0,02) e con una malattia di più lunga durata (p=0,03). Inoltre, hanno presentato più frequentemente manifestazioni articolari, fenomeno di Raynaud, impegno renale e bassi livelli di C4 (p<0,05). All'analisi multivariata fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di ILD sono risultati: l'età alla diagnosi (OR 1,028, p=0,03), il fenomeno di Raynaud (OR 2,482, p=0,01) e la riduzione di C4 (OR 2,658, p=0,02).

Conclusioni: Lo studio ha mostrato come, seppure raro e in genere tardivo, l'impegno polmonare possa rappresentare un sintomo di esordio di pSS, specialmente con quadri di ILD (IPAF). Nella pratica clinica meritano una sorveglianza più attenta per lo sviluppo di complicanze polmonari soprattutto i soggetti di sesso maschile, con età più avanzata alla diagnosi, e/o che presentino fenomeno di Raynaud e bassi livelli di C4.

Keywords: Sindrome di Sjogren, Impegno polmonare, IPAF.

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE IN UN'AMPIA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJOGREN PRIMARIA: CONFRONTO TRA L'ATTIVITÀ DI MALATTIA (ESSDAI) ALL'ESORDIO E ALL'ULTIMO FOLLOW-UP CON PARTICOLARE ATTENZIONE ALLO SVILUPPO DI MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

S. ZANDONELLA CALLEGHER, L. QUARTUCCIO, S. GANDOLFO, C. FABRO, S. DE VITA

ASUIUD, Udine

Obiettivi dello studio: La sindrome di Sjogren primaria (pSS) è una malattia autoimmune che colpisce prevalentemente le ghiandole lacrimali e salivari, ma può, in casi meno frequenti, colpire altri organi o apparati e comporta un aumentato rischio di linfoma. L'ESSDAI è un indice composto di attività di malattia recentemente approvato. Lo scopo del presente studio è di valutare l'attività di malattia in un'ampia coorte italiana di pazienti al basale e all'ultimo follow-up al fine di individuare possibili indicatori di severità di malattia, con particolare attenzione al rischio di sviluppare patologie linfoproliferative.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati relativi a 270 pazienti affetti da pSS. L'età media (e la deviazione standard) alla diagnosi era di 52 (13) anni. 251/270 (93%) erano donne. È stato calcolato l'ESSDAI al momento della diagnosi e all'ultimo follow-up, in modo da valutare la comparsa e/o il peggioramento dell'attività di malattia nei diversi domini. Inoltre sono stati raccolti i dati relativi allo sviluppo di linfoma.

Risultati: La durata media del follow-up era di 9.1 (6.9) anni. La mediana dell'ESSDAI al basale era di 4 (range 0-31), mentre all'ultimo follow-up era di 7 (0-43) con un incremento medio dell'attività di malattia pari al 75%. I pazienti con ESSDAI basale <5 erano 142/270 (52.6%), mentre quelli con ESSDAI ≥5 erano 128/270 (47.4%). La comparsa e/o il peggioramento dell'attività di malattia nei

diversi domini si è verificato in 142/270 (52.6%) pazienti. Solamente in 17/142 (12%) pazienti il dominio biologico era l'unico dominio di nuova insorgenza o peggiorato all'ultimo follow-up. Il numero totale di domini peggiorati o di nuova comparsa era di 223, tra questi i più frequenti erano: l'ematologico (45/223, 20.2%), il biologico (39/223, 17.5%) e l'articolare (38/223, 17%). 32/270 (11.8%) pazienti avevano all'esordio (8/32) o hanno sviluppato nel corso del follow-up (24/32) una patologia linfoproliferativa (linfoma MALT 16/32, MGUS 10/32, linfoma nodale della zona marginale 2/32, linfoma diffuso a grandi cellule B 3/32, linfoma follicolare 1/32). Tra i pazienti che hanno sviluppato il linfoma in corso di follow-up non c'era differenza statisticamente significativa tra quelli con ESSDAI basale <5 o ≥5. (11/140 vs 13/122 p=0.52).

Conclusioni: la pSS si conferma essere una malattia autoimmune sistemica con oltre il 50% dei pazienti che nel corso del follow-up ha mostrato una progressione significativa di attività di malattia sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. Il rischio di linfoma non sembra essere legato alle caratteristiche cliniche all'esordio del paziente, il che supporta la ricerca e l'uso di biomarker per prevederne la comparsa o sospettarne la presenza.

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

ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-PROTEINE ACETILATE E CARATTERISTICHE CLINICHE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

A. ALUNNO¹, F. CARUBBI^{2,3}, H. BANG⁴, O. BISTONI¹, P. STUDENIC⁵, G. STEINER⁵, E. BARTOLONI¹, R. GERLI¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ²ASL1 Avezzano L'Aquila Sulmona, Dipartimento di Medicina, L'Aquila; ³Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila; ⁴Orgentek Diagnostika GmbH, Mainz, Germany; ⁵Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine 3, Medical University, Vienna, Austria

Scopi del lavoro: Negli ultimi anni, molteplici proteine che hanno subito modifiche post-trasla-zionali (MPT) sono state identificate come autoantigeni in corso di artrite reumatoide. L'acetilazione di residui di lisina è una MPT che si caratterizza per l'aggiunta di un gruppo acetile a residui di lisina mediante l'enzima N-acetil-trasferasi. Gli anticorpi anti proteine acetilate (AAPA) sono stati identificati in corso di AR ed associati con lo sviluppo di recidive. Al momento attuale non sono disponibili dati relativi agli AAPA in corso di sindrome di Sjogren primaria (pSS). Lo scopo di questo studio è stato valutare la prevalenza degli AAPA in pazienti affetti da pSS.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 87 pazienti affetti da pSS in accordo ai criteri Americani-Europei del 2002 e gli AAPA sono stati valutati mediante saggio ELISA basato sull'utilizzo della vimentina mutata acetilata in posizione 7. In particolare l'acetilazione poteva essere a carico di un residuo aminoacidico di lisina o di ornitina e per indagare l'eventuale effetto degli amonoacidi vicini, l'acetilazione è stata alternativamente inserita anche in posizione 2 ('peptide inverso'). Infine, sono stati anche utilizzati peptidi istonici e non istonici con un residuo lisinico acetilato in posizione 7. Sono stati raccolti i dati clinici e sie-

rologici dei pazienti e analizzati in relazione agli anticorpi AAPA.

Risultati: Gli AAPA sono stati identificati in 20 pazienti con pSS (23%). In particolare, 7 pazienti presentavano una sola specificità mentre i restanti 13 presentavano 2 o più specificità. I pazienti con AAPA si caratterizzavano per l'assenza di manifestazioni extrarticolari quali impegno renale, polmonare, gastrointestinale, coinvolgimento del sistema nervoso centrale o periferico o miosite. Viceversa, i pazienti con AAPA presentavano un'associazione significativa relativamente alla presenza di manifestazioni cardiache e/o cardiovascolari (CV) con un odds ratio (OR) di 11(95% CI=2,6-50,3, p<0,0001). Peraltro gli AAPA non risultano associati con il fumo e l'ipertensione arteriosa.

Conclusioni: Il nostro studio dimostra per la prima volta che gli AAPA sono presenti in un sottogruppo consistente di pazienti con pSS e si associano alle manifestazioni cardiache e CV e risultano di particolare interesse relativamente all'aumentato rischio CV noto nei pazienti affetti da tale patologia rispetto alla popolazione generale.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, AAPA, Rischio cardiovascolare.*

INQUADRAMENTO DELL'IMPEGNO GHIANDOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN ALLA DIAGNOSI: APPROCCIO INTEGRATO ECOGRAFICO, ISTOLOGICO E FUNZIONALE

N. LUCIANO¹, F. FERRO¹, E. ELEFANTE¹, A. TRIPOLI¹, V. DONATI², M. MOSCA¹, C. BALDINI¹

¹U.O. Reumatologia, AOUP, Pisa; ²U.O. Anatomia Patologica, AOUP, Pisa

Scopo del lavoro: La severità dell'impegno ghiandolare definita attraverso l'utilizzo dell'ecografia delle ghiandole salivari (SGUS) è stata recentemente descritta come uno dei fattori prognostici sfavorevoli nella risposta alle terapie da parte dei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren primitiva (pSS). Scopo di questo lavoro è stato quello di stimare la prevalenza dei quadri di maggiore severità dell'impegno ghiandolare nei pazienti all'esordio correlando il dato ecografico con l'istologia delle ghiandole salivari minori, il flusso salivare non stimolato, il profilo sierologico dei pazienti e l'attività di malattia alla diagnosi.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio pazienti consecutivi reclutati alla diagnosi di malattia. La SGUS è stata eseguita dallo stesso operatore in cieco, mediante apparecchiatura Logiq 9 (GE Medical Systems) equipaggiata con sonde lineari 9-14 MHz. L'impegno ghiandolare è stato valutato con score di De Vita modificato che per ciascuna ghiandola valutando in particolare: ecogenicità, disomogeneità e numero e distribuzione di aree ipo/anecogene (isolate=1, localizzate=2, diffuse=3, grossolane=4). Le caratteristiche demografiche, cliniche, bioumorali, funzionali (flusso salivare non stimolato USFR) e istologiche dei pazienti sono state raccolte secondo una scheda dati impostata ad hoc.

Risultati: Nello studio sono stati arruolati 101 pazienti (3 M e 97 F; età dg: 55±15 aa; prevalenza degli anti-Ro/SSA: 56%). Lesioni ecografiche di grado diffuso o grossolano sono risultate presenti in 35/101 (34,7%) e isolate o localizzate in 19/101 (18,8%); un quadro ecografico privo di

alterazioni è stato osservato in 47/101 (46,5%) pazienti. Nessuna differenza demografica è emersa tra i tre gruppi. Dal punto di vista clinico i soggetti con alterazioni ecografiche severe presentavano una malattia significativamente più attiva a livello extra-ghiandolare con un ESSDAI più alto ($p<0,001$). I pazienti privi di alterazioni ecografiche salivari sono risultati invece più frequentemente sieronegativi rispetto agli altri (36,2 % vs 63,2% vs 77,1%, $p=0,001$). Dal punto di vista istologico i pazienti con impegno ecografico severo hanno presentato un focus score significativamente più alto alla biopsia e una maggiore frequenza di centri germinativi (37,1% vs 21,1% vs 12,8%, $p=0,03$). Lo score ecografico è risultato significativamente correlato al focus score ($r=0,529$, $p<0,001$) e, seppur in misura minore, anche al flusso salivare ($r=-0,269$, $p=0,01$). In particolare, i pazienti con alterazioni ecografiche severe hanno presentato una compromissione del flusso salivare più marcata già alla diagnosi ($1,3\pm 1,6$ vs $3,2\pm 2,8$ vs $3,1\pm 3,3$, $p=0,02$).

Conclusioni: Lo studio ha mostrato che la prevalenza di alterazioni ecografiche severe alla diagnosi è di circa il 35% e che tali soggetti presentano una malattia più attiva sia a livello ghiandolare che extra-ghiandolare ed un maggior rischio di danno orale. L'ecografia delle ghiandole salivari si conferma pertanto uno strumento utile non solo per la diagnosi ma anche per la stratificazione fenotipica e prognostica dei pazienti affetti da pSS.

Keywords: Sindrome di Sjogren, Ecografia ghiandole salivari, Diagnosi.

BCL2-ASSOCIATED ATHANOGENE 3 IS ASSOCIATED WITH B-CELL HYPERACTIVITY INCLUDING LYMPHOMA IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

E. VALENTINI¹, A. ALUNNO¹, F. CARUBBI^{2,3}, A. FALCO⁴, O. BISTONI¹, M. PASCALE⁴, R. GERLI¹

¹Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ²ASLI Avezzano L'Aquila Sulmona, Department of Medicine, L'Aquila; ³Rheumatology Unit, Department of Biotechnological and Applied Clinical Science, L'Aquila;

⁴Department of Pharmacy, University of Salerno

Background: Bcl2-associated athanogene 3 (BAG-3) is a co-chaperone protein interacting with the ATPase domain on heat-shock protein 70. BAG-3 is involved in biological processes including apoptosis, cytoskeleton organization and autophagy therefore, it has been extensively investigated in tumor biology. In particular, BAG-3 expression is constitutive in human primary tumors including leukemias and lymphomas and it is induced in different normal cell types, including leukocytes, by various stimuli. BAG-3 is able to induce and maintain cell proliferation, resistance to therapy and cell motility, namely metastatization. Therefore, a role of BAG-3 in chronic inflammatory diseases may be postulated, but data on this topic are not available. The purpose of our study was to investigate the expression of BAG-3 in primary Sjogren's syndrome (pSS) and the relationship with clinical and serological features.

Methods: BAG-3 concentration was assessed in the serum of 103 patients with pSS according to the 2002 American-European consensus criteria and in 40 sex and age matched healthy donors (HD). Clinical and serological records were collected and statistical analysis was performed with SPSS 21.0.

Results: Twenty-six pSS patients were positive for BAG-3 (BAG-3+), with serum levels ranging from 32.1 to 950 pg/ml. When setting the cut-off value according to the higher value found in HD (300 pg/ml), we identified 13 pSS patients displaying a peculiar clinical serological phenotype. In detail, in this subgroup of pSS patients the prevalence of purpura, low C4, both anti-Ro

and anti-La autoantibodies, rheumatoid factor and lymphoma was higher, when compared to pSS patients with BAG-3 levels <300 pg/ml or BAG-3- (all $p < 0.05$). Furthermore, they displayed less frequently sicca symptoms such as xerostomia and xerophthalmia (both $p < 0.05$). Binary logistic regression analysis revealed that pSS patients with BAG-3 levels >300 pg/ml had an odds ratio (OR) of 12 (95% CI 1.9-86, $p = 0.009$) for lymphoma and this association was independent of the presence of purpura, a well known marker of lymphoma in pSS. When including low complement, another feature associated with lymphoma, in the multivariable analysis, both low C4 and BAG-3 levels >300 pg/ml resulted independently associated to lymphoma (OR=24 and 12.4 respectively).

Conclusion: Our study assessed for the first time BAG-3 levels in the serum of a large cohort of pSS patients. The results showed that the highest levels of BAG-3 identify a peculiar clinical and serological pSS phenotype, as consequence of a B-cell hyperactivity. Since it is known that BAG-3 is an anti-apoptotic protein playing a pivotal role in cell survival, and that B-cell hyperactivity in pSS is the consequence of coordinated and integrated actions of several stimuli and appropriate cytokines, our results may suggest that BAG-3 overexpression is involved in B-cell proliferation and activity, as well as in oligoclonal and monoclonal expansion in pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Linfoma, Linfociti B.*

ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: POSSIBILE RUOLO COME BIOMARCATORI DI DANNO EROSIIVO

F. CECCARELLI, C. PERRICONE, T. COLASANTI, L. MASSARO, E. CIPRIANO, M. PENDOLINO, F. NATALUCCI, G. CAPALBO, R. MANCINI, F.R. SPINELLI, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

Lupus Clinic, Reumatologia, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: L'impiego di metodiche di imaging più sensibili nello studio delle superfici ossee rispetto alla valutazione radiografica ha consentito di evidenziare la presenza di danno erosivo in pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare, rivoluzionando la tradizionale definizione di artrite non erosiva. Appare evidente la necessità di identificare biomarcatori, in grado di individuare i pazienti a rischio di sviluppare fenotipi più severi. In particolare, è stato valutato il ruolo degli anticorpi associati a danno erosivo in corso di Artrite Reumatoide (AR), quali gli anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA). Essi sono stati identificati nel 50% circa dei pazienti con artrite erosiva in corso di LES. Più di recente è stato suggerito il ruolo di anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-CarP) nei pazienti con AR sieronegativa, identificando una prevalenza del 16% ed un'associazione con il danno erosivo. Alla luce delle suddette premesse, nel presente studio trasversale abbiamo valutato l'eventuale associazione fra anti-CarP e danno erosivo, valutato mediante ultrasonografia (US), in un'ampia coorte di pazienti con LES e coinvolgimento articolare.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato 152 pazienti (criteri ACR del 1997; M/F 11/141, età media \pm DS 46.4 \pm 11.3 anni, durata di malattia media \pm DS 144.9 \pm 110.5 mesi) con coinvolgimento articolare (artralgie/artrite). I dati clinico/laboratoristici sono stati riportati su cartella elettronica dedicata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo venoso per determinare la presenza di Fattore Reumatoide (FR) e ACPA, mediante kit ELISA commerciali, e di anti-CarP mediante kit ELISA home-made [risultati espressi in unità ar-

bitrarie (UA)/ml, considerando positivi valori superiori a 340 UA/ml]. Infine, i pazienti sono stati sottoposti ad US per lo studio delle superfici ossee delle articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali: è stato quindi registrato il numero di articolazioni con almeno una erosione (in accordo con la definizione OMERACT), potendo ottenere un punteggio variabile fra 0 e 20 per ciascun paziente.

Risultati: Il 28.3% dei pazienti presentava anti-CarP (titolo medio \pm DS 890.5 \pm 794.9 UA/ml), prevalenza simile a quella osservata per il FR (27.6%) e significativamente più alta rispetto agli ACPA (11.2%, $p=0.003$). Trentanove pazienti (25.6%) presentavano un'artrite erosiva: tutti i pazienti riferivano almeno un episodio di sinovite clinicamente evidente. La presenza di artrite erosiva si associava in maniera significativa alla positività per anti-CarP ($p=0.004$) ed ACPA ($p=0.0008$). Inoltre, si evidenziava una correlazione significativa fra il titolo degli anti-CarP e lo score erosivo ($r=0.2$, $p=0.01$). Infine, gli anti-CarP venivano identificati nel 24.5% dei pazienti doppi negativi (ACPA-/RF-), con riscontro di danno erosivo nel 25% dei casi.

Conclusioni: Nel presente studio abbiamo identificato una associazione significativa, in termini di frequenza e severità, fra anti-CarP e danno erosivo in una coorte di pazienti affetti da LES con manifestazioni articolari: tali risultati suggeriscono il possibile impiego di questi anticorpi come marcatore di severità.

Keywords: Artrite erosiva, Biomarcatori, Anticorpi anti-CarP.

COMUNICAZIONI ORALI

ARTRITE REUMATOIDE - PATOGENESI E BIOMARKERS

Moderatori: C. Alessandri (Roma), G. Passiu (Sassari)

L'ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATA CON UNA MAGGIORE DISPERSIONE DEL QT RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE: STUDIO CROSS SECTIONAL CASO-CONTROLLO

A. Piras¹, I. Cangemi², M. Dessi², M. Piga², M. Piras¹, M. Fadda¹, P.S. Saba¹, P. Masia¹, G.L. Erre¹, A. Ganau¹, A. Mathieu², G. Passiu¹

¹Sassari, ²Monserrato, CA

ATTIVAZIONE B LINFOCITARIA LOCALE E SISTEMICA NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: CONFRONTO TRA ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA

S. Bugatti, G. Zanframundo, B. Vitolo, S. Rossi, C. Montecuccio, A. Manzo

Pavia

IL TNF ESPRESSO SULLA SUPERFICIE DELLE MICROPARTICELLE CIRCOLANTI DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE MEDIA LA MORTE DELLE CELLULE ENDOTELIALI *IN VITRO*

C. Barbati, M. Vomero, T. Colasanti, L. Novelli, F.R. Spinelli, F. Miranda, F. Ceccarelli, A. Finucci, C. Perricone, R. Scrivo, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri

Roma

L'INIBIZIONE DI IL-6R MODIFICA LA DISTRIBUZIONE DELLE SOTTOPOPOLAZIONI B CELLULARI ATTRAVERSO LA MODULAZIONE EPIGENETICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE DOPO FALLIMENTO A C-DMARDs

C. Di Mario, B. Tolusso, S. Alivernini, A.L. Fedele, L. Petricca, G. Di Sante, M.R. Gigante, G. Ferraccioli, E. Gremese

Roma

BIOMARCATORI SINOVIALI ISTOLOGICI E ULTRASONOGRAFICI PREDITTIVI DI DIFFERENZIAZIONE CLINICA IN PAZIENTI CON ARTRITE INDIFFERENZIATA SIERONEGATIVA

L. Petricca, S. Alivernini, B. Tolusso, L. Bui, C. Di Mario, M.R. Gigante, G. Di Sante, R. Benvenuto, A.L. Fedele, F. Federico, G. Ferraccioli, E. Gremese

Roma

HDL CHOLESTEROL EFFLUX CAPACITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IS MODIFIED BY DIFFERENT BIOLOGIC-DMARDs

S. Perniola, F. Cacciapaglia, J. Hardfeldt, M. Nivuori, O. Magazzino, M. Giannotta, M. Giannini, M.G. Anelli, A. Moschetta, F. Iannone

Bari

L'ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATA CON UNA MAGGIORE DISPERSIONE DEL QT RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE: STUDIO CROSS SECTIONAL CASO-CONTROLLO

A. PIRAS¹, I. CANGEMI², M. DESSI², M. PIGA², M. PIRAS¹, M. FADDA¹, P.S. SABA³, P. MASIA³, G.L. ERRE¹, A. GANAU³, A. MATHIEU², G. PASSIU¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, UOC di Reumatologia, Sassari;

²U.O.C. di Reumatologia, Policlinico Universitario di Cagliari, Monserrato; ³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, U.O. di Cardiologia, Sassari

Introduzione: L'artrite reumatoide è associata a un incremento significativo di morte cardiaca improvvisa (SCD) rispetto alla popolazione generale, le cui ragioni sono in parte ignote: il prolungamento dell'intervallo QT e della dispersione del QT (QTd) sono stati associati alla SCD aritmogena nella popolazione generale e sono stati proposti come potenziali meccanismi di SCD anche nei pazienti affetti da AR.

Obiettivo: esaminare la prevalenza e i predittori indipendenti del prolungamento del QT e della QTd nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale.

Materiali e Metodi: Sono stati esaminati retrospettivamente gli ECG di 213 pazienti affetti da AR [60.9±8.9 anni; 167(78.4) femmine; durata di malattia 36.8±30 mesi; DAS-28 3.85±1.1] privi di precedenti eventi cardiovascolari e di 208 controlli sani (HC): l'intervallo QT è stato misurato dall'insorgenza del complesso QRS sino alla fine dell'onda T, corretto con la formula di Bazett; Il QTd è stato calcolato come range degli intervalli QT (QTmax-QTmin). Un intervallo QTcorretto più lungo di 0.45 secondi nei maschi (0.47 secondi nelle femmine) e un QTd più lungo di 0.40 secondi sono stati considerati prolungati. Sono state eseguite analisi lineari e di regressione logistica multiple per definire le variabili indipendenti correlate con i parametri QT sia in tutta la serie che nel gruppo di pazienti con AR (per questi ultimi sono stati analizzati: VES, PCR, positività per FR e ACPA, durata di malattia, DAS-28, HAQ, terapie).

Risultati: Non vi era alcuna differenza significa-

tiva nella lunghezza media dell'intervallo QTc tra i pazienti con AR e i HC. Al contrario i pazienti con AR mostravano un QTd medio significativamente più lungo rispetto ai HC [0.030±0.02 vs 0.019±0.01 secondi, p=0.01]. L'analisi di regressione lineare multipla eseguita in tutta la serie di soggetti ha evidenziato una correlazione lineare significativa tra la presenza dell'AR e la lunghezza del QTd (coefficiente B, 0.015; 95% IC, 0.011-0.019; p<0.0001; R2 del modello, 0,132). All'analisi di regressione lineare multipla limitata ai pazienti con AR la lunghezza del QTd era significativamente correlata alla durata di malattia (coefficiente B, 0.002; 95% IC, 0.00-0.004; p<0.05; R2 0.02). L'analisi di regressione logistica multipla eseguita in tutta la serie ha identificato l'AR (odds ratio, 3.81; 95% CI, 2.45-5.93; p<0.0001) e l'abitudine al fumo (odds ratio, 1.7; 95% IC, 0.99-2.9; p<0.0001) come fattori di rischio indipendenti di QTd prolungato. All'analisi di regressione logistica multipla limitata ai pazienti affetti da AR solo il fumo è risultato un predittore indipendente di QTd prolungato (odds ratio, 1.7; 95% IC, 0.998-2.903; p<0.0001) tra le variabili generali e RA-specifiche analizzate.

Conclusioni: I pazienti con AR presentano un incremento significativo del rischio di QTd prolungato rispetto alla popolazione generale. Questo rischio sembra essere indipendente dall'infiammazione sistemica, dall'attività della malattia e dal tipo di terapia immunosoppressiva.

Keywords: Artrite reumatoide, Intervallo QT e Dispersione QT, Rischio cardiovascolare e aritmie.

ATTIVAZIONE B LINFOCITARIA LOCALE E SISTEMICA NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: CONFRONTO TRA ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA

S. BUGATTI, G. ZANFRAMUNDO, B. VITOLO, S. ROSSI, C. MONTECUCCO, A. MANZO

Laboratori di Reumatologia e Immunologia Traslazionale (LaRIT), IRCCS Policlinico San Matteo/Università di Pavia

Scopo del lavoro: Sia l'artrite reumatoide (AR) che l'artrite psoriasica (PsA) presentano, al loro interno, una notevole eterogeneità clinica. Le basi patologiche di tale eterogeneità non sono però note. In questo studio, abbiamo voluto testare l'ipotesi che, indipendentemente dalla diagnosi clinica, le caratteristiche di attivazione immunologica locale e sistemica possono associarsi al fenotipo clinico di malattia.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi 96 pazienti sottoposti nello stesso giorno a biopsia sinoviale eco-guidata e prelievo di sangue: 26 pazienti con AR e positività per anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA), 32 pazienti con AR ACPA-negativa, 23 pazienti con PsA oligoarticolare (<=4 artico-

lazioni), 15 pazienti con PsA poliarticolare simil-reumatoide. Tutti i pazienti con AR soddisfacevano i criteri classificativi ACR 1987, e tutti i pazienti con PsA i criteri CASPAR. Sono state raccolte e confrontate:

- 1) le caratteristiche demografiche e cliniche;
- 2) le caratteristiche quantitative immunostologiche sinoviali in termine di infiltrazione di macrofagi CD68-positivi, linfociti T CD3-positivi, linfociti B C20-positivi (score aggregazionale 0-3);
- 3) i livelli sierici del marcatore di attività da centro germinativo CXCL13, testati con metodica ELISA.

Risultati: I pazienti con PsA oligoarticolare erano

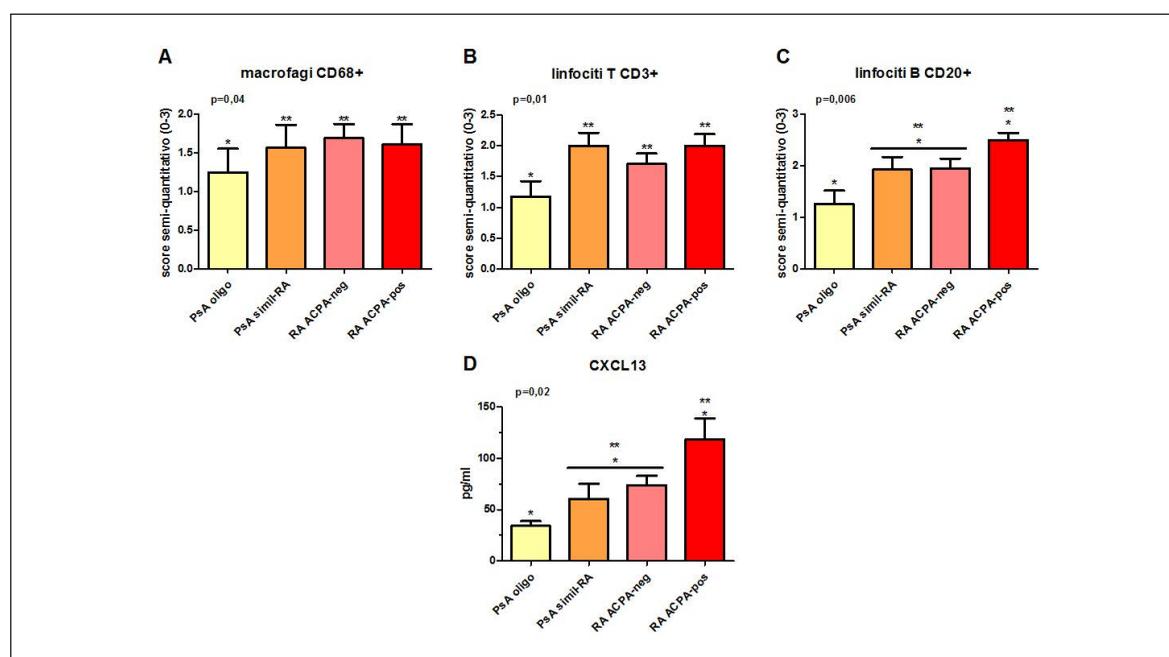


Figura 1

più giovani e più frequentemente di sesso maschile, e presentavano più bassi livelli di attività di malattia e indici di flogosi meno aumentati rispetto agli altri gruppi. Non si riscontravano invece differenze demografiche e cliniche tra AR ACPA-positiva, AR ACPA-negativa e PsA simil-reumatoide. L'entità di infiltrazione di macrofagi del sublining e di linfociti T apparivano correlate ai livelli di VES e PCR indipendentemente dalla diagnosi, e risultavano significativamente inferiori nella PsA oligoarticolare rispetto a tutte le altre forme (Fig. 1A,B). La presenza e la densità di aggregati B-linfocitari mostravano invece delle caratteristiche significative: erano inferiori nella PsA oligoarticolare, simili nella PsA simil-reumatoide e nella AR ACPA-negativa, superiori nell'AR ACPA-positiva (Fig. 1C). I livelli sierici di CXCL13 correlavano complessivamente con lo score B-linfocitario (rho

0.30, $p=0,03$) e, in maniera analoga al quadro immunostochimico, risultavano inferiori nella PsA oligoarticolare, superiori nell'AR ACPA-positiva, e intermedi e tra loro simili nella PsA simil-reumatoide e nell'AR sieronegativa (Fig. 1D).

Conclusioni: Nelle artriti infiammatorie, i livelli di attivazione B linfocitaria locale e sistemica mostrano differenze significative indipendentemente dalla diagnosi. L'AR ACPA-positiva e la PsA oligoarticolare si collocano ai due estremi di un continuum, mentre l'AR sieronegativa e la PsA simil-reumatoide mostrano caratteristiche intermedie e tra loro simili. Ciò può giustificare approcci terapeutici differenti, guidati dal patotipo piuttosto che dalla classificazione diagnostica.

Keywords: *Artriti infiammatorie, Autoanticorpi, Linfociti B.*

IL TNF ESPRESSO SULLA SUPERFICIE DELLE MICROPARTICELLE CIRCOLANTI DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE MEDIA LA MORTE DELLE CELLULE ENDOTELIALI *IN VITRO*

C. BARBATI, M. VOMERO, T. COLASANTI, L. NOVELLI, F.R. SPINELLI, F. MIRANDA, F. CECCARELLI, A. FINUCCI, C. PERRICONE, R. SCRIVO, F. CONTI, G. VALESINI, C. ALESSANDRI

Arthritis Center, Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome

Scopo del lavoro: Le microparticelle (MPs) sono piccole vescicole di membrana prodotte da diverse popolazioni cellulari in condizioni fisiologiche o patologiche. Recenti evidenze hanno dimostrato un aumento dei livelli sierici delle MPs in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). Le MPs, inoltre, potrebbero giocare un ruolo nella disfunzione endoteliale che contribuisce al processo aterosclerotico. Il TNF è una citochina centrale nella patogenesi della sinovite reumatoide e risulta implicata nell'aterosclerosi accelerata riscontrabile in tale patologia. Alla luce di queste premesse lo scopo dello studio è stato:

- 1) valutare l'espressione del TNF sulla superficie delle MPs purificate da pazienti AR (AR-MPs);
- 2) valutare la capacità delle AR-MPs di indurre apoptosi e autofagia sulle cellule endoteliali prima e dopo trattamento in vivo ed in vitro con farmaci inibitori del TNF (TNFi).

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 20 pazienti affetti da AR candidati alla terapia con TNFi. I pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico al tempo basale (T0) e dopo tre mesi di trattamento con TNFi (T3). Da questi campioni sono state purificate le MPs seguendo un protocollo internazionale standardizzato. Le MPs sono state marcate con anticorpo monoclonale anti-TNF per valutare l'espressione superficiale del TNF. Per gli studi in vitro è stata utilizzata una linea umana di cellule endoteliali (EA.hy926). Le cellule sono state trattate con diverse concentrazioni di AR-MPs al T0 e al T3 e con AR-MPs trattate in vitro con Etanercept. Al termine degli esperimenti sono state valu-

tate l'apoptosi e l'autofagia mediante tecniche di citometria a flusso e di Western blot.

Risultati: Le AR-MPs esprimevano il TNF sulla loro superficie e questa espressione diminuiva dopo tre mesi di trattamento con Etanercept ($p=0.04$). Inoltre, le AR-MPs al T0, ma non al T3, inducevano, in modo dose-dipendente, un aumento statisticamente significativo dei livelli di apoptosi e di autofagia delle cellule endoteliali EA.hy926 ($p=0.005$ e $p=0.02$, rispettivamente verso le cellule non trattate). Infine, le RA-MPs al T0 trattate in vitro con Etanercept diminuivano significativamente l'espressione di superficie del TNF ($p<0.05$ verso le RA-MPs non trattate) e non erano più in grado di modulare significativamente l'apoptosi e l'autofagia delle cellule EA.hy926.

Conclusioni: Le RA-MPs esprimono il TNF sulla loro superficie e inducono apoptosi ed autofagia delle cellule endoteliali. Inoltre, sia il trattamento in vivo che in vitro con Etanercept, diminuiscono l'espressione superficiale del TNF e interferiscono con la capacità delle AR-MPs di modulare in modo significativo sia l'apoptosi che l'autofagia. I risultati di questa indagine, dunque, suggeriscono che le AR-MPs esercitano il loro effetto sulle cellule endoteliali mediante il TNF espresso sulla loro superficie; il trattamento in vivo ed in vitro con Etanercept attenua questo effetto, confermando un ruolo protettivo della terapia con TNFi sul danno endoteliale che caratterizza i pazienti AR.

Keywords: *Microparticelle, Autofagia, Biologici.*

L'INIBIZIONE DI IL-6R MODIFICA LA DISTRIBUZIONE DELLE SOTTOPOPOLAZIONI B CELLULARI ATTRAVERSO LA MODULAZIONE EPIGENETICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE DOPO FALLIMENTO A C-DMARDs

C. DI MARIO, B. TOLUSSO, S. ALIVERNINI, A.L. FEDELE, L. PETRICCA, G. DI SANTE, M.R. GIGANTE, G. FERRACCIOLI, E. GREMESE

U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello studio: I pazienti con Artrite Reumatoide (AR) all'esordio sono caratterizzati da una espansione della popolazione di cellule B naive, direttamente associate ad un maggior tasso di risposta allo schema del treat to target. Inoltre, i pazienti non responsivi a c-DMARDs sono caratterizzati dalla persistente espansione di cellule B di memoria, soprattutto con fenotipo attivato [Doppie Negative per IgD/CD27 (DN)] e con maggiore espressione di microRNA-155 (miR-155). Lo scopo dello studio è stato valutare l'effetto della terapia anti-IL6-R sulla distribuzione delle sottopopolazioni B cellulari, con particolare attenzione alla firma epigenetica (miR-155), in pazienti affetti da AR non responsivi alla terapia con c-DMARDs.

Pazienti e Metodi: Ventotto pazienti con AR non responsivi ai c-DMARDs e sottoposti a terapia con anti-IL-6R come primo bDMARD sono stati inclusi nello studio. Al basale del trattamento con anti-IL-6R e successivamente al sesto e al dodicesimo mese di terapia, la fenotipizzazione delle sottopopolazioni B cellulari del sangue periferico è stata eseguita utilizzando i marcatori IgD, CD27 e CD38 mediante metodica di citometria a flusso (Sanz I et al. *Semin Immunol* 2008). Inoltre, è stata valutata l'espressione di miR-155 e dei suoi mRNA target (PU.1 e AID rispettivamente) attraverso metodica RT-PCR sulle cellule B isolate dal sangue periferico di pazienti (CD19+ Microbeads) al basale e durante il follow-up (3-6 e 12 mesi rispettivamente). Per ogni paziente, il tasso di risposta secondo i criteri ACR/EULAR è stato valutato

ogni 3 mesi fino ad 1 anno di follow-up.

Risultati: I pazienti con AR b-DMARDs naive presentavano al basale una percentuale maggiore di cellule B di memoria DN ($p=0.05$) e di plasmablasti (IgD-/CD27++CD38++, $p<0.001$) rispetto ad una popolazione di soggetti sani ($n=35$), paragonabile per età e sesso. La terapia con anti-IL6-R non influenzava la distribuzione delle cellule B naive nel tempo. Tuttavia, si osservava una riduzione significativa al dodicesimo mese di follow-up della percentuale delle cellule B di memoria DN ($p<0.05$), soprattutto nei pazienti che raggiungevano la remissione clinica, ottenendo percentuali paragonabili ai soggetti sani di controllo. L'analisi dell'espressione di miR-155 e del suo mRNA target (PU.1) nelle cellule B isolate da pazienti con AR trattati con anti-IL6-R ha dimostrato una significativa riduzione già al terzo mese di terapia di miR-155 ($p<0.05$) e un più tardivo (dodicesimo mese di terapia) ripristino dell'espressione di PU.1 ($p=0.05$), limitatamente ai pazienti che raggiungevano la remissione clinica, senza una significativa influenza sull'espressione di AID.

Conclusioni: Nei pazienti con AR non responsivi a c-DMARDs, l'inibizione del pathway IL6/IL6-R sembra ripristinare l'omeostasi B cellulare attraverso la riduzione nel tempo del compartimento di memoria attivato (DN) modulando già all'inizio della terapia l'asse miR-155/PU.1.

Keywords: Artrite reumatoide, B cellule, Interleuchina 6.

BIOMARCATORI SINOVIALI ISTOLOGICI E ULTRASONOGRAFICI PREDITTIVI DI DIFFERENZIAZIONE CLINICA IN PAZIENTI CON ARTRITE INDIFFERENZIATA SIERONEGATIVA

L. PETRICCA¹, S. ALIVERNINI¹, B. TOLUSSO¹, L. BUI², C. DI MARIO¹, M.R. GIGANTE¹, G. DI SANTE¹, R. BENVENUTO², A.L. FEDELE¹, F. FEDERICO², G. FERRACCIOLI¹, E. GREMESE¹

¹U.O.C. di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro: La diagnosi di artrite indifferenziata (UPIA) è comune al momento della prima valutazione specialistica in un setting ambulatoriale reumatologico. Tuttavia la probabilità di differenziazione in una malattia infiammatoria articolare definita rappresenta ancora materia di dibattito. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare biomarcatori sinoviali istologici ed ultrasonografici (US) in relazione all'outcome clinico in pazienti con UPIA sieronegativa.

Pazienti e Metodi: Quarantadue pazienti affetti da UPIA sieronegativa per il Fattore Reumatoide IgA e IgM e per gli anticorpi anti-peptidi citrullinati, naïve ad ogni DMARD, sono stati sottoposti a valutazione ultrasonografica [Scala di Grigi (GSUS) e metodica Power Doppler (PDUS)] ed a biopsia sinoviale ecoguidata del ginocchio. Per ogni paziente è stata valutata l'espressione sinoviale di cellule CD68, CD3, CD21, CD20 e CD31 positive attraverso immunostochimica ed i livelli plasmatici di IL-6, VEGF-A e VEGF-D attraverso metodica ELISA. Per escludere la diagnosi di Artrite Reattiva, ogni paziente è stato sottoposto a tampone microbiologico faringeo e genitale. I pazienti sono stati trattati con Cloroquina 250 mg/giornalieri e seguiti ogni 3 mesi per un anno e riclassificati come UPIA, Artrite Reumatoide (AR), Spondiloartrite (SpA) o Artrite Psoriasica (PsA), rispettivamente.

Risultati: Durante il follow-up 6 (14.3%) di pazienti con UPIA hanno raggiunto una diagnosi definitiva (2 AR, 2 SpA e 2 PsA, rispettivamente).

Al basale, i pazienti con UPIA che si sono differenziati presentavano maggiore score GSUS ($p=0.01$) e PDUS ($p=0.02$) rispetto ai pazienti che rimanevano con diagnosi di UPIA dopo 1 anno di follow-up. Al basale, i pazienti con UPIA che si differenziavano presentavano maggiore score istologico per cellule CD68+ ($p=0.005$ e $p=0.04$ nel lining e nel sublining, rispettivamente), cellule CD3+ nel sublining ($p=0.002$) e conta dei vasi sanguigni CD31+ ($p<0.001$) rispetto a pazienti che rimanevano come UPIA durante il follow-up. In aggiunta, al basale i pazienti con UPIA che si differenziavano erano caratterizzati da maggiori livelli plasmatici di IL-6 ($p=0.01$) rispetto ai pazienti che rimanevano come UPIA durante il follow-up, mentre non sono state riscontrate differenze significative circa i livelli plasmatici di VEGF-A e VEGF-D nei pazienti con UPIA in relazione alla differenziazione clinica. Infine, l'analisi di regressione logistica multivariata ha dimostrato che avere score GSUS e PDUS >1.5 al basale ($p=0.05$) e una conta di vasi sanguigni sinoviali CD31+ >24.3 ($p=0.01$) sono fattori indipendenti associati alla differenziazione durante il follow-up in un'artrite sieronegativa definita, in pazienti con UPIA.

Conclusioni: La presenza di score istologici ed ultrasonografici di vascolarizzazione sinoviale caratterizza pazienti con UPIA sieronegativi ad alto rischio di differenziazione clinica.

Keywords: Artrite indifferenziata, Membrana sinoviale, Biomarker.

HDL CHOLESTEROL EFFLUX CAPACITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IS MODIFIED BY DIFFERENT BIOLOGIC-DMARDs

S. PERNIOLA¹, F. CACCIAPAGLIA¹, J. HARDFELDT², M. NIVUORI¹, O. MAGAZZINO¹, M. GIANNOTTA¹, M. GIANNINI², M.G. ANELLI¹, A. MOSCHETTA², F. IANNONE¹

¹DETO, Unit of Rheumatology, Bari; ²DIM,- Cesare Frugoni Clinic, Bari

Background: Rheumatoid arthritis (RA) patients have an increased mortality for cardiovascular (CV) events, not completely explained by impaired cholesterol levels or other traditional CV risk factor (1). Target therapy with effective control of systemic inflammation have been demonstrated to improve articular outcomes, but the effect on CV risk is still under investigation (2). The ability of high-density lipoprotein (HDL) to accept cholesterol from macrophages (HDL cholesterol efflux capacity; HDLc-EC) is a key step in reverse cholesterol transport, with significant consequences on incident atherosclerotic CV dis-

ease (3), but this marker in RA have still alternate evidence (4,5).

Objectives: To assess how different biological-DMARDs affect HDLc-EC in RA.

Methods: Disease activity data and blood samples from 40 patients with RA before and up to 12 months after starting a biologic therapy were collected. The study included patients starting intravenously administered Abatacept (ABA; n=10), Infliximab (INF; n=10), Tocilizumab (TCZ; n=10), and Rituximab (RTX; n=10), at approved dose regimens for RA treatment. HDLc-EC was measured on paired serum samples using THP-1

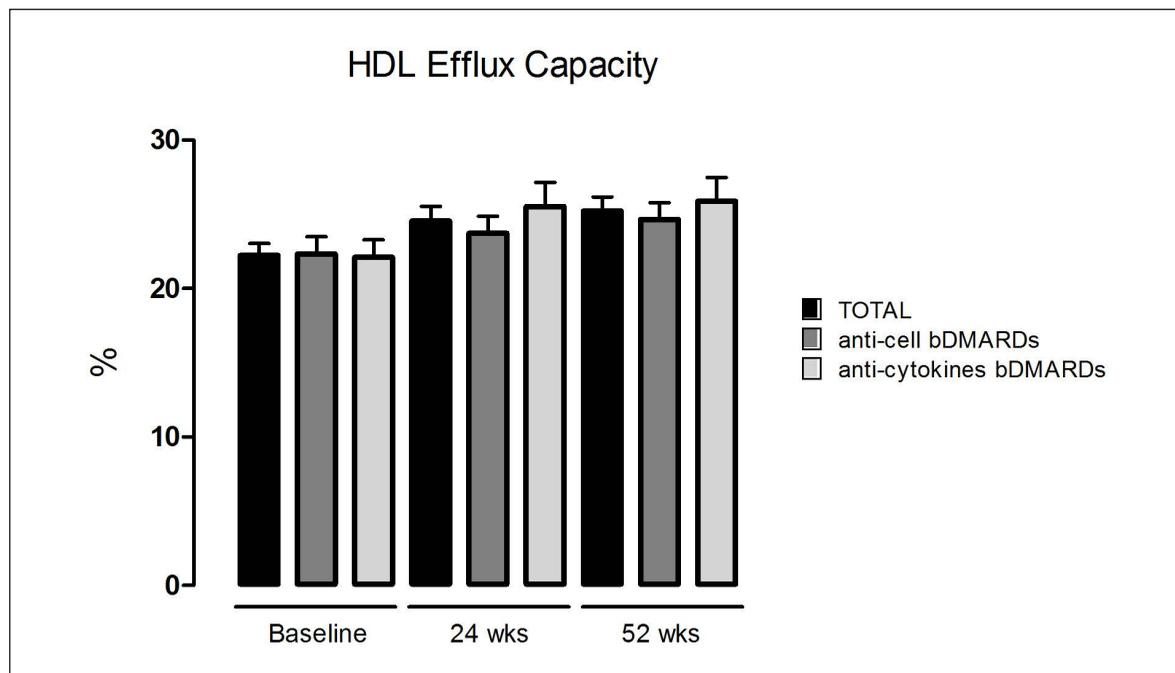


Figure 1

macrophages and a fluorometric assay for cholesterol measurement. ANOVA was used to compare paired continuous data, and Pearson' r value was calculated for correlations.

Results: Disease activity assessed by DAS28-CRP and CDAI significantly dropped during all treatments. No significant changes in total and high or light density cholesterol fractions were detected. HDLc-EC at baseline was $22\pm 3\%$ with a statistically significant increase up to $25\pm 3\%$ and $27\pm 4\%$ after 6 and 12 months of treatment, respectively ($P<0.001$). Patients treated with anti-cell therapy as ABA or RTX demonstrated the higher rise in HDL-EC, already after 6 months and lasting up to 12 months of treatment. Anti-cytokines (IFX or TCZ) treated patients had a moderate HDL-EC rising after 6 months, with a subsequent plateau (Fig. 1). We observed an opposite correlation between HDL-EC and disease activity by DAS28-CRP and CDAI ($r=-0.2$; $P=0.01$). During the study follow-up were not detected any CV events.

Conclusions: Biologic treatment can influence the HDLc-EC of RA patients, already after 6 months of therapy, and is associated with changes in disease activity and inflammatory status. Anti-cell biological-DMARDs as ABA or RTX seem to have an enhanced faster impact on HDLc-EC than anti-cytokines therapy. Future studies need to address the mechanisms beyond these intriguing findings.

REFERENCES

1. Arts EE et al. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 998-1003
2. Woodworth TG, den Broeder AA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015; 29: 543-9.
3. Rohatgi A. et al. *N Engl J Med* 2014; 371: 2383-93.
4. Liao KP et al. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2).
5. Ormseth MJ. et al. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 2099-105.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Cholesterol efflux, Cardiovascular risk.*

COMUNICAZIONI ORALI

FARMACI BIOLOGICI NELLE SPA

Moderatori: M.S. Chimenti (Roma), G. Paolazzi (Trento)

LE MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI IN CORSO DI SPONDILOARTRITE ASSIALE INFLUENZANO LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO? DATI DA UNA CASISTICA MULTICENTRICA REAL-LIFE

C. Crotti¹, E.G. Favalli¹, S. D'Angelo², A. Carletto³, A. Becciolini¹, F. Martinis³, G. Tramontano³, M. Biggioggero¹, A. Marchesoni¹, M. Rossini³, I. Olivieri³

¹Milano, ²Potenza, ³Verona

UTILIZZO DI FARMACI DMARDs SINTETICI E BIOLOGICI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA: APPROCCIO CONDIVISO GASTRO-REUMATOLOGICO

M. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, C. Canofari, F. Cedola, S. Onali, E. Calabrese, C. Petruzzello, A. Ruffa, G. Monteleone, L. Biancone, R. Perricone

Roma

UTILITÀ DEL SECUKINUMAB NEL TRATTAMENTO DI SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE MULTIRESISTENTI: DATI REAL-LIFE

I. Giovannini, L. Quartuccio, A. Zabotti, S. Sacco, E. Cavallaro, G. De Marchi, S. De Vita

Udine

EFFICACIA DI GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI CON RISPOSTA INADEGUATA AGLI INIBITORI DEL TNF

L. Santo¹, F. D'Onofrio², M.G. Anelli³, N. Maruotti², R. Bucci⁴, A. Semeraro⁵, C. Zuccaro⁶, G. Carlino⁷, A. Marsico⁵, L. Quarta⁸, O. Casilli⁸, P.C.F. Falappone⁹, F. Iannone³

¹Barletta, BT, ²Foggia, ³Bari, ⁴Foggia, ⁵Taranto, ⁶Brindisi, Casarano, LE, ⁸Lecce, ⁹Mesagne, BR

RISULTATI DELL'IMAGING A QUATTRO ANNI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE (RADIOGRAFICA E NON) TRATTATI CON CERTOLIZUMAB PEGOL

A. Shablakov¹, D. van der Heijde², X. Baraliakos³, K.G. Hermann⁴, R. Landewé⁵, P.M. Machado⁶, W.P. Maksymowych⁷, O. Davie⁸, N. de Peyrecave⁸, B. Hoepken⁹, L. Bauer⁹, T. Nurminen⁹, J. Braun¹⁰

¹Milano, ²Leiden - NL, ³Herne - DE, ⁴Berlin - DE, ⁵Heerlen - NL, ⁶London - UK, ⁷Alberta - CA,

⁸Slough - UK, ⁹Monheim - DE, ¹⁰Herne - DE

IMPATTO DELLA MALATTIA E DEL TRATTAMENTO CON CERTOLIZUMAB PEGOL (CZP) SULLA PRODUTTIVITÀ NEL POSTO DI LAVORO E IN AMBITO DOMESTICO NEI PAZIENTI IN ETÀ LAVORATIVA CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE ASSIALE

M. Bovolenta¹, A. Kavanaugh², P.J. Mease³, O. Purcaru⁴, D. van der Heijde⁵

¹Milano, ²San Diego - CA, ³Seattle - WA, ⁴Brussels - BE, ⁵Leiden - NL

LE MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI IN CORSO DI SPONDILOARTRITE ASSIALE INFLUENZANO LA SCELTA DEL FARMACO BIOLOGICO? DATI DA UNA CASISTICA MULTICENTRICA REAL-LIFE

C. CROTTI¹, E.G. FAVALLI², S. D'ANGELO³, A. CARLETTO⁴, A. BECCIOLINI², F. MARTINIS⁴, G. TRAMONTANO³, M. BIGGIOGGERO¹, A. MARCHESONI², M. ROSSINI⁴, I. OLIVIERI³

¹Dipartimento di Scienze cliniche e di comunità, Università degli studi di Milano e ASST Pini-CTO, Milano;

²Dipartimento di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Milano; ³Istituto di Reumatologia della Lucania (IRel),

Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza; ⁴Unità di Reumatologia, AOUI, Verona

Scopo del lavoro: Le manifestazioni extra-articolari (EAMs), quali l'uveite, le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) e la psoriasi (PsO), spesso complicano il decorso delle spondiloartriti assiali (axSpA), anche se i dati di prevalenza riguardo a questo aspetto sono piuttosto controversi. Inoltre la presenza delle EAMs può incidere sulla decisione di introdurre una terapia biologica o eventualmente influenzare la scelta tra gli inibitori del tumour necrosis factors (TNFis) disponibili. Lo scopo di questo studio è quello di valutare retrospettivamente la prevalenza delle EAMs in una coorte multicentrica di pazienti affetti da axSpA trattati con TNFis, considerandone l'impatto sulle strategie terapeutiche.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente i dati clinici dei pazienti affetti da axSpA trattati con TNFis presenti in un registro multicentrico tra il Maggio 2003 e il Maggio 2016. La prevalenza delle EAMs (uveite, IBD e PsO) è stata valutata al momento della prescrizione del TNFi, valutandone la distribuzione a seconda del sottogruppo di farmaco scelto (anticorpo monoclonale versus recettore).

Risultati: Sono stati inclusi 503 pazienti affetti da axSpA (172 [34.2%] donne, età media [\pm DS] 40.5 [\pm 13.2] anni, durata media di malattia 9.7 [\pm 14.7] anni), che avevano ricevuto un totale di 675 linee di terapia (I linea n=503, II linea n=118, >= III linee n=54) con TNFis (272 infliximab [IFX], 173 adalimumab [ADA], 89 golimumab [GOL], 141 etanercept [ETN]). Al

momento dell'introduzione del TNFi, il 28.6% dei pazienti presentava almeno una EAM (uveite 10.9%, IBD 11.3% e PsO 8.8%). La presenza al basale di almeno una EAM era associata più frequentemente alla prescrizione di un anticorpo monoclonale anti-TNF, rispetto ad ETN (rispettivamente 34.1% versus 21.9%; p=0.005). In particolare, sono state ritrovate EAMs nel 41.6%, 36.9%, 29.8% e 21.9% dei soggetti trattati rispettivamente con GOL, ADA, IFX, o ETN. La prevalenza di IBD è risultata significativamente più elevata (p=0.004) nei soggetti trattati con ADA (12.7%), IFX (14.3%) o GOL (11.2%) rispetto a quelli trattati con ETN (4.9%). Le uveiti si sono rivelate numericamente più frequenti nei soggetti in terapia con GOL (20.2%) e ADA (13.3%) rispetto a quelli in trattamento con IFX (9.5%) e ETN (9.9%). Infine la prevalenza di PsO era simile nei soggetti trattati con ADA (10.9%) e GOL (10.1%), e numericamente inferiore nei gruppi in terapia con ETN (7.1%) e IFX (5.9%).

Conclusioni: In un'ampia coorte multicentrica di soggetti affetti da axSpA e trattati con TNFis, le EAMs sono presenti in quasi un terzo dei pazienti al basale ed influenzano significativamente la scelta del farmaco anti-TNF. In particolare, la presenza di IBD e/o uveite indirizza preferibilmente verso un anticorpo monoclonale diretto contro il TNF, rispetto al recettore.

Keywords: Manifestazioni extrarticolari, Spondiloartriti, Farmaci biologici.

UTILIZZO DI FARMACI DMARDs SINTETICI E BIOLOGICI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA: APPROCCIO CONDIVISO GASTRO-REUMATOLOGICO

M. CHIMENTI¹, P. CONIGLIARO¹, P. TRIGGIANESE¹, C. CANOFARI¹, F. CEDOLA¹, S. ONALP², E. CALABRESE², C. PETRUZZIELLO², A. RUFFA², G. MONTELEONE², L. BIANCONE², R. PERRICONE³

¹U.O.C. di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²U.O.C. di Gastroenterologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro: La gestione terapeutica della spondiloartrite enteropatica (eSpA) necessita il controllo dell'infiammazione articolare e intestinale. L'approccio combinato gastro-reumatologico potrebbe ridurre le reazioni avverse correlate alla terapia.

Lo studio si propone di valutare l'effetto dell'approccio condiviso del paziente con eSpA dalla diagnosi alla gestione terapeutica.

Materiali e Metodi: Dal febbraio 2013 al Dicem-

bre 2016 sono stati arruolati pazienti con IBD che presentavano dolore articolare. Variabili cliniche e biochimiche (VAS globale, ASDAS-PCR, HAQ-S, BASFI, BASDAI, CDAI e score di Mayo, VES e PCR) e l'outcome del trattamento sono stati misurati al basale (T0), a 3, 6, 9, 12 e 24 mesi. La regressione logistica è stata utilizzata per valutare l'associazione indipendente tra il trattamento e le singole caratteristiche demografiche e cliniche.

Risultati: Sono stati arruolati un totale di 229 pa-

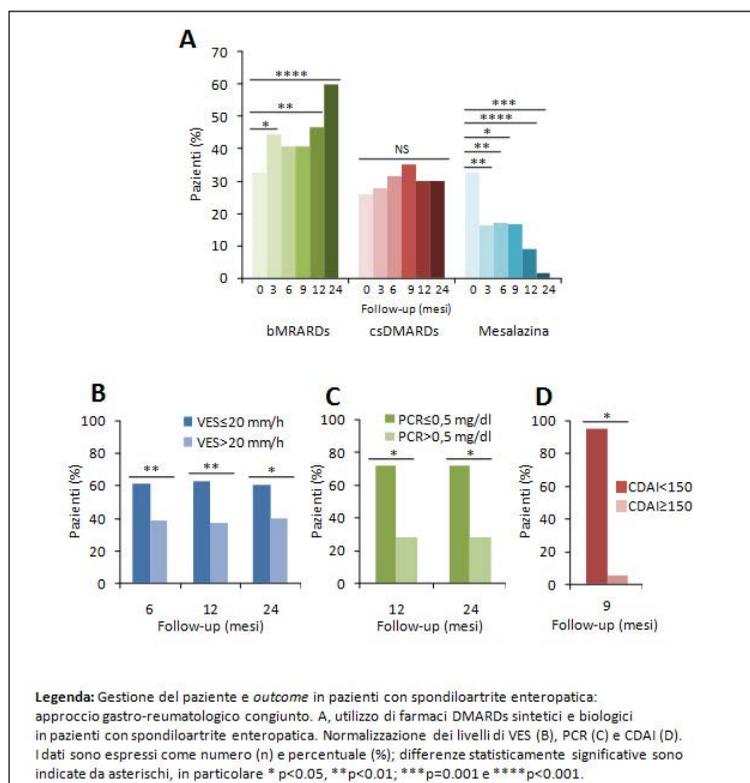


Figura 1

zienti con IBD. 147 (64,2%) sono stati diagnosticati con eSpA: 96 (65,3%) con coinvolgimento periferico e 51 con coinvolgimento assiale (34,7%). Il 67,3% era di sesso femminile (N=99), età media di 46 anni e durata media di IBD di $14,6 \pm 9,7$ anni. Al basale, il 32,6% pazienti con eSpA era in terapia con bDMARDs o mesalazina e il 25,8% con csDMARD. Nel follow-up, il trattamento con bDMARDs è aumentato (T0 vs T24: 32,6% vs 60%; ORadj: 3,45, 95% CI: 1,93-6,2, $p < 0,001$) (Figura 1A). L'uso dei bDMARDs è stato meno frequente nei pazienti anziani (AOR: 0,73, 95% CI: 0,56-0,96, $p = 0,023$), nei pazienti con RCU versus MDC (ORadj: 0,43, 95% CI: 0,2-0,94, $p = 0,034$) e nei pazienti con coinvolgimento periferico versus assiale (ORadj: 0,53, 95% CI: 0,3-1,04, $p = 0,05$). L'uso di csDMARD (Figura 1A) è risultato maggiore nei pazienti con coinvolgimento periferico versus assiale (ORadj: 4,65, 95% CI: 2,09-10,33, $p < 0,001$) e in pazienti con RCU versus MDC (AOR: 2,30, 95% CI: 1,13-4,67, $p = 0,021$). Al contrario, l'uso della mesalazina è diminuito nel corso dei 2 anni (T0 vs T24: 32,7% vs 1,6%; ORadj:

0,03, 95% CI: 0-0,23, $p = 0,001$; Fig. 1A).

VES, PCR, e CDAI sono significativamente diminuiti durante il follow-up (Fig. 1B-D). Normalizzazione della VES è stata riscontrata a T6, T12 e T24, mentre livelli normali PCR sono stati osservati a T12 e T24, e la normalizzazione di CDAI (< 150) è stata osservata a T9.

Sebbene lo score di Mayo, BASDAI e HAQ-S siano rimasti stabili nel periodo di studio, l'ASDAS-PCR si è significativamente ridotta a T12 ($p = 0,04$) e il BASFI a T3 e T24 ($p = 0,03$ e $p = 0,04$). Gli eventi avversi correlati al trattamento comprendevano: intolleranza al farmaco (N=25), infezioni (N=14), reazioni allergiche (N=11), neoplasie (N=3) e sanguinamento gastro-intestinale (N=1).

Conclusioni: L'approccio condiviso ha determinato una diagnosi di eSpA in pazienti con IBD e l'utilizzo di bDMARDs ha avuto impatto positivo su attività di malattia, danno funzionale e malattia intestinale e un buon profilo di sicurezza.

Keywords: *Spondiloartrite enteropatica, Terapie farmacologiche, Outcome di terapia.*

UTILITÀ DEL SECUKINUMAB NEL TRATTAMENTO DI SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE MULTIRESISTENTI: DATI REAL-LIFE

I. GIOVANNINI, L. QUARTUCCIO, A. ZABOTTI, S. SACCO, E. CAVALLARO, G. DE MARCHI, S. DE VITA

Azienda Ospedaliera Universitaria, Udine

Scopo del lavoro: Verificare l'efficacia dell'inibizione dell'IL-17 come alternativa all'anti-TNFalfa in pazienti affetti da spondiloartrite sieronegativa con malattia multiresistente a trattamenti sia con DMARD convenzionali che con anti-TNF.

Materiali e Metodi: 16 pazienti affetti da spondiloartrite sieronegativa (con indicazione al trattamento per impegno assiale in 7 e periferico in 9) sono stati trattati con Secukinumab. 4/16 hanno utilizzato Secukinumab 150 mg, 12/16 300 mg. All'esordio di malattia, l'età media era 35 anni (+/-13). La mediana delle articolazioni tumefatte era 4 (quartili 25-75: 3-4), mentre delle articolazioni dolorabili era 7 (quartili 25-75: 4-12). 6/16 avevano entesite, 9/16 psoriasi cutanea. Tutti i pazienti erano stati trattati con cDMARDs (15 con Methotrexate, 11 con Sulfasalazina, 7 con ciclosporina, 6 con idrossiclorochina, 4 con leflunomide ed 1 con azatioprina), mentre 14/16 avevano sperimentato almeno un bDMARD, 3/16 anche off-label (12 adalimumab, 10 etanercept, 10 golimumab, 5 infliximab, 2 certolizumab, 5 ustekinumab, 3 tocilizumab, 2 abatacept, 2 anakinra, 1 rituximab). L'avvio del biologico avveniva in 5,5 anni di malattia (DS 5 anni) per artropatia psoriasica, mentre in 3 anni (DS 3 anni) per spondilite anchilosante.

Risultati: I pazienti sono stati seguiti per una media di 2,8 mesi (+/-2,4 mesi) dall'avvio del Secukinumab. All'avvio del farmaco, i pazienti presentavano in media ASDAS 2,6 (DS 0,7) e DAPSA 21 (DS 9,2), rispettivamente per i pazienti con spondilite anchilosante e con artrite psoriasica; la mediana delle articolazioni tumefatte era 2 (quartili

25-75: 0,75-4); delle articolazioni dolorabili era 7 (quartili 25-75: 3-12); 8/16 presentavano rachialgie infiammatorie, 6/16 entesite, 1/16 dattilite.

12/16 pazienti presentavano follow-up di almeno 3 mesi, di questi 11/12 avevano fallito almeno un bDMARDs; Secukinumab è stato sospeso in 3/12 pazienti: uno per angioedema del labbro, due per inefficacia clinica al mese +3. All'ultimo follow-up, la media ASDAS era 1,3 (DS: 1,5) e DAPSA 13,8 (DS: 8), rispettivamente nei pazienti con spondilite anchilosante e artrite psoriasica; al mese +3 la mediana di articolazioni tumefatte era 1 (quartile 25-75: 0-2), quella delle articolazioni dolorabili 4 (quartile 25-75: 0-7), 2/5 pazienti presentavano rachialgie infiammatorie, 3/3 entesite, 0/1 dattilite ed 1/6 remissione completa della psoriasi e 3/6 miglioramento della psoriasi. In particolare il paziente naïve ha presentato ASDAS 0.91 al mese +3 e 0.80 al mese +6 (3,06 al basale), con risoluzione della rigidità mattutina, della entesite e scomparsa della psoriasi cutanea.

Unico evento avverso risulta essere mucosite orale da candida in 1 paziente.

Conclusioni: Il trattamento con anti-IL17 si conferma un trattamento alternativo all'anti-TNF. La migliore performance nella spondilite anchilosante potrebbe essere giustificata da un accesso più rapido di questi pazienti al biologico, il che supporta l'idea di utilizzare il blocco dell'IL17 ab initio o immediatamente dopo il primo fallimento con anti-TNF.

Keywords: Secukinumab, Spondiloartriti sieronegative, Multiresistenti.

EFFICACIA DI GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI CON RISPOSTA INADEGUATA AGLI INIBITORI DEL TNF

L. SANTO¹, F. D'ONOFRIO², M.G. ANELLI³, N. MARUOTTI², R. BUCCI⁴, A. SEMERARO⁵, C. ZUCCARO⁶, G. CARLINO⁷, A. MARSICO⁵, L. QUARTA⁸, O. CASILLI⁸, P.C.F. FALAPPONE⁹, F. IANNONE³

¹ASL BT, Servizio di Reumatologia, DSS4 Barletta; ²Università di Foggia, U.O.C. Reumatologia Universitaria, Foggia;

³Università di Bari, DETO - Unità di Reumatologia, Bari; ⁴A.O.U. Ospedali Riuniti, Unità di Reumatologia Ospedaliera, Foggia;

⁵ASL Taranto, U.O. di Reumatologia, Taranto; ⁶Ospedale Perrino, Ambulatorio di Reumatologia, Brindisi;

⁷ASL Lecce, Servizio di Reumatologia, DSS Casarano e Gallipoli, Casarano; ⁸Ospedale V. Fazzi, U.O. di Reumatologia, Lecce;

⁹Ospedale di Mesagne, Ambulatorio di Reumatologia, Mesagne

Background: Nel setting della vita reale, il fallimento con un primo inibitore del TNF (TNFi) ha posto i reumatologi di fronte ad un bivio se scegliere un altro TNFi o un farmaco biologico con un diverso meccanismo di azione

Scopo del lavoro: Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia del Golimumab (GOL) come farmaco di seconda linea dopo il fallimento di un primo TNFi nella terapia di pazienti affetti da artrite reumatoide (RA), artrite psoriasica (PsA) o spondiloartrite assiale (Ax-SpA).

Materiali e Metodi: GOAREL è una coorte prospettica di pazienti che hanno iniziato GOL dal 2013 nei centri di reumatologia della regione

Puglia. Dei 494 pazienti della coorte GOAREL abbiamo selezionato 368 pazienti (AR n.73, PsA n.168 e Ax-SpA n.127), dei quali una parte iniziavano GOL come primo biologico (n. 206,56%) e una parte come secondo trattamento (n. 161,44%) dopo una inadeguata risposta ad un primo TNFi adalimumab (ADA, n. 51), etanercept (ETA, n. 81) o infliximab (IFX, n. 29). Tre pazienti che provenivano da un fallimento con certolizumab sono stati esclusi.

L'endpoint primario era quello di confrontare il grado di persistenza in terapia dei pazienti in trattamento con GOL naive ai biologici versus pazienti con inadeguata risposta ai TNFi (TNFi-IR).

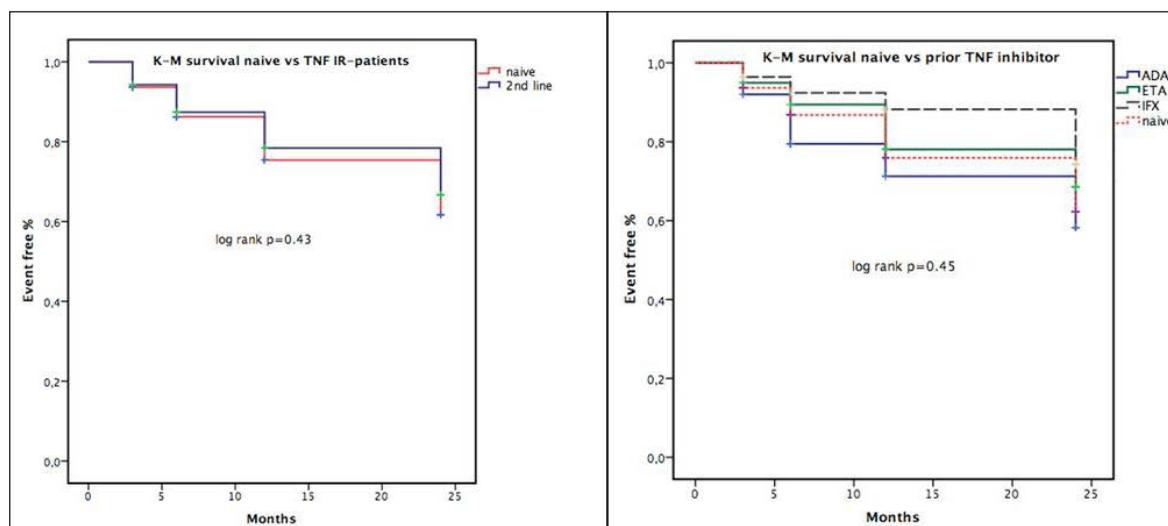


Figura 1

È stata inoltre valutata la persistenza in terapia di GOL in seconda linea in accordo con il primo TNFi. La sopravvivenza del farmaco è stata determinata con l'analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier. Una stima del grado del rischio (HRs) di sospensione a 2 anni del farmaco aggiustata per le caratteristiche demografiche, tipo di malattia, caratteristiche delle malattie, Indice di massa corporea, co-terapia con glucocorticoidi o metotrexato e precedente TNFi, sono stati calcolati con il modello di regressione proporzionale di Cox.

Risultati: La sopravvivenza a due anni del GOL di pazienti naïve e di pazienti TNF-IR non sono risultate significativamente differenti (Fig. 1).

Il tempo medio di sopravvivenza era 20,0 mesi (95% CI 18,9-21,0) per i pazienti naïve e di 20,4 mesi (95% CI 19,3-21,6) per i pazienti TNFi-IR. Allo stesso modo, i tassi di persistenza in terapia

del GOL di pazienti TNFi-IR suddivisi per TNFi precedente non erano significativamente diversi e simili dai pazienti naïve (Fig. 1). Il tempo medio di sopravvivenza era 19,0 mesi (95% CI 16,7-21,4) per il precedente ADA, 20,5 mesi (95% CI 18,9-22,1) per il precedente ETA e 22,0 mesi (95% CI 19,6-24,3) per il precedente IFX. Con il modello multiplo di regressione di Cox si è evidenziato che il genere Femminile è l'unico fattore indipendente associato positivamente al rischio di interruzione del GOL (HR 2.5, 95% CI 1.5-4.2, p 0.0001).

Conclusioni: Nella real life l'efficacia del Golimumab sembra essere simile nei pazienti naïve e nei pazienti TNFi-IR con AR, PsA e Ax-Spa. Inoltre, i risultati clinici non sono stati influenzati dal precedente TNFi.

Keywords: *Artrite reumatoide, Golimumab, Spondiloartriti.*

RISULTATI DELL'IMAGING A QUATTRO ANNI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE (RADIOGRAFICA E NON) TRATTATI CON CERTOLIZUMAB PEGOL

A. SHABLA KOV¹, D. VAN DER HEIJDE², X. BARALIAKOS³, K.G. HERMANN⁴, R. LANDEWÉ⁵, P.M. MACHADO⁶, W.P. MAKSYMOWYCH⁷, O. DAVIES⁸, N. DE PEYRECAVE⁸, B. HOEPKEN⁹, L. BAUER⁹, T. NURMINEN⁹, J. BRAUN¹⁰

¹U.C.B. Pharma, Milan; ²Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;

³Ruhr-University Bochum, Herne, Germany; ⁴Charité Medical School, Berlin, Germany; ⁵Academic Medical Center, Amsterdam & Atrium Medical Center, Heerlen, The Netherlands; ⁶Centre for Rheumatology Research & MRC Centre for Neuromuscular Diseases, University College London, United Kingdom; ⁷Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada;

⁸U.C.B. Pharma, Slough, United Kingdom; ⁹U.C.B. Pharma, Monheim, Germany; ¹⁰Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

Scopo del lavoro: RAPID-axSpA (NCT01087762) è uno studio a lungo termine condotto su pazienti (pz) con spondiloartrite assiale (axSpA) trattati con certolizumab pegol (CZP). Questa è la prima presentazione dei risultati dell'imaging a 4 anni dello studio.

Materiali e Metodi: RAPID-axSpA è uno studio in doppio cieco e controllato con placebo (PBO) fino alla settimana 24, con dosi in cieco fino alla settimana 48 e in aperto fino alla settimana 204. I pz diagnosticati con i criteri ASAS per axSpA e con malattia attiva, sono stati stratificati alla randomizzazione in base alla presenza/assenza di sacroileite radiografica (AS/nr-axSpA). I pz randomizzati a CZP (200 mg Q2W/400 mg Q4W) hanno assunto il farmaco per l'intera durata dello

studio; mentre i pz PBO hanno ricevuto CZP dopo la settimana 16 o 24.

Risultati: Dei 315 pz trattati con CZP, 196 presentavano radiografie spinali disponibili e sono stati inclusi nell'analisi MMRM (media mSASS al BL: 9,47). 158 pz presentavano valutazioni delle RMI e sono stati inclusi nelle letture (SPARCC basale: 8,17 [n=151]; Berlino: 6,10 [n=153]) e 137 pz presentavano radiografie dell'articolazione SI al basale e alla settimana 204 (basale: 67,9% sacroileite radiografica).

Nei pz con SA, la variazione media mSASS tra il BL e la St 204 è stata di 0,98 (95% CI: 0,34-1,63); 0,67 (0,21-1,13) dal basale alla settimana 96 e 0,31 (0,02-0,60) dalla settimana 96 alla 204. Nella nr-axSpA rispettivamente 0,06 (-0,17-0,28),

Tabella A: Stime del mSASS con modello ad effetti misti per misure ripetute (MMRM) fino alla St 204 dello studio RAPID-axSpA per tutti i pazienti trattati con CZP

	Basale	Settimana 96		Settimana 204	
	Punteggio LS medio (CI 95%)	Punteggio LS medio (CI 95%)	Variazione media LS rispetto al basale (CI 95%)	Punteggio LS medio (CI 95%)	Variazione media LS rispetto al basale (CI 95%)
axSpA (n=196)	9,47 (7,20 - 11,73)	9,86 (7,52 - 12,21)	0,40 (0,11 - 0,69)	10,08 (7,71 - 12,46)	0,62 (0,22 - 1,01)
SA (n=113)	13,17 (9,79 - 16,56)	13,84 (10,35 - 17,34)	0,67 (0,21 - 1,13)	14,16 (10,61 - 17,71)	0,98 (0,34 - 1,63)
nr-axSpA (n=83)	4,42 (2,02 - 6,82)	4,41 (1,97 - 6,84)	-0,01 (-0,19 - 0,17)	4,47 (2,06 - 6,88)	0,06 (-0,17 - 0,28)

Tabella B: Esiti delle RMI fino alla St 204 dello studio RAPID-axSpA di tutti i pazienti trattati con CZP (valori osservati)

	Basale		Settimana 204			
	N	Punteggio medio (DS)	N	Punteggio medio (DS)	N	Variazione media rispetto al BL (DS)
Infiammazione delle articolazioni SI - SPARCC						
axSpA	151	8,17 (13,08)	72	1,90 (5,00)	72	-4,70 (9,40)
SA	91	8,50 (13,83)	41	1,84 (5,60)	41	-4,35 (8,49)
nr-axSpA	60	7,66 (11,93)	31	1,97 (4,18)	31	-5,16 (10,60)
Infiammazione della colonna vertebrale - Berlino						
axSpA	153	6,10 (8,68)	82	2,13 (4,46)	82	-4,84 (8,33)
SA	92	7,38 (8,80)	50	2,62 (5,23)	50	-5,51 (7,61)
nr-axSpA	61	4,17 (8,21)	32	1,36 (2,75)	32	-3,78 (9,38)

-0,01 (-0,19-0,17) e 0,07 (-0,07-0,20). Le stime MMRM sono risultate simili ai valori osservati (variazione media alla settimana 204 della axSpA: rispettivamente 0,62 e 0,70). Alla settimana 204, sono state osservate variazioni limitate nella classificazione radiografica delle articolazioni SI: solo 2 su 44 pz (4,5%) sono progrediti nella SA, mentre 4 su 93 (4,3%) sono passati da una classificazione SA ad una nr-axSpA. Le valutazioni delle RMI hanno mostrato il mantenimento dei miglioramenti dei punteggi SPARCC e Berlino dalla settimana 12 alla settimana 204 (Tabelle).

Conclusioni: Questi sono i primi dati di imaging a 4 anni provenienti da una sperimentazione cli-

nica che include pazienti sia con SA che con nr-axSpA. È stata osservata una limitata progressione radiografica a livello della colonna vertebrale nei pz trattati con CZP, con una minor progressione tra la settimana 96 e la 204, rispetto alle prime 96 settimane.

È stata osservata una variazione limitata della sacroileite radiografica e i punteggi sono risultati simili durante tutto il periodo. Le riduzioni precoci dell'infiammazione (RMI), sono state mantenute fino alla settimana 204.

Keywords: *Spondiloartrite assiale, Certolizumab pegol, Radiografie.*

IMPATTO DELLA MALATTIA E DEL TRATTAMENTO CON CERTOLIZUMAB PEGOL (CZP) SULLA PRODUTTIVITÀ NEL POSTO DI LAVORO E IN AMBITO DOMESTICO NEI PAZIENTI IN ETÀ LAVORATIVA CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE ASSIALE

M. BOVOLENTA¹, A. KAVANAUGH², P.J. MEASE³, O. PURCARU⁴, D. VAN DER HEIJDE⁵

¹U.C.B. Pharma, Milan; ²Division of Rheumatology Allergy and Immunology, UCSD, San Diego, USA;

³Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, USA; ⁴U.C.B. Pharma, Brussels, Belgium;

⁵Department of Rheumatology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

Scopo del lavoro: Le malattie infiammatorie, quali l'artrite reumatoide (AR), l'artrite psoriasica (PsA) e la spondiloartrite assiale (axSpA), possono influenzare significativamente la capacità dei pazienti (pz) a svolgere le proprie mansioni in ambito professionale e domestico. Studi dimostrano miglioramenti della produttività lavorativa e domestica con CZP nei pz con AR, PsA e axSpA accertate. Abbiamo esaminato le ripercussioni economiche comparative di AR, PsA e axSpA e l'impatto sulla produttività dopo 1 anno di terapia con CZP nei pz in età lavorativa.

Materiali e Metodi: Dati al basale (BL) e a 1 anno da: AR: PREDICT (NCT01255761), RAPID 1 (NCT00152386), RAPID 2 (solo dati BL, NCT00160602); PsA: RAPID-PsA (NCT01087788); axSpA: RAPID-axSpA (NCT01087762). I pz hanno ricevuto una dose di carico di CZP (400mg settimane 0, 2, 4), seguita da 200mg ogni 2 settimane (Q2W) + MTX (AR) o 200mg Q2W o 400mg Q4W (PsA/axSpA). L'indagine sulla produttività lavorativa (WPS) specifica per l'artrite, questionario somministrato Q4W a partire dal BL, ha valutato l'impatto della malattia sulla produttività lavorativa e domestica. Vengono riassunti descrittivamente l'impatto della malattia al BL e le risposte al questionario WPS (imputazione LOCF) nel corso di 52° (AR) e 48° settimana (PsA/axSpA), nei pz trattati con CZP, stratificati per età e stato occupazionale.

Risultati: Al BL, 582 pz con AR su 1372 (42%), 166 pz con PsA su 273 (61%) e 157 pz con axSpa su 218 (72%), avevano un'occupazione. Le caratteristiche demografiche al BL erano tipiche per

Tabella: Produttività nel posto di lavoro e in ambito domestico nel corso di 1 anno in pazienti con AR (RAPID 1 e 2 [a]), PREDICT [b]), PsA (RAPID-PsA [c]) e axSpA (RAPID-axSpA [d]) (LOCF)

		AR CZP 200 mg Q2W n=1372	PsA CZP dose raggruppata n=273	axSpA CZP dose raggruppata n=218
Età, anni, media (DS)	BL [f]	49,5 (10,9)	45,0 (9,8)	39,1 (10,3)
	BL [i]	56,6 (12,1)	51,9 (12,8)	40,5 (14,6)
	BL [j]	51,2 (10,1)	46,8 (13,1)	37,2 (13,3)
Sesso, % maschile	BL [f]	21,5%	53,0%	64,3%
	BL [i]	18,6%	35,5%	55,7%
	BL [j]	21,2%	34,6%	69,2%
Risposte WPS [e]		Media, mediana (n)	Media, mediana (n)	Media, mediana (n)
Produttività nel posto di lavoro (pazienti con occupazione [f])				
Giorni di lavoro persi al mese a causa dell'artrite	BL	2,3, 0,0 (582)	1,8, 0,0 (166)	1,8, 0,0 (157)
	1 a	0,7, 0,0 (476)	0,4, 0,0 (169)	0,3, 0,0 (163)
Giorni di produttività lavorativa ridotta del ≥50% al mese a causa dell'artrite [g]	BL	6,7, 4,0 (582)	5,1, 0,0 (166)	5,2, 0,0 (157)
	1 a	1,8, 0,0 (476)	1,3, 0,0 (169)	1,3, 0,0 (163)
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività lavorativa (scala 0-10) [h]	BL	4,9, 5,0 (581)	4,1, 4,5 (166)	4,5, 5,0 (157)
	1 a	1,9, 1,0 (476)	1,5, 0,0 (169)	1,4, 0,0 (163)
Produttività in ambito domestico e partecipazione sociale (pazienti con occupazione [f] e senza occupazione [i])				
Giorni di lavoro domestico persi al mese a causa dell'artrite	BL [f]	6,7, 5,0 (581)	4,1, 0,0 (166)	3,8, 0,0 (157)
	1 a [f]	2,1, 0,0 (476)	1,3, 0,0 (169)	1,0, 0,0 (163)
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività domestica (Scala 0-10) [h]	BL [i]	9,2, 6,0 (739)	8,2, 4,0 (107)	9,1, 5,0 (161)
	1 a [i]	4,2, 0,0 (599)	4,0, 0,0 (104)	3,8, 0,0 (55)
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività domestica (Scala 0-10) [h]	BL [j]	11,8, 10,0 (319)	11,7, 7,5 (52)	11,6, 10,0 (39)
	1 a [j]	6,2, 2,0 (252)	7,4, 3,0 (47)	4,9, 0,0 (35)
Giorni di produttività ridotta del ≥50% nel lavoro domestico al mese a causa dell'artrite [g]	BL [f]	7,9, 6,0 (581)	6,0, 4,0 (166)	6,6, 3,0 (157)
	1 a [f]	2,4, 0,0 (476)	1,4, 0,0 (169)	1,3, 0,0 (163)
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività domestica (Scala 0-10) [h]	BL [i]	9,8, 10,0 (738)	8,8, 7,0 (107)	9,6, 6,0 (161)
	1 a [i]	4,2, 1,0 (599)	5,0, 0,0 (104)	3,3, 0,0 (55)
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività domestica (Scala 0-10) [h]	BL [j]	10,5, 10,0 (319)	12,2, 10,0 (52)	9,8, 5,0 (39)
	1 a [j]	5,5, 3,0 (252)	8,4, 5,0 (47)	3,5, 0,0 (35)
Giorni persi al mese di attività familiare/sociale/ricreativa a causa dell'artrite	BL [f]	5,2, 5,0 (581)	4,5, 5,0 (166)	4,3, 5,0 (157)
	1 a [f]	2,2, 1,0 (476)	1,6, 0,0 (169)	1,4, 0,0 (163)
Giorni persi al mese di attività familiare/sociale/ricreativa a causa dell'artrite	BL [i]	6,4, 7,0 (739)	5,9, 6,0 (107)	6,1, 7,0 (161)
	1 a [i]	3,5, 3,0 (598)	3,1, 2,0 (104)	3,4, 3,0 (55)
Giorni persi al mese di attività familiare/sociale/ricreativa a causa dell'artrite	BL [j]	7,2, 7,0 (319)	6,9, 7,0 (52)	6,5, 7,0 (39)
	1 a [j]	4,5, 5,0 (252)	4,0, 4,0 (47)	3,8, 4,0 (35)
Giorni persi al mese di attività familiare/sociale/ricreativa a causa dell'artrite	BL [f]	3,4, 0,0 (581)	3,0, 0,0 (166)	3,6, 0,0 (157)
	1 a [f]	0,8, 0,0 (476)	0,8, 0,0 (169)	0,7, 0,0 (163)
Giorni persi al mese di attività familiare/sociale/ricreativa a causa dell'artrite	BL [i]	5,3, 2,0 (740)	4,8, 0,0 (107)	5,0, 2,0 (161)
	1 a [i]	1,5, 0,0 (599)	2,2, 0,0 (104)	1,3, 0,0 (55)
Giorni persi al mese di attività familiare/sociale/ricreativa a causa dell'artrite	BL [j]	6,5, 3,0 (319)	6,4, 2,5 (52)	6,4, 3,0 (39)
	1 a [j]	2,2, 0,0 (252)	3,0, 0,0 (47)	1,9, 0,0 (35)

[a] Popolazione ITT (che si intende trattare); [b] FAS (Serie completa di analisi): tutti i pazienti che hanno avuto 1 misurazione di efficacia valida al BL e almeno una misurazione di efficacia valida post-BL; [c] RS (Gruppo randomizzato): tutti i pazienti randomizzati; [d] FAS (Serie completa di analisi): tutti i pazienti che hanno ricevuto ≥1 dose di farmaco dello studio e con una misurazione valida al BL e post-BL per ASAS20; [e] 1 anno di risposte per RA (RAPID 1+2, PREDICT) analizzate alla St 52 e per PsA/axSpA alla St 48 [f] In base solo ai pazienti con occupazione alla visita specificata; [g] Non include giorni lavorativi persi conteggiati nella domanda precedente; [h] scala 0-10, 0=nessuna interferenza, 10=interferenza totale; [i] In base ai pazienti senza occupazione alla visita specificata; [j] In base ai pazienti senza occupazione a causa dell'artrite o di altre condizioni, o studenti alla visita specificata (sottogruppo di pazienti senza occupazione); BL: basale; a: anno.

ogni popolazione; l'età media dei pz con o senza occupazione a causa dell'artrite o altre condizioni era simile (Tabella).

I pz occupati hanno segnalato un analogo elevato impatto della patologia al BL nelle condizioni di AR, PsA e axSpA (Tabella) in base all'età: i picchi di assenteismo sono avvenuti nei pz di 35-45 anni (media giorni/mese: 3,1 [AR], 2,3 [PsA]) e 25-35 anni (media giorni/mese: 2,4 [axSpA]) e di pre-senzialismo, nei pz <35 anni (media giorni/mese: 7,7 [AR], 6,5 [PsA], 7,1 [axSpA]).

Rispetto ai pz con occupazione, quelli senza hanno segnalato un impatto maggiore nel lavoro domestico e nelle attività sociali, con il massimo impatto in quelli senza occupazione a causa dell'artrite (Tabella). Analoghi miglioramenti si

osservano nella produttività lavorativa e in ambito domestico dopo 1 anno di trattamento con CZP, indipendentemente dallo stato occupazionale, in tutte le patologie (Tabella).

Conclusioni: Al BL, i pz con AR, PsA e axSpA in età lavorativa hanno segnalato un uguale impatto della malattia sulla produttività lavorativa e in ambito domestico; quest'ultimo è risultato maggiore nei pz con malattia invalidante. Nel corso di 1 anno di trattamento con CZP conduce a miglioramenti paragonabili della produttività in entrambi gli ambiti nei pz occupati affetti da RA, PsA e axSpA e con patologia invalidante.

Keywords: *Artrite psoriasica, Certolizumab pegol, Spondiloartrite assiale.*

COMUNICAZIONI ORALI SCLEROSI SISTEMICA

Moderatori: A. Gabrielli (Ancona), S. Guiducci (Firenze)

EVALUATION OF SKIN INVOLVEMENT IN LIMITED CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS BY TWO ULTRASOUND TRANSDUCERS WITH DIFFERENT FREQUENCY: PRELIMINARY RESULTS OF STUDY SUPPORTED BY SIR BURSARY

B. Ruaro, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, M. Ghio, E. Alessandri, M. Cutolo
Genova

LINFOADENOMEGALIE TORACICHE: UN PROBABILE VERY EARLY MARKER DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA?

C. Rotondo, M. Nivuori, E. Praino, L. Urso, S. Lopriore, G. Lapadula, F. Iannone
Bari

DEFICIT ANGIOGENETICO NELLA SCLEROSI SISTEMICA: POTENZIALE CONTRIBUTO DELL'ASSE SLIT2/ROBO4

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

BOSENTAN CONTRASTA L'AZIONE PRO-FIBROTICA DEI MACROFAGI ALTERNATIVAMENTE ATTIVATI (M2) NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

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

CARATTERIZZAZIONE DEL MICROAMBIENTE INTESTINALE SCLERODERMICO IN RELAZIONE ALLA DURATA DI MALATTIA E ALL'ESTENSIONE DEL COINVOLGIMENTO CUTANEO

G. Natalello¹, S.L. Bosello¹, F. Paroni Sterbini², A. Palladini^{2,3}, G.B. Canestrari¹, E. De Lorenzis¹, F. Parisi¹, B. Posteraro¹, M. Sanguinetti¹, G. Ferraccioli¹, E. Gremese¹
¹Roma, ²Dresden - DE, ³Neuherberg - DE

QUANTITATIVE CT EVALUATION IN DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: USEFULNESS OF LUNG TEXTURE ANALYSIS TO PREDICT THE FUNCTIONAL MODIFICATION OVER TIME

E. De Lorenzis, S.L. Bosello, M. Occhipinti, G.B. Canestrari, F. Parisi, G. Natalello, A.R. Larici, L.G. Sisti, C. De Waure, G. Ferraccioli, E. Gremese
Roma

CONFRONTO DI DUE DIFFERENTI REGIMI D'INFUSIONE DI PROSTANOIDI NEL TRATTAMENTO DELLA MICROANGIOPATIA SCLERODERMICA

S. Bilia, S. Barsotti, A. D'Ascanio, A. Della Rossa, M. Mosca
Pisa

QUADRO CLINICO DEI PAZIENTI SCLERODERMICI CON ANTICORPO SPECIFICO ANTI-RNA POLIMERASI III: STUDIO MONOCENTRICO

E. Pigatto, M. Ferranti, M. Favaro, P. Polito, E. Zanatta, P. Galozzi, M. Tonello, L. Punzi, F. Cozzi
Padova

EVALUATION OF SKIN INVOLVEMENT IN LIMITED CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS BY TWO ULTRASOUND TRANSDUCERS WITH DIFFERENT FREQUENCY: PRELIMINARY RESULTS OF STUDY SUPPORTED BY SIR BURSARY

B. RUARO, A. SULLI, C. PIZZORNI, S. PAOLINO, M. GHIO, E. ALESSANDRI, M. CUTOLO

Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa

Aim: Dermal thickness (DT), evaluated by 18 MHz probe ultrasound system, was recently reported to be significantly higher in limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) patients than in healthy subjects (CNT) in four out of six skin areas with normal modified Rodnan skin score (mRSS) (score=0 at the level of upper-arms chest and abdomen), despite the clinical classification as lcSSc patients (1). DT was found higher in lcSSc patients also at the level of thighs, but without statistical significance (1). The aim of this study was to compare the values of DT in lcSSc patients and CNT by two ultrasound transducers with different frequency (18 MHz and 22 MHz).

Methods: Thirty-seven lcSSc patients (mean age 62 ± 13 years, mean disease duration 5 ± 5 years) and 37 sex and age matched CNT were enrolled after informed consent. Both high-frequency ultrasound transducers of 18 and 22 MHz (Esaote, Genova, Italy) were used to evaluate DT in the seventeen areas of the skin (fingers, dorsum of hands, forearms, upper arms, chest, zygoma, abdomen, thighs, lower legs, and feet) of lcSSc patients where mRSS is usually assessed (1-3). Skin high-frequency ultrasound was also performed in the same seventeen skin areas of CNT subjects, looking for DT differences in comparison with lcSSc patients. Statistical analysis was carried out by non-parametric tests.

Results: By 22 MHz transducer a statistically sig-

nificantly higher median DT was detected in all skin areas of lcSSc patients, included thighs, when compared to CNT ($p<0.01$). DT evaluated by 22 MHz probe was found significantly higher in all skin areas in comparison with the 18 MHz transducer, as in lcSSc patients ($p<0.01$), as in CNT ($p=0.05$). The median difference of DT values between the two probes was of 0.11 millimetres in lcSSc patients and 0.01 millimetres in CNT. Finally, a positive statistically significant correlation was observed between the two transducers in the evaluation of DT ($p<0.0001$), as well as between both probes and mRSS ($p<0.0001$ for both).

Conclusions: This study demonstrates that DT can be better assessed in SSc patients by using a 22 MHz ultrasound probe, and suggests that DT might be underestimated by using ultrasound probes of lower frequency (18 MHz). Furthermore, the results confirm the subclinical dermal involvement in all skin areas of lcSSc patients; this should be taken into account during SSc subset classification in clinical studies/trials.

REFERENCES

1. Sulli A, et al. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 61.
2. Moore TL, et al. *Rheumatology* 2003; 42: 1559-63.
3. Kaloudi O, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1140-3.

Keywords: *Systemic sclerosis, Modified Rodnan skin score, Skin high-frequency ultrasound.*

LINFOADENOMEGALIE TORACICHE: UN PROBABILE VERY EARLY MARKER DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA?

C. ROTONDO, M. NIVUORI, E. PRAINO, L. URSO, S. LOPRIORE, G. LAPADULA, F. IANNONE

Università degli Studi A. Moro, Azienda Consorziale Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bari

Scopo del lavoro: L'interstiziopatia polmonare (ILD) nei pazienti con sclerosi sistemica (pz-SSc) ha una frequenza del 70%-90%, ne rappresenta la maggiore causa di morte, pertanto è consigliato eseguire almeno ogni 2-3 anni la TC torace HR (TC-HR). La presenza di crepitii all'auscultazione toracica o di valori di FVC<80% e DLCO<75% sono ritenuti indicatori di ILD. Non sono stati descritti, finora, predittori di SSc-ILD. In questo lavoro si è voluto valutare l'eventuale presenza di segni clinici, laboratoristici o radiografici che possano predire la comparsa di SSc-ILD.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 65 pz-SSc (età 57,42±15,03 anni e durata di malattia 10,45±7,1 anni) che soddisfano i criteri classificativi SSc EULAR/ACR 2013. Per ciascun pz sono stati valutati parametri clinici (disfagia, dispnea, crepitii, test di marcia), laboratoristici (VES, proteina C reattiva), spirometrici (PFR) (DLCO, FVC, FEV, TLC, RV al momento del riscontro dell'ILD, e come variazione rispetto al basale), tomografici (linfonodi toracici (finestra aorto-polmonare, mediastino anteriore, loggia di Baret), micronoduli polmonari, presenza di ILD e pattern ILD (ground glass o honeycombing) ed ecocardiografici (PAPs, scollamento pericardico). Il follow-up clinico dei pazienti è stato eseguito ogni 6 mesi e la TC-HR (eseguita presso i centri di riferimento di ciascun pz) ogni 18±6 mesi. I dati sono stati raccolti, retrospettivamente, dal 2007 a maggio 2017.

Risultati: Il 64% dei pz-SSc ha sviluppato ILD nel corso del follow-up (81% ground glass, 19% honeycombing), con tempo di comparsa di 11,8±1,5 anni dalla diagnosi di SSc. La presenza di linfoadenomegalie toraciche alla TC è stata os-

servata nel 62% dei pz-SSc (in particolare nel 90% dei pz con ILD-SSc (p=0,0001)); solo 4 pazienti con linfoadenomegalie non presentavano all'osservazione finale comparsa di ILD. La presenza di micronoduli polmonari è stata osservata nel 53% dei pz-SSc.

Dall'analisi di regressione di COX, unico predittore della comparsa di ILD-SSc è risultata la presenza di linfoadenomegalie toraciche (p=0,016, 95%CI: 1,2-10,06), che anticipa di 108,4±98,8 settimane la comparsa di ILD-SSc. La presenza di linfoadenomegalie è indipendente dalla presenza di scollamento pericardico, d'ipertensione arteriosa polmonare, di micronoduli polmonari, di dilatazione esofagea, di disfagia e dall'impegno cutaneo. I pz-SSc che presentano micronoduli polmonari hanno una maggiore tendenza (89%) a sviluppare una ILD-SSc a più rapida evolutività (p=0,064).

Sebbene, i parametri PFR non sembrano predire lo sviluppo di ILD, i pz-SSc con ILD presentano valori più bassi di FVC e DLCO alla rilevazione basale vs i pz-SSc senza ILD (rispettivamente: 99,6%±22,4% vs 116,4%±23,8% (p=0,008) e 69,5%±17,3% vs 86,3%±29,7% (p=0,009)).

Conclusioni: La presenza di linfoadenomegalie toraciche potrebbe essere uno dei primi segni del processo patogenetico dell'ILD-SSc, e quindi avere un importante ruolo nel management del timing clinico-tomografico e soprattutto terapeutico nei pz-SSc. Il pattern micronodulare, invece, sembrerebbe associato a una maggiore aggressività dell'ILD.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, Linfoadenomegalie toraciche, Micronoduli polmonari.*

DEFICIT ANGIOGENETICO NELLA SCLEROSI SISTEMICA: POTENZIALE CONTRIBUTO DELL'ASSE SLIT2/ROBO4

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

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

Scopo Del Lavoro: La Sclerosi sistemica (SSc) è una patologia del tessuto connettivo che presenta come evento primario una disregolazione del tono vascolare ed alterazioni del microcircolo periferico. Studi recenti hanno mostrato che molte molecole guida del sistema nervoso, quali i membri della famiglia Slit ed i loro recettori Roundabouts (Robo), svolgono un ruolo critico anche durante i processi angiogenetici.

Le interazioni Slit/Robo sono state recentemente implicate nell'angiogenesi tumorale, dove molecole Slit secrete dalle cellule neoplastiche agiscono attraendo ed inducendo la migrazione delle cellule endoteliali (EC) che esprimono il recettore Robo. Sono stati descritti tre membri della famiglia Slit (Slit1, Slit2 e Slit3) e quattro membri della famiglia Robo (Robo1, Robo2, Robo3 e Robo4). Tra questi, Robo1 e Robo4 sono espressi dalle EC. In particolare, l'interazione Slit2/Robo1 promuove l'angiogenesi tumorale e la linfoangiogenesi, mentre l'interazione Slit2/Robo4 inibisce la migrazione e la formazione in vitro di tubi capillari da parte delle EC, stabilizzando la rete microvascolare in vivo. L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare il possibile coinvolgimento dell'asse Slit/Robo nel deficit angiogenetico caratteristico della SSc.

Materiali e Metodi: I livelli circolanti di Slit2 sono stati misurati tramite ELISA su sieri di pazienti SSc (n=48) e controlli sani comparabili per sesso ed età (n=40). L'espressione proteica di Slit2, Robo1 e Robo4 è stata valutata mediante immunofluorescenza in biopsie di cute da pazienti SSc (n=10) e controlli sani (n=8). L'espressione di

Slit2 e Robo4 è stata inoltre analizzata con Western blot ed immunofluorescenza in cellule endoteliali microvascolari isolate dal derma di 5 soggetti sani (H-MVEC) e da 5 pazienti SSc (SSc-MVEC). I saggi di Wound healing e morfogenesi capillare su Matrigel sono stati effettuati sulle H-MVEC a livello basale e dopo stimolazione per 24 ore con Slit2 umano ricombinante, VEGF-A165 (controllo positivo) o 10% siero di pazienti SSc (n=5) in presenza o meno di anticorpo neutralizzante Slit2.

Risultati: I livelli sierici di Slit2 sono significativamente aumentati nei pazienti SSc (mediana 11,32 pg/ml, range 0,28-193,84 pg/ml) rispetto ai controlli (mediana 9,62 pg/ml, range 2,62-56,82 pg/ml; p=0,022). Slit2 e Robo4 sono risultati maggiormente espressi sia nelle biopsie di cute affetta dei pazienti SSc rispetto alle biopsie di controllo che nelle SSc-MVEC rispetto alle H-MVEC, mentre non sono state riscontrate differenze nell'espressione di Robo1. La stimolazione delle H-MVEC con Slit2 e con il siero SSc ha mostrato un effetto inibitorio sulla capacità di Wound healing e di morfogenesi capillare (p<0,05 versus H-MVEC basali e stimolate con VEGF-A165). L'effetto inibitorio del siero SSc è risultato significativamente attenuato in presenza dell'anticorpo neutralizzante Slit2.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che l'asse Slit2/Robo4 possa avere un ruolo nel danno endoteliale e nel deficit angiogenetico caratteristici della SSc.

Keywords: *Sclerodermia, Angiogenesi, Cellule endoteliali.*

BOSENTAN CONTRASTA L'AZIONE PRO-FIBROTICA DEI MACROFAGI ALTERNATIVAMENTE ATTIVATI (M2) NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

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

Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Dept of Internal Medicine, University of Genova

Scopo dello studio: Macrofagi alternativamente attivati (M2) sono presenti nei tessuti dei pazienti con sclerosi sistemica (SSc) e contribuiscono alla fibrosi mediante il rilascio di molecole pro-fibrotiche (es. transforming growth factor- β 1, TGF β 1) (1). I macrofagi M2 sono caratterizzate dall'espressione di marcatori fenotipici, quali macrophage scavenger receptors (CD204, CD163), recettore-1 del mannosio (CD206), interleuchina-10 (IL10) e chemochina derivata dai macrofagi (CCL22) (2). L'endotelina-1 (ET-1) è coinvolta nella fibrosi SSc attraverso l'induzione della transizione delle cellule endoteliali e dei fibroblasti in miofibroblasti pro-fibrotici (3).

Pertanto, abbiamo studiato la capacità del bosentan (antagonista recettoriale di ET-1), di contrastare la polarizzazione ET-1-indotta verso un fenotipo pro-fibrotico M2 di monociti umani isolati da pazienti SSc e soggetti sani (CS).

Materiali e Metodi: Monociti umani sono stati isolati da sangue periferico di 6 CS e 4 SSc (età media 57 \pm 10 anni), e caratterizzati come cellule CD14+ mediante citometria a flusso.

I monociti CS sono stati differenziati in macrofagi utilizzando forbolo miristato acetato (PMA, 50 ng/mL per 4 ore), mentre quelli SSc non sono stati stimolati con PMA. Macrofagi CS e SSc sono stati trattati per 6 giorni con ET-1 (100nM) o trattate per 1 ora con bosentan (10 μ M) prima della stimolazione con ET-1. Macrofagi mantenuti in terreno di coltura sono stati utilizzati come controlli (controlli-M0).

L'espressione proteica e genica di marcatori del fenotipo M2 e TGF β 1 è stata valutata mediante immunocitochimica, Western blotting e qRT-PCR.

L'analisi statistica è stata eseguita con il test non parametrico di Mann-Whitney.

Risultati: Nei macrofagi CS e SSc, ET-1 ha aumentato l'espressione proteica e genica dei marcatori M2 e TGF β 1 rispetto ai controlli-M0. Nei macrofagi CS, il bosentan ha significativamente contrastato l'espressione proteica dei marcatori M2 ($p < 0,01$ per CD204, $p < 0,05$ per CD206 e CD163 rispetto alle cellule trattate con ET-1) e ha antagonizzato la over-produzione di TGF β 1 indotta da ET-1. Bosentan ha altresì contrastato in maniera significativa l'aumentata espressione genica dei marcatori M2 ($p < 0,05$ per tutti), CCL22 ($p < 0,01$) e ha ridotto quella di TGF β 1 rispetto alle cellule trattate con ET-1.

Nei macrofagi SSc, il bosentan ha antagonizzato significativamente l'espressione genica indotta da ET-1 di tutti i marcatori M2 e del TGF β 1 ($p < 0,05$ vs. cellule trattate con ET-1).

Conclusione: ET-1 sembra indurre la transizione dei monociti umani verso un fenotipo M2 pro-fibrotico, attraverso l'interazione con i suoi recettori ETA ed ETB, che sembrerebbe contribuire alla fibrosi. Il blocco di questa interazione sembra contrastare efficacemente la polarizzazione dei macrofagi verso questo fenotipo pro-fibrotico M2.

BIBLIOGRAFIA

1. Stifano G. et al. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18: 2.
2. Wynn TA. *Nature* 2013; 496: 445-455.
3. Cutolo M et al. *J Rheumatol.* 2015; 42: 456-63.

Keywords: *Profibrotic M2 macrophages, ET-1 receptor antagonist, Fibrosis.*

CARATTERIZZAZIONE DEL MICROAMBIENTE INTESTINALE SCLERODERMICO IN RELAZIONE ALLA DURATA DI MALATTIA E ALL'ESTENSIONE DEL COINVOLGIMENTO CUTANEO

G. NATALELLO¹, S.L. BOSELLO¹, F. PARONI STERBINI², A. PALLADINI^{4,5}, G.B. CANESTRARI¹, E. DE LORENZIS¹, F. PARISI¹, B. POSTERARO³, M. SANGUINETTI², G. FERRACCIOLI¹, E. GREMESE¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Microbiologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Istituto di Sanità Pubblica - Istituto di Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Paul Langerhans Institut Dresden of the Helmholtz Centre Munich at the University Clinic Carl Gustav Carus - TU Dresden, Dresden, Germany; ⁵German Center for Diabetes Research (DZD e.V.), Neuherberg, Germany

Obiettivo: Il coinvolgimento gastrointestinale avviene precocemente nella storia naturale della Sclerosi Sistemica (SSc), inoltre, alcune evidenze sembrano suggerire l'esistenza di una reciproca interazione tra disbiosi intestinale e sistema immunitario. Il presente studio si propone di comparare il microbiota fecale tra pazienti sclerodermi-

ci e controlli sani (CS) e di valutare le variazioni dello stesso in relazione alla durata di malattia e al fenotipo clinico dei pazienti sclerodermici, al fine di verificare un possibile ruolo della disbiosi nel determinare lo sviluppo e la severità clinica della patologia.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i campioni

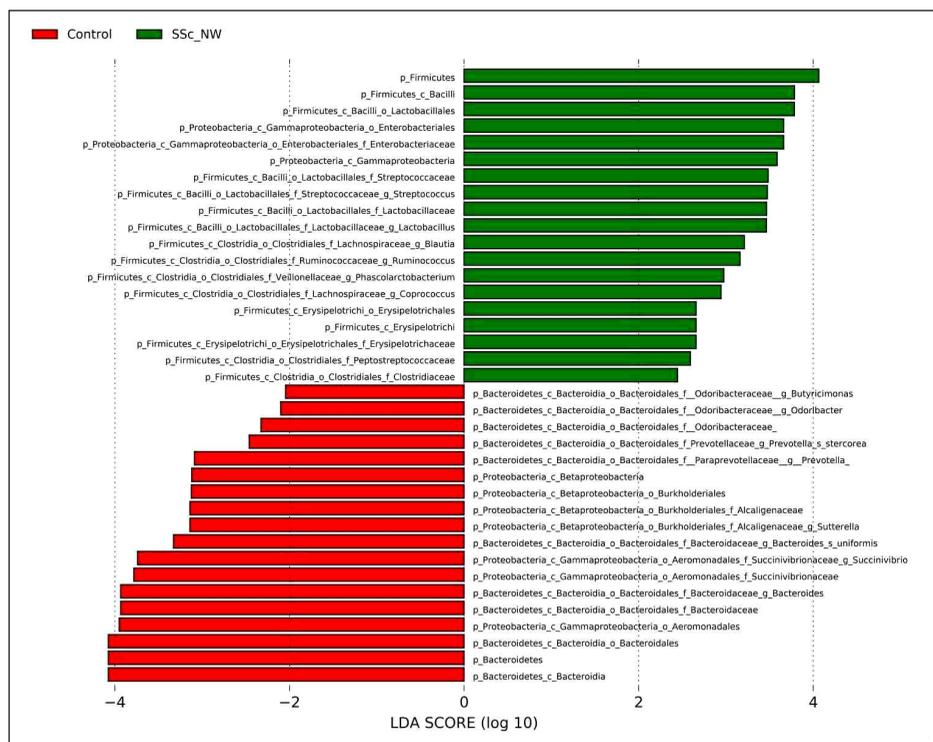


Figura 1

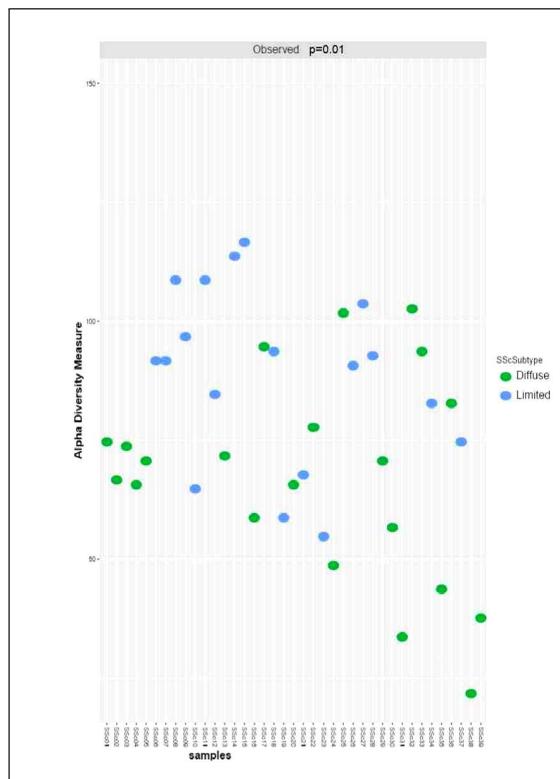


Figura 2

fecali di 20 CS e 40 pazienti con diagnosi definita di SSc. Tutti i soggetti presentavano un BMI normale; l'età media e il rapporto M:F erano simili in entrambi i gruppi. Tra i pazienti con SSc, 20 (50%) presentavano una durata di malattia <3 anni (early) e 21 (52.5%) un interessamento cutaneo diffuso (dcSSc). È stata effettuata una valutazione clinica e laboratoristica completa per ogni paziente. La composizione del microbiota è stata determinata attraverso il pirosequenziamento dell'rRNA-16S (Roche/454). L'analisi delle comunità microbiche è stata condotta calcolando l'alfa e beta-diversità secondo i principali indici. L'analisi

multivariata tramite LDA Effect Size ha permesso di determinare i taxa espressi differenzialmente dai gruppi in esame.

Risultati: Tutti i pazienti con SSc presentavano sintomatologia GI di qualche grado, con un punteggio totale medio UCLA-GIT 2.0 di 0.4 ± 0.3 . I valori di beta-diversità dei pazienti SSc differivano da quelli dei controlli sani secondo gli indici di Bray-Curtis e Unifrac quando rappresentati attraverso PCoA e comparati tramite PERMANOVA sulle matrici ($p < 0.001$). Un totale di 12 generi tra cui *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Prevotella* e *Bacteroides* mostravano un'espressione differenziata tra i due gruppi [Fig. 1]. Non vi era alcuna differenza significativa per quanto riguarda alfa- e beta-diversità tra i pazienti early e long-standing. I pazienti con dcSSc mostravano un numero significativamente inferiore di specie osservate rispetto agli lcSSc ($p = 0.01$) [Fig. 2] e una differenza significativa nella beta-diversità calcolata secondo Bray-Curtis ($p = 0.02$). Il genere *Ruminococcus* presentava una maggiore espressione nella lcSSc. Non vi era alcuna differenza nel punteggio totale medio UCLA-GIT 2.0 in base alla variante cutanea.

Conclusioni: La nostra analisi dimostra la presenza di alterazioni specifiche del microbiota fecale nei pazienti sclerodermici rispetto ai controlli sani, confermando l'esistenza di un pattern disbiotico peculiare. Mentre le differenze tra i CS e i diversi sottogruppi di pazienti sono risultate costantemente significative, non sono state identificate differenze sostanziali in relazione alla durata di malattia. Tali riscontri suggeriscono che la disbiosi si sviluppi nelle fasi precoci di malattia. Le differenze documentate tra forma cutanea diffusa e limitata suggeriscono un'associazione tra l'espressione di determinati microrganismi e lo sviluppo di un fenotipo più severo.

Keywords: *Microbiota, Disbiosi, Fenotipo di malattia.*

QUANTITATIVE CT EVALUATION IN DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: USEFULNESS OF LUNG TEXTURE ANALYSIS TO PREDICT THE FUNCTIONAL MODIFICATION OVER TIME

E. DE LORENZIS¹, S.L. BOSELLO¹, M. OCCHIPINTI², G.B. CANESTRARI¹, F. PARISI¹, G. NATALELLO¹, A.R. LARICI², L.G. SISTI³, C. DE WAURE³, G. FERRACCIOLI¹, E. GREMESE¹

¹Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Radiologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Istituto di Sanità Pubblica - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Objectives: The prognosis of patients with scleroderma and interstitial lung involvement (SSc-ILD) can be evaluated by combining data of pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT), but both methods have intrinsic limitations. An automated system able to define the extent and pattern of lung parenchyma involvement can be very useful in clinical practice. We aimed to evaluate the performance of such an automated system (CALIPER, Imbio LLC, MN) in patients with SSc-ILD together with PFTs parameters and visual scoring of HRCT scans according to Goh's visual reader based score. Moreover, we aimed to evaluate the prognostic value of CALIPER in respect to PFTs modifications.

Materials and Methods: Thirty-five scleroderma patients with ILD-SSc were consecutively enrolled. PFTs as well as chest HRCT were performed at both baseline and at latest follow-up. Quantitative analysis of parenchymal involvement on HRCT was performed by using CALIPER, which provided data on the relative volume of 5 different parenchymal patterns: normal, ground-glass, reticular, hyperlucent and honeycombing. Semi-quantitative analysis of the CT scans was performed by two radiologists according to the Goh's visual reader based score.

Results: Quantitative evaluation by CALIPER was successful in 31/35 patients (88.57%), requiring 20 m' to 30 m' per patient for the software. The two most common patterns were ground-glass (16.64%) and reticular (4.48%), with a mean disease extent of 18.8% and a prevalent distribution at middle and lower zones and in peripheral ar-

reas. The correlations between PFTs and the relative volume of ground-glass were good (FVC: $r=-0.72$, $p<0.001$; TLC: $r=-0.74$, $p<0.001$; DLCO: $r=-0.40$, $p=0.001$), whereas PFTs and the relative volume of reticular pattern showed weaker correlations (FVC: $r=-0.38$, $p=0.003$; TLC: $r=-0.42$, $p=0.02$; DLCO: $r=-0.31$, $p=0.02$). The relative volume of normal lung had good correlations with FVC ($r=0.63$, $p<0.001$) and TLC ($r=0.42$, $p=0.02$). The concordance between analysis performed by CALIPER and with the Goh's visual score was weak either in the ground-glass pattern (ICC:0.67, CI95%: 0.50-0.78) or in the reticular pattern (ICC:0.27, CI95%: 0.03-0.48). Patients were followed-up for 26.0 ± 15.6 months. Considering as clinically relevant a decrease in FVC greater than 10% or a decrease in FVC between 5-10% together with a decrease in DLco greater than 15%, reductions of lung volumes higher than -7.2 could predict a functional worsening with a sensitivity of 81% and a specificity of 70% (ROC curve analysis: AUC: 0.74, 0.54-0.93, $p=0.035$).

Conclusions: Quantitative analysis performed by CALIPER arose as a useful tool to determine the extent and disease pattern in patients with SSc-ILD, correlating with PFT. The discriminatory performance of such an automated program to identify patients who presented a worsening of lung function suggests that quantitative analysis can help in evaluating response to therapy in scleroderma patients with ILD.

Keywords: *Interstitial lung disease, Quantitative CT evaluation, Caliper.*

CONFRONTO DI DUE DIFFERENTI REGIMI D'INFUSIONE DI PROSTANOIDI NEL TRATTAMENTO DELLA MICROANGIOPATIA SCLERODERMICA

S. BILIA, S. BARSOTTI, A. D'ASCANIO, A. DELLA ROSSA, M. MOSCA

U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro: La terapia con prostanoidi infusionali è utilizzata da molti anni nel trattamento della vasculopatia in pazienti con sclerosi sistemica (SSc); tuttavia, nei vari studi presenti in letteratura, il dosaggio e le modalità di somministrazione utilizzati sono molto eterogenei. Lo scopo del presente lavoro è stato valutare tollerabilità e efficacia di due diverse modalità infusionali di iloprost in una coorte monocentrica di pazienti con SSc.

Metodi: 47 pazienti consecutivi con SSc in base ai criteri EULAR 2013 sono stati inclusi (M:F=3:44, Età media 62 ± 13.9 anni, 32 subset cutaneo limitato, 15 subset diffuso con durata di malattia media 21 anni dall'esordio del fenomeno di Raynaud (FdR) e 14 anni dal 1° sintomo non Raynaud; 24/47 ACA+, 18/47 Scl-70+, 5/47 esclusivamente ANA+).

Tutti i pazienti sono stati trattati dapprima tra Ottobre 2015 e Marzo 2016 con iloprost 100 mcg in infusione continua della durata di 24-36 ore in base alla tollerabilità del paziente (periodo A). Gli stessi pazienti sono stati trattati da Ottobre 2016 a Marzo 2017 con 2 infusioni da 25 mcg ciascuna in due giornate consecutive con velocità di infusione come da scheda tecnica (periodo B). Sono stati valutati il numero di ulcere acrali, la scala VAS di severità del FdR, la tollerabilità del farmaco e la necessità di ricorrere a terapia aggiuntiva vasoattiva, terapia antibiotica per ulcere infette o ricoveri ospedalieri per peggioramento del quadro microvascolare. L'analisi statistica è stata condotta con test t di Student per dati appaiati.

Risultati: Nel periodo di osservazione, 25 pazienti hanno presentato ulcera digitale, 14 (30%) nel periodo A e 20 (42.5%) nel periodo B. I pazienti con ulcere digitali hanno sviluppato una media di lesioni di 0.65 ± 1.2 nel periodo A e 1.61 ± 1.53 nel periodo B ($p=0.034$).

Inoltre, valutando la tollerabilità del farmaco, abbiamo osservato come i pazienti trattati nel periodo A presentassero meno eventi avversi rispetto al periodo B (0% vs 13%) e in 4 casi (9%) tali eventi avversi hanno comportato l'interruzione del trattamento. Gli eventi avversi maggiormente riportati sono stati cefalea, nausea, vomito, diarrea.

Non è emersa differenza statisticamente significativa riguardo alla VAS severità del FdR, né nella necessità di ricorrere a terapia aggiuntiva (vasoattiva e/o antibiotica). Inoltre il numero di ospedalizzazioni per complicanze di malattia non è risultato diverso in modo statisticamente significativo nei due periodi di trattamento.

Conclusioni: I dati del nostro studio evidenziano come sia il trattamento continuo che quello discontinuo con prostanoidi consenta un buon controllo del FdR nei pazienti con SSc; tuttavia, le manifestazioni maggiori della vasculopatia, in particolare le ulcere digitali, aumentano come frequenza e numero quando il paziente viene trattato con uno schema di infusione discontinuo. Studi prospettici su casistiche più ampie potranno meglio definire lo schema terapeutico più adeguato al singolo paziente.

Keywords: *Iloprost, Ulcere, Regime terapeutico.*

QUADRO CLINICO DEI PAZIENTI SCLERODERMICI CON ANTICORPO SPECIFICO ANTI-RNA POLIMERASI III: STUDIO MONOCENTRICO

E. PIGATTO, M. FERRANTI, M. FAVARO, P. POLITO, E. ZANATTA, P. GALOZZI, M. TONELLO, L. PUNZI, F. COZZI

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

Scopo del lavoro: La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia autoimmune caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee e decorso clinico variabile. Gli anticorpi antinucleo (ANA) identificano differenti subsets clinici e risultano utili nel definire la prognosi di malattia. Accanto agli anticorpi anti-centromero (ACA) ed anti-topoisomerasi (Scl70) negli ultimi anni è stato identificato un terzo anticorpo specifico, l'anti-RNA polimerasi III (anti-RNAP).

Scopo dello studio è stato quello di analizzare le caratteristiche cliniche di una coorte monocentrica di pazienti affetti da SSc con positività per l'anti-RNAP, confrontandole con quelle di gruppi di pazienti con altre specificità autoanticorpali. Sono stati valutati in particolare gli impegni viscerali e la presenza di concomitanti neoplasie.

Materiali e Metodi: Nella coorte di paziente afferenti alla nostra unità operativa abbiamo identificato 49 pazienti affetti da SSc con positività per l'anti-RNAP. Sono stati confrontati con 50 pazienti ACA-positivi e con 52 Scl70-positivi. Sono stati valutati dati demografici e le principali manifestazioni cliniche: skin score, ulcere digitali attive, artrite, fibrosi polmonare (ILD), impegno cardiaco (compresa l'ipertensione arteriosa polmonare), coinvolgimento gastrointestinale (GI) e crisi renale sclerodermia (CRS). È stata anche valutata la presenza di neoplasie concomitanti.

Risultati: Il 53% dei pazienti anti-RNAP positivi presentavano una forma cutanea diffusa di SSc, con uno skin score significativamente più elevato rispetto agli ACA-positivi ($p < 0.001$). Il 73% dei pazienti anti-RNAP positivi presentava ulcere digitali attive ($p = n.s.$ vs ACA e Scl70) ed il 20.4%

artrite ($p < 0.02$ vs ACA). L'impegno viscerale più comune era quello GI in tutti i tre gruppi. Il 24.4% degli anti-RNP positivi è andato incontro a CRS ($p < 0.005$ vs ACA). L'ILD mostrava in questo gruppo una prevalenza del 42.8%, ridotta rispetto agli anti-Scl70-positivi ($p < 0.05$) e maggiore rispetto agli ACA-positivi ($p < 0.01$). Il coinvolgimento cardiaco era presente nel 32.6% dei pazienti anti-RNAP positivi, senza differenza significativa rispetto agli altri due subsets di pazienti.

Neoplasie concomitanti sono state rilevate complessivamente in 33 pazienti, dei quali 67.3% con anti-RNAP, 36% anti-Scl70 e 14% anti-ACA positivi. I più frequenti tipi di neoplasia erano il carcinoma della mammella (36%), del polmone (14%) e del colon (10%). Il rischio di sviluppare una neoplasia si è mostrato più elevato nei pazienti con positività per anti-RNAP rispetto agli altri due subsets (OD di 6.35).

Conclusioni: In accordo con recenti dati della letteratura (1) i nostri risultati confermano che gli anticorpi anti-RNAP identificano un gruppo di pazienti sclerodermici caratterizzato da un quadro clinico severo, con alta prevalenza di forma cutanea diffusa, impegno cardiaco, polmonare e renale. Questi pazienti presentano inoltre un elevato rischio di sviluppare neoplasie.

BIBLIOGRAFIA

1. Lazzaroni MG et al. *J Rheumatol* 2017; pii: jrheum.160817.

Keywords: *Anti-RNA polimerasi III, Sclerosi sistemica, Impegno viscerale.*

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI
SIERONEGATIVE

Moderatori: A. Cauli (Cagliari), E. Fusaro (Torino)

**STUDIO PROSPETTICO PER LA VALIDAZIONE DELLO PsA-DISK:
UN NUOVO METODO VISIVO PER LA DIAGNOSI DELL'ARTRITE
PSORIATICA**

M.S. Chimenti, M. Esposito, M. Teoli, C. De Simone, G. Peluso, D. Birra, G. Moretta,
D. Graceffa, C. Bonifati, R. Caccavale, N. Bernardini, C. Potenza, A. Galossi, V. Carboni,
A. Mazzotta, F. Sensi, A. Richetta, D. Kostaki, P. Sessa, F. Ceccarelli, R. Scrivo, S. Urbani,
E. Del Duca, L. Bianchi, G. Valesini, E. Gremese, K. Peris, R. Perricone
Roma

**PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON THE EVALUATION
OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFFECTED BY ENTEROPATHIC
SPONDYLOARTHRITIS**

M.S. Chimenti, P. Conigliaro, B. Polistena, P. Triggianese, A. Ruffa, C. Canofari, F. Cedola,
S. Onali, M. Balan, E. Calabrese, C. Petruzzello, F. Spandonaro, G. Monteleone, L. Biancone
R. Perricone
Roma

**FATTORI ASSOCIATI ALL'ATEROSCLEROSI ACCELERATA NEI PAZIENTI
AFFETTI DA SPONDILOARTRITE SENZA MALATTIE CARDIOVASCOLARI**

A. Giollo¹, A. Dalbeni¹, A. Tagetti¹, G. Cioffi², F. Ognibeni¹, D. Gatti¹, L. Idolazzi¹, G. Orsolini¹,
M. Rossini¹, C. Fava¹, O. Viapiana¹
¹Verona, ²Trento

**SINDROME METABOLICA, EPATOPATIA NON ALCOLICA (NAFLD)
E STIFFNESS EPATICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA
E PSORIASI: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE**

A. Ortolan, M. Lorenzin, G. Tadiotto, F. Oliviero, A. Hoxha, M. Favero, S. Piaserico,
L. Punzi, R. Ramonda
Padova

**ATTIVITÀ DI MALATTIA RESIDUA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE
PSORIASICA IN REMISSIONE**

F. Perrotta, A. De Socio, E. Lubrano di Scorpaniello
Campobasso

**ALESSITIMIA NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: STUDIO PRELIMINARE
IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE
ED ARTRITE PSORIASICA**

G. Fonti, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, J. Hitaj, C. Canofari, M. Galluzzo, M. Talamonti,
B. Kroegler, E. Greco, R. Perricone
Roma

**RUOLO DELLA VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA
DEI TENDINEI ESTENSORI DELLA MANO NELLA DIAGNOSTICA
DIFFERENZIALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE ALL'ESORDIO**

A. Batticciotto, G. Prato, M. Antivalle, M.C. Ditto, M.C. Gerardi, R. Talotta, F. Rigamonti,
F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

Milano

**L'IMPIEGO DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE NELLA PRATICA CLINICA
ITALIANA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA
ITALIANA**

A. Becciolini¹, E.G. Favalli¹, F. Iannone², M. Sebastiani³, P. Sarzi-Puttini¹, M. Galeazzi⁴,
C. Realmuto⁵, E. Fusaro⁵, R. Ramonda⁶, M. Facchinetti⁶, P. Ostuni⁶, F. Salaffi⁷, E. Silvagni⁸,
M. Govoni⁸, R. Caporali⁹, G.F. Bagnato¹⁰, F. Dascanio⁵, G. Lapadula²

¹Milano, ²Bari, ³Modena, ⁴Siena, ⁵Torino, ⁶Padova, ⁷Ancona, ⁸Ferrara, ⁹Pavia, ¹⁰Messina

STUDIO PROSPETTICO PER LA VALIDAZIONE DELLO PsA-DISK: UN NUOVO METODO VISIVO PER LA DIAGNOSI DELL'ARTRITE PSORIATICA

M. CHIMENTI¹, M. ESPOSITO², M. TEOLI², C. DE SIMONE³, G. PELUSO⁴, D. BIRRA⁴, G. MORETTA³, D. GRACEFFA⁵, C. BONIFATI⁵, R. CACCAVALE⁶, N. BERNARDINI⁷, C. POTENZA⁹, A. GALOSI¹¹, V. CARBONI⁹, A. MAZZOTTA¹⁰, F. SENSI¹¹, A. RICHETTA¹², D. KOSTAKI¹², P. SESSA¹³, F. CECCARELLI¹³, R. SCRIVO¹³, S. URBANI¹, E. DEL DUCA², L. BIANCHI², G. VALESINI¹³, E. GREMESE⁴, K. PERIS³, R. PERRICONE¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²U.O.C. di Dermatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

³Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma;

⁴Istituto di Reumatologia e Scienze Affini Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Universitario Ago, Roma;

⁵IFO San Galliciano, Roma; ⁶Dermatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ⁷Reumatologia, Ospedale San Camillo-

Forlanini, Roma; ⁸Reumatologia, Università Sapienza Polo Pontino, Roma; ⁹Dermatologia, Università Sapienza Polo Pontino, Roma;

¹⁰Dermatologia Aziendale, ASL RM6, Frascati, Roma; ¹¹Reumatologia, ASL RM6, Frascati, Roma; ¹²Dermatologia, Dipartimento

di Medicina Interna e Specialità Mediche Policlinico Umberto I, Roma; ¹³Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna

e Specialità Mediche Policlinico Umberto I, Roma

PsA-disk è uno strumento visivo composto da 16 elementi creato con il fine di valutare la presenza o assenza di artrite psoriasica (PsA) e con l'obiettivo di caratterizzare la malattia articolare. Lo scopo di questo studio prospettico è quello di validare lo PsA-disk in un campione di pazienti affetti da psoriasi (PsO).

Metodi: I dati sono stati raccolti, dal Settembre 2016 al Marzo 2017, in 8 centri laziali di ambulatori derma-reumatologici. Pazienti con PsO, naïve a terapie, durante la loro prima visita dermatologica, che presentavano il sintomo dolore sono stati sottoposti a PEST e PsA-disk e successivamente a visita reumatologica e ecografia muscolo-scheletrica delle articolazioni target per confermare o escludere la diagnosi di PsA.

Il punteggio PsA-disk (range: 0-160) è stato utilizzato per valutare validità e affidabilità dello strumento. Valori predittivi di cut-off sono stati determinati utilizzando la curva ROC, mentre l'affidabilità è stata valutata utilizzando il coefficiente di Cronbach. T-test/ANOVA e correlazione Spearman sono stati utilizzati per valutare l'associazione tra punteggio PsA-disk e variabili clinimetriche.

Risultati: Di 239 pazienti con PsO, la diagnosi di PsA (criteri CASPAR) è stata posta in 120 (50,2%) pazienti (Tab. I). La diagnosi di PsA è stata confermata in un'elevata percentuale di pazienti posi-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti

Caratteristiche cliniche	N	%
Sesso (femminile)	130	54.4
Età (anni), media e DS	51.2	13.4
BMI (Kg/M ²), media e DS	27.4	5.3
Fumatore	87	36.4
Alcol	48	20.1
Comorbidità		
Cardiaca	64	26.8
Metabolica	58	24.3
Psichiatrica	25	10.5
Endocrinologica	55	23.0
Altre patologie	28	11.7
Familiarità (PsO e/o PsA)	65	27.2
Tempo da diagnosi PsO, media e DS	13.6	14.5
Localizzazione		
Arti e tronco (volgare) e/o viso	195	82.6
Palmo-plantare	51	21.6
Cuoio capelluto	128	54.2
Pieghe e/o genitali	51	21.6
PsO ungueale	115	48.1
PEST ≥3 (positivo)	138	29.0
PASI ≥10	54	11.3
PASI, media e DS	5.9	5.8
PCR (mg/dl), media e DS	4.8	9.8
VES (mm/h), media e DS	19.5	15
BSA (M ²), media e DS	9	12.5
DLQI, media e DS	8.7	6.7
PsO-disk, media e DS	43.8	26.9
NAPSI (mani e piedi), media e DS	6.4	7.8

BMI=body mass index, BSA=body surface area, DLQI=dermatology quality of life index, NAPSI=nail psoriasis severity index, PEST=psoriasis epidemiology screening tool; PASI=psoriasis area and severity index, PCR=Proteina C-reattiva, VES=velocità di eritrosedimentazione

Tabella 2. Associazione tra i valori dello PsA Disk e le caratteristiche cliniche dei pazienti

Caratteristiche cliniche	N	Mediana	IQR	Media	SD	Correlazione PsA-disk** (r)
Tempo da diagnosi PSA (anni)	75	0.0	0,0-0,1	1.7	5.4	0.137
PCR	98	1.9	0.5-5.5	5.5	11.2	0.008
VES	102	18.0	10-29	21.9	17.1	-0.013
N. articolazioni tumefatte	105	2.0	0-4	3.2	4.3	0.200*
N. articolazioni dolenti	105	6.0	2-10	6.8	5.7	0.236*
Pain-VAS - Paziente	104	7.0	5-8	6.2	2.4	0.400*
Pain-VAS - Medico	104	5.0	3-7	4.7	2.5	0.334*
PGA-VAS	105	6.0	5-7	5.8	2.2	0.229*
HAQ	43	1.0	0.6-1.1	0.9	0.5	0.384*
BASDAI	23	4.3	3.2-5.0	4.5	1.3	0.027
DAS-44	89	2.7	1.9-3.3	2.7	1.1	0.254*
CPDAI	49	6	4-7	5.4	2.2	0.182
DAPSA	86	22.2	17.1-30.2	24.8	11.5	0.309*

BASDAI=bath ankylosing spondylitis disease activity index, CPDAI=composite psoriatic disease activity index, DAPSA= disease activity index for psoriatic arthritis, DAS-44, disease activity score of 44 joints, HAQ=health quality assessment, VAS=visual analogue score, PGA=physician global assessment, PCR= Proteina C-reattiva, VES= velocità di eritrosedimentazione

IQR, range interquartile; SD, standard deviation.

Dove la numerosità totale risulta minore di 120 sono stati riscontrati valori mancanti per la variabile esaminata.

* Coefficiente di cograduazione di Spearman.

** I coefficienti con trasegnati con asterisco sono significativamente diversi da 0 (P<0.05).

tivi con PEST >3 (N=93; 67,4%), così come, tra coloro con diagnosi confermata, il punteggio medio PsA-disk è risultato significativamente maggiore (73,9 vs 58,1, p<0,001). Tra i pazienti con diagnosi PSA confermata, il punteggio PsA-disk è risultato positivamente correlato con: numero di articolazioni dolenti e tumefatte, VAS, PGA-VAS, DAS-44 e DAPSA (Tabella 2).

Una buona affidabilità (coerenza interna) è stata osservata tra i 16 elementi del PsA-disk (alfa di Cronbach=0,9). L'analisi della curva ROC ha rivelato buona validità rispetto ai punteggi PEST, definendo un valore di cut-off PsA-disk pari a 44 (89,4% sensibilità e 54,7% specificità; AUC: 0,72, p<0,001). In base allo stesso valore di cut-off, è stata osservata anche una buona validità predittiva rispetto alla diagnosi clinica e strumentale di PsA (sensibilità al 87,2% e specificità del 46,4%, AUC: 0,67, p<0,001). La validità dello strumento risul-

tava aumentata quando l'analisi veniva ristretta a pazienti con un punteggio PsA-disk<90 (N=156). In questo sottogruppo, sensibilità e specificità risultavano comunque performanti rispetto al PEST (rispettivamente 81,9% e 62,7%; AUC: 0,72, p<0,001), e migliorate rispetto alla capacità predittiva di diagnosi clinica/strumentale (sensibilità 81,3% e specificità 63,0%; AUC: 0,72, p<0,001). **Conclusioni:** PsA-disk ha dimostrato buona correlazione con: dolore articolare nei pazienti con PsO, PEST e diagnosi sia clinica che strumentale di PsA, con una buona sensibilità e specificità. Inoltre, non è influenzato dal tempo di insorgenza dei sintomi di PsA. Un cut-off pari a 44 sarà utile per discriminare tra pazienti affetti da PSA e soggetti sani.

Keywords: Artrite psoriasica, PsA Disk, Diagnosi precoce.

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON THE EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFFECTED BY ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS

M. CHIMENTI¹, P. CONIGLIARO¹, B. POLISTENA², P. TRIGGIANESE¹, A. RUFFA³, C. CANOFARI¹, F. CEDOLA¹, S. ONALF³, M. BALAN¹, E. CALABRESE³, C. PETRUZZIELLO³, F. SPANDONARO², G. MONTELEONE³, L. BIANCONE³, R. PERRICONE¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²Dipartimento di Economia e Finanza, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ³U.O.C. di Gastroenterologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Enteropathic Spondyloarthritis (ESpA) belongs to the group of Spondyloarthritis (SpA) typically associated with inflammatory bowel disease (IBD) as Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Joint pain is the most common (22-33%) and significant extra-intestinal manifestation in patients with IBD and its management requires rheumatological and gastroenterological competence in collaboration. No data concerning the Health-related quality of life (HRQoL) have been evaluated in patients affected by ESpA.

Objective: Prospective study was performed in a combined GastroIntestinal and RHEumatologic "GI-Rhe" clinic, in order to evaluate:

- 1) prevalence and characteristics of articular manifestations in a group of IBD patients;
- 2) quality of life, state of health and well-being in ESpA patients.

Methods: Patients affected by IBD who presented musculo-skeletal pain between February 2013 and September 2016 (CD 264 and UC 142) were enrolled. New diagnosis, disease management, adverse events as well as laboratory evaluations were assessed every 3 months during the follow-up. Disease activity, function and quality of life in ESpA patients were assessed by ASDAS-CRP, HAQ-S and EuroQol questionnaire.

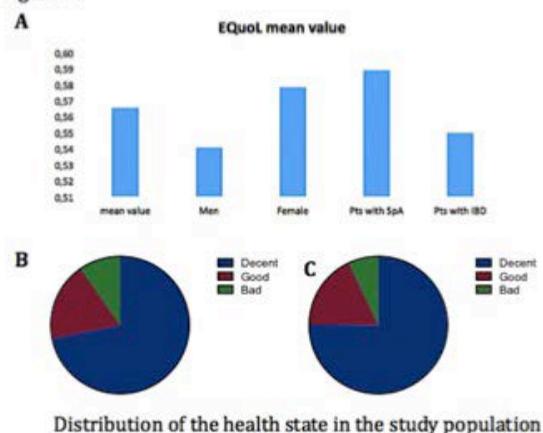
Results: A total of 427 patients were evaluated for joint involvement (Table I). The prevalence of SpA in IBD patients was 49.6% (n=212: UC 71 (43.3%), CD 141 (53.4%)), suggesting that the majority of patients with IBD who complain arthralgia may have a concomitant SpA. Other rheumatologic diseases were detected in the study population in 215 patients defined as IBD non-SpA. There was a significantly higher prevalence

Table 1. Clinical characteristics of the study population

	IBD-SpA N=212	IBD non-SpA N=215
Age (Years)	47 ±13.1	48.3 ± 14.8
Male (n%)	134/63.2	131/60.9
CD (n%)	141/66.5	122/56.7
UC (n%)	71/33.5	93/43.3
SpA disease duration (months)	37±75	NA
IBD disease duration (months)	162.2±115.3	166.6±14.8
ESR (mm/h)	16.1±19.3	14±17.6
CRP (mg/dL)	1.2 ±8.6	1.2±5.1
CDAI > 150 (n%)	26/18.4*	10/8.2*
Mayo score > 3 (n%)	11/15.5*	0/0*
Smokers (n%)	59/27.8	52/24.2
HAQ-S	0.5±1.3	NA
ASDAS	2.1±1	NA

Data are expressed as mean±DS. *IBD-SpA versus IBD-non SpA; IBD: inflammatory bowel disease; SpA: Spondyloarthritis; CD: Crohn Disease; UC: ulcerative colitis; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; DAS: disease activity score; HAQ-S: health assessment questionnaire for SpA; NA: not applicable.

Figure 1.



Distribution of the health state in the study population

of active intestinal disease in patients with SpA with respect to IBD-non SpA (CD: CDAI>150 in 18.4% vs 8.2% $p=0.004$; UC: Mayo score >3 in 15.5% vs 0%, $p=0.0004$). The evaluation of the EuroQoL demonstrated a mean value of 0.59 in IBD-SpA patients and of 0.55 in IBD non-SpA (Fig. 1A). In IBD-SpA, the health related status was: decent 69.8%, good 17.9% and bad 9.4%. In IBD-non SpA, the health related status was: decent in 74.8%, good in 17.7% and bad in 7% of patients. In both groups, none of the patients had

a neither exceptional nor great perception of QoL. No significant differences were observed between the two groups (Figure 1B-C).

Conclusions: The joint clinic facilitates diagnosis and management of SpA and IBD. Although IBD-SpA patients showed higher IBD disease activity than IBD-non SpA one, both groups of patients have a good health related QL.

Keywords: *Spondiloartrite enteropatica, Qualità di vita, EuroQol.*

FATTORI ASSOCIATI ALL'ATEROSCLEROSI ACCELERATA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE SENZA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

A. GIOLLO¹, A. DALBENI², A. TAGETTI², G. CIOFFI³, F. OGNIBENI¹, D. GATTI¹, L. IDOLAZZI¹, G. ORSOLINI¹, M. ROSSINI¹, C. FAVA², O. VIAPIANA¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; ²U.O. Medicina Generale, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; ³U.O. Cardiologia, Ospedale Villa Bianca, Trento

Scopo del lavoro: Nelle spondiloartriti (SpA), come la spondilite anchilosante (AS) e l'artrite psoriasica (PsA) la presenza di una aterosclerosi accelerata è tra le principali cause di morbilità e mortalità. Tuttavia, i dati prospettici sulla progressione dell'aterosclerosi nelle SpA sono scarsi, e quelli relativi alla forma periferica (pSpA) sono assenti. Lo scopo di questo studio è identificare i predittori clinici di aterosclerosi accelerata in una popolazione di pazienti affetti da SpA seguiti nella pratica clinica abituale.

Materiali e Metodi: I partecipanti dello studio erano 66 pazienti ambulatoriali e maggiorenni affetti da SpA secondo i criteri classificativi della Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Sono stati eseguiti ecocolordoppler delle carotidi, valutazioni cliniche ed esami ematochimici al basale e dopo circa un anno. Nessun paziente presentava segni o sintomi di malattia cardiovascolare al momento dell'arruolamento. Per valutare il grado di malattia aterosclerotica è stata utilizzata la misura dello spessore carotideo intima-media (cIMT), secondo linee guida inter-

nazionali e con l'ausilio di un hardware dedicato. Il tasso di progressione annuo di cIMT è stato calcolato dividendo la variazione di cIMT con il tempo intercorso tra le scansioni al basale e al follow up. L'aterosclerosi accelerata è stata definita come il quartile più alto del tasso di progressione annua di cIMT.

Risultati: Il rischio medio per eventi cardiovascolari a 10 anni secondo punteggio Framingham era $14 \pm 11\%$. Al follow up (tempo medio 13.5 ± 3.6 mesi), cIMT è aumentato in 39 pazienti (59%; differenza media 0.01 ± 0.10 ; $p = .334$). Il tasso di progressione medio è stato calcolato in 0.01 mm/anno (95 % CI -0.02 to 0.03). I pazienti con aterosclerosi accelerata avevano cIMT e velocità di filtrazione glomerulare renale (GFR) significativamente più bassi al basale. Da un'analisi di regressione logistica multipla, i fattori associati alla presenza di una aterosclerosi accelerata sono risultati GFR e la presenza di sindesmofiti, in modo indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

Conclusioni: Questo studio mostra che nei pazienti affetti da SpA una peggiore funzione

Clinical predictors of accelerated atherosclerosis in 66 patients with SpA.

	Univariable			Multivariable		
	OR	95 % CI	P value	OR	95 % CI	P value
GFR (decreased by 5 ml/min/1.73 m²)	5.19	5.02-5.37	0.032	5.22	5.03-5.42	0.022
Syndesmophytes	3.83	0.83-17.61	0.084	6.96	1.18-40.92	0.032
Hypertension	0.22	2.47-1.50	0.742	0.50	0.11-2.23	0.362
Dyslipidemia	0.67	0.22-2.07	0.483	0.65	0.16-2.60	0.547
Smoke	1.63	0.52-5.07	0.398	1.96	0.55-6.96	0.299
Diabetes	0.60	0.06-5.55	0.653	0.36	0.03-4.71	0.435

renale e il danno radiologico possono predire l'aterosclerosi accelerata. In questi pazienti può essere utile eseguire un monitoraggio del cIMT con l'ecocolordoppler delle carotidi, allo scopo di stratificare in modo migliore il rischio cardiovascolare. I fattori di rischio cardiovascolare tradizionale sono prevalenti nei pazienti affetti

da SpA che hanno già aterosclerosi, ma appare meno chiara la loro utilità nell'identificare quei pazienti che sono a rischio di una progressione più rapida.

Keywords: *Spondiloartriti, Aterosclerosi, Artrite psoriasica.*

SINDROME METABOLICA, EPATOPATIA NON ALCOLICA (NAFLD) E STIFFNESS EPATICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA E PSORIASI: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

A. ORTOLAN¹, M. LORENZIN¹, G. TADIOTTO¹, F. OLIVIERO¹, A. HOXHA¹, M. FAVERO¹, S. PIASERICO², L. PUNZI¹, R. RAMONDA¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ²Clinica Dermatologica, Università di Padova

Scopo dello studio: La sindrome metabolica (SM) e la steatoepatite non alcolica (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD, potenzialmente evolvibile a fibrosi) sono più frequenti nei pazienti con psoriasi (PsO) rispetto ai sani. Tuttavia in letteratura mancano dati di confronto tra artrite psoriasica (AP) e PsO, specialmente ri-

guardo la fibrosi epatica (FE). Scopo dello studio era:

- 1) valutare se l'aggiunta dell'artrite alla PsO potesse determinare una diversa associazione con le suddette comorbidità;
- 2) valutare la presenza di FE nell'AP/PsO e stabilirne i determinanti.

Tabella. Modelli di regressione logistica e lineare condotti per individuare i fattori predittivi di NAFLD e il grado di stiffness epatica rispettivamente

	NAFLD				Liver stiffness (kPa)			
	Univariable analysis		Multivariable analysis		Univariable analysis		Multivariable analysis	
	RRR (95% CI)	p	RRR (95% CI)	p	Beta (95% CI)	p	Beta (95% CI)	p
Sesso femminile	1.34 (0.42, 4.22)	0.609	-	-	0.15 (0.68, 3.31)	0.193	0.15 (-0.23, 3.43)	0.169
Eta'	1.00(0.96, 1.05)	0.707	-	-	0.06 (-0.05, 0.09)	0.587	-	-
Artrite (si/no)	0.32 (0.10, 1)	0.050	0.27 (0.04, 1.52)	0.140	0.05 (-1.45, 2.35)	0.639	-	-
PASI	1.14 (-0.01, 0.26)	0.034	1.03 (0.87, 1.22)	0.673	-0.02 (-0.24, 0.20)	0.870	-	-
BMI	1.21 (1.07, 1.36)	0.002	*	-	0.11 (-0.10, 0.29)	0.338	-	-
Circonferenza vita	1.06 (1.01, 1.12)	<0.001	1.04 (-0.97, 1.11)	0.464	0.16 (0.02, 0.12)	0.176	-0.02 (-0.8, 0.07)	0.858
Tabagismo attivo(si/no)	1.74 (0.51, 5.92)	0.372	-	-	-0.06 (-2.5, 1.59)	0.656	-	-
PCR	1.18 (0.64, 2.17)	0.577	-	-	-0.06 (-1.3, 0.78)	0.578	-	-
Colesterolo totale	0.99 (0.98, 1.01)	0.873	-	-	-0.26 (-0.04, -0.01)	0.027	*	-
Cholesterol HDL	0.97 (0.93, 1.02)	0.303	-	-	-0.09 (-0.08, 0.03)	0.461	-	-
Cholesterol LDL	1.00 (0.98, 1.01)	0.879	-	-	-0.28 (-0.05, -0.01)	0.018	-0.19 (-0.04, -0.24)	0.088
Trigliceridi	1.00 (0.99, 1.01)	0.123	1.00 (0.98, 1.01)	0.715	0.10 (-0.009, -0.02)	0.407	-	-
HOMA	1.32 (1.07, 1.63)	0.009	-0.75 (-0.49, 1.14)	0.188	0.51 (0.45, 1.08)	0.000	0.33 (0.24, 1.09)	0.046
Emoglobina glicata	4.61 (1.55, 13.63)	0.006	8.34 (1.48, 46.96)	0.016	0.42 (0.83, 2.6)	0.000	0.17 (-0.42, 1.83)	0.218
Diabete mellito(si/no)	7.85 (2.19, 28.03)	0.002	*	-	.59 (4.17, 8.33)	0.000	*	-
Uricemia	1.68 (1.14, 2.49)	0.009	1.19 (0.68, 2.08)	0.531	0.22 (-0.03, 1.36)	0.062	-0.01 (-0.71, 0.77)	0.896
Ipertensione(si/no)	3.57 (1.15, 11.08)	0.027	4.86 (0.97, 24.16)	0.053	0.25 (1.14, 3.88)	0.035	0.12 (-0.95, 2.60)	0.279
Progresso methotrexate(si/no)	-1.01 (-3.34, 1.31)	0.161	-0.12 (0.01, 1.53)	0.104	-1.01 (-3.34, 1.31)	0.388	-	-

Legenda: NAFLD (Non Alcoholic fatty Liver Disease); PASI=Psoriasis Area Severity Index; BMI= Body Mass Index; PCR=Proteina C Reattiva; HDL=High Density Lipoprotien; LDL=High Density Lipoprotien; HOMA= Homeostatic Model Assesment; RRR=Relative Risk Ratio; *=non incluso nel modello per correlazione con alter variabili indipendenti

Materiali e Metodi: Pazienti affetti da AP classificati secondo i CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) con concomitante PsO, e pazienti affetti da PsO non artropatica sono stati arruolati consecutivamente da Ottobre 2015 a Giugno 2016. Criteri di esclusione erano: patologie epatiche-tranne NAFLD-potenzialmente causanti fibrosi, introito alcolico ≥ 20 g/die, uso quotidiano di antinfiammatori, uso corrente/nell'anno precedente di methotrexate. Abbiamo raccolto dati anamnestici, laboratoristici, metrologici, definendo la presenza di SM e l'indice di insulinoresistenza HOMA (Homeostatic Model Assessement). Sono state eseguite 1) ecografia epatica per l'individuazione di steatosi (e quindi NALFD) 2) elastometria epatica per determinare, tramite la "stiffness" epatica, la presenza ed il grado di FE (stiffness >7 kPa=fibrosi). L'attività di malattia è stata determinata con Psoriasis Area Severity Index-PASI e Disease Activity index for Psoriatic Arthritis-DAPSA. I test statistici utilizzati sono stati: Mann-Whitney e Chi-quadro per le differenze nei vari parametri tra AP/PsO, analisi di regressione per determinare i fattori predittivi di NALFD e stiffness epatica, il coefficiente di correlazione di Spearman per esaminare le correlazioni tra parametri; $p < 0.05$ è stata considerata significativa.

Risultati: I pazienti affetti da AP/PsO (43/33 individui) avevano simili caratteristiche: età

$60.2 \pm 8.4 / 54.5 \pm 19.6$ anni, maschi 74.4/63%, durata malattia AP/PsO $12.6 \pm 8.5 / 18.2 \pm 14.2$ anni. Differenze significative sono emerse riguardo: Body Mass Index (BMI) ($25.7 \pm 3.4 / 29.1 \pm 6.3$, $p = 0.0092$), PASI ($1.5 \pm 2.5 / 5 \pm 4$, $p = 0.03556$), uricemia ($4.9 \pm 1.5 / 5.7 \pm 1.4$ mg/dL, $p = 0.0001$), più elevati nella PsO. La prevalenza di SM e FE è risultata simile in AP/PsO: 34.9%/33.3% e 30.8%/27.6% ($p = ns$). La NALFD è risultata significativamente più frequente nella PsO (64.7% vs 35.3% in AP, $p = 0.044$). L'analisi di regressione ha evidenziato l'emoglobina glicata come principale determinante della NAFLD (RRR 8.34, $p = 0.016$) e l'HOMA della stiffness epatica (RRR 0.33, $p = 0.046$) (Tabella). Interessanti le correlazioni emerse tra uricemia-HOMA ($p = 0.0001$, $r = 0.80$) e uricemia-stiffness epatica ($p < 0.0001$, $r = 0.73$) nella PsO.

Conclusioni: Nella nostra popolazione la prevalenza di SM e FE è risultata simile in AP/PsO, mentre la NAFLD era più frequente nella sola PsO. L'insulinoresistenza, che ha un ruolo chiave nello sviluppo della SM, rappresenterebbe il principale determinante nello sviluppo di epatopatia (in termini di NAFLD e FE) nei pazienti affetti da AP/PsO. In questo quadro l'iperuricemia parrebbe essere un cofattore rilevante.

Keywords: *Artrite psoriasica, Sindrome metabolica, Fibrosi epatica.*

ATTIVITÀ DI MALATTIA RESIDUA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA IN REMISSIONE

F. PERROTTA, A. DE SOCIO, E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

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

Scopo del lavoro: L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata dalla presenza di psoriasi, sinovite, impegno assiale, entesite, dattilite e manifestazioni extra-articolari. Secondo le più recenti raccomandazioni internazionali (EULAR e GRAPPA), l'obiettivo del trattamento nell'AP è quello di indurre uno stato di remissione o, in alternativa, di minima/bassa attività di malattia. L'eterogenea espressione clinica dell'AP rende tuttavia difficile il raggiungimento di tale stato in tutti i domini che caratterizzano la patologia. Lo scopo di questo lavoro è quello di

valutare l'attività residua di malattia nei singoli domini dell'AP in pazienti in remissione/minima attività di malattia.

Materiali e Metodi: Sono stati consecutivamente arruolati dal 30 Aprile 2016 al 1 Maggio 2017, pazienti affetti da AP (classificata con i criteri CASPAR) con un follow-up >6 mesi in remissione o minima attività di malattia. I criteri di inclusione comprendevano il soddisfacimento dei criteri Minimal Disease activity (MDA) 5/7 e/o MDA 7/7 e/o un punteggio nel Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) ≤ 4 o clinical (c) DAP-

Tabella 1. Numero (%) di pazienti affetti da AP che soddisfano i criteri MDA 5/7 (n=58), MDA 7/7 (n=22), DAPSA (n=26) ≤ 4 e cDAPSA (n=31) ≤ 4 con attività di malattia residua e/o compromissione funzionale

	TJC >1 n (%)	SJC >1 n (%)	HAQ >0.5 n (%)	PASI >1 n (%)	LEI > 1 n (%)	PtGA >20 n (%)	VAS dolore >15 n (%)
MDA 5/7, n (%)	8 (13.7)	1 (1.7)	3 (5.1)	11 (18.9)	1 (1.7)	8 (13.7)	22 (37.9)
MDA 7/7, n (%)	0	0	0	0	0	0	0
DAPSA ≤ 4, n (%)	0	0	1 (3.8)	7 (26.9)	0	0	0
cDAPSA ≤ 4, n (%)	0	0	2 (6.4)	7 (22.5)	0	0	2 (6.4)

TJC: tender joint count; SJC: swollen joint count; HAQ: health assessment questionnaire; PASI: psoriasis area severity index; LEI: Leeds enthesitis index, score; PtGA: stato di salute globale; MDA: minimal disease activity; DAPSA: disease activity index for psoriatic arthritis;

SA ≤ 4 . Ogni paziente è stato sottoposto a visita reumatologica con rilevamento dei principali indici demografici e clinici quali età, sesso, durata di malattia, numero di articolazioni dolenti e tumefatte, presenza di dattilite ed entesite (valutata con il Leeds enthesitis score - LEI), impegno cutaneo (valutato con lo Psoriasis area severity index - PASI) e assiale. L'health assessment questionnaire (HAQ) è stato utilizzato per la valutazione della qualità della vita. Inoltre è stato valutato il dolore, lo stato di salute globale (PtGA) e la percezione dell'attività di malattia su Visual analogic scale (VAS) (0-100). In ogni paziente sono stati registrati gli indici di infiammazione VES e Proteina C reattiva, eseguiti entro un mese dalla visita di arruolamento, il trattamento in atto e le principali comorbidità. L'attività di malattia residua è stata valutata attraverso la percentuale di pazienti che presentavano, sebbene in remissione o MDA, articolazioni dolenti e/o tu-

mefatte >1 , LEI >1 , HAQ >0.5 , PASI >1 , PtGA >20 e VAS dolore >15 .

Risultati: Nel periodo di osservazione abbiamo valutato 58 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione. Di questi, 58, 26, 31 e 22 pazienti soddisfacevano, rispettivamente, i criteri MDA 5/7, DAPSA ≤ 4 , cDAPSA ≤ 4 e MDA 7/7. Come mostrato in tabella 1, una percentuale compresa tra 1.7% e 37.9% dei pazienti presenta una attività di malattia residua in alcuni domini. Inoltre, dal 18.9% al 26.9% dei casi, i pazienti con AP presentano una attività residua di malattia nella componente cutanea.

Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato che i pazienti con AP in remissione o in minima attività di malattia presentano un'attività residua in alcuni domini, in particolare nella componente cutanea.

Keywords: *Artrite psoriasica, Remissione, Attività residua di malattia.*

ALESSITIMIA NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: STUDIO PRELIMINARE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ED ARTRITE PSORIASICA

G. FONTI¹, M.S. CHIMENTI¹, P. CONIGLIARO¹, J. HITAJ¹, C. CANOFARI¹, M. GALLUZZO², M TALAMONTI², B. KROEGLER¹, E. GRECO¹, R. PERRICONE¹

¹Policlinico di Tor Vergata - U.O.C. Reumatologia, Roma; ²Policlinico di Tor Vergata - U.O.C. Dermatologia, Roma

Background: L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune caratterizzata da una sinovite che porta alla distruzione dei tessuti osseo e cartilagineo, con conseguente limitazione funzionale e disabilità. L'artrite psoriasica (APs) è definita come una artrite infiammatoria cronica correlata alla psoriasi cutanea. L'Alessitimia è un tratto della personalità che si contraddistingue per alterazione nei processi cognitivi e nella regolazione delle emozioni. Numerosi studi suggeriscono una associazione tra alessitimia e patologie come la depressione, il processo infiammatorio e il dolore. Dati rilevanti della letteratura suggeriscono che i pazienti affetti da artriti infiammatorie, come l'AR di lunga durata di malattia, possano sviluppare alterazioni della personalità come l'alessitimia.

Obiettivo: Questo studio prospettico si propone di determinare la prevalenza di alessitimia nei pazienti affetti da AR e APs.

Metodo: Abbiamo arruolato, da Gennaio ad Apr-

le 2017, pazienti affetti da AR diagnosticata secondo i criteri ACR, o APs diagnosticata secondo i criteri CASPAR, afferenti agli ambulatori della U.O.C. di Reumatologia del Policlinico Universitario di Tor Vergata. Per valutare l'alessitimia è stata utilizzata la 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). Sono stati inoltre valutati attività di malattia, funzionalità, qualità della vita e marker dell'infiammazione. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il test di Fisher e il coefficiente di correlazione di Pearson.

Risultati: Sono stati arruolati un totale di 17 pz affetti da AR e 32 pz affetti da APs. Le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e le terapie dei pazienti sono riassunti nella Tabella I. Il TAS-20 score ha mostrato che il 32.6% (16/49) dei pazienti è affetto da alessitimia con un punteggio superiore a 60 punti, il 32.6% (16/49) pazienti risulta borderline per alessitimia con un punteggio compreso tra 52 e 60 punti, il 34.8% (17/49) dei pazienti non è affetto da alessitimia con un punteggio inferiore a

Table 1: Characteristics and therapies of the study population.

	RA	PsA
Female Sex - No. (%)	14 (28.6%)	20 (40.8%)
Male Sex - No. (%)	3 (6.1%)	12 (24.5%)
Age (years) in mean \pm (SD)	61,6 \pm (11.6)	58.8 \pm (10.7)
Mean Disease Duration (years) \pm (SD)	6,8 \pm (4,8)	5,9 \pm (3,1)
Comorbidities - No. (%)	9 (18.3%)	25 (51.0%)
Patients on csDMARDs - No. (%)	11 (22.4%)	17 (34.6%)
Patients on bDMARDs - No. (%)	9 (18.3%)	22 (44.8%)
Patients on steroids - No. (%)	12 (24.4%)	7 (14.2%)

Data are expressed as mean \pm standard deviation; csDMARDs: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs, percentages calculated for total population.

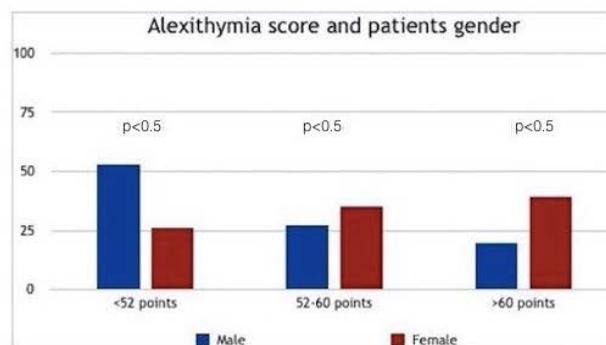


Fig.1

52 punti. Una correlazione statisticamente significativa è stata osservata tra l'alessitimia e il sesso femminile ($p < 0.05$) (Fig. 1); un trend significativo è stato osservato tra alessitimia e terapia steroidea e durata della malattia (rispettivamente $p = 0.06$ e $p = 0.08$).

Conclusioni: Questo studio suggerisce che la valutazione della alessitimia dovrebbe entrare a far parte della valutazione globale del paziente affetto da AR e APs. In effetti, l'alessitimia potrebbe influenzare la risposta al trattamento farmacologico

e quindi l'outcome della terapia. Il TAS-20 risulta essere estremamente utile e di facile esecuzione nella pratica clinica quotidiana per la valutazione dell'alessitimia. L'estensione dello studio ad una casistica più ampia potrà aggiungere maggiore rilevanza al ruolo dell'alessitimia nell'assessment delle patologie croniche infiammatorie delle articolazioni.

Keywords: *Alexithymia, Inflammatory arthritis, Gender.*

RUOLO DELLA VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA DEI TENDINI ESTENSORI DELLA MANO NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE ALL'ESORDIO

A. BATTICCIOTTO, G. PRATO, M. ANTIVALLE, M.C. DITTO, M.C. GERARDI, R. TALOTTA, F. RIGAMONTI, F. ATZENI, P. SARZI-PUTTINI

U.O.C. Reumatologia, ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

Introduzione: Negli ultimi anni, un crescente numero di pubblicazioni scientifiche ha dimostrato come la metodica ultrasonografica (US) sia più sensibile della valutazione clinica nel processo diagnostico artrite nonostante il reale ruolo nella diagnostica differenziale delle artriti all'esordio sia ancora controverso, come dimostrato da una recente revisione. Nel 2011, Gutierrez et al. evidenziarono un'elevata frequenza di alterazioni ultrastutturali compatibili con la flogosi del peritoneo dei tendini estensori della mano nei pazienti affetti da Artrite Psoriasica (APs). Gli autori, con tali dati, suggerirono un potenziale ruolo della valutazione US delle articolazioni metacarpo-falangee (MCF) nella diagnostica differenziale tra Artrite Reumatoide (AR) e APs, ed auspicarono ulteriori lavori scientifici per la conferma di tale ipotesi. Scopo del nostro lavoro è stato quello di confrontare retrospettivamente le alterazioni ultrasonografiche tendinee a livello delle MCF in pazienti affetti da AR e spondilo-enteso-artrite (SpA) all'esordio.

Materiali e Metodi: Trentacinque pazienti con una diagnosi definita di AR (secondo i criteri ACR/EULAR 2010) o di SpA (secondo i criteri ASAS 2009) entro 12 mesi dalla prima valutazione clinica sono stati retrospettivamente selezionati da una corte di pazienti affetti da Artrite all'esordio afferenti all' U.O.C. di Reumatologia dell'Ospedale Universitario L. Sacco nel periodo Novembre 2012 e Luglio 2016.

Secondo pratica clinica, alla visita basale sono state eseguite le valutazioni cliniche e clinimetriche, la valutazione US delle articolazioni MCF (ESA-OTE MyLAB 70 sonda lineare 6-18 MHz, secon-

do linee guida OMERACT) e sono stati raccolti i dati demografici ed ematochimici.

Risultati: Le alterazioni US rilevate al basale a livello delle articolazioni MCF di 20 pazienti con una successiva diagnosi di AR [17D; età media 59 anni (range 35-83); tempo medio per una diagnosi definita dalla visita basale 2,4 mesi (range 1-11 mesi) e di 15 pazienti con successiva diagnosi di SpA [9 D; età media 53 anni (range 18-78); tempo medio per una diagnosi definita dalla visita basale 1.7 mesi (range 1-8)] sono state confrontate retrospettivamente. Alla valutazione basale, tutti i pazienti presentavano almeno un'articolazione MCF con un incremento del liquido sinoviale e/o ipertrofia sinoviale con uno score in scala di grigi >1. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata nella percentuale di pazienti con almeno un'articolazione power Doppler (PD) positiva (55% AR Vs 53% SpA; $p=0,92$) e con una tenosinovite PD positiva a livello dei tendini flessori di almeno un dito (10% AR Vs 33% SpA; $p=0,08$). Solo tra i pazienti affetti da AR sono state rilevate alterazioni erosive (25% AR Vs 0% SpA; $p=0,036$), mentre la percentuale di pazienti con peritenonite PD positiva dei tendini estensori in almeno un dito si è rivelata statisticamente superiore nel gruppo di pazienti affetti da SpA (30% AR Vs 80% SpA; $p=0,003$)

Conclusioni: Maggiori studi sono necessari per comprendere il ruolo dell'US delle articolazioni MCF nella diagnostica differenziale tra le forme all'esordio di AR e SpA.

Keywords: Artrite all'esordio, Ecografia, Tendini estensori.

L'IMPIEGO DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE NELLA PRATICA CLINICA ITALIANA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA ITALIANA

A. BECCIOLINI¹, E.G. FAVALLI¹, F. IANNONE², M. SEBASTIANI³, P. SARZI PUTTINI⁴, M. GALEAZZI⁵, C. REALMUTO⁶, E. FUSARO⁶, R. RAMONDA⁷, M. FACCHINETTI⁸, P. OSTUNI⁸, F. SALAFFI⁹, E. SILVAGNI¹⁰, M. GOVONI¹⁰, R. CAPORALI¹¹, G.F. BAGNATO¹², F. DASCANIO¹³, G. LAPADULA¹⁴

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Milano; ²U.O. di Reumatologia, Università degli Studi di Bari;

³UOC Reumatologia, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano; ⁵Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione Reumatologia, Università di Siena; ⁶Struttura Complessa di Reumatologia, AO Universitaria, Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁷Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova; ⁸U.O. di Reumatologia, Ospedale S. Antonio, ULSS 16, Padova; ⁹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona, ¹⁰U.O.C. di Reumatologia, A.O. Universitaria S. Anna Cona-Ferrara;

¹¹Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo Fondazione, Università di Pavia; ¹²Università di Messina;

¹³Reumatologia ASO Ordine Mauriziano, Torino; ¹⁴Dipartimento interdisciplinare di Medicina, U.O.C. di Reumatologia, Policlinico di Bari, Università degli Studi di Bari

Scopo del lavoro: Il 2015 ha segnato l'introduzione in Italia del primo farmaco biosimilare con indicazione al trattamento di patologie in campo reumatologico. Ad oltre due anni di distanza, lo scopo di questo studio è quello di analizzare i primi dati di impiego real-life del biosimilare di infliximab (CT-P13) per il trattamento delle spondiloartriti (SpA) in una casistica multicentrica italiana, con particolare riferimento al profilo di sicurezza del prodotto.

Materiali e Metodi: La popolazione in esame è stata estrapolata da un registro a distribuzione nazionale comprendente 15 centri reumatologici italiani di terzo livello.

L'analisi descrittiva ha riguardato la diagnosi (classificata secondo i criteri ASAS per la definizione delle SpA), le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in esame, l'assunzione del biosimilare in pazienti naïve o dopo switch da originator, l'incidenza di eventi avversi in corso di terapia (condizionanti o meno la sospensione del farmaco).

Risultati: Sono stati inclusi 224 pazienti affetti da artrite psoriasica (n=76, 33.9%), axial SpA radiografica (n=85, 37.9%), axial SpA non radiografica (n=44, 19.6%) o peripheral SpA (n=19, 8.5%), trattati con infliximab biosimilare per un periodo di follow-up medio (\pm DS) di 9.1 (\pm 6.1) mesi, in associazione con methotrexate nel 21.9% dei casi. La popolazione complessiva comprendeva 87 femmine (38.8%) e 137 maschi (61.2%), età

media 47.1 (\pm 13.5) anni, durata media di malattia 10.4 (\pm 12.1) anni. 104 (46.4%) pazienti hanno ricevuto infliximab biosimilare dopo switch dal prodotto originator, mentre i restanti 120 (53.6%) sono stati classificati come naïve (55 [24.6%] trattati come prima linea di terapia biologica e 65 [29%] come linea biologica successiva alla prima). La sospensione del trattamento è stata registrata in 42 (18.7%) pazienti (29 naïve e 13 switchers) dopo un tempo medio pari a 6.6 (\pm 5.5) mesi, per inefficacia (n=14, 6.3%), per eventi avversi (n=24, 10.7%) o per altri motivi (quali compliance del paziente o drop-out, n=4, 0.2%). Tra gli effetti collaterali riportati, le reazioni alla somministrazione sono risultate le più frequenti (n=19, di cui 13 pazienti naïve e 6 switchers; 8.5% della popolazione complessiva). Non sono merse differenze in termini di profilo di sicurezza in rapporto alla diagnosi sottostante.

Conclusioni: Nel primo anno di impiego in una casistica multicentrica italiana, infliximab biosimilare, utilizzato sia in pazienti naïve che dopo switch da originator, ha mostrato un buon profilo di sicurezza e di efficacia per il trattamento delle SpA, secondo quanto atteso in rapporto ai dati real-life del prodotto originator stesso. In particolare, l'incidenza di reazioni alla somministrazione è risultata molto contenuta e simile nel gruppo naïve ed in quello switchers.

Keywords: Biosimilari, Spondiloartriti, Safety.

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2018 (1)

Moderatori: A. Alunno (Perugia), L. Iaccarino (Padova)

THE LUPUS LOW DISEASE ACTIVITY STATE (LLDAS) IN CAUCASIAN PATIENTS: PREVALENCE AND OUTCOME IN THE FIRST 18 MONTHS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS MANAGEMENT

A. Floris, M. Piga, G. Cappellazzo, E. Chessa, M. Congia, A. Mathieu, A. Cauli
Monserrato, CA

THE ITALIAN REGISTRY OF AUTOIMMUNE CONGENITAL HEART BLOCK (LU.NE REGISTRY): REPORT OF THE FIRST YEAR OF ACTIVITY

M. Fredi¹, L. Andreoli¹, T. Bertero², A. Bortoluzzi³, S. Breda⁵, V. Cappa¹, F. Ceccarelli⁷, R. Cimaz⁸, F. Franceschini¹, M. Gerosa⁹, M. Govoni⁴, A. Hoxha¹⁰, A. Lojaccono¹, L. Marozio², A. Mathieu¹¹, P.L. Meroni⁹, A. Minniti⁷, M. Muscarà⁹, M. Padovan³, M. Piga¹¹, R. Priori⁷, V. Ramoni¹², A. Ruffatti¹⁰, M. Tonello¹⁰, S. Zatti¹, E. Di Poi¹³, S. Calza¹, A.L. Brucato⁵, A. Tincani¹
¹Brescia, ²Torino, ³Ferrara, ⁵Bergamo, ⁷Roma, ⁸Firenze, ⁹Milano, ¹⁰Padova, ¹¹Cagliari, ¹²Pavia, ¹³Udine

LONG-TERM FOLLOW-UP OF 269 CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: ANALYSIS OF A MULTICENTRE SURVEY FROM 24 RHEUMATOLOGY UNITS IN ITALY

M.G. Lazzaroni¹, C. Nalli¹, L. Andreoli¹, C. Carini¹, M. Rodrigues², F. Dall'Ara¹, E. Bartoloni-Bocci³, R. Gerli³, C.B. Chighizola⁴, M. Gerosa⁴, P.L. Meroni⁴, L. Sinigaglia⁴, P. Conigliaro⁵, R. Perricone⁵, A. Corrado⁶, F. Cantatore⁶, S. D'Angelo⁷, I. Olivieri⁷, M. Favaro⁸, M. Larosa⁸, A. Doria⁸, A. Ruffatti⁸, E. Generali⁴, C. Selmi⁴, M. Meroni⁹, M. Cutolo⁹, M. Padovan¹⁰, M. Govoni¹⁰, G. Pazzola¹¹, C. Salvarani¹¹, S. Peccatori¹², G. Paolazzi¹², I. Prevetè⁵, G. Minisola⁵, G.D. Sebastiani⁵, A. Brucato¹³, V. Ramoni^{13,14}, R. Caporali¹⁴, C. Montecucco¹⁴, C. Tani¹⁵, V. Signorini¹⁵, M. Mosca¹⁵, M. Trevisani¹⁶, N. Malavolta¹⁶, M. Vadamà⁵, A. Afeltra⁵, E. Vivaldelli¹⁷, A. Maier¹⁷, E. Visalli¹⁸, R. Foti¹⁸, L. Zuliani¹⁹, A. Gabrielli¹⁹, C. Campochiaro⁴, E. Baldissera⁴, M.G. Sabbadini⁴, N. Romeo²⁰, A. Tincani¹
¹Brescia, ²Coimbra, ³Portogallo, ⁴Perugia, ⁵Milano, ⁶Roma, ⁷Foggia, ⁸Potenza, ⁹Padova, ¹⁰Genova, ¹¹Ferrara, ¹²Reggio-Emilia, ¹³Trento, ¹⁴Bergamo, ¹⁵Pavia, ¹⁶Pisa, ¹⁷Bologna, ¹⁸Bolzano, ¹⁹Catania, ²⁰Ancona, ²⁰Cuneo

TNFSF13B VARIANT CONFERS SUSCEPTIBILITY TO SLE, INCREASES SERUM BAFF CYTOKINE AND AUTOANTIBODIES PRODUCTION

M. Piga, M. Steri, V. Orrù, L. Idda, M. Pitzalis, F. Cucca, A. Mathieu
Monserrato, CA

IMATINIB-LOADED GOLD NANOPARTICLES AMELIORATE EXPERIMENTAL LUNG FIBROSIS INDUCED BY BLEOMYCIN

V. Codullo¹, S. Breda¹, F. Meloni¹, E. Cova¹, S. Inghilleri¹, J. Distler², C. Montecucco¹
¹Pavia, ²Erlangen - DE

**PREDICTIVE VALUE OF ADIPONECTIN/LEPTIN SCORE FOR WEIGHT LOSS
IN SYSTEMIC SCLEROSIS**

G. Bagnato¹, E. Pigatto³, G. Abignano², D. Sciortino¹, A. Bitto¹, G. Pizzino¹, N. Irrera¹, A. Ferrera³,
S. Gangemi¹, W.N. Roberts⁴, A. Saitta¹, F. Cozzi³, F. Del Galdo²
¹Messina, ²Leeds - UK, ³Padova, ⁴Louisville - USA

**CARDIAC MRI IN SYSTEMIC SCLEROSIS AS PROGNOSTIC TOOL
OF CARDIAC MORTALITY IN SYMPTOMATIC PATIENTS**

G.B. Canestrari, S.L. Bosello, E. de Lorenzis, G. Natalello, F. Parisi, R. Marano, A. Meduri,
G. Ferraccioli, E. Gremese
Roma

**THE ATTACK STUDY FOR ACHIEVING IMPROVEMENT IN THE
MANAGEMENT OF CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS
OF A NATIONAL MULTICENTRE STUDY FOCUSING ON THE PERFORMANCE
OF 2015 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GOUT IN A COHORT
OF GOUTY AND NON-GOUTY PATIENTS FROM RHEUMATOLOGY CENTRES**

N. Ughi¹, A. Zanetti¹, P. Frallonardo², A. Hoxha², M. Lorenzin², M.A. Cimmino³, F. Ceccarelli⁴,
C. Scirocco⁴, B. Raffeiner⁵, F. Furini⁶, M. Manara¹, G. Carrara¹, C.A. Scirè¹, R. Ramonda²
¹Milano, ²Padova, ³Genova, ⁴Roma, ⁵Bolzano, ⁶Ferrara

THE LUPUS LOW DISEASE ACTIVITY STATE (LLDAS) IN CAUCASIAN PATIENTS: PREVALENCE AND OUTCOME IN THE FIRST 18 MONTHS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS MANAGEMENT

A. FLORIS, M. PIGA, G. CAPPELLAZZO, E. CHESSA, M. CONGIA, A. MATHIEU, A. CAULI

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

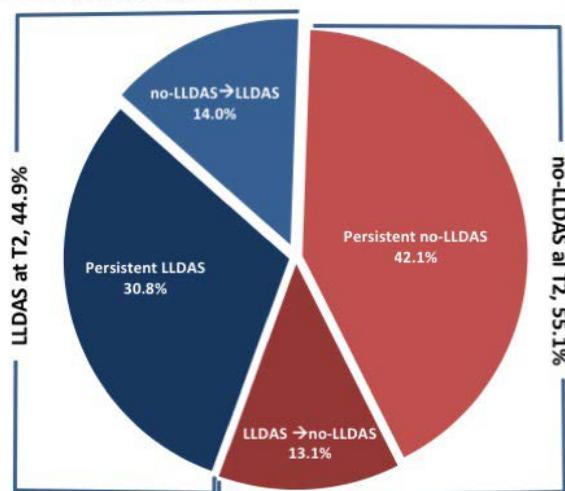
Background: In the view of applying the treat to target strategy in the management of systemic lupus erythematosus (SLE), the Asia-Pacific Collaboration Group has recently proposed the definition of Lupus Low Disease Activity state (LLDAS). However, this potential target in SLE treatment has been applied so far in a few longstanding SLE cohorts with not homogeneous disease duration. The present study aims to assess attainability and outcome of the LLDAS in the early stages of systemic lupus erythematosus (SLE) management.

Methods: LLDAS prevalence was evaluated at 6 (T1) and 18 (T2) months after treatment initiation (T0) in a monocentric cohort of 107 (median disease duration 9.7 months) prospectively followed

Caucasian SLE patients. Reasons for failure to achieve LLDAS were also investigated. Multivariate models were built to identify factors associated with failure to LLDAS achievement and to investigate the relationship between LLDAS and SLICC/Damage Index (SDI) accrual.

Results: Forty-seven (43.9%) patients were in LLDAS at T1 and 48 (44.9%) at T2. Details on changes in this condition are reported in the figure 1. The most frequently unmet LLDAS criteria was the prednisolone dose = or <7.5 mg/day (unmet in 83% of no-LLDAS at T1). The disease manifestations with the highest persistence rate during follow-up were: increased anti-dsDNA (persistently present in 85.7% and 67.5% of cases at T1

Figure 1. Patients in LLDAS and no-LLDAS at T2.



“Persistent LLDAS” = patients who were in LLDAS at T1 and at T2; “No-LLDAS → LLDAS” = patients who achieved LLDAS within the T1-T2 interval. “Persistent no-LLDAS” = patients who never achieved LLDAS. “LLDAS → No-LLDAS” = patients who were in LLDAS at T1 but not at T2.

Table 1. Analysis on factors associated to any damage (SDI \geq 1) at eighteen months.

	Distribution of potential predictors of damage		Multivariate Analysis	
	SDI \geq 1 (n= 23)	SDI = 0 (n=84)	Odds Ratio	p value
No-LLDAS at T1, n (%)	19 (82.6%)	41 (48.8%)	5.01 (1.51-16.63)	0.009
No-LLDAS at T2, n (%)	18 (78.3%)	41 (48.8%)	-	-
Male gender, n (%)	3 (13.0%)	8 (9.5%)	-	-
Diagnosis age, median (IQR) years	39.4 (34.2-52.9)	31.9 (25.6-41.6)	1.05 (1.01-1.09)	0.020
Disease duration, median(IQR) mths	9.9 (4.9-36.0)	9.6 (6.2-25.0)	-	-
Renal involvement, n (%)	9 (39.1%)	18 (21.4%)	-	-
Median (IQR) daily PDN, mg/day	16.7 (11.0-23.2)	8.4 (5.0-16.7)	-	-
Antimalarial, n (%)	9 (39.1%)	57 (67.9%)	-	-
Immunosuppressant only, n (%)	17 (73.9%)	57 (67.9%)	-	-

SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinic/Damage Index (SDI); No-LLDAS: failure to achieve the lupus low disease activity state; PDN: prednisolone.

and T2, respectively), low complement (73.2% and 66.3%) and renal abnormalities (46.4% and 28.6%).

Renal involvement at T0 was significantly associated with failure to achieve LLDAS both at T1 (OR: 7.8, 95%CI: 1.41-43.40; p=0.019) and T2 (OR: 3.87, 95%CI 1.41-10.6; p=0.008).

In regard of organ damage, 27 SDI-items (9 of them steroid-related) were recorded in 23 (21.5%) patients at T2. Presence of any organ damage (SDI = or >1) at T2 was significantly associated to no-LLDAS at T1 (OR: 5.01, 95%CI 1.51-16.63; p=0.009) and age at diagnosis (OR: 1.05 per year,

95%CI 1.01-1.09; p=0.020) (Table I).

Conclusion: LLDAS is a promising target in the early stages of SLE management being attainable and negatively associated to damage accrual. However, it seems to poorly fit to patients with renal involvement and a greater consensus should be reached on the definition of significant serological disorders and minimal acceptable prednisolone dose.

Keywords: LLDAS, Systemic lupus erythematosus, Outcomes.

THE ITALIAN REGISTRY OF AUTOIMMUNE CONGENITAL HEART BLOCK (LU.NE REGISTRY): REPORT OF THE FIRST YEAR OF ACTIVITY

M. FREDI¹, L. ANDREOLI², T. BERTERO³, A. BORTOLUZZI⁴, S. BREDA⁵, V. CAPPA⁶, F. CECCARELLI⁷, R. CIMAZ⁸, F. FRANCESCHINI¹, M. GEROSA⁹, M. GOVONI⁴, A. HOXHA¹⁰, A. LOJACONO¹¹, L. MAROZIO¹², A. MATHIEU¹³, P.L. MERONI⁹, A. MINNITI⁷, M. MUSCARÀ¹⁴, M. PADOVAN⁴, M. PIGA¹³, R. PRIORI⁷, V. RAMONI¹⁵, A. RUFFATTI¹⁰, M. TONELLO¹⁰, S. ZATTI¹⁶, E. DI POI¹⁷, S. CALZA⁶, A.L. BRUCATO⁵, A. TINCANI²

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Brescia; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; ³SSDDU Immunologia e Allergologia, ASO Mauriziano, Torino; ⁴Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento Scienze Mediche Università di Ferrara; ⁵Struttura Complessa Medicina Interna, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ⁶Sezione di Statistica Medica e Biometria, Dipartimento Medicina Molecolare e Traslationale, Brescia; ⁷U.O. Complessa di Reumatologia, Policlinico Umberto I Università Sapienza di Roma; ⁸Reumatologia Pediatrica, Ospedale Meyer e Università Studi Firenze; ⁹Divisione e Cattedra di Reumatologia ASST Gaetano Pini, Università degli Studi di Milan; ¹⁰Unità di Reumatologia Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; ¹¹U.O. Ginecologia e Ostetricia ASST Spedali Civili, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi, Brescia; ¹²Ginecologia e Ostetricia I, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Torino; ¹³Dipartimento di Scienze Mediche Policlinico Universitario AOU, Cagliari; ¹⁴Reumatologia ASST Ospedale Niguarda, Milano; ¹⁵U.O. Reumatologia IRCSS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹⁶U.O. Ginecologia e Ostetricia ASST Spedali Civili, Brescia; ¹⁷Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Scopo del lavoro: Neonatal Lupus (NL) is a rare syndrome caused by placental transfer of maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies to the fetus. Cardiac manifestations may comprise autoimmune congenital heart block (CHB) and dilated cardiomyopathy (DCM). The prevalence of CHB has been estimated as 1-2% in anti-Ro/SSA-positive women while the recurrence rate is 16-19%. The rarity of these conditions requires the establishment of collaborative registries in order to improve our knowledge on the management of CHB. Here we report the preliminary data of the Italian Registry of the autoimmune congenital heart block, which was created in the frame of the Italian Society for Rheumatology (SIR) in 2016.

Materiali e Metodi: The aim was to collect retrospective and prospective pregnancies complicated with CHB in patients with anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB antibodies. The study was approved by the Ethic Committee of the Promoting Centre in July 2016 and it has been approved by other seven Italian Institutions, while it is under approval in other three. Data regarding demography, maternal treatment before and after CHB detection, neonatal outcome, maternal and neonatal follow-up were collected through an online electronic datasheet

prepared in a Research Electronic Data Capture (REDCap) platform. This project was funded by SIR with the 2015 bursary for "Progetti di ricerca nell'ambito delle malattie reumatiche a carattere cronico infiammatorio, ad esclusione della valutazione clinica degli effetti dei farmaci". Two-tailed Student's t-test for continuous variables, Fisher's exact test or Yates's Chi squared test for categorical variables were applied. The statistical software Stata/SE14.2 was used.

Risultati: Seventy-five pregnancies complicated with the detection of CHB were collected in 73 women. CHB was detected in utero in 68 cases (90.6%), 5(6.7%) neonatal cases, 2(2.7%) unknown. Demographic description of the cohort, degree of CHB and treatment are reported in the table. The death of the child was observed in 17 (23.2%) cases: 7 fetal-deaths, 5 termination of pregnancy and 5 postnatal death. Maternal and fetal risk factors for fetal mortality were analyzed for possible associations. At univariate analysis, factors associated with death were hydrops (p=0.065) and pericardial effusion (p=0.025).

Conclusion: The Lu.Ne registry is an ongoing project aiming at collecting all cases of CHB referred to Italian Rheumatology Centres. Our pre-

<u>Maternal demography</u>	<u>(n=73)</u>
Caucasian ethnicity (n=73)	70 (%)
<u>Maternal Diagnosis at CHB detection</u>	
Undifferentiated Connective Tissue Disease	23 (31.5%)
Sjogren Syndrome	16 (22%)
Systemic Lupus Erythematosus	4 (5.4%)
Carriers Ro/SSA	17 (23.3%)
Carriers Ro/SSA+La/SSB	10 (13.7%)
Other	3 (4%)
<u>Pregnancies complicated by CHB</u>	<u>(n=75)</u>
Mean week of detection of CHB (\pm SD)	22.4 \pm 8.5
<u>CHB degree</u>	
II degree	15 (20%)
III degree	52 (69.3%)
Intermittent II-III degree	3 (4%)
Other/unknown	5 (6.6%)
<u>Therapy after CHB detection</u>	
Fluorinated steroids	18 (24%)
Intravenous Immunoglobulins	18 (24%)
Plasma-exchange	16 (21.3%)
<u>Pregnancy outcome</u>	<u>(n=75)</u>
Live birth	63 (84%)
Intrauterine fetal death/termination of pregnancy	12 (16%)
<u>Outcome of liveborns with CHB</u>	<u>(n=63)</u>
Pacemaker implantation	48 (76%)
Postnatal Mortality	5 (8%)
Neonatal mortality	3 (4.8%)
Later in life	2 (3.2%)

liminary data confirmed that hydrops and pericardial effusion are risk factors for fetal death. Conversely, we found that the majority of the mothers (58%) whose pregnancy was affected by CHB had a formal diagnosis of systemic autoimmune disease. This is in contrast with other registries showing that usually CHB was incidentally detected in healthy women. Probably such discrepancy is

related to the recruiting Centres all belonging to Rheumatology Society. The collection of CHB cases from Gynecological and Pediatric Cardiology Centres, planned in the next months, will complete our analysis.

Keywords: *Blocco cardiaco congenito, Ro/SSA e LA/SSB, Outcome gravidanza.*

LONG-TERM FOLLOW-UP OF 269 CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: ANALYSIS OF A MULTICENTRE SURVEY FROM 24 RHEUMATOLOGY UNITS IN ITALY

M.G. Lazzaroni¹, C. Nalli¹, L. Andreoli¹, C. Carini¹, M. Rodrigues², F. Dall'Ara¹, E. Bartoloni-Bocci³, R. Gerli³, C.B. Chighizola⁴, M. Gerosa⁴, P.L. Meroni⁴, L. Sinigaglia⁴, P. Conigliaro⁵, R. Perricone⁵, A. Corrado⁶, F. Cantatore⁶, S. D'Angelo⁷, I. Olivieri⁷, M. Favaro⁸, M. Larosa⁸, A. Doria⁸, A. Ruffatti⁸, E. Generali⁴, C. Selmi⁴, M. Meroni⁹, M. Cutolo⁹, M. Padovan¹⁰, M. Govoni¹⁰, G. Pazzola¹¹, C. Salvarani¹¹, S. Peccatori¹², G. Paolazzi¹², I. Prevede⁵, G. Minisola⁵, G.D. Sebastiani⁵, A. Brucato¹³, V. Ramoni^{13,14}, R. Caporali¹⁴, C. Montecucco¹⁴, C. Tani¹⁵, V. Signorini¹⁵, M. Mosca¹⁵, M. Trevisani¹⁶, N. Malavolta¹⁶, M. Vadacca⁵, A. Afeltra⁵, E. Vivaldelli¹⁷, A. Maier¹⁷, E. Visalli¹⁸, R. Foti¹⁸, L. Zuliani¹⁹, A. Gabrielli¹⁹, C. Campochiaro⁴, E. Baldissera⁴, M.G. Sabbadini⁴, N. Romeo²⁰, A. Tincani¹

¹Università e Spedali Civili of Brescia; ²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; ³Azienda Ospedaliera di Perugia; ⁴Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁵Policlinico Tor Vergata, Roma; ⁶Spedali Riuniti di Foggia; ⁷Ospedale San Carlo, Potenza; ⁸Università e Azienda Ospedaliera di Padova; ⁹Università di Genova, IRCCS San Martino Genova; ¹⁰Università e Azienda Ospedaliera di Ferrara; ¹¹Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio-Emilia; ¹²Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento; ¹³Ospedale Papa Giovanni XXXIII, Bergamo; ¹⁴Università e Policlinico San Matteo di Pavia; ¹⁵Università di Pisa; ¹⁶Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ¹⁷Ospedale di Bolzano; ¹⁸Policlinico Vittorio Emanuele-Ferrarotto-Bambin Gesù, Catania; ¹⁹Ospedali Riuniti di Ancona; ²⁰Ospedale S.Croce e Carle, Cuneo

Objective: Rheumatic Diseases (RD) frequently affect young women during reproductive age, so that counseling and family planning are crucial for the quality of life of these women. Children's outcome is a major topic for counseling on fam-

ily planning, but no large studies are available. The objective of this study was to assess long term health conditions of children born to mothers with inflammatory and/or immune-mediated RD through a self-reported questionnaire.

Table 1. CA: chronic arthritis; CTD: connective tissue disease; SGA: Small for Gestational Age; LD: learning disabilities (LD), ADHD: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder; ANA: anti-nuclear antibodies; anti-dsDNA: anti-double strand DNA; CD: celiac disease; anti-CL: anti-cardiolipin

Children with learning disabilities and neurodevelopmental disorders (9/269, 3.3%)		
	Children born to women with CA (n=93)	Children born to women with CTD (n=176)
Before maternal diagnosis	1/64 (1.6%) 1 slow learner (1 SGA female)	4/112 (3.6%) 2 LD; 1ADHD; 1 Autism Spectrum Disorder
After maternal diagnosis	0/29 (0%)	4/64 (6.3%) 3 LD; 1 ADHD
In utero exposure:		
- to drugs		3 (3 low dose prednisone, 1 azathioprine)
- to maternal autoantibodies		4 (3 ANA, 2 anti-dsDNA, 2 anti-Ro/SSA, 2 aCL IgG)
Children with autoimmune diseases (11/269, 4%)		
	Children with autoimmune diseases (n=11)	Children without autoimmune diseases (n=258)
Mother with CA	3/11 (27%)	90/258 (35%)
Mother with CTD	8/11 (67%)	168/258 (65%)
Before maternal diagnosis	6/11 (54%)	170/258 (66%)
After maternal diagnosis	5/11 (45%)	88/258 (34%)

Methods: 24 Rheumatology Centers distributed the questionnaire (65 multiple choice and 12 open-answer questions) to consecutive women with RD attending their outpatient clinic during one month (September 2015). Data were collected for children born to mothers with chronic arthritis (CA) and Connective Tissue Diseases (CTD).

Results: Data were collected for 269 children born to 184 mothers: 63 CA and 121 CTD. At the time of interview, children had a mean age of 17.1 ± 9.6 (CA), 14.4 ± 9.0 years (CTD); 56/93 (56% CA) and 91/176 (52% CTD) were males. Pre-term delivery (<37 w) was observed in 48 cases (18%), more frequently from CTD mothers (37/48, 77%).

Overall, 9 children (3.3%) were diagnosed with learning disabilities (LD) or neurodevelopmental disorders (ND); 8/9 (89%) were born from mothers with CTD. In the CTD group LD/ND had a frequency of 6.3%, superior to that reported in general pediatric population (GPP, 2.5-3.5%) (Table 1). A total of 11 children were diagnosed with autoimmune diseases (AID); in particular, we found 1 case of Juvenile idiopathic arthritis, 1 case of diabetes mellitus type 1, 1 case of autoimmune thyroiditis, 7 cases of celiac diseases and 1 case of recurrent fever.

This group was compared to the group of 258 children without AID, according to the type of maternal disease or timing of pregnancy (children born before and after maternal diagnosis). No differences were found between the two groups (Table I). Moreover, the frequencies of different AID appeared similar to those of GPP, as reported in literature.

Conclusions: The long-term follow-up of children born from mothers with RD seem to be similar to that of the GPP. In particular, autoimmune diseases seem to be as frequent as in GPP. Children with ND/LD have a tendency to cluster in the group of mothers with CTD, with a higher frequency compared to GPP. No particular pattern of exposure to maternal autoantibodies nor drugs appear in this group of children, but more data are necessary to confirm this early observation.

Acknowledgements: Statistical analysis supported by an unrestricted grant by UCB Pharma. Thanks to Patients Associations and Participants to the survey.

Keywords: *Antiphospholipid antibodies, Follow-up children, Neurodevelopmental outcome.*

TNFSF13B VARIANT CONFERS SUSCEPTIBILITY TO SLE, INCREASES SERUM BAFF CYTOKINE AND AUTOANTIBODIES PRODUCTION

M. PIGA¹, M. STERF², V. ORRÙ², L. IDDA², M. PITZALIS², F. CUCCA², A. MATHIEU¹

¹Università di Cagliari e A.O.U. Cagliari, Monserrato; ²Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Monserrato

Objective: Recently, a variant in TNFSF13B, encoding the cytokine and drug target B-cell activating factor (BAFF), has been associated with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (1). The causal variant was identified as an insertion-deletion, GCTGT-A (in which A is the risk allele that we refer to as BAFF-var), yielding a shorter transcript that escaped microRNA inhibition. The aim of this study was to explore the BAFF-var effect on serologic and clinical features in a cohort of patients affected with SLE.

Methods: Overall, 190 Sardinian patients affected with SLE according to the modified 1997 ACR classification criteria and 256 Sardinian healthy controls were enrolled in this study and genotyped for the BAFF-var.

In each patient demographic, serologic and clinical characteristics retrospectively collected at the time of SLE diagnosis and pre-therapy were recorded. Sera from 76 SLE patients, collected before starting therapy and stored at -80°, and 79 controls were used to measure soluble BAFF cytokine (ELISA).

Statistics univariate analysis were used to compare the distribution of allelic BAFF-var frequency and soluble serum BAFF cytokine concentration in cases and controls. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was calculated. Moreover, the association between BAFF genotyping status (wild BAFF or BAFF-var homozygosis, wild-BAFF/BAFF-var heterozygosis) and SLE features were analyzed using cluster distribution analysis. Corrected $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: BAFF-var allelic frequency was higher in SLE patients (0.368) than in healthy controls (0.259) and associated with a higher risk of developing SLE (OR: 1.6; 95% CI 1.2-2.2; $P=0.0005$). Serum BAFF concentration was significantly increased ($P=1.61 \times 10^{-9}$) in SLE cases (mean 1530 pg/ml; range 328-9327 pg/ml) versus healthy controls (mean 829 pg/ml; range 527-1410 pg/ml). Notably, when we stratified the data according to BAFF-var, the levels of serum BAFF increased in a genotype dependent way ($p=0.001$). No association with gender or age at SLE onset and BAFF-var was identified. Stratifying SLE manifestations according to ACR classification criteria, no significant correlation with any of the tested manifestations and the BAFF-var genotype was discovered. However, the quantitative levels of anti-dsDNA autoantibodies increased in a BAFF-var genotype dependent way ($p=0.004$), being higher in patients with BAFF-var homozygosis (median 88.5 UI/dl, IQR 4.1-491) than in those with wild-BAFF/BAFF-var heterozygosis (median 48.5 UI/dl, IQR 9.7-197) and wild BAFF homozygosis (median 29.0 UI/dl, IQR 3.5-116).

Conclusion: BAFF-var is associated with higher risk of SLE in general population and it is associated with increased serum BAFF and anti-dsDNA levels suggesting that it could also impact on SLE phenotype and outcomes. Further studies are needed to investigate the differential benefit from therapies (e.g. anti-BAFF, anti-CD20, cyclophosphamide) according to BAFF genotyping.

Keywords: LES, BAFF, Genetica.

IMATINIB-LOADED GOLD NANOPARTICLES AMELIORATE EXPERIMENTAL LUNG FIBROSIS INDUCED BY BLEOMYCIN

V. CODULLO¹, S. BREDA¹, F. MELONI², E. COVA², S. INGHILLERI², J. DISTLER³, C. MONTECUCCO¹

¹S.C. Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ²S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ³Department of Internal Medicine 3 and Institute for Clinical Immunology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen

Background: Systemic Sclerosis (SSc) is an autoimmune disorder frequently affected by an interstitial lung involvement (ILD) that significantly deteriorates long term outcomes. In previous experiments we proved that specifically engineered GNPs loaded with imatinib (GNP-HCim) significantly inhibited proliferation and induced apoptosis of fibroblast-like cells derived from ILD-SSc patients. In vitro, GNP-HCim showed higher efficacy compared to the drug alone.

Aim: To demonstrate in vivo the efficacy of GNP-HCim in ameliorating bleomycin-induced lung fibrosis.

Methods: Eight-week-old C57BL6 male mice (n=8/group) were assigned to either:

- 1) controls receiving intratracheal aerosolization of saline solution and unloaded Gold Nanoparticles (GNP);
- 2) mice treated with intratracheal instillation of bleomycin (50 uL) on day 0 and GNP;
- 3) mice treated with bleomycin on day 0 plus imatinib-loaded Gold nanoparticles (GNP-HCim);
- 4) mice treated with bleomycin plus intraperitoneal (i.p.) Imatinib (50 mg/kg, once daily).

GNP or GNP-HCim were administered by micro-sprayer on day 10-15-20-25 and 3 h before culling. All mice were sacrificed on day 28. Lung specimens were analysed by electron microscopy, immunohistochemistry and immunofluorescence. Data were evaluated by 2 blind observers and analysed with GraphPrism software for statistics.

Results: The administration of imatinib i.p or via GNP reduced pathologic changes of the lungs

as evaluated by the Lung Injury score and the Ashcroft score. Collagen quantification by Picro Sirius Red revealed a significantly reduced staining only in the GNP-HCim group ($p=0.0135$ vs controls).

Immunofluorescence revealed a significant reduction in myofibroblast counts when mice were inhaled with GNP-HCim (14.36 ± 1.69 /hpf) or injected i.p with imatinib (7.64 ± 1.17 /hpf) as compared to the bleomycin fibrotic group (24.01 ± 3.58 /hpf, $p=0.003$ and $p=0.0013$ respectively). Immunofluorescence stainings also revealed significantly reduced counts of CD45+ and CD44+ cells in groups treated with imatinib, either i.p. or within GNP-HC, versus controls. In imatinib i.p. and GNP-HCim-treated groups there was a significant reduction of phosphorylated c-Abl and PDGFR, two downstream targets of imatinib, to levels comparable to group 1 controls with respect to the bleomycin group. Finally, electron microscopy revealed the presence of GNP in macrophages exclusively inside alveolar macrophages.

Discussion and Conclusions: In the experimental model of bleomycin-induced lung fibrosis imatinib delivered to lungs through inhaled GNP was as effective as imatinib administered by i.p. route. These data favour the use of GNP in the development of new therapeutic approaches to SSc-ILD, a devastating complication with a very limited number of effective treatments.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, Sclerosi sistemica, Nanotecnologie.*

PREDICTIVE VALUE OF ADIPONECTIN/LEPTIN SCORE FOR WEIGHT LOSS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

G. BAGNATO¹, E. PIGATTO², G. ABIGNANO³, D. SCIORTINO¹, A. BITTO⁴, G. PIZZINO⁴, N. IRRERA⁴, A. FERRERA², S. GANGEMI⁵, W.N. ROBERTS⁶, A. SAITTA⁷, F. COZZI², F. DEL GALDO³

¹Division of Rheumatology, Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; ²Division of Rheumatology, DIMED, University of Padova; ³Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; ⁴Division of Pharmacology, Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; ⁵Division of Allergy and Clinical Immunology, Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; ⁶Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Louisville, Louisville, USA; ⁷Division of Internal Medicine, Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina

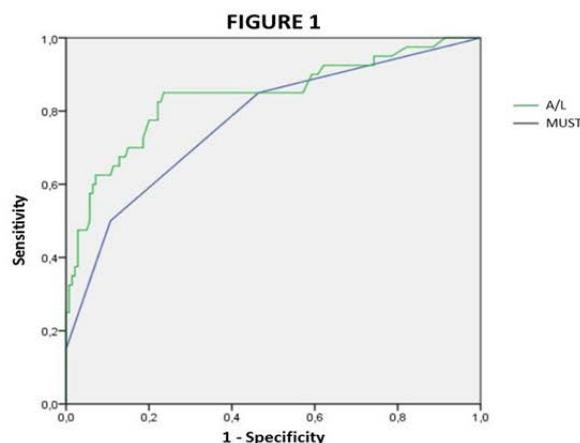
Introduction: Gastrointestinal (GI) involvement occurs in 75-90% of systemic sclerosis (SSc) patients and it is second in frequency only to the cutaneous involvement. GI disturbances are associated with reduced quality of life and cause of death in 4-15% of patients. Although in SSc the risk of malnutrition is increased and nutritional status can predict survival, it is difficult to identify

those patients at high risk of developing malnutrition.

Given the evidence on the role of adiponectin and leptin in metabolism regulation, we sought to test whether adiponectin to leptin ratio (A/L) predict weight loss after 12 months in SSc.

Material and Methods: Seventy SSc patients (exploratory cohort) from the rheumatology divi-

	exploratory cohort (n=70)		p	study cohort (n=110)		p
	BASELINE	12 months		BASELINE	12 months	
Adiponectin (ug/ml), median (range)	5.55 (1.1 - 19.6)	6.65 (1.9 - 23)	<0.001	5.72 (0.6 - 19.4)	7.65 (0.05 - 22)	<0.001
Leptin (ng/ml), median (range)	15.35 (1.6 - 110)	12.5 (0.28 - 105)	<0.001	17.6 (1.1 - 96.4)	14.78 (0.7 - 92.3)	<0.001
Adiponectin/Leptin ratio (A/L), median (range)	0.39 (0.01 - 12.25)	0.5 (0.02 - 82.14)	<0.001	0.36 (0.01 - 17.7)	0.56 (0.003 - 26.3)	<0.001
BMI, median (range)	23.4 (17.3 - 38)	22.9 (17 - 38.1)	<0.001	23.5 (17.5 - 36.5)	22.3 (16.7 - 37.1)	<0.001
BMI <18.5 kg/m ² , no. (%)	4 (5)	5 (7)	0.73	5 (4)	8 (8)	0.65
BMI >18.6-24.9 kg/m ² , no. (%)	45 (64)	47 (67)	0.71	67 (61)	69 (63)	0.78
BMI ≥ 25 kg/m ² , no. (%)	24 (30)	18 (26)	0.59	38 (35)	33 (29)	0.34
MUST, median (range)	1 (0.58 - 1.01)	1 (0.88 - 1.36)	0.006	1 (0.64 - 0.97)	1 (0.83 - 1.16)	0.006
MUST = 0	32 (46)	22 (31)	0.06	49 (44)	36 (32)	0.06
MUST = 1	25 (36)	25 (36)	1	40 (36)	44 (40)	0.54
MUST ≥ 2	13 (17)	23 (33)	0.03	23 (21)	41 (37)	0.009



sion of the University of Leeds and 110 patients (study cohort) from the University of Messina (n=60) and Padova (n=50) participated in the study. Serum levels of adiponectin and leptin were measured and their ratio calculated (A/L). Malnutrition risk was evaluated through Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), which includes body mass index (BMI) and weight loss referred by the patient in the last 3-6 months, and the score corresponds directly to the malnutrition risk (0=no risk, 1=mild risk, ≥ 2 =moderate/severe risk). Weight loss $\geq 10\%$ of baseline weight after 12 months was also calculated. In study cohort only, we evaluated GI status using The UCLA Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (GIT 2.0).

Results: No statistical differences in demographics features and outcomes of interest were observed between the cohorts, apart a higher frequency of anticentromere antibodies positivity in Leeds patients. As shown in table I, BMI significantly decreased while A/L and MUST scores increased after 12 months in both cohorts. A/L baseline score was significantly associated with both baseline BMI and 12 months BMI in both cohorts. Forty

out of 180 (22%) SSc patients had a weight loss $\geq 10\%$ after 12 months, and had higher A/L and MUST scores compared to the remaining patients (n=140). A/L and MUST scores were significantly associated each other. ROC curves (Fig. 1) showed that A/L was significantly predictive of weight loss $\geq 10\%$ after 12 months (0.84; CI 95% 0.76-0.92; $p < 0.0001$) performing better than MUST score (0.77; CI 95% 0.68-0.85; $p < 0.0001$). The cut-off value of A/L ≥ 0.5 (PPV:85%, NPV:23%), extrapolated from the ROC curve, is associated with 9.78-fold increased risk of a weight loss $\geq 10\%$ after 12 months, and it reaches a 15-fold increase if associated with a MUST ≥ 1 . In the study cohort (n=110), we found that having a moderate/severe score in the total GIT 2.0 at baseline induces 3.78-fold increase in the risk of losing $>10\%$ of baseline weight.

Conclusions: Our data suggest that the combination of A/L and MUST scores can serve as a reliable and objective tool to predict significant weight loss in SSc.

Keywords: *Malnutrizione, Adipochine, Gastrointestinale.*

CARDIAC MRI IN SYSTEMIC SCLEROSIS AS PROGNOSTIC TOOL OF CARDIAC MORTALITY IN SYMPTOMATIC PATIENTS

G. CANESTRARI¹, S.L. BOSELLO¹, E. DE LORENZIS¹, G. NATALELLO¹, F. PARISI¹, R. MARANO², A. MEDURI², G. FERRACCIOLI¹, E. GREMESE¹

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

²Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Radiologia, Roma

Background and purpose: Cardiac involvement is a relevant prognostic determinant in Systemic Sclerosis (SSc), but the role of cardiac MRI (CMR) is still uncertain. We studied cardiac involvement in symptomatic SSc patients through CMR, its prognostic role and its modification over the time.

Methods: Sixty-two SSc-patients with symptoms of cardiac involvement (dyspnea, palpitations) and/or signs of cardiac failure and elevation of cardiac enzymes (MB-CK and/or troponin T) underwent CMR. Patients were followed for 51.0±27.2 months and 23 patients underwent serial CMR studies because of modification and/or a worsening of their symptoms and signs.

Results: CMR demonstrated abnormalities in 67.7% of patients, in particular T2 hyperintensity in 6 (9.7%) patients, while none of the patients presented early gadolinium enhancement and 20 (32.2%) patients presented late gadolinium enhancement (LGE). We identified 3 different patterns of distribution of LGE: subepicardial, mid-wall and subendocardial. Fourteen patients presented a single pattern of distribution (22.6%), while 6 patients (9.7%) presented more than one: 20.9% of patients presented a midwall distribution of LGE, 8.1% of patients presented a subepicardial LGE with a linear distribution pattern and 9.7% presented a subendocardial LGE distribution. Twelve patients (19.4%) showed one hypokinetic area and three patients akinetic areas. After

a mean follow-up of 51.0±27.2 months, 4 patients (6.0%) died for arrhythmias or heart failure and 75% presented a subendocardial DE distribution pattern (p=0.003).

During the follow-up 23 SSc patients presented a modification and/or a worsening of their cardiac symptoms and signs and they repeated the CMR assessment, CMR abnormalities were partially confirmed in 12 in the subsequent evaluation, 5 CMR demonstrated the development of new areas of T2 hyperintensity, subepicardic and subendocardic DE and ipo/akinesia, finally 7 CMR previously negative remained negative despite new symptoms. Furthermore a statistical significant reduction of ejection fraction (EF) of left (59.4±10.6 vs 56.1±11.3, p<0.001) and right ventricles (54.6±12.0 vs 52.1±12.3, p<0.001) was noticed over the time.

Conclusions: Our study suggests that CMR could represent a useful tool to evaluate cardiac involvement in systemic sclerosis patients with cardiac signs and symptoms, to characterize the extension of myocardial damage and to identify patients with a poor outcome related to heart involvement, especially when a subendocardial DE is present. Serial CMR evaluations allow to identify a new onset of cardiac involvement and to follow reduction of EF of both ventricles.

Keywords: Systemic sclerosis, Cardiac involvement, Cardiac-MRI.

THE ATTACK STUDY FOR ACHIEVING IMPROVEMENT IN THE MANAGEMENT OF CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF A NATIONAL MULTICENTRE STUDY FOCUSING ON THE PERFORMANCE OF 2015 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GOUT IN A COHORT OF GOUTY AND NON-GOUTY PATIENTS FROM RHEUMATOLOGY CENTRES

N. UGHI¹, A. ZANETTI¹, P. FRALLONARDO², A. HOXHA², M. LORENZIN², M.A. CIMMINO³, F. CECCARELLI⁴, C. SCIROCCO⁴, B. RAFFEINER⁵, F. FURINI⁶, M. MANARA⁷, G. CARRARA¹, C.A. SCIRÈ¹, R. RAMONDA²

¹Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan; ²University of Padua; ³University of Genoa;

⁴Sapienza University of Rome; ⁵Hospital of Bolzano; ⁶University of Ferrara; ⁷ASST G. Pini-CTO, Milan

Objectives: Gout is a common form of inflammatory arthritis with increasing prevalence, yet non-typical presentations may pass still undiagnosed and clinical criteria may be unsatisfactory, unless monosodium urate (MSU) crystals are searched for in a synovial fluid sample (1, 2). The ongoing national multicentre cohort study ATTACK aims to evaluate prospectively the management of crystal-induced arthritis including gout in Rheumatology clinics in Italy with a focus on the diagnostic workup. To this purpose, the performance of the 2015 ACR/EULAR classification criteria for gout (3) was assessed in patients with diagnosis or suspicion of crystal-induced arthritis in Italian Rheumatology settings.

Methods: Consecutive in-/outpatients referring to rheumatology centres with suspicion of gouty or non-gouty crystal disease (Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, CPPD) were enrolled. Using the cross-sectional data from the ATTACK, at baseline gout and non-gout were defined as presence or absence of MSU in synovial fluid (gold standard), irrespective of the clinical diagnosis. For each patient, the ACR/EULAR scores were calculated (cut-off for classification as clinical gout ≥ 8). The proportions of gout and non-gout according to the cut-off were assessed. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV)

and negative predictive value (NPV) of the criteria and confidence intervals (CI) were calculated.

Results: Data from 157 adult patients (64.4 ± 11.5 yrs, 74.8% male, 95.5% Caucasian) enrolled in 11 university and non-university hospital centres were analysed. Hyperuricemia (>6 mg/dL) was diagnosed in 101/152 (66.5 %) patients and the mean (\pm DS) urate levels were $7.29 (\pm 1.96)$ mg/dl in gout. Among patients whose synovial fluid was analysed and the ACR/EULAR score could be fully calculated (88, 56.1%), MSU crystal were detected in 53 (60.2%) patients and 35 (39.8%) were classified as non-gout. In non-gout MSU crystal negative synovial fluids, the presence of CPP was prevalent. An overall score ≥ 8 was observed in 55 (62.5 %) patients. The proportion of patients with gout and score < 8 was 0/53 (0%) and ≥ 8 53/53 (100%); non-gout had a score < 8 in 33/35 (94.3%) and ≥ 8 in 2/35 (5.7%) patients. The estimated sensitivity was 100 % (CI 100-100) and specificity was 94% (CI 86-100). PPV and NPV were 96% (CI 90-100) and 100% (CI 100-100), respectively.

Conclusions: Test performance was comparable to recent assessments for gout classification criteria (1) and high sensitivity and specificity for MSU-dependent criteria was confirmed in Italian patients. However, efforts are needed to improve

the performance of MSU-independent algorithms based on clinical criteria since they may be implemented in primary care settings, where synovial fluid analysis is not widespread. Thus, caution is suggested to employ these results in non-rheumatology centres.

REFERENCES

1. Taylor WJ, et al, Ann Rheum Dis 2016.
2. Louthrenoo W, et al, Rheumatol Int 2017.
3. Neogi T, et al, Ann Rheum Dis 2015.

Keywords: *Gotta, Diagnosi, Criteri.*

SCLERODERMIA

Moderatori: N. Del Papa (Milano), C. Ferri (Modena)

- La sclerodermia: evoluzione clinico-prognostica nelle ultime decadi
Relatore: D. Giuggioli (Modena)
- Novità nella valutazione clinica del paziente con sclerosi sistemica - dai marker solubili all'imaging
Relatore: M. Matucci Cerinic (Firenze)

COMUNICAZIONI

- Differenti cut-off di indice di resistività renale (IRR) rispecchiano il danno renale ed extrarenale e predicono un futuro peggioramento in corso di sclerosi sistemica (SSc)
C. Bruni, V. Maestripietri, G. Tesei, M. Chiostrì, S. Guiducci, S. Bellando-Randone, M. Boddi, M. Matucci-Cerinic (Firenze)
- Alterazioni della deglutizione in videofluoroscopia e correlazioni con caratteristiche cliniche in pazienti con sclerosi sistemica
C. Fischetti, P. Fraticelli, S. Barchiesi, A.M. Pisani, G. Romanelli, L. Zuliani, A. Ferrarini, A. Gabrielli (Ancona)
- Microvascular flow assessed by dynamic optical coherence tomography: first non-invasive quantitative outcome measure of microvascular disease in systemic sclerosis
G. Abignano^{1,2}, A. Daniele³, L. Green¹, S. Eng¹, F. Del Galdo¹ (¹Leeds – UK, ²Potenza, ³Coimbra - PT)
- Angiogenic t cell (Tang) expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis
M. Manetti, S. Pratesi, E. Romano, I. Rosa, S. Bellando-Randone, S. Guiducci, L. Ibba-Manneschi, E. Maggi, M. Matucci Cerinic (Firenze)

LA SCLERODERMIA: EVOLUZIONE CLINICO-PROGNOSTICA NELLE ULTIME DECADI

D. GIUGGIOLI

Modena

Non pervenuto.

NOVITÀ NELLA VALUTAZIONE CLINICA DEL PAZIENTE CON SCLEROSI SISTEMICA - DAI MARKER SOLUBILI ALL'IMAGING

M. MATUCCI CERINIC

Firenze

Non pervenuto.

DIFFERENTI CUT-OFF DI INDICE DI RESISTIVITÀ RENALE (IRR) RISPECCHIANO IL DANNO RENALE ED EXTRARENALE E PREDICONO UN FUTURO PEGGIORAMENTO IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

C. BRUNI¹, V. MAESTRIPIERI², G. TESEI¹, M. CHIOSTRI³, S. GUIDUCCI¹, S. BELLANDO-RANDONE¹, M. BODDI³, M. MATUCCI-CERINIC¹

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, SOD Reumatologia, Firenze; ²Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dip. di Medicina Interna, SOD Medicina per la complessità assistenziale III, Firenze; ³Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dipartimento Cuore e Vasi, Divisione Cardiologia I, Firenze

Scopo del lavoro: L'IRR, misurato attraverso l'ecografia con tecnica Doppler, rispecchia le variazioni sia nel comparto vascolare che tubulo-interstiziale renale, oltre anche alla compliance vascolare sistemica legata a condizioni sia fisiologiche che patologiche, principalmente comorbidità della popolazione generale (CPG - tra cui ipertensione arteriosa, diabete mellito, iperuricemia, dislipidemia). Poiché il danno renale può verificarsi anche nella popolazione più giovane e anche per valori di IRR<0.70 (cut-off in precedenza proposto come patologico), tale valore limite potrebbe sottostimarne l'entità. L'IRR è stato precedentemente studiato in piccole coorti di pazienti SSc, senza però considerare le CPG. Gli scopi del nostro studio sono stati: descrivere l'IRR in una popolazione ampia di SSc, testare sia il cut-off fisso 0.70 che un cut-off SSc-età-corretto per identificare danno sia renale che extra-renale SSc-correlato, infine analizzare il valore prognostico dell'IRR basale e della variazione di IRR nel tempo per prevedere un peggioramento generale o organo-specifico.

Materiali e Metodi: Pazienti >18 anni classificabili come SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013 sono stati inclusi dopo firma del consenso informato. Dati basali su IRR, parametri clinici, laboratoristici, strumentali e terapeutici sono stati raccolti retrospettivamente. I cut-off SSc-età-corretti sono stati creati dividendo la popolazione in quartili di età e considerando in ognuno di essi come patologici i valori di IRR >75° percentile (Tab. 1A). Il peggioramento nel follow-up è stato definito nel caso si verificasse uno degli eventi

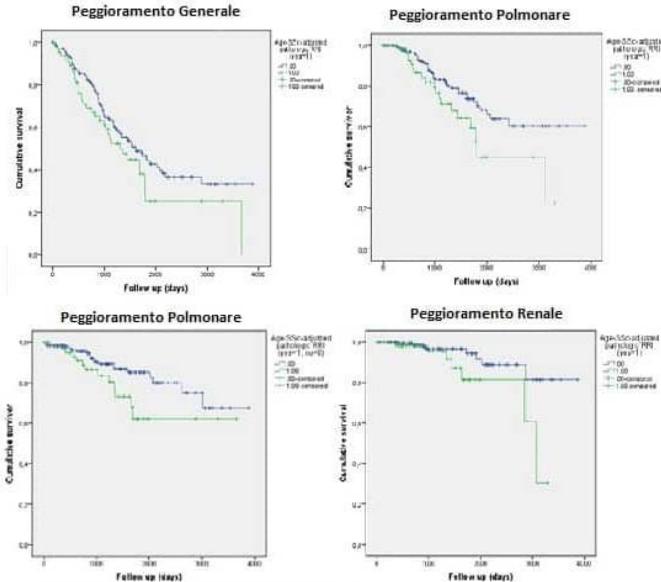
elencati in tabella 1B; i dati sono stati analizzati con SPSS vers 20.0 con test appropriati.

Risultati: 250 pazienti SSc (durata di malattia 7.2±8.3 anni) sono stati inclusi. L'IRR ha mostrato correlazioni significative con età (r=0.564, p<0.001) e creatinina clearance (r=-0.385, p<0.001), oltre ad associazioni significative con le CPG. Analizzando l'IRR in valore assoluto e con il cut-off 0.70, soltanto CPG, funzione renale, PAPs, disfunzione diastolica e pattern capillaroscopico late risultavano associate (Tab. 1C). Nel caso dei nuovi cut-off SSc-età-corretti, sebbene questi non

Cut off IRR corretti per età in SSc	
Età	IRR patologico
1° quartile ≤ 49	≥0.58
2° quartile 50-59	≥0.70
3° quartile 60-69	≥0.75
4° quartile ≥70	≥0.78

Definizione di Peggioramento	
a)	Peggioramento cutaneo: aumento di mRSS≥5 unità in due visite consecutive
b)	Peggioramento vascolare periferico: comparsa di una nuova ulcera digitale o peggioramento del pattern viciencapillaroscopico
c)	Peggioramento polmonare: riduzione del FVC≥15% e FVC<80% con nuovo riscontro di ILD alla HRCT torace o peggioramento dell'estensione della ILD alla HRCT torace
d)	Peggioramento Cardiaco: nuova insorgenza di scompenso cardiaco sinistro richiedente terapia oppure nuova insorgenza di PAH confermata al RHC o rilievo di aritmia ventricolare severa all'ECG Holter 24 ore
e)	Peggioramento Renale: nuova crisi renale sclerodermica o riduzione della creatinina clearance ≤ 30 ml/min/24h.
f)	Decesso

D	Popolazione in studio (250 pts)		Analisi valori medi IRR (250 pts)		Analisi IRR con cut-off patologico ≥ 0.70		Analisi IRR con cut-off corretti per età e per SSC	
	n	%	IRR medio \pm DS	p value	n	%	n	p value
Peggioramento	119	47.60%	0.69 \pm 0.08	N.S.	51	45.13%	37	51.39%
Decesso	15	6.00%	0.71 \pm 0.10	N.S.	9	7.96%	6	8.33%
Peggioramento cutaneo	16	6.40%	0.68 \pm 0.07	N.S.	5	4.42%	6	8.33%
Peggioramento vascolare periferico	57	22.80%	0.69 \pm 0.07	N.S.	23	20.35%	16	22.22%
Peggioramento cutaneo	35	14.00%	0.71 \pm 0.08	0.075	19	16.81%	13	18.06%
Peggioramento polmonare	55	22.00%	0.70 \pm 0.08	N.S.	27	23.89%	19	26.39%
Peggioramento renale	15	6.00%	0.72 \pm 0.07	0.078	8	7.08%	7	9.72%



C	Popolazione in studio (250 pts)	Analisi valori medi IRR (250 pts)			Analisi IRR con cut-off patologico ≥ 0.70				Analisi IRR con cut-off corretti per età e per SSC					
		presente	assente	p value	IRR ≥ 0.70 (113 pts)		IRR < 0.70 (137 pts)		IRR patologico (72 pts)		IRR non patologico (178 pts)			
					n	%	n	%	n	%	n	%		
Arterial Hypertension (n, %)	86 (34.4%)	0.72 \pm 0.07	0.67 \pm 0.06	<0.001*	56	49.56%	30	21.90%	<0.001*	34	47.22%	52	29.21%	0.007*
Diabetes Mellitus (n, %)	10 (4.0%)	0.74 \pm 0.06	0.69 \pm 0.07	0.009*	9	7.96%	1	0.73%	0.004*	3	4.17%	7	3.93%	N.S.
Hypercaemia (n, %)	20 (8.0%)	0.75 \pm 0.08	0.68 \pm 0.07	<0.001*	15	13.27%	5	3.65%	0.006*	12	16.67%	18	10.11%	0.022*
Skin subset: no skin involvement/limited/diffuse (n, %) - missing data 3	75 (30.0%) / 131 (52.4%) / 41 (16.4%)	0.67 \pm 0.06	0.69 \pm 0.07	0.026*	30	26.55%	45	32.85%	N.S.	46	63.89%	85	47.75%	<0.001*
mRSS (median, range)	2 (0-38)	Spearman $\rho=0.017$		N.S.	4.45 \pm 6.98		5.08 \pm 8.30		N.S.	6.70 \pm 7.64		4.12 \pm 7.69		0.027*
Fulfillment of VEDOSS criteria without other SSC features (n, %)	57 (22.8%)	0.68 \pm 0.06	0.69 \pm 0.07	N.S.	22	19.47%	35	25.55%	N.S.	8	11.11%	49	27.53%	0.008*
History/Current Digital Ulcers (n, %)	80 (32.0%)	0.69 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	N.S.	45	39.82%	35	25.55%	N.S.	31	43.06%	49	27.53%	0.028*
Nailfold Videocapillaroscopy scleroderma pattern (absent/aspecific/early/active/late) - missing data 28	3 (1.2%) / 31 (12.4%) / 67 (26.8%) / 71 (28.4%) / 50 (20.0%)	0.71 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	0.003*	28	24.78%	22	16.06%	0.046*	22	30.56%	28	15.73%	0.050*
Telangiectasias (n, %)	24 (9.6%)	0.69 \pm 0.08	0.68 \pm 0.06	N.S.	10	8.85%	14	10.22%	N.S.	9	12.50%	15	8.43%	0.052*
Systolic PAP on Echo (median, range)	25 (10-93)	0.73 \pm 0.06	0.68 \pm 0.07	<0.001*	30.12 \pm 11.75		24.68 \pm 5.60		<0.001*	29.63 \pm 9.70		26.15 \pm 8.97		0.016*
Diastolic Dysfunction (E/A<1) (n, %)	75 (30.0%)	0.70 \pm 0.06	0.67 \pm 0.06	0.002*	42	37.17%	33	24.09%	0.009*	23	31.94%	60	33.71%	N.S.
Interstitial Lung Disease (n, %)	91 (36.4%)	0.69 \pm 0.08	0.69 \pm 0.07	N.S.	44	38.94%	47	34.31%	N.S.	37	51.39%	54	30.34%	0.002*
FVC (% median, range)	106 (31-182)	Spearman $\rho=-0.009$		N.S.	103.59 \pm 20.76		106.75 \pm 22.27		N.S.	99.79 \pm 21.90		107.58 \pm 21.130		0.010*
DLCO (% median, range)	73 (23-133)	Spearman $\rho=-0.198$		0.002*	69.82 \pm 21.17		75.53 \pm 18.80		0.027*	66.99 \pm 20.19		75.35 \pm 19.58		0.003*
Dyspnoea NYHA class ≥ 2 (n, %)	105 (42%)	0.70 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	0.030*	54	47.79%	50	36.50%	N.S.	38	52.78%	67	37.64%	0.029*
ESR increase (n, %)	34 (13.6%)	0.72 \pm 0.07	0.67 \pm 0.07	<0.001*	34	30.09%	29	21.17%	0.051	26	36.11%	36	20.22%	0.003*
CRP increase (n, %)	62 (24.8%)	0.71 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	0.087	18	15.93%	16	11.68%	N.S.	14	19.44%	20	11.24%	0.067*
Anti-Centromere antibody positivity (n, %)	141 (56.4%)	0.69 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	N.S.	66	58.41%	75	54.74%	N.S.	37	51.39%	108	60.67%	0.037*
Anti-Topoisomerase I antibody positivity (n, %)	68 (27.2%)	0.69 \pm 0.07	0.69 \pm 0.07	N.S.	32	28.32%	36	26.28%	N.S.	30	41.67%	38	21.35%	<0.001*
NTproBNP (median, range)	114 (12-3580)	Spearman $\rho=0.232$		0.037*	343.56 \pm 604.46		160.51 \pm 208.82		0.005*	218 (12-1455)		85 (15-3580)		< 0.001*
Cockcroft-Gault calculated Creatinine Clearance (median, range)	83.4 (19.3-191.5)	Spearman $\rho=-0.345$		<0.001*	79.28 \pm 28.04		95.83 \pm 29.80		<0.001*	87.36 \pm 32.80		88.70 \pm 29.04		N.S.
Sildenafil (n, %)	45 (18.0%)	0.71 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	0.056	25	22.12%	20	14.60%	N.S.	19	26.39%	26	14.61%	0.028*
Bosentan (n, %)	42 (16.8%)	0.70 \pm 0.08	0.68 \pm 0.07	N.S.	24	21.24%	18	13.14%	0.088	20	27.78%	22	12.36%	0.003*
Statins (n, %)	25 (10.0%)	0.72 \pm 0.06	0.68 \pm 0.07	0.006*	16	14.16%	9	6.57%	0.046*	6	8.33%	19	10.67%	N.S.
Diuretics (n, %)	21 (8.4%)	0.74 \pm 0.07	0.68 \pm 0.07	<0.001*	16	14.16%	5	3.65%	0.003*	12	16.67%	9	5.06%	0.003*
Sartans (n, %)	25 (10.0%)	0.72 \pm 0.08	0.68 \pm 0.07	0.017*	15	13.27%	10	7.30%	N.S.	11	15.28%	14	7.87%	0.077
Beta-blockers (n, %)	15 (6.0%)	0.73 \pm 0.06	0.68 \pm 0.07	0.006*	11	9.73%	4	2.92%	0.031*	9	12.50%	6	3.37%	0.006*
ACE-inhibitors (n, %)	43 (17.2%)	0.72 \pm 0.06	0.68 \pm 0.07	0.001*	29	25.66%	14	10.22%	0.001*	19	26.39%	24	13.48%	0.014*

* = statistically significant with p<0.05

identificassero un danno renale precoce, si nota invece una significativa Associazione con indicatori di interessamento fibrotico cutaneo e polmonare, oltre a complicanze vasculopatiche (Tabella 1C). Analizzando poi un follow-up medio di 3.6 ± 2.6 anni, mentre l'IRR in valore assoluto e l'uso del cut-off 0.70 non mostravano risultati significativi, I cut-off SSc-età-corretti erano significativamente predittivi di peggioramento cardiaco, polmonare e renale (Tab. 1D). Nessun valore ha invece avuto l'analisi del delta di variazione IRR a 3 anni (100 pz) e a 5 anni (60 pz).

Conclusioni: Nella pratica clinica, differenti cut-off corretti o non corretti per età/SSc possono essere usati per valutare la presenza di coinvolgimento renale ed extra-renale, paragonabilmente alla DLCO nell'indicare un danno sia vascolare che interstiziale polmonare. Tali cut-off possono essere considerati come possibili predittori di peggioramento renale, polmonare e cardiaco in pazienti con SSc.

Keywords: *Indice resistività renale, Fibrosi, Vasculopatia.*

ALTERAZIONI DELLA DEGLUTIZIONE IN VIDEOFLUOROSCOPIA E CORRELAZIONI CON CARATTERISTICHE CLINICHE IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

C. FISCHETTI¹, P. FRATICELLI¹, S. BARCHIESI¹, A.M. PISANI³, G. ROMANELLI¹, L. ZULIANI¹, A. FERRARINI¹, A. GABRIELLI^{1,2}

¹Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero Universitaria-Ospedali Riuniti, Ancona;

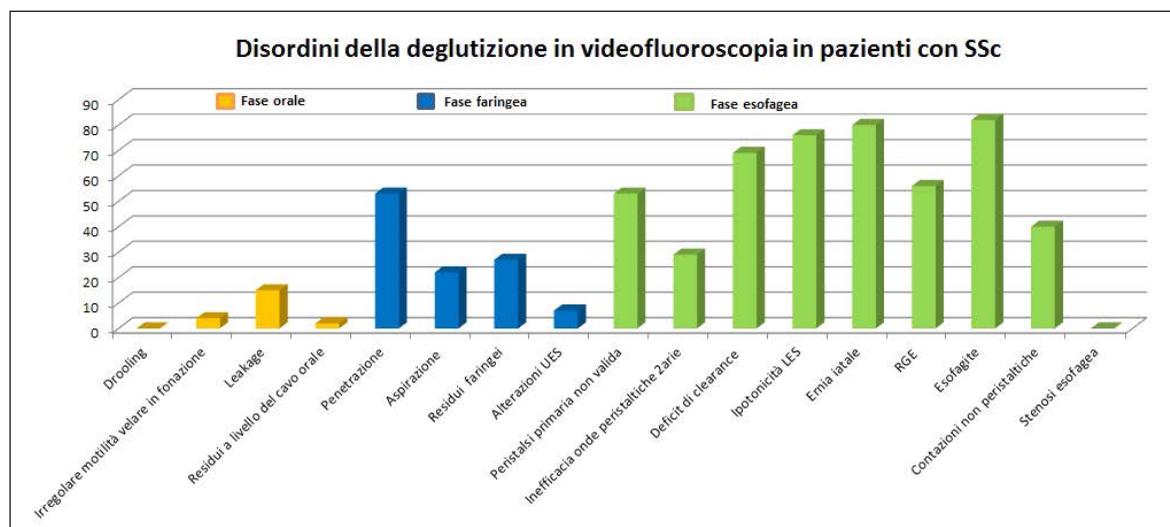
²Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ³Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria-Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro: La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata da alterazioni del microcircolo, fibrosi della cute e degli organi interni come il polmone, il tratto gastrointestinale e il cuore. Il coinvolgimento gastroenterico rappresenta una complicanza frequente di malattia. In questo lavoro abbiamo evidenziato, con un'analisi retrospettiva, le alterazioni della deglutizione osservate in videofluoroscopia in pazienti SSc con storia di disfagia, correlandole poi con i diversi pattern di malattia e con la presenza di Interstiziopatia Polmonare (ILD).

Materiali e Metodi: 55 pazienti (M/F 6/49; mediana età 56 anni; ISSc/dSSc 36/19; anti Scl-70+: 21; ACA+: 18; ANA+: 16) sono stati sotto-

posti dal 2010 al 2017 a videofluoroscopia dopo la somministrazione di mezzo di contrasto sia in bolo solido che in forma liquida diluita. Radiologi esperti hanno analizzato i dati individuando 17 principali alterazioni: 4 per la fase orale, 4 per la fase faringea e 9 per la fase esofagea. I risultati sono stati espressi con un sistema binario. Abbiamo poi correlato i reperti videofluoroscopici con i principali pattern di malattia: ISSc vs dSSc, durata di malattia e subset anticorpale. Infine sono state messe in relazione alterazioni quali penetrazione, aspirazione e reflusso gastroesofageo (RGE) con la presenza di ILD valutata con TC torace ad alta risoluzione.

Risultati: Lo studio della deglutizione mostrava



per la fase orale: inadeguata motilità velare 4%, leakage 15%, residui a livello del cavo orale 4%, assenza di drooling. Per la fase faringea: residui a livello faringeo 149%, penetrazione nell'adito laringeo 53%, aspirazione post deglutizione 22%, alterata motilità dello sfintere esofageo superiore 13% dei casi. Per la fase esofagea: riduzione della peristalsi primaria 53%, inefficacia delle onde peristaltiche secondarie 29%, contrazioni non peristaltiche 40%, deficit di clearance 69%, alterata motilità dello sfintere esofageo inferiore 76%, ernia iatale 80%, RGE 56%, esofagite 82% dei pazienti; nessun paziente presentava stenosi del lume esofageo. Confrontando queste alterazioni con la durata di malattia è emerso che esse possono essere riscontrate già nei primi 2 anni di malattia. Non è stata riscontrata una correlazione né fra i differenti pattern autoanticorpali né tra le forme

ISSc e dSSc. Per quanto riguarda infine l'associazione dell'ILD con le 3 alterazioni prese in considerazione, nessuna di queste si è vista essere in relazione con la fibrosi polmonare.

Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato alterazioni della deglutizione in quasi tutti i pazienti. La fase faringea ed esofagea sono le più colpite, anche nelle fasi precoci di malattia coinvolgendo in modo simile forme ISSc e dSSc. Non sembra infine esserci nessun nesso causale tra RGE, aspirazione e penetrazione con ILD. Studi più ampi saranno necessari per confermare i nostri dati e utilizzarli nella pratica clinica per guidare un adeguato approccio terapeutico sia farmacologico che riabilitativo.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Videofluoroscopia, Deglutizione.*

MICROVASCULAR FLOW ASSESSED BY DYNAMIC OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: FIRST NON-INVASIVE QUANTITATIVE OUTCOME MEASURE OF MICROVASCULAR DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

G. ABIGNANO^{1,3}, A. DANIEL⁴, L. GREEN^{1,2}, S. ENG^{1,2}, F. DEL GALDO^{1,2}

¹Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; ²NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom; ³Rheumatology Institute of Lucania (IReL), San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza; ⁴Rheumatology Unit, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Objectives: Virtual skin biopsy by Optical Coherence Tomography (OCT) has been proposed as quantitative outcome measure of fibrosis in Systemic Sclerosis (SSc) (1-2). Dynamic OCT (D-OCT) is a newly developed technology that allows quantification of blood flow in vivo during OCT scans (3).

Here we aimed to determine the validity of skin D-OCT as outcome measure of the skin microvascular disease, employing as comparator nailfold video-capillaroscopy (NVC) patterns in SSc patients and, as clinical gold standard, the presence of digital ulcers (DU).

Methods: 104 subjects were enrolled in this study in two independent cohorts. In cohort 1 (Criterion Validity), 40 SSc patients fulfilling the ACR/EULAR 2013 criteria with different NVC patterns (10 for each normal/non-specific, early, active, ad late NVC pattern) and 10 healthy volunteers (HV), underwent nailfold D-OCT. In cohort 2 (Face/Content Validity) 36 SSc patients with (18) or without (18) DU and 18 patients with Raynaud's phenomenon (RP) and SSc specific ANA, who did not fulfill ACR/EULAR 2013 criteria (SRP group) underwent D-OCT of index and middle fingers on the proximal phalanx. Microvascular flow (MVF) was analysed using the proprietary software from Michelson Diagnostics Ltd.

Results: In cohort 1 nailfold D-OCT visualised the corresponding SSc patterns seen at NVC. Within

these images, MVF measurements were significantly different between HV and SSc patients with any specific capillary pattern (0.16 ± 0.02 vs 0.10 ± 0.01 , $p=0.0028$) and between SSc patients without and with specific capillary pattern (0.14 ± 0.01 vs 0.10 ± 0.01 , $p=0.02$). Further, MVF was significantly lower in patients displaying capillary loss as main feature compared with those with remarkable angiogenesis ($p=0.03$).

In Cohort 2 the median MVF was significantly different among the 3 groups: 0.134 (DU) vs 0.153 (no DU) vs 0.167 (SRP) ($p<0.0001$), and in the DU vs no DU ($p<0.001$) or vs SRP ($p<0.001$). Further, DU patients on Sildenafil ($n=6$) had a significantly higher MVF than DU patients on no Sildenafil ($p<0.01$).

Conclusions: MVF assessed by D-OCT shows face/content and criterion validity as biomarker of skin microvascular disease in SSc. Future longitudinal studies are needed to evaluate its sensitivity to change over time.

REFERENCES

1. Abignano G, et al. ARD 2013.
2. Pires NS, et al. ARD 2017.
3. Ulrich M, et al. Dermatology 2016.

Keywords: *Optical coherence tomography, Imaging biomarkers, Microvasculopathy.*

ANGIOGENIC T CELL (TANG) EXPANSION CORRELATES WITH SEVERITY OF PERIPHERAL VASCULAR DAMAGE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

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

Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence

Objective: The mechanisms underlying endothelial cell injury and defective vascular repair in systemic sclerosis (SSc) remain unclear. Recent studies suggest that a novel T cell subset, the so-called angiogenic T cells (Tang), may have an important impact on the repair of damaged endothelium. Tang cells are characterised by the co-expression of CD3, CD31 (platelet-endothelial cell adhesion molecule-1) and CXCR4 (or CD184, receptor for the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12). Tang cells may promote the formation of new blood vessels and endothelial repair by stimulating the function and differentiation of endothelial progenitor cells possibly through the secretion of proangiogenic cytokines, thus fostering postnatal vasculogenesis. This study aimed to analyse the Tang cell population in relation to disease-related peripheral vascular features in SSc patients.

Materials and Methods: Tang cells (CD3+CD31+CXCR4+) were quantified by flow cytometry in peripheral blood samples from 39 patients with SSc and 18 matched healthy controls (HC). CD3+CD31+CXCR4+ Tang cells were expressed as a percentage of total CD3+ T cells. Circulating levels of SDF-1 α were assessed in paired serum samples by immunoassay. Skin sections from patients with early diffuse cutaneous SSc (n=7) and HC (n=6) were subjected to CD3/CD31 and CD3/CXCR4 double immunofluorescence staining.

Results: The percentage of circulating Tang cells was not different between the whole SSc patient cohort (median 29.9, interquartile range (IQR) 22.3-36.2) and HC (median 25.2, IQR 23.3-33.5).

Subgroup analysis revealed that Tang cells were significantly increased in SSc patients with digital ulcers (DU) (median 35.5, IQR 32.2-42.5) compared either with SSc patients without DU (median 23.3, IQR 18.5-26.6) or with HC ($p < 0.0001$ for both). Furthermore, Tang percentage was significantly higher in SSc patients with "late" nailfold videocapillaroscopy (NVC) pattern (median 34.9, IQR 25.0-42.0) than in those with "early"/"active" NVC patterns (median 26.5, IQR 20.4-32.9) and in HC ($p = 0.01$ and $p = 0.04$, respectively). No difference in circulating Tang counts was found when comparing either SSc patients without DU or patients with "early"/"active" NVC patterns and HC. In SSc peripheral blood, the percentage of Tang cells was inversely correlated to the levels of SDF-1 α (Spearman's $\rho = -0.59$, $p < 0.0001$). Immunohistologic assessment of SSc skin sections revealed the presence of Tang cells in perivascular inflammatory infiltrates.

Conclusions: Our findings demonstrate for the first time that Tang cells are expanded in patients with SSc displaying most severe peripheral vascular complications. Such an expansion may be an ineffective attempt to compensate the need for increased angiogenesis and endothelial progenitor cell function. In SSc, Tang cells might represent a potentially useful biomarker reflecting peripheral vascular damage severity. Further studies are required to clarify the function of Tang cells and investigate the mechanisms responsible for their change in SSc.

Keywords: Systemic sclerosis, Angiogenic T cells, Peripheral vasculopathy.

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: A. Mathieu (Cagliari), R. Scarpa (Napoli)

- Spondilite anchilosante: malattia autoimmune o malattia autoinfiammatoria?
Relatore: F. Ciccia (Palermo)
- Artrite psoriasica: attività residua di malattia e sue implicazioni
Relatore: E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)
- Spondiloartriti: entesiti polidistrettuali o fibromialgia?
Relatore: A. Marchesoni (Milano)

COMUNICAZIONI

- Artrite in ibd trattate con anti-TNF: caratteristiche istologiche delle manifestazioni paradosse articolari in pazienti in anti-TNF
S. Alivernini, D. Pugliese, B. Tolusso, L. Petricca, L. Bui, L. Guidi, G.L. Rapaccini, F. Federico, G. Ferraccioli, A. Armuzzi, E. Gremese (Roma)
- Prevalenza di entesite subclinica in pazienti affetti da mici.
Studio monocentrico ultrasonografico
A. Batticciotto, G. Prato, M. Antivalle, M.C. Ditto, M.C. Gerardi, R. Talotta, F. Rigamonti, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini (Milano)

SPONDILITE ANCHILOSANTE: MALATTIA AUTOIMMUNE O MALATTIA AUTOINFIAMMATORIA?

F. CICCIA

Palermo

Non pervenuto.

ARTRITE PSORIASICA: ATTIVITÀ RESIDUA DI MALATTIA E SUE IMPLICAZIONI

E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

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

INTRODUZIONE

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

Le più recenti raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con AP hanno proposto la remissione o una condizione di bassa attività di malattia come l'obiettivo primario del trattamento (7, 8). Una volta raggiunta la remissione, è quindi necessario monitorare il trattamento e, eventualmente, adattarlo al mantenimento della stessa. A tal riguardo, è stato introdotto il concetto di "Treat to Target" anche nell'ambito delle Spondiloartriti (SpA) (9) e le stesse recenti raccomandazioni hanno adottato questo modello di approccio terapeutico.

Un aspetto caratterizzante l'AP è la sua eterogeneità e, pertanto, l'obiettivo della remissione o di una bassa attività di malattia può risultare talvolta molto complesso e non facilmente raggiungibile. Di qui le diverse impostazioni metodologiche sull'individuazione di misure adatte ad identificare le fasi di remissione o di bassa attività di malattia.

Nell'ambito della AP, diverse sono state le proposte da parte di reumatologi per la definizione della remissione, il più delle volte basato solo sulla valutazione della componente articolare (10). Più di recente, è stato introdotto il concetto di "Minimal Disease Activity" (MDA) nei pazienti con AP, che può essere considerato un surrogato ottimale per la valutazione di quello stato di attività di malattia giudicato dal medico e dal paziente come raggiungibile e soddisfacente (11). Il rag-

giungimento di una condizione di MDA è stato da noi valutato sia nelle forme periferiche di AP (4) che in quelle a prevalente interessamento assiale di AP (5), oltreché come persistenza di MDA a 12 mesi dal raggiungimento (12). Molto più di recente è stata considerata una variante di MDA che può essere considerata come una "clinical deep remission" che, in una percentuale minore rispetto alla MDA "classica", è comunque raggiungibile (13, 14). La questione ancora aperta è, sicuramente, lo strumento da scegliere come "gold standard" per la misura dell'attività di malattia e/o remissione. A tal riguardo i due indici che, al momento, sembrerebbero i più considerati sono la MDA e il DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis) (15). Entrambi gli strumenti hanno dimostrato di essere affidabili, non particolarmente complicati nell'esecuzione e, generalmente, potenzialmente utilizzabili anche nella pratica clinica quotidiana.

Il raggiungimento di una bassa attività di malattia o di remissione in pazienti seguiti in ambulatori di reumatologia potrebbero, però, ancora manifestare quote di attività residua di malattia in alcuni domini e che potrebbero avere delle implicazioni terapeutiche, quali modifiche terapeutiche posologiche (quando possibili), cambiamento nell'ambito della stessa classe di farmaci o passaggio a farmaci con altro meccanismo di azione. A tal riguardo, recentemente, sono stati pubblicati alcuni lavori che hanno messo in evidenza tali aspetti, cercando di contribuire alla gestione di tale patologia (16).

CONCLUSIONI

La gestione clinica dei pazienti con AP ha raggiunto significativi miglioramenti, quali l'identificazione di obiettivi terapeutici come il raggiungimento della remissione e/o di un basso livello

di attività di malattia. In una condizione di attività residua di malattia, resta ancora da chiarire quali sono le strategie terapeutiche da adottare.

BIBLIOGRAFIA

1. Haddad A, Thavaneswaran A, Ruiz-Arruza I, Pellett F, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Minimal disease activity and anti-tumor necrosis factor therapy in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67: 842-7.
2. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 965-9.
3. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golumumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 267-74.
4. Perrotta FM, Marchesoni A, Lubrano E. Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF- α Drugs. *J Rheumatol*. 2016; 43: 350-5.
5. Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol*. 2016; 43: 918-23.
6. Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 970-6.
7. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 499-510.
8. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1060-71.
9. Smolen J, Braun J, Dougados M, et al. Treating Spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2013; 73: 6-16.
10. Caperon A, Helliwell PS. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39 (Suppl.) 89: 19-21.
11. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 48-53.
12. Perrotta FM, Lubrano E. Subcutaneous anti-TNF alfa induced sustained minimal disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Postgraduate Med*. 2016; 128: 693-6.
13. Coates LC, Helliwell PS. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol*. 2016; 43: 371-5.
14. Lubrano E, Perrotta FM. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol*. 2016; 43: 1765-6.
15. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 811-8.
16. Lubrano E, De Socio A, Perrotta FM. Comparison of composite indices tailored for Psoriatic Arthritis treated with csDMARDs and bDMARDs: a cross sectional analysis of a longitudinal cohort. *J Rheumatol* 2017; Jun 1 (Epub ahead of print).

SPONDILOARTRITI: ENTESITI POLIDISTRETTUALI O FIBROMIALGIA?

A. MARCHESONI

U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

INTRODUZIONE E ASPETTI CLINICI

Viene definita entesi l'inserzione di tendini, legamenti, fasce e capsule nell'osso. Le principali caratteristiche anatomiche di queste strutture sono la presenza di fibrocartilagine nel punto di passaggio tessuto fibroso e tessuto osseo, l'assenza di vasi nel punto d'inserzione e la modesta vascolarizzazione dei tessuti circostanti ed una ricca innervazione. Vengono definite entesi funzionali le strutture fibrocartilaginee presenti nei punti in cui tendini, legamenti, fasce e capsule fanno attrito, senza inserirsi, sull'osso sottostante durante il movimento. Nel corpo umano sono presenti, superficiali e profonde, migliaia di entesi. L'entesite, ossia l'infiammazione di queste strutture, ha un ruolo patogenetico rilevante nelle manifestazioni cliniche di tutte le spondiloartriti (SpA), sia direttamente con sintomi a carico delle entesi, sia indirettamente per l'estensione della flogosi nei tessuti circostanti. L'entesite in senso proprio può comportare tumefazione, dolore, arrossamento e rigidità della sede interessata, ma, nella maggior parte dei casi, l'unica manifestazione clinica è il dolore. Di conseguenza, in un paziente con SpA con molte entesi infiammate, il quadro clinico è quello di una sindrome da dolore cronico diffuso ("chronic widespread pain" - CWP), che può associarsi ad altre manifestazioni cliniche, ma anche essere l'unico sintomo riferito.

La sindrome fibromialgica (SFM) è una malattia cronica di origine sconosciuta caratterizzata da CWP associato ad astenia e disturbi del sonno. I pazienti con SFM possono presentare, inoltre, un'ampia varietà di disturbi somatici, tra i quali i più frequenti sono cefalea, parestesie, disestesie, sindrome del colon irritabile, tachicardia, dispnea, xerostomia, xeroftalmia, fenomeno di Raynaud e disfunzioni vescicali. La SFM viene

classificata come primaria o secondaria, ossia concomitante ad altre patologie. La diagnosi è, di solito, di esclusione e può essere aiutata dai vecchi criteri classificativi ACR (1) o dai più recenti criteri diagnostici, sempre dell'ACR (2). È interessante notare che i vecchi criteri erano basati sulla presenza dei tender points che sono localizzati in corrispondenza o in prossimità di sedi entesiche.

SFM e SpA possono entrambe presentarsi con un quadro di CWP, e questo comporta la possibilità di errori diagnostici. Inoltre queste due patologie possono influenzarsi a vicenda in vario modo, determinando quadri clinici di difficile gestione (3). Di seguito vengono declinate le varie possibilità di interazione tra SFM e SpA.

SpA caratterizzata da polientesite

Tutte le varie SpA, sia assiali che periferiche, possono comportare un interessamento flogistico polidistrettuale delle entesi in grado di indurre una sindrome CWP.

Nei pazienti che presentano altre manifestazioni cliniche di SpA (altri interessamenti articolari, psoriasi, uveite anteriore acuta, malattie infiammatorie intestinali) la presenza di CWP induce a pensare ad un quadro di polientesite. Tuttavia, deve essere esclusa una SFM, che può essere causa o concausa della sintomatologia. In pazienti con artrite psoriasica (APs) è stato evidenziato che, ragionando in termini statistici, maggiore è il numero di entesi dolenti e di sintomi somatici, maggiore è la probabilità di SFM (4). Un paziente con psoriasi, CWP, dolenzia diffusa all'esame obiettivo e molti sintomi somatici ha, quindi, una buona probabilità di avere una SFM. Nell'ambito clinico, un segno molto indicativo di SFM, ancorché non suffragato da evidenza sperimentale, è il riscontro di dolenzia diffusa, ossia anche in zone non corrispondenti ad entesi. Nei pazienti

con SpA la dolenzia tende, infatti, ad essere localizzata e limitata alle sedi entesiche. Ovviamente il riscontro di indici di flogosi elevati e di una buona risposta ai FANS è suggestiva da malattia reumatica infiammatoria, ma raramente le entesiti inducono una risposta flogistica sistemica e spesso rispondono in maniera limitata alla terapia con FANS.

Infine deve essere sottolineato che la presenza di SFM non esclude la possibilità di una polientesite concomitante (come descritto successivamente). Nell'ambito della diagnosi differenziale l'imaging può indubbiamente essere di aiuto. In particolare l'ecografia con power-doppler (PD) può evidenziare segni di flogosi nelle entesi che sono esplorabili con questa metodica. Queste strutture possono, peraltro, andare incontro a fenomeni infiammatori di natura meccanica ed è, quindi, necessario stabilire dei criteri che distinguano un'infiammazione aspecifica da una dovuta a SpA. In uno studio di confronto tra APs e SMF, gli elementi significativamente associati con la prima condizione erano un numero di entesi interessate ≥ 3 , la presenza (non frequente) di erosioni e segni di entesite a livello di fascia plantare e tendine d'Achille (5). Uno studio su una popolazione maggiore, oltre a confermare questi dati, ha indicato che la presenza, anche in una sola entesi, di un segnale PD moderato/intenso è significativamente associato con l'APs (6). È importante sottolineare che in entrambi questi studi è emerso che i pazienti con SFM presentano spesso segni di entesopatia, ad indicare come la valutazione ecografica debba comunque essere integrata con un'attenta analisi clinica. Un altro elemento che complica ulteriormente l'interpretazione dei dati ecografici sulle entesi è la dimostrazione che nei pazienti con psoriasi senza artrite sono evidenziabili segni di entesopatia in maniera significativamente più elevata che in individui sani (7). In linea teorica, quindi, un paziente con psoriasi e CWP potrebbe essere affetto solo da SFM anche in presenza di segni ecografici di entesite.

La maggiore difficoltà diagnostica in caso di CWP dovuto a polientesite si verifica quando non sono presenti altre manifestazioni cliniche indicative di SpA. In questi casi viene quasi sempre posta una diagnosi, scorretta, di SFM. Appare, quindi, importante ricordare che la diagnosi di SFM è sostanzialmente una di esclusione. In caso di CWP vanno ricercati tutti i possibili indi-

zi, anche indiretti, di SpA, quali familiarità per queste malattie, psoriasi o malattie infiammatorie intestinali, anamnesi remota positiva per psoriasi, malattia di Crohn, colite ulcerosa o uveite anteriore acuta, presenza di HLA-B27, dolori alla colonna con forti caratteristiche infiammatorie attuali o pregressi, tumefazioni articolari pregresse e una buona risposta del dolore alle terapie con FANS. In presenza di anche solo uno di questi indizi è necessario valutare la necessità di un approfondimento diagnostico.

SFM in paziente con SpA

I pazienti con SpA, o anche solo con manifestazioni quali psoriasi o malattia infiammatoria intestinale, possono sviluppare una SFM secondaria o avere una SFM primaria antecedente. Gli stessi indizi diagnostici descritti nel paragrafo precedente si applicano anche in questo scenario. In particolare, il dolore sarà esteso anche in sedi extra-entesiche, saranno presenti molto sintomi somatici e disturbi del sonno, non saranno presenti segni clinici e di laboratorio di flogosi, la risposta ai FANS sarà modesta o assente e l'imaging delle entesi non evidenzierà alterazioni flogistiche di rilievo. È opportuno sottolineare che l'astenia, un tratto tipico della SFM, è un sintomo che si associa anche a tutte le patologie flogistiche, incluse le SpA.

I dati disponibili indicano che la prevalenza di SFM associata può arrivare fino al 25% nella SpA assiale e fino al 22% nella APs, con una grossa maggioranza di soggetti di sesso femminile, a fronte di una prevalenza nella popolazione sana di non più del 2% (8). Una frequenza così elevata può essere spiegato dal ben noto meccanismo di sensibilizzazione centrale che si verifica nei soggetti con dolore cronico nell'ambito della SFM secondaria. È, però, lecito porsi il dubbio di quanti di questi pazienti con SFM avessero effettivamente questa patologia e non una forma di polientesite.

Overlap SFM/polientesite

In via teorica, sono due le modalità che possono condurre ad un vero e proprio overlap patofisiologico di queste due condizioni. Una prima possibilità è quella della SMF secondaria. In pazienti con CWP da polientesite si può innescare, in caso di predisposizione, una fibromialgia secondaria. In altri termini, in persone (prevalentemente di sesso femminile) con un 'trait' fibromialgico si avrebbe una slatentiz-

zazione di tale patologia dovuta al dolore cronico di origine entesitica.

Una seconda possibilità è che in pazienti con una SFM diventi sintomatica una polientesite che altrimenti sarebbe stata asintomatica. Un esempio di scenario di questo tipo è il paziente con psoriasi ed entesiti multipli asintomatiche. In persone con SFM (anche in forma lieve), l'allodinia tipica di questa condizione renderebbe sintomatica l'infiammazione delle entesi. Non sono disponibili evidenze scientifiche che confermino queste possibilità, ma i meccanismi fisiopatologici soprariportati le rendono plausibili.

IMAGING

L'imaging può indubbiamente essere utile nella diagnosi differenziale SFM/SpA polientesitica. Vantaggi e svantaggi dell'ecografia con PD delle entesi sono già stati riportati in precedenza. A favore di questa metodica d'indagine giocano anche la sua facile disponibilità ed i suoi bassi costi. La soggettività dell'interpretazione delle immagini resta, invece, una sua limitazione.

La radiografia tradizionale è una metodica molto obiettiva ed economica, ma la sua sensibilità nell'evidenziare un'entesite è molto bassa. In pratica, l'unica alterazione radiografica indicativa di tale patologia è l'erosione ossea che, però, è un'evenienza rara e tardiva. Entesofiti e deposizione ossea periostale possono essere suggestivi, ma non sono diagnostici.

La RMN è indubbiamente la metodica più sensibile per lo studio dell'entesi. Fornisce immagini su tutti i tipi di lesioni, sia flogistiche che degenerative, delle entesopatie, inclusa la presenza di edema osseo subcorticale. È anche in grado di valutare entesi profonde non raggiungibili con l'ecografia. I limiti della RMN sono disponibilità e costi. Inoltre, lo studio viene solitamente limitato a poche sedi entesiche.

Una valutazione complessiva di tutte le entesi è possibile con la whole-body RMN, ma questa metodica non è disponibile. L'alta sensibilità della RMN comporta una relativa bassa specificità e questo richiede un'analisi critica dei dati forniti da questo esame.

La PET, nelle sue diverse varianti, appare un metodo di imaging delle entesi molto interessante, ma, al momento, è riservata alla ricerca clinica. La scintigrafia ossea tradizionale è da considerarsi una metodica obsoleta per varie ragioni.

ASPETTI TERAPEUTICI

La problematica SFM/polientesite comporta dei risvolti importanti dal punto di vista terapeutico. Una forma di SpA responsabile di sintomi rilevanti sulla qualità della vita può trarre notevole beneficio da terapie con farmaci biotecnologici che, invece, sarebbero assolutamente inutili in caso di SFM.

In mancanza di elementi sufficienti per una diagnosi differenziale definitiva, un breve ciclo con un farmaco biologico può fornire un ulteriore elemento utile per la diagnosi. Un netto miglioramento della sintomatologia è, infatti, sicuramente indicativo di SpA. In pazienti con un quadro clinico di tipo overlap SFM/SpA polientesitica la decisione terapeutica è resa difficile dal fatto che non è possibile quantificare il contributo di ognuna delle due patologie sulla sintomatologia dolorosa. In tali pazienti l'entità del miglioramento del quadro clinico con terapia biologica può essere variabile a seconda di quanto sia rilevante la componente flogistica del dolore. Data la mancanza di evidenze su questa problematica, saranno necessari studi specifici sull'argomento.

CONCLUSIONI

SpA con entesite polidistrettuale e SFM possono entrambe comportare una sindrome da CWP. La diagnosi differenziale può essere molto complicata, anche perché è possibile che queste due condizioni si favoriscano a vicenda. Una valutazione attenta di questa problematica potrebbe risultare in ridefinizioni diagnostiche di quadri clinici di SpA e SFM.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. report of the multicentre criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 160-72.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 600-10.
3. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 5. Doi: 10.1093/rheumatology/kex079. [Epub ahead of print].
4. Marchesoni A, Atzeni F, Spadaro A, et al. Identifica-

- tion of the clinical features distinguishing psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2012; 39: 849-55.
5. Marchesoni A, De Lucia O, Rotunno L, De Marco G, Manara M. Enteseal power Doppler ultrasonography: a comparison of psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2012; (Suppl.) 89: 29-31.
 6. Salvarani C, Grassi W, Spadaro A, et al. Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis in Italian patients with psoriatic arthritis, psoriasis and fibromyalgia - the ulisse study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (Suppl. 2): 734.
 7. Naredo E, Möller I, de Miguel E, et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesitis in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology.* 2011; 50: 1838-48.
 8. Mease P. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 304-10.

ARTRITE IN IBD TRATTATE CON ANTI-TNF: CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLE MANIFESTAZIONI PARADOSSE ARTICOLARI IN PAZIENTI IN ANTI-TNF

S. ALIVERNINI¹, D. PUGLIESE², B. TOLUSSO¹, L. PETRICCA¹, L. BUF³, L. GUIDI²,
G.L. RAPACCINI², F. FEDERICO³, G. FERRACCIOLI¹, A. ARMUZZI², E. GREMESE¹

¹UOC di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²IBD Unit - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello studio. Le manifestazioni paradosse articolari compaiono nel 10% dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) durante trattamento con anti-TNF. Tuttavia le caratteristiche istologiche e strumentali dei compartimenti sinoviale e intestinale, non sono ad oggi riportate. Lo scopo dello studio è valutare le caratteristiche istologiche di campioni appaiati sinoviali e di mucosa colica in pazienti con IBD e artrite periferica comparsa durante terapia con anti-TNF.

Pazienti e Metodi: Dieci pazienti affetti da IBD senza storia clinica di interessamento articolare, con recente comparsa di artrite periferica durante anti-TNF, sono stati arruolati e sottoposti a biopsia sinoviale ecoguidata del ginocchio ed a colonscopia con biopsia. I dati clinici di attività di malattia intestinale (Harvey-Bradshaw e partial Mayo scores) e articolare (Disease Activity Score) e le caratteristiche immunologiche [positività per anticorpi anti-nucleo, fattore reumatoide (FR) IgA e IgM e anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA)] sono stati valutati per ogni paziente. Tessuto sinoviale di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) sieronegativa per il FR-IgA e IgM e per gli ACPA (n=15) o da artropatia psoriasica (PsA) (n=12) naive a c-DMARDs sono stati inclusi come controllo. La presenza di strutture follicolari ectopiche è stata valutata attraverso immunistochimica per cellule CD68+, CD21+, CD20+, CD3+ e CD117+ in ogni campione di tessuto sinoviale e mucosa intestinale.

Risultati: I pazienti con IBD (6 con Crohn e 4 con rettocolite ulcerosa) presentavano una durata

di malattia di 13.2±9.9 anni, una durata di esposizione alla terapia con anti-TNF di 2.5±1.6 anni e una malattia intestinale lieve o in remissione. I pazienti con IBD mostravano più frequentemente positività per gli ANA rispetto ai pazienti con AR (p=0.001) o PsA (p=0.02). Analizzando il pattern sinoviale non vi erano differenze significative circa la frequenza di sinovite follicolare nei pazienti affetti da IBD rispetto ai pazienti con AR (p=1.00) o PsA (p=0.93). Inoltre, non vi erano differenze significative circa gli score istologici per le cellule CD68+, CD21+, CD20+, CD3+ e CD117+ nel lining e nel sublining, comparando i pazienti con IBD e PsA, mentre si riscontrava un maggiore score per le cellule CD117+ nel lining nei pazienti con IBD rispetto ai pazienti con AR (p=0.02). L'analisi comparata di campioni appaiati ha dimostrato che nei pazienti con IBD la presenza di sinovite follicolare era associata alla contemporanea presenza di follicoli mucosi intestinali (p=0.01) e alla presenza nella lamina propria di cellule CD21+ (p=0.05), CD20+ (p=0.05) e CD117+ (p=0.03).

Conclusioni: L'analisi del compartimento sinoviale in pazienti affetti da IBD con comparsa di artrite durante trattamento con anti-TNF ha dimostrato una similitudine con pazienti affetti da PsA naive in termini di cellule mieloidi e linfoidi residenti. Inoltre l'analisi comparata ha mostrato una stretta concordanza in termini della organizzazione micro-anatomica dei compartimenti sinoviale e intestinale.

Keywords: IBD, Anti-TNF, Membrana sinoviale.

PREVALENZA DI ENTESITE SUBCLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA MICI. STUDIO MONOCENTRICO ULTRASONOGRAFICO

A. BATTICCIOTTO, G. PRATO, M. ANTIVALLE, M.C. DITTO, M.C. GERARDI, R. TALOTTA, F. RIGAMONTI, F. ATZENI, P. SARZI-PUTTINI

U.O.C. Reumatologia, ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

Scopo del lavoro: Le manifestazioni muscolo-scheletriche sono il più comune interessamento extra-intestinale nei pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali (MICI). In particolare, le manifestazioni artritiche, sia periferiche che assiali, possono associarsi a quelle intestinali con una prevalenza dal 2 al 26% a seconda delle casistiche indagate. Sebbene il meccanismo patogenetico sia ancora in parte sconosciuto, è evidente come l'infiammazione a livello delle entesi sia il primum movens nello sviluppo delle spondilo-entese-artriti (SpA). Numerosi gli studi hanno dimostrato come l'ultrasonografia sia in grado di evidenziare alterazioni caratteristiche entesitiche. Pertanto, lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare ecograficamente la prevalenza di entesite sub-clinica in pazienti affetti da MICI senza segni/sintomi di SpA.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 69 pazienti consecutivi affetti da MICI (29 affetti da Rettocolite Ulcerosa, 39 da Morbo di Crohn, 2 da colite indeterminata) senza segni o sintomi suggestivi per SpA, trattati con terapia convenzionale o con farmaci biotecnologici ed afferenti all'ambulatorio MICI dell'unità operativa di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera-Polo Universitario Luigi Sacco. La valutazione clinica e clinimetrica è stata eseguita tramite esame obiettivo ed utilizzo degli score MASES, BASDAI, BASMI, BASFI. La valutazione ultrasonografica (Esaote My Lab 70 Xvision e sonda lineare 6-18 Mhz o 4-12 Mhz) è stata eseguita da un singolo operatore in accordo con il Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI). La presenza contemporanea di disomogeneità ecostrutturale, ispessimento e positività power

Doppler entro 2mm dalla corticale ossea è stata considerata, in accordo con le linee guida internazionali, segno di entesite con carattere di attualità.

Risultati: La popolazione indagata [39D, età media di 29,4 anni (range 14-72anni), durata media di malattia intestinale di 6,5 anni (range 1-24anni)] non evidenziava clinicamente segni di sinovite e/o dattilite, MASES score medio di $1,3 \pm 2,3$ e rigidità mattutina (MS) media di $7,1 \pm 16$ minuti. La valutazione clinimetrica ha evidenziato uno score BASDAI medio di $2,7 \pm 1,7$ ed uno score BASFI medio di $1,6 \pm 1,2$.

Diciassette soggetti (24,6%) presentavano almeno un'entesi con caratteristiche ultrasonografiche compatibili con entesite in atto. La maggior prevalenza di alterazioni è stata riscontrata a livello dell'entesi distale del legamento patellare (47% dei pazienti con entesite). Il gruppo di pazienti con entesite in atto non differiva per caratteristiche demografiche (età media $33,6$ range 15-72 aa VS $28,3$ range 15-72 aa $p=0,364$, sesso $\chi=0,615$), durata di malattia intestinale ($8,2 \pm 7,5$ Vs $6,1 \pm 6,1$ $p=0,296$), MASES ($0,6 \pm 0,8$ Vs $1,4 \pm 2,3$ $p=0,320$), BASDAI ($3,3 \pm 2,6$ Vs $2,5 \pm 1,5$ $p=0,743$) e BASFI score ($1,5 \pm 1$ Vs $1,6 \pm 1,3$ $p=0,872$).

Conclusioni: La prevalenza di entesiti ultrasonograficamente rilevabili con caratteristiche di attualità nella nostra popolazione di pazienti affetti da MICI senza segni e sintomi di interessamento articolare è stata del 24,6%. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il reale valore clinico e prognostico di tali alterazioni.

Keywords: Entesite, Spondiloartrite enteropatica, MICI.

CASI DIFFICILI: RUOLO DELL'IMAGING

Moderatori: M.A. Cimmino (Genova), A. Iagnocco (Torino)

- Mano e polso doloroso: imaging integrato e diagnostica differenziale
Relatori: F. Salaffi (Jesi, AN), M. Carotti (Ancona)
- Piede e caviglia dolorosa: imaging integrato e diagnostica differenziale
Relatore: E. Scarano (Potenza)

COMUNICAZIONI

- Valutazione mediante risonanza magnetica di erosioni ossee, edema osseo e sinovite nelle articolazioni del polso e delle metacarpofalangee in pazienti con differenti malattie reumatiche
F. Barbieri, M.A. Cimmino, M. Cutolo, A. Sulli (Genova)
- Incidence and survival of acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to rheumatic disorders: a prospective study
A. Manfredi, M. Sebastiani, S. Cerri, A. Spinella, C. Vacchi, G. Della Casa, G. Cassone, R. Tonelli, F. Luppi, C. Ferri (Modena)

MANO E POLSO DOLOROSO: IMAGING INTEGRATO E DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

F. SALAFFI¹, M. CAROTTI²

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Clinica di Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche Università Politecnica delle Marche, Ancona

Le sindromi dolorose loco-regionali del polso e della mano sono un vasto insieme di condizioni cliniche eterogenee la cui diagnostica differenziale è complessa, visto che non esistono markers di malattia patognomonici. È pertanto necessaria un'ottima conoscenza delle strutture anatomiche, a cui vanno affiancati un'anamnesi esaustiva, un esame obiettivo completo e soprattutto una corretta interpretazione delle lesioni radiologiche elementari. Solo dopo aver concluso questa valutazione sarà possibile stabilire il corretto work-up diagnostico e terapeutico.

Le sindromi dolorose loco-regionali del polso e della mano d'interesse reumatologico possono verificarsi come eventi isolati o associarsi in vario modo tra loro, oppure essere secondarie ad altre patologie articolari infiammatorie, quali le artriti e le spondiloartriti, a patologie degenerative quale l'osteoartrosi, a malattie del connettivo o a patologie neurologiche o infettive. L'inquadramento diagnostico deve, pertanto, tenere in considerazione tutti questi fattori ed il trattamento deve essere personalizzato.

Tali sindromi possono essere classificate per meccanismi patogenici (ad esempio infiammatorie/degenerativo-meccaniche) o, più semplicemente, per regione anatomica. È nostra personale opinione che la suddivisione per distretti anatomici sia preferibile, giacché facilita la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di tali condizioni ed è un valido aiuto in sede diagnostica differenziale e di terapia.

Sebbene la diagnosi delle differenti sindromi dolorose loco-regionali del polso e della mano si basi essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, le metodiche di *imaging* sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico, per definire l'estensione della malattia, per seguirne l'evolutivezza e per valutare la risposta al trattamento.

La *radiologia convenzionale* conserva un ruolo centrale e rappresenta, nella maggior parte dei casi, l'indagine di primo livello. La quantificazione e lo studio della progressione nel tempo del danno anatomico rappresenta, inoltre, una delle più rilevanti misure prognostiche di evoluzione sfavorevole della malattia e l'arresto della progressione radiologica viene considerato, un obiettivo del trattamento farmacologico.

L'*ecografia* riveste un ruolo di sempre maggior rilievo, non solo nella diagnosi precoce, ma anche nel monitoraggio del processo infiammatorio, del danno strutturale e della risposta alla terapia. Lo sviluppo tecnologico e la disponibilità di sonde ad elevata frequenza, capaci di documentare alterazioni anatomiche nell'ambito del decimo di millimetro, la non invasività ed i bassi costi operativi, hanno reso l'ecografia una tecnica fondamentale nell'iter diagnostico dell'artrite reumatoide, soprattutto nella fase precoce. Nell'ambito delle spondiloartriti l'ecografia può essere considerata la metodica di elezione per lo studio dei tendini e delle entesi, le cui caratteristiche morfologiche e strutturali sono agevolmente valutabili da un operatore esperto. L'integrazione con la tecnica power Doppler, l'indagine spettrale e, più recentemente, l'impiego dei mezzi di contrasto ecografici e delle curve di enhancement contrastografico hanno consentito di ottenere utili informazioni di tipo funzionale all'immagine ecografica e di tracciare un "pattern" vascolare dettagliato e completo della sinovite reumatoide.

La *risonanza magnetica* (RM) rappresenta una tecnica di notevole utilità nello studio della mano e del polso, e più in generale, dell'apparato osteo-articolare in corso di malattie reumatiche. La sua multiplanarità consente la contemporanea visualizzazione dell'osso, della cartilagine articolare, della membrana sinoviale, dei tessuti molli pe-

riarticolari e la presenza di versamento articolare. Nelle fasi pre-radiologiche delle malattie infiammatorie articolari, la RM consente la visualizzazione dell'edema osseo intraspongioso, del versamento articolare, dell'entesite, della capsulite e della sinovite.

La *tomografia computerizzata* presenta una marcata superiorità rispetto alla radiologia convenzionale nell'evidenziare le alterazioni osteostrutturali e, in particolare, le fini erosioni, l'iniziale sclerosi e la neoproduzione ossea.

Essa risulta di notevole utilità nei casi in cui vi siano dubbi nella interpretazione di un radiogramma standard, nello studio di alcune articolazioni difficili da valutare alla radiologia convenzionale, più evidenti nelle fasi tardive delle malattie infiammatorie o degenerative.

BIBLIOGRAFIA

- Boutry N, Larde A, Lapegue F, Solau-Gervais E, Flipo RM, Cotten A. Magnetic resonance imaging appearance of the hands and feet in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003; 30: 671-9.
- Carotti M, Filippucci E, Salaffi F. Power Doppler e mezzi di contrasto nello studio della membrana sinoviale reumatoide. *Reumatismo* 2002; 54: 361-3.
- Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Simonetti B, Grassi W. Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 877-82.
- Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1097-106.
- Filippucci E, Farina A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 740-3.
- Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1433-7.
- Gasson J, Gandy SJ, Hutton CW, Jacoby RK, Summers IR, Vennart W. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis in metacarpophalangeal joints. *Skeletal Radiol.* 2000; 29: 324-34.
- Ghanem N, Uhl M, Pache G, Bley T, Walker UA, Langer M. MRI in psoriatic arthritis with hand and foot involvement. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 387-93.
- Gilkeson G, Polissson R, Sinclair H, Vogler J, Rice J, Caldwell D, et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 1988; 15: 1361-6.
- Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (Suppl. 3): iii22-4.
- Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 98-103.
- Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19: 467-85.
- Iagnocco A, Filippucci E, Ossandon A, Ciapetti A, Salaffi F, Basili S, et al. High resolution ultrasonography in detection of bone erosions in patients with hand osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32: 2381-3.
- Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1118-24.
- Klecker RJ, Weissman BN. Imaging features of psoriatic arthritis and Reiter's syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003; 7: 115-26.
- Konig H, Sieper J, Wolf KJ. Rheumatoid arthritis: evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology.* 1990; 176: 473-7.
- Leak RS, Rayan GM, Arthur RE. Longitudinal radiographic analysis of rheumatoid arthritis in the hand and wrist. *J Hand Surg [Am].* 2003; 28: 427-34.
- Lindgaard H, Vallo J, Horslev-Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 770-6.
- Ostergaard M, Dohn UM, Ejbjerg BJ, McQueen FM. Ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2006; 8: 378-85.
- Ravaud P, Dougados M. Radiographic assessment in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 786-91.
- Ostergaard M, Stoltenberg M, Henriksen O, Lorenzen I. Quantitative assessment of synovial inflammation by dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. A study of the effect of intra-articular methylprednisolone on the rate of early synovial enhancement. *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 50-9.
- Poole J, Sayer AA, Hardy R, Wadsworth M, Kuh D, Cooper C. Patterns of interphalangeal hand joint involvement of osteoarthritis among men and women: a British cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3371-6.
- Salaffi F, Carotti M, Lamanna G, Baldelli S. Quantitative analysis of radiologic progression in rheumatoid arthritis: controversies and perspectives. *Radiol Med.* 1997; 93: 174-84.
- Salaffi F, Carotti M, Manganelli P, Filippucci E,

- Giuseppetti GM, Grassi W. Contrast-enhanced power Doppler sonography of knee synovitis in rheumatoid arthritis: assessment of therapeutic response. *Clin Rheumatol.* 2004; 23: 285-90.
25. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Radiographic assessment of osteoarthritis: analysis of disease progression. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15: 391-404.
26. Salaffi F, Ferraccioli GF, Peroni M, Carotti M, Bartoli E, Cervini C. Progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis assessed by nonlinear models. *J Rheumatol.* 1994; 21: 1626-30.
27. Savnik A, Malmkov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Danneskiold-Samsøe B, et al. MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol.* 2002; 12: 1203-10.
28. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, Schaffler GJ, Reittner P, Kammerhuber F, et al. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187: 351-7.

PIEDE E CAVIGLIA DOLOROSA: IMAGING INTEGRATO E DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

E. SCARANO

Unità Operativa di Radiologia, Azienda Ospedaliera Regionale S. Carlo di Potenza

Testo della relazione: l'inquadramento clinico-anamnestico è generalmente sufficiente a farci porre la giusta ipotesi diagnostica e a guidare l'imaging; a volte tuttavia ci sono dei quadri di imaging che mostrano una dissociazione con la presentazione clinica, altre volte l'esecuzione di esami diagnostici ancor prima di aver inquadrato clinicamente il problema ci costringe a dover interpretare aspetti di imaging spesso polimorfi.

Alcuni segni sono infatti estremamente aspecifici come ad esempio l'edema osseo che può essere presente nella patologia artrosico-degenerativa, post-traumatica, neoplastica infiammatoria e infettiva; la sede, la distribuzione e la morfologia, in associazione con il quadro clinico-laboratoristico, consentono di orientarci nella diagnosi differenziale. Lo stesso vale per le erosioni, l'entesite, la sinovite/tenosinovite, la borsite che possono essere trovati in patologie molto differenti.

L'esame radiologico convenzionale dovrebbe essere sempre eseguito in prima istanza per dimostrare la presenza di alterazioni ossee altrimenti difficilmente valutabili con metodiche di seconda

istanza. Le metodiche di imaging che possono essere utilizzate per integrare la radiologia convenzionale sono l'ecografia, la TC, la RM e la scintigrafia ossea.

Se di fronte a un trauma recente di piede o caviglia le alterazioni evidenziate all'imaging sono più facilmente correlabili con il quadro clinico, in caso di patologia dolorosa cronica si hanno i maggiori problemi di diagnosi differenziale, in particolare tra forme degenerative ed infiammatorie. Alcune situazioni che possono porre dei problemi di diagnosi differenziale sono, ad esempio: tra l'entesite meccanica e quella infiammatoria della fascia plantare o del tendine Achilleo oppure tra una patologia infiammatoria erosiva articolare e un'osteocondrite post-traumatica oppure tra edema infiammatorio e algodistrofico o post-contusivo.

Dovrebbe pertanto essere sempre il quadro clinico a guidare l'iter diagnostico e la metodica di imaging da preferire; è dall'integrazione delle varie metodiche nel giusto iter che si raggiunge la diagnosi nei casi difficili.

VALUTAZIONE MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA DI EROSIONI OSSEE, EDEMA OSSEO E SINOVITE NELLE ARTICOLAZIONI DEL POLSO E DELLE METACARPOFALANGEE IN PAZIENTI CON DIFFERENTI MALATTIE REUMATICHE

F. BARBIERI, M.A. CIMMINO, M. CUTOLO, A. SULLI

Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, University of Genova

Scopo del lavoro: I punteggi OMERACT-RAMRIS dell'erosione ossea, dell'edema osseo e della sinovite sono stati convalidati nell'artrite reumatoide (AR) 1-4. Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare la presenza di erosioni, edema e sinovite nei pazienti con AR, artrite psoriasica (APs), gotta cronica e sclerosi sistemica (SSc), utilizzando il punteggio OMERACT-RAMRIS 1-4.

Metodi: Sono stati arruolati 85 pazienti (31 con AR, 9 con APs, 18 con SSc, 18 con gotta e 9 soggetti sani (Cnt)). La risonanza magnetica (RM) della lateralità dominante è stata eseguita con un apparecchio a basso campo dedicato alle estremità

(C-scan, Esaote Genova) utilizzando sequenze turbo 3D pre e post contrasto (se indicato) T1 pesate e STIR. Le immagini RM sono state valutate utilizzando il punteggio OMERACT-RAMRIS per erosioni, edema e sinovite sia per l'articolazione del polso, sia per le metacarpofalangee (MCF). L'analisi statistica è stata effettuata mediante test non parametrici.

È emerso che i pazienti con gotta cronica mostrano punteggi più elevati in maniera statisticamente significativa per le erosioni a livello delle articolazioni MCF rispetto a tutti gli altri gruppi di pazienti. Inoltre, i pazienti con gotta cronica mostrano un punteggio dell'edema osseo significativamente

		AR		APs		Gotta		SSc			
		Polso	MCF	Polso	MCF	Polso	MCF	Polso	MCF	Polso	MCF
AR	ER	5.52 ± 5.00	1.16 ± 1.66								
	ED	9.84 ± 12.17	1.81 ± 3.57								
	Syn	5.16 ± 2.89	2.10 ± 2.12								
APs	ER	4.44 ± 3.28	0.33 ± 0,71	ns	ns						
	ED	8.22 ± 9.56	0.00 ± 0.00	ns	0.022						
	Syn	2.22 ± 2.44	2.00 ± 1.80	0.008	ns						
Gotta	ER	8.94 ± 7.89	3.67 ± 3.32	ns	0.002	ns	0.0007				
	ED	27.76 ± 8.07	4.89 ± 8.07	< 0.0001	ns	0.0004	0.011				
	Syn	5.72 ± 2.47	2.78 ± 1.86	ns	ns	0.004	ns				
SSc	ER	2.83 ± 3.43	0.25 ± 0.58	0.015	0.034	ns	ns	0.002	< .0001		
	ED	4.56 ± 6.47	0.25 ± 1.00	ns	0.016	ns	ns	< 0.0001	0.008		
	Syn	3.00 ± 1.91	1.06 ± 2.24	0.012	0.027	ns	0.022	0.001	0.025		
Cnt	ER	0.00	0.00	< 0.0001	0.011	< 0.0001	0.0001	< 0.0001	0.0001	0.002	ns
	ED	0.00	0.00	0.0005	0.022	0.011	ns	< 0.0001	0.011	0.004	ns
	Syn	0.00	0.00	< 0.0001	0.001	0.004	0.0004	< 0.0001	0.001	< 0.0001	0.040

Tabella I

più alto a livello del polso rispetto a tutti gli altri gruppi, e più edema osseo nelle MCF rispetto ai pazienti con APs e SSc.

In aggiunta, il punteggio per la sinovite è risultato significativamente più elevato a livello del polso nei pazienti con gotta cronica che in entrambi i gruppi APs e SSc.

Conclusioni: In conclusione, l'osservazione di punteggi più elevati per le erosioni, l'edema e la sinovite nei pazienti con gotta cronica suggerisce un meccanismo diverso, sottostante al processo infiammatorio, nei pazienti affetti da questa malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Østergaard M, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64S1: i3-7.
2. Bird P, et al. The development of the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64S1: i8-10,
3. Conaghan P, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64S1: i11-21.
4. Ejlertsen B, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64S1: i23-47.

Keywords: *Magnetic resonance imaging, OMERACT-RAMRIS, Gout.*

INCIDENCE AND SURVIVAL OF ACUTE EXACERBATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES SECONDARY TO RHEUMATIC DISORDERS: A PROSPECTIVE STUDY

A. MANFREDI, M. SEBASTIANI, S. CERRI, A. SPINELLA, C. VACCHI, G. DELLA CASA, G. CASSONE, R. TONELLI, F. LUPPI, C. FERRI

Azienda Ospedaliera Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Objective: Acute exacerbation (AE) is a definite complication of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), but may also complicate interstitial lung disease (ILD) secondary to rheumatic diseases (RD). AE can occur in the course of the disease as an episode of rapid deterioration of lung function often leading to death.

A variable incidence rate of AE from 86 to 142 per 1000 patients-years has been reported in patients with IPF; literature data suggest that up to 46% of deaths in IPF are preceded by an AE. Recently, the occurrence of AE has been recognized in other forms of interstitial pneumonia, but nowadays, only 37 cases of AE in RD have been retrospectively described.

We prospectively investigated the incidence, clinical features and outcome of AE in a population of RD-ILD, namely connective tissue disease (CTD), rheumatoid arthritis (RA) and vasculitis.

Methods: During a 30 month-period, we consecutively enrolled and periodically followed all patients with RD-ILD referred to our multidisciplinary outpatient for rare lung diseases. Data about serological, clinical and therapeutic features of the patients were periodically recorded; AE was defined as an acute worsening or development of dyspnea typically of less than one month duration, CT with new bilateral ground-glass opacity and/or consolidation superimposed on a background pattern consistent with definite, possible UIP or other HRCT pattern (namely, NSIP, OP, etc.).

To assess survival of RD-ILD patients, the vital

status of all enrolled subjects was re-evaluated after 6 months after the end of the study.

Results: An AE occurred in 9/78 patients, with an incidence of new AE of 5.77/100 patients/year. DLCO-SB was lower in patients developing AE (46.8 ± 17.9 vs 35.6 ± 10.1 , respectively). In particular, all patients with AE showed a DLCO <47% versus 52.2% of the control group (the presence of pulmonary arterial hypertension was excluded in all patients). A definite or possible UIP pattern was observed in 6/9 cases of AE.

Four patients died until 1 month by AE; one patient died 4 months after a first episode of AE because of a relapse, despite therapy with anti-CD20 monoclonal antibody. Two of three survived patients recovered their previous lung function, while the third patient showed a significant reduction of lung function after AE.

During the follow-up, 12 patients died. In particular, 5 patients died because of AE, that was the main cause of mortality ($p=0.002$), with a hazard ratio of 11.3 (95%CI 2.2-56.7).

Conclusions: our study confirms that the incidence of AE-RD is very similar to that described for IPF, occurring in patients with different radiologic patterns and representing in our population the first cause of death. Our data highly suggest to carefully consider this life-threatening complication as part of the natural course of RD-ILD, in particular in patients with reduced DLCO.

Keywords: *Acute exacerbation, Interstitial lung diseases, Rheumatic diseases.*

VENERDÌ 24 NOVEMBRE 2017

VASCULITI SISTEMICHE

Moderatori: S. De Vita (Udine), F. Schiavon (Padova)

- Raccomandazioni per l'uso dell'imaging nelle vasculiti
Relatore: C. Salvarani (Reggio Emilia)
- Nuove raccomandazioni EULAR per la terapia della malattia di Behçet
Relatore: P. Leccese (Potenza)
- La vasculite crioglobulinemica
Relatore: C. Ferri (Modena)

COMUNICAZIONI

- Rischio cardiovascolare e trombotico nei pazienti con vasculiti anca associate: uno studio di popolazione della durata di 20 anni
A. Berti¹, E. Matteson², C. Crowson², U. Specks², D. Cornec²
(¹Milan, ²Rochester - USA)
- Efficacia e sicurezza dell'inibizione dell'interleuchina-1 con anakinra e canakinumab nel trattamento dell'uveite correlata a malattia di Behçet
C. Fabiani¹, A. Vitale², G. Emmi³, G. Lopalco⁴, S. Gentileschi², B. Frediani², M. Galeazzi², F. Iannone⁴, L. Cantarin²
(¹Rozzano, MI, ²Siena, ³Firenze, ⁴Bari)

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELL'IMAGING NELLE VASCULITI

C. DEJACO^{1,2}, S. RAMIRO³, C. DUFTNER⁴, F.L. BESSON^{5,6}, T.A. BLEY⁷, D. BLOCKMANS⁸, E. BROUWER⁹, M.A. CIMMINO¹⁰, E. CLARK¹¹, B. DASGUPTA^{12,13}, A.P. DIAMANTOPOULOS¹⁴, H. DIRESKENELI¹⁵, A. IAGNOCCO¹⁶, T. KLINK⁷, L. NEILL¹⁷, C. PONTE^{18,19}, C. SALVARANI^{20,21}, R.H.J.A. SLART^{9,22}, M. WHITLOCK¹², W.A. SCHMIDT²³

¹Medical University Graz, Graz, Austria; ²Hospital of Bruneck, Bruneck, Italy; ³Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; ⁴Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁵Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁶Université Paris-Saclay, Orsay, France; ⁷University Medical Center Wuerzburg, Wuerzburg, Germany; ⁸University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; ⁹University Medical Center Groningen, The Netherlands; ¹⁰University of Genova, Genoa, Italy; ¹¹Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis UK (PMR-GCA UK); ¹²Southend University Hospital, Southend, UK; ¹³Anglia Ruskin University, Chelmsford, UK; ¹⁴Martina Hansens Hospital, Bærum (Oslo), Norway; ¹⁵Marmara University, School of Medicine, Istanbul, Turkey; ¹⁶Università di Torino, Torino, Italy; ¹⁷Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis Scotland (PMR-GCA Scotland); ¹⁸University of Lisbon, Lisbon, Portugal; ¹⁹Hospital de Santa Maria - CHLN, Lisbon, Portugal; ²⁰Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Italy; ²¹Università di Modena e Reggio Emilia; ²²University of Twente, Enschede, The Netherlands; ²³Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany

The aim was to develop evidence-based recommendations for the use of imaging modalities in primary large vessel vasculitis (LVV) including giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TAK).

EULAR Standardised Operating Procedures were followed. A systematic literature review was con-

ducted to retrieve data on the role of imaging modalities including ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) in LVV. Based on evidence and expert opinion, the task force consisting of 20 experts from 10 EULAR countries developed rec-

Statement	LoE	LoA
In patients with suspected GCA, an early imaging test is recommended to complement the clinical criteria for diagnosing GCA, assuming high expertise and prompt availability of the imaging technique. Imaging should not delay initiation of treatment.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
In patients in whom there is a high clinical suspicion of GCA and a positive imaging test, the diagnosis of GCA may be made without an additional test (biopsy or further imaging). In patients with a low clinical probability and a negative imaging result, the diagnosis of GCA can be considered unlikely. In all other situations, additional efforts towards a diagnosis are necessary.	2	9.4 (1.0) 90% ≥8
Ultrasound of temporal ± axillary arteries is recommended as the first imaging modality in patients with suspected predominantly cranial GCA*. A non-compressible 'halo' sign is the ultrasound finding most suggestive of GCA.	1	9.7 (0.6) 100% >8
High resolution MRI† of cranial arteries‡ to investigate mural inflammation may be used as an alternative for GCA diagnosis if ultrasound is not available or inconclusive.	2	9.2 (1.1) 90% >8
CT† and PET† are not recommended for the assessment of inflammation of cranial arteries.	5	9.5 (1.2) 95% >8
Ultrasound, PET, MRI and/or CT may be used for detection of mural inflammation and/or luminal changes in extracranial arteries to support the diagnosis of LV-GCA. Ultrasound is of limited value for assessment of aortitis.	3 (PET, CT) and 5 (MRI, ultrasound)	9.8 (0.6) 100% >8

>>>

Statement	LoE	LoA
In patients with suspected TAK, MRI to investigate mural inflammation and/or luminal changes should be used as the first imaging test to make a diagnosis of TAK, assuming high expertise and prompt availability of the technique.	3	9.1 (1.4) 90% >8
PET, CT and/or ultrasound may be used as alternative imaging modalities in patients with suspected TAK. Ultrasound is of limited value for assessment of the thoracic aorta.	3 (CT) and 5 (PET, ultrasound)	9.4 (0.8) 100% >8
Conventional angiography is not recommended for the diagnosis of GCA or TAK as it has been superseded by the previously mentioned imaging modalities.	5	(0.6) 100% ≥8
In patients with LVV (GCA or TAK) in whom a flare is suspected, imaging might be helpful to confirm or exclude it. Imaging is not routinely recommended for patients in clinical and biochemical remission.	5	9.4 (0.8) 100% ≥8
In patients with LVV (GCA or TAK), MRA, CTA and/or ultrasound may be used for long-term monitoring of structural damage, particularly to detect stenosis, occlusion, dilatation and/or aneurysms. The frequency of screening as well as the imaging method applied should be decided on an individual basis.	5	9.3 (1.2) 95% ≥8
Imaging examination should be done by a trained specialist using appropriate equipment, operational procedures and settings. The reliability of imaging, which has often been a concern, can be improved by specific training. Suggestions for technical and operational parameters are depicted in Box 1.	5	9.8 (0.6) 100% >8

LoA, level of agreement; CT, computed tomography; GCA, giant cell arteritis; LV-GCA, large vessel GCA; LoE, Level of evidence; LVV, large vessel vasculitis; MRI, magnetic resonance imaging; PET, [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; TAK, Takayasu arteritis;

Numbers in column "LoA" indicate the mean and standard deviation (in parenthesis) of the LoA, as well as the percentage of task force members with an agreement ≥8

*cranial symptoms of GCA include headache, visual symptoms, jaw claudication, swelling and/or tenderness of temporal arteries; †CT and MRI also refers to specific angiography techniques such as CT-angiography (CTA) and MR-angiography (MRA), and PET is commonly combined with CT or CTA; ‡cranial arteries: superficial temporal, occipital and facial, usually all visible in one examination in MRI.

ommendations, with consensus obtained through informal voting. The final level of agreement was voted anonymously.

A total of 12 recommendations have been formulated. The task force recommends an early imaging test in patients with suspected LVV, with ultrasound and MRI being the first choices in GCA and TAK, respectively. CT or PET may be used alternatively. In case the diagnosis is still in question after clinical examination and imaging, additional investigations including temporal artery biopsy and/or additional imaging are required. In patients with a suspected flare, imaging might help to better assess disease activity. The frequency and choice of imaging modalities for long-term monitoring of structural damage remains an individual decision, close monitoring for aortic aneurysms should be conducted in patients at risk for this complication. All imaging should be performed by a trained specialist using appropriate operational procedures and settings. These are the first EULAR recommendations providing up-to-date guidance for the role of imaging in the diagnosis and monitoring of patients with (suspected) LVV.

REFERENCES

1. Monti S, Floris A, Ponte C, et al. The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology* 2017 [Epub ahead of print].
2. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 (Suppl.) 103: 189-193.
3. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 8-13.
4. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 293-7.
5. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1336-42.
6. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, et al. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 96-101.
7. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54: 463-70.

8. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, et al. The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: S-113-5.
9. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2574-8.
10. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, et al. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med*. 2000; 108: 246-9.
11. Puppo C, Massollo M, Paparo F, et al. Giant Cell Arteritis: A Systematic Review of the Qualitative and Semiquantitative Methods to Assess Vasculitis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 1-11.
12. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis?. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 232-8.

NUOVE RACCOMANDAZIONI EULAR PER LA TERAPIA DELLA MALATTIA DI BEÇHET

P. LECCESE

Potenza

Non pervenuto.

LA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA

C. FERRI

Modena

Non pervenuto.

RISCHIO CARDIOVASCOLARE E TROMBOTICO NEI PAZIENTI CON VASCULITI ANCA ASSOCIATE: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE DELLA DURATA DI 20 ANNI

A. BERTI¹, E. MATTESON², C CROWSON³, U. SPECKS⁴, D. CORNEC⁵

¹San Raffaele Scientific Institute, Milan; ²Division of Rheumatology, Mayo Clinic, Rochester, USA, ³Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, USA, ⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA, ⁵Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA

Scopo del lavoro: Le malattie cardiovascolari (CVD) e trombotiche rappresentano la causa principale di mortalità e morbilità nella popolazione generale.

Scopo dello studio è quello di valutare il rischio cardiovascolare e trombotico nei pazienti adulti con diagnosi di granulomatosi con poliangiite (GPA), polangiite microscopica (MPA) e granulomatosi eosinofila con polangiite (EGPA).

Materiali e Metodi: Abbiamo esaminato i dati demografici, clinici e bioumorali dei casi incidenti con vasculite ANCA-associata (AAV) confermati all'algoritmo EMA residenti in una precisa regione geografica, dal 1° gennaio 1996 al 31° dicembre 2015. Per ciascuna diagnosi sono stati selezionati random 3 controlli senza AAV dalla stessa popolazione, matchati per sesso ed età. Sono stati raccolti i dati relativi agli eventi CVD (quali cardiopatia ischemica (CAD), insufficienza cardiaca congestizia (HF), fibrillazione atriale (AF), ictus ischemico, vasculopatia periferica (PAD)) e trombotici (quali trombosi venosa profonda (DVT) ed embolia polmonare (PE)). Sono stati inoltre registrati i fattori di rischio cardiovascolare alla diagnosi, tra cui BMI, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, abitudine tabagica.

Risultati: Abbiamo incluso 58 casi incidenti di AAV (48%, donne, 98% caucasici, età media 61,1 anni) e 174 controlli senza AAV (48% donne, 95% caucasici, età media 61,2 anni). Tra i pazienti AAV, 23(40%) erano GPA, 28(48%) MPA, 7(12%) EGPA; 5(9%) erano ANCA negativi, 34(61%) erano MPO-ANCA positivi e 17(30%) erano PR3-ANCA positivi.

I livelli di colesterolo totale (179.0 [IQR25%-75%, 151.0-200.0] nei pazienti e 191.0 [167.0,

212.0] nei controlli) e il tasso di tabagismo attivo erano più bassi nel gruppo AAV rispetto ai controlli ($p<0.05$). I restanti fattori di rischio per CVD non sono risultati significativamente diversi tra i due gruppi. I pazienti con MPA erano più frequentemente affetti da ipertensione arteriosa alla diagnosi rispetto a quelli con GPA o EGPA (79% vs 43% e 29%, $p<0,05$).

La prevalenza di CVD e DVT prima della data indice non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi.

La durata mediana del follow-up è stata di 6.0 anni in entrambi i gruppi. Complessivamente, il rischio di eventi CVD e trombotici è risultato essere aumentato nei pazienti affetti da AAV rispetto ai controlli (HR:3,37, intervallo di confidenza del 95%[CI]:1,64-6,91, $p<0,001$). Per sottotipo, il rischio di eventi cardiaci (HF, CAD o AF) è risultato essere aumentato (HR:2,95, 95%CI:1,42-6,12, $p<0,005$), così come quello di ictus ischemico (HR:8,16, 95%CI:2,45-27,15, $p<0,001$), ma non quello di PAD ($p=ns$).

Il rischio di eventi trombotici ha mostrato un trend in aumento nei pazienti rispetto ai controlli (HR:3,33;95%CI:0,86-12,86, $p=ns$), con un significativo incremento del rischio di DVT (HR:6,44, 95%CI:1,20-34,66), $p<0,05$) ma non di PE (HR:1,33, 95%CI:0,23-7,60), $p=ns$).

Conclusioni: Nonostante un'inferiore prevalenza di alcuni fattori di rischio cardiovascolare alla diagnosi, l'incidenza di eventi CVD e trombotici è aumentata nei pazienti affetti da AAV rispetto alla popolazione generale.

Keywords: ANCA, Epidemiologia, Rischio cardiovascolare.

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'INIBIZIONE DELL'INTERLEUCHINA-1 CON ANAKINRA E CANAKINUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE CORRELATA A MALATTIA DI BEHÇET

C. FABIANI¹, A. VITALE², G. EMMI³, G. LOPALCO⁴, S. GENTILESCHI², B. FREDIANI², M. GALEAZZI², F. IANNONE⁴, L. CANTARINI²

¹Dipartimento di oftalmologia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano; ²Unità di Reumatologia, Università degli studi di Siena; ³Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università degli studi di Firenze; ⁴Dipartimento interdisciplinare di medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari

Scopo del lavoro: Valutare l'efficacia degli inibitori dell'interleuchina-1 (IL-1) anakinra (ANA) e canakinumab (CAN) nel trattamento dell'uveite correlata a Malattia di Behçet.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo, che includeva 19 pazienti consecutivi affetti da uveite correlata a Malattia di Behçet (31 occhi) trattati con gli inibitori di IL-1 ANA e CAN. Sono stati raccolti retrospettivamente e analizzati i dati clinici al baseline, a 3 mesi e a 12 mesi dall'inizio della terapia. L'End-Point primario dello studio consisteva nella riduzione delle recidive dell'uveite nel primo anno di trattamento con inibitori dell'IL-1 rispetto ai 12 mesi precedenti l'inizio della terapia. Gli End-Points secondari erano: miglioramento della acuità visiva (determinata mediante la Best Corrected Visual Acuity - BVCA); riduzione dello spessore maculare misurato mediante la tomografia a coerenza ottica (OCT); diminuzione della ricorrenza della vasculite retinica, determinata tramite fluoroangiografia retinica (FA); valutazione di differenze statisticamente significative nell'efficacia del trattamento tra pazienti trattati con inibitori dell'IL-1 ANA e CAN in monoterapia ed pazienti trattati con inibitori dell'IL-1 in associazione con DMARDs. Analogamente si valutavano eventuali differenze statisticamente significative tra coloro i quali ricevevano ANA e CAN in prima linea ed i pazienti che avevano precedentemente ricevuto altri trattamenti con farmaci biologici. In-

fine, veniva valutato lo "steroid-sparing effect" del trattamento con inibitori dell'IL-1.

Risultati: Durante i primi 12 mesi di trattamento con inibitori dell'IL-1 ANA e CAN, si è registrata una riduzione statisticamente significativa del numero di recidive di uveite, da 200 flares/100 pazienti/anno a 48.87 flares/100 pazienti/anno ($p < 0.0001$). La FA evidenziava una vasculite retinica attiva al baseline in 20/31 occhi (64.5%), in 3/31 occhi (9.7%) a 3 mesi di follow up e 5/24 occhi e (20.8%) a 12 mesi di follow up ($p < 0.0001$ e $p = 0.001$ rispettivamente). La frequenza di recidive di uveite risultava essere significativamente maggiore nei soggetti trattati con ANA o CAN in combinazione con DMARDs (81.8 flares/100 pazienti/anno) rispetto ai pazienti trattati con inibitori dell'IL-1 in monoterapia (0.0 flares/100 pazienti/anno) ($p = 0.03$). Non si sono identificate differenze statisticamente significative in termini di efficacia del trattamento con inibitori dell'IL-1 a seconda delle diverse linee di trattamento. I dosaggi dei corticosteroidi utilizzati risultavano significativamente ridotti al controllo a 12 mesi, rispetto al baseline ($p = 0.02$)

Conclusioni: Gli inibitori dell'IL-1 sono efficaci nel trattamento dell'uveite correlata a Malattia di Behçet, consentendo un controllo delle recidive infiammatorie intraoculari nei casi refrattari e di lunga durata.

Keywords: Behçet, Uveite, Interleuchina-1.

MALATTIE REUMATICHE IN GRAVIDANZA E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: A. Hoxha (Padova), M. Gerosa (Milano)

- Artriti infiammatorie prima, durante e dopo la gravidanza
Relatore: V.L. Ramoni (Pavia)

COMUNICAZIONI

- Assenza di trasferimento placentare di certolizumab pegol durante la gravidanza: risultati provenienti dal crib, studio post marketing di farmacocinetica prospettico, multicentrico
A. Tincani¹, X. Mariette², A. Flynn³, F. Förger⁴, A. Moltó², R.-M. Flipo⁵, A. Van Tubergen⁶, L. Shaughnessy⁷, J. Simpson⁷, M. Teil⁸, E. Helmer⁸, M. Wang⁷, E. Chakravarty¹⁰
(¹Brescia, ²Paris - FR, ³Salt Lake City - UT, ⁴Bern - CH, ⁵Lille (France), ⁶Maastricht - NL, ⁷Raleigh - NC, ⁸Slough - UK, ⁹Brussels - BE, ¹⁰Oklahoma City - OK)
- Outcome della gravidanza in corso di malattie autoimmuni sistemiche: risultati dell'attività di un ambulatorio dedicato dal 2000 al 2016
C. Tani, R. Vagelli, F. Strigini, E. Bianchi, L. Carli, A. Parma, M. Mosca (Pisa)
- Incremento dei livelli di eriptosi nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
C. Pensa, M. Vomero, F. Ceccarelli, A. Finucci, F.R. Spinelli, C. Barbati, T. Colasanti, R. Foa, F.R. Mauro, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri (Roma)
- Curbside Consultation on Antiphospholipid Syndrome
L. Andreoli, F. Crisafulli, A. Tincani (Brescia)

ARTRITI INFIAMMATORIE PRIMA DURANTE E DOPO LA GRAVIDANZA

V. RAMONI

Divisione di Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

Le artriti infiammatorie colpiscono spesso individui di sesso femminile con un esordio di malattia che può avvenire nella prima parte della vita comprendendo il periodo fertile. È pertanto ragionevole aspettarsi di dover affrontare il discorso riproduttivo con le proprie pazienti. Molti studi hanno indagato gli aspetti riproduttivi, la gravidanza e l'allattamento nell'artrite reumatoide mentre ridotti sono quelli che prendono in considerazione gli stessi aspetti nelle altre forme di artriti infiammatorie in particolare nell'artropatia psoriasica e nella spondilite anchilosante. L'artrite reumatoide (AR) ha un impatto sulla sfera riproduttiva, infatti le dimensioni delle famiglie di pazienti affette da AR sono ridotte rispetto all'atteso. Le scelte personali legate alla malattia ed alla paura di un suo peggioramento entrano sicuramente in gioco nella pianificazione familiare di queste pazienti, tuttavia da sole non giustificano la ridotta dimensione familiare delle donne malate (1). Esiste infatti anche un problema oggettivo di diminuzione della fertilità: nelle pazienti con AR è stata riscontrata una riduzione della riserva ovarica a cui si accompagna la comparsa di menopausa precoce. Sono stati descritti livelli di ormone anti-mulleriano più bassi soprattutto nelle pazienti con artriti di lunga durata (2) a fronte di una normalità di tali livelli nelle donne con artriti iniziali, presupponendo pertanto che la riduzione della riserva ovarica sia secondaria al processo infiammatorio legato alla malattia (3). La ridotta fertilità si traduce anche in un prolungato tempo di attesa per la gravidanza, >12 mesi nel 25-43% delle pazienti rispetto al 9% (3,4-24%) nella popolazione generale (4). Altri fattori, legati anche a particolari momenti della malattia, possono interferire con la fertilità quali una fase di attività di malattia o l'assunzione di alcune terapie. Dati provenienti dal Registro Olandese mostrano infatti che il 67% delle donne con una malattia attiva (disease activity

score: DAS28 >5.1) avevano un tempo di attesa per la gravidanza >12 mesi rispetto a donne con malattia in remissione (DAS 28 <2,6) in cui l'attesa superiore all'anno si osservava solo nel 30% dei casi (4). Anche l'uso di farmaci antireumatici nel periodo pre-concezionale sembra avere un'influenza sul tempo di attesa per la gravidanza: gli antiinfiammatori non steroidei, infatti, agiscono inibendo la produzione di prostaglandine coinvolte nell'ovulazione e nell'impianto della blastocisti (5), mentre i corticosteroidi, soprattutto a dosaggio quotidiano superiore a 7,5 mg di prednisone o equivalenti, hanno effetto sulla fertilità dovuto sia alla transitoria soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio che all'effetto diretto sulla funzione ovarica e sull'endometrio (6, 7).

Meno studiato è il genere maschile e meno conosciuto è l'impatto della malattia sulla fertilità maschile. I pazienti con l'artrite sembrano avere un più basso livello di testosterone, il cui significato clinico non è tuttavia ancora noto. Certa è invece l'influenza di alcuni farmaci sulla fertilità: la sulfasalazina, ad esempio, può causare oligospermia, ridurre la motilità degli spermatozoi e incrementare le forme anormali, condizione generalmente reversibile entro 2 mesi dalla sospensione del farmaco (8). Non ci sono invece evidenze che FANS, corticosteroidi, Methotrexato e farmaci inibitori del TNF- α abbiano un reale impatto sulla fertilità maschile. Una volta iniziata la gravidanza le pazienti con artriti infiammatorie vanno seguite periodicamente sia dal punto di vista ginecologico che da quello reumatologico in modo da valutare sia l'andamento della gravidanza che della malattia. Esiste una stretta correlazione tra queste due entità: in gravidanza allo scopo di aumentare la tolleranza verso il feto non-self si assiste ad uno shift dell'assetto immunologico con incremento della produzione di citochine di classe Th2 ed un'inibizione di quelle di classe Th1 (9); questa

variazione fisiologica porta alla riduzione delle citochine pro-infiammatorie tipiche dell'artrite reumatoide con conseguente tendenza di questa patologia a risentire positivamente della gravidanza. Studi retrospettivi precedenti gli anni '90 mostravano infatti un miglioramento dell'artrite in gravidanza in una percentuale variabile tra il 50-86% delle donne (10); negli ultimi due decenni sono stati condotti diversi studi prospettici che hanno confermato il miglioramento dell'artrite anche se in percentuale minore (11, 12). La differenza sostanziale tra questi studi sta nel fatto che quelli più recenti oltre ad essere prospettici ed aver incluso pazienti con diversi gradi di attività di malattia, hanno introdotto l'uso di indici di attività di malattia utilizzabili in gravidanza. L'attività di malattia è stata infatti calcolata con il DAS 28 con tre variabili comprendenti il numero di articolazioni dolenti, il numero di tumefatte e il valore di proteina C reattiva (mg/L) (13). Le variazioni fisiologiche che avvengono in gravidanza, infatti, influenzano sia VES sia il global health (GH) che pertanto non vanno considerati: la prima tende ad aumentare durante la gravidanza riducendosi nel post-partum mentre un incremento del GH si osserva sia nelle gestanti con artrite che nelle gestanti di controllo. Lo studio PARA di de Man e collaboratori, (12) ha mostrato che il 48% di 52 pazienti con DAS28-CRP iniziale <3,2 è andato incontro ad un miglioramento durante la gravidanza. Il miglioramento è stato definito come una buona e/o moderata risposta. Nel terzo trimestre circa il 50% di tutte le pazienti affette da AR, inclusi quelle con remissione o bassa attività di malattia all'inizio della gravidanza, avevano una malattia attiva (DAS28 >3,2), mentre il 27% delle pazienti era in remissione (DAS28 <2,6). Questi diversi livelli di miglioramento tra gli studi più recenti e quelli più datati sta anche nel fatto che attualmente grazie alle nuove opzioni terapeutiche ed all'approccio treat-to-target, la maggior parte delle pazienti con AR iniziano la gravidanza in una fase di bassa attività di malattia. Sono stati poi studiati eventuali fattori predittivi di miglior risposta all'evento gravidanza in termini di miglioramento/remissione di malattia; da queste analisi è emerso che le forme sieronegative sembrano andare più facilmente incontro a remissione durante la gravidanza rispetto alle forme con presenza di positività per ACPA e RA test (14). Con la fine della gravidanza ed il ripristino del normale assetto immunologico ed ormonale, come atteso, la donna può andare in-

contro ad una riattivazione dell'artrite: la percentuale di flare varia tra il 62% e il 90% in diversi studi retrospettivi mentre sempre lo studio PARA evidenzia un flare post-partum nel 39% delle pazienti, percentuale inferiore rispetto al passato, giustificata dalla precoce ripresa della terapia (12, 15). È interessante notare che anche in seguito ad un aborto si può osservare un flare di malattia in 1/3 delle pazienti (16). Il miglioramento dell'AR associato alla gravidanza e l'esacerbazione post-partum sono probabilmente il risultato di molteplici cambiamenti ormonali e immunologici, come già discusso, anche se i meccanismi esatti che sottendono questi fenomeni rimangono sconosciuti. Diversa è invece l'influenza della gravidanza sull'andamento delle altre forme di artrite: la spondilite anchilosante ad esempio non sembra essere particolarmente influenzata dai cambiamenti fisiologici della gravidanza con un decorso sostanzialmente stabile ed un'attività di malattia che si mantiene pressoché costante nel tempo; i dati sono esigui a riguardo e comprendono alcuni studi anche molto vecchi di cui uno retrospettivo su 50 donne seguire per 87 gravidanze da cui emergeva la stabilità di malattia nel 55% delle pazienti (17). Nell'artropatia psoriasica i dati più interessanti derivano da due studi prospettici: il primo condotto su 15 pazienti seguite per 20 gravidanze evidenziava di netto di miglioramento della malattia durante la gravidanza nell'80% dei casi e completa remissione nel 60% dei casi (18); il secondo, uno studio caso-controllo del 2017 di Polachek et al. (19), confermava il miglioramento dell'artropatia psoriasica durante la gravidanza anche se con dati meno eclatanti rispetto allo studio precedente. Soffermandosi solo sulla componente articolare è stato infatti osservato un esito favorevole (bassa attività di malattia o miglioramento) nel 58,5% delle 41 gravidanze seguite mentre nel 31,7% dei casi vi è stato un peggioramento o comunque una stabilità in fase di alta attività di malattia. Diverso invece il comportamento della malattia con la fine della gravidanza: esaminando il primo anno dopo il parto si è potuto osservare una percentuale di flare di malattia del 39%, ridotto rispetto a quanto segnalato in precedenti studi, andamento che concorda con quanto descritto anche per l'AR e che sembra essere giustificato dalla precoce ripresa della terapia post-partum in particolare dei farmaci anti TNF- α . La malattia può anche presentare un esordio post-partum che è stato descritto nel 30-40% dei casi (20).

Come la gravidanza può influenzare l'andamento della malattia, anche la malattia può avere un impatto sull'andamento della gravidanza stessa. L'esito della gravidanza nelle pazienti con AR è infatti leggermente meno favorevole, rispetto a quanto osservato nelle gestanti sane, soprattutto se la malattia è in fase attiva.

Vi sono dati discordanti sull'incidenza dell'abortività nelle pazienti con AR. Secondo Brouwer et al. (16) il rischio di un aborto spontaneo nelle donne con AR (17%) risulterebbe paragonabile a quello osservato nelle popolazioni generale (11%-22%) tuttavia tali risultati sono stati ottenuti valutando una casistica di pazienti selezionate, con gravidanza adeguatamente programmata, libera da terapie potenzialmente teratogene opportunamente modificate.

Dati più recenti derivano invece dal Registro Norvegese in questo caso si osserva un leggero aumento del tasso di aborto nelle donne con AR rispetto alle donne senza una malattia infiammatoria, con un odds ratio di 1.32 (IC95%, da 1.19 a 1.47) (21). Anche il rischio di pre-eclampsia, complicanza relativamente poco frequente della gravidanza fisiologica (3.4%), sembra aumentare invece nelle pazienti affette da AR (5%) (22). Per quanto riguarda invece il rischio di parto pretermine, definito come nascita di un feto prima delle 37 settimane di gravidanza, risulta anch'esso aumentato nelle pazienti affette da AR (9.2%-15.2%) rispetto a quanto osservato per le gestanti sane (6.2%-7.8%) e tra i fattori associati alla prematurità ritroviamo la severità della malattia e l'utilizzo in gravidanza di glucocorticoidi (23). Infine anche la modalità di espletamento del parto risente della presenza della patologia materna: nelle gestanti con AR è stata infatti riscontrata un'incidenza maggiore di parto cesareo (26%-34%) rispetto al 16.5% della popolazione generale, incidenza che varia tuttavia da paese a paese (22). Fattore di rischio per l'espletamento del parto chirurgico sembra essere nuovamente l'attività di malattia: de Man et al. (23) hanno infatti evidenziato che valori di DAS28-PCR >3.2, indice di malattia attiva, si correlano ad un rischio di parto cesareo del 22% a fronte di un rischio del 10% nelle pazienti con più bassa attività di malattia (DAS28-CRP <3.2). Valutando infine il versante neonatale quello che è stato osservato è che i neonati di donne con AR sono più spesso piccoli per età gestazionale (10%) rispetto ai nati da donne sane (3%) (22, 24). Un più basso peso alla nascita, anche se ancora all'interno

dei range di normalità, sembrerebbe nuovamente correlarsi all'attività di malattia materna durante la gravidanza (23).

Non solo per l'AR ma anche per le altre forme di artriti infiammatorie viene descritto un impatto sull'andamento della gravidanza; un recente studio condotto con dati provenienti dal Registro nazionale Svedese ha valutato l'andamento di 388 gravidanze in donne con spondilite anchilosante confrontando l'outcome ostetrico con quello di 1082 gravidanze in gestanti sane di controllo. Le gestanti con spondilite anchilosante presentavano una maggior incidenza di parto pretermine (9% vs 4.9%) spesso associato con pre-eclampsia (17% vs 9%). Anche la frequenza di neonati piccoli per età gestazionale risultava più elevata tra le gestanti con spondilite anchilosante rispetto ai controlli sani (3.1% vs 1.5%). L'abortività risultava invece sovrapponibile nei due gruppi di donne (0.3% e 0.1% rispettivamente). Infine le modalità del parto vedevano un aumentato rischio di parto cesareo nelle gestanti con spondilite, scelta tuttavia non legata ad un'anomala presentazione fetale o alla malattia materna ma correlata alla presenza di pre-eclampsia (25).

La pianificazione di una gravidanza così come la gestione della stessa non può prescindere dagli aspetti terapeutici. La terapia infatti deve essere attentamente valutata alla luce del desiderio di maternità considerando appunto il fatto che da una parte deve servire a controllare la malattia ma deve anche essere compatibile con la gravidanza. La sospensione della terapia al concepimento porta infatti con sé la possibilità di una riacutizzazione della malattia, con uno stato pro-infiammatorio che come già lungamente detto si associa ad un peggior *outcome* ostetrico. Le opzioni terapeutiche compatibili con la gravidanza sono numerose, dai corticosteroidi, ad alcuni DMARDs, ai farmaci biologici anti-TNF α . Alcuni farmaci tuttavia devono sospesi per i noti effetti teratogeni: primo tra tutti il methotrexato la cui sospensione deve avvenire almeno 1-3 mesi prima del concepimento ma anche la leflunomide alla cui sospensione preconcezionale dovrebbe seguire anche il wash-out con colestiramina. L'aiuto più grande per la gestione delle artriti in gravidanza deriva dall'uso di idrossiclorochina, sulfasalazina, ciclosporina e dai farmaci biologici anti-TNF- α . Questi ultimi sono in grado di controllare la malattia e vengono considerati compatibili con gravidanza ed allattamento. Il passaggio transplacentare di questi

farmaci è stato studiato da Mahadevan et al. (26) che hanno analizzato Infliximab, Adalimumab e Certolizumab pegol in 31 gestanti affette da malattia infiammatoria cronica intestinale esposte a tali farmaci ricercando la loro concentrazione nel sangue cordonale, nel sangue del neonato e confrontandola con quella rilevata nella circolazione materna. Gli anticorpi materni infatti, al fine di garantire un'immunità al neonato, sono trasportati attivamente attraverso i villi coriali per mezzo dai recettori neonatali per l'Fc. Le IgG1 sono la sottoclasse di immunoglobuline trasportate con più efficacia e la loro concentrazione aumenta in modo esponenziale dalla fine del secondo trimestre fino al parto con la maggior parte degli anticorpi che passano nella circolazione fetale durante il terzo trimestre.

La concentrazione nel sangue cordonale di Infliximab e Adalimumab è risultata superiore alla concentrazione degli stessi nella circolazione materna (160% e 179% rispettivamente) mentre tale concentrazione è risultata inferiore a quella materna per il Certolizumab pegol (3.9%). Tale risultato è infatti giustificato dal fatto che mentre Adalimumab ed Infliximab sono entrambi anticorpi IgG1 completi e pertanto trasportati attivamente attraverso la barriera placentare, Certolizumab pegol privo del frammento Fc dell'immunoglobulina viene trasferito alla circolazione fetale per diffusione passiva. Per queste ragioni si ritiene ragionevole la sospensione delle prime due molecole entro la 20^a settimana di gestazione, se possibile, e la possibilità di proseguire invece con la terza molecola per tutta la gravidanza. Per quanto riguarda gli altri biologici anti-TNF- α le linee guida EULAR consigliano sospensione alla 32^a settimana per Etanercept mentre per Golimumab possibile utilizzo in gravidanza ma sicurezza limitata dall'esiguità dei dati. Cautela per scarsità di dati anche per gli altri biologici quali Abatacept, Tocilizumab, Rituximab, Sekukinumab e Ustekinumab (27).

In conclusione la gravidanza nelle donne affette da artriti infiammatorie è un evento possibile e non raro. Fondamentale è la sua pianificazione, che consiste soprattutto nell'attendere una fase di remissione/bassa attività di malattia ottenuta per mezzo di una terapia compatibile con la gravidanza, terapia che non andrà interrotta ove possibile. Queste condizioni risultano fondamentali per il controllo della malattia materna e si correlano con un miglior outcome gestazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 668-74.
2. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 1709-12.
3. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of serum anti-Mullerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65: 1534-8.
4. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1836-41.
5. Provost M, Eaton JL, Clowse ME. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26: 308-14.
6. Saketos M, Sharma N, Santoro NF. Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol Reprod*. 1993; 49: 1270-6.
7. Whirledge S, Cidlowski JA. A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*. 2013; 154: 4450-68.
8. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut*. 1984; 25: 1078-84.
9. Doria A, Iaccarino L, Arienti S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: The two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol*. 2006; 22: 234-41.
10. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997; 23: 195-212.
11. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman JA. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse post-partum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1219-27.
12. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: result from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1241-8.
13. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 716-22.
14. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 420-3.

15. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983; 12: 69-72.
16. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Dolhain RJ. Brief report: miscarriages in female rheumatoid arthritis patients: associations with serologic findings, disease activity, and antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1738-43.
17. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 140-143.
18. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1988; 17: 67-70.
19. Polachek A, MMath SI, Polachek IS, Chandran V, Gladman D. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 46: 740-5.
20. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6: 561-70.
21. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and stillbirth in women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2015; 42: 1570-2.
22. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med.* 2010; 268: 329-37.
23. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3196-206.
24. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, et al. Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the organization of teratology information specialists autoimmune diseases in pregnancy project. *J Rheumatol.* 2015; 42: 1376-82.
25. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling L, Jacobsson LTH. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1838-42.
26. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 286-92.
27. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.

ASSENZA DI TRASFERIMENTO PLACENTARE DI CERTOLIZUMAB PEGOL DURANTE LA GRAVIDANZA: RISULTATI PROVENIENTI DAL CRIB, STUDIO POST MARKETING DI FARMACOCINETICA PROSPETTICO, MULTICENTRICO

A. TINCANI¹, X. MARIETTE², A. FLYNN³, E. FÖRGER⁴, A. MOLTÓ⁵, R.-M. FLIPO⁶, A. VAN TUBERGEN⁷, L. SHAUGHNESSY⁸, J. SIMPSON⁸, M. TEIL⁹, E. HELMER¹⁰, M. WANG⁸, E. CHAKRAVARTY¹¹

¹Università degli Studi di Brescia; ²Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, Paris, France; ³University of Utah, Salt Lake City, USA; ⁴Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁵Groupe Hospitalier Cochin, AP-HP, Paris, France; ⁶Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, France; ⁷Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ⁸UCB Pharma, Raleigh, USA; ⁹UCB Pharma, Slough, United Kingdom; ¹⁰UCB Pharma, Brussels, Belgium; ¹¹Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, USA

Scopo del lavoro: Vi è la necessità di un trattamento efficace e sicuro durante la gravidanza per le donne affette da malattie infiammatorie croniche attive, come l'artrite reumatoide. Un adeguato controllo della malattia è essenziale per garantire la salute del feto e della madre e ridurre eventuali esiti negativi. Gli anti-TNF sono un'efficace opzione terapeutica, ma nella maggior parte dei casi attraversano la placenta e devono essere interrotti durante la gravidanza. La struttura molecolare di certolizumab pegol (CZP) manca della regione Fc, quindi non comporta trasferimento placentare attivo rispetto agli altri anti-TNF.

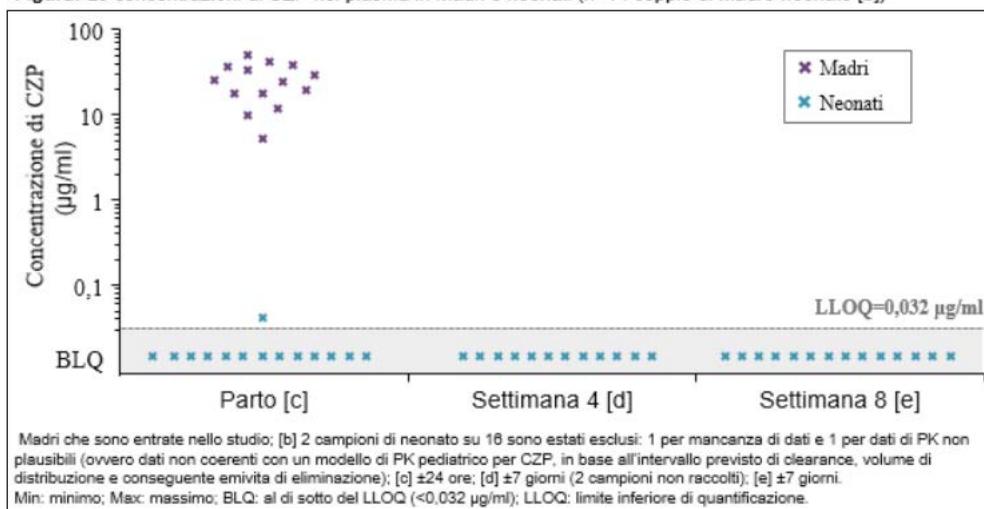
Obiettivi: Misurare con precisione il potenziale livello di trasferimento placentare di CZP dalla madre al neonato utilizzando un test ad elevata sensibilità, specifico per CZP.

Materiali e Metodi: CRIB (NCT02019602) è stato uno studio di farmacocinetica (PK) condotto su donne in gravidanza (≥ 30 settimane [st] di gestazione) che ricevevano CZP (alla dose di mantenimento) per un'approvazione indicata; l'ultima dose somministrata era nei 35 giorni precedenti il parto. I campioni di sangue sono stati raccolti dalle madri, dai cordoni ombelicali e dai neonati al momento del parto e alla st 4 e 8 dopo il parto. La

Tabella: Caratteristiche basali di madri e neonati

Media (min, max), se non altrimenti indicato	Tutte le madri (n= 16) [a]
Età, anni	31 (18, 40)
Indicazioni per il trattamento delle madri con CZP, n	
Artrite reumatoide	11
Malattia di Crohn	3
Artrite psoriasica	1
Spondiloartrite assiale/spondilite anchilosante	1
Media (min, max), se non altrimenti indicato	Tutti i neonati (n= 16)
Femmine, n (%)	10 (62,5)
Età gestazionale alla nascita, settimane	39,9 (37,7, 41,7)
Peso alla nascita, kg	3,3 (2,6, 4,0)

Figura: Le concentrazioni di CZP nel plasma in madri e neonati (n=14 coppie di madre-neonato [b])



concentrazione di CZP è stata misurata con un test immunologico sensibile in elettrochemiluminescenza specifico per CZP, convalidato nel plasma (limite inferiore di quantificazione [LLOQ] 0,032 microgrammo/ml; 10 volte inferiore al test utilizzato in precedenti studi di PK con CZP di PK 6,7).

Risultati: Screening di 21 donne in gravidanza trattate con CZP; 16 sono entrate nello studio (Tabella). I livelli materni di CZP nel plasma al momento del parto erano nell'intervallo terapeutico previsto ([intervallo] mediana: 24,4 [5,0–49,4] microgrammo/ml).

Di 16 neonati, 2 campioni sono stati esclusi: 1 per mancanza di dati, 1 per dati di PK non plausibili. 13/14 neonati non presentavano livelli quantificabili di CZP alla nascita ($< 0,032$ microgrammo/ml); 1 neonato presentava un livello minimo di CZP pari a 0,042 microgrammo/ml (rapporto plasma neonato/madre: 0,09%); alle St 4 e 8 nessun neonato presentava livelli quantificabili (Figura).

3/15 campioni dal cordone ombelicale presentavano livelli quantificabili di CZP (massimo: 0,048 microgrammo/ml); escluso 1 cordone ombelicale collassato.

Non sono stati rilevati anticorpi anti-CZP nelle madri, nei cordoni ombelicali o nei neonati. Profilo di sicurezza coerente con quello di neonati di analoga età non esposti al farmaco.

Conclusioni: I livelli di CZP nei neonati alla nascita sono risultati al di sotto del LLOQ in 13 campioni di sangue su 14 e, alla St 4 e 8, in tutti i campioni, indicando un trasferimento placentare di CZP dalla madre al neonato da nullo a trascurabile, suggerendo una mancata esposizione del feto nel secondo e terzo trimestre. Questi risultati supportano la continuazione del trattamento con CZP durante la gravidanza.

Keywords: *Gravidanza, Certolizumab pegol, Trasferimento placentare.*

OUTCOME DELLA GRAVIDANZA IN CORSO DI MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DI UN AMBULATORIO DEDICATO DAL 2000 AL 2016

C. TANI¹, R. VAGELLI¹, F. STRIGINI², E. BIANCHI¹, L. CARLI¹, A. PARMA¹, M. MOSCA¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²U.O. Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo dello Studio: Valutazione dell'outcome della gravidanza in pazienti affette da malattie autoimmuni sistemiche seguite nell'ambito di un ambulatorio dedicato.

Materiali e Metodi: Lo studio è un'analisi retrospettiva di dati raccolti prospetticamente in un unico centro reumatologico tra il 2000 e il 2016. Nell'analisi sono incluse pazienti affette da malattie autoimmuni sistemiche già seguite presso il centro per la patologia di base o riferite all'ambulatorio dedicato alla gravidanza da altri centri reumatologici. Sono state eseguite valutazioni mensili reumatologico-ostetriche, flussimetria Doppler materno-placentare nel II trimestre di gravidanza. Come outcomes sono stati valutati riacutizzazioni di malattia e complicanze materno-fetali. In particolare, abbiamo utilizzato le seguenti definizioni:

- 1) *esito fetale negativo*: aborto <10 w, morte fetale intrauterina (>10 w), morte perinatale.
- 2) *complicanze*: esito fetale negativo, PROM, gestosi, HELLP, pretermine (<37 w), basso peso (<2500 gr), SGA (<10° percentile), LGA (>90° percentile), diabete gestazionale.

Risultati: 185 pazienti esaminate, 219 gravidanze incluse nell'analisi (età media al concepimento 33.8 anni, 20-49; durata pregravidica di malattia 8.3 anni, 0-25). Diagnosi al concepimento: UCTD (35%), LES (27%), SAPL (14%), LES+SAPL (3%), Sjogren (8%), AR (6%), Vasculiti (4%), SSc (3%). Sono stati registrate 37 riacutizzazioni di malattia e/o nuove manifestazioni (16.9%). Le gravidanze programmate sono risultate associate ad incidenza di flares più bassa (12.5% vs 26%; $p=0.0085$), la presenza di attività di malattia al concepimento è risultata associata ad un maggior

rischio di attività di malattia durante la gravidanza (87.5% vs 13.9. $p=0,003$). I parti sono stati espletati per via vaginale nel 58.7% dei casi. Nel 41.6% dei casi si è registrata almeno una complicanza: esito negativo 15.5% (di cui aborto precoce 73.5%, IUFD 17%, morte perinatale 8%), PROM 20%, gestosi 10%, HELLP 0.45%, Pretermine 14.5 %, SGA 13.7%, LGA 5.70%. La diagnosi di SAPL si è associata ad un maggior rischio di esito fetale negativo; la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi è risultata significativamente associata all'insorgenza di complicanze (70.5% vs 49.6%, $p=0.0092$).

Il flare si è rivelato forte predittore di complicanze quali gestosi (23,3% vs 6%), prematurità (64,7% vs 13,1%), basso peso alla nascita (41,1% vs 13,1%). La presenza di almeno un'anomalia del Doppler delle arterie uterine è associata ad aumentato rischio di tutte le principali complicanze: gestosi (41.6% vs 5.8%), prematurità (44.4% vs 13.8%), basso peso (47% vs 12%), esito negativo (20 % vs 1.9%).

Conclusioni: la gravidanza può andare incontro a complicanze ed esito negativo, con frequenza variabile nelle diverse patologie autoimmuni sistemiche analizzate. La riacutizzazione di malattia al concepimento o in gravidanza è un importante fattore prognostico per l'outcome della gravidanza. Una adeguata programmazione e una stratificazione del rischio individuale sono essenziali per instaurare un programma terapeutico e di monitoraggio ritagliato sulla singola paziente.

Keywords: *Gravidanza, Malattie autoimmuni sistemiche, Complicanze.*

INCREMENTO DEI LIVELLI DI ERIPTOSI NEI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

C. PENSA, M. VOMERO, F. CECCARELLI, A. FINUCCI, F.R. SPINELLI, C. BARBATI, T. COLASANTI, R. FOA, F.R. MAURO, F. CONTI, G. VALESINI, C. ALESSANDRI

¹Policlinico Umberto I, Roma

Scopo del lavoro: Gli eritrociti rivestono un ruolo cruciale nell'emostasi e la loro integrità è costantemente influenzata da diversi stimoli, inclusi i mediatori dell'infiammazione circolanti. Sebbene i globuli rossi non posseggano né nucleo né mitocondri, essendo, quindi, deficitari dell'apparato apoptotico, hanno sviluppato un meccanismo di auto-distruzione chiamato eriptosi. Tale processo viene attivato dall'entrata di calcio e dalla formazione di ceramidi e di prostaglandinaE2, portando alla riduzione del volume cellulare e alla esposizione della fosfatidilserina (PS), caratteristiche tipiche dell'eriptosi. Gli eritrociti che vanno incontro ad eriptosi potrebbero essere coinvolti nell'aumentato rischio di episodi trombotici tipico di molteplici patologie, inclusa la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da patologia gravidica, eventi trombotici e aumentato titolo di anticorpi antifosfolipidi. È stato dimostrato, infatti, non solo che i segnali che inducono eriptosi sono coinvolti nell'attivazione della trombosi, ma anche che gli eritrociti che espongono la PS sarebbero in grado di aderire maggiormente all'endotelio delle pareti vascolari, contribuendo quindi all'evento trombotico. Non essendo, ad oggi mai stato indagato il ruolo dell'eriptosi nell'APS ed ipotizzando un possibile coinvolgimento di tale processo nello sviluppo di eventi trombotici, lo scopo dello studio è stato quello di valutare i livelli di eriptosi nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, nei pazienti con positività anticorpale e assenza di manifestazioni cliniche (aPL carriers), nei pazienti con anemia emolitica autoimmune (AIHA) e nei donatori sani.

Materiali e Metodi: 27 pazienti con APS primaria (M/F 5/22, età media 51.1 ± 7.6 anni), 14 pazienti aPL carriers (M/F 3/11, età media 48.9 ± 8.4 anni) sono stati reclutati dopo somministrazione del consenso scritto. Inoltre 10 pazienti con ane-

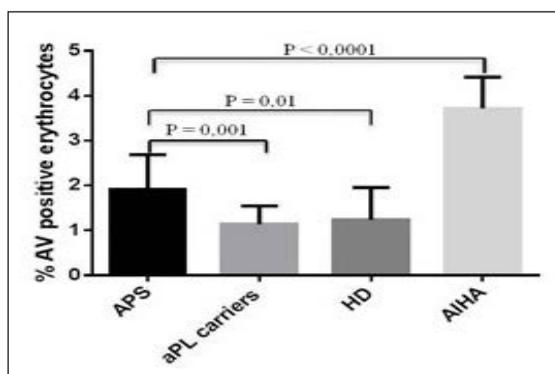


Figura 1

mia emolitica autoimmune e 12 pazienti sani sono stati arruolati come controllo positivo e negativo rispettivamente. Gli eritrociti sono stati isolati da sangue intero in seguito a centrifugazione ed i livelli di eriptosi sono stati valutati mediante citofluorimetria a flusso, analizzando la percentuale di globuli rossi esprimenti la PS legate dall'Annessina V (AV). La stessa tecnica è stata utilizzata per valutare il volume cellulare (FSC).

Risultati: I pazienti con APS hanno mostrato livelli più alti di eriptosi rispetto ai donatori sani ($p=0.01$). La percentuale di globuli rossi positivi all'Annessina V è risultata più bassa negli aPL carriers rispetto ai pazienti con APS ($p=0.001$). Inoltre, è stata riscontrata una correlazione inversa tra volume cellulare dei globuli rossi ed eriptosi nei pazienti con APS ($r=-0.4$, $p=0.03$). Come atteso, i pazienti con AIHA hanno mostrato aumentati livelli di eriptosi ($p<0.0001$).

Conclusioni: Il nostro studio fornisce per la prima volta evidenze di un aumento dell'eriptosi in pazienti con APS rispetto a soggetti asintomatici (aPL carriers), suggerendone un possibile contributo negli eventi trombotici tipici dell'APS.

Keywords: Eriptosi, APS, Coagulazione.

CURBSIDE CONSULTATION ON ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

L. ANDREOLI¹, F. CRISAFULLI², A. TINCANI³

¹MD, PhD, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia; ²MD, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia e Università degli Studi di Pavia; ³MD, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia

INTRODUZIONE

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da episodi di trombosi (venose e/o arteriose), da aborti ricorrenti e dalla positività degli anticorpi antifosfolipidi (riscontrata in almeno due occasioni a distanza di più di tre mesi) (1, 2). Questa sindrome può essere associata ad altre malattie autoimmuni (in particolare al Lupus Eritematoso Sistemico) o può presentarsi in forma isolata (APS primaria, PAPS). Le manifestazioni acute della APS sono ben conosciute. Pochi lavori, invece, si sono concentrati sull'outcome a lungo termine dei pazienti affetti da tale patologia (3, 4). Tenendo in considerazione che questa patologia è cronica e colpisce soprattutto soggetti in giovane età, appare importante conoscerne l'outcome a lungo termine. Inoltre, giovani donne che esordiscono con patologia ostetrica sono comunque a rischio di sviluppare eventi trombotici durante il follow-up e pertanto devono essere seguite nel tempo per prevenire tale complicanza (5).

UN LAVORO COLLABORATIVO SULLA "LONGSTANDING PAPS"

In un recente studio retrospettivo multicentrico è stato valutato l'outcome di 115 pazienti affetti da PAPS con una durata di malattia di almeno 15 anni, seguiti presso Centri italiani e francesi che si sono occupati di questa malattia fin dalla sua prima descrizione negli anni '80 (6). Pazienti con diagnosi di connettiviti, artriti o vasculiti sistemiche sono stati esclusi dallo studio; altre positività autoanticorpali (oltre a quella per gli anticorpi

antifosfolipidi) o riduzione del complemento, in assenza di manifestazioni cliniche, non sono stati considerati come criteri di esclusione.

Sono stati valutati, alla fine del follow-up, la ricorrenza di eventi trombotici, le complicanze ostetriche, il danno d'organo (inteso come permanente perdita di funzione di un organo o di un sistema a causa della APS), le comorbidità e l'evoluzione verso una malattia del tessuto connettivo; sono state inoltre prese in considerazione le variazioni del profilo sierologico e dei fattori di rischio cardiovascolare (terapia ormonale, obesità, fumo di sigaretta, diabete mellito, ipercolesterolemia, iperomocisteinemia, ipertensione arteriosa, trombofilia ereditaria).

Trombosi. Cinquanta pazienti (44%) hanno presentato uno o più eventi trombotici; due o più eventi trombotici sono stati descritti in 16 pazienti; 6 pazienti hanno sviluppato una sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi. Il tempo medio di ricorrenza dal primo evento è stato di 104 mesi; l'incidenza annuale del 3.5%. Trombosi venose profonde e stroke sono stati gli eventi più rappresentati. In generale, la localizzazione è stata prevalentemente venosa, indipendentemente dal coinvolgimento iniziale del versante arterioso o venoso. La ricorrenza è stata osservata più frequentemente nei pazienti con pregressi eventi trombotici; tra questi, un'anamnesi positiva per eventi arteriosi non è stata associata ad un aumentato rischio di recidiva. La terapia con anticoagulanti orali (nei pazienti che hanno sviluppato trombosi all'esordio) non ha ridotto la ricorrenza degli eventi trombotici nel lungo termine se comparata con altri approcci terapeutici (eparina a basso peso

molecolare, idrossiclorochina, antiaggreganti) o in assenza di terapia.

Gravidanze. Sono state descritte 87 gravidanze (in 52 donne) con un tasso di nati vivi del 78%. In particolare, sono stati osservati 5 aborti volontari, 6 aborti precoci, 8 morti fetali e 68 parti; tra questi ultimi le complicanze descritte sono state 18 parti pretermine, 7 disordini ipertensivi e 3 restrizioni di crescita intrauterina.

L'assenza di terapia profilattica (aspirina e/o eparina) durante la gravidanza si è rivelata associata in maniera statisticamente significativa alle complicanze gravidiche.

Danno d'organo. Alla fine del follow-up 34 pazienti (29%) hanno presentato danno d'organo funzionale, in particolare 18 pazienti hanno sviluppato alterazioni neurologiche, 7 scompenso cardiaco cronico, 5 calo del visus, 4 insufficienza renale cronica, 3 insufficienza surrenalica, 1 amputazione secondaria a trombosi arteriosa periferica, 1 protesizzazione articolare secondaria a osteonecrosi e 1 cachessia secondaria a ischemia intestinale cronica). Il danno funzionale è stato associato in maniera statisticamente significativa ad un'anamnesi positiva per eventi trombotici, in particolare trombosi arteriose (stroke nella maggior parte dei casi).

Comorbidità. Sono stati descritti 24 episodi emorragici in 18 pazienti (23%), tutti in terapia anticoagulante orale; le sedi principali sono state a livello genitale, cerebrale, gastrointestinale, ORL, muscoloscheletrico e intraddominale. Sei pazienti hanno presentato gravi infezioni, di cui una fatale. In 8 pazienti (all'età media di 51 anni) è stato diagnosticato un tumore solido (5 mammella, 2 colon, 1 epatico); nella popolazione presa in esame, non sono stati osservati tumori ematologici, a differenza di precedenti dati provenienti da una casistica italiana (7).

Sviluppo di altre malattie autoimmuni sistemiche. Sedici pazienti (14%) hanno sviluppato una malattia autoimmune. In particolare, 7 pazienti hanno sviluppato Lupus Eritematoso Sistemico, 2 Sindrome di Sjögren e 4 Connettiviti Indifferenziate, dopo un follow-up medio di 110 mesi. La positività per anticorpi anti-Ro/SSA è stata individuata come fattore di rischio. Tre pazienti hanno sviluppato una malattia autoimmune d'organo (sclerosi multipla, cirrosi biliare primitiva, epatite autoimmune).

Variazioni del profilo autoanticorpale e del rischio cardiovascolare. Il 18% dei pazienti, alla fine del follow-up, ha presentato negatività per gli anticorpi antifosfolipidi. Alla diagnosi e alla fine del follow-up, il 61% dei pazienti e il 71% (rispettivamente) presentavano un fattore di rischio cardiovascolare.

PROBLEMATICHE A LUNGO TERMINE NELLA PAPS: CHE COSA DICE LA LETTERATURA

La prognosi nel lungo termine della PAPS si caratterizza per un alto rischio di sviluppo di danno funzionale e morbidità dovute principalmente alla ricorrenza degli eventi trombotici, anche in corso di terapia anticoagulante orale o antiaggregante (4, 8).

Da questo emerge l'importanza di identificare i fattori di rischio associati e di definire efficaci strategie terapeutiche per migliorare l'outcome dei pazienti in termini di qualità di vita e sopravvivenza (9-11).

Le gravidanze seguite prospetticamente mostrano una prognosi migliore rispetto a quelle precedenti alla diagnosi, questo grazie alla terapia di profilassi; nonostante ciò il rischio di prematurità rimane elevato: è necessario impostare un follow-up dedicato a queste gravidanze ad alto rischio, con team multidisciplinari (4, 12). Pur essendo difficile comparare i dati relativi al danno d'organo nei diversi lavori a causa della mancanza di uno score specifico per la PAPS, i risultati di alcuni studi mostrano una prevalenza del danno funzionale neurologico, associato a pregresse trombosi arteriose (3, 13).

Le comorbidità maggiormente descritte sono stati gli eventi emorragici legati alla terapia anticoagulante, seguiti dalle infezioni; queste ultime sono state descritte da Cervera et al. come principale causa di decesso, seconda solamente alle trombosi severe (4).

Nella nostra casistica, l'evoluzione ad altre malattie autoimmuni è stata dell'11% dopo un tempo medio di 9 anni, in linea con altri lavori (14). La positività degli anticorpi anti-Ro è stata associata in maniera statisticamente significativa all'evoluzione verso Connettiviti Sistemiche. Non sono state individuate caratteristiche cliniche o sierologiche associate all'evoluzione a LES, mentre altri lavori hanno evidenziato la positività del test di Coombs come fattore di rischio (14).

CONCLUSIONI

Considerata la ricorrenza degli eventi trombotici in corso di terapia anti-trombotica è necessario stratificare il rischio cardiovascolare dei pazienti ai fini di eliminare (o ridurre al minimo) i fattori di rischio modificabili (dislipidemia, ipertensione, obesità, fumo di sigaretta etc.). Per una migliore prognosi nel lungo termine sarà inoltre necessario studiare più approfonditamente la combinazione di terapia anticoagulante e immunomodulante/immunosoppressiva.

BIBLIOGRAFIA

- Hughes GR. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheum.* 1985; 3: 285-6.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
- Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012; 39: 516-23.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1011-8.
- Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 61-6.
- Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol.* 2017; 44: 1165-72.
- Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996; 100: 530-6.
- Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1999; 29: 182-90.
- Hernandez-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31: 382-8.
- Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, et al. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: a real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus.* 2016; 25: 479-85.
- Krnjic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2101-8.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, 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 antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476-85.
- Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2817-21.
- Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine.* 2005; 84: 225-30.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: G. Arioli (Mantova), L. Di Matteo (Pescara)

- Infiammazione e danno osseo
Relatore: G. Minisola (Roma)
- La vitamina D e le malattie reumatiche
Relatore: M. Rossini (Verona)
- Nuove frontiere nel trattamento dell'osteoporosi
Relatore: G. Bianchi (Arenzano, GE)
- Nerve Growth Factor e dolore
Relatore: M. Varenna (Milano)

INFIAMMAZIONE E DANNO OSSEO

G. MINISOLA

Fondazione Ospedale "San Camillo-Forlanini", Roma

INTRODUZIONE

Il danno osseo contraddistingue malattie reumatiche immuno-infiammatorie quali l'Artrite Reumatoide (AR), la Spondilite Anchilosante (SA) e l'Artrite Psoriasica (ArPs). SA e ArPs sono le condizioni di più frequente riscontro nell'ambito delle Spondiloartriti Sieronegative (SpSn), un gruppo eterogeneo di malattie reumatiche infiammatorie caratterizzate da manifestazioni cliniche che possono includere artrite assiale e periferica, malattie infiammatorie intestinali, uveite e psoriasi.

La compromissione strutturale dell'osso in corso AR, SA e ArPs è strettamente collegata all'attivazione del sistema immune e al processo infiammatorio associato.

L'immunoflogosi tipica dell'AR, della SA e dell'ArPs è promossa da citochine infiammatorie e causa un danno osseo direttamente proporzionale alla durata, all'estensione e all'entità del processo infiammatorio.

Indipendentemente dall'attività osteolesiva di varie citochine infiammatorie, l'attivazione del segnale RANKL/RANK e il coinvolgimento del sistema WNT- β -catenina giocano un ruolo patogenetico rilevante.

ARTRITE REUMATOIDE

Il danno strutturale a carico della componente ossea delle articolazioni interessate, pur essendo condizionato dall'infiammazione tipica della malattia, riconosce meccanismi propri di natura immunologica.

L'attacco all'osso in corso di AR si manifesta classicamente sotto forma di Osteoporosi (OP) generalizzata, di OP iuxta-articolare e di erosione. L'infiammazione sistemica determina OP generalizzata e aumento del rischio di frattura, mentre l'OP iuxta-articolare e le erosioni compromettono la funzionalità articolare.

Le erosioni ossee riflettono il potenziale distruttivo locale della malattia e dipendono dalla formazione di osteoclasti nella membrana sinoviale infiammata. In tale sede si verifica un afflusso di monociti che si differenziano in cellule osteoclastiche in risposta a segnali mediati da RANKL.

Il riassorbimento osseo localizzato così determinatosi tende ad accrescersi interessando sempre più estesamente l'osso subcondrale corrispondente e raggiungendo la cavità midollare ove determina una condizione infiammatoria caratterizzata dalla presenza di linfociti B maturi.

Recentemente, inoltre, si sono consolidati i dati secondo i quali anticorpi contro proteine antigeniche citrullinate (ACPA) possano svolgere un ruolo patogenetico e favorire il danno osseo attivando direttamente la cellula osteoclastica (1).

La possibilità di riparare la cavità ossea erosa è compromessa dall'inadeguata formazione di osteoblasti. A livello molecolare, la mancata risposta osteoformativa è legata all'induzione di DKK-1, un regolatore negativo dell'attività osteoblastica iperespresso nella membrana sinoviale infiammata.

I Glucocorticoidi (GC) e i "Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs" (DMARDs) tradizionali sono largamente impiegati per il trattamento dell'AR, sia in monoterapia sia in associazione ai farmaci biologici.

I GC, pur inibendo l'attività osteoblastica e l'osteof ormazione, possono avere in specifiche circostanze un effetto protettivo sul danno osseo strutturale in ragione della loro potente attività anti-infiammatoria. Lo studio COBRA (COMbinatietherapie Bij Reumatoide Artritis) ha dimostrato che dosi medio-alte di GC impiegate precocemente per un periodo limitato determinano un pronto controllo dell'attività infiammatoria e del danno osseo strutturale (2).

Tra i DMARDs tradizionali, il Methotrexate (MTX) è il farmaco di riferimento, associato o

meno ad altri DMARDs o ad agenti biologici. La sua attività osteoprotettiva non è chiaramente definita e sembra essere correlata a più meccanismi. Attualmente la combinazione di MTX e farmaco biologico è considerata una delle più efficaci modalità di trattamento dell'AR, in grado di controllare l'infiammazione e la distruzione osteoarticolare più di quanto facciano i due agenti quando impiegati in monoterapia. Ciò induce a ritenere che il MTX possa supportare, attraverso un effetto specifico addizionale, l'effetto protettivo della struttura ossea svolto dai farmaci biologici, agendo sinergicamente sul blocco citochinico ovvero ottimizzando la farmacocinetica e la farmacodinamica del biologico al quale è associato.

Il blocco di IL-1, anche se utile per bloccare l'osteoclastogenesi RANKL-mediata dell'AR, si è rivelato poco praticabile nella pratica clinica a causa della scarsa tollerabilità di Anakinra, l'unico biologico contro IL-1 approvato per il trattamento della malattia.

L'inibizione di IL-1 nell'AR ha dimostrato di avere un'azione osteoprotettiva, anche se le sue caratteristiche, in ragione del ridotto numero di studi clinici, sono meno precisate di quanto non lo siano a seguito dell'inibizione del TNF α . Ciò nonostante, il blocco di IL-1 risulta efficace sulle erosioni facendo ritenere che IL-1 svolga uno specifico effetto osteolesivo (3).

Poiché il TNF α favorisce considerevolmente il danno osseo strutturale dell'AR, l'impiego dei farmaci in grado di bloccare tale citochina rappresenta una strategia efficace per proteggere la struttura ossea e per arrestarne il danno. Il TNF α è, infatti, un potente induttore della formazione osteoclastica e rappresenta, quindi, un importante legame molecolare tra infiammazione e lesione ossea.

Il TNF- α danneggia la struttura scheletrica in più modi: favorendo l'espressione di RANKL, legandosi direttamente al suo recettore di tipo I sulla superficie dei precursori osteoclastici, favorendo la concentrazione locale di elementi cellulari precursori degli osteoclasti, compromettendo la funzione anti-osteoclastogenica delle cellule T-reg, promuovendo la formazione di DKK-1. I molteplici effetti svolti dal TNF- α sulla formazione e sull'attività degli osteoclasti spiegano come il suo blocco farmacologico sia in grado di inibire considerevolmente la formazione e lo sviluppo di erosioni ossee.

I farmaci oggi disponibili per neutralizzare il TNF- α sono Adalimumab, Certolizumab Pegol,

Etanercept, Golimumab e Infliximab. Per tutti i farmaci citati esistono prove di efficacia anti-infiammatoria e osteoprotettiva nell'AR (4-8).

Il blocco del segnale costimolatorio viene attuato dal farmaco biologico Abatacept, una proteina di fusione della porzione immunoglobulinica Fc con CTLA-4 ricombinante. Abatacept, inibendo il legame tra CD28 e CD80/86, blocca l'attivazione delle cellule T alla quale conseguono la flogosi e il danno osseo associati all'AR. Il blocco della costimolazione si è dimostrato strumento utile a svolgere un effetto protettivo sull'osso con un meccanismo RANKL-dipendente e con uno RANKL-indipendente verosimilmente mediato dalle cellule T-reg, la cui attività è regolata da CTLA-4 (9).

L'IL-6 è una potente induttrice della PCR, un fattore di rischio indipendente per perdita ossea, eventi fratturativi e danno strutturale in corso di AR.

Tocilizumab, un biologico inibitore recettoriale di IL-6, neutralizza i numerosi effetti deleteri di IL-6, tra i quali quelli ossei. Tocilizumab, abbassando rapidamente e significativamente i livelli di PCR, svolge un effetto favorevole sull'osso. Inoltre, poiché IL-6 esercita attività osteoclastogenica stimolando la formazione di RANKL e favorendo la differenziazione delle cellule Th17, la sua inibizione risulta utile per preservare l'osso dal danno osseo strutturale dell'AR (10). Infine, poiché recettori per IL-6 sono presenti sulla superficie dei monociti, è verosimile che la loro differenziazione in osteoclasti possa essere ostacolata dall'inibizione farmacologica di IL-6.

La deplezione delle cellule B con Rituximab, un biologico anti-CD20, è una strategia terapeutica dimostratasi efficace nell'AR. In tale malattia, Rituximab, oltre all'attività anti-infiammatoria, svolge un'azione favorevole sul danno osteostrutturale; non è tuttavia ben chiaro se gli effetti favorevoli sull'osso dipendano da una specifica attività collegata alla deplezione delle cellule B o se siano una conseguenza dell'attività anti-infiammatoria. Appare peraltro probabile che il legame tra deplezione delle cellule B e protezione della struttura ossea sia da collegare all'azione osteoclastogenica di tali cellule e alla loro capacità di esprimere RANKL, oltre all'inibizione osteoblastogenica secondaria a iperespressione di DKK-1. Va segnalato che aggregati di cellule B CD20 sono stati evidenziati nel midollo osseo iuxta-articolare di soggetti con AR in associazione a fenomeni di neoformazione ossea endostale. Non è ancora chiara l'interpretazione di tale rilievo, né è chiaro se Rituximab

interferisca con la risposta ossea endostale (11). Denosumab, l'unico farmaco biologico oggi disponibile per il trattamento dell'OP, è un anticorpo monoclonale anti-RANKL totalmente umanizzato. L'efficacia di Denosumab sul danno osseo da AR è stata valutata in uno studio di fase II multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato da placebo, disegnato per verificare gli effetti del farmaco sul danno strutturale in pazienti con AR trattati con MTX (12). Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta al MTX di Denosumab somministrato ogni 6 mesi in due differenti dosi (60 e 180 mg) inibisce significativamente il danno strutturale dell'AR; l'effetto sembra essere più rapido e marcato con il dosaggio più elevato.

Tra i farmaci classicamente impiegati per il trattamento dell'OP postmenopausale, Teriparatide e Bisfosfonati hanno fornito prove di efficacia anche nell'OP in corso di AR. In uno studio della durata di 18 mesi è stato dimostrato che la risposta a Teriparatide nei soggetti con AR è ancora più favorevole rispetto a quella rilevata in donne con OP postmenopausale (13). Quanto ai Bisfosfonati, il loro impiego è stato ipotizzato e la loro efficacia dimostrata per il trattamento della perdita ossea, sistemica o localizzata, associata all'AR (14).

Rimane dibattuta la questione se la deplezione delle cellule B o il blocco di IL-1, IL-6, TNF- α e della costimolazione possano promuovere la riparazione parziale o totale del danno strutturale in corrispondenza dell'erosione. Da un punto di vista fisiopatologico si tratta di un evento possibile giacché è verosimile che, a seguito dell'inibizione di citochine osteolesive, possa ristabilirsi l'omeostasi ossea e possano crearsi le condizioni per il blocco dell'attività osteoclastogenica e per la facilitazione di quella osteoformatrice. Evidenze recenti, sia pur limitate e non derivate da ampi studi clinici randomizzati e controllati, avallano tale ipotesi.

SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

L'OP è una frequente comorbidità delle SpSn. Tra le SpSn quelle più studiate quanto a perdita ossea sono la SA e, in minor misura, l'ArPs. In entrambe le condizioni è più elevato il rischio di riduzione della Bone Mineral Density (BMD) e, conseguentemente, di eventi fratturativi.

L'aumento del rischio fratturativo associato a riduzione della BMD è stato oggetto di numerose ricerche ed è ben noto nella SA. In tale condizione

le fratture a carico della colonna possono verificarsi anche per traumi di lieve entità. La prevalenza delle fratture vertebrali è molto variabile nei vari studi eseguiti e può arrivare fino al 30%.

Poiché la riduzione della BMD si può osservare sin dalle prime fasi di malattia, è da ritenere che la perdita di massa ossea in corso di SA non sia da ricondurre semplicisticamente alla compromissione funzionale e alla conseguente ipomobilità, entrambe tipiche delle fasi più avanzate di malattia, ma piuttosto ad altri fattori e, in particolare, all'infiammazione locale e sistemica. Inoltre vanno considerati il ruolo osteorassorbitivo svolto dal network RANK-RANKL-OPG nelle forme con interessamento periferico e il coinvolgimento dell'asse WNT- β -catenin e dei suoi inibitori (Sclerostina e DKK-1) relativamente all'impegno assiale (15).

I mediatori dell'infiammazione coinvolti nella SA e nell'ArPs hanno un effetto deleterio sul rimodellamento osseo e, pertanto, non sorprende che i farmaci in grado di neutralizzarli abbiano effetti positivi sulla perdita ossea associata alle due condizioni.

Gli obiettivi principali della terapia delle SpSn sono il controllo dell'infiammazione e la protezione della struttura osteoarticolare. Il danno strutturale a carico della componente ossea delle articolazioni interessate, pur essendo condizionato dall'infiammazione tipica della malattia, riconosce anche meccanismi propri di natura immunologica. La flogosi delle SpSn, promossa da prostaglandine e citochine infiammatorie (in particolare TNF- α , IL-17, asse IL-23/17 e subunità p40 comune a IL-12 e IL-23), causa un danno osseo di entità e rilevanza variabili a seconda dell'entità, dell'estensione e della durata della malattia.

Poiché, come nell'AR, il coinvolgimento osseo e le lesioni strutturali conseguenti sono alla base degli esiti invalidanti e disabilitanti nel medio-lungo termine, ne deriva che un importante criterio di valutazione dell'efficacia dei farmaci impiegati nella SA e nell'ArPs è anche quello di verificare la loro capacità di intervenire sui processi immuno-flogistici alla base dei tipici fenomeni osteodistruttivi. In uno studio effettuato in un contesto di primary care è stata rilevata una diminuzione del rischio di fratture cliniche in soggetti con SA trattati con Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS) (16). In un altro studio è stato evidenziato che l'aumento del rischio di frattura si verificava nei pazienti con SA che non assumevano FANS con

regolarità (17). Peraltro, secondo una più recente esperienza, i pazienti con SA che usano FANS sarebbero esposti a un aumento del rischio di fratture cliniche, probabilmente ascrivibile a condizioni cliniche più gravi (18). I dati disponibili circa i rapporti intercorrenti tra utilizzo di FANS e riduzione del rischio fratturativo devono essere interpretati con cautela e tener conto delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti studiati.

Il meccanismo patogenetico dell'interessamento osseo promosso dalle citochine infiammatorie vede a livello molecolare l'attivazione di segnali mediati da RANKL e il coinvolgimento del segnale WNT e dei suoi principali inibitori Sclerostina e DKK-1.

Il TNF- α è fortemente coinvolto nello sviluppo del danno osseo in corso di SA e ArPs secondo un meccanismo d'azione analogo a quello in corso di AR; pertanto, la sua inibizione con gli stessi agenti impiegati nell'AR risulta idonea ed efficace anche in senso osteoprotettivo.

Numerosi studi in pazienti con SA hanno dimostrato un favorevole effetto degli anti-TNF- α sulla BMD. Una review sistematica di otto studi, tra cui uno randomizzato e controllato, ha valutato 568 pazienti con SA e ha dimostrato un aumento medio della BMD pari a 8.6% e 2.5% in corrispondenza rispettivamente della colonna lombare e dell'anca (19).

Nei pazienti con ArPs è stata ripetutamente segnalata una bassa BMD con prevalenza molto variabile. Secondo quanto emerge da una recente revisione sistematica della letteratura, le evidenze circa un'associazione tra ArPs e riduzione della BMD necessitano di conferme e, pertanto, sono necessari approfondimenti mediante studi longitudinali ben disegnati. Ben definiti sono invece gli effetti favorevoli sul danno osseo in corso di ArPs a seguito di trattamento con agenti anti-TNF- α .

In considerazione del complesso e rilevante ruolo osteolesivo svolto da IL-17 nella SA e nell'ArPs, l'impiego di agenti biologici neutralizzanti tale citochina può svolgere effetti favorevoli osteoprotettivi in entrambe le condizioni (20). Effetti altrettanto favorevoli sono prevedibili a seguito di neutralizzazione dell'asse IL-23/17 e della subunità p40 comune a IL-12 e a IL-23 (21).

Così come nell'AR, il progresso scientifico ha consentito di identificare sempre più precisamente i meccanismi molecolari e cellulari alla base del danno osseo tipico delle SpSn, il cui trattamento,

per essere efficace, deve svolgere non solo attività anti-infiammatoria ma anche osteoprotettiva. Le moderne risorse terapeutiche, neutralizzando in modo selettivo i mediatori coinvolti, permettono di contrastare e contenere il danno osseo, sia esso generalizzato o localizzato.

È verosimile che a seguito dell'inibizione delle citochine osteolesive coinvolte nella patogenesi delle SpSn possa ristabilirsi l'omeostasi ossea e possano crearsi le condizioni per il blocco dell'attività osteolesiva. È altrettanto verosimile che i Bisfosfonati possano efficacemente concorrere al contenimento della perdita ossea associata alle SpSn.

CONCLUSIONI

Le malattie reumatiche infiammatorie, per il loro carattere sistemico e per il frequente interessamento extra-articolare, sono molto spesso complicate da danno osseo e da aumento del rischio di frattura. Nell'AR, nell'ArPs e nella SA il coinvolgimento osseo infiammatorio è largamente documentato. La patogenesi del danno osseo nelle sue molteplici espressioni clinico-radiologiche e l'incremento del rischio di fratture da fragilità sono verosimilmente multifattoriali e dipendono direttamente o indirettamente dalla malattia reumatica alla quale sono associati e dalle sue complicanze. Oltre allo stato di attività della malattia, vanno considerati anche fattori genetici, metabolici e ormonali. È sempre più chiaro il ruolo svolto da interazioni complesse tra i mediatori dell'infiammazione, il sistema RANKL/RANK e il segnale WNT.

I numerosi e convincenti dati disponibili indicano che i farmaci biotecnologici impiegati nell'AR e nelle SpSn possono svolgere anche un importante ruolo osteoprotettivo, specie se impiegati tempestivamente.

Anche se numerosi studi clinici hanno dimostrato che un'appropriata e tempestiva terapia immunosoppressiva è in grado di prevenire e controllare sia la perdita ossea localizzata che quella sistemica, va tenuto presente nella programmazione della strategia terapeutica che l'impiego di GC, specie se protratto e ad alte dosi, può rappresentare un importante fattore di rischio addizionale in grado di favorire il danno osseo.

Non vi sono specifiche raccomandazioni per prevenire o contrastare il danno osseo conseguente alla flogosi tipica delle malattie reumatiche infiammatorie. Obbligatori sono uno stile di vita sano e la supplementazione con calcio e vitamina

D. Bisfosfonati, Denosumab e Teriparatide rappresentano valide opzioni terapeutiche nei soggetti con OP e in quelli con aumento del rischio di frattura, non essendoci alcuna controindicazione formale al loro impiego in prevenzione primaria e secondaria nel rispetto delle indicazioni della nuova nota 79 e dei criteri di sicurezza previsti per ciascun farmaco.

I numerosi e convincenti dati disponibili indicano che i farmaci biotecnologici impiegati nell'AR e nelle SpSn possono svolgere anche un importante ruolo osteoprotettivo.

BIBLIOGRAFIA

- Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17: 60-75.
- Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997; 350: 309-18.
- Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005; 115: 282-90.
- Li H, Liu R, Chi S, Lu Z, Yang L. Adalimumab arrests bone loss in the spine and hip of active rheumatoid arthritis patients with osteopenia. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33: 134-5.
- Østergaard M, Jacobsson LT, Schaufelberger C, et al. MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1156-63.
- Lisbona M, Maymó J, Solano A, et al. Association of bone edema with the progression of bone erosions quantified by hand magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis in remission. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42: 437-44.
- Østergaard M, Emery P, Conaghan PG, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3712-22.
- Korczowska I, Lacki JK, Hrycaj P. Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J* 2013; 54: 183-8.
- Axmann R, Herman S, Zaiss M, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1603-9.
- Briot K, Rouanet S, Schaeferbeke T, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015; 82: 109-15.
- Hayer S, Polzer K, Brandl A, et al. B-cell infiltrates induce endosteal bone formation in inflammatory arthritis. *J Bone Min Res.* 2008; 23: 1650-60.
- Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1299-309.
- Ebina K, Hashimoto J, Shi K, Kashii M, Hirao M, Yoshikawa H. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 2755-65.
- Le Goff B, Berthelot JM, Maugars Y, Romas E. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease. *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 3045-52.
- Szentpétery Á, Horváth Á, Gulyás K, et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 313-20.
- Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1839-42.
- Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 1770-6.
- Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 85-91.
- Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Imman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 155-61.
- McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 349-56.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990-9.

LA VITAMINA D E LE MALATTIE REUMATICHE

M. ROSSINI

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

INTRODUZIONE

Non è sorprendente che la vitamina D possa avere, oltre ai noti effetti scheletrici e sul metabolismo fosfo-calcico, anche effetti extrascheletrici, in particolare nell'ambito di numerose altre malattie reumatiche degenerative, metaboliche, infiammatorie od autoimmuni (1). Vi sono almeno cinque buoni motivi a supporto di ciò: recettori per la vitamina D sono presenti in numerosi tessuti oltre a quello osseo ed in particolare nella cartilagine, nella sinovia e nei muscoli; la vitamina D controlla la trascrizione di numerosi geni; molti dei quali in particolare correlati a patologie reumatiche autoimmuni; la vitamina D ha effetti endocrini non solo calciotropi; l'attivazione della vitamina D non avviene solo a livello renale e ha effetti anche intracrinici e paracrinici in cellule della linea monocito-macrofagica e linfocitica ed in alcune cellule epiteliali; la vitamina D ha numerosi effetti immunologici. In particolare la carenza di vitamina D sembra associarsi ad un profilo citochinico pro-infiammatorio (2, 3) e può giustificare una riduzione della tolleranza immunitaria che favorirebbe, insieme magari a fattori genetici predisponenti, lo sviluppo di malattie autoimmuni tra cui molte in ambito reumatologico. La maggior parte degli studi disponibili sono cross-sectional o retrospettivi e talora descrivono associazioni tra la carenza di vitamina D ed il rischio di sviluppare una malattia reumatica od il grado di attività di quest'ultima. Questi studi presentano il limite intrinseco di non poter documentare un sicuro rapporto di causalità. Qui si riassumono le maggiori evidenze cliniche attualmente disponibili sul rapporto tra vitamina D e le principali malattie reumatiche autoimmuni: artrite reumatoide (AR) e lupus eritematoso sistemico (LES). Come vedremo, nonostante il forte razionale e le correlazioni osservate, le attuali evidenze relative all'utilità, anche in ambito

extra-scheletrico, della supplementazione con vitamina D in pazienti con AR o LES sono attualmente limitate. In attesa di studi adeguati appare comunque già opportuno prevenire o trattare concomitanti condizioni di grave carenza di vitamina D nei pazienti affetti da queste malattie reumatiche, anche solo in considerazione dei documentati benefici scheletrici.

VITAMINA D ED ARTRITE REUMATOIDE

A sostegno di una possibile associazione tra carenza di vitamina D e rischio di sviluppare artrite reumatoide, è stata descritta una correlazione tra la prevalenza di AR e la latitudine (4). Era stato osservato che soggetti con maggior introito alimentare di vitamina D erano meno esposti al rischio di ammalarsi di AR (5), ma ciò non è stato confermato in studi successivi (6, 7). La discrepanza è attribuibile alla scarsa accuratezza nel valutare lo stato vitaminico D, stimato per entrambi gli studi sulla base dell'introito alimentare che rappresenta, come noto, solo il 10-20% della quota endogena di vitamina D. È stata effettivamente osservata una correlazione inversa tra il grado di esposizione solare ai raggi UVB, responsabile della maggior parte della produzione endogena di vitamina D, ed il rischio di sviluppare AR; ciò non sarebbe documentabile nelle generazioni più recenti a causa del diffuso uso di creme solari (8).

Un'evidenza indiretta di un possibile ruolo della vitamina D nell'eziopatogenesi dell'AR può derivare dalla dimostrazione di una correlazione tra il polimorfismo genetico per i suoi recettori (Vitamin D Receptor, VDR) ed il rischio di sviluppare la malattia. Effettivamente è stato riportato che i polimorfismi del gene *FokI* (allele B) per il VDR si associano ad un'umentata incidenza di AR nella popolazione bianca (OR 1.50, 95% CI 1.16-1.95, $P=0.002$) (9) ed in quella nativa americana (10).

Certo la valutazione diretta nel siero del metabolita che più esprime lo stato vitaminico D, cioè il 25OHD, appare essere l'approccio più accurato per indagare l'eventuale associazione tra vitamina D e rischio di sviluppare AR. In uno studio (11) è stata riportata un'aumentata prevalenza del deficit di vitamina D in pazienti affetti da early arthritis indifferenziata, ma ciò non è stato confermato da altri (12) ed inoltre nessuna correlazione è stata trovata tra i livelli di 25OHD e quelli di fattore reumatoide o di anticorpi anti-proteine citrullinate (13).

Certo è che una diffusa condizione di insufficienza di vitamina D è stata da noi descritta in pazienti affetti da AR sulla base di uno studio multicentrico condotto sulla casistica maggiore attualmente disponibile (14,15).

In questo studio si è osservato che gran parte dei pazienti presenta livelli sierici ridotti di 25OHD ed inoltre che gli attuali approcci supplementari con 400-800 UI/die sono insufficienti. Il problema riguarda anche le regioni del Sud Italia, nonostante la loro latitudine favorevole in termini di esposizione solare (16).

Alcuni studi hanno inoltre descritto un'associazione inversa tra attività di malattia e bassi livelli di 25OHD (14, 17-21), anche se ciò non è stato visto da alcuni (22, 23). Recenti meta-analisi sembrano confermarlo (24, 25). In effetti non è chiaro se una condizione di ipovitaminosi D in corso di AR particolarmente attiva possa essere semplicemente la conseguenza della flogosi o dell'associato stato di disabilità, con compromissione in particolare dell'esposizione solare, o essere direttamente una concausa della flogosi e della disabilità. Nella nostra esperienza (14, 16) abbiamo osservato una correlazione negativa della vitamina D con il grado di attività di malattia e di disabilità ed una correlazione positiva con la probabilità di remissione o di risposta alla terapia. Tali correlazioni rimanevano significative anche dopo correzione per i maggiori determinanti dei livelli sierici di 25OHD (esposizione solare, indice di massa corporea ed età) e ciò fa ritenere che effettivamente la vitamina D possa svolgere un ruolo nel controllo dell'attività di malattia e nell'attenuare le conseguenti condizioni di disabilità.

Riguardo alla possibile correlazione tra la tipica complicità ossea dell'AR, l'erosione, e la carenza di vitamina D, abbiamo osservato che un fattore di rischio indipendente in questo senso non è rappresentato tanto dai livelli sierici di 25OHD, quan-

to da una condizione assoluta o relativa di iperparatiroidismo secondario (26). Ciò è coerente con l'osservazione che la progressione delle erosioni ossee è maggiore se l'esordio dei sintomi avviene in inverno o primavera (27), stagioni caratterizzate da più bassi livelli sierici di 25OHD e secondariamente più elevati livelli di paratormone.

Un altro possibile bias degli studi che vanno ad indagare l'eventuale associazione tra livelli sierici di 25OHD e l'attività di malattia è rappresentato dalla descritta riduzione dei dosaggi di 25OHD in corso di flogosi (28, 29), ma tuttavia è stato osservato che i bassi livelli di 25OHD non aumentano quando si ottiene la riduzione degli indicatori di flogosi e la remissione clinica in seguito ad esempio a trattamento con adalimumab o rituximab (30, 31).

La migliore dimostrazione di un ruolo della vitamina D nel ridurre il rischio di sviluppare AR o di ridurre l'attività di malattia in pazienti già affetti da AR deriverebbe da studi che prevedono la supplementazione con vitamina D di soggetti carenti. Nonostante vi sia un razionale per la supplementazione con vitamina D, oltre a quello della prevenzione dell'osteoporosi secondaria, sono tuttora pochi i trials controllati che ne abbiano effettivamente documentato i benefici preventivi e terapeutici, anche in considerazione dei dubbi etici sull'opportunità di non supplementare pazienti a rischio di carenza per avere un gruppo di controllo. Una metanalisi avrebbe evidenziato che effettivamente i pazienti con una maggiore supplementazione di vitamina D avrebbero un minor rischio di sviluppare AR (32). D'altra parte però una post-hoc analisi del Women's Health Initiative Trial avrebbe rivelato paradossalmente un aumento dell'incidenza di AR in pazienti supplementati che avevano già un elevato introito di vitamina D ed un'elevata esposizione solare (33). Due studi suggeriscono un ruolo permissivo della supplementazione con vitamina D nei confronti di modificazioni immunologiche che dovrebbero essere favorevoli in pazienti affetti da AR (34, 35). In uno studio condotto in India si sarebbe documentato un beneficio nella recente AR con la somministrazione, in associazione a DMARDs (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs), di calcitriolo e calcio rispetto al solo calcio (36). Le poche esperienze sino ad ora condotte per valutare gli effetti della vitamina D nativa (colecalfiferolo o ergocalciferolo) sull'attività di malattia in pazienti affetti da AR sono contraddittorie, ma condotte

su casistiche ridotte e spesso gravate da bias. Una metanalisi (37) indica che la supplementazione con vitamina D di pazienti affetti da AR si associa ad una riduzione significativa delle riacutizzazioni ma non del DAS28. Una riduzione significativa del DAS28 è stata recentemente osservata dopo 3 mesi con l'uso di 60000 UI/settimana per 6 settimane e poi 60000 UI/mese di vitamina D (38).

VITAMINA D E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

L'osservazione di una diffusa condizione di ipovitaminosi D in pazienti affetti da LES non sorprende considerato il fatto che l'esposizione solare è notoriamente conosciuta come possibile fattore ambientale di rischio per una riacutizzazione di malattia ed il conseguente stile di vita raccomandato a questi pazienti. La maggior parte degli studi è di natura cross-sectional, pertanto limitati dall'indefinibile rapporto causa-effetto, e descrivono livelli di vitamina D mediamente più bassi nei pazienti affetti da LES rispetto ai non affetti (39-46). In particolare c'è chi fa notare che, a differenza dei sani, nei pazienti affetti da LES i livelli sierici di 25OHD non si normalizzano neppure d'estate (43).

A supporto di un ruolo etiopatogenetico della carenza di vitamina D nei confronti del LES sta l'osservazione che i livelli sierici di 25OHD sono mediamente molto più bassi tra le donne Afro-Americane, ad elevata incidenza di LES, rispetto alle donne geneticamente simili residenti in Sierra Leone, tra le quali è raro riscontrare casi di LES (47). Ciò sembrerebbe in contrasto con la mancata documentazione di una correlazione tra l'introito alimentare di vitamina D ed il rischio di ammalarsi di LES (6, 7), ma è noto che il contributo alimentare allo stato vitaminico D è modesto e l'accuratezza di questi studi è scarsa in assenza di una valutazione dell'esposizione ai raggi UVB o dei dosaggi sierici del 25OHD.

A rafforzare l'ipotesi su un ruolo della carenza di vitamina D nella eziopatogenesi e nella espressione clinica del LES vi sono le associazioni con alcuni polimorfismi dei geni vitamina D correlati. Effettivamente sono state descritte associazioni in particolare con alcuni polimorfismi genetici del recettore per la vitamina D (VDR) (48): ad esempio la suscettibilità al LES negli asiatici è stata vista correlarsi significativamente con l'allele B del polimorfismo *BsmI*, con un odds ratio (OR)

pari a 3.58 ed un intervallo di confidenza 95% (IC) =1.41-9.13, $P=0.007$ (49). Tuttavia queste correlazioni non sono state trovate nella popolazione bianca (50,51).

Dal punto di vista fisiopatologico è stato inoltre osservato che bassi livelli di vitamina D si associano ad un maggior rischio di positività per Anti-Nuclear Antibody (ANA), ad attivazione dei linfociti B ed a una maggiore attività di IFN- α (52). Altri hanno osservato che i livelli di anticorpi anti-DNA nativo, gli anti-smith e le IgG aumentavano al calare dei livelli sierici di 25OHD (53).

Come per l'AR, anche nel LES vi sono evidenze che correlano inversamente i livelli di vitamina D con l'attività di malattia (53-59), anche in pazienti pediatrici (60-62). Uno studio canadese ha mostrato che la dose cumulativa di steroidi correla con livelli sierici di 25OHD mediamente più bassi, suggerendo un'associazione tra carenza di vitamina D e più alto grado di attività di malattia (59). È stata descritta in particolare una correlazione inversa tra 25OHD sierico ed un parametro clinico di attività di malattia (SLE Disease Activity Inventory, SLEDAI). Uno studio in vitro indicherebbe che questa correlazione possa essere mediata dagli effetti della vitamina D sulla differenziazione e maturazione della cellula dendritica, che sarebbero reversibili aggiungendo calcitriolo (63). Inoltre è stato osservato che le riacutizzazioni di malattia possono essere scatenate da grandi declini stagionali dei livelli sierici di 25OHD (64) o si associano a più bassi livelli sierici di 25OHD nei mesi invernali (65). Una spiegazione alternativa potrebbe essere che la riacutizzazione di malattia, associandosi a flogosi, determina una riduzione dei livelli sierici di 25OHD (28), marker negativo di fase acuta, ma si dovrebbe comunque spiegare la stagionalità delle riacutizzazioni. Alcuni studi non hanno visto la correlazione tra livelli sierici di 25OHD e SLEDAI (66, 67), ma qualcuno ha osservato anche un'associazione tra bassi livelli di vitamina D ed affaticamento (66), sintomo non considerato nello SLEDAI, che pertanto potrebbe non essere il parametro clinimetrico più appropriato per valutare l'attività di malattia. Parametri clinici predittori di bassi livelli di 25OHD nel LES si sono rivelati lo stato postmenopausale, la pericardite, complicanze neuropsichiatriche e le trombosi venose profonde (53).

Come per l'AR, anche per il LES il forte razionale per la supplementazione con un prodotto di basso costo come la vitamina D ha paradossalmente

fatto si che per motivi etici e di scarso interesse economico, via siano attualmente solo pochi studi relativi agli effetti della supplementazione (68). Nel maggiore studio osservazionale prospettico attualmente disponibile sono stati riportati i risultati della somministrazione settimanale di 50000 UI di ergocalciferolo, oltre a 400 UI giornalieri di colecalciferolo, in pazienti affetti da LES che risultavano avere livelli sierici di 25OHD inferiori a 40 ng/ml (69): è stato osservato che 20 ng/ml di aumento nei livelli sierici di 25OHD si associano ad un calo del 21% del rischio di avere un indice di attività di malattia elevato e ad una riduzione del 15% di avere una proteinuria clinicamente importante. Due trials clinici randomizzati e controllati (RCT) hanno esplorato gli effetti della supplementazione con vitamina D sui markers laboratoristici di malattia. 2000 UI/die per 12 mesi, rispetto al placebo, riducevano significativamente il titolo degli anti-dsDNA e degli anti-Sm ed aumentavano la frazione C4 del complemento (70). Invece un altro trial, anche se più piccolo e limitato alle 12 settimane, non è stato in grado di documentare cambiamenti dei livelli di interferone (71). Da notare tuttavia che con le dosi supplementari di vitamina D utilizzate in questi studi gran parte dei pazienti rimanevano in condizioni di insufficienza. D'altra parte anche dosi generose (carco da 300000+50000 UI/mese) non si sono associate a cambiamenti clinimetrici dell'attività di malattia rispetto alle sole 25000 UI/mese, ma in questo studio il dubbio deriva dal fatto che i pazienti supplementati erano generalmente in remissione e non erano mediamente in condizioni di insufficienza di vitamina D (72). Nonostante ciò nel gruppo trattato con dosi più generose è stato osservato un aumento significativo dei linfociti T-reg e delle citochine Th2 (73). Recentemente in un RCT condotto in adolescenti e giovani adulti con LES è stato osservato che la supplementazione con 50000 UI di vitamina D alla settimana è in grado, rispetto al placebo, di prevenire un peggioramento dell'attività di malattia e di migliorare alcuni indici di fatigue (74).

BIBLIOGRAFIA

- Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Caimmi C, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014; 66: 153-70
- Laird E, McNulty H, Ward M, Hoey L, McSorley E, Wallace JM, Carson E, Molloy AM, Healy M, Casey MC, Cunningham C, Strain JJ. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1807-15.
- De Vita F, Lauretani F, Bauer J, et al. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals. *AGE*. 2014; 36: 9694.
- Ramos-Remus C, Sierra-Jimenez G, Skeith K, et al. Latitude gradient influences the age of onset in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 1725-28.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 72-77.
- Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 530-5.
- Hiraki LT, Munger KL, Costenbader KH, Karlson EW. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 1829-36.
- Arkema EV, Hart JE, Bertrand KA, Laden F, Grodstein F, Rosner BA, Karlson EW, Costenbader KH. Exposure to ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 506-11.
- Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011; 38: 3643-51.
- Hitchon CA, Sun Y, Robinson DB, et al. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 (Fok1) is associated with rheumatoid arthritis in North American natives. *J Rheumatol*. 2012; 39: 1792-7.
- Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P. The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with controls. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 991-5.
- Cooles FA, Pratt AG, Wilson G, et al. Prevalence and diagnostic outcome relating to vitamin D deficiency in new patients presenting to an early arthritis clinic over 12 months. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1137-8.
- Feser M, Derber LA, Deane KD, et al. Plasma 25, OH vitamin D concentrations are not associated with rheumatoid arthritis (RA)-related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA. *J Rheumatol*. 2009; 36: 943-6.
- Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12: R216.
- Varena M, Manara M, Cantatore FP, Del Puente A, Di Munno O, Malavolta N, Minisola G, Adami S, Sinigaglia L, Rossini M. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: 714-9.

16. Rossini M, D'Avola G, Muratore M, Malavolta N, Silveri F, Bianchi G, Frediani B, Minisola G, Sorgi ML, Varenna M, Foti R, Tartarelli G, Orsolini G, Adami S. Regional differences of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis patients in Italy. *Reumatismo*. 2013; 65: 113-20.
17. Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24: 702-4.
18. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol*. 2011; 38:53-9.
19. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, et al. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum*. 2013; 32: 863-7.
20. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, et al. Evaluation of vitamin D status in rheumatoid arthritis and its association with disease activity across 15 countries: "the COMORA study". *Int J Rheum* 2017; ID 5491676, 1-8.
21. Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, et al. European multi-centre pilot survey to assess vitamin D status in rheumatoid arthritis patients and early development of a new patient reported outcome questionnaire (D-PRO). *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 548-54.
22. Craig SM, Yu F, Curtis JR, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 275-81.
23. Baker JF, Baker DG, Toedter G, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: 658-64.
24. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheum*. 2016; 34: 827-33.
25. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis. *Plos One*. 2016; 11: e0146351.
26. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, Iagnocco A, LA Montagna G, Minisola G, Caminiti M, Varenna M, Adami S. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011; 38: 997-1002.
27. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1251-6.
28. Ried D, Toole BJ, Knox S, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93: 1006-11.
29. Gama R, Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, Becher-vaise J, Razavi C, Thomas OL, Chugh S, Deshpande S, Ford C. Hypovitaminosis D and disease: consequence rather than cause? *BMJ*. 2012; 345: e5706.
30. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, et al. Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNFalpha blockade: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:1165-7.
31. Hasan E, Olusi S, Al-Awadhi A, et al. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2012; 6: 31-5.
32. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31: 1733-39.
33. Racovan M, Walitt B, Collins CE et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol. Int*. 2012; 32: 3823-30.
34. Bansal AS, Henriquez F, Sumar N, Patel S. Thelper cell subsets in arthritis and the benefits of immunomodulation by 1,25(OH)(2) vitamin D. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 845-52.
35. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 606-12.
36. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2011; 14: 332-9.
37. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, et al. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicine*. 2017; 96: 23.
38. Chandrashekara S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20: 825-31.
39. Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, et al. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus* 2012; 21: 477-84.
40. Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, Marina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus*. 2010; 19: 810-4.
41. Damanhoury LH. Vitamin D deficiency in Saudi patients with systemic lupus erythematosus. *Saudi Med J*. 2009; 30: 1291-5.
42. Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit*. 2011; 17: CR711-CR718.
43. Heine G, Lahl A, Muller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 863-5.
44. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not

- be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011; 31: 1189-94.
45. Munoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in nonsupplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41: 472-5.
 46. Souto M, Coelho A, Guo C, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus.* 2011; 20: 1019-26.
 47. Gilkeson G, James J, Kamen D, et al. The United States to Africa lupus prevalence gradient revisited. *Lupus.* 2011; 20: 1095-103.
 48. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2011; 38: 3643-51.
 49. Luo XY, Yang MH, Wu FX, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus.* 2012; 21: 53-9.
 50. Abbasi M, Rezaieyazdi Z, Afshari JT, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 1537-9.
 51. Monticelo OA, Brenol JC, Chies JA, et al. The role of BsmI and FokI vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012; 21: 43-52.
 52. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1569-74.
 53. Szodoray P, et al. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40: 122-6.
 54. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, et al. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012; 21: 36-42.
 55. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 644-52.
 56. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15: 17-24.
 57. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011; 20: 1155-60.
 58. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1155-7.
 59. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus.* 2010; 19: 13-9.
 60. Wright TB, Shults J, Leonard MB, et al. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2009; 155: 260-5.
 61. Casella CB, Seguro LP, Takayama L, et al. Juvenile Onset Systemic Lupus Erythematosus: a possible role for vitamin D in disease status and bone health. *Lupus.* 2012; 21: 1335-42.
 62. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2012; 160: 297-302.
 63. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2010; 5: e9193.
 64. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus.* 2012; 21: 855-64.
 65. Dall'Ara F, Andreoli L, Piva N, et al. Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult patients. *Clin Exp Rheum.* 2015; 33: 153-8.
 66. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 1160-5.
 67. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011; 31: 1189-94.
 68. Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D treatment for connective tissue diseases: hope beyond the hype? *Rheumatology.* 2017; 56: 178-86.
 69. Petri M, Bello KJ, Fang H, et al. Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1865-71.
 70. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2013; 40: 265-72.
 71. Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D3 on the interferon signature in patients with

- systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1848-57.
72. Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, et al. A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimens of vitamin D supplementation in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015; 24: 499-506.
73. Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus.* 2015; 24: 490-98.
74. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, et al. Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res.* 2016; 68: 91-8.

NUOVE FRONTIERE NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

G. BIANCHI

Arenzano, GE

Non pervenuto.

NERVE GROWTH FACTOR E DOLORE

M. VARENNA

Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche, Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Il Nerve Growth Factor (NGF) è stato individuato circa 70 anni orsono quale sostanza in grado di stimolare la crescita neuronale in organismi embrionali e, in seguito alla sua caratterizzazione biochimica, assimilato ad altri mediatori dotati di analoghe funzioni appartenenti alla famiglia delle Neurotrofine.

Successivamente, è stato possibile individuare per NGF una duplicità funzionale: mentre possiede un'azione neurotrofica nell'individuo in fase di sviluppo, nel soggetto adulto riveste un'estrema importanza in funzione di un'attività di mediazione dello stimolo doloroso coinvolto in un numero elevato di patologie per le quali il poter disporre di farmaci in grado di contrastarne l'attività algica, rappresenterebbe un potenziale enorme nella gestione di numerose sindromi dolorose.

Malgrado tali premesse di ordine farmacologico, restano a tutt'oggi numerosi aspetti non chiariti circa l'esatto ruolo che NGF possiede nella fisiopatologia umana.

Ad esempio, solo negli ultimi anni sono stati individuati i tipi cellulari in grado di produrre NGF in corso di diverse situazioni patologiche e le maggiori evidenze individuano i cheratinociti, le mastcellule e i macrofagi quali stipiti cellulari coinvolti nella produzione di tale sostanza. Circa i meccanismi d'azione attraverso i quali NGF è in grado di innescare e mantenere lo stimolo doloroso, sono a tutt'oggi disponibili evidenze che mostrano come NGF regoli a livello trascrizionale numerosi geni coinvolti nel processo nocicettivo sia livello recettoriale (trpV1 e ASIC3), a livello di canali ionici (Na e Ca), ed infine quale regolatore della sintesi di neurotrasmettitori (Sostanza P e calcitonin gene-related peptide, CGRP); questi ultimi, trasportati retrodromicamente a livello delle terminazioni sensitive, contribuiscono all'induzione e al mantenimento del

processo flogistico (neuroflogosi). Infine, oltre alla regolazione trascrizionale di geni coinvolti nel processo nocicettivo, NGF mantiene anche nell'individuo adulto la proprietà di stimolo sulla crescita assonale, innescando il processo definito "sprouting", fenomeno che si presume d'importanza fondamentale nell'induzione e nel mantenimento di stimoli dolorosi cronici e ritenuto alla base della sintomatologia dolorosa in patologie come l'Osteoartrite (OA) dove in funzione dello stimolo NGF-mediato il tessuto cartilagineo evidenzia la presenza di terminazioni sensitive fisiologicamente assenti e a livello scheletrico in conseguenza alla presenza di patologie neoplastiche primitive o metastatiche.

In base a tali caratteristiche, NGF possiede sicuramente un'azione di stimolo intenso e di lunga durata sul processo nocicettivo e ciò può essere desunto anche dal riscontro locale di concentrazioni elevate in corso di patologie, soprattutto in quelle ad impronta flogistica, molte delle quali di pertinenza reumatologica (Tabella I).

Tuttavia, coerentemente con il suo ruolo fisiopatologico, numerosi studi su animali confermano che a fronte di un importante effetto analgesico, la terapia anti-NGF non possiede la capacità di interferire con il processo flogistico, anche se l'inibizione dello sprouting assonale potrebbe essere considerato un approccio non solo sintomatico ma in grado di interferire con il decorso di malattia, quando tale evento sostiene un'amplificazione cronica dello stimolo doloroso, come ad esempio potrebbe essere ipotizzabile nel decorso dell'OA.

Con tali premesse, diviene evidente il razionale di un programma di sviluppo farmacologico finalizzato alla produzione di farmaci in grado di interferire con l'attività del NGF.

Lo sviluppo di anticorpi monoclonali umanizzati

Tabella 1 - Patologie reumatologiche per le quali sono stati individuati aumentati livelli di NGF e/o di recettori per NGF (TrkA and p75).

Malattia	Tessuto
Artrite reumatoide	Liquido sinoviale, Siero, Membrana sinoviale
Artrite cronica giovanile	Liquido sinoviale, Siero
Artropatia psoriasica	Liquido sinoviale
Spondilite Anchilosantes	Liquido sinoviale
LES	Siero, Cute
Sindrome di Kawasaki	Siero
Sindrome di Churg-Strauss/Poliarterite nodosa	Siero, Nervo Surale (biopsia)
Malattia di Behçet	Siero
Fibromialgia	Liquido cefalorachidiano
Artrosi	Liquido sinoviale, cartilagine articolare

in grado di legarsi e di inibire l'attività di NGF impedendone il legame recettoriale ha rappresentato l'approccio condiviso di diverse case farmaceutiche. La patologia per la quale è a tutt'oggi sono disponibili il maggior numero di studi è rappresentata dall'OA in funzione di alcune premesse di semplice interpretazione.

La sintomatologia dolorosa secondaria all'artrosi è dal punto di vista epidemiologico l'evento più frequentemente responsabile di dolore cronico e si stima interessi circa il 20% della popolazione adulta del mondo occidentale dove il dolore artrosico rappresenta la causa più importante di disabilità permanente. L'attuale terapia analgesica mirata al controllo del dolore della malattia artrosica mostra evidenti limiti legati alla necessità di assunzione cronica di FANS o analgesici con gli effetti collaterali ad essi collegati.

Il primo studio pubblicato che mostrava un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e della disabilità ad essa correlata in pazienti affetti da gonartrosi risale al 2010 (1) e a tutt'oggi sono individuabili circa una dozzina di studi analoghi (di fase II e fase III), con diverso disegno (versus placebo o altri farmaci) e in pazienti affetti da artrosi di ginocchio o di anca.

In una metanalisi pubblicata nel 2015 (2) i risultati mostrano con differenze minime per i tre monoclonali utilizzati, un profilo di efficacia significativamente superiore ai FANS e agli oppioidi nel trattamento della gonartrosi e della coxartrosi, sia nel controllo della sintomatologia dolorosa che della disabilità ad essa correlata.

Analoghi risultati, anche se con riscontri meno evidenti, sono stati ottenuti quando i monoclonali anti-NGF sono stati impiegati in pazienti affetti da

lombalgia cronica.

Nonostante gli evidenti riscontri di efficacia, lo sviluppo di tale linea di ricerca farmacologica ha tuttavia subito un arresto quando nel 2010 la Food and Drug Administration (FDA) ha imposto un'interruzione dei trials clinici sui monoclonali anti-NGF in ragione di un segnalato aumento di incidenza di casi di Osteonecrosi.

Tali eventi, una volta rivalutati collettivamente da una commissione di esperti (3), si sono in realtà dimostrati essere casi di artrosi rapidamente progressiva e sono stati posti in relazione a dosaggi elevati del farmaco, all'uso contemporaneo di FANS e a precedenti fratture subcondrali da insufficienza.

Dal punto di vista patogenetico le chiavi interpretative di tale evento sono state poste in relazione a diverse ipotesi quali una ripresa acuta del carico prima di una risposta adattativa muscolare e/o ossea; a possibili microfratture subcondrali secondarie ad eventi trombotici determinati dai FANS; a un deficit propriocettivo (in analogia all'artropatia di Charcot) ed infine ad una ridotta risposta proliferativa e differenziativa dei condrociti NGF-mediata.

Oltre a ciò, va considerato quello che può essere il ruolo di NGF nel mantenimento di un'adeguata omeostasi scheletrica. Studi recentemente pubblicati sembrano dimostrare nell'animale da esperimento come in situazioni fisiologiche, la produzione di NGF rappresenti una risposta adattativa al carico da parte degli osteoblasti e l'abolizione dell'attivazione dello specifico recettore per NGF comporti un'inibizione del sistema WNT e quindi di neoformazione ossea per un incremento locale di Sclerostina (4).

Pur con tali problematiche non ancora definitivamente chiarite, nel marzo del 2015 FDA ha consentito la ripresa degli studi clinici con la raccomandazione di un accurato monitoraggio radiologico articolare e l'indicazione ad evitare l'uso concomitante di FANS.

In conclusione, pur alla luce delle difficoltà emerse nell'individuare le strategie terapeutiche più sicure ed esenti da possibili eventi avversi, è auspicabile che i programmi concernenti lo sviluppo di farmaci in grado di interferire con la funzione nocicettiva di NGF proseguano al fine di individuare le modalità terapeutiche più adeguate per la gestione della malattia artrosica, ovvero la patologia reumatologica per la quale a tutt'oggi non sono disponibili farmaci in grado di modificarne il decorso, mentre la terapia sintomatica mostra evidenti limiti in termini di efficacia e tolleranza a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, Brown MT. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1521-31.
2. Schnitzer TJ, Marks JA. A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (Suppl. 1): S8-17.
3. Hochberg MC, Tive LA, Abramson SB, Vignon E, Verburg KM, West CR, Smith MD, Hungerford DS. When Is Osteonecrosis Not Osteonecrosis?: Adjudication of Reported Serious Adverse Joint Events in the Tanezumab Clinical Development Program. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 382-91.
4. Tomlinson RE, Li Z, Li Z, Minichiello L, Riddle RC, Venkatesan A, Clemens TL. NGF-TrkA signaling in sensory nerves is required for skeletal adaptation to mechanical loads in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114: E3632-E3641.

COMUNICAZIONI ORALI

MALATTIA DI BEHÇET E MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Moderatori: N. Pipitone (Reggio Emilia), G. Provenzano (Palermo)

RETENTION RATE CUMULATIVA DI ADALIMUMAB IMPIEGATO NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE ASSOCIATA ALLA MALATTIA DI BEHÇET DURANTE UN FOLLOW-UP DI 4 ANNI

J. Sota¹, C. Fabiani², A. Vitale¹, D. Rigante³, G. Emmi⁴, L. Vannozzi⁴, G. Lopalco⁵, S. Guerriero⁵, S. Gentileschi¹, M. Capozzoli¹, R. Franceschini¹, B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, F. Iannone⁵, G.M. Tosi¹, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Rozzano, MI, ³Roma, ⁴Firenze, ⁵Bari

SICUREZZA ED EFFICACIA DI ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE CORRELATA A MALATTIA DI BEHÇET

C. Fabiani¹, A. Vitale², G. Emmi³, L. Vannozzi³, G. Lopalco, S. Guerriero⁴, I. Orlando², R. Franceschini², D. Bacherini³, L. Cimino⁵, A. Soriano⁵, B. Frediani², M. Galeazzi², F. Iannone⁴, C. Salvarani⁵, L. Cantarini²

¹Rozzano, MI, ²Siena, ³Firenze, ⁴Bari, ⁵Reggio Emilia

RUOLO DELL' INIBIZIONE DELL'IL-1 NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO (AOSD): STUDIO RETROSPETTIVO, OSSERVAZIONALE, MULTICENTRICO DEL GRUPPO DI STUDIO SIR SULLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

S. Colafrancesco¹, R. Priori¹, L. Cantarini², G. Valesini¹, M. Galeazzi², L. Punzi³, P. Sfriso³, Gds SIR Malattie Autoinfiammatorie

¹Roma, ²Siena, ³Padova

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEL GENE ERAP1: INDIVIDUAZIONE DI VARIANTI DE NOVO IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI MALATTIA DI BEHÇET

M.C. Padula^{1,2}, P. Leccese¹, S. D'Angelo¹, E. Pellizzieri¹, A.A. Padula¹, N. Lascaro¹, I. Olivieri^{1,2}, G. Martelli¹

¹Potenza, ²Matera

LA VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DEI PAZIENTI CON SOSPETTA FEBBRE PERIODICA EREDITARIA: ESPERIENZA DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO TERZIARIO IN ITALIA

A. Vitale¹, D. Rigante², O.M. Lucherini¹, A. De Palma¹, I. Orlando¹, S. Gentileschi¹, J. Sota¹, A. Simpatico¹, M. Galeazzi¹, B. Frediani¹, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Roma

CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ADULT-ONSET PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, CERVICAL ADENITIS (PFAPA) SYNDROME

A. Vitale¹, L.L. Sicignano², R. Manna², G. Emmi³, D. Rigante², B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Roma, ³Firenze

RETENTION RATE CUMULATIVA DI ADALIMUMAB IMPIEGATO NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE ASSOCIATA ALLA MALATTIA DI BEHÇET DURANTE UN FOLLOW-UP DI 4 ANNI

J. SOTA¹, C. FABIANI², A. VITALE¹, D. RIGANTE³, G. EMMI⁴, L. VANNOZZI⁵, G. LOPALCO⁶, S. GUERRIERO⁷, S. GENTILESCHI¹, M. CAPOZZOLI⁸, R. FRANCESCHINI⁸, B. FREDIANI¹, M. GALEAZZI¹, F. IANNONE⁶, G.M. TOSI⁸, L. CANTARINI¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease and Rheumatology-Ophthalmology Collaborative, Siena;

²Department of Ophthalmology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano; ³Institute of Pediatrics,

Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma; ⁴Department of Experimental

and Clinical Medicine, University of Florence; ⁵Department of Surgery and Translational Medicine, Eye Clinic, University of Florence;

⁶Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, University of Bari; ⁷Department of Ophthalmology and Otolaryngology,

University of Bari; ⁸Ophthalmology and Neurosurgery Department, University of Siena

Scopo del lavoro: Adalimumab (ADA) si è dimostrato una valida opzione terapeutica nel trattamento dell'uveite associata alla malattia di BEHÇET (MB). L'obiettivo principale del nostro studio era quello di valutare la retention rate cumulativa di ADA durante un periodo di follow-up di 48 mesi in pazienti affetti da uveite associata alla MB; ulteriori scopi erano valutare l'impatto dei disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) sulla retention rate di ADA, le eventuali differenze in base alle diverse linee di trattamento con cui ADA veniva impiegato e l'identificazione di potenziali fattori predittivi di risposta ad ADA.

Materiali e Metodi: Sono stati consecutivamente arruolati in maniera retrospettiva 54 pazienti affetti da uveite associata a MB e trattati con ADA. Essi corrispondevano ad un totale di 82 occhi coinvolti da uveite. I tassi di sopravvivenza cumulativa sono stati valutati tramite le curve di Kaplan-Meier, mentre il Log-rank (Mantel-Cox) test è stato impiegato per la comparazione delle curve di sopravvivenza.

Risultati: A 3 mesi di follow-up 49 (90.7%) pazienti si mostrava responsivo ad ADA. La drug retention rate a 12 e 48 mesi di follow-up era del 76.9% e del 63.5%, rispettivamente (Fig. 1). Non sono state identificate differenze statisticamente significative in termini di drug retention rate tra i pazienti che eseguivano ADA in monoterapia e coloro che venivano trattati anche con un DMARD

($p=0.27$). Allo stesso modo, non vi erano differenze statisticamente significative tra coloro che erano trattati con ADA quale primo biologico e coloro che già erano stati trattati con altri farmaci biologici ($p=0.37$).

Tra i pazienti che continuavano ADA e coloro che lo interrompevano non erano riscontrate differenze statisticamente significative in termini di età all'inizio della terapia ($p=0.24$), età di esordio della MB ($p=0.81$), età d'esordio dell'uveite ($p=0.56$), durata complessiva della malattia ($p=0.055$), durata dell'uveite ($p=0.46$), positività dell'HLA-B51 ($p=0.51$) e genere ($p=0.47$).

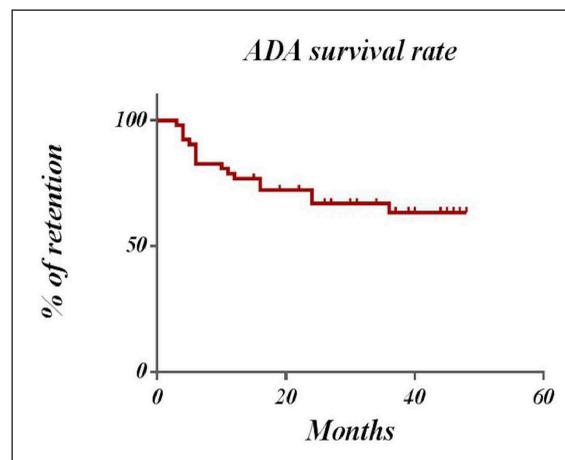


Figura 1

Conclusioni: La retention rate di ADA impiegato nel trattamento dell'uveite associata a MB è risultata essere eccellente nel lungo termine; inoltre, la retention rate sembra non essere significativamente influenzata dal concomitante uso di DMARDs o dall'uso di ADA in prima linea biologica o come subentrante ad altre terapie ad

azione anti-TNF o anti-interleuchina(IL)-1. Infine, fattori comunemente ritenuti come prognosticamente sfavorevoli per l'outcome visivo dei pazienti affetti da MB, inclusi il sesso maschile, l'età precoce di esordio della malattia e la durata dell'uveite, sembrano non impattare sull'efficacia di ADA.

SICUREZZA ED EFFICACIA DI ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE CORRELATA A MALATTIA DI BEHÇET

C. FABIANI¹, A. VITALE², G. EMMI³, L. VANNOZZI⁴, G. LOPALCO⁵, S. GUERRIERO⁶, I. ORLANDO², R. FRANCESCHINI⁷, D. BACHERINI⁴, L. CIMINO⁸, A. SORIANO⁹, B. FREDIANI², M. GALEAZZI², F. IANNONE⁵, C. SALVARANI⁹, L. CANTARINI²

¹Dipartimento di Oftalmologia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano; ²Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze; ⁴Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Clinica Oculistica, Università degli Studi di Firenze; ⁵Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; ⁶Dipartimento di Oftalmologia ed Otorinolaringoiatria, Università di Bari; ⁷Unità di Oculistica, Università degli studi di Siena; ⁸Dipartimento di oftalmologia, Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia; ⁹Dipartimento di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia

Scopo del lavoro: Valutare l'efficacia del trattamento con Adalimumab (ADA) in un'ampia coorte di paziente affetti da uveite correlata a Malattia di Behçet.

Materiali e Metodi: È stato effettuato un studio multicentrico osservazionale retrospettivo, nel quale venivano arruolati 40 pazienti affetti da uveite correlata a Malattia di Behçet (66 occhi) trattati con ADA. Sono stati raccolti retrospettivamente e analizzati i dati clinici al baseline, a 3 mesi e a 12 mesi dall'inizio della terapia. L'End-Point primario dello studio consisteva nella riduzione delle recidive dell'uveite nel primo anno di trattamento con ADA rispetto ai 12 mesi precedenti l'inizio della terapia. Gli End-Points secondari erano: miglioramento della acuità visiva (determinata mediante la Best Corrected Visual Acuity - BVCA); riduzione dello spessore maculare misurato mediante la tomografia a coerenza ottica (OCT); diminuzione della ricorrenza della vasculite retinica, determinata tramite fluoroangiografia retinica (FA); valutazione di differenze statisticamente significative nell'efficacia del trattamento tra pazienti trattati con ADA in monoterapia ed pazienti trattati con ADA in associazione con DMARDs. Analogamente si valutavano eventuali differenze statisticamente significative in termini di efficacia

tra le diverse linee biologiche di trattamento. Infine, veniva valutato lo "steroid-sparing effect" del trattamento con ADA.

Risultati: Durante I primi 12 mesi di trattamento con ADA, si è registrata una riduzione statisticamente significativa del numero di recidive di uveite, da 200 recidive/100 pazienti/anno a 8.5 recidive/100 pazienti/anno ($p < 0.0001$). Allo stesso modo, si riscontrava un aumento statisticamente significativo dei valori di BVCA se confrontati con il baseline (7.4 ± 2.9 al baseline contro gli 8.5 ± 2.1 del controllo a 12 mesi, $p = 0.03$). Alla valutazione OCT si evidenziava una riduzione statisticamente significativa dello spessore maculare centrale (CMT) pari a 27.27 ± 42.8 micron al termine del follow-up ($p < 0.006$). La FA individuava vasculite retinica in 22 (55%) occhi al baseline, in 8 (20%) occhi a 3 mesi, e in 1 occhio (2.5%) al termine del follow-up ($p < 0.0001$ e $p = 0.006$, rispettivamente).

Conclusioni: ADA si è dimostrato altamente efficace e con un buon profilo di sicurezza, nel trattamento dell'uveite correlata alla Malattia di Behçet, permettendo un ottimale controllo a lungo termine dell'infiammazione intraoculare.

Keywords: BEHÇET, Uveite, Adalimumab.

RUOLO DELL'INIBIZIONE DELL'IL-1 NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO (AOSD): STUDIO RETROSPETTIVO, OSSERVAZIONALE, MULTICENTRICO DEL GRUPPO DI STUDIO SIR SULLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

S. COLAFRANCESCO¹, R. PRIORI¹, L. CANTARINI², G. VALESINI¹, M. GALEAZZI², L. PUNZI³, P. SFRISO³, GDS SIR MAL. AUTOINFIAMMATORIE

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgia e Neuroscienze. Centro di Ricerca delle Malattie Sistemiche Autoinfiammatorie, Siena; ³Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università di Padova

Scopo del lavoro: Il pathway mediato dall'IL-1 gioca un ruolo chiave nella malattia di Still dell'adulto (AOSD). Come è emerso da diversi case reports e case series, farmaci inibitori di tale molecola [Anakinra (ANA) e Canakinumab (CAN)] sembrerebbero efficaci nel trattamento di tale condizione. Tuttavia, a causa della rarità della

malattia, non sono ancora disponibili trial clinici randomizzati controllati di adeguata numerosità. Scopo del lavoro è di valutare retrospettivamente, su una coorte multicentrica di pazienti affetta da AOSD, l'efficacia e la sicurezza di farmaci inibitori dell'IL-1.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati di

Caratteristiche cliniche	ANA	CAN
Sesso (M/F)	47/93	0/4
Età all'esordio (media±DS, anni)	35.4 ± 17	34.7 ± 13.3
Età alla diagnosi (media±DS, anni)	37.4 ± 16.1	34.2 ± 15.4
Durata della malattia prima del trattamento (media±DS, mesi)	50.33 ± 81.67	58.33 ± 48.4
Terapie precedenti		
- CORTICOSTEROIDI	137/140 (97.8%)	4/4 (100%)
- DMARDs	120/140 (85.7%)	2/4 (50%)
- bDMARDs	29/140 (20.7%)	2/4 (50%)
Monoterapia	34/140 (24.2%)	2/4 (50%)
Terapia di Combinazione (+DMARDs)	106/140 (75.8%)	2/4 (50%)
N° pazienti tempo 0	140 (100%)	4/4 (100%)
N° pazienti 3 mesi	118 (84.2%)	4/4 (100%)
N° pazienti 6 mesi	109 (77.8%)	4/4 (100%)
N° pazienti 12 mesi	97 (69.2%)	3/4 (75%)
N° pazienti al tempo dello studio	69 (49.2%)	2/4 (50%)
Durata media della terapia (media±DS, mesi)	35.7 ± 36.1	22.1 ± 16.5
EA	47/140 (33.5%)	0/4 (0%)
Motivi di interruzione:		
-EA	24/71 (33.8%)	0/4 (0%)
- Remissione	20/71 (28.1%)	1/4 (25%)
- Inefficacia Primaria	16/71 (22.5%)	0/4 (0%)
- Perdita di efficacia	11/71 (15.4%)	1/4 (25%)
Score di Pouchot al tempo 0	5.5 ± 1.9	4.2 ± 2.6
Score di Pouchot a 3 mesi	1.1 ± 1.4	1.2 ± 1.8
Score di Pouchot a 6 mesi	0.6 ± 1.2	1.5 ± 1.9
Score di Pouchot a 12 mesi	0.4 ± 0.8	1 ± 1.4
% di pazienti in tp con corticosteroidi (tempo 0)	137/140 (97.8%)	4/4 (100%)
% di pazienti in tp con corticosteroidi (tempo dello studio)	22/69 (31.8%)	2/2 (100%)
% di pazienti in tp con DMARDs (tempo 0)	120/140 (85.7%)	2/4 (50%)
% di pazienti in tp con DMARDs (tempo dello studio)	35/69 (50.7%)	0/2 (0%)

pazienti con AOSD (criteri di Yamaguchi) provenienti da 18 centri italiani. Le caratteristiche cliniche, sierologiche ed i concomitanti trattamenti relativi al tempo 0 (prima del trattamento) e dopo 3, 6 e 12 mesi di terapia sono stati raccolti su database elettronico. Lo score di Pouchot è stato utilizzato per valutare la severità di malattia.

Risultati: Sono stati raccolti i dati di 140 pazienti (tabella) tutti trattati con ANA e 4 dei quali successivamente trattati con CAN per fallimento di ANA. Il pattern sistemico vs il cronico articolare erano presenti nei 2 gruppi (ANA e CAN) in 104/140 (74.2%) e 3/4 (75%), rispettivamente, vs 48/140 (25.8%) e 1/4 (25%), rispettivamente. Il MTX era il DMARDs più comunemente utilizzato prima di iniziare ANA e CAN [91/140 (75.8%) e 2/4 (50%)]. ANA è stato adoperato come bDMARD di seconda linea in 29/140 (20.7%) pazienti dimostrando un'efficacia su tutti i parametri clinici e sierologici ($p < 0.0001$). Lo score di Pouchot è risultato ridotto in tutti i tempi valutati ($p < 0.0001$). Nel gruppo ANA non era presente nessuna differenza nella risposta al trattamento stratificando i pazienti per età, sesso, pattern di malattia, monoterapia vs terapia di combinazione.

ANA ha dimostrato una inefficacia primaria e secondaria dopo 12 mesi di terapia in rispettivamente 15/140 (10.7%) e 11/140 (7.8%) casi. Gli eventi avversi (EA) [principalmente reazioni cutanee in situ (28/47, 59.5%) o diffuse (12/47, 25.5%) e infezioni (7/47, 14.8%)] sono stati la principale causa di sospensione da ANA. Nel gruppo CAN lo score di Pouchot e tutte le caratteristiche cliniche e di laboratorio sono risultate significativamente migliorate in tutti i tempi ($p < 0.0001$). Non si è verificato nessun evento avverso con CAN; solo in un caso il trattamento è stato interrotto per perdita di efficacia (1/4, 25%).

Conclusioni: Questo è il più grande studio retrospettivo osservazionale che ha valutato l'efficacia di ANA e CAN in pazienti con AOSD. Con entrambe le terapie i pazienti hanno presentato una pronta risposta al trattamento già dopo 3 mesi. ANA si è dimostrato efficace su entrambi i pattern di malattia apparendo inoltre sicuro dal punto di vista del rischio infettivo. Le reazioni cutanee rappresentano un EA non trascurabile.

Keywords: *Malattia di Still dell'adulto, Interleuchina 1, Anakinra.*

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEL GENE ERAP1: INDIVIDUAZIONE DI VARIANTI DE NOVO IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI MALATTIA DI BEHÇET

M.C. PADULA^{1,2}, P. LECCESE¹, S. D'ANGELO¹, E. PELLIZZIERI², A.A. PADULA¹, N. LASCARO¹, I. OLIVIERI^{1,3}, G. MARTELLI²

¹The Rheumatology Institute of Lucania (IREL) and the Rheumatology Department of Lucania, Potenza/Matera; ²Department of Science, University of Basilicata, Potenza; ³Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Scopo: La malattia di Behçet (MB) è una patologia multifattoriale caratterizzata da diverse manifestazioni, tra cui ulcere orali ricorrenti, ulcere genitali, infiammazione oculare, lesioni cutanee, coinvolgimento neurologico, vascolare e gastrointestinale. La letteratura scientifica recente evidenzia che fattori genetici contribuiscono alla suscettibilità della malattia e al fenotipo clinico. Tra i geni correlati alla MB, ERAP1 è stato proposto come marcatore di rischio significativo. Il gene codifica per un'amminopeptidasi responsabile del taglio N-terminale dei peptidi, fondamentale per ottimizzare la lunghezza degli stessi per il legame al complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC-I). Il presente studio mira a caratterizzare ERAP1 dal punto di vista molecolare, al fine di identificare nuovi marcatori per la caratterizzazione della MB.

Materiali e Metodi: Il presente lavoro ha previsto uno step preliminare di primer design, mediante utilizzo del software NCBI Primer-Blast, per la coverage dell'intero gene ERAP1 (regioni esoniche, intron-exon boundaries, 5' e 3'UTRs). Sono stati reclutati 21 pazienti affetti da MB (11M/10F), con un'età media di 45,5 anni (range: 26-67 anni), rispondenti ai criteri ISG. È stato inoltre incluso un gruppo di 10 controlli sani, costituito da 6 maschi e 4 femmine, aventi età media pari a 37,5 (range: 27-62 anni). A partire dal sangue periferico dei soggetti arruolati è stato estratto il DNA genomico, la cui purezza è stata determinata mediante spettrofotometria. La successiva amplificazione in vitro (PCR) è stata effettuata, in duplicato, utilizzando un kit commerciale. Gli ampliconi sono sta-

ti sequenziati e sottoposti ad analisi di similarità, mediante metodiche di biologia computazionale, al fine di individuare varianti del gene.

Risultati: L'analisi molecolare del gene ERAP1 ha permesso di identificare sette polimorfismi del singolo nucleotide (SNP) de novo, di tipo codificante. All'interno dell'esone 2 sono state identificate le varianti p.Arg53Pro e p.Glu56Leu in associazione, con una frequenza pari al 14% (3/21 pazienti). La stessa frequenza è stata riscontrata per lo SNP p.Lys259Leu dell'esone 4. I polimorfismi p.Glu183Val e p.Phe199Ser, localizzati nell'esone 3, sono stati osservati nel 5% dei casi (1/21 pazienti), mentre lo SNP p.Glu337Gln dell'esone 6 è stata identificato in 2/21 pazienti (10%). L'ultimo polimorfismo, p.Phe360Cys, è stato riscontrato nell'esone 7 di 3/21 pazienti (14%). Ad eccezione del primo SNP (p.Arg53Pro), identificato nel 20% dei casi all'interno del gruppo dei controlli sani, tutte le altre varianti sono risultate assenti in tale coorte. Sono state osservate, inoltre, due varianti sinonime (p.Ser156 = e p.Pro184 =).

Conclusioni. Il presente lavoro ha portato all'individuazione di nuove varianti a carico del gene ERAP1 in una coorte di pazienti italiani affetti da MB, a supporto dell'associazione tra il gene e la patologia. In considerazione della ridotta dimensione della popolazione di studio, il possibile ruolo patogenetico degli SNPs individuati rimane da chiarire. I dati preliminari sono pertanto da confermare, arruolando un gruppo più ampio di pazienti e controlli.

Keywords: ERAP1, Genetics, Behçet disease.

LA VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DEI PAZIENTI CON SOSPETTA FEBBRE PERIODICA EREDITARIA: ESPERIENZA DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO TERZIARIO IN ITALIA

A. VITALE¹, D. RIGANTE², O.M. LUCHERINI¹, A. DE PALMA¹, I. ORLANDO¹, S. GENTILESCHI¹, J. SOTA¹, A. SIMPATICO¹, M. GALEAZZI¹, B. FREDIANI¹, L. CANTARINI¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surg, Siena;

²Institute of Pediatrics, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

Scopo del lavoro: Il presente lavoro descrive l'attività della nostra Unità Operativa nel campo della diagnostica delle febbri periodiche ereditarie. Abbiamo, inoltre, applicato i criteri diagnostici recentemente proposti da Federici et al (Federici S, Ann Rheum Dis 2015) per identificare i pazienti portatori di mutazioni a carico dei geni responsabili delle quattro più importanti malattie autoinfiammatorie monogeniche; tali criteri erano stati creati sulla base dei dati raccolti nel Registro Eurofever, pertanto abbiamo voluto constatarne l'utilità diagnostica nella pratica clinica quotidiana.

Materiali e Metodi: Abbiamo retrospettivamente analizzato i dati dei pazienti che hanno fatto riferimento al nostro Centro per febbri ricorrenti tra Aprile 2014 e Luglio 2016, applicando quindi i criteri classificativi di Federici et al sia ai pazienti risultati genericamente positive che a quelli che non hanno mostrato mutazioni a carico dei geni esaminati.

Risultati: Abbiamo valutato 195 pazienti (101 femmine, 94 maschi), di cui 126 (64.6%) erano adulti e 192 (98.5%) Caucasici; il 12.3% di tutti i pazienti arruolati presentava una mutazione a carico dei geni responsabili delle maggiori quattro malattie autoinfiammatorie monogeniche; tra i soli adulti tale percentuale era del 12.7%. Non sono state riscontrate differenze statisticamente signifi-

cative tra adulti e bambini in merito alla frequenza con cui si riscontrava la positività del test genetico ($p=0.82$) come pure non vi erano differenze significative nella frequenza delle diagnosi genetiche in base al numero di geni valutati nel singolo paziente ($p=0.57$). Nell'applicazione dei criteri di Federici et al, 126/195 (64.4%) pazienti erano classificati come possibili portatori di mutazioni a carico di almeno un gene tra quelli responsabili delle quattro maggiori malattie autoinfiammatorie monogeniche; 22 (11.3%) pazienti rispettavano i criteri per 2 differenti malattie e 4 (2.1%) pazienti per 3 diverse malattie. Tra i pazienti portatori di mutazioni, 12/24 (50%) venivano correttamente identificati dallo score, 3/24 (12.5%) soddisfacevano i criteri in maniera differente rispetto all'effettiva diagnosi genetica; 9/22 (40.9%) non erano classificati.

Conclusioni: Si conferma che non risulta utile eseguire l'esame genetico in maniera estesa e non guidata dal quadro clinico del paziente, mentre una corretta interpretazione del quadro clinico può permettere una corretta diagnosi genetica mediante l'esecuzione di un test genetico mirato, con notevole risparmio in termini di tempo e di denaro. I criteri classificativi nati sulla base del Registro Eurofever si sono mostrati un utile strumento diagnostico nella valutazione dei pazienti con sospetta malattia autoinfiammatoria monogenica.

CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ADULT-ONSET PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, CERVICAL ADENITIS (PFAPA) SYNDROME

A. VITALE¹, L.L. SICIGNANO², R. MANNA², G. EMMI³, D. RIGANTE⁴, B. FREDIANI¹, M. GALEAZZI¹, L. CANTARINI¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surg, Siena;

²Institute of Internal Medicine, Periodic Fever Research Center, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinic, Roma;

³Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Firenze; ⁴Institute of Pediatrics, Periodic Fever Research Center, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Ge, Roma

Aim of the study: To identify a set of variables that could discriminate patients with adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis PFAPA syndrome from subjects with fever of unknown origin (FUO).

Materials and Methods: We enrolled 74 adults diagnosed with PFAPA syndrome according to the currently used pediatric diagnostic criteria and 62 additional patients with FUO. After having collected clinical and laboratory data from both groups, monivariate and multivariate analysis was performed in order to identify the variables associated with PFAPA diagnosis. Odds ratio (OR) values, their statistical significance and corresponding 95% confidence interval (CI) were evaluated for each diagnostic factor both at the monivariate and multivariate analysis. Diagnostic accuracy was evaluated by the area under receiver operating characteristic curve, while the leave-one-out cross-validation procedure was used to ensure that the model maintains the same diagnostic power when applied to new data

Results: According to the multivariate analysis,

the clinical variables that discriminated PFAPA patients were: fever episodes associated with cervical lymphadenitis (OR=92; $p<0.0001$), fever attacks associated with erythematous pharyngitis (OR=231; $p<0.0001$), increased inflammatory markers during fever attacks (OR=588; $p=0.001$) and the lack of clinical and laboratory signs of inflammation between flares (OR=1202; $p<0.0001$). These variables were considered for a diagnostic model which accounted for their OR values. The diagnostic accuracy of the proposed set of criteria corresponded to an area under receiver operating characteristic curve of 0.978 (95% CI 0.958-0.998), with a model sensitivity and specificity equal to 93.4% (95% CI 87.5%-96.5%) and 91.7% (95% CI 82.8%-96.7%), respectively.

Conclusions: We have provided herein a set of clinical diagnostic criteria for adult-onset PFAPA syndrome. Our criteria represent as an easy-to-use diagnostic tool aimed at identifying PFAPA patients among subjects with FUO with a high predictive potential, as shown by its very high sensitivity and specificity.

COMUNICAZIONI ORALI

ARTRITE REUMATOIDE - CLINICA E TERAPIA

Moderatori: F. Bobbio Pallavicini (Pavia), R. Gorla (Brescia)

FATTORI PREDITTIVI DI PERSISTENZA IN TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DI ABATACEPT: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

C. Crotti¹, E.G. Favalli¹, A. Carletto², R. Gorla³, R. Foti⁴, A. Becciolini¹, F. Martinis², C. Bazzani³, A. Giollo², S. Piantoni³, L. Sinigaglia¹

¹Milano, ²Verona, ³Brescia, ⁴Catania

EFFICACIA E PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI CERTOLIZUMAB WPEGOL NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO MULTICENTRICO

A. Becciolini¹, E.G. Favalli¹, S. Monti², C. Bazzani³, R. Gorla³, F. Atzeni⁷, P. Sarzi-Puttini¹, R. Bortolotti⁴, R. Pellerito⁵, A. Ianniello⁶, A. Marchesoni¹, R. Caporali²

¹Milano, ²Pavia, ³Brescia, ⁴Trento, ⁵Torino, ⁶Novara, ⁷Messina

METHOTREXATE COME TERAPIA DI COMBINAZIONE CON UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA BIOLOGICA CON ADALIMUMAB O ETANERCEPT NELL'ARTRITE REUMATOIDE: RUOLO DELLA POSOLOGIA BASALE E DEL SUO MANTENIMENTO NEL TEMPO

M. Biggioggero¹, A. Becciolini¹, C. Crotti¹, M.G. Raimondo¹, I. Bertoldi², E.G. Favalli¹

¹Milano, ²Roma

CONFRONTO DI EFFICACIA E PERSISTENZA IN TERAPIA TRA BLOCCO DELL'IL-6 E DEL TNF IMPIEGATI COME PRIMA LINEA BIOLOGICA IN COMBINAZIONE CON METHOTREXATE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: DATI DA UN REGISTRO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO

M. Biggioggero¹, E.G. Favalli¹, P. Sarzi Puttini¹, F. Atzeni⁵, E. Fusaro², V. Grosso³, R. Pellerito², R. Gorla⁴, C. Bazzani⁴, A. Marchesoni¹, R. Caporali³

¹Milano, ²Torino, ³Pavia, ⁴Brescia, ⁵Messina

CROSS-SECTIONAL PRELIMINARY ANALYSIS OF THE METHOTREXATE IN ITALIAN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (MITRA) STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

S. Parisi¹, A. Zanetti¹, B. Raffaeiner², M. Di Franco³, C. Iannuccelli³, P. Conigliaro³, R. Fanizzi⁴, L. Dinoia⁴, M. L'Andolina⁵, M.S. Chimentì³, O. De Lucia¹, C. Lomater⁶, F. Atzeni⁸, M.C. Gerardi¹, E. Gremese³, G. Carrara¹, C.A. Sciré¹, F. Iannone⁴, R. Caporali⁷

¹Milano, ²Bolzano, ³Roma, ⁴Bari, ⁵Tropea, ⁶Torino, ⁷Pavia, ⁸Messina

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

M. Dessì¹, I. Cangem¹, M. Piga¹, G.L. Erre², A.L. Fedele³, A. Cauli¹, G. Ferraccioli³, G. Passiu², A. Mathieu¹

¹Monseerrato, CA, ²Sassari, ³Roma

FATTORI PREDITTIVI DI PERSISTENZA IN TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DI ABATACEPT: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

C. CROTTI¹, E.G. FAVALLI², A. CARLETTO³, R. GORLA⁴, R. FOTTI⁵, A. BECCIOLINI², F. MARTINIS³, C. BAZZANI⁵, A. GIOLLO³, S. PIANTONI⁴, L. SINIGAGLIA²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano e ASST Pini-CTO, Milano; ²Dipartimento di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Milano; ³Unità di Reumatologia, AOUI, Verona; ⁴Unità di Reumatologia, Spedali Civili, Brescia; ⁵Unità di Reumatologia, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Scopo del lavoro: Nell'artrite reumatoide (AR), i dati relativi alla persistenza in terapia di Abatacept (ABT) sono spesso limitati a brevi periodi di follow-up, soprattutto in prima o seconda linea. Inoltre rimane in parte controverso l'impatto sulla retention rate di alcune variabili, quali la positività del fattore reumatoide (FR), degli anticorpi anti peptide citrullinato (ACPA), o il concomitante utilizzo del metotressato (MTX). Questo studio è volto ad indagare l'esistenza di specifici fattori predittivi della retention rate a 6 anni in pazienti in terapia con abatacept.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nella valutazione pazienti affetti da AR, trattati con ABT tra gennaio 2008 ed ottobre 2016, afferenti a quattro centri italiani di reumatologia di terzo livello. L'analisi è stata limitata ai soggetti che avevano ricevuto ABT in prima o seconda linea biologica. La persistenza in terapia complessiva è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier. È stato utilizzato il modello di rischio proporzionale con analisi Cox multivariata per valutare i predittori di sospensione di ABT, comprendenti sesso, I o II linea di terapia con ABT, FR, ACPA e uso concomitante di MTX.

Risultati: Sono stati inclusi 545 (153 in I linea biologica con ABT, 162 in II linea pazienti) affetti da AR (81.3% donne; età media 58.5±11.6 anni; durata media di malattia 8.6±10.2 anni; 71.8% positivi per il FR; 66.6% positivi per ACPA; disease

activity score basale (DAS28) 4.84±1.22, 64.8% in terapia di combinazione con MTX). La persistenza complessiva di ABT a 6 anni è stata 42.8%. Il 32.1% dei pazienti che hanno interrotto il trattamento ha sospeso per eventi avversi, il 24.1% per primary non response, mentre il 43.8% per inefficacia secondaria. La positività per ACPA (HR 1.667, 95% CI 1.003-2.769; p=0.049) e l'età (HR 1.023, 95% CI 1.005-1.041; p=0.014) si sono rivelate associate ad un rischio minore di interruzione di terapia, mentre la positività del FR (HR 0.905, 95% CI 0.528-1.550; p=0.715), il concomitante utilizzo di MTX (HR 1.149, 95% CI 0.768-1.718; p=0.499), la durata di malattia (HR 1.000, 95% CI 0.9981.001; p=0.848), la I linea di terapia con ABT (HR 0.805, 95% CI 0.531-1.218; p=0.304), il sesso (HR 0.877, 95% CI 0.530-1.453; p=0.611) e il DAS28 basale DAS28 (HR 0.944, 95% CI 0.808-1.103; p=0.469) non hanno mostrato un valore predittivo circa la persistenza in terapia.

Conclusioni: In un'ampia coorte multicentrica, la persistenza in terapia di ABT a 6 anni è risultata globalmente elevata. In particolar modo, la retention rate è risultata significativamente aumentata nei soggetti ACPA positivi e di età più avanzata, ma non influenzata dalla terapia di combinazione con MTX o dalla linea di utilizzo di ABT.

Keywords: Fattori predittivi retention, Retention rate, Abatacept.

EFFICACIA E PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI CERTOLIZUMAB PEGOL NELLA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN REGISTRO MULTICENTRICO

A. BECCIOLINI¹, E.G. FAVALLI¹, S. MONTI², C. BAZZANI³, R. GORLA³, F. ATZENI⁸, P. SARZI-PUTTINI⁴, R. BORTOLOTTI⁵, R. PELLERITO⁶, A. IANNIELLO⁷, A. MARCHESONI¹, R. CAPORALI²

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²U.O. Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS S. Matteo, Pavia; ³U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano; ⁵U.O. di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁶UOA di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino; ⁷Ospedale SS Trinità di Borgomanero-Novara; ⁸Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Scopo del lavoro: Sebbene certolizumab pegol (CZP) sia stato introdotto in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) da diversi anni, i dati osservazionali sul suo impiego in condizioni real-life sono ancora molto limitati. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la persistenza e l'efficacia del trattamento con CZP in una ampia coorte multicentrica di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati da un registro multicentrico tutti i pazienti affetti da AR trattati con CZP tra dicembre 2010 ed aprile 2017. L'analisi è stata limitata ai pazienti che hanno ricevuto CZP come prima o seconda linea biologica. La persistenza in terapia è stata valutata a 4 anni con il metodo di Kaplan-Meier, mentre la risposta clinica è stata analizzata a 12 e 24 mesi come variazione rispetto al basale dei valori medi di Disease Activity Score 28 (DAS28) e come tasso di remissione/low disease activity (LDA) secondo il DAS28.

Risultati: Sono stati inclusi complessivamente 242 pazienti (78.9% femmine, età media [±SD] 54.2 [±13.8] anni, durata di malattia 9.5 [±9.2] anni, DAS28 basale 4.58 [±1.39], 143/208 [59.1%] positivi per il fattore reumatoide) trattati

con CZP (155 in prima linea, 38 in seconda linea, 49 in linee successive). Il 76.4% dei pazienti assumeva CZP associato con un farmaco disease-modifying sintetico (di cui 59.1% metotrexate, 7.4% antimalarico, 5.4% leflunomide, 3.3% sulfasalazina, 1.2% altro). La persistenza in trattamento è risultata sovrapponibile tra prima e seconda linea biologica (rispettivamente, 59.2 vs 61.9% a 2 anni, e 48.1 vs 40.5% a 4 anni, $p=0.984$). A 6 mesi è stata registrata una variazione significativa rispetto al basale dei valori medi di DAS28 (-3.35 [±1.5], $p<0.001$), che si è confermata a 12 mesi (-3.39 [±1.46], $p<0.001$). Non sono state riscontrate differenze significative nel tasso di remissione/LDA in prima e seconda linea sia a 12 (55.7% vs 48.5%; $p=0.455$) che a 24 mesi (56.4% vs 50%; $p=0.545$). **Conclusioni:** In un'ampia coorte multicentrica la persistenza di CZP è risultata globalmente superiore al 40% a 4 anni e il tasso di remissione/LDA osservato è stato attorno al 50% a 2 anni. Non sono state rilevate differenze significative di retention rate o di risposta clinica in pazienti trattati con CZP in prima o seconda linea biologica.

Keywords: Certolizumab pegol, Retention rate, Efficacia.

METHOTREXATE COME TERAPIA DI COMBINAZIONE CON UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA BIOLOGICA CON ADALIMUMAB O ETANERCEPT NELL'ARTRITE REUMATOIDE: RUOLO DELLA POSOLOGIA BASALE E DEL SUO MANTENIMENTO NEL TEMPO

M. BIGGIOGGERO¹, A. BECCIOLINI², C. CROTTI¹, M.G. RAIMONDO¹, I. BERTOLDI³, E.G. FAVALLI²

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Università degli Studi di Milano;

²Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ³Pfizer Innovative Health, I&I Medical Affairs, Roma

Scopo del lavoro: Ad oggi la miglior posologia di methotrexate (MTX) impiegato come terapia di combinazione con farmaci biologici (bDMARDs) per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) non è ancora stata del tutto definita. L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare retrospettivamente l'effetto a 2 anni di differenti posologie di MTX e del loro mantenimento nel tempo sull'efficacia di una prima linea di terapia con inibitori del tumor necrosis factor (TNFis).

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati da un registro locale tutti i pazienti affetti da AR trattati con una prima linea di etanercept (ETN) o adalimumab (ADA) con almeno due anni di follow-up. La casistica è stata stratificata secondo la concomitante terapia con MTX in 3 gruppi: no MTX, MTX a basso dosaggio (≤ 10 mg/settimana) e MTX ad alto dosaggio (≥ 12.5 mg/settimana). La persistenza a 2 anni del regime iniziale di MTX è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier e gli eventuali fattori predittivi di una sospensione/modifica della dose del MTX sono stati analizzati con un modello proporzionale di Cox. La risposta clinica, definita come remissione o risposta EULAR good-moderate, è stata valutata a 12 e 24 mesi in accordo con il regime basale di MTX ed il suo mantenimento nel tempo.

Risultati: Sono stati inclusi 330 pazienti (82.1% femmine, età mediana [\pm DS] 53.6 [\pm 13.1] anni, durata di malattia mediana 11.6 [\pm 9.2] anni), trat-

tati con ADA (n=163) o ETN (n=167). 141 pazienti hanno assunto il bDMARD in monoterapia, 112 in associazione con MTX a basse dosi e 77 con MTX ad alte dosi. Il sesso maschile, la giovane età e una breve durata di malattia sono risultati fattori predittivi di una terapia concomitante con alte dosi di MTX. Tra i pazienti in terapia con MTX, la dose basale è stata mantenuta nel tempo nel 79.9% a 1 anno e nel 70.2% a 2 anni. In 51 pazienti il dosaggio iniziale di MTX è stato ridotto/sospeso per intolleranza/eventi avversi. Il tasso di remissione EULAR a 2 anni è risultato maggiore nei pazienti in terapia persistente con alte dosi di MTX rispetto ai pazienti in terapia con bassa dose MTX e monoterapia (46.2% vs 29.5% e 23.4%, rispettivamente; $p=0.009$). Lo stesso dato è stato riconfermato per il tasso di risposta EULAR good-moderate (71.2% vs 52.6% e 50.4%, rispettivamente; $p=0.031$).

Conclusioni: In un contesto di pratica clinica, si assiste a una riduzione/sospensione della terapia concomitante con MTX a causa di intolleranza/eventi avversi in un periodo di 2 anni di follow-up in circa un terzo dei pazienti affetti da AR in terapia con TNFis. Una risposta clinica migliore a 2 anni è associata ad un alto dosaggio iniziale di MTX che venga mantenuto nel tempo.

Keywords: Methotrexate, TNFi, Artrite reumatoide.

CONFRONTO DI EFFICACIA E PERSISTENZA IN TERAPIA TRA BLOCCO DELL'IL-6 E DEL TNF IMPIEGATI COME PRIMA LINEA BIOLOGICA IN COMBINAZIONE CON METHOTREXATE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: DATI DA UN REGISTRO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO

M. BIGGIOGGERO¹, E.G. FAVALLI¹, P. SARZI-PUTTINI², F. ATZENI⁷, E. FUSARO³, V. GROSSO⁴, R. PELLERITO⁵, R. GORLA⁶, C. BAZZANI⁶, A. MARCHESONI¹, R. CAPORALI⁴

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano;

³Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁴U.O.

Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS S. Matteo, Pavia; ⁵U.O.A. di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino;

⁶U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Scopo del lavoro: La superiorità del blocco dell'interleuchina 6 (IL-6) rispetto a quello del tumour necrosis factor (TNF) nell'impiego in monoterapia è ampiamente dimostrata, mentre la scelta del farmaco biologico (bDMARD) da utilizzare in combinazione con methotrexate (MTX) è a tutt'oggi un challenge nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR). L'obiettivo di questo studio è di valutare retrospettivamente, a 6 e 12 mesi, la persistenza in terapia e l'efficacia comparata degli inibitori del TNF (TNFi) e di tocilizumab (TCZ) impiegati in combinazione con MTX in una coorte multicentrica di soggetti affetti da AR.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati da un registro osservazionale multicentrico tutti i pazienti affetti da AR con almeno un anno di follow-up, trattati con un TNFi o TCZ in combinazione con MTX tra gennaio 2009 e maggio 2016. La risposta alla terapia è stata valutata a 6 e 12 mesi come tasso di remissione clinica (Disease Activity Score 28-ESR [DAS28] <2.6). La persistenza in trattamento è stata valutata con il metodo Kaplan-Meier, mentre i confronti di efficacia tra i due gruppi di terapia sono stati eseguiti con un test chi-quadrato. Inoltre il tasso di remissione espresso tramite DAS28-ESR è stato pesato per la persistenza in terapia, attraverso la formula LUNDEX.

Risultati: Sono stati inclusi 591 pazienti (77.3% femmine, età media [±SD] 54.2 [±13.2] anni, durata media di malattia 7.4 [±7.7] anni, positività del fattore reumatoide 67.5%, positività degli anti-

corpi anti-peptidi citrullinati 77.6%, DAS28-ESR basale medio 5.1±1.2) che avevano ricevuto come prima linea di terapia biologica TCZ (n=61) o un TNFi (n=530; infliximab 43, adalimumab 163, etanercept 195, golimumab 60, certolizumab pegol 69) in associazione con MTX. Le caratteristiche basali sono risultate sovrapponibili nei 2 gruppi di trattamento, ad eccezione dell'età media dei soggetti (TCZ 58.2 vs TNFi 53.7 anni; p=0.021). Non sono emerse differenze statisticamente significative nella retention rate tra i due gruppi a 6 (TCZ 88% vs TNFi 84.3%; p=0.752) e 12 mesi (TCZ 76.4% vs TNFi 71.5%; p=0.361). La remissione clinica è stata raggiunta globalmente nel 35.7% dei pazienti a 6 mesi (TCZ 59% vs TNFi 33%; p<0.001) e nel 28.4% dei pazienti a 12 mesi (TCZ 58.8% vs TNFi 34.5%; p<0.001). Un andamento simile è stato osservato dopo la correzione con la formula LUNDEX sia a 6 (TCZ 51.9% vs TNFi 27.8%) che a 12 mesi (TCZ 44.9% vs TNFi 24.6%).

Conclusioni: A fronte di una persistenza in terapia sovrapponibile, il tasso di remissione clinica crudo e corretto per il LUNDEX è risultato sia a 6 che 12 mesi significativamente più elevato nei pazienti che hanno ricevuto come primo bDMARD in combinazione con MTX TCZ piuttosto che un TNFi, suggerendo che il blocco dell'IL-6 possa garantire una risposta clinica più profonda.

Keywords: Retention rate, Efficacia, Biologici.

CROSS-SECTIONAL PRELIMINARY ANALYSIS OF THE METHOTREXATE IN ITALIAN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (MITRA) STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

S. PARISI¹, A. ZANETTI¹, B. RAFFEINER², M. DI FRANCO³, C. IANNUCELLI³, P. CONIGLIARO⁴, R. FANIZZI⁵, L. DINOIA⁵, M. L'ANDOLINA⁶, M.S. CHIMENTI⁴, O. DE LUCIA⁷, C. LOMATER⁸, F. ATZENI¹², M.C. GERARDI⁹, E. GREMESE¹⁰, G. CARRARA¹, C.A. SCIRÈ¹, F. IANNONE⁵, R. CAPORALI¹¹

¹Epidemiology Unit - Italian Society of Rheumatology, Milano; ²Ospedale di Bolzano; ³Sapienza - Università di Roma;

⁴Università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma; ⁵A.O. Policlinico di Bari; ⁶ASP di Vibo Valentia, Ospedale di Tropea;

⁷Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁸A.O. Ordine Mauriziano, Torino; ⁹Ospedale L. Sacco, Milano;

¹⁰Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ¹¹Policlinico San Matteo, Pavia; ¹²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Background: Methotrexate (MTX) is considered as the anchor drug for the treatment of RA to optimize the pursuit of specific goals in which remission and/or low disease activity can be found. The “MITRA” project aims to describe the Italian “real life” concerning the initial treatment of RA in everyday clinical practice. In this first cross-sectional analysis, the aim was to describe both the procedures and the timings involving early therapeutic approaches for the treatment of RA. **Methods:** The study includes consecutive patients affected by DMARD-naïve RA patients. The following data have been collected from enrolled pa-

tients: demographic data, comorbidities, RA history, ACR/EULAR 2010 criteria (number and type of involved joints, duration of symptoms, antibody for RF and ACPA, ESR and CRP, bone erosions detect on radiography), any past therapy related to RA (steroids and NSAIDs), disease activity evaluation established using clinimetric parameters, HAQ and prescribed therapies.

Results: 219 patients were enrolled from 10 rheumatologic centres, with an average age (\pm SD) of 56.7 ± 13.8 years (women: 73.1%, smokers: 22.3%), with a BMI indicative of overweight of 30.0% and the obesity BMI being 17.1%. De-

Tab.1 CLINIMETRIC AND DEMOGRAPHIC ANALYSIS

BASELINE CHARACTERISTICS	Statistic	Value
Charlson Index	median(IQR)	1 (1 - 1)
≥ 1 clinically swollen joint or synovitis on imaging	n(%)	213 (98.61%)
ACR/EULAR score	median(IQR)	7 (6 - 8)
Duration of symptoms	n(%) (≥ 6 weeks)	211 (96.35%)
Erosive RA	n(%)	65 (33.85%)
No. of patients with typical erosions	n(%)	35 (55.56%)
VAS pain	median(IQR)	60 (40 - 80)
VAS disease activity patient	median(IQR)	63 (50 - 80)
VAS global health status	median(IQR)	50 (25 - 70)
PASS	median(IQR)	30 (10 - 50)
VAS disease activity physician	median(IQR)	50 (38.5 - 70)
morning stiffness	median(IQR)	30 (10 - 120)
DAS 28	median(IQR)	4.94 (4.11 - 5.68)
HAQ	median(IQR)	0.88 (0.5 - 1.5)

Tab.2 MANAGEMENT AT THE START OF TREATMENT

Variable	Statistic	Value
Time between the onset of disease (symptoms) and the administration of MTX therapy (no. of days)	median(IQR)	228 (106.8 – 541.5)
Time between diagnosis and the administration of MTX therapy (no. of days)	< 30	157 (85.3%)
	30-90	12 (6.5%)
	>90	15 (8.2%)
Time between the onset of symptoms and the first rheumatologic visit (no. of days)	median(IQR)	151 (66 - 348)
Time between diagnosis and the administration of any DMARDs	< 30	181 (85.0%)
	30-90	13 (6.1%)
	>90	19 (8.9%)
Average dosage of MTX at the start of treatment	median(IQR)	15 (10 - 15)
Frequency of MTX in the different administrations	n(%) per os	8 (4.4%)
	n(%) sottocute	166 (91.2%)
	n(%) intramuscolare	8 (4.4%)
Frequency of DMARDs therapies	n(%) 0 DMARD	5 (2.3%)
	n(%) 1 DMARD	206 (94.1%)
	n(%) 2 DMARD	8 (3.6%)
Frequency of therapies with GC in association with MTX and another DMARD	n(%)	5 (83.3%)
Frequency of therapies with GC in association with MTX	n(%)	125 (67.9%)
Frequency of therapies with GC in association with DMARDs (except MTX)	n(%)	18 (60.0%)

mographic and clinimetric elements are shown in table I. Almost half of patients had not been treated with steroids before (46.8%), while 30.6% persisted on steroids; 35.65% of the sample used NSAIDs in the past and 30.1% persisted on assumption as needed.

The median (IQR) time (days) between the onset of symptoms and the first Rheumatologic assessment was 151 (66 - 348) (table 2). Patients with a diagnosis of RA were administered the therapy with DMARDs (either MTX or others) within 30 days in 85% of the cases (Table II). MTX was the first DMARD in the 84% of patients (184); among the 19 patients with contraindications for MTX, 32% (6) another DMARD was prescribed. The average dosage of MTX was 13.3 (12.92-13.68) and the preferred way to assume it was by subcutaneous injection (91.2%). Steroids were given in combination with MTX in 67.9% and another

DMARD was prescribed in patient with contraindications to MTX (60%). The median (IQR) dosage of GC was 5 mg/day of PDN-Eq (5-8). The target of the treatment defined by the rheumatologist was: remission in 74.2% of cases, and “low disease activity” in 26.8%; such targets were shared in 98.5% of cases with the patient.

Conclusion: Preliminary data from MITRA study showed an early treatment with DMARDs was set as soon as the diagnosis was made, according to EULAR recommendations. However, time to referral is still critical and suboptimal, with an impact on the possibility to make a proper early diagnosis. Novel strategies for the community, general practitioners and specialists are still required to optimise referrals to the rheumatologists.

Keywords: *Methotrexate, Real life, Italian patients.*

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

M. DESSÌ¹, I. CANGEMI¹, M. PIGA¹, G.L. ERRE², A.L. FEDELE³, A. CAULI¹, G. FERRACCIOLI³, G. PASSIU², A. MATHIEU¹

¹Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari, Monserrato; ²U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sassari; ³U.O. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Roma e Università Cattolica, Roma

Scopo del lavoro: Il rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare (CV) in pazienti con artrite reumatoide (AR) è aumentato del 50% rispetto alla popolazione generale. La corrente valutazione in tali pazienti non consente un'adeguata stratificazione del rischio tendendo a sottostimare i tassi di incidenza di eventi CV. L'obiettivo dello studio EDRA è determinare il valore della disfunzione endoteliale periferica (DE), quando incorporata

nelle tabelle di rischio cardiovascolare, nel predire l'occorrenza di eventi CV in una coorte multicentrica di pazienti affetti da AR. In questo abstract sono riportate le caratteristiche della coorte EDRA monocentrica afferente alla SC di Reumatologia di Cagliari in relazione al rischio CV valutato tramite lo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Materiali e Metodi: 264 pazienti affetti da AR,

Tabella 1	Tot (n=264)	LnRhi <0,51 (n=108)	LnRhi >0,51 (n= 156)
Female	185 (70,0%)	78 (72,2%)	107 (68,5%)
Male	79 (29,9%)	30 (27,7%)	49 (31,4%)
Age	61 ± 9,5	61,4 ± 9,3	60,7 ± 9,6
BMI	25,2 ± 4,3	26 ± 4,6	24,7 ± 3,9
Smoke	42 (15,9%)	20 (18,5%)	22 (14,1%)
Col. Tot.	204,6 ± 36,8	205,2 ± 37,6	204,3 ± 36,4
HDL	59,4 ± 16	61,3 ± 16,8	58,2 ± 15,5
Disease duration (months)	153 ± 119	156,8 ± 121,5	150,4 ± 117,6
RF +	148/243 (60,9%)	61/86 (60,3%)	87/142 (61,2%)
ACPA +	119/202 (58,9%)	47/101 (54,6%)	72/116 (62,0%)
VES	25 ± 19,7	24,2 ± 21,1	25,6 ± 18,7
PCR	5 ± 9,9	4,7 ± 8,9	5,3 ± 10,5
DAS-28	3,6 ± 1,4	3,5 ± 1,4	3,6 ± 1,5
HAQ	0,9 ± 0,8	0,93 ± 0,79	0,9 ± 0,8

Tabella 2	Low Risk (SCORE 0-1%) n=73	Moderate Risk (SCORE 2-4%) n=92	High Risk (SCORE >4%)
Endothelial dysfunction (LnRhi<0,51)	43,8% (n=32)	38,0% (n=35)	36,8% (n=21)
LnRhi medio	0,62 ± 0,33	0,61 ± 0,37	0,63 ± 0,30
RF+	64,7% (n=44/68)	56,4% (n=48/85)	69,2% (n=36/52)
ACPA+	55,3% (n=31/56)	60,5% (n=43/71)	60,8% (n=28/46)
DAS28	3,6 ± 1,4	3,7 ± 1,6	3,5 ± 1,3

classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010, di età compresa tra 45 ed 85 anni sono stati sottoposti a valutazione della DE, espressa come funzione logaritmica dell'indice di iperemia reattiva ($\text{LnRHI} < 0,51$), utilizzando lo strumento EndoPAT2000®. Per ogni paziente è stato registrato un ampio pannello di variabili demografiche, cliniche e terapeutiche. I pazienti sono stati stratificati in 3 classi di rischio in accordo con lo SCORE: basso (0-1%), medio (2-4%) ed elevato (>4%). La correlazione tra DE e rischio CV e tra queste e i parametri clinici registrati è stata eseguita attraverso analisi univariata. Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati: Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate in tabella I. La prevalenza della DE è del 40,9%. Valori di BMI elevati sono risultati l'unico parametro correlato alla DE. I pazienti con DE presentavano un BMI medio pari a $26,0 \pm 4,6$ che si discostava in maniera significativa ($p = 0,02$) dal risultato dei pazienti con normale funzionalità endoteliale ($24,7 \pm 3,9$). La valutazione del rischio cardiovascolare attraverso lo SCORE è stata effettuata su 222 pazienti. Il 32,8% di essi ($n = 73$) è

risultato avere rischio basso, il 41,4% ($n = 92$) rischio moderato e il 25,6% ($n = 57$) rischio elevato. Tuttavia non è stata evidenziata una differenza significativa nei valori di LnRhi tra le tre categorie di rischio (Tabella II), le quali presentavano una DE rispettivamente nel 43,8%, 38,0% e 36,8% dei casi. Non sono state evidenziate differenze significative tra le tre categorie di rischio in termini di positività del FR (64,7%; 56,4%; 69,2%), degli ACPA (55,3%; 60,5%; 60,8%) e dei valori di DAS-28 ($3,6 \pm 1,4$; $3,7 \pm 1,6$; $3,54 \pm 1,3$).

Conclusioni: Nella nostra coorte monocentrica la DE è risultata più frequente in pazienti con AR con più elevati valori di BMI. La valutazione del rischio CV calcolato con lo SCORE non è risultata correlata con alcuno dei parametri clinici registrati, inclusa la DE.

L'estensione prospettica dello studio EDRA consentirà di quantificare la performance prognostica dell'incorporazione della DE nelle attuali carte del rischio CV in pazienti con AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Rischio cardiovascolare, Disfunzione endoteliale.*

COMUNICAZIONI ORALI
ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI,
MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: F. Cozzi (Padova), M. Muratore (Lecce)

**ARTROPATIA DA DEPOSIZIONE DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO
DI CALCIO E OSTEOARTROSI OVVERO IL GATTO E LA VOLPE.
STUDIO ECOGRAFICO E MICROSCOPICO**

G. Filippou¹, A. Scanu², V. Picerno³, A. Adinolfi⁴, C. Toscano⁴, C.A. Scirè¹, M. Govoni¹, L. Punzi²
¹Ferrara, ²Padova, ³Potenza, ⁴Siena

**VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE DIAGNOSTICA DEI NUOVI CRITERI
OMERACT PER L'IDENTIFICAZIONE DEI DEPOSITI DI CPP TRAMITE
L'ECOGRAFIA: CORRELAZIONE CON L'ANALISI DEL LIQUIDO SINOVIALE**

A. Adinolfi¹, V. Picerno², A. Scanu³, C. Toscano¹, C.A. Scirè⁴, G. Carrara⁵, A. Iagnocco⁶,
N. Damjanov⁷, M. Galeazzi¹, L. Punzi³, G. Filippou⁴
¹Siena, ²Potenza, ³Padova, ⁴Ferrara, ⁵Milano, ⁶Torino, ⁷Belgrado - RS

**STUDIO DELL'INDICE DI FAGOCITOSI NEI LIQUIDI SINOVIALI
DI ARTRITE DA MICROCRISTALLI. RELAZIONE CON LE CITOCINE
INFIAMMATORIE E GLI INDICI CELLULARI DI FLOGOSI LOCALE**

F. Oliviero¹, A. Scanu¹, C. Baggio¹, Y. Zamudio-Cuevas², P. Galozzi¹, M. Favero¹, R. Ramonda¹,
L. Punzi¹
¹Padova, ²Mexico City - MX

**EFFICACY OF INTRA-ARTICULAR CORTICOSTEROID
ULTRASOUND-GUIDED INJECTION IN EROSIIVE HAND OSTEOARTHRITIS**

M. Favero, A. Hoxha, P. Frallonardo, E. Belluzzi, M. Lorenzin, A. Ortolan, L. Punzi, R. Ramonda
Padova

**IL TRATTAMENTO CON NERIDRONATO IN BAMBINI E ADOLESCENTI
AFFETTI DA OSTEOGENESI IMPERFETTA: I DATI A TRE ANNI
DELLO STUDIO NAZIONALE ITALIANO**

O. Viapiana, L. Idolazzi, C. Benini, A. Fassio, E. Vantaggiato, G. Adami, A. Giollo, D. Gatti
Verona

**I DETERMINANTI DEL RITARDO DIAGNOSTICO IN CORSO DI SINDROME
ALGODISTROFICA (CRPS-1): RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO
SU 124 PAZIENTI**

C. Crotti, N. Ughi, A. Becciolini, F. Zucchi, L. Sinigaglia, M. Varenna
Milano

ARTROPATIA DA DEPOSIZIONE DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO E OSTEOARTROSI OVVERO IL GATTO E LA VOLPE. STUDIO ECOGRAFICO E MICROSCOPICO

G. FILIPPOU¹, A. SCANU², V. PICERNO³, A. ADINOLFI⁴, C. TOSCANO⁴, C.A. SCIRÈ¹, M. GOVONI¹, L. PUNZI²

¹Università di Ferrara; ²Università di Padova; ³Ospedale San Carlo, Potenza; ⁴Università di Siena

Scopo dello studio: L'artropatia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD) e l'osteoartrosi (OA) sono spesso associate come è stato evidenziato anche dalla task force dell'EULAR nel 2011. Ciononostante, i meccanismi patogenetici delle due patologie ed in particolare della CPPD non sono stati ancora chiariti ed ancora meno si sa riguardo l'interazione delle due patologie. Obiettivo di questo studio era di valutare le differenze dal punto di vista anatomico, studiato con ecografia, e microscopico del liquido sinoviale in pazienti con OA e CPPD e pazienti con sola OA

Pazienti e Metodi: Pazienti consecutivi che giunti al nostro ambulatorio per dolore e tumefazione del ginocchio sono stati screenati per lo studio. Pazienti con malattie reumatiche note o con sospetto di una artrite di altro tipo sono stati esclusi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una ecografia del ginocchio affetto per la valutazione di versamento articolare, osteofiti femoro-tibiali, della cartilagine della troclea femorale usando uno scoring semiquantitativo da 0 (normale) a 3 (grado marcato) e successivamente ad una artrocentesi ecoguidata fino allo svuotamento completo del versamento. Il liquido sinoviale è stato analizzato al microscopio a luce diretta e polarizzata ed è stata effettuata la conta totale e differenziata dei leucociti e la ricerca dei microcristalli. Inoltre è stata dosata la concentrazione dei principali ioni coinvolti nella formazione dei cristalli di CPP (P₂O₇⁴⁻, PO₄³⁻, Ca²⁺ and Mg²⁺) con tecniche fluorimetriche e colorimetriche. Per l'analisi dei risultati sono stati

utilizzati i test chi-quadro, Mann Whitney e Ro di Spearman. L'analisi microscopica è stata utilizzata come gold standard per la diagnosi di CPPD.

Risultati: 31 pazienti sono risultati positivi per CPPD (18 donne, età 70 DS ±12) e 24 affetti da OA (14 donne, età 71 DS ±9). Dei pazienti con CPPD, 8 avevano un attacco acuto di artrite mentre i restanti una forma di CPPD associata a OA. All'analisi statistica non sono emerse differenze per quanto riguarda la proliferazione sinoviale e il power Doppler, il grado di artrosi femoro-tibiale e femoro-rotulea. I pazienti con CPPD presentavano una maggiore quantità di versamento sia all'ecografia (p=0.008) che come quantità assoluta di liquido aspirato. All'analisi macroscopica del liquido sinoviale non si apprezzavano differenze delle caratteristiche fisiche del liquido tra i due gruppi. All'analisi microscopica si è apprezzata una conta più alta di cellule bianche nei pazienti con CPPD (p=0,0027) con un incremento dei polimorfonucleati (p<0,0001) e riduzione dei mononucleati (p=0,0006) rispetto al gruppo dei pazienti con OA. Non c'erano differenze significative per quanto riguarda la concentrazione degli ioni nel liquido sinoviale dei due gruppi.

Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che ci possano essere delle differenze tra le due patologie nella genesi e mantenimento del processo infiammatorio e di conseguenza del decorso clinico.

Keywords: CPPD, Pirofosfato di calcio, Osteoartrosi.

VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE DIAGNOSTICA DEI NUOVI CRITERI OMERACT PER L'IDENTIFICAZIONE DEI DEPOSITI DI CPP TRAMITE L'ECOGRAFIA: CORRELAZIONE CON L'ANALISI DEL LIQUIDO SINOVIALE

A. ADINOLFI¹, V. PICERNO², A. SCANU³, C. TOSCANO¹, C.A. SCIRÈ⁴, G. CARRARA⁵, A. IAGNOCCO⁶, N. DAMJANOV⁷, M. GALEAZZI¹, L. PUNZI³, G. FILIPPOU⁴

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; ²Istituto Reumatologico Lucano I.Re.L., Potenza;

³Università di Padova; ⁴Università di Ferrara; ⁵Unità di Epidemiologia-SIR, Milano; ⁶Università di Torino;

⁷Università di Belgrado, SERBIA

Scopo del Lavoro: L'ecografia ha dimostrato di essere uno strumento affidabile per la diagnosi della malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD) (1). Recentemente, il gruppo OMERACT sull'ecografia nella CPPD ha stilato nuove definizioni per identificare i depositi di pirofosfato di calcio (CPP) con l'ecografia. Tali criteri, applicati al ginocchio, hanno ottenuto una buona riproducibilità, superando un limite delle precedenti definizioni. (2). L'analisi del liquido sinoviale (LS), d'altra parte, è considerato un strumento valido e riproducibile per la diagnosi di CPPD.

Lo scopo di questo studio è stato correlare, applicando per la prima volta i criteri OMERACT, l'ecografia e l'analisi del LS nella diagnosi della CPPD.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato tutti i pazienti di età superiore ai 60 anni, consecutivamente giunti in ambulatorio tra settembre e dicembre 2016, che presentavano gonalgia e versamento al ginocchio di qualunque grado. Abbiamo escluso i pazienti con sospetta patologia infiammatoria cronica articolare di altra natura.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia (Esaote MyLab 70) del ginocchio affetto, eseguita da un ecografista esperto, che ha applicato i nuovi criteri Omeract per identificare i depositi di CPP a livello di menischi e cartilagine ialina.

Successivamente, è stata effettuata un'artrocentesi eco-guidata. Il LS è stato analizzato con un microscopio a luce polarizzata e compensata da un operatore esperto nell'analisi del LS (AxioLab A.1 [Zeiss]) per valutare la presenza dei CPP.

Entrambi gli operatori non avevano informazioni sulla storia clinica dei pazienti e non conosceva-

no come l'altro avesse classificato il paziente. Per correlare ecografia ed analisi del LS è stato utilizzato il test del Chi-quadro.

Risultati: Abbiamo incluso 49 pazienti (28 donne) con età media di 70,29 anni ($SD \pm 10,93$). I cristalli di CPP sono stati individuati in 28 pazienti dall'analisi del LS e in 26 pazienti dall'ecografia. In 4 pazienti, l'analisi del LS era positiva e l'ecografia negativa. In altri 2, i cristalli sono stati identificati dall'ecografia ma non dall'analisi del LS.

Usando il test del Chi-quadro, è stata riscontrata una forte correlazione tra i due esami ($p < 0,0001$).

Conclusioni: Questo studio preliminare evidenzia che i nuovi criteri Omeract mostrano una buona performance nella diagnosi della CPPD, come confermato dalla correlazione con l'analisi del LS. L'accuratezza diagnostica, tuttavia, andrà ulteriormente confermata in studi su più ampia scala, la cui esecuzione rappresenta un punto fondamentale nella "research agenda" del gruppo Omeract.

BIBLIOGRAFIA

1. Filippou G, Adinolfi A, Cimmino MA, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of CPPD disease. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 254-60
2. Filippou G, Scirè CA, Damjanov N, et al. Definition and reliability assessment of elementary ultrasonographic findings in CPPD. Results of an international multi-observer study by the OMERACT "US in CPPD" sub-task force. *J Rheumatol* 2017.

Keywords: *Ecografia, CPPD, Analisi liquido sinoviale.*

STUDIO DELL'INDICE DI FAGOCITOSI NEI LIQUIDI SINOVIALI DI ARTRITE DA MICROCRISTALLI. RELAZIONE CON LE CITOCHINE INFIAMMATORIE E GLI INDICI CELLULARI DI FLOGOSI LOCALE

F. OLIVIERO¹, A. SCANU¹, C. BAGGIO¹, Y. ZAMUDIO-CUEVAS², P. GALOZZI¹, M. FAVERO, R. RAMONDA¹, L. PUNZI¹

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova;

²Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico

Scopo: Una delle tappe fondamentali della risposta ai cristalli patogeni è la loro fagocitosi da parte dei linfociti del liquido sinoviale (LS). Questo fenomeno, tuttavia non è mai stato messo in relazione con l'entità dell'infiammazione locale.

Lo scopo di questo studio è stato valutare l'indice di fagocitosi dei LS prelevati da soggetti con artrite da microcristalli (AMC) e metterlo in relazione con gli indici di infiammazione locale in termini di N. globuli bianchi (GB), % di polimorfonucleati (PMN), citochine pro-infiammatorie (IL-1 β e IL-8) e anti-infiammatorie (IL-10, TGF β). Mediante un modello di infiammazione in vitro è stato altresì studiato il processo di fagocitosi in relazione alla produzione di IL-1b, all'inibizione dell'inflammasoma e all'uso di anakinra.

Materiali e Metodi: Il liquido sinoviale è stato raccolto da 40 pazienti con AMC in fase acuta: 20 con artrite da cristalli di urato monosodico (UMS) e 20 con artrite da cristalli di pirofosfato di calcio (CPP). L'analisi del LS è stata condotta mediante metodica standard. L'indice di fagocitosi (IF) è stato espresso in % contando le cellule con e senza cristalli intracellulari. È stato quindi determinato il tipo cellulare con i cristalli internalizzati, PMN (PMN-c) e monociti (M-c). Nel LS sono state misurate le citochine secondo metodo ELISA. Una linea cellulare di monociti THP-1 è stata utilizzata per gli studi di fagocitosi in vitro, nei quali le cellule sono state esposte ai cristalli di CPP (0,025 mg/ml) o di MSU (0,05 mg/ml) in presenza o as-

senza di attivatore forbole miristato acetato (PMA 100ng/ml), inibitori della fagocitosi (citocalasina D, colchicina, cloroquina), anakinra (1 μ g/ml) o KCl (30 mEq). La fagocitosi è stata valutata per 48h a diversi tempi.

Risultati: L'IF non ha mostrato nessuna correlazione con gli indici di flogosi cellulari (GB e PMN) i quali hanno invece mostrato una correlazione altamente significativa (Spearman) con la % di PMN-c e inversa con i M-c ($p < 0,00001$; $p < 0,001$). L'IF ha invece mostrato una correlazione significativa con IL-1 ($p = 0,02$) e IL-8 ($p = 0,013$) ma non con IL-10 e TGF, citochine evidentemente coinvolte nella fase di risoluzione. Gli esperimenti in vitro hanno dimostrato che la fagocitosi: 1- avviene anche in assenza di priming; 2- non è influenzata da anakinra o dall'inibitore dell'inflammasoma; 3- la sua inibizione conduce ad un minore rilascio di IL-1 β .

Conclusioni: Dall'analisi dello studio dei LS appare come un elevato grado di infiammazione cellulare non sia necessariamente legato ad un elevato IF ma correli fortemente con la % di PMN con cristalli internalizzati. La correlazione positiva con l'IF e le citochine infiammatorie, assieme ai dati in vitro, suggerisce come l'internalizzazione dei cristalli sia fondamentale nello scatenamento della risposta infiammatoria acuta.

Keywords: Cristalli, Liquido sinoviale, Fagocitosi.

EFFICACY OF INTRA-ARTICULAR CORTICOSTEROID ULTRASOUND-GUIDED INJECTION IN EROSIIVE HAND OSTEOARTHRITIS

M. FAVERO, A. HOXHA, P. FRALLONARDO, E. BELLUZZI, M. LORENZIN, A. ORTOLAN, L. PUNZI, R. RAMONDA

Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, University - Hospital of Padova

Purpose: Erosive hand osteoarthritis (EHOA) is considered a variant of hand OA with severe local inflammation and degeneration of the distal (DIP) and proximal interphalangeal (PIP) joints. The common clinical features of EHOA include inflammatory flares with severe pain, joint swelling and important functional impairment. Corticosteroid injections have been found to be effective on reducing EHOA swelling in a study carried out in 1978. No other studies about the efficacy of corticosteroid injection have been published on the last 40 years. The aim of this study is to evaluate the efficacy of intra-articular corticosteroid ultrasound-guided injections in EHOA.

Methods: We retrospectively included in the study twelve consecutive EHOA out-patients attending the Hand OA Clinic of our Rheumatology Unit and underwent intra-articular ultrasound-guided corticosteroid (0.3 ml triamcinolone acetonide) injection for painful and swollen joint/s. In accordance with the American College of Rheumatology (ACR) clinical classification criteria for hand OA, all the patients had at least one X-ray-con-

firmed erosion of an IP joint, without presence of metacarpophalangeal erosions. All the patients reported painful hand joints > 70 mm (0-100) at the Visual Analog Scale (VAS) at study onset. The patients underwent a physical examination of the hands and filled in the following questionnaires: the Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (AUSCAN) and Dreiser's algo-functional finger index (DREISER). Follow-up data at 1, 3, 6, 12 months after the corticosteroid injection were collected. The patient's clinical and demographic data were expressed as median (interquartile range [IQR]: Q3-Q1). Wilcoxon matched pair test were used to compare variables at different time points. P values <0.05 were considered significant.

Results: The patients (all female) had a median age of 64 (IQR 68-59) years. Their average age at disease onset was 49.5 (IQR 53.25-42.75) years; disease duration was 13.5 (IQR 17.25-9.25) years. Thirty-one joints were ultrasound guided injected with triamcinolone acetonide (23 PIP, 4 DIP, 3 1st interphalangeal joints). Four joints were re-injected with corticosteroid at 3 months and five at 6

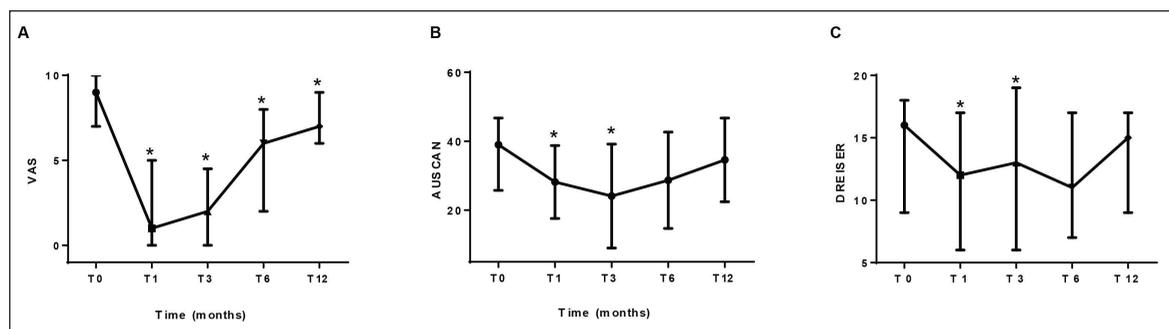


Figure 1 - Graphs showing the median (interquartile range: Q3-Q1) of VAS pain (A), Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (AUSCAN) (B), and Dreiser's algo-functional finger index (DREISER) (C) after 1, 3, 6, and 12 months after corticosteroid ultrasound-guided injection. *p < 0.05.

months. A significant improvement in pain VAS assessed for any single joint injected was noted at 1 ($p < 0.0001$), 3 ($p < 0.0001$), 6 ($p < 0.0001$), and 12 ($p = 0.0044$) months post-injection (Fig. 1A). A significant improvement of AUSCAN and DREISER index was found at 1 and 3 months after the corticosteroid injection ($p < 0.05$) (Fig. 1B-C). No serious side effects have been reported.

Conclusions: Intra-articular ultrasound-guided

corticosteroid injections have been demonstrated to be effective on reducing pain in EHOA. In addition, an improvement on physical function and patient's ability to perform daily tasks as showed by the decreased of AUSCAN and DREISER index has been observed.

Keywords: *Artrosi erosiva della mano, Infiltrazione intrarticolare, Corticosteroidi.*

IL TRATTAMENTO CON NERIDRONATO IN BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA OSTEOPENIA IMPERFETTA: I DATI A TRE ANNI DELLO STUDIO NAZIONALE ITALIANO

O. VIAPIANA, L. IDOLAZZI, C. BENINI, A. FASSIO, E. VANTAGGIATO, G. ADAMI, A. GIOLLO, D. GATTI

Unit of Rheumatology, University of Verona

Scopo dello studio: Questo studio valuta l'efficacia a lungo termine e la sicurezza della somministrazione endovenosa di neridronato in pazienti in età pediatrica affetti da osteopenia imperfetta

Metodi: 55 pazienti di età inferiore ai 18 anni (età media 12.6 ± 3.9 anni) e affetti da osteopenia imperfetta sono stati inclusi nello studio. Il neridronato è stato somministrato tramite infusione endovenosa e al dosaggio di 2 mg/kg (dosaggio massimo di 100 mg) ad intervalli di 3 mesi per un periodo di 3 anni. È stata eseguita una mineralometria ossea computerizzata con tecnica di assorbimento dual Energy (DEXA) al rachide lombare, al femore e al radio prossimale e ultradistale ogni 6 mesi. I livelli di calcio sierico, dei fosfati, dell'albumina e il rapporto calcio/creatinina escreti con le urine sono stati oggetto di valutazione all'inizio dello studio e ogni 3 mesi. I markers di turnover osseo sono stati invece valutati ogni 12 mesi solo in una sottopolazione di pazienti

Risultati: I valori medi di densità minerale ossea della colonna e del femore sono risultati aumentati rispetto al dato basale ad ogni punto di controllo successivo ($p < 0.001$). La densità

minerale ossea media del radio ultradistale è risultata aumentata in modo significativo al mese 18 ($p = 0.026$). I markers del turnover osseo sono risultati diminuiti in modo significativo in tutti i controlli successivi al basale. Non è stato registrato un valore significativo rispetto al decremento del rischio di frattura ($p = 0.185$) sebbene ci sia stata una riduzione significativa nel numero medio di fratture che sono state registrate durante il trattamento rispetto a quelle prima del trattamento. Gli eventi avversi registrati più frequentemente sono stati dolori articolari, febbre e dislocazioni articolari. Nel 22.8% dei pazienti (26) è stata registrata una reazione di fase acuta. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al farmaco.

Conclusioni: Il trattamento con neridronato ha dimostrato durante i tre anni dello studio, un effetto positivo sull'incremento della massa ossea, sui markers di turnover osseo e il rischio di frattura, mantenendo un buon profilo di sicurezza.

Keywords: *Osteopenia imperfetta, Bambini, Neridronato.*

I DETERMINANTI DEL RITARDO DIAGNOSTICO IN CORSO DI SINDROME ALGODISTROFICA (CRPS-1): RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO SU 124 PAZIENTI

C. CROTTI, N. UGHI, A. BECCIOLINI, F. ZUCCHI, L. SINIGAGLIA, M. VARENNA

Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro: La sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS-1) è patologia estremamente dolorosa e disabilitante. Un ritardo diagnostico e, di conseguenza, terapeutico, è considerato un fattore prognostico negativo. Una terapia precoce, al contrario, sembra avere un ruolo protettivo nei confronti di una cronicizzazione di malattia. Lo scopo di questo studio è valutare le variabili demografiche e cliniche correlate ad una diagnosi tardiva di CRPS-1, considerando inoltre la diversa sede anatomica di malattia (mano rispetto al piede).

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati i soggetti con nuova diagnosi di CRPS-1, formulata secondo i criteri IASP 2012. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: "Research CRPS-1" (4 sintomi e 2 o più segni) e "Clinical CRPS-1" (3 sintomi e 2 o più segni); è stato valutato l'intervallo, espresso in settimane, tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di CRPS-1. Tutti i pazienti hanno compilato un questionario sulle variabili cliniche e strumentali di interesse. Il T test di Student e il test di Mann-Whitney, sono stati usati per le comparazioni. Il test Chi² ha permesso il confronto tra variabili categoriche. È stato applicato un modello lineare generalizzato per l'analisi dell'outcome primario, mentre i fattori predittivi per la diagnosi tardiva sono stati calcolati attraverso una regressione univariata.

Risultati: Nel periodo compreso tra Marzo 2013 e Giugno 2016 sono stati arruolati 124 pazienti con nuova diagnosi di CRPS-1 (età media±SD 55.0 ± 13.6 anni, F/M: 67.7/32.3%). I pazienti sono sta-

ti suddivisi in due gruppi: "Research CRPS-1" (61.3%) e "Clinical CRPS-1" (38.7%). Le donne avevano un'età significativamente superiore rispetto agli uomini (57.3±13.7 anni vs 50.2±12.0, p=0.006). Il piede era più frequentemente interessato rispetto alla mano (57.3% vs 42.7%). La sede di malattia a livello del piede, un maggiore numero di visite antecedenti alla diagnosi e il trattamento fisioterapico erano significativamente associati con un numero maggiore di settimane intercorse tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di CRPS-1 (p<0.001). Inoltre, la "Clinical CRPS-1" era associata ad un ritardo diagnostico significativamente superiore rispetto alla "Research-CRPS1". Non sono state riscontrate differenze significative tra la localizzazione alla mano e al piede in riferimento alle categorie diagnostiche, alle misurazioni del dolore (sia espresso come VAS dolore che come score McGill). Tuttavia i soggetti con malattia al piede erano significativamente più giovani (p=0.002) e più frequentemente maschi, rispetto alla localizzazione alla mano (p<0.001). L'evento scatenante la malattia è stato più frequentemente un trauma senza frattura per il piede (p<0.01), e una frattura per la mano (p<0.001).

Conclusioni: Le forme di CRPS-1 senza una completa espressione clinica e la localizzazione al piede sono associate ad un ritardo diagnostico. Questi risultati vanno considerati al fine di porre una diagnosi la più tempestiva possibile.

Keywords: CRPS-1, Fattori predittivi di risposta, Terapia.

JAK INHIBITORS
RISPONDERANNO AI BISOGNI INSODDISFATTI IN AR?

Moderatore: P. Sarzi-Puttini (Milano)

Relatore: E.G. Favalli (Milano)

JAK INHIBITORS RISPONDERANNO AI BISOGNI INSODDISFATTI IN AR?

E.G. FAVALLI

Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Negli ultimi due decenni il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) è stato completamente rivoluzionato dall'acquisizione di concetti chiave che ad oggi rappresentano il cardine della strategia di gestione di questa patologia, quali l'importanza della diagnosi precoce, con relativa rivisitazione dei criteri classificativi al fine di renderli più consoni all'identificazione di quadri di recente insorgenza; l'approccio terapeutico secondo una logica di treat-to-target (T2T), che presuppone l'adeguamento della terapia in rapporto al costante monitoraggio dell'attività di malattia con specifici indici compositi; e la necessità di una personalizzazione del trattamento sul singolo individuo nel contesto del principio di "precision medicine", la cui applicazione è in costante espansione nella maggior parte delle branche mediche.

In questo scenario, l'introduzione all'inizio del secolo di farmaci mirati nei confronti di uno specifico target patogenetico della malattia (le cosiddette "targeted therapies") ha certamente migliorato la possibilità di applicazione delle strategie di trattamento sopra descritte, consentendo di incrementare sensibilmente la quota di pazienti in cui poter raggiungere il target di terapia stabilito. Ciononostante, in base ai dati di registro disponibili non più del 50% dei pazienti trattati raggiunge ad oggi il target di una remissione clinica (1) e la proporzione di soggetti in remissione "drug-free", pur nelle condizioni ideali di applicazione della strategia di diagnosi precoce e T2T di trial clinici dedicati come lo studio BeSt, non supera il 15-20% (2). Le ragioni di questo successo solo parziale sono da ricercarsi in diversi aspetti ancora non ottimizzati della gestione della malattia. Innanzitutto, le strategie di early referral dei pazienti con sospetta artrite all'esordio verso un centro di reumatologia specializzato (le cosiddette Early Arthritis Clinic) non hanno finora completamente consentito di operare una diagnosi sufficientemente precoce

nella totalità dei pazienti. Inoltre, survey condotte in contesti real-life hanno dimostrato come la corretta applicazione della strategia di T2T avvenga a tutt'oggi solo in una quota esigua dei pazienti affetti da AR (3), generando la necessità di migliorare l'aspetto educativo in tal senso del reumatologo. In aggiunta, il crescente numero di agenti biologici con diversi meccanismi di azione, se da un lato ha certamente ampliato le possibili opzioni di trattamento (peraltro non consentendo di coprire la totalità dei pazienti, alcuni dei quali risultano multipli non responders a tutti gli agenti biologici disponibili (4)), dall'altro ha fatto emergere il problema di come operare la scelta corretta del farmaco ideale per ogni singolo soggetto in un contesto di scarsa evidenza scientifica in merito a specifici biomarkers in grado di orientare l'approccio di terapia (5). Infine, la scarsa aderenza da parte del paziente ai trattamenti cronici per l'AR, riscontrata in numerosi studi osservazionali (6), consente di identificare la bassa compliance come un ulteriore unmet need nella gestione della malattia, potenzialmente responsabile della risposta non ottimale alle terapie proposte.

In quest'ottica, l'imminente introduzione in commercio di una nuova classe di farmaci targeted, i cosiddetti inibitori della Janus Kinasi (anti-JAK), rappresenta certamente un'importante opportunità per far fronte ad una parte dei bisogni insoddisfatti sopracitati. Dal punto di vista patogenetico, l'inibizione delle JAK consente di avere a disposizione un meccanismo di azione in grado di inibire la trasduzione all'interno della cellula del segnale generato dall'interazione di una citochina (o fattore di crescita) con il suo specifico recettore collocato sulla parete cellulare. In ragione della diffusione delle JAK su numerose pathways di segnale, l'uso di inibitori delle JAK consente di poter bloccare contemporaneamente più vie citochiniche (anziché inibire un unico segnale come è possibile

fare con la maggior parte dei farmaci biologici), offrendo così uno spettro di azione certamente più ampio e potenzialmente più efficace (7). La famiglia delle JAK si compone di almeno 4 sottotipi (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2), ognuno dei quali è variamente coinvolto nella via di trasduzione del segnale di diverse citochine pro-infiammatorie con effetti fisiologici e patogenetici conseguentemente differenti (8). La ricerca di inibitori farmacologici delle JAK si è quindi indirizzata verso la produzione di farmaci con attività più o meno selettiva sulle singole kinasi e tra i prodotti attualmente in fase avanzata di sviluppo troviamo farmaci con azione mirata su tutte le JAK (pan-JAK inibitori come tofacitinib) o con azione selettiva su alcuni di essi, come baricitinib (anti-JAK 1-2), upadacitinib e filgotinib (anti-JAK 1), peficitinib (anti-JAK 1-3) e decernotinib (anti-JAK 3).

Tra di essi, baricitinib e tofacitinib sono al momento quelli più prossimi alla commercializzazione in Italia, forti di un programma di studi di fase 3 che ne ha ampiamente dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel contesto di tutte le possibili sottopopolazioni di AR. Entrambi i prodotti sono stati testati anche in trials head-to-head contro adalimumab in combinazione con methotrexate in pazienti non responsivi a methotrexate stesso. Nello studio ORAL-STRATEGY (9) tofacitinib impiegato alla posologia di 5 mg bis in die ha mostrato un profilo di sicurezza ed efficacia completamente sovrapponibile a quello di adalimumab, mentre baricitinib nello studio RA-BEAM (10) si è dimostrato significativamente superiore rispetto all'anti-TNF nel raggiungimento dell'endpoint primario (risposta ACR20 a 12 settimane, 70% contro 61% rispettivamente; $p \leq 0.05$) e di una serie di endpoints secondari lungo l'arco dei 12 mesi di estensione dello studio (tra cui risposta ACR20 a 52 settimane, variazione rispetto al basale del Disease Activity Score 28 (DAS28), dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e della VAS del dolore), mentre non sono emerse differenze significative in termini di progressione del danno radiologico. Nei trials condotti in popolazioni di pazienti non responsivi ad un precedente trattamento con farmaci anti-TNF, tofacitinib nello studio ORAL-STEP (ACR20 a 3 mesi 41.7% vs 24.4%; $p=0.0024$) (11) e baricitinib nello studio RA-BEACON (ACR20 a 3 mesi 55% vs 27%; $p=0.001$) (12) hanno entrambi dimostrato in combinazione con methotrexate un'efficacia statisticamente superiore alla nono-

terapia con methotrexate. Inoltre, i buoni risultati mostrati dagli anti-JAK, ed in particolar modo da baricitinib nello studio RA-BEGIN (ACR20 a 52 settimane 77% per baricitinib 4 mg in monoterapia contro 78% per baricitinib 4 mg in combinazione con methotrexate; $p=n.s.$) (13), hanno dimostrato la possibilità di impiego di tali prodotti anche in monoterapia, ponendoli attualmente al pari dei farmaci anti-interleuchina 6 nella gestione dei pazienti intolleranti al methotrexate, secondo l'ultimo update delle raccomandazioni EULAR per il trattamento dell'AR (14).

Il profilo di sicurezza e tollerabilità dei JAK inibitori che emerge dagli studi clinici randomizzati sembra assolutamente favorevole, con un'incidenza di infezioni gravi in linea con i farmaci biologici meno impattanti in tal senso (come abatacept) (15) e progressivamente decrescente nel tempo, e la completa assenza di sviluppo di anticorpi anti-farmaco (che condizionano efficacia e sicurezza di molti agenti biologici) insita nella natura chimica e non biologica di questi prodotti.

Infine, le ridotte dimensioni strutturali di queste small molecules consentono di formulare gli anti-JAK per un'assunzione per via orale, che certamente può incontrare maggiormente la preferenza del paziente (in particolar modo per baricitinib, per cui è prevista un'unica assunzione giornaliera), influenzando potenzialmente in modo molto positivo sull'aderenza alla terapia, che secondo una recente revisione sistematica della letteratura sembra essere incrementata da una maggior semplicità e da una minore frequenza di assunzione del farmaco stesso (16).

In conclusione, nonostante l'introduzione dei farmaci biologici abbia consentito di migliorare sensibilmente l'applicazione nella pratica clinica delle attuali strategie di gestione dell'AR, a tutt'oggi rimangono degli importanti bisogni insoddisfatti nel trattamento della patologia. L'avvento di una nuova classe di targeted therapies come i JAK inibitori rappresenta in tal senso una sicura opportunità per far fronte agli attuali unmet needs e per migliorare sensibilmente l'outcome clinico di una fetta consistente della popolazione di soggetti affetti da AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Aga A-B, Lie E, Uhlig T, Olsen IC, Wierød A, Kalstad S, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past

- decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 381-8.
2. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 315-9.
 3. Solomon DH, Lee SB, Zak A, et al. Implementation of treat-to-target in rheumatoid arthritis through a Learning Collaborative: Rationale and design of the TRACTION trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 81-7.
 4. de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology.* Published Online First: 4 October 2017.
 5. Kiely PDW. Biologic efficacy optimization - a step towards personalized medicine. *Rheumatology.* 2015; 55: 780-8.
 6. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JMW, et al. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43: 18-28.
 7. Koenders MI, van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36: 189-95.
 8. O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity.* 2012; 36: 542-50.
 9. Fleischmann RM, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 390: 457-68.
 10. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde DM, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 652-62.
 11. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381: 451-60.
 12. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1243-52.
 13. Fleischmann RM, Schiff MH, van der Heijde DM, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 506-17.
 14. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester GR, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 960-77.
 15. trand V, Ahadieh S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 362.
 16. Eek D, Krohe M, Mazar I, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 1609-21.

**SIMPOSIO INTERDISCIPLINARE
LEARNING FROM BIOLOGICS COME LA TERAPIA
CON I FARMACI BIOLOGICI HA CAMBIATO
LA PRATICA CLINICA**

Moderatore: A. Doria (Padova)

- Il punto di vista del Reumatologo
Relatore: C. Pitzalis (London - UK)
- Il punto di vista del Dermatologo
Relatore: A. Giunta (Roma)
- Il punto di vista del Gastroenterologo
Relatore: M. Cottone (Palermo)

IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO

C. PITZALIS

London - UK

Non pervenuto.

IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO

A. GIUNTA

Roma

Non pervenuto.

IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO

M. COTTONE¹, C. SAPIENZA²

¹Professore di Medicina Interna, Università degli studi di Palermo, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Villa Sofia Cervello, Palermo;

²Specializzanda in Medicina Interna, Università degli studi di Palermo, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Villa Sofia Cervello, Palermo

Dal 2000 ad oggi, sono stati introdotti nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI) farmaci biologici che hanno determinato un cambiamento nelle strategie terapeutiche.

Due di questi farmaci sono già in commercio: gli anti-TNF alfa (Infliximab, Adalimumab e Golimumab) e gli anti-molecole di adesione (Vedolizumab). Altri due (anti-interleukina 23 e Tofacitinib) entreranno in commercio nei prossimi due anni ed altri sono ancora in corso di sperimentazione. Fino al 2000 la terapia delle MICI si è avvalsa dello steroide, della mesalazina e degli immunosoppressori. L'algoritmo terapeutico, molto simile nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn seppure con qualche piccola differenza, consisteva nel trattamento con mesalazina e salazopirina nelle forme lievi-moderate attive (1) e nel trattamento con steroide nelle forme moderate-severe (2, 3). In fase di remissione della malattia, invece, erano indicate la mesalazina nelle forme lievi e l'immunosoppressore nelle forme moderate-severe (4).

L'introduzione dell'Infliximab nel 2000 ha modificato l'algoritmo terapeutico. Il primo trial è stato pubblicato nel 1997 (5) con un alta percentuale di risposta clinica (87%), seguito da un altro studio (6) in cui il farmaco era somministrato in aperto e i pazienti andati in remissione venivano successivamente randomizzati a terapia di mantenimento o a placebo. In tale studio la risposta clinica era inferiore rispetto al precedente studio citato, ma i pazienti andati in remissione beneficiavano clinicamente del trattamento in mantenimento. L'utilità dei farmaci biologici come terapia di mantenimento è stata confermata anche in altri studi, tra questi è stato anche valutato l'A-

dalimumab, forma sottocute di anti-TNF alfa. (7, 8). Gli anti-TNF alfa erano inizialmente utilizzati nei pazienti cortico-dipendenti e cortico-resistenti in caso di insuccesso all'immunosoppressore (sia per intolleranza che per inefficacia clinica). Questo nuovo approccio terapeutico, comprendente i farmaci biologici, è legato ad una caratteristica precipua del farmaco che lo rendeva più interessante rispetto alle precedenti terapie, cioè la capacità di determinare guarigione delle lesioni endoscopiche (8, 9). Questo esito era documentabile poco frequentemente con gli steroidi e con la mesalazina. Le lesioni endoscopiche, sebbene siano un end-point surrogato della risposta clinica, si correlano strettamente al decorso della malattia (10); studi prospettici (11) e trials controllati (12, 13) hanno documentato che la guarigione mucosale si associava ad una riduzione degli eventi principali della malattia: interventi chirurgici e ospedalizzazione. Per questo motivo la guarigione mucosale, insieme alla PRO (patient reported outcome) vengono oggi considerati gli obiettivi da raggiungere (14).

L'osservazione che gli anti-TNF dimostravano una maggiore percentuale di guarigione mucosale, ha indotto i ricercatori a valutare la possibilità di un impiego più precoce del farmaco modificando l'algoritmo che vedeva l'anti-TNF alfa collocato in terza opzione dopo steroidi ed immunosoppressori.

Una strategia top-down, che prevedeva una precoce terapia con biologico nelle forme severe cortico-dipendenti, rispetto ad una strategia step-up, che prevedeva invece l'impiego della terapia biologica solo dopo non risposta all'immunosoppressore, è stata valutata in un trial controllato (15). In tale trial è stato dimostrato un vantaggio

della strategia top-down in termini di migliore risposta endoscopica a due anni senza, però una grossa differenza nella risposta clinica. Un successivo studio (16) ha, anche, confermato il vantaggio della strategia top-down.

Nell'era dei biologici è stata anche posta maggiore attenzione alla valutazione della risposta, non solo clinica, ma anche degli indici umorali di infiammazione.

Recentemente è stato pubblicato (17) un trial open sulla malattia di Crohn in cui, dopo un ciclo di steroide, sono state adottate due strategie: una basata sulla risposta clinica ed una sulla risposta clinica e bioumorale con PCR e Calprotectina (strategia "tight control"). I pazienti che fallivano in base ai due criteri iniziavano un trattamento con adalimumab (secondo schema 160-80-40 mg rispettivamente ogni 2 settimane) e successivamente adalimumab/ azatioprina. Alla fine del periodo di osservazione (48 settimane) c'era una differenza del 16% in favore della strategia "tight control".

La risposta agli Anti-TNF alfa non è tuttavia del 100%: una percentuale variabile di pazienti non risponde o perde la risposta o deve sospendere il trattamento. L'aumento di dose o la riduzione degli intervalli di somministrazione era previsto in pazienti che perdevano la risposta al farmaco; invece lo switch ad altro biologico era indicato, oltre che nei pazienti non responsivi agli anti TNF-alfa, anche a quelli che presentavano eventi avversi agli stessi (18). Il farmaco anti-Integrina alfa-4 beta-7 (Vedolizumab) si è dimostrato efficace in una percentuale variabile di pazienti che non rispondono all'anti-TNF alfa, ma con una velocità di risposta lenta soprattutto nella malattia di Crohn (19).

L'uso del biologico associato all'immunosoppressore è stato postulato sulla base di un trial controllato che dimostrava la maggiore efficacia dell'infliximab associato all'azatioprina rispetto al solo biologico (20); tuttavia questa associazione espone il paziente ad un maggiore rischio di immuno-compromissione. Recenti lavori dimostrano che l'aggiunta dell'immunosoppressore al biologico solo dopo perdita di risposta è una strategia efficace (21).

Per quanto riguarda i pazienti con stenosi ileale l'uso del farmaco biologico era, inizialmente, una controindicazione, ma nel tempo questo comportamento si è in parte modificato perché osservazioni aneddotiche e successivamente uno studio osservazionale hanno dimostrato che l'adalimu-

mab nelle forme infiammatorie stenose è in grado di ritardare l'intervento chirurgico (22).

Nella malattia di Crohn l'introduzione dei farmaci anti-TNF alfa ha modificato anche l'algoritmo terapeutico della malattia sottoposta ad intervento chirurgico e della malattia perianale.

Paziente Operato: Prima dei biologici, nel paziente operato di resezione intestinale tre farmaci sono stati impiegati con risultati non soddisfacenti: mesalazina, metronidazolo, azatioprina. Gli anti-TNF alfa si sono, invece, dimostrati più efficaci nella prevenzione della recidiva endoscopica anche se non in quella clinica a breve termine (23). Una net work metanalisi ha dimostrato che l'uso dell'infliximab per la prevenzione della recidiva è la strategia migliore (24). Uno studio recente ha dimostrato che una strategia che preveda l'immunosoppressore insieme ad un controllo endoscopico ed eventuale inizio di trattamento biologico solo se recidiva endoscopica, è costo efficace (25).

Malattia perianale: Gli anti-TNF alfa sono indicati nella malattia perianale complessa che sia stata adeguatamente trattata chirurgicamente con drenaggio e bonifica, con eventuale inserzione di setoni (26,27); infatti, è stato dimostrato che l'aggiunta del biologico riduce le recidive di fistola.

Nella colite ulcerosa severa, l'uso dell'Infliximab è stata particolarmente rilevante come terapia di salvataggio nei pazienti che non rispondono al trattamento con steroide (28) al pari della terapia tradizionale con ciclosporina (29), seppur più costoso di quest'ultima. Il vantaggio dell'anti-TNF alfa rispetto la ciclosporina è la mono-somministrazione e la possibilità di proseguire col biologico stesso nel mantenimento della remissione; invece l'uso della ciclosporina in attacco implica l'embricazione ad altra terapia di mantenimento. Bisogna anche sottolineare che i farmaci anti-TNF alfa sono indicati come prima scelta in alcune condizioni cliniche di maggiore severità: malattia estesa, malattia rettale severa, sanguinamento di ulcere attive, età giovanile con malattia severa nonostante non vi siano sperimentazioni controllate in questi sottogruppi di pazienti. Gli Anti-TNF vanno usati con molta cautela nei pazienti anziani per il rischio di infezioni severe.

In conclusione i farmaci biologici hanno cambiato gli algoritmi terapeutici inserendosi come farmaci di seconda scelta nei pazienti steroidi dipendenti e steroide resistenti e di prima scelta in alcuni scenari clinici più severi.

Nel corso degli anni, gli obiettivi terapeutici si sono modificati con l'introduzione della guarigione mucosale come target da raggiungere e dell'introduzione del concetto di "tight control" per la gestione del paziente.

Nonostante l'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica, mancano ancora dati sufficienti ad affermare che questi stessi abbiano determinato un reale cambiamento nel decorso di queste malattie in termini di intervento chirurgico e di riduzione delle ospedalizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1625-9.
- Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 617.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1959; 34: 387-94.
- Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2016:CD000478.
- Targan S, Hanauer S, Deventer SV, et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1029-35.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1541-9.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999; 117: 761-9.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 126: 402-13.
- Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Comparison of two adalimumab treatments schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1170-9.
- Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007; 133: 412-24.
- Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7: 15-29.
- Vatn MH. Mucosal Healing: Impact on the Natural Course or Therapeutic Strategies *Dig Dis* 2009; 27:470-475
- Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterol.* 2012; 142: 1102-11e2.
- De Jong MJ, Huijbregtse R, Masclee AAM, et al. Patient-Reported Outcome Measures for Use in Clinical Trials and Clinical Practice in Inflammatory Bowel Diseases - A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; S1542-3565: 31244-2.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008; 371: 660-67.
- Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1825-34.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management of Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 140-6736: 32641-7.
- Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:760-67.
- Sandborn WJ, FeaganBG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013; 369: 711-21.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1383-95.
- Orlando A, Renna S, Rizzuto G, et al. Selective Use of Combination Therapy in Patients With Infliximab-resistant Inflammatory Bowel Disease: Data From a Tertiary Referral Center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 914.
- Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut.* 2017. pii: gutjnl-2016-312581.
- Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1568-78.
- Singh S, Garg SK, Pardi D, et al. Efficacy of Pharmacologic Interventions in Preventing Relapse of Crohn's Disease After Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis *Gastroenterology.* 2014; 147: 990-1007.
- Candia R, Naimark D, Sande B, et al. Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23: 1930-1.

26. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 876-85.
27. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9: 98-103.
28. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1805.
29. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1909-15.

MANAGEMENT OF OA TOWARDS AN EVIDENCE BASED TREATMENT ALGORITHM

Moderatore: M. Cutolo (Genova)

- Introduction
Relatore: M. Cutolo (Genova)
- The ESCEO algorithm
Relatore: J.-Y. Reginster (Liege - BE)
- Treatment of Knee OA: focus on glucosamine
(a review of the clinical evidences, up to the recent meta-analysis
of the long-term clinical trials)
Relatore: L. Rovati (Monza)

INTRODUCTION

M. CUTOLO

Genova

Non pervenuto.

THE ESCEO ALGORITHM

J.Y. REGINSTER

Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, Liège, Belgium

L'osteoartrosi (OA) è la forma più comune di artrosi ed è la maggior causa di disabilità, che talvolta conduce alla protesizzazione. Il 4% della popolazione mondiale, secondo dati epidemiologici, sembra sia affetta da gonartrosi, prevalentemente tra persone di età superiore ai 50 anni. Si pensa che con il progressivo invecchiamento della popolazione, l'artrosi possa diventare la quarta causa di disabilità entro il 2020 (1).

Numerose sono le linee guida che analizzano le evidenze cliniche per ogni trattamento, ma non concordano su come gestire questa patologia nella reale pratica clinica. Infatti nessuna fornisce al medico specialista delle indicazioni chiare su come trattare il paziente, in modo da dare un supporto concreto e facile da attuare (2).

Nel 2014, l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), ha presentato un algoritmo per il trattamento dell'OA del ginocchio (3), con lo scopo di evidenziare, quali interventi terapeutici (farmacologici e non-farmacologici) debbano essere prioritari per un controllo ottimale a medio/lungo termine della sintomatologia della gonartrosi. L'algoritmo ESCEO suggerisce una sequenza degli interventi da attuare per gestire tale patologia, guidando i medici attraverso quattro *step* logici e progressivi basati sulla sintomatologia del paziente.

Il trattamento dell'OA non dovrebbe limitarsi al controllo a breve termine del dolore, ma dovrebbe mirare a rallentare la progressione della patologia, in modo tale da ridurre l'impatto sulla qualità di vita del paziente.

Così facendo, si otterrebbe una diminuzione nell'uso di antidolorifici nel medio termine, mentre nel lungo termine si arriverebbe alla riduzione del rischio di protesizzazione ed alla diminuzione dei costi associati.

TRATTAMENTO DELL'OA AL GINOCCHIO: L'ALGORITMO ESCEO

Al momento della diagnosi di osteoartrosi, è indispensabile fornire al paziente elementi informativi/educativi per consentirgli di comprendere appieno la patologia. Il medico dovrebbe quindi suggerire al paziente delle terapie non-farmacologiche o farmacologiche, a seconda della sintomatologia presente e della sua gravità, seguendo la proposta dell'algoritmo ESCEO

Trattamento di base (STEP 1)

Il paziente dovrebbe rivolgersi inizialmente al medico per valutare l'esercizio fisico appropriato che favorisca il rinforzo muscolare, e per decidere se possa essere di aiuto un trattamento fisiatrico. In seguito, una terapia farmacologica di base dovrebbe essere impostata nel caso in cui il paziente, nonostante l'iniziale ricorso a trattamenti fisici, presenti ancora una sintomatologia dolorosa. Il trattamento analgesico, raccomandato da molte linee guida per l'artrosi, è ancora oggi l'utilizzo regolare del paracetamolo (3 g/die) nonostante abbia un'efficacia modesta [*Effect size* (ES) =14], e nessun effetto significativo sulla rigidità e la funzionalità (4). Inoltre, l'efficacia sul lungo termine di questo farmaco è stata messa in discussione, come anche il profilo di sicurezza (5). Ne consegue che il paracetamolo può ancora essere suggerito per trattare, il dolore minore nel breve-medio termine, ma qualora risulti inefficace o scarsamente efficace, si dovrebbe cambiare la cura adottando magari più trattamenti contemporaneamente.

L'algoritmo ESCEO, nello STEP 1, raccomanda l'impiego dei farmaci SYSADOAs (*SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis*) come terapia di base per il controllo a medio-lungo termine dell'artrosi al ginocchio, suggerendo solo le formulazioni di prescrizione medica [glucosamina

solfato (GS) o condroitin solfato] con l'utilizzo del paracetamolo solo al bisogno per cicli brevi (3). I SYSADOA, oltre a controllare il dolore, hanno anche dimostrato un potenziale effetto "disease-modifying", basato su studi clinici che mostrano un effetto di *down-regulation* nell'espressione dei mediatori dell'infiammazione e della degenerazione della cartilagine articolare. Tutto questo porta di conseguenza al miglioramento della funzionalità e al rallentamento del processo degenerativo, che caratterizza l'osteoartrosi. Praticamente si riduce il progressivo restringimento dello spazio articolare (JSN = *joint space narrowing*) e si ritarda l'avanzamento della patologia (6-8).

I SYSADOA sono disponibili sia come integratori che come formulazioni di elevata qualità farmaceutica e di prescrizione medica. In particolare va differenziata la glucosamina solfato cristallina (pCGS), dalle altre formulazioni di glucosamina generiche, quali la glucosamina idrocloruro (G-HCl), che a differenza della prima, risultano clinicamente non efficaci.

Studi clinici di farmacocinetica hanno infatti dimostrato che solo il dosaggio giornaliero di pCGS, pari a 1500 mg, consente di raggiungere una concentrazione plasmatica media di circa 9 μM (9), nel range di 10 μM indicata come la concentrazione necessaria per esercitare l'effetto farmacologico. Lo stesso dosaggio (1500 mg) di G-HCl, raggiunge invece una concentrazione inferiore a 3 μM (10), non esplicando così l'attività farmacologica indispensabile per ridurre l'espressione dei marker infiammatori e degenerativi (Tabella I).

Nel caso in cui il paziente presenti ancora sintomatologia, dopo aver adottato i trattamenti sopra proposti, si potrebbe ricorrere all'utilizzo di FANS topici. L'efficacia dei FANS topici è stata stabilita in numerosi studi con un moderato "effect size" nel controllo del dolore nell'OA con alta eterogeneità, possibilmente dovuta alle differenze dei vari prodotti topici. Comunque il ruolo dei FANS

topici è quello di un trattamento aggiuntivo, a brevi cicli, da usarsi nel momento di sintomatologia presente.

Trattamento farmacologico avanzato (STEP 2)

Se, nonostante i trattamenti suggeriti nel precedente STEP 1, il paziente abbia ancora dolore (moderato o severo), l'aggiunta di una terapia farmacologica avanzata potrebbe migliorare il quadro clinico. Nella terapia farmacologica avanzata rientrano trattamenti di più difficile gestione e/o con effetti collaterali più severi. I FANS orali sono la pietra miliare per il trattamento avanzato della sintomatologia. Questi possono venire suggeriti per cicli relativamente brevi di trattamento anche perché sia i FANS orali non selettivi che i COX-2 selettivi garantiscono un migliore controllo del paracetamolo nella sintomatologia dolorosa, con un ES pari a 0,29. L'ESCEO, basandosi sulle evidenze cliniche, ha valutato che i FANS orali siano più appropriati quando il dolore è più severo e che possano essere utilizzati nella pratica clinica in cicli intermittenti o continui; il che non significa un uso cronico, ma solo cicli più lunghi. Il profilo di sicurezza dell'antinfiammatorio stabilisce quale FANS utilizzare a seconda delle condizioni di salute del paziente e la eventuale concomitanza di altre patologie. Sembra che i COX-2 selettivi siano associati, nel breve termine, ad un minore rischio di causare ulcerazioni gastrointestinali. Comunque l'ESCEO suggerisce che tutti i FANS, non selettivi e selettivi, vengano prescritti associati sempre ad un inibitore di pompa (PPI) anche nei pazienti con normale rischio gastrointestinale. Diversamente, nel caso di aumentato rischio gastrointestinale i FANS non selettivi dovrebbero essere evitati, mentre i COX-2 selettivi dovrebbero essere consigliati sempre in aggiunta ad un PPI.

In caso di controindicazioni all'uso degli anti-infiammatori orali, o se ci sia ancora sintomatologia, le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico risultano essere un aiuto consistente per il paziente artrosico. L'ES dell'acido ialuronico intra-articolare è pari a 0.34 con un'efficacia fino a 6 mesi dopo l'applicazione. Le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico sono fondamentalmente sicure (reazioni avverse sono state osservate con formulazioni caratterizzate da alto peso molecolare dovuto al "cross-linking"). Inoltre l'acido ialuronico produce un effetto a lungo termine sul controllo del dolore, a differenza delle iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, utili solo in presenza di

Tabella I - Parametri di farmacocinetica della glucosamina solfato cristallina (pCGS) e della glucosamina idroclorato (GHCl) Adattato da: Persiani et al. 2005 e Jackson et al. 2010 (9, 10).

	pCGS 1500 mg u.i.d.	GHCl 1500 mg u.i.d.
C_{\max} (media) ng/mL	1602±425	492±161
C_{\max} (media) μM	8.9±2.4	2.7±0.9
$T_{1/2}$ (ore)	15	2.5

grave infiammazione ed effusione intra-articolare. L'acido ialuronico risulta essere una buona opzione nei pazienti anziani e nel caso in cui i FANS orali non siano indicati.

Ultimo intervento farmacologico prima di ricorrere alla chirurgia (STEP 3)

Se la sequenza di terapie proposte negli STEP precedenti ha fallito, prima di considerare la terapia chirurgica, si potrebbe proporre al paziente affetto da una sintomatologia severa, una terapia con oppioidi blandi da utilizzarsi a breve termine. Il tramadolo, tra gli oppioidi blandi è quello che potrebbe essere il farmaco più adatto per dare sollievo e migliorare la funzionalità nell'artrosi al ginocchio (11).

Gestione dell'artrosi allo stadio finale e chirurgia (STEP 4)

La sostituzione protesica dell'articolazione è efficace nel ridurre i sintomi severi nell'artrosi avanzata al ginocchio. Il rapporto beneficio/rischio è alto solo se il paziente sia selezionato correttamente, la procedura chirurgica venga fatta correttamente e la riabilitazione sia appropriata. Solo così ci si può aspettare che la protesi resista più di vent'anni. Si stima però che purtroppo un 20% di pazienti non traggano benefici dalla protesizzazione.

CONCLUSIONI

L'algoritmo ESCEO indica una sequenza prioritaria degli interventi per gestire la gonartrosi, attraverso quattro *step* basati sulla progressiva sintomatologia del paziente.

Dopo le necessarie misure non-farmacologiche, l'intervento farmacologico di base per l'artrosi al ginocchio, prevede non solo l'impiego del paracetamolo con funzione antalgica, ma anche un concomitante trattamento cronico con farmaci SYSADOA (glucosamina solfato cristallina di prescrizione medica e/o condroitin solfato). La glucosamina, quando raggiunge una adeguata concentrazione tissutale, è in grado di inibire l'espressione di alcune citochine che accelerano la degenerazione della cartilagine articolare. Come confermato da tutte le meta-analisi, l'efficacia clinica è però assicurata solo dall'impiego cronico (>3 mesi) di una formulazione farmaceutica di glucosamina, ad elevata biodisponibilità. Sul-

la base delle evidenze, si può ritenere che l'adozione, nella pratica clinica, di questo algoritmo ESCEO, possa essere in grado di rallentare significativamente la progressione della sintomatologia e, quindi, di influire positivamente non soltanto sulla qualità della vita del paziente ma anche sui costi complessivi della sua gestione clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003; 81: 646-56.
2. Reginster JY, Cooper C, Hochberg M, et al. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 1041-5.
3. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 253-63.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18: 476-99.
5. Roberts E, et al. Paracetamol: not as safe as we thought: a systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 552-59.
6. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol.* 2011; 2011: 939265.
7. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001; 357: 251-6.
8. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113-23.
9. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13: 1041-9.
10. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18: 297-302.
11. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 543-55.

TREATMENT OF KNEE OA: FOCUS ON GLUCOSAMINE (A REVIEW OF THE CLINICAL EVIDENCES, UP TO THE RECENT META-ANALYSIS OF THE LONG-TERM CLINICAL TRIALS)

L. ROVATI

Monza

Non pervenuto.

**PERSISTENZA IN TERAPIA IN AR
E FATTORI PREDITTIVI NELLA REAL LIFE**

Moderatore: F. Iannone (Bari)

Relatore: E.G. Favalli (Milano)

PERSISTENZA IN TERAPIA IN AR E FATTORI PREDITTIVI NELLA REAL LIFE

E.G. FAVALLI

Milano

Non pervenuto.

COMUNICAZIONI ORALI

VASCULITI

Moderatore: S. Bombardieri (Pisa)

EPIDEMIOLOGIA DELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE DELLA DURATA DI 20 ANNI

A. Berti¹, D. Cornec², C. Crowson², U. Specks², E. Matteson²

¹Milano, ²Rochester - USA

LA MISURAZIONE QUANTITATIVA DELL'UPTAKE DI 18F-FDG IN TC/PET RIFLETTE L'ESPANSIONE DEI PLASMABLASTI CIRCOLANTI NELLA MALATTIA IGG4 CORRELATA

A. Berti, E. Della Torre, F. Gallivanone, C. Canevari, R. Milani, M. Lanzillotta, C. Campochiaro, G. Ramirez, E. Bozzalla-Cassione, E. Bozzolo, F. Pedica, I. Castiglioni, P.G. Arcidiacono, G. Balzano, M. Falconi, L. Gianolli, L. Dagna

Milano

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA DI 15 PAZIENTI CON ALVEOLITE EMORRAGICA COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DI VASCULITE ANCA-RELATA NEI CENTRI DI UDINE, PADOVA E TRENTO

M. Bond¹, L. Quartuccio¹, M. Felicetti^{2,3}, R. Padoan², L. Sottini³, A. Berti³, G. Brunori³, G. Paolazzi³, F. Schiavon², S. De Vita¹

¹Udine, ²Padova, ³Trento

FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE NELLA POLIMIALGIA REUMATICA

D. Birra, G. Peluso, S.L. Bosello, E. Gremese, G. Ferraccioli, A. Zoli

Roma

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 37 PAZIENTI CON VASCULITE GIGANTOCELLULARE

E. Cavallaro, L. Quartuccio, I. Giovannini, S. Sacco, S. De Vita

Udine

IPOGAMMAGLOBULINEMIA POST-RITUXIMAB, CHI È IL VERO RESPONSABILE?

R. Padoan, M. Felicetti, M. Gatto, P. Polito, F. Ometto, D. Astorri, L. Friso, F. Cozzi, A. Doria, L. Punzi, F. Schiavon

Padova

IMPEGNO INTERSTIZIALE POLMONARE NEI PAZIENTI CON VASCULITE ANCA ASSOCIATA (AAV): ESPERIENZA MONOCENTRICA

F. Ferro, S. Barsotti, E. Elefante, C. Tani, R. Talarico, R. Neri, M. Mosca, C. Baldini

Pisa

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET: DATI DA UNO STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE

S. Gentileschi¹, A. Vitale¹, G. Emmi², G. Lopalco³, E. Silvestri², C. Fabiani⁴, M.L. Urban², B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, F. Iannone³, D. Rigante⁵, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Firenze, ³Bari, ⁴Milano, ⁵Roma

EPIDEMIOLOGIA DELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE DELLA DURATA DI 20 ANNI

A. BERTI¹, D. CORNEC², C. CROWSON³, U. SPECKS², E. MATTESON⁴

¹San Raffaele Scientific Institute, Milano; ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA;

³Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, USA;

⁴Division of Rheumatology, Mayo Clinic, Rochester, USA

Scopo del lavoro: Con l'introduzione nella pratica clinica di sistemi sempre più precisi per la detezione degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), si è assistito a livello mondiale ad un progressivo incremento di incidenza e prevalenza delle vasculiti ANCA-associate (AAV).

Scopo dello studio è stimare la frequenza di incidenza, prevalenza e mortalità complessiva delle AAV e delle sue espressioni cliniche, quali la granulomatosi con la polangiite (GPA), la polangiite microscopica (MPA) e la granulomatosi eosinofila con la polangiite (EGPA).

Materiali e Metodi: Tutti i record medici di pazienti con diagnosi o sospetto di AAV in una precisa regione geografica sono stati esaminati dal 1° gennaio 1996 al 31° dicembre 2015. I tassi di incidenza corretti per sesso ed età sono stati calcolati usando al numeratore i nuovi casi osservati e al denominatore la media della popolazione adulta (>=18 anni) dei residenti nella stessa regione nel periodo dello studio (1996-2015). I tassi di prevalenza corretti per sesso ed età sono stati calcolati usando al numeratore i casi di AAV (attiva o in remissione) al 31 dicembre 2015 e al denominatore la popolazione >=18 anni residente in questa regione all'ultimo censimento. I tassi di sopravvivenza sono stati comparati con quelli attesi nella popolazione dei residenti.

Risultati: I casi incidenti di AAV erano 58 (48%, donne, 98% caucasica, età media (SD) 61,1±16,5

anni); 23 (40%) erano GPA, 28 (48%) MPA e 7 (12%) EGPA. I pazienti ANCA negativi erano 5 (9%); 34 (61%) erano MPO-ANCA positivi e 17 (30%) erano PR3-ANCA positivi. L'incidenza annuale di AAV tra il 1996 e il 2015 è stata di 3,3 casi per 100,000 abitanti (95%CI: 2,4-4,1). L'incidenza annuale di GPA, MPA e EGPA è risultata essere pari a 1,3 casi (95% CI: 0,8-1,8), 1,6 casi (95% CI: 1,0-2,2) e 0,4 casi (95% CI: 0,1-0,6) per 100.000 abitanti. La prevalenza complessiva di AAV è stata 42,1 casi per 100,000 abitanti (95%CI:29,6-54,6). La mortalità complessiva per AAV e per EGPA, MPA e per i pazienti MPO-ANCA positivi è risultata significativamente aumentata ($p<0,05$), mentre invece la mortalità per GPA, e per i pazienti PR3-ANCA positivi e ANCA-negativi non differiva dalla popolazione generale.

Conclusioni: L'incidenza annuale di AAV è risultata essere pari a 3,3 casi /100,000 abitanti, con prevalenza di 42,1 casi/100,000 abitanti, numeri notevolmente maggiori rispetto a quelli precedentemente pubblicati. L'incidenza di MPA è risultata superiore (sebbene non significativamente) rispetto a quella di GPA nella nostra popolazione. La mortalità di MPA e EGPA, ma non di GPA, è risultata superiore alla popolazione generale. La presenza di MPO-ANCA è un significativo indicatore di scarsa sopravvivenza.

Keywords: ANCA, Epidemiologia, Incidenza.

LA MISURAZIONE QUANTITATIVA DELL'UPTAKE DI 18F-FDG IN TC/PET RIFLETTE L'ESPANSIONE DEI PLASMABLASTI CIRCOLANTI NELLA MALATTIA IGG4 CORRELATA

A. BERTI, E. DELLA-TORRE, F. GALLIVANONE, C. CANEVARI, R. MILANI, M. LANZILLOTTA, C. CAMPOCHIARO, G. RAMIREZ, E. BOZZALLA-CASSIONE, E. BOZZOLO, F. PEDICA, I. CASTIGLIONI, P.G. ARCIDIACONO, G. BALZANO, M. FALCONI, L. GIANOLLI, L. DAGNA

San Raffaele Scientific Institute, Milano

Scopo del lavoro: La tomografia a emissione di positroni con 18-fluorodesossiglucosio (18FDG-TC/PET) è sempre più comunemente utilizzata per valutare l'interessamento d'organo e la risposta al trattamento nella Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD). Tuttavia, non è ancora stata dimostrata una chiara correlazione tra la captazione di 18FDG e l'attività di malattia nei suoi aspetti di infiammazione e fibrosi sistemiche.

Scopo del lavoro è stato quello di correlare l'intensità e la distribuzione della captazione di 18FDG in TC/PET con i parametri clinici, sierologici e immunologici utilizzati nella pratica clinica per monitorare l'attività di malattia della IgG4-RD.

Materiali e Metodi: Venti pazienti con diagnosi di IgG4-RD clinicamente attiva sono stati sottoposti a TC/PET basale prima della terapia immunosoppressiva. Dieci pazienti hanno ripetuto la TC/PET dopo 6 mesi di terapia con prednisone per os (50mg die per un mese, poi scalato in 6 mesi). La captazione TC/PET è stata quantificata tramite:

- 1) Standardized Uptake Value (SUV) corretto per l'Effetto di Volume Parziale (PVC-SUV) e tramite;
- 2) Glicolisi Totale della Lesione (TLG) calcolata includendo (TLG_{tot}+ln) ed escludendo i linfonodi (TLG_{tot}-ln).

L'attività di malattia è stata misurata per mezzo di parametri clinici (IgG4-RD Responder Index (RI)), sierologici (velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR)) e immunologici (IgG4 sieriche e plasmablasti circolanti, definiti come cellule CD19+CD20-CD38+brightCD27+

in citometria). Il test Enhanced Liver Fibrosis (ELF) è stato utilizzato per valutare il grado di fibrosi sistemica e di attivazione fibroblastica.

Risultati: I plasmablasti circolanti correlano positivamente con il PVC-SUV ($p=0.027$), inversamente col TLG_{tot}-ln ($p=0.023$) e non correlano con il TLG_{tot}+ln ($p>0.05$). Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata dimostrata tra il PVC-SUV o il TLG e l'IgG4-RD RI, la VES, la PCR, le IgG4 sieriche, o l'ELF test ($p>0.05$). La risposta clinica indotta dalla terapia immunosoppressiva si è associata con la riduzione consensuale dei plasmablasti circolanti, dei valori del PVC-SUV e del TLG.

Conclusioni: I nostri risultati dimostrano che: (i) la captazione del 18FDG in TC/PET nei pazienti con IgG4-RD è espressione di una perturbazione del comparto B linfocitario e non dell'attivazione fibroblastica; (ii) i parametri clinici (IgG4-RD) e sierologici (VES, PCR, IgG4-RD) comunemente utilizzati per monitorare l'attività di malattia non correlano con l'uptake radiometabolico delle lesioni della IgG4-RD; (iii) la TC/PET è uno strumento importante per la quantificazione dell'infiammazione intralesionale nella IgG4-RD; (iv) i plasmablasti circolanti sono un marcatore importante per la quantificazione dell'infiammazione sistemica nella IgG4-RD; (v) il dato TC/PET di captazione linfonodale nei pazienti con IgG4-RD deve essere interpretato cautamente nel contesto della presentazione sistemica.

Keywords: *IgG4, Plasmablasti, PET.*

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA DI 15 PAZIENTI CON ALVEOLITE EMORRAGICA COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DI VASCULITE ANCA-RELATA NEI CENTRI DI UDINE, PADOVA E TRENTO

M. BOND¹, L. QUARTUCCIO¹, M. FELICETTI^{2,3}, R. PADOAN², L. SOTTINI⁴, A. BERTI³, G. BRUNORI⁴, G. PAOLAZZI³, F. SCHIAVON², S. DE VITA¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine; ²U.O. Reumatologia, Università di Padova;

³Dipartimento di Reumatologia, Ospedale S. Chiara, Trento; ⁴Unità di Nefrologia, Ospedale S. Chiara, Trento

Scopo del lavoro: Analisi delle caratteristiche cliniche e di outcome, in termini di remissione (BVAS=0), danno cronico (VDI) e survival, di una popolazione di 15 pazienti, con diagnosi di granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA), che presentassero all'esordio un quadro di alveolite emorragica.

Materiali e Metodi: Dalle casistiche di pazienti con diagnosi di GPA ed MPA, dei Centri di Padova, Trento e Udine, sono stati selezionati i 15 che presentassero alveolite emorragica all'esordio di malattia, in associazione o meno ad altro impegno d'organo.

Risultati: I pazienti, di età media di 58 + 13,8 anni, (le cui caratteristiche generali sono riportate in Tabella I), tutti di razza caucasica, sono stati seguiti per 39,3 + 35,3 mesi. Il BVAS medio all'esordio era di 22,7+4,8. Tutti presentavano, all'esordio, anche impegno renale e 6/15 (40%) hanno necessitato di un ricovero in un reparto di terapia intensiva. La terapia di induzione è stata, per 11/15 (73,3%) pazienti, con ciclofosfamide (Cyc), per i restanti con Micofenolato (MMF) (1/15; 6,7%) o Azatioprina (AZA) (3/15; 20%) sempre in associazione ad alte dosi di steroide (15/15, di cui 12/15 con boli da 1000 mg di metilprednisolone ev). Nove/15(60%) hanno necessitato di plasmaferesi. Per 4/15 (26,7%) pazienti, si è reso necessario, per relapse (1/4) o non completo controllo di malattia (3/4) switch a Rituximab.

Nessun paziente ha sviluppato neoplasia durante il periodo di osservazione.

Tabella 1	N° di pazienti
M	7
F	8
MPA	10
GPA	5
PR3	8
MPO	7
Impegno renale all'esordio	15
Impegno costituzionale all'esordio	5
Impegno ORL all'esordio	4
Impegno SN all'esordio	4

Sette/9 (77,8%) pazienti (per i quali disponiamo dei dati) hanno sviluppato almeno una complicanza infettiva severa.

Escludendo i pazienti deceduti (3/15; 20%), di cui 2 per complicanza infettiva), il VDI medio all'ultimo follow-up era di 2,5 + 0,9 mentre il BVAS all'ultimo follow-up, sempre escludendo i pazienti deceduti, era di 1,6 + 4,9.

Conclusioni: L'alveolite emorragica si conferma essere una manifestazione gravata da elevato tas-

so di complicanze e mortalità tra i pazienti con vasculite ANCA-relata.

La presentazione clinica è spesso come sindrome polmone-rene e per la severità del quadro clinico questi pazienti richiedono spesso un ricovero in reparti ad alta intensità di cura ed una terapia im-

munosoppressiva aggressiva e prolungata; ciò li rende particolarmente suscettibili a complicanze di tipo infettivo severo.

Keywords: *Vasculiti, Alveolite emorragica, ANCA.*

FATTORI PREDITTIVI DI REMISSIONE NELLA POLIMIALGIA REUMATICA

D. BIRRA, G. PELUSO, S.L. BOSELLO, E. GREMESE, G. FERRACCIOLI, A. ZOLI

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini - Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Scopo del lavoro: Obiettivo dello studio è valutare la presenza di fattori clinici e laboratoristici predittivi di remissione a 12 mesi di follow-up in pazienti con Polimialgia Reumatica (PMR) trattati con steroide a basse dosi secondo le linee guida del 2015 ACR-EULAR.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 81 pazienti ambulatoriali consecutivi (57 donne e 24 uomini) con diagnosi di Polimialgia Reumatica secondo i criteri ACR/EULAR del 2012, che raggiungevano un follow-up completo di almeno 12 mesi. Sono state effettuate valutazioni cliniche e

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e di laboratorio dei pazienti

	Remissione T12	Non remissione al T12	p
Età, anni	75.1±6.7	69.7±5.7	ns
N°	38	43	
Donne, n°	20	37	0.001
VES T0 (mm/h)	55.5±31.3	49.6±29.2	ns
PCR T0 (mg/dL)	3.3±3.3	3.8±4.3	ns
VES T6 (mm/h)	24.3±16	32.1±24.8	0.06
PCR T6 (mg/dL)	0.6±0.8	1.5±2.1	0.02
VES T12 (mm/h)	22.1±15.2	28.2±17.6	ns
PCR T12 (mg/dL)	0.2±0.2	1±0.8	<.001
Remissione T6	27	7	<0.001
Dose di Prednisone (mg) T0	16.2±8.4	15.4±6.7	ns
Dose di Prednisone (mg) T6	5.8±4.8	7.4±5.1	ns
Dose di Prednisone (mg) T12	2.2±2.5	4.1±4.7	0.02
Dislipidemia	9	13	ns
Ipertensione	22	22	ns
Obesità	9	9	ns
Diabete	6	8	ns
Fumo	3	3	ns
T0: Baseline; T6: sei mesi di follow-up; T12: Un anno di follow-up; VES: velocità di eritrosedimentazione; CRP: Proteina C reattiva.			

laboratoristiche ogni 3 mesi e la remissione è stata definita come assenza di dolorabilità a livello di anche e spalle, associata a livelli di VES < 40 mm/h e PCR < 0.5 mg/dl.

Risultati: 38 pazienti (47%) hanno raggiunto la remissione dopo 12 mesi di follow-up. Non vi erano differenze significative nell'età media dei pazienti, così come nei valori di VES e PCR all'esordio della malattia, tra i pazienti che raggiungevano la remissione al 12 mese rispetto a quelli non in remissione. Non vi erano differenze significative nel dosaggio della terapia steroidea sia all'esordio che al 6° mese di follow-up tra i due gruppi, così come nell'incidenza di comorbidità come dislipidemia, ipertensione, obesità, diabete o esposizione a fumo di sigaretta o BMI. In aggiunta alla terapia steroidea 21 pazienti hanno effettuato terapia con Methotrexate e 6 pazienti con Idrossiclorochina, senza significative differenze nel raggiungimento della remissione tra i due gruppi.

Tra i 43 pazienti (53%) che non raggiungevano la remissione completa, in 8 casi era ancora presente un rialzo degli indici di flogosi, in 14 pazienti persisteva sintomatologia dolorosa ai cingoli, in 21 entrambe.

La remissione nel sesso femminile era molto meno frequente al dodicesimo mese di follow-up

rispetto al sesso maschile (33.9 % versus 78.2%, $p < 0.01$). Inoltre, i pazienti che raggiungevano una remissione clinica e laboratoristica dopo 6 mesi di terapia erano quelli che mantenevano la remissione anche a 12 mesi di follow-up ($p < 0.001$), ed in particolar modo erano i valori di PCR al sesto mese ($p = 0.02$), ad essere maggiormente predittivi di raggiungimento della remissione ad un anno.

Quindi i pazienti in remissione clinica a 6 mesi, in assenza di normalizzazione dei valori di PCR, sono quelli a maggior rischio di riacutizzazione, con ripresa della sintomatologia dolorosa allo scallaggio della terapia steroidea e necessità di riuumentare il dosaggio.

Conclusioni: Il sesto mese di terapia è un target cruciale per il trattamento della PMR, perché può aiutare a identificare i pazienti a rischio di riacutizzazione o non raggiungimento della remissione al 12° mese, e che potrebbero beneficiare di un follow-up più stretto e di una strategia terapeutica più aggressiva. Tra i fattori prognostici, il sesso femminile e alti valori di PCR sembrano essere correlati ad un più alto rischio di relapse e più lunga durata dei sintomi.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Remissione, Fattori di Rischio.*

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 37 PAZIENTI CON VASCULITE GIGANTOCELLULARE

E. CAVALLARO, L. QUARTUCCIO, I. GIOVANNINI, S. SACCO, S. DE VITA

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Scopo del lavoro: Analisi delle caratteristiche cliniche e degli outcome di una casistica monocentrica di pazienti affetti da vasculite giganto-cellulare (GCA).

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici dei pazienti con diagnosi di GCA afferenti al nostro Centro dal 2011 al 2016. L'efficacia delle terapie è stata valutata come completa in caso di assenza di recidive, remissione clinico-laboratoristica e riduzione dello steroide.

Risultati: Sono stati inclusi 37 pazienti (tabella 1), follow up medio (\pm DS) $37,05 \pm 28,16$ mesi. All'esordio, 13/37 (35,1%) avevano impegno extracranico, 8/37 (21,6%) febbre $>38^\circ\text{C}$, 20/37 (54%) sindrome polimialgica, 26/37 (70,2%) cefalea di nuova insorgenza, 13/37 (35,1%) claudicatio masticatoria. Alla diagnosi, le complicanze erano eventi ischemici cerebrali (2/37; 5,4%), calo del visus (4/37; 10,8%), claudicatio degli arti superiori (2/37; 5,4%). La dose media di steroide alla diagnosi era di $40,9 \pm 19,0$ mg/die prednisone. 33/37 (89,2%) pazienti sono stati trattati con metotrexate (MTX), con efficacia completa in 23/33 (69,7%) pazienti, efficacia parziale/inefficacia in 10/33 (30,3%). In 11/33 (33,3%) casi si sono verificati eventi avversi (EA) lievi, in 2/33 EA severi (6,1%). 13/37 (35,1%) pazienti hanno ricevuto un trattamento con ciclofosfamide, con efficacia completa in 6/13 pazienti (46,2%), efficacia parziale o assente in 7/13 (53,8%). In 4/13 pazienti (30,8%) si sono verificati EA severi (neoplasia, polmonite, epatite, peggioramento di insufficienza renale), mentre gli EA più comuni erano rappresentati da infezioni del tratto respiratorio superiore, ipogammaglobulinemia e tossicità ematologica lieve. In 8/37 pazienti (21,6%) è stato intrapreso un trattamento con tocilizumab, al dosaggio di 162 mg/sett in 3/8 (37,5%) casi, 8 mg/Kg/4 sett in 5/8 62,5%)

Pazienti totali, n=37	
Età all'esordio (anni; media \pm DS)	70 \pm 7,06
Sesso (F:M)	28:9
Decessi (causa)	2/37 (insufficienza multi organo, sepsi)
Criteri diagnostici rispettati	21/37 (56,7%)
Follow up (mesi; media \pm DS)	37,05 \pm 28,16 mesi
Dose di steroide prednisone equivalente alla diagnosi (mg/die; media \pm DS)	40,9 \pm 19,0
Dose di steroide prednisone equivalente all'ultimo controllo (mg/die; media \pm DS)	3,5 \pm 4,2
PCR all'esordio (mg/L; media \pm DS)	77 \pm 61
PCR all'ultimo follow up (mg/L; media \pm DS)	4,1 \pm 4,7

pazienti. È stato sospeso in un caso nell'ambito di protocollo di studio, con assenza di ricaduta a distanza di 14 mesi, in un altro caso per leucopiastrinopenia. Gli EA sono stati leucopiastrinopenia lieve (4/8, 50%) e rash cutaneo (1/8, 12,5%). In 6/8 (75%) casi, tocilizumab si è dimostrato efficace, mentre in 2/8 (25%) casi l'efficacia è stata parziale. Altre terapie intraprese sono state azatioprina (4/37, 10,8%), micofenolato mofetile (3/37; 8,1%), anakinra (1/37; 2,7%), antiTNF (1/37; 2,7%). All'ultimo controllo, 25/37 (69,4%) pazienti erano in terapia con MTX, 5/37 (13,9%) con tocilizumab, 1/37 (2,7%) con tocilizumab+MTX, 1/37 (2,7%) con golimumab+MTX, 1/37 (2,7%) con azatioprina. 4/37 (8,3%) avevano sospeso terapia con immunosoppressori da 7, 42, 23 e 15

mesi, con stabilità clinica. Il dosaggio medio di steroide all'ultimo controllo è di $3,5 \pm 4,2$ mg/die prednisone.

Conclusioni: Data la maggior prevalenza dell'impegno extracranico (35,1% vs 15% in altre casistiche), la comparsa di sintomi da insufficienza vascolare diversi dalla cefalea e dal calo del visus deve in ogni caso allertare i clinici per una GCA. Gli immunosoppressori tradizionali sono gravati da un rischio tossicità elevato in una popolazione di soggetti "fragili". In questo contesto, il tocilizumab può trovare indicazione elettiva.

Keywords: *Arterite gigantocellulare, Casistica monocentrica, Tocilizumab.*

IPOGAMMAGLOBULINEMIA POST-RITUXIMAB, CHI È IL VERO RESPONSABILE?

R. PADOAN, M. FELICETTI, M. GATTO, P. POLITO, F. OMETTO, D. ASTORRI, L. FRISO, F. COZZI, A. DORIA, L. PUNZI, F. SCHIAVON

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

Obiettivo: Valutare la frequenza e i predittori di ipogammaglobulinemia in una coorte monocentrica di pazienti affetti da vasculiti ANCA associate (GPA e MPA) e malattie del tessuto connettivo (CTD) trattati con Rituximab (RTX).

Metodi: Abbiamo retrospettivamente riesaminato tutti i pazienti trattati con RTX tra il 2007 e il 2016 in un unico centro reumatologico. Sono stati registrati i livelli delle immunoglobuline (Ig) totali e le sottopopolazioni linfocitarie al momento della

somministrazione di RTX e 3-6 mesi dopo. Abbiamo quindi valutato la frequenza di ipogammaglobulinaemia (IgG <6 g/L) e gli eventi correlati. L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS.

Risultati: 72 pazienti, di cui 30 (41,6%) affetti da GPA/MPA, 25 (34,7%) da lupus eritematoso sistemico, 13 (18,1%) da sclerosi sistemica e 4 (5,6%) da poli-dermatomiosite sono stati trattati con RTX. Abbiamo analizzato 113 infusioni di RTX, di cui 41 (36,2%) re-infusioni (mediana 2 [2-6]).

Tabella 1.

	Tutti (n. 68)	IgG<6 g/L (n. 15)	IgG≥6 g/L (n. 53)	P
Età†, anni (mediana±DS)	44.3±14.8	49.1±16.2	42.7±14.2	ns
GPA/MPA (%)	33 (48.5)	12 (80)	21 (39.6)	0.008
CTD	35 (51.5)	3 (20)	32 (60.4)	
Durata di malattia†, mesi	74.5 [14-141]	22 [3-76]	83 [26.5-154]	0.001
Dosaggio cumulativo di PDE †, gr/anno	4.5 [2.9-8.9]	8.6 [5.7-23.6]	3.9 [2.3-6.2]	0.006
Numero totale di IS precedenti†	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1.5-3]	ns
Dosaggio cumulativo di CYC†, gr	4.9 [3.5-6]	16.4 [3.5-18]	4.7 [3.3-5.6]	ns
IS al momento dell'infusione di RTX†				
MMF (%)	25 (36.8)	5 (30)	20 (37.7)	ns
Altri IS (%)	43 (63.2)	10 (70)	33 (62.2)	
Sindrome nefrosica† (%)	17 (25)	5 (30)	12 (22.6)	ns
IgG†, g/L	10.0 [8.2-12.5]	6.8 [5.5-10.3]	11 [9-13.2]	0.008
Schema RTX (1000 mg ogni 15 gg)	47 (71.2)	7 (46.7)	40 (78.4)	0.025
Dosaggio RTX, gr	2 [2-2]	2 [2-2]	2 [2-2]	ns
PDE tra RTX e il dosaggio delle Ig, mg/die	12.5 [5-23.75]	27.1 [15.8-32.6]	8.3 [4.9-14.9]	<0.001
Sindrome nefrosica‡ (%)	8 (11.9)	1 (6.7)	7 (13.5)	ns
Infezioni severe‡ (%)	5 (11.7)	4 (26.7)	1 (1.9)	0.007
Profilassi per PJP (%)	19 (30.6)	8 (53.3)	11 (23.4)	ns

† Al momento dell'infusione di RTX; ‡ Alla prima determinazione delle Ig dopo il RTX.

Se non altrimenti specificato, i dati sono espresso come mediana e range interquartile (IQR).

GPA: granulomatosi con poliangite; MPA: micropoliangite; PDE: prednisone equivalente; IS: immunosoppressore; RTX: rituximab; MMF: micofenolato mofetile; CYC: ciclofosamide; PJP: polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

Sono stati esclusi 12 pazienti/18 infusioni a causa di dati incompleti.

Il RTX è stato somministrato secondo lo schema di 1000 mg ogni 15 giorni nel 68,1% dei pazienti, mentre nei restanti secondo lo schema di 375 mg/m² settimanali. I livelli di IgG post-RTX erano disponibili in 68 (71,6%) pazienti. Al primo con-

trollo post-RTX, in tutti i pazienti è stata osservata una significativa diminuzione delle IgG (0.001) e una deplezione completa dei CD19. Il 22,1% dei pazienti ha raggiunto un valore di IgG <6 g/L e l'8,8% <4 g/L, Tabella I.

All'analisi univariata, la diagnosi GPA/MPA (0.006, OR 6 [1,5-24,2]), la durata della malattia

Tabella 2.

	Tutti (n. 95)	GPA/MPA (n. 46)	CTD (n. 49)	P
Età†, anni (mediana±DS)	45.1±15.3	50.1±15.3	40.3±13.8	0.002
Durata di malattia†, mesi	73 [22-135]	23 [8.5-63]	128 [74.5-160]	<0.001
Dosaggio cumulativo di PDE †, gr/anno	4.28 [2.15-8.10]	8.15 [5.60-13.60]	3.28 [1.49-4.53]	<0.001
Tipo di IS precedente†				
MTX (%)	38 (40)	16 (34.8)	22 (44.9)	ns
AZA (%)	50 (52.6)	31 (67.4)	19 (38.8)	0.007
MMF (%)	52 (54.7)	16 (34.8)	36 (73.5)	<0.001
CYC (%)	49 (51.6)	32 (69.6)	17 (34.7)	<0.001
Dosaggio cumulativo di CYC†, gr	4.9 [3.6-8.5]	5.5 [3.8-15.7]	4.5 [3.2-5.1]	ns
Numero totale di IS precedenti †	2 [2-3]	3 [1.75-3]	2 [2-3]	ns
IS al momento dell'infusione di RTX†				
Nessuno (%)	7 (7.4)	7 (15.2)	0 (0)	
MTX (%)	23 (24.5)	9 (19.6)	14 (29.2)	<0.001
MMF (%)	34 (36.2)	7 (15.2)	27 (56.3)	
AZA (%)	20 (21.3)	17 (37)	3 (6.3)	
Sindrome nefrosica† (%)	21 (22.3)	4 (8.9)	17 (34.7)	0.003
IgG†, g/L	10.0 [8.3-12.6]	8.8 [6.7-10.3]	11.1 [9.7-13.9]	<0.001
IgG<6†, g/L (%)	9 (9.8)	6 (14)	3 (6.1)	ns
T CD4+†, /µL	1000 [632-1200]	605 [421-1275]	1000 [850-1155]	ns
B CD19+†, /µL	200 [220-300]	134 [21-253]	220 [200-300]	0.03
Schema RTX (1000 mg ogni 15 gg)	62 (68.1)	19 (41.3)	43 (95.6)	<0.001
Dosaggio RTX, gr	2 [2-2]	2 [2-2.5]	2 [2-2]	<0.001
Tempo tra RTX e il dosaggio delle Ig, mesi	3.75 [2.75-5.75]	3.25 [2.25-4.75]	3.75 [2.75-5.75]	ns
PDE tra RTX e il dosaggio delle Ig, mg/die	12.5 [5-23.75]	17.2 [9.5-27.9]	6.4 [0.5-14.6]	0.01
IgG‡, g/L	9.0 [6.4-12.0]	7.6 [4.9-9.6]	10 [8.0-14.0]	<0.001
ΔIgG%	6.7 [0-26.4]	11.3 [3.8-29.7]	2.3 [0-18.2]	0.047
IgG<6‡, g/L (%)	15 (22.1)	12 (36.4)	3 (8.6)	0.008
IgG<4‡, g/L (%)	6 (8.8)	6 (18.2)	0 (0)	<0.001
Sindrome nefrosica‡ (%)	9 (13.2)	1 (2.9)	8 (23.5)	0.027
T CD4+‡, /µL	850 [679-1079]	769 [555-1174]	900 [800-1075]	ns
B CD19+‡, /µL	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	ns
Infezioni severe‡ (%)	5 (5.2)	3 (7.3)	2 (4)	ns
Proflassi per PJP (%)	23 (28)	22 (50)	1 (2.6)	<0.001

† Al momento dell'infusione di RTX; ‡ Alla prima determinazione delle Ig dopo il RTX.

Se non altrimenti specificato, i dati sono espressi come mediana e range interquartile (IQR).

GPA: granulatosi con poliangite; MPA: micropoliangite; CTD: malattie del tessuto connettivo; PDE: prednisone equivalente; IS: immunosoppressore; MTX: metotrexate; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetile; CYC: ciclofosfamide; PJP: polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

(<0.001, OR 0,2 [0,1-0,9]), lo schema 375 mg/m² settimanali (<0.001, OR 6,6 [1,3-33,6]), il dosaggio di PDE>15 mg/die post-RTX (<0.001, OR 12,7 [3.1-52.5]) e i livelli di IgG pre-RTX (<0.001, OR 18 [1.8-178]) sono stati associati a ipogammaglobulinemia.

All'analisi multivariata, il dosaggio di PDE post-RTX>15 mg/die e la diagnosi di GPA/MPA sono risultati fattori predittivi indipendenti di ipogammaglobulinemia (p=0.03, OR 9,5, [2,2-41,7] e p=0.43, OR 4,7, [1,1 -21,5]).

Confrontando i pazienti affetti da GPA/MPA con gli altri, risultavano più anziani all'infusione (0.002), con una minor durata di malattia (0.001), con livelli inferiori di IgG pre-RTX (<0.001) nonostante una più bassa frequenza di sindrome nefrotica (0.003). Inoltre, erano stati trattati più

frequentemente con Azatioprina (0.007), con RTX secondo schema 375 mg/m² settimanali (<0.001) e con più alti dosaggi cumulativi e giornalieri di PDE (<0.001, 0.01 rispettivamente), Tabella 2

Solo in 5 pazienti (5,2%) sono state registrate infezioni gravi entro 12 mesi, più frequentemente nei pazienti con IgG<6 g/L (0.007).

Conclusioni: Nelle malattie reumatiche autoimmuni, la diagnosi di GPA/MPA e la terapia con glucocorticoidi sono risultati predittori indipendenti di ipogammaglobulinemia post-RTX. Nonostante i bassi livelli di IgG siano associati ad un rischio di infezione maggiore, non abbiamo registrato un numero elevato di eventi infettivi severi.

Keywords: *Ipogammaglobulinemia, Rituximab, Vasculiti ANCA associate.*

IMPEGNO INTERSTIZIALE POLMONARE NEI PAZIENTI CON VASCULITE ANCA ASSOCIATA (AAV): ESPERIENZA MONOCENTRICA

F. FERRO, S. BARSOTTI, E. ELEFANTE, C. TANI, R. TALARICO, R. NERI,
M. MOSCA, C. BALDINI

U.O. Reumatologia, A.O.U.P., Pisa

Scopo del lavoro: L'interstiziopatia polmonare (ILD) è una complicanza rara ma severa nei pazienti con vasculite ANCA associata (AAV). Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare la prevalenza diILD in una coorte monocentrica di pazienti con AAV, descrivendone le caratteristiche, l'outcome a lungo termine ed eventuali correlazioni e associazioni con i principali aspetti clinico-sierologici di malattia.

Pazienti e Metodi: Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi di AAV in follow-up presso il nostro centro dal 1996 al 2017, escludendo pazienti con diagnosi di granulomatosi eosinofila con poliangite. Sono stati raccolti dati epidemiologici, demografici, clinici bioumorali, sierologici (ANCA), di outcome, di attività di malattia all'esordio (Birmingham Vasculitis Activity Score - BVAS) e indici di danno all'ultima osservazione (Vasculitis Damage Index - VDI).

Risultati: Sono stati inclusi 54 pazienti (32 M e 22 F, età media alla diagnosi di 55.1 ± 15.2 anni, durata di follow-up medio di $8,31 \pm 9.24$ anni); 29 ANCA-MPO e 25 ANCA-PR3 positivi. Nove pazienti (16,7%) hanno mostrato lesioni tomografiche (TC) compatibili conILD: 3 "non specific interstitial pneumonia" (NSIP)-like e 6 "usual interstitial pneumonia" (UIP)-like. Dei pazientiILD+: 7 erano ANCA-MPO e 2 ANCA-PR3 positivi.

I pazientiILD+ hanno presentato età all'esordio più avanzata rispetto ai pazientiILD- ($63,9 \pm 8.6$ vs 53.4 ± 15.7 , $p=0.05$) minor prevalenza di sintomi costituzionali ($p=0.02$), di impegno otorinol-

aringoiatrico ($p=0.001$), di vasculite necrotizzante ($p=0.007$) e granulomi ($p=0.045$); inoltre, i valori di creatinina all'esordio (0.93 ± 0.44 vs. 1.77 ± 2.13 , $p=0.02$) ed il riscontro bioptico di glomerulonefrite sono risultati significativamente meno frequenti (11,1% vs 60%, $p=0.001$) nei pazientiILD+. Nessun pazienteILD+ è stato sottoposto a dialisi (necessaria in 6 pazientiILD-). L'attività di malattia all'esordio è risultata più bassa nei pazientiILD+ (BVAS= 4.2 ± 2.7 vs 13.84 ± 6.72 , $p<0.001$) e 5/9 pazientiILD+ hanno presentato interessamento polmonare come unica manifestazione di malattia. Nel gruppoILD+ non sono state riscontrate riacutizzazioni di malattia mentre 26 recidive sono state osservate nel gruppoILD-; nessuna differenza significativa è emersa in termini di VDI tra i due gruppi (3.00 ± 2.7 vs 3.58 ± 2.24 , $p=n.s.$); tuttavia i 7 decessi registrati sono avvenuti tutti nel gruppo dei pazientiILD-.

Conclusioni: I pazienti affetti da AAVILD+ sembrano presentare un fenotipo clinico di malattia diverso rispetto agliILD-, ad andamento monociclico e spesso limitato all'impegno polmonare. Tuttavia, sebbene i pazientiILD+ presentino all'esordio un'attività di malattia significativamente inferiore, mostrano indici di danno sovrapponibili ai pazientiILD-. Studi prospettici potranno chiarire se i pazienti AAVILD+ siano da considerare un subset distinto di malattia o una forma incompleta di AAV.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, Vasculiti ANCA associate, ANCA MPO.*

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET: DATI DA UNO STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE

S. GENTILESCHI¹, A. VITALE¹, G. EMMI², G. LOPALCO³, E. SILVESTRI², C. FABIANI⁴, M.L. URBAN², B. FREDIANI¹, M. GALEAZZI¹, F. IANNONE³, D. RIGANTE⁵, L. CANTARINI¹

¹Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze; ³Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; ⁴Dipartimento di Oftalmologia, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; ⁵Istituto di Pediatria, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università cattolica del Sacro Cuore,

Scopo dello studio: Valutare l'efficacia di adalimumab in pazienti affetti da Malattia di Behçet durante un periodo di follow-up di 24 mesi.

Materiali e Metodi: Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati clinici e terapeutici di 100 pazienti affetti da Malattia di Behçet consecutivamente trattati con ADA, per poi eseguirne l'analisi statistica.

Discussione: A 12 settimane dall'inizio del trattamento adalimumab aveva indotto una completa risposta clinica in 81 pazienti; in media la risoluzione delle manifestazioni cliniche era stata raggiunta dopo 7.63 ± 3.43 settimane. Tuttavia, dopo 22.17 ± 1.57 mesi si assisteva ad una ripresa di malattia, in 25 pazienti (30.9%), di cui 11 continuavano ad assumere adalimumab in seguito all'esecuzione di aggiustamenti terapeutici. Al follow-up di 24 mesi, 67/100 pazienti risultavano ancora in trattamento con adalimumab. Non sono emerse differenze significative tra la monoterapia con adalimumab e l'associazione con DMARDs circa l'efficacia ($p=0.09$), i tempi di risposta ($p=0.61$), le recidive di malattia ($p=0.36$) e l'interruzione del trattamento ($p=0.09$).

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i pazienti che avevano già effettuato

terapia con un altro inibitore del TNF-alfa e coloro che assumevano ADA come primo agente ad azione anti-TNF quanto all'efficacia riscontrata a 12 settimane ($p=0.13$) o la rapidità di risposta ($p=0.93$), mentre risultavano significativamente più comuni le recrudescenze di malattia ($p=0.01$) e l'interruzione del trattamento entro 2 anni ($p=0.001$) nei pazienti già precedentemente trattati con altri anti-TNF.

In merito al profilo di sicurezza, si sono verificati eventi avversi in 10 pazienti.

Conclusioni: Adalimumab ha confermato sia l'efficacia che il buon profilo di sicurezza nel trattamento della Malattia di Behçet. La terapia in combinazione con DMARDs sembra non essere significativamente superiore alla monoterapia. La frequenza e il tempo di risposta ad adalimumab non erano condizionati dalla precedente perdita di efficacia ad altri inibitori del TNF-alfa, mentre la perdita di efficacia a lungo termine ad adalimumab sembra essere più probabile in pazienti che hanno già effettuato un trattamento con un farmaco della stessa classe.

Keywords: Malattia di Behçet, Adalimumab, BDCAF.

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2018 (2)

Moderatori: M. Manara (Milano), R. Perricone (Roma)

SURVIVAL IN ANCA ASSOCIATED VASCULITIS: A RETROSPECTIVE MULTICENTRIC ANALYSIS IN NORTHERN ITALY

M. Felicetti¹, S. Monti², M. Bond³, A. Berti⁴, R. Padoan¹, G. Paolazzi⁴, G. Brunori³,
L. Quartuccio³, R. Caporali², F. Schiavon¹
¹Padova, ²Pavia, ³Udine, ⁴Trento

THE ROLE OF ANCA SPECIFICITY IN THE ONSET MANIFESTATIONS OF A MULTICENTRIC COHORT OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES

S. Monti¹, M. Felicetti², S. Balduzzi¹, R. Padoan², A. Berti^{3,4}, G. Paolazzi³, G. Brunori³,
F. Schiavon², R. Caporali¹
¹Pavia, ²Padova, ³Trento, ⁴Milano

HIGH EXPRESSION OF CIC AND ACLY GENES IN BD PATIENTS WITH ACTIVE DISEASE: THE ROLE OF CITRATE PATHWAY

P. Leccese, I. Olivieri, A. Santarsiero, P. Convertini, P. Abriola, A. Padula, S. D'Angelo,
F. Bisaccia, V. Infantino
Potenza

PREVALENCE AND FACTORS RELATED TO INAPPROPRIATELY HIGH LEFT VENTRICULAR MASS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS WITHOUT OVERT CARDIAC DISEASE

A. Giollo¹, G. Orsolini¹, G. Cioffi², F. Ognibeni², D. Gatti¹, N. Farina¹, L. Idolazzi¹,
M. Rossini¹, O. Viapiana¹
¹Verona, ²Trento

REAL-LIFE EFFECTIVENESS AND DRUG SURVIVAL OF USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

M. Giannini¹, L. Santo², R. Buccì³, A. Semeraro⁴, G. Carlino⁵, F. Paoletti⁶, L. Quarta⁷, P. Leucci⁸,
C. Zuccaro⁹, A. Marsico¹⁰, C. Scioscia¹, F. D'Onofrio³, N. Maruotti³, M. Covelli¹, F. Iannone¹
*¹Bari, ²Barletta, Andria, Trani, ³Foggia, ⁴Taranto, ⁵Casarano e Gallipoli, LE, ⁶Agnone, ⁷Lecce,
⁸Maglie, LE, ⁹Brindisi*

RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARDS DIFFERS DEPENDING ON RHEUMATOID FACTOR LEVELS IN ANTI- CITRULLINATED POSITIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

G. Zanframundo, S. Bugatti, A. Manzo, F. Benaglio, F. Sakellariou, R. Caporali, C. Montecucco
Pavia

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF FIRST-LINE BIOLOGIC MONOTHERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ROLE OF DIFFERENT CONVENTIONAL DMARDS IN PERSISTENCE IN TREATMENT

E. Silvagni¹, A. Bortoluzzi¹, M.E. D'Amico¹, G. Guerrini¹, G. Carrara², M. Govoni¹, C.A. Sciré¹,
²Cona, FE, ²Milano

CIRCULATING CYTOKINE PROFILES REFLECT ANCA SPECIFICITY RATHER THAN CLINICAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

A. Berti¹, R. Warner², K. Johnson², D. Cornec³, D. Schroder³, B. Kabat³, P. Merkel⁴, C. Langford⁵,
G. Hoffman⁵, C.G. Kallenberg⁶, P. Seo⁷, R. Spiera⁸, E.W. St. Clair⁹, J. Stone¹⁰, P. Monach¹⁰, U. Specks³
*¹Milano, ²Ann Arbor - USA, ³Rochester - USA, ⁴Philadelphia - USA, ⁵Cleveland USA,
⁶Groningen - NL, ⁷Baltimore - USA, ⁸New York - USA, ⁹Durham - USA, ¹⁰Boston - USA*

SURVIVAL IN ANCA ASSOCIATED VASCULITIS: A RETROSPECTIVE MULTICENTRIC ANALYSIS IN NORTHERN ITALY

M. FELICETTI¹, S. MONTI², M. BOND³, A. BERTI⁴, R. PADOAN¹, G. PAOLAZZI, G. BRUNORI⁵, L. QUARTUCCIO³, R. CAPORALI², F. SCHIAVON¹

¹Operative Unit of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova; ²Department of Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, University of Pavia; ³Department of Biological and Medical Sciences, Rheumatology Clinic, University Hospital of Udine; ⁴Rheumatology Unit, Santa Chiara Hospital, Trento; ⁵Nephrology Unit, Santa Chiara Hospital, Trento

Aim of the study: Patients affected by ANCA associated vasculitis (AAV) show lower survival than general population, even if the mortality decreased significantly in the last decade. Aim of our study is to analyze the early mortality (within 6 months) and the long-term survival in a multicentric Italian cohort of AAV patients.

Methods: We identified all patients affected by AAV, diagnosed from 1995 until 2017, followed routinely in four vasculitis referral centers in Northern Italy. We enrolled patients with diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA), fulfilling EMA algorithm or CHCC 2012 definitions, with complete survival data at last follow up. The analysis focused on early mortality, long-term survival and their predictors.

Results: We enrolled 200 AAV patients (F/M 110/90, Caucasian 98%) with a median age at

diagnosis of 54.6±15.2 years. 157 (78.5%) were affected by GPA and 43 (21.5%) by MPA. Data about ANCA antibodies were available in 181 patients and 157 (87%) resulted ANCA positive: 100 c-ANCA/PR3, 56 p-ANCA/MPO and one with double specificity PR3-MPO-ANCA.

During the follow up period [53 (28-100) months], we registered 21 (10.5%) deaths, 6 (28.5% of all mortality) within 6 months after diagnosis: 9 (42.8%) patients died due to infectious complications, 1 due to hepatic cancer, 1 due to end stage heart failure, 1 due to massive cholestasis and 9 (42.9%) due to unknown causes.

Early mortality was significantly associated with a higher frequency of alveolar hemorrhage (p=0.01; OR 11.1 IC95% 2.1-60.1) and respiratory failure (p<0.001, OR 28.3 IC95% 4.7-170.6).

The long-term survival, analyzed with Kaplan-Maier method, did not show significant dif-

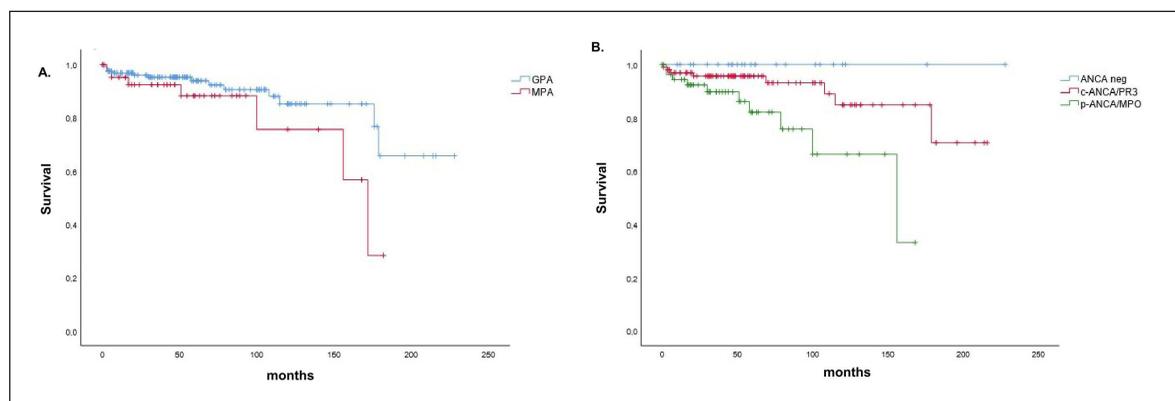


Figure 1 - Plots of survival for granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) (A) and for ANCA positivity and specificity (B).

ferences between GPA and MPA patients, while a significant poorer survival was observed in p-ANCA/MPO patients than in c-ANCA-PR3 and ANCA negative patients (Log rank test: $p=0.004$) (Fig. 1).

At univariate analysis of baseline data, deceased patients resulted older at disease onset ($p=0.001$) with more comorbidities ($p<0.001$) and presented at diagnosis a higher frequency of respiratory failure ($p=0.002$, OR 7.1 IC95% 2.2-22.2) and renal insufficiency ($p=0.003$, OR 4.7 IC95% 1.6-13.7). No significant differences were noted in term of infections/year, relapses/year and cancer development.

Conclusions: In this large cohort of Italian patients we confirm a higher short and long-term survival in AAV patient than reported in literature. Nevertheless, up to one third of deaths occurred within 6 months after diagnosis and infection diseases resulted the most frequent cause of death. Moreover, our data confirm the prognostic importance of ANCA pattern and the poor outcome of patient with severe lung and renal involvement.

Keywords: *ANCA associated vasculitis, Survival, Predictors of survival.*

THE ROLE OF ANCA SPECIFICITY IN THE ONSET MANIFESTATIONS OF A MULTICENTRIC COHORT OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES

S. MONTI¹, M. FELICETTI², S. BALDUZZI¹, R. PADOAN², A. BERTI^{3,4}, G. PAOLAZZI³, G. BRUNORI³, F. SCHIAVON², R. CAPORALI¹

¹University of Pavia, Department of rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia; ²Operative Unit of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova; ³Rheumatology Unit, Santa Chiara Hospital, Trento; ⁴Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases; IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan

Background and objectives: ANCA specificity, rather than clinical diagnosis, has been suggested to influence the phenotype and clinical course of ANCA associated vasculitis (AAV) (1). Aim of our study was to investigate differences in clinical presentation at disease onset between MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis patients (MPO-GPA), PR3-ANCA-positive-GPA (PR3-GPA), and MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis (MPO-MPA).

Methods: Clinical records of AAV patients from

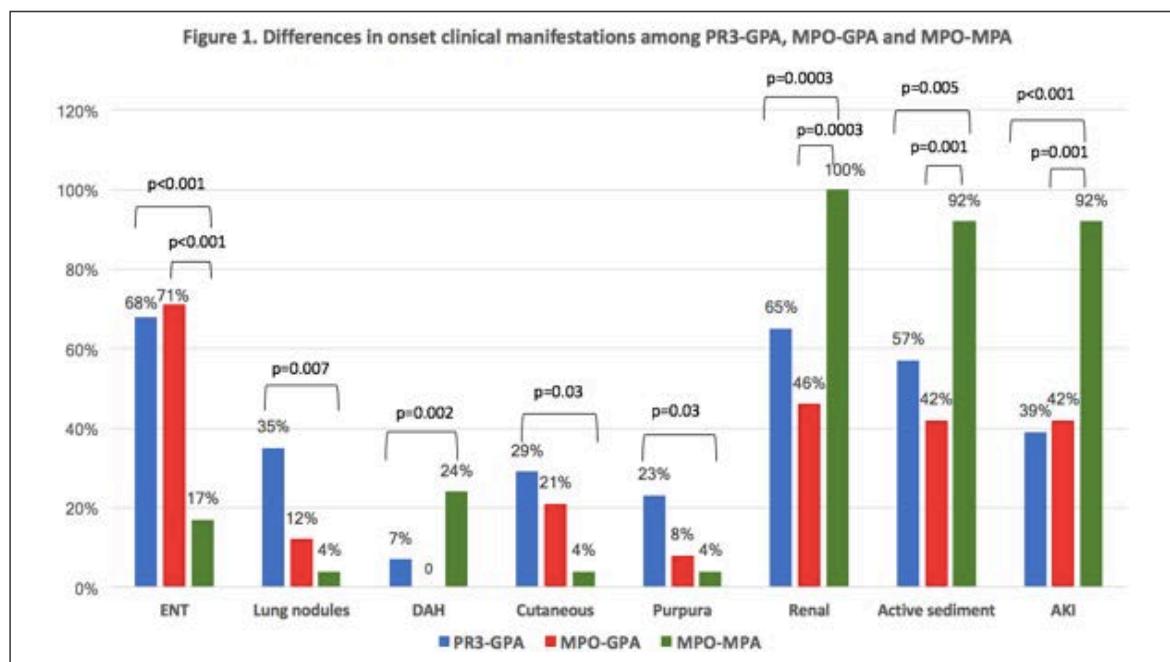
three third level rheumatologic centers in Northern Italy were retrospectively analyzed.

Results: Of the 133 AAV patients included, 84 were PR3-GPA, 24 MPO-GPA, and 25 MPO-MPA. Patients with MPO-MPA were significantly older at diagnosis compared to both PR3-GPA and MPO-GPA (average age 63±10, 49±15, 55±29, respectively) (Table I).

Patients with MPO-GPA experienced a significant diagnostic delay compared to PR3-GPA (17±30 vs 7±14, p=0.02). ENT involvement was equally

Table 1. Clinical characteristics of patients with GPA and MPA at disease onset according to ANCA specificity

	GPA-PR3 (A) (n= 84)	GPA-MPO (B) (n= 24)	MPA-MPO (C) (n= 25)	P
Male/female n (%)	46 (55%)/38 (45%)	10 (42%)/14 (58%)	10 (40%)/15 (60%)	0.29
Age at disease onset (average ± SD)	49±15	55±19	63±10	p<0.001 A vs C p<0.001 B vs C p=0.03
Diagnostic delay (months ± SD)	7±14	17±30	10±19	0.07
Systemic symptoms	54 (65%)	16 (67%)	19 (76%)	0.59
ENT	55 (68%)	17 (71%)	4 (17%)	<0.001 A vs C p<0.001 B vs C p<0.001
Pulmonary	57 (69%)	16 (67%)	16 (64%)	0.86
Cutaneous	24 (29%)	5 (21%)	1 (4%)	0.03 A vs C p=0.03
Ocular	16 (20%)	3 (12%)	2 (8%)	0.34
Cardiovascular	4 (5%)	2 (9%)	1 (4%)	0.77
Gastrointestinal	2 (3%)	0	0	0.56
Renal	53 (65%)	11 (46%)	25 (100%)	<0.001 A vs C p=0.0003 B vs C p=0.0003
Nervous system	26 (31%)	8 (33%)	8 (35%)	0.94



frequent in both GPA groups despite ANCA specificity, and significantly more represented than the MPO-MPA group ($p < 0.001$). Pulmonary and renal involvement were more frequent in MPO-MPA patients ($p = 0.03$ and $p < 0.001$, respectively), without differences between MPO-GPA and PR3-GPA.

Conclusions: Clinical phenotype of GPA at disease onset did not seem to be influenced by ANCA specificity. Regardless of the type of ANCA pos-

itivity (PR3 or MPO), GPA patients were significantly different from MPA.

REFERENCES

1. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2945-2952.

Keywords: ANCA associated vasculitis, ANCA specificity, Clinical presentation.

HIGH EXPRESSION OF CIC AND ACLY GENES IN BD PATIENTS WITH ACTIVE DISEASE: THE ROLE OF CITRATE PATHWAY

P. LECCESE¹, I. OLIVIERI^{1,3}, A. SANTARSIERO², P. CONVERTINI², P. ABRIOLA², A. PADULA¹, S. D'ANGELO¹, F. BISACCIA², V. INFANTINO²

¹Rheumatology Institute of Lucania (IRel) and the Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital, Potenza;

²Department of Science, University of Basilicata, Potenza, ³Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Background: Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis of unknown origin with a typical relapsing-remitting course. Little is known about metabolic signals which can be responsible for induction and/or control of BD symptoms. Citrate is an important intermediary metabolite synthesized in the mitochondria, transported outside by the citrate carrier (CIC) and then cleaved into acetyl-CoA and oxaloacetate by ATP-citrate lyase (ACLY) in the cytosol. Our previous works, fo-

cus on the relationship between lipid metabolism and inflammation, demonstrated that induced macrophages require citrate pathway activation for oxygen radical and prostaglandin production.

Objective: Our study aimed to evaluate the expression pattern of CIC and ACLY genes in BD patients compared to healthy controls (HC) and its correlation with disease activity.

Materials and Methods: Consecutive BD patients fulfilling ISG criteria were enrolled. Patients

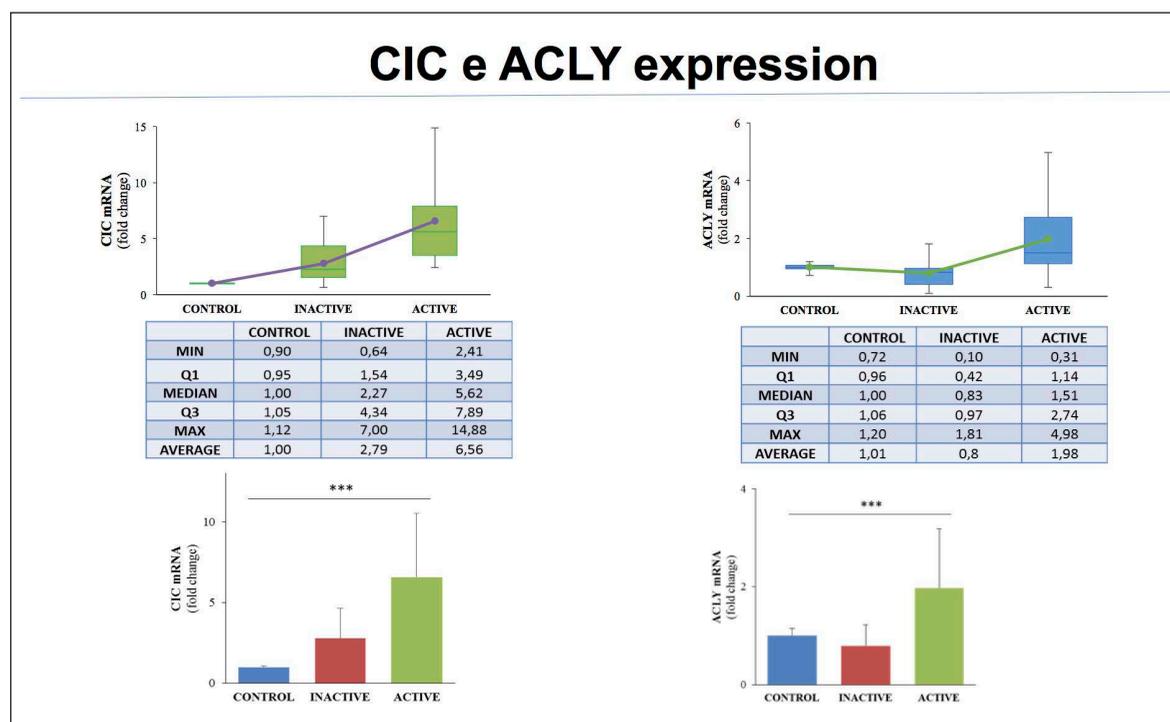


Figure 1

were divided into two groups according to the presence (active) or absence (inactive) of clinical manifestations. HC matched for age and sex were also recruited. In the BD group ESR and CRP were measured in peripheral blood. Disease activity was evaluated by BSAS and BDCAF score systems. The peripheral blood mononuclear cells (PBMC) fraction was separated from blood by Ficoll-Paque density centrifugation. Total RNA was extracted and reverse transcribed. Real-time PCR was performed by using ACLY, CIC, and beta-actin taqMan human assays. One-way ANOVA and t-Test were used for statistical analysis

Results: 21 healthy controls (M/F=9/12, mean age \pm SD, 38.1 \pm 12.1) and 39 consecutive BD patients (M/F=26/13) were enrolled. 18 BD patients had active disease (M/F=12/6, mean age \pm SD, 41.3 \pm 11.3) and the remaining 21 inactive disease (M/F=14/7, mean age \pm SD, 42.8 \pm 13.1). ESR and CRP values were not significantly different be-

tween active and inactive BD patients. Active BD patients had higher BSAS and BDCAF scores (BSAS mean \pm SD 34,8 \pm 14,754 vs 6,09 \pm 7,529, p <0.001; BDCAF mean \pm SD 3,72 \pm 1,742 vs 0,809 \pm 1,123, p <0.001). Real-time PCR showed an upregulation of both CIC and ACLY genes in BD active compared to the inactive patients and HC (Figure 1).

Active BD patients had about 2 times higher relative expression of mRNA of both CIC and ACLY compared to the inactive BD group (6,659 \pm 4,212 vs 2,698 \pm 1,834; p <0,001).

Conclusions: Our study suggests a possible role of citrate pathway in BD pathogenesis. Moreover, CYC and ACLY expression levels were related to the disease activity. Further studies including a larger number of BD patients are required.

Keywords: *Behcet's disease, Citrate pathway, Inflammation.*

PREVALENCE AND FACTORS RELATED TO INAPPROPRIATELY HIGH LEFT VENTRICULAR MASS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS WITHOUT OVERT CARDIAC DISEASE

A. GIOLLO¹, G. ORSOLINI¹, G. CIOFFI², F. OGNIBENI², D. GATTI¹, N. FARINA¹, L. IDOLAZZI¹, M. ROSSINI¹, O. VIAPIANA¹

¹Rheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona; ²Cardiology Unit, Villa Bianca Hospital, Trento

Scopo del lavoro: Early cardiovascular (CV) involvement has been found in patients with psoriatic arthritis (PsA). These patients may have a high prevalence of subclinical LV dysfunction, even without established CV disease and in the absence of traditional CV risk factors. However, currently, the factors associated with LV dysfunction in PsA are unknown.

Patients with inflammatory disorders are exposed to the development of excessive left ventricular mass disproportionate to the need to compensate left ventricular load, a condition named 'inappropriately high left ventricular mass' (iLVM). Previously, we have shown that iLVM is associated with unfavourable prognosis in patients with rheumatoid arthritis independent of traditional CV risk factors. In this study, we assessed prevalence and factors associated with iLVM in a cohort of patients with PsA and tested the hypothesis that also PsA is related to iLVM.

Materiali e Metodi: We evaluated 101 non-insti-

tutionalized patients >18 years of age diagnosed with PsA according to CASPAR criteria and consecutively recruited between March 2014 and December 2016. All PsA patients were free of symptoms/signs of cardiovascular disease. Patients with PsA were compared with 101 controls matched for age, sex, BMI, prevalence of hypertension and diabetes. Left ventricular chamber dimensions and wall thicknesses were measured by the American Society of Echocardiography guidelines and LVM was calculated using a validated equation considering height, sex and left ventricular work. iLVM was defined as measured/predicted LVM ratio >123%.

Risultati: ILVM was detected in 58 % of patients with PsA and 18 % of controls (P<0.001). In multivariable logistic regression analysis considering only patients with PsA, the variables independently associated with iLVM were left ventricular systolic dysfunction (LVSD) measured as mid-wall shortening and concentric left ventricular geom-

Table 1. Variables significantly related to inappropriate left ventricular mass in 101 patients with PsA

	OR	95 % CI	P value
Stress-corrected mid-wall shortening	0.90	0.84 – 0.96	0.002
LV concentric geometry	6.01	1.24 – 30.01	0.026
LV Diastolic dysfunction	2.97	0.46 – 18.91	0.250
BMI	1.23	0.88 – 1.86	0.204
Waist circumference	1.00	0.89 – 1.12	0.987
GFR	0.85	0.12 – 5.98	0.869
Hypertension	1.08	1.01 – 1.16	0.018

Table 2. Variables significantly related to inappropriate left ventricular mass in the whole study population (n = 202)

	OR	95 % CI	P value
Psoriatic arthritis	6.91	2.80–17.06	< 0.001
Waist circumference	1.04	1.00–1.07	0.047
Dyslipidaemia	0.85	0.39–1.89	0.696
Hypertension	1.29	0.56–2.96	0.547
Diabetes	2.42	0.60–9.79	0.214
Age	1.02	0.98–1.07	0.291
Female sex	1.27	0.57–2.84	0.559

etry. In multiple regression models considering the entire study population (patients with PsA and matched controls), the presence of PsA was significantly associated with iLVM independent of traditional cardiovascular risk factors (OR 6.91, 95% CI 2.80-17.06, P<0.001).

Conclusioni: About half of patients with PsA have iLVM, which is associated with left ventricular systolic dysfunction and concentric geometry.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Left ventricular mass, Left ventricular dysfunction.*

REAL-LIFE EFFECTIVENESS AND DRUG SURVIVAL OF USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

M. GIANNINI¹, L. SANTO², R. BUCCI³, A. SEMERARO⁴, G. CARLINO⁵, F. PAOLETTI⁶, L. QUARTA⁷, P. LEUCCI⁸, C. ZUCCARO⁹, A. MARSICO¹⁰, C. SCIOSCIA¹, F. D'ONOFRIO¹¹, N. MARUOTTI¹¹, M. COVELLI¹, F. IANNONE¹

¹DETO-Rheumatology Unit, University of Bari; ²Rheumatology Service, DSS4 Barletta ASL BT Andria, Barletta, Andria, Trani; ³Rheumatology Hospital Unit, A.O.U. OO.RR. Foggia; ⁴U.O. of Rheumatology, ASL Taranto; ⁵Rheumatology Service, ASL Lecce - DSS Casarano and Gallipoli (LE), Casarano, Gallipoli (LE); ⁶Asrem Rheumatology Service, SF Caracciolo Hospital, Agnone (IS); ⁷U.O. of Rheumatology, V. Fazzi Hospital, Lecce; ⁸Rheumatology Service, ASL Lecce DSS Maglie; ⁹Hospital Outpatient clinic of Rheumatology, ASL BR, Brindis; ¹⁰UO of Rheumatology, ASL Taranto; ¹¹UOC Reumatologia Universitaria-University of Foggia

Background: Psoriatic arthritis (PsA) is a pleiotropic disease with axial and/or peripheral joint involvement, and extra-articular manifestations, such as enthesitis or dactylitis. Recently, randomized clinical trials have definitely shown that ustekinumab, a humanized monoclonal antibody against the subunit p40 of IL-12/IL-23, is highly

effective in the treatment of PsA. However, data on the effectiveness of ustekinumab from the real-life are missing.

Aim: Aim of this study was to assess effectiveness of ustekinumab in real-world settings.

Patients and Methods: We analysed 149 PsA patients starting ustekinumab because of the failure

	Baseline	12 months	p
Age (mean ± SD)	53.5 ± 11	/	
Duration disease (mean ± SD)	9.3 ± 6	/	
Female (%)	52	/	
Body Mass Index (Kg/m ²)	28.1 ± 5	/	
Normal weight (%)	33.3	/	
Overweight (%)	36.2	/	
Obese (%)	30.5	/	
Peripheral polyarthritis n. (%)	94 (63.1)		
Peripheral oligoarthritis n. (%)	28 (18.8)		
Axial involvement	27 (18.1)		
DAPSA n. (mean ± SD)	133 (22.1 ± 12)	60 (14.3 ± 15)	0.001
LEI n. (median, IQR)	138 (0, 5)	63 (0, 1)	0.01
PASI n. (median, IQR)	147 (2.1, 8.2)	63 (0.2, 1.6)	0.0001
1 st line n. (%)	49 (32.9)	/	
2 nd line n. (%)	49 (32.9)	/	
= 3 rd line n. (%)	51 (34.2)	/	

Table 1. Demographics and clinical characteristic of patients at baseline and 12 months of treatment with ustekinumab.

Values are the mean ± SD unless otherwise indicated. IQR =Interquartile Range; DAPSA =Disease Activity Psoriatic Arthritis; LEI =Leeds Enthesitis Index; PASI =Psoriasis Area and Severity Index.

of conventional DMARDs or inadequate response to prior anti-TNF drugs (TNF-IR). The time frame of the study was since the approval of ustekinumab into the market (December 2014) until December 2016. The pattern of joint involvement was reported by the rheumatologist. Psoriatic Area Severity Index (PASI), Disease Activity Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Leeds Enthesitis Index (LEI) were measured at baseline, 6 and 12 months thereafter. Body Mass Index (BMI) was measured as kg/m² at the time of the visit. Ustekinumab was given as per official indications. We computed ustekinumab drug retention rate using Kaplan-Meier (K-M) estimator. Hazard ratios (HRs) of drug discontinuation were estimated using a multivariate Cox regression by stepwise backward selection, adjusting for patient demographics (age, gender, BMI, BMI categories), disease characteristics (clinical subset, PASI and DAPSA at baseline, disease duration) and line of biological treatment. Paired T-test or Wilcoxon rank test were used to compare baseline and 12-month disease activity scores.

Results: Demographics and disease related characteristics are summarized in Table 1. PsA patients starting ustekinumab as first biological drug were 32.9% and the remaining were switchers up

to the 5th line of treatment. Axial PsA was present in 27 patients, of whom only 8 had pure axial disease. Oligoarthritis was considered when involved joints were less than or equal to 4 (n. 28), and polyarthritis more than or equal to 5 (n. 94), without axial involvement. K-M analysis showed a significantly higher 12-month drug retention rate in naïve (87.8 mean (95% CI), 11.4 months (10.8-11.9) than TNF-IR patients (69.0%; mean (95% CI), 10.6 months (10.0-11.0), while no difference among the clinical subsets was detected. Eight patients discontinued ustekinumab for adverse events and 27 for ineffectiveness. At 12 months, there was a significant reduction of DAPSA, LEI and PASI score in comparison with baseline (Table 1). Cox-regression analysis revealed the naïve status as the only variable associated to drug discontinuation (HR 0.11 95% CI 0.12-1.03, b -2.1, p 0.05).

Conclusions: Our study confirms that IL-12/IL-23 blocking by ustekinumab is safe and effective, including on enthesitis, as treatment of unselected PsA patients from the real world.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Ustekinumab, Real-life.*

RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARDS DIFFERS DEPENDING ON RHEUMATOID FACTOR LEVELS IN ANTI-CITRULLINATED POSITIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

G. ZANFRAMUNDO, S. BUGATTI, A. MANZO, F. BENAGLIO, F. SAKELLARIOU, R. CAPORALI, C. MONTECUCCO

Early Arthritis Clinic, Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

Objectives: To investigate whether RF impacts on disease characteristics and response to therapy in ACPA-positive early RA patients treated with conventional synthetic disease modifying drugs (csDMARDs).

Methods: 574 early RA patients consecutively enrolled in our Early Arthritis Clinic between 2005 and 2014 were included. Patients had symptoms' duration <12 months, were glucocorticoid- and DMARD-naïve, and fulfilled RA criteria at inclusion. IgM RF and IgG ACPA were determined in baseline sera by immunonephelometry and a second-generation EliA CCP assay respectively. Autoantibody levels were considered high when >3 times the upper limit of normal (ULN). Patients were treated with incremental doses of methotrexate according to a treat-to-target strategy aiming at low disease activity (LDA, DAS28 \leq 3.2). The associations between autoantibody specificities and

levels and the achievement of LDA and disease remission (DAS28 <2.6) over 6 months were investigated by Cox regression.

Results: 360 patients tested RF and/or ACPA positive (31.9% single RF-positive, 10.3% single ACPA-positive, 57.8% ACPA and RF double-positive) and were selected for outcome analyses. Among seropositive patients, both LDA and remission were less frequently achieved in case of RF-positivity. Relevantly, in ACPA-positive patients (n=273), the co-occurrence of RF dose-dependently influenced clinical outcomes. After 6 months of treatment, LDA and disease remission were achieved respectively by 69.6% and 47.8% of single ACPA-positive, 68.8% and 37.5% of ACPA-positive RF-low, and 57% and 27.6% of ACPA-positive RF-high patients (chi-square for trend $p=0.18$ for LDA, $p=0.05$ for remission). After adjusting for confounders (age, gender, symptoms'

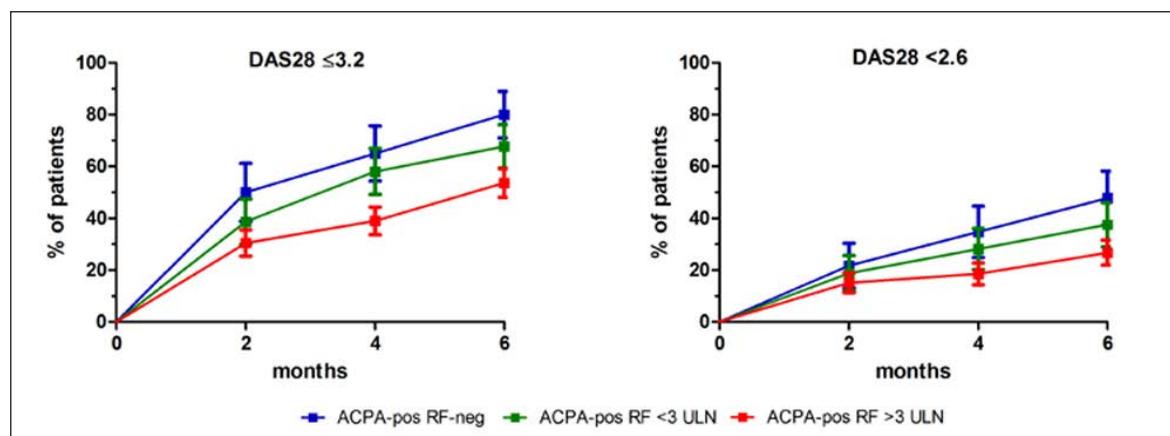


Figure 1

duration, baseline disease activity, use of prednisone, recruitment period), high levels of RF independently predicted failure to achieve LDA with an HR (95% CI) of 0.61 (0.39 to 0.95) and failure to achieve remission with an HR (95% CI) of 0.63 (0.35 to 0.99) (Figure 1).

In contrast, ACPA levels did not show any significant predictive value, neither for thresholds of >3 ULN nor of >100 U.

Conclusions: Among ACPA-positive RA patients, disease characteristics may vary in associ-

ation with the extent of overall humoral autoimmunity. In particular, the concomitant presence of high levels of IgM RF seems associated with lower response rates to csDMARDs. Collectively, these findings highlight the importance of further subclassifying patients with autoantibody-positive RA in order to get deeper insights into disease mechanisms and clinical outcomes.

Keywords: *Artrite reumatoide, Autoanticorpi, Biomarcatori.*

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF FIRST-LINE BIOLOGIC MONOTHERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ROLE OF DIFFERENT CONVENTIONAL DMARDS IN PERSISTENCE IN TREATMENT

E. SILVAGNI¹, A. BORTOLUZZI¹, M.E. D'AMICO¹, G. GUERRINI¹, G. CARRARA², M. GOVONI¹, C.A. SCIRE^{1,2}

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Cona, Ferrara;

²Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Aim of the study: Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) are recommended in association to biologics (bDMARDs) in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) but limited data are available about the best biological treatment choice when monotherapy is necessary in biologic-naïve patients. Objective of this study is to assess, in a large sample of RA starting a first course of bDMARDs, the comparative effectiveness (drug survival) of different background csDMARDs and different bDMARDs when administered in monotherapy.

Materials and Methods: Data were obtained from health database of the Lombardy Region,

Italy (1/1/2004 - 31/12/2013). Patients with RA (exemption code 006.714.0) treated with first-line approved bDMARDs (Abatacept [ABA], Adalimumab [ADA], Certolizumab [CTZ], Etanercept [ETA], Golimumab [GOL], Infliximab [INF] and Tocilizumab [TCZ]) were included; the combination therapy with a concomitant csDMARD (Methotrexate [MTX], Leflunomide [LFN], Sulfasalazine [SSZ], Cyclosporine [CSA], Hydroxychloroquine [HCQ] and their combinations) was assessed. Clinical characteristics were age, sex, disease duration, Charlson Comorbidity Index, previous bacterial infections, use of concomitant glucocorticoids (GCs) or Nonsteroidal An-

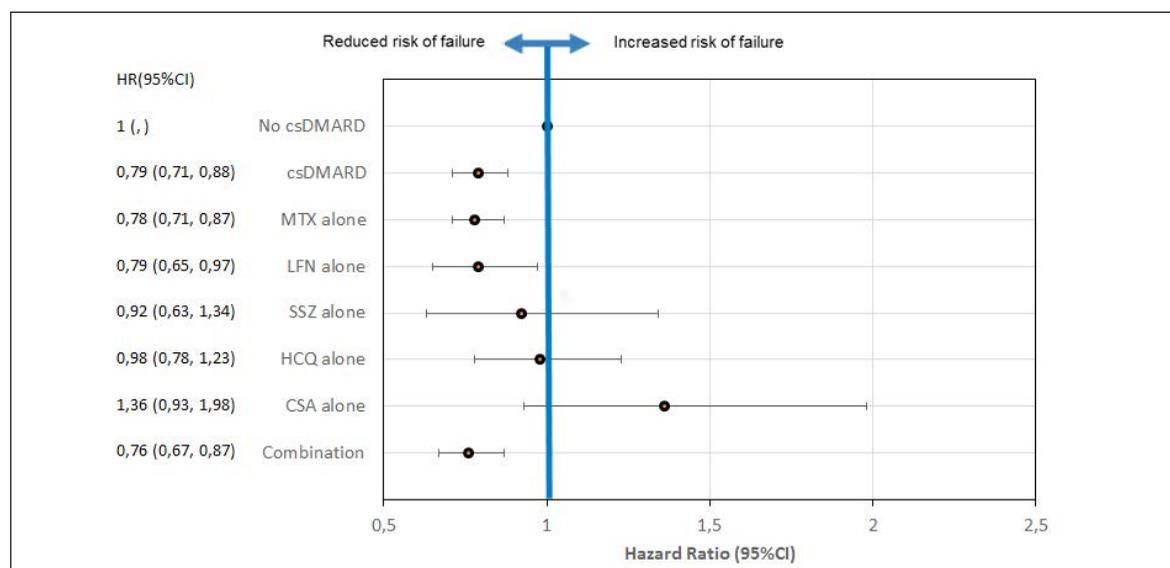


Figure 1: HR adjusted for sex, disease duration, Charlson Index, previous infections, use of GCs or NSAIDs

ti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Propensity to treatment with monotherapy was assessed by logistic models, effectiveness was evaluated as drug survival using Cox proportional hazard models. Results are presented as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI), crude and adjusted for pre-specified confounders.

Results: 4478 RA patients who started a first-line bDMARD were included; 799 (17.8%) in monotherapy and 3679 (82.1%) in association to at least one csDMARD. Among biologic-naïve monotherapy patients, 385 (48.1%) received ETA, 201 (25.2%) ADA, 81 (10.1%) INF, 47 (5.9%) TCZ, 34 (4.3%) ABA, 30 (3.86%) CTZ, 21 (2.6%) GOL. Monotherapy was associated with lower age, longer disease duration, higher Charlson Comorbidity Index, lower GCs and NSAIDs intake.

Compared to monotherapy, combination of bDMARDs with csDMARDs was associated with a lower rate of failure (adjusted HR 0.79 [CI 0.72-0.88]; $p < 0.0001$) and among specific csDMARD combination regimens we found an adjusted HR 0.78 for MTX alone (CI 0.70-0.87), HR 0.80 for

LFN alone (CI 0.65-0.98) and HR 0.77 for combination of csDMARDs (CI 0.68-0.87) (Figure 1), while other csDMARDs did not differ from bDMARD monotherapy. MTX treatment showed a higher persistence in INF compared to other bDMARDs.

In patients in monotherapy, considering ETA as reference, multivariate analysis showed a significant HR for bDMARD failure for ADA [1.33 (CI 1.07-1.65)] and INF [2.31 (CI 1.75-3.06)], while other bDMARDs did not show statistically significant differences.

Conclusions: Monotherapy with anti-TNF is associated with lower retention rate in first-line. Compared to ETA, INF and ADA, used as monotherapy, share a higher risk of withdrawal. MTX, LFN and combination of csDMARDs showed a similar positive influence in persistence in biological treatment compared to other csDMARDs, reinforcing the need of background cDMARD treatment in RA, especially in anti-TNF drugs.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Biologics, conventional DMARDs.*

CIRCULATING CYTOKINE PROFILES REFLECT ANCA SPECIFICITY RATHER THAN CLINICAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

A. BERTI¹, R. WARNER², K. JOHNSON², D. CORNEC³, D. SCHRODER³, B. KABAT³, P. MERKEL⁴, C. LANGFORD⁵, G. HOFFMAN⁵, C.G. KALLENBERG⁶, P. SEO⁷, R. SPIERA⁸, E.W. ST. CLAIR⁹, J. STONE¹⁰, P. MONACH¹¹, U. SPECKS³

¹San Raffaele Scientific Institute, Milano; ²University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA; ³Mayo Clinic, Rochester, USA, ⁴University of Pennsylvania, Philadelphia, USA; ⁵Cleveland Clinic, Cleveland, USA; ⁶University Medical Center, Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁷Johns Hopkins University, Baltimore, USA, ⁸Hospital for Special Surgery, New York, USA, ⁹Duke University Medical Center, Durham, USA, ¹⁰Massachusetts General Hospital, Boston, USA, ¹¹Boston University, Boston, USA

Aim: To evaluate serum cytokine and chemokine profiles in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) classified by ANCA specificity (proteinase 3 (PR3)-ANCA versus myeloperoxidase (MPO)-ANCA) or by clinical diagnosis (granulomatosis with polyangiitis (GPA) versus microscopic polyangiitis (MPA)).

Material and Methods: A panel of 29 soluble mediators already shown to be implied in the pathogenesis of AAV was tested in active AAV patients at inclusion in the Rituximab in AAV (RAVE) trial. The levels of each biomarker were compared between groups within each classification system, ANCA type (PR3-AAV vs MPO-AAV) and clinical diagnosis (GPA vs MPA). Multivariable analyses corrected for age, sex, and renal insufficiency (eGFR<60 ml/min/1.73 m²) were also performed, with each biomarker as the dependent variable and ANCA type/clinical diagnosis as the explanatory variables of interest.

Results: The 186 subjects included 92 male and 94 female patients with median age 52 (IQR 44-66; range 15-92), all of whom had severe disease: median BVAS/WG 8 (IQR 5-10, range 3-23). Among these pa-

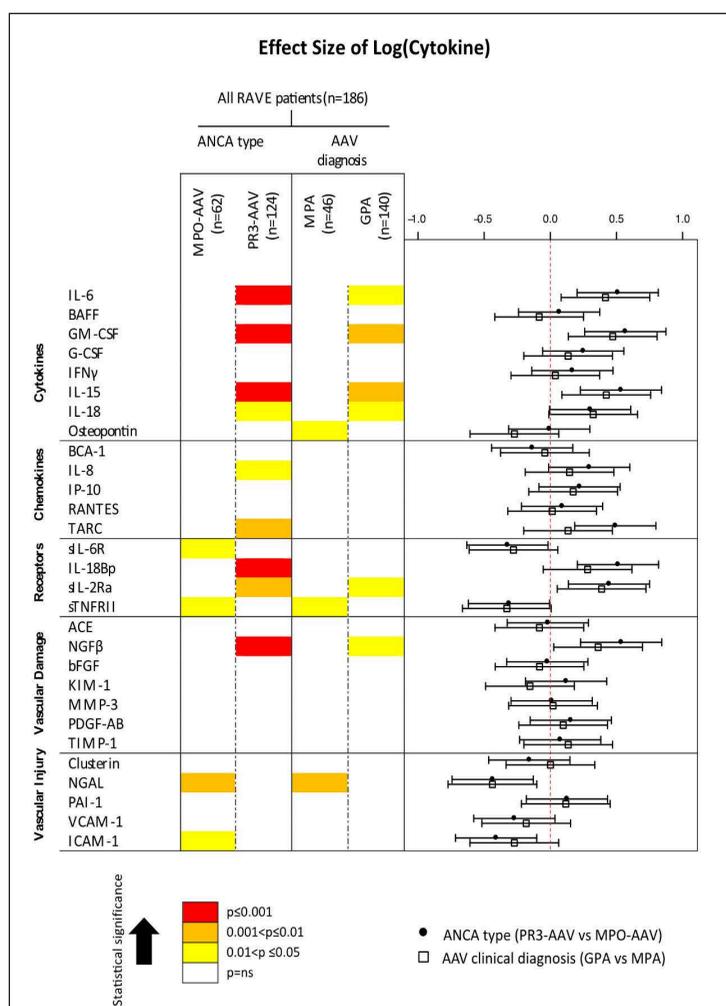


Figure 1

tients, 140 had been diagnosed with GPA and 46 with MPA; 124 were positive for anti-PR3 and 62 for anti-MPO. In each pair of groups (AAV clinical diagnosis, ANCA type) median BVAS/WG levels and number of patients on steroid or immune-suppressive treatment were not significantly different ($p > 0.05$ in all comparisons). Levels of 9 mediators were significantly higher in PR3-AAV (IL-6, GM-CSF, IL-15, IL-18, IL-8, TARC, IL-18Bb, sIL-2Ra, NGF-beta, $p < 0.05$), compared to 4 cytokines that were higher in MPO-AAV (sIL6R, sTNFR II, NGAL, ICAM-1; $p < 0.05$). In contrast, only 6 cytokines (IL-6, GM-CSF, IL-15, IL-18, sIL-2Ra, NGF-beta, $p < 0.05$) were higher in GPA than MPA, and 3 (Osteopontin, sTNFR II, NGAL; $p < 0.05$) were higher in MPA than GPA. Although not formally compared, for nearly all biomarkers the difference between PR3-AAV/MPO-AAV was larger than that between GPA/MPA (Figure 1). The multivariate analysis showed

that 8 soluble mediators (IL-15, IL-8, IL-18Bp, NGF-beta, ICAM-1, TARC, Osteopontin, KIM-1; $p < 0.05$) distinguished with more accuracy AAV patients when grouped for ANCA type rather than for clinical diagnosis.

Conclusions: According to serum biomarkers, ANCA specificity better discriminates distinct subsets of patients when compared to clinical diagnosis, suggesting important differences in underlying pathophysiology and justifying stratification of patients by ANCA specificity for treatment trials. Moreover, these findings suggest that expression of certain combination of cytokines and chemokines may be driven by and/or potentially impact pathways more active in PR3-AAV than in GPA, MPA and MPO-AAV, irrespective of severity of the disease.

Keywords: ANCA, RAVE-ITN research group, Cytokine.

COMUNICAZIONI ORALI MISCELLANEA

Moderatori: E. Bartoloni Bocci (Perugia), V. Gerloni (Milano)

INFLUENZA VACCINATION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: COMPARISON BETWEEN AN ITALIAN AND A BRITISH COHORT

R. Vagelli¹, E. Elefante¹, A. Parma¹, C. Giulia¹, L. Maggi¹, E. Cioffi¹, S. Vagnani¹, C. Tani¹, G. Sanna², M. Mosca¹

¹Pisa, ²London - UK

SURVIVAL IN FIRST LINE OF BIOLOGIC AGENTS IN AN APULIAN COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION

M. Fornaro¹, G. Carlino², F. D'Onofrio³, N. Maruotti³, A. Semeraro⁴, C. Zuccaro⁵, L. Santo⁶, A. Marsico⁴, R. Bucci³, L. Quarta², O. Casilli², P.C.F. Falappone⁵, F. Iannone¹

¹Bari, ²Lecce, ³Foggia, ⁴Taranto, ⁵Brindisi, ⁶Barletta, BT

EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE DI GOLIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET MULTIREFRATTARIA

A. Vitale¹, G. Emmi², G. Lopalco³, C. Fabiani⁴, S. Gentileschi¹, E. Silvestri², F. Iannone³, B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, D. Rigante⁵, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Firenze, ³Bari, ⁴Rozzano, MI, ⁵Roma

RIPRODUCIBILITÀ INTER- AND INTRA-OSSERVATORE DEI NUOVI CRITERI ECOGRAFICI DELL'OMERACT PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA ARTROPATIA DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO (CPPD)

G. Filippou¹, C.A. Scirè¹, N. Damjanov², A. Adinolfi³, G.A. Bruyn⁴, G. Carrara⁵, A. Delle Sedie⁶, E. Filippucci⁷, E. Naredo⁸, V. Picerno⁹, C. Pineda¹⁰, F. Porta¹¹, L. Terslev¹², V. Di Sabatino³, C. Toscano³, A. Iagnocco¹³

¹Ferrara, ²Belgrade - RS, ³Siena, ⁴Lelystad - NL, ⁵Milano, ⁶Pisa, ⁷Jesi, AN, ⁸Madrid - ES, ⁹Potenza, ¹⁰Mexico City - MX, ¹¹Pistoia, ¹²Copenhagen - DK, ¹³Torino

SERUM KLOTHO CONCENTRATION IS INVERSELY ASSOCIATED TO THE SEVERITY OF NAILFOLD CAPILLAROSCOPIC PATTERN IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

R. Talotta, T. Letizia, S. Bongiovanni, M.C. Ditto, F. Rigamonti, A. Batticciotto, D. Ventura, M.C. Gerardi, M. Antivalle, A. Mutti, S. Santandrea, T. Vago, P. Sarzi-Puttini

Milano

RISPOSTA CLINICA IN RELAZIONE A BMI E COMORBIDITÀ IN ARTRITE PSORIASICA

L. Gigante, D. Birra, G. Peluso, E. De Lorenzis, G. Marino, F. Biscetti, G. Canestrari, G. Ferraccioli, E. Gremese

Roma

ELEVATI LIVELLI SIERICI DI HMGB1 E SRAGE IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

S. Truglia, V. Manganeli, A. Capozzi, C. Alessandri, E. Lococo, T. Garofalo, M. Sorice, A. Longo, R. Misasi, F. Conti, G. Valesini

Roma

**DOES COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA INCREASE
THE MORTALITY RISK IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS?
AN ANSWER FROM A MULTI-CENTER PROSPECTIVE STUDY**

A. Ariani¹, M. Silva¹, M. Saracco², E. Bravi³, S. Parisi², L. Idolazzi⁴, F. De Gennaro⁵, F.C. Bodini³,
E. Bacchini¹, P. Caramaschi⁴, F. Mozzani¹, D. Santilli¹, G. Lucchini¹, R. Pellerito², D. Imberti³,
E. Fusaro², C.A. Scirè⁶, N. Sverzellati¹

¹Parma, ²Torino, ³Piacenza, ⁴Verona, ⁵Cremona, ⁶Milano

INFLUENZA VACCINATION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: COMPARISON BETWEEN AN ITALIAN AND A BRITISH COHORT

R. VAGELLI¹, E. ELEFANTE¹, A. PARMA¹, C. GIULIA¹, L. MAGGI¹, E. CIOFFI¹, S. VAGNANI¹, C. TANI¹, G. SANNA², M. MOSCA¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²Guy's and St. Thomas' trust, London, United Kingdom

Aims of the study: To evaluate the adherence to the EULAR recommendations for influenza vaccination in an Italian cohort of patients with autoimmune rheumatic diseases in comparison with a British cohort of patients with autoimmune rheumatic diseases.

Methods: We administered a questionnaire created ad hoc to consecutive in- and out-patients from our unit in the period from February to December 2016; the same questionnaire was administered to consecutive patients from the British cohort during the month of March 2017. The following outcomes were evaluated: the percentage of patients underwent influenza vaccinations in the previous 12 months before the evaluation, the prevalence of adverse events and of disease flares after vaccinations, according with the report from the patients and with the clinical evaluation of the examining rheumatologist.

Results: In the Italian cohort, 295 patients were enrolled (91% female): 147 Systemic Lupus Erythematosus (SLE), 68 Rheumatoid Arthritis (RA), 64 Scleroderma (SSc), 11 Sjogren Syndrome (SS), 4 Vasculitis and 1 Dermatomyositis (DM). The mean age at evaluation was 52.8 ± 16.1 years, the mean disease duration was 15.3 ± 10 years. The 53.4% of the entire cohort was taking steroids, at an average dose of 4.2 mg of 6-metilprednisolone per day, 124 (42.1%) patients were on immunosuppressive therapies, of which 36.6% on biologic agents. The 20.7% (61/295) of patients underwent influenza vaccinations; in one case a mild disease flare occurred. Eight patients (2.7%) reported non-specific adverse events after influenza (fever,

discomfort, nausea, arthralgia). No correlation was found between these vaccinations and the disease duration or therapies with steroids and/or immunosuppressants.

In the British cohort, 89 patients were enrolled (87% female): 64 SLE, 7 vasculitis, 4 UCTD, 3 relapsing polychondritis, 2 Mixed Connective tissue diseases, 2 SSc, 2 SS, 2 IgG4, 1 RA, 1 Polymyalgia rheumatica, 1 DM. The mean age at evaluation was 45.8 ± 14.2 years, the mean disease duration was 12.9 ± 9.8 years. The 63.8% of the entire cohort was taking steroids, at an average dose of 8 mg of 6-metilprednisolone per day, 48 (53.9%) patients were on immunosuppressive therapies, of which 5 on biologic agents. The 66% (59/89) of patients underwent influenza vaccinations; in two cases (3.4%) a mild disease flare occurred. Ten patients (17%) reported non-specific adverse events after influenza (fever, discomfort, nausea, injection site reaction).

Conclusions: These data highlight poor adherence to international recommendations on influenza vaccination in patients with autoimmune rheumatic disease in Italy. Indeed, in comparison with a British cohort with similar epidemiological and clinical characteristics, the percentage of patients that regularly underwent influenza vaccination resulted significantly lower in our cohort. Despite that, in both cohort this vaccination is confirmed safe with low incidence of adverse events and disease flares.

Keywords: Vaccini, Influenza, Raccomandazioni EULAR.

SURVIVAL IN FIRST LINE OF BIOLOGIC AGENTS IN AN APULIAN COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION

M. FORNARO¹, G. CARLINO², F. D'ONOFRIO³, N. MARUOTTI³, A. SEMERARO⁴, C. ZUCCARO⁵, L. SANTO⁶, A. MARSICO⁴, R. BUCCI⁷, L. QUARTA⁸, O. CASILLI⁸, P.C.F. FALAPPONE⁵, F. IANNONE¹

¹DETO - Rheumatology Unit, University of Bari; ²Rheumatology Service, ASL Lecce - DSS Casarano and Gallipoli, Casarano, Lecce; ³U.O.C. Reumatologia Universitaria, University of Foggia; ⁴O.U. of Rheumatology, ASL Taranto; ⁵Ambulatorio di Reumatologia, Ospedale di Brindisi; ⁶O.U. of Rheumatology, ASL Barletta; ⁷Rheumatology Hospital Unit, A.O.U. Foggia; ⁸O.U. of Rheumatology, V. Fazzi Hospital, Lecce

Background: The occurrence of hepatitis B virus (HBV) infection may be a concern during the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis (RA). We wondered whether a state of HBV occult infection (anti-HBcAg-pos, HBsAg-neg, HBV-DNA-neg) might influence the effectiveness of biological drugs in RA patients in real-world settings.

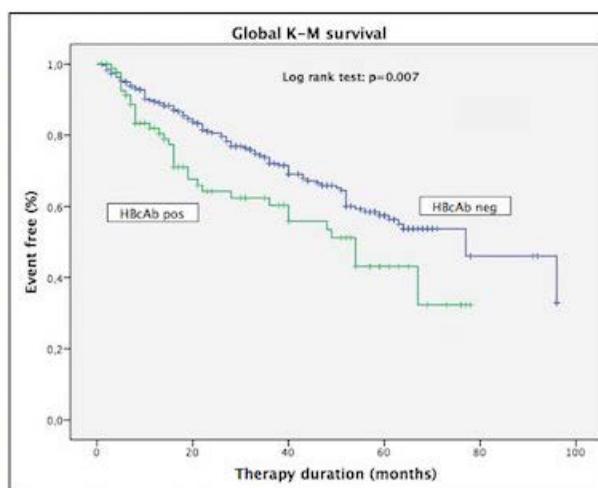
Objectives: We performed a retrospective analysis to evaluate the survival on first line biologic drug of RA Apulian patients with HBV occult infection.

Methods: We analyzed longitudinal data of 384 consecutive RA patients starting a first biologi-

cal drug in a time frame from 1st January 2008 to 31st December 2014. Demographic and disease related characteristics were collected at baseline and at last observation visit. Baseline serological markers of HBV infection and causes of discontinuation of treatment were also recorded. Primary endpoint was the influence of anti-HBcAg-pos on drug survival, estimated by Kaplan-Meier life table analysis. Estimates hazard ratios (HRs) of drug discontinuation or achievement of Clinical Disease Activity Index (CDAI) based remission at last visit, adjusted for disease characteristics, biological drug class and anti-HBcAg-pos were computed by Cox-regression models.

	All (nr. 384)	Anti-HBc neg (nr. 298)	Anti-HBc pos (nr. 86)	P
Age	59 ±10	59 ±10	57 ±12	ns
Female. nr (%)	290 (75)	229 (77)	61 (72)	ns
Disease duration	41 ±58	38 ±58	51 ±60	ns
Comorbidities. nr (%)	263 (63)	132 (44)	28 (33)	ns
ESR-DAS28	4.5 ±1.2	4.4 ±1.1	4.8 ±1.2	0.007
CDAI	20.3 ±11	20 ±10	21 ±11	ns
HAQ-DI	1.4 ±0.7	1.4 ±0.6	1.3 ±0.7	ns
RF nr (%)	252 (66)	199 (67)	53 (62)	ns
Etanercept nr (%)	135 (35)	112 (38)	23 (27)	ns
TNFα mAb nr (%)	122 (32)	103 (35)	19 (22)	ns
Tocilizumab nr (%)	60 (16)	39 (13)	21 (25)	ns
Abatacept nr (%)	66 (17)	44 (15)	22 (26)	ns
Glucocorticoids nr (%)	304 (80)	235 (79)	69 (80)	ns
MTX nr (%)	323 (84)	262 (88)	61 (71)	ns

Values are the mean ± SD unless otherwise indicated. =28 joints Disease Activity Score; CDAI = Clinical Disease Activity Index; RF =Rheumatoid Factor; MTX =Methotrexate.



Results: No baseline demographic and disease characteristics difference between anti-HBcAg-pos and anti-HBcAg-neg RA patients were detected, except for DAS28 that was significantly higher in anti-HBcAg-pos group. Drug survival rate was significantly lower in anti-HBcAg-pos (57.6%, median survival time (95% CI) 54 months (38-69)) than in anti-HBcAg-neg patients (67.8%, median survival time (95% CI) 77 months (59-94)). Median survival time for ineffectiveness was 15 months (12-17) for anti-HBcAg-pos and 24 months (18-30) for anti-HBcAg-neg patients ($p=0.04$). Cox regression models showed a significant association between anti-HBcAg-neg (HR 0.60, 0.39-0.92) or RF/ACPA-neg (HR 1.69, 1.16-

2.46) and drug discontinuation, while co-therapy with MTX (HR 2.14, 1.01-4.58) or with steroids (HR 0.38, 0.16-0.91), and RF/ACPA neg (HR 0.45, 0.21-0.95) were independently associated with the achievement of CDAI based remission.

Conclusions: HBV occult infection seems to influence negatively the effectiveness of biological therapies in RA patients. However, being a real-life setting, unknown confounding factors might generate an apparent association or mask a true correlation between the HBcAb status and clinical outcomes.

Keywords: *Artrite reumatoide, Epatite, Comorbidità.*

EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE DI GOLIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET MULTIREFRATTARIA

A. VITALE¹, G. EMMI², G. LOPALCO³, C. FABIANI⁴, S. GENTILESCHI¹, E. SILVESTRI², F. IANNONE³, B. FREDIANI¹, M. GALEAZZI¹, D. RIGANTE⁵, L. CANTARINI¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surge, Siena;

²Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Firenze; ³Interdisciplinary Department of Medicine,

Rheumatology Unit, University of Bari; ⁴Department of Ophthalmology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano;

⁵Institute of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Scopo dello studio: Valutare in maniera retrospettiva il ruolo di golimumab, anticorpo monoclonale di tipo umano ad azione anti-tumor necrosis factor(TNF), quale possibile terapia nei pazienti affetti da malattia di Behçet.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato 17 pazienti (6 maschi; 11 femmine) affetti da malattia di Behçet in base ai criteri diagnostici internazionali. Abbiamo usato il BD Current activity form (BDCAF) per valutare clinicamente l'attività di malattia. Dopo aver raccolto i dati clinici dei pazienti arruolati, ne abbiamo effettuato l'analisi statistica al fine di identificare le differenze intercorrenti tra l'inizio di golimumab e l'ultima visita di follow-up. La significatività statistica veniva posta per valori di $p < 0.05$.

Risultati: La durata media del trattamento con golimumab era 18.47 ± 20.8 mesi (range 2-72 mesi, mediana: 10 mesi). Tutti i pazienti avevano già precedentemente eseguito almeno un disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) e nessuno dei pazienti eseguiva golimumab come primo farmaco biologico. Al tempo della raccolta dei dati 12/17 (70.6%) pazienti erano ancora in trattamento con golimumab. Il tempo medio richiesto per raggiungere la risposta clinica intesa come cessazione delle manifestazioni cliniche che avevano richiesto l'inizio di golimumab era di 4.9 ± 5.7 settimane. Alla visita di follow-up a 3 mesi, golimumab si era dimostrato capace di controllare le manifestazioni cliniche in 16/17 (94.1%) pazienti, mentre il paziente 17 non poteva essere valutato a causa di una precoce sospensione di golimumab legato ad un evento avverso severo (laringospas-

mo e rash orticarioide generalizzato alla seconda somministrazione di golimumab); i valori di BDCAF, che corrispondevano a 7.06 ± 2.16 all'inizio del trattamento e a 4.82 ± 3.2 all'ultima visita di follow-up, si mostravano significativamente ridotti all'ultima visita rispetto a quando il farmaco era stato iniziato ($p = 0.002$). Il miglioramento del BDCAF era significativamente maggiore tra i pazienti trattati anche con DMARDs rispetto ai pazienti che eseguivano golimumab in monoterapia ($p = 0.048$). All'ultima visita di follow-up i corticosteroidi erano stati sospesi in 10 (58.8%) pazienti, mentre, tra i pazienti ancora in trattamento con i corticosteroidi, il dosaggio quotidiano medio era significativamente più basso all'ultima visita di follow-up se confrontato con l'inizio di golimumab (13.3 ± 9.3 mg/die di prednisone o equivalente e 5.5 ± 8.1 mg/die, rispettivamente, $p = 0.001$). Nove (52.9%) pazienti mostravano una ricaduta di malattia durante un periodo di 34.1 ± 24.8 settimane; di questi, 7 pazienti andavano incontro ad aggiustamenti terapeutici, e in 6 casi si registrava un recupero di efficacia.

Conclusioni: Golimumab si è dimostrato essere un'opzione terapeutica promettente sia sul piano dell'efficacia che del profilo di sicurezza nei pazienti con differente interessamento sistemico. Infatti, golimumab ha indotto una rapida risoluzione delle manifestazioni legate alla malattia di Behçet, un miglioramento statisticamente significativo del BDCAF e della riduzione del corticosteroide. Ciò nonostante, golimumab somministrato in combinazione con DMARDs ha permesso benefici maggiori che non somministrato in monoterapia.

RIPRODUCIBILITÀ INTER- AND INTRA-OSSERVATORE DEI NUOVI CRITERI ECOGRAFICI DELL'OMERACT PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA ARTROPATIA DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO (CPPD)

G. FILIPPOU¹, C.A. SCIRÈ¹, N. DAMJANOV², A. ADINOLFI³, G.A. BRUYN⁴, G. CARRARA⁵, A. DELLE SEDIE⁶, E. FILIPPUCCI⁷, E. NAREDO⁸, V. PICERNO⁹, C. PINEDA¹⁰, F. PORTA¹¹, L. TERSLEV¹², V. DI SABATINO³, C. TOSCANO³, A. IAGNOCCO¹³

¹Università di Ferrara; ²University of Belgrade, Serbia; ³Università di Siena; ⁴Department of Rheumatology, MC Groep, Ielystad, The Netherlands; ⁵SIR Epidemiology Unit, Milano; ⁶Università di Pisa; ⁷Università Politecnica delle Marche, Jesi; ⁸Hospital GU Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ⁹Azienda Ospedaliera S. Carlo, Potenza; ¹⁰Instituto Nacional de Rehabilitación, Mexico City, Mexico; ¹¹Ospedale di Pistoia; ¹²Center for Rheumatology and Spine Diseases, Copenhagen, Denmark; ¹³Università di Torino

Scopo del lavoro: L'ecografia (US) è stata implementata nelle linee guida dalla task force dell'EU-LAR come possibile tecnica di diagnosi della artropatia da deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD). Nel 2014 si è formata la subtask force del gruppo OMERACT "US in CPPD" con l'obiettivo di standardizzare e validare la tecnica ecografica come strumento di diagnosi e follow-up nella CPPD. Obiettivo di questo lavoro è di testare la riproducibilità dei criteri ecografici precedentemente creati per la diagnosi della CPPD (1).

Materiali e Metodi: Per la validazione dei criteri di diagnosi è stata seguito un approccio a due step. Nella prima fase il panel di esperti dell'OMERACT ha valutato circa 240 immagini per la presenza/assenza di deposizioni di cristalli di calcio (CPP) in una piattaforma web-based (REDCAP). Ogni partecipante ha valutato per due volte ogni immagine a distanza di circa 15 giorni per poter calcolare anche il kappa intra osservatore. Al secondo step è stata definita la riproducibilità intra-operatore ed inter-operatore su pazienti in un contesto real-life. Sono stati organizzati quindi due workshop a Siena, il primo per la valutazione dei criteri a livello del liquido sinoviale, tendini, cartilagine e fibrocartilagine del ginocchio e il secondo per la valutazione della fibrocartilagine di polsi, acromion-claveare, anca e della cartilagine delle metacarpo-falangee e delle anche. In entrambi i workshop sono state allestite stazioni con ecografi di alta fascia equipaggiati con sonde multifrequenza ad alta risoluzione (8-18Mhz). Tutti i partecipanti hanno valutato i pazienti per due volte per poter calcolare la riproducibilità sia intra-osservatore

che inter-osservatore. Per il calcolo della riproducibilità è stato utilizzato il kappa di Cohen e quando necessario il Prevalence-Adjusted Bias-Adjusted Kappa (Pabak)

Risultati: A livello dei tendini e del liquido sinoviale sono stati ottenuti valori di riproducibilità molto bassi sia all'esercizio on-line che all'esercizio con i pazienti. A livello del ginocchio (menischi) e del polso (fibrocartilagine triangolare del carpo) sono stati raggiunti livelli di riproducibilità elevati sia all'esercizio on line e soprattutto all'esercizio con i pazienti (menischi 0.64, fibrocartilagine del carpo 0.82). Valori compresi tra 0,2 e 0,6 sono stati raggiunti per le restanti sedi.

Conclusioni: I nuovi criteri OMERACT per l'identificazione ecografica della CPPD hanno dimostrato di essere riproducibili a livello dei menischi e della fibrocartilagine triangolare del carpo. Considerando che queste sedi sono le più frequentemente colpite, l'ecografia potrebbe essere uno strumento utile per la diagnosi di questa patologia. Nei prossimi studi, il gruppo OMERACT definirà la capacità diagnostica dei nuovi criteri ecografici per la CPPD.

BIBLIOGRAFIA

1. Filippou G et al. Definition and Reliability Assessment of Elementary Ultrasonographic Findings in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: A Study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *J Rheumatol* 2017.

Keywords: Ecografia, CPPD, Pirofosfato di calcio.

SERUM KLOTHO CONCENTRATION IS INVERSELY ASSOCIATED TO THE SEVERITY OF NAILFOLD CAPILLAROSCOPIC PATTERN IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

R. TALOTTA¹, T. LETIZIA², S. BONGIOVANNI¹, M.C. DITTO¹, F. RIGAMONTI¹, A. BATTICCIOTTO¹, D. VENTURA¹, M.C. GERARDI¹, M. ANTIVALLE¹, A. MUTTI¹, S. SANTANDREA¹, T. VAGO², P. SARZI-PUTTINI¹

¹Rheumatology Unit, University Hospital Luigi Sacco, Milano;

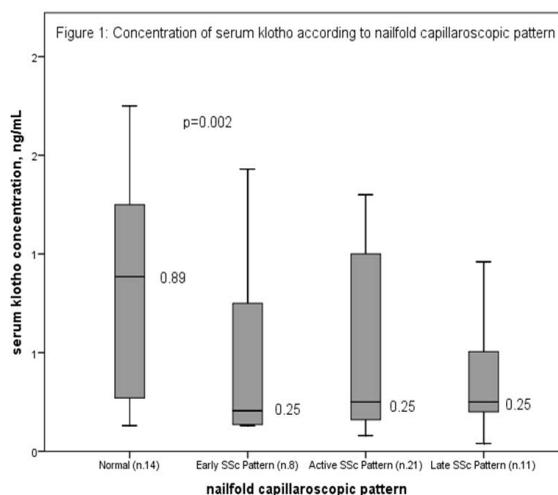
²Endocrinology and Rheumatology Laboratory, University Hospital Luigi Sacco, Milano

Scopo del lavoro: Klotho is a transmembrane and soluble glycoprotein presiding over vascular integrity. We demonstrated in a previous study that serum klotho concentrations were reduced in systemic sclerosis (SSc) patients compared to controls without any association with clinical manifestations. However, according to emerging data, a deficit of klotho may induce an impaired healing of digital ulcers, related to microvessel dysfunction. The aim of our work was to investigate the association between serum klotho levels and nailfold capillaroscopic abnormalities in SSc patients.

Materiali e Metodi: We retrospectively evaluated a cohort of 54 consecutive SSc patients (47 females, median age 68,0 years, IQR 18; mean disease duration 11,0±5,9 years, 11 affected by diffuse form), fulfilling the EULAR/ACR 2013 criteria. Serum klotho concentration was determined on a serum sample by means of an ELISA test and capillaroscopy was contestually performed.

Risultati: Nine patients had active digital ulcers at the enrollment time. All the patients were receiving intravenous prostanoids (29 alprostadil; 25 iloprost), and 18 calcium channels blockers.

Nailfold capillaroscopy showed a normal pattern in 14 (25.9%) patients, an early scleroderma pattern in 8 (14.8%) patients, an active scleroderma pattern in 21 (38.8%) patients and a late scleroderma pattern in 11 (20.3%) patients, according to the 2000 classification by Cutolo et al. Overall median serum klotho concentrations were 0.29 ng/mL, IQR 1.



Regression analysis (ANOVA) showed an inverse association between serum klotho concentration and the severity of the capillaroscopic pattern ($p=0.02$; $t -2.2284$), Fig. 1, which was not influenced by concomitant treatment. Logistic regression analysis did not show any significant association between the risk of developing digital ulcers and nailfold capillaroscopic pattern, serum klotho levels or concomitant medications.

Conclusioni: In line with previous studies, our results confirm the role of klotho in preventing microvascular damage, detected by means of nailfold capillaroscopy.

Keywords: Klotho, Capillaroscopy, Microvessels.

RISPOSTA CLINICA IN RELAZIONE A BMI E COMORBIDITÀ IN ARTRITE PSORIASICA

L. GIGANTE, D. BIRRA, G. PELUSO, E. DE LORENZIS, G. MARINO, F. BISCETTI, G. CANESTRARI, G. FERRACCIOLI, E. GREMESE

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini. Università Cattolica del Sacro Cuore. Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Scopo del lavoro: Valutare la relazione tra BMI, variazione del peso corporeo e risposta clinica in pazienti con artrite psoriasica.

Materiali e Metodi: In una coorte di 423 pazienti con diagnosi di artrite psoriasica secondo i criteri CASPAR (1), afferiti al nostro centro tra il 2014 e il 2017 sono stati considerati i pazienti con regolare follow-up secondo la strategia del tight control e ad ogni visita è stata effettuata una valutazione di BMI, clinimetria con HAQ, DAPSA, DAS28 e DAS44, oltre a BASDAI e ASDAS-PCR per i pazienti con interessamento assiale. Per la definizione di remissione di malattia è stato preso in considerazione un valore di DAPSA < 4(2) e il raggiungimento di 5 items su 7 per la definizione di Minimal Disease Activity (3).

Risultati: I 213 pazienti che avevano completato almeno 12 mesi di follow-up avevano un'età media di (57.3±13.0), con una durata media del follow-up di (25.6±6,.4) mesi.

Il BMI medio della coorte risultava di (27.0±5.2), con una prevalenza di obesità (BMI>30) del 23.6% e di Obesità Grave (BMI>35) del 9.9%.

Tra le caratteristiche di malattia si è osservata una tendenza alla maggiore incidenza di dattilite nei soggetti obesi, sebbene non statisticamente significativa (p=0.07), mentre non vi era differenza per le altre caratteristiche di malattia tra soggetti

obesi e non obesi. Tra le comorbidity vi era una maggiore incidenza di diabete mellito nei soggetti obesi (p=<0.001) e tendenzialmente di fibromialgia, sebbene quest'ultima non statisticamente significativa (p=0.09). Non vi era differenza invece nell'incidenza di ipertensione, dislipidemia, neoplasie o cardiopatia ischemica.

Al completamento del follow-up si è visto come i pazienti con BMI<30 raggiungevano più spesso uno stato di Minimal Disease Activity(MDA) rispetto ai soggetti obesi (p=0.03), mentre non c'erano differenze sostanziali negli altri indici clinimetrici.

Inoltre, i pazienti che presentavano una riduzione di almeno 3 punti di BMI all'ultimo follow-up rispetto al basale, presentavano una maggiore possibilità di raggiungere valori di DAPSA indicativi di remissione (p=0.04) così come pure uno stato di MDA (p=0.02)

Conclusioni: Il rapporto tra BMI e attività di malattia appare ancora controverso. Tuttavia un BMI elevato sembra associarsi ad una minore capacità di raggiungere uno stato di minimal disease activity e di remissione. Al contrario, una riduzione di almeno 3 punti di BMI sembra favorire il raggiungimento di uno stato di remissione.

Keywords: *Artrite psoriasica, Obesità, Remissione.*

ELEVATI LIVELLI SIERICI DI HMGB1 E sRAGE IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

S. TRUGLIA¹, V. MANGANELLI², A. CAPOZZI², C. ALESSANDRI¹, E. LOCOCO², T. GAROFALO², M. SORICE², A. LONGO², R. MISASI², F. CONTI¹, G. VALESINI¹

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

²Dipartimento Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata clinicamente, da trombosi arteriose e/o venose e patologia gravidica (poliabortività e morte fetale intrauterina) causate dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL) nel siero dei pazienti. High-mobility group box-1 (HMGB1) è una proteina non-istonica della famiglia delle allarmine, associata alla cromatina che possiede una duplice funzione a seconda dello stato in cui si trova la cellula: in condizioni basali si trova nel nucleo e favorisce l'interazione di alcuni fattori di trascrizione con il DNA, in condizioni infiammatorie viene secreta nello spazio extracellulare ed esercita le funzioni di una citochina pro-infiammatoria. Uno dei principali sistemi recettoriali responsabile dell'attività di HMGB1 è il "receptor for advanced glycation end products" (RAGE). Aumentati livelli sierici di HMGB1 sono stati rilevati in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e preeclampsia, così come risultano aumentate altre allarmine in pazienti con aborti precoci.

Obiettivo: Valutare i livelli sierici di HMGB1 e RAGE solubile (sRAGE) in pazienti affetti da APS ostetrica e trombotica.

Pazienti e Metodi: Nello studio sono stati arruolati 33 pazienti consecutivi affetti da APS seguiti presso il nostro ambulatorio e 30 donatori sani (HC) appaiati per età e sesso come controlli. La valutazione dei livelli sierici di HMGB1 e sRAGE è stata eseguita con analisi Western blot.

Risultati: I pazienti affetti da APS, 30 femmine e 3 maschi di età media 43,7 anni (range 17-75) avevano una forma primaria (n=12) o secondaria (n=21). Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. Abbiamo riscontrato aumentati livelli sierici sia di HMGB1

che di sRAGE nei pazienti rispetto ai controlli (p<0.001) (Fig. 1). Inoltre, nel gruppo dei pazienti non abbiamo trovato nessuna differenza nei livelli sierici di HMGB1 tra coloro che presentavano patologia trombotica e quelli con patologia ostetrica e tra i pazienti con APS primaria e secondaria.

Conclusioni: Per la prima volta in questo studio abbiamo valutato i livelli sierici di HMGB1

Caratteristiche n (%)	APS (n=33)
Maschi/Femmine	3/30
Patologia trombotica	31 (93,93)
Trombosi venosa	22 (66,66)
Trombosi arteriosa	14 (42,4)
Trombosi ricorrente	11 (33,33)
Patologia gravidica	11 (36,66)
Morte fetale	8 (32)
Nascita pretermine	0
Poliabortività	10 (33,33)
Patologia trombotica e gravidica	9 (30)
Manifestazioni cliniche non-criterio	
Livedo reticularis	12 (36,4)
Piastrinopenia	10 (30,3)
Cefalea	6 (18,18)
Epilessia	6 (18,18)

Tab1. Caratteristiche cliniche dei pazienti.

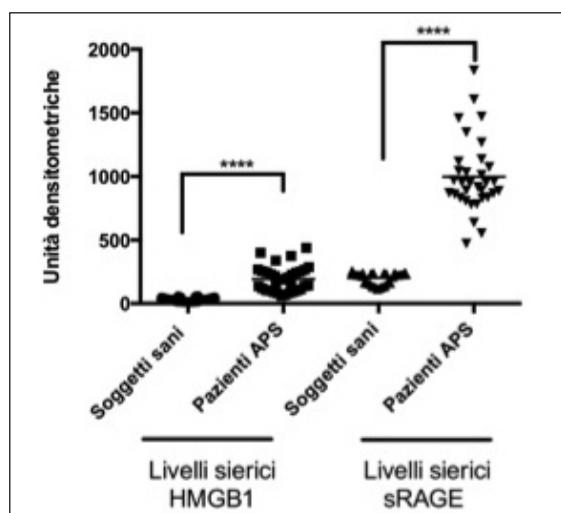


Fig1. Livelli sierici di HMGB1 e sRAGE nei pazienti e controlli.

e sRAGE in pazienti affetti da APS mostrando come questi siano aumentati sia nelle forme primarie che secondarie rispetto ai controlli. Tali dati fanno ipotizzare un possibile ruolo patogenetico di tali molecole. Ulteriori studi sono necessari per valutare se il monitoraggio dei livelli sierici di HMGB1/sRAGE insieme ad altri parametri prognostici, può rappresentare uno strumento utile per la stratificazione del rischio in questi pazienti.

Keywords: APS, HMGB1, sRAGE.

DOES COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA INCREASE THE MORTALITY RISK IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS? AN ANSWER FROM A MULTI-CENTER PROSPECTIVE STUDY

A. ARIANI¹, M. SILVA², M. SARACCO³, E. BRAVI⁴, S. PARISI⁵, L. IDOLAZZI⁶, F. DE GENNARO⁷, F.C. BODINI⁸, E. BACCHINI², P. CARAMASCHI⁶, F. MOZZANI¹, D. SANTILLI¹, G. LUCCHINI¹, R. PELLERITO³, D. IMBERTI⁴, E. FUSARO⁵, C.A. SCIRE⁹, N. SVERZELLATI²

¹U.O. di Medicina Interna e Reumatologia, A.O.U. di Parma; ²Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Radiologia, Università di Parma; U.O. di Reumatologia, Ospedale Umberto I, Torino; ⁴U.O. di Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; ⁵Dipartimento di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁶Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Verona; ⁷U.O. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri, Cremona; ⁸Unità di Radiologia, Ospedale G. Da Saliceto, Unità di Reumatologia, Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; ⁹Unità Epidemiologica della SIR, Milano

Objective. The Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) was recently (Antoniou et al. 2015) considered one of the lung affections related to Systemic Sclerosis (SSc). Patients with CPFE-SSc, both smokers and non-smokers, have a major impairment of gas exchange. The main aim of this study is to verify if subjects with CP-

FE-SSc have a mortality rate different from other SSc patients.

Materials and Methods: For this prospective study 290 patients with a diagnosis of SSc (according to ACR/EULAR classification criteria) were enrolled from six different centers. All patients underwent a CT and their clinical history in

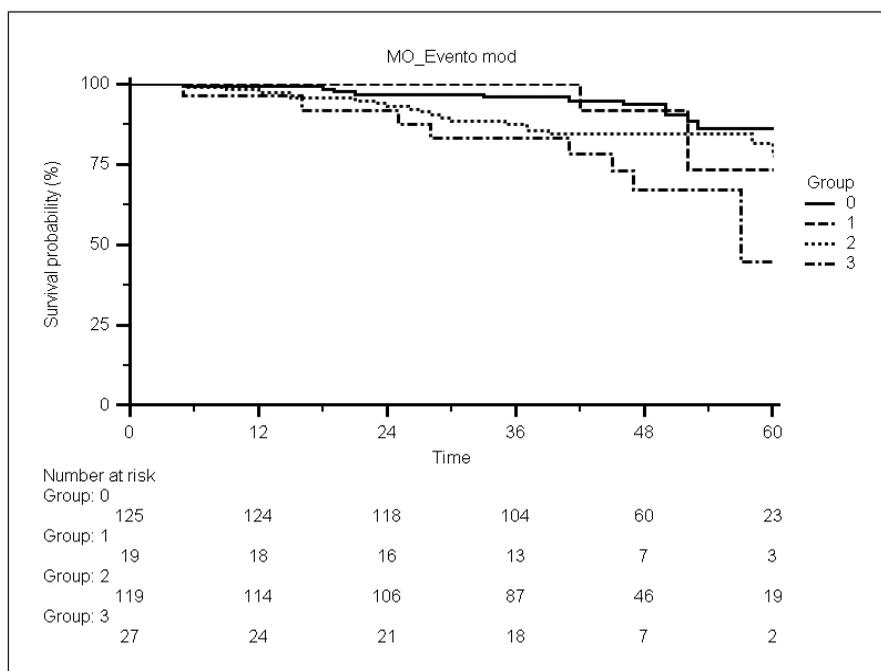


Figure 1

the following months was carefully recorded. Two expert radiologist assessed the extent of ILD and emphysema as proposed by Antoniou et al (2015). Patients were clustered in four subgroups: A) nor interstitial lung disease (ILD) nor emphysema; B) only presence of emphysema; C) only presence of ILD; D) presence of ILD and emphysema (i.e. CPFE). The survival time of each patient was considered the time interval between the CT date and the death or the last clinic visit.

Results: 14% of patients (40/290) died during the 5-years follow-up. A Kaplan-Meier survival analysis demonstrates a significantly worse survival in the CPFE patients compared with the subjects in the other three groups ($p < 0.01$) (Fig. 1). Following a multivariate analysis, age at the CT [HR 1.064 (CI 95% 1.032, 1.096)], smoke habit [HR 3.765

(CI 95% 1.926, 7.358)] and presence of CPFE [HR 1.544 (CI 95% 1.137, 2.097)] were observed to be significant predictive factors for mortality ($p < 0.01$).

Conclusions: SSc patients with CPFE have a higher risk of death even worse than those with SSc-ILD. As expected, smoke habit and age are two relevant factors associated with mortality. Moreover the presence of CPFE can independently increase the risk of death. Our findings suggest that CPFE should be recognized as soon as possible in order to identify a subgroup of SSc patients with poor prognosis and who deserve an early aggressive treatment.

Keywords: *Fibrosi polmonare, Mortalità, Enfisema polmonare.*

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia), R. Priori (Roma)

- Gli agenti biologici nella sindrome di Sjögren:
dalla loro validità alla loro utilità nella pratica clinica
Relatore: L. Quartuccio (Udine)

COMUNICAZIONI

- L'espressione della linfopoietina timica stromale (TSLP) è associata con la linfoproliferazione e il linfoma nella sindrome di sjögren
S. Gandolfo¹, C. Fabro¹, M. Bulfoni¹, S. Russi², L. Quartuccio¹, D. Sansonno¹, C. Di Loreto¹, D. Cesselli¹, S. De Vita¹
(¹Udine, ²Bari)
- Turnover endoteliale in corso di sindrome di Sjögren primaria:
il ruolo delle cellule T angiogenetiche
G.M.C. La Paglia¹, A. Alunno¹, M. Manetti², O. Bistoni¹, E. Bartoloni Bocci¹, L. Ibba Manneschi², R. Gerli¹
(¹Perugia, ²Firenze)
- Caratteristiche capillaroscopiche dei pazienti con sindrome da anticorpi antisintetasi. Risultati da uno studio multicentrico internazionale (Nascar Study)
M. Sebastiani¹, A. Manfredi¹, V. Codullo², L. Cavagna², M. Giannini³, C. Bertolazzi⁴, F. Furini⁵, S. Barsotti⁶, N. Palmou⁷, J. C. Nieto-González⁸, E. Vicente⁹, A. Selva-O'Callaghan¹⁰, L. Nuno¹¹, J. Bauhammer¹², R. Bergner¹³, A. Iuliano¹⁴, J. Rojas-Serrano¹⁴, M.A. Gonzalez-Gay⁷, S. Castañeda Sanz⁹, F. Bonella¹⁵, N. Miehle¹¹, C. Delbrück¹⁶, U. Drott¹⁶, F. J. Lopez Longo⁸, F. Iannone³, J. Martínez-Barrio², G. Emmi¹⁷, M. Govoni⁵, A. Schwarting¹⁸, K. Ktriantafyllias¹⁸
(¹Modena, ²Pavia, ³Bari - ES, ⁴Città Del Messico - MX, ⁵Bari, ⁶Pisa, ⁷Santander, ES ^{8,9}Madrid, ¹⁰Barcellona, ¹¹Madrid - ES, ¹²Baden Baden - DE, ¹³Ludwigshafen - DE, ¹⁴Roma, ¹⁵Essen - DE, ¹⁶Frankfurt - DE, ¹⁷Firenze, ¹⁸Bad Kreuznach - DE)
- Presentazione di caso clinico di miosite
Presenter: R. Gerli (Perugia)
Discussants: A. Doria (Padova), R. Mantegazza (Milano)

GLI AGENTI BIOLOGICI NELLA SINDROME DI SÌÖGREN: DALLA LORO VALIDITÀ ALLA LORO UTILITÀ NELLA PRATICA CLINICA

L. QUARTUCCIO

Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Area Medica (DAME), Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

La sindrome di Sjögren primaria (SS) è tra le più comuni malattie autoimmuni sistemiche, con una prevalenza che va da 0,1 allo 0,6% (1). Come è noto, è molto più comune nelle donne che negli uomini. La malattia è definita “esocrinopatia” a causa dei suoi effetti predominanti e caratteristici sulle ghiandole lacrimali e salivari, che sono causa della cheratocongiuntivite secca e della xerostomia, rispettivamente, così come sulle altre ghiandole esocrine, producendo i noti sintomi della raucedine (laringe), della tosse secca (trachea), del prurito (cute) e della dispareunia (vagina). Nonostante la sua elevata prevalenza tra le malattie reumatologiche, la SS ha attirato meno l’atten-

zione della ricerca farmaceutica rispetto all’artrite reumatoide (AR) e al lupus eritematoso sistemico (LES), in gran parte a causa di una falsa idea che la malattia rappresentasse poco più di un fastidio per i pazienti misconoscendo il potenziale interessamento sistemico, anche di rilevante impatto clinico. Ampia, infatti, è la gamma di manifestazioni extraglandolari, dalle complicazioni meno gravi come la porpora, l’orticaria, il fenomeno di Raynaud e l’artrite, a quelle più severe che interessano organi vitali come il rene, il polmone e il sistema nervoso periferico e centrale (2), senza contare il rischio cardiovascolare aumentato in questi pazienti (3). Inoltre è ormai ben noto che i

Tabella 1 - Sperimentazioni cliniche in corso nella sindrome di Sjögren.

Drug	Target	Mechanism of Action	Phase of Study
UCB5857 PI3Kδ	Selective inhibitor of PI3Kδ	Preventing transmission of cell surface receptor signaling	II
CFZ533	CD40 Fc silent antibody to CD40	Preventing B cell stimulation and differentiation without depletion	II
AMG557	ICOS	Inhibit activation of TFH	II
VAY736	BAFF-R Antibody to BAFF-R	Preventing BAFF-mediated B cell proliferation and survival	II
Low-dose IL-2	CD4+CD25+ T cells	Low-dose interleukin 2 expands Treg cells	II
Rituximab + belimumab	CD20 B cells, BAFF	Anti-CD20-dependent depletion of B cells combined with BAFF blockade to decrease survival of self-reactive B cells	II
Tocilizumab	IL-6R	Blockade of IL-6R preventing IL-6-dependent TH17 and TFH cell differentiation	II
Abatacept	CD80/86 CTLA4-Ig	Binding of CD80/86 prevents co-stimulation-dependent activation of CD4 T Cells	III

Source: clinicaltrials.gov.

Abbreviations: BAFF, B-cell-activatingfactor; BAFF-R, B-cell-activatingfactorreceptor; CTLA4-Ig, cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 - Ig fusion protein (abatacept); ICOS, inducible T cellcostimulator; IL-6, interleukin-6; IL-6R, interleukin-6receptor; PI3Kδ, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase delta; TFH, T follicularhelpercell; TH17, T helper 17 cell; Tregcell, T regulatory cell.

pazienti con SS primaria hanno un rischio aumentato di sviluppare un linfoma B non-Hodgkin. In un recente studio che il rischio cumulativo a 15 anni dopo la diagnosi era del 9,8% (4). Questo rischio è molto superiore a quello dei pazienti con AR e LES.

La maggior parte dei linfomi B non-Hodgkin che si sviluppano nei pazienti con SS appartengono istologicamente alla zona marginale e si localizzano prevalentemente nel tessuto MALT di cui si vanno arricchendo le ghiandole salivari nel corso della malattia, e dove la malattia sottostante è biologicamente più attiva (5). La tumefazione delle ghiandole parotidi, la porpora, il consumo del C4, e la crioglobulinemia sono tra i più riconosciuti fattori di rischio per linfoma nella SS (6).

Fino ad oggi, non sono stati pubblicati studi randomizzati controllati che abbiano dimostrato l'efficacia di un trattamento nella SS primaria. Recentemente uno studio francese ha riportato l'inefficacia dell'idrossiclorochina nel ridurre la sindrome secca, l'astenia e le artralgie (7); così come anche l'utilizzo degli anti-TNF (infiximab ed etanercept) non si è dimostrato efficace nella SS (8, 9).

Il primo problema da affrontare in una malattia sistemica come la SS è chiedersi qual è l'endpoint primario più appropriato per la valutazione della efficacia clinica di una terapia mirata, il che sottende due questioni ancora aperte: la domanda del clinico relativa all'effettivo target terapeutico o al profilo del paziente cui deve essere destinato il trattamento innovativo, e la domanda di chi disegna gli studi relativa allo strumento da utilizzare per quantificare il miglioramento.

Se si tratta della sindrome secca, dovremo misurare il flusso salivare (stimolato e non stimolato) e i test oculari, se invece la terapia è destinata ad altre manifestazioni di malattia, allora possono essere impiegati due recenti indici compositi, l'ESSPRI e l'ESSDAI. L'ESSPRI è un indice *patient-oriented* che misura la secchezza, l'astenia e il dolore, mentre l'ESSDAI è un indice validato dell'attività sistemica della malattia. Lavori recenti hanno fissato soglie precise per il miglioramento clinicamente significativo dell'ESSPRI (diminuzione in un punto o 15%) e dell'ESSDAI (≥ 3 punti). Inoltre è stato proposto che un ESSDAI di cinque punti o più (moderata attività della malattia) dovrebbe essere un criterio di inclusione per la valutazione di nuove terapie per le manifestazioni sistemiche della SS (10).

Tuttavia, l'applicazione di tale criterio riduce significativamente la percentuale di pazienti arruolabile in una sperimentazione clinica. Un approccio sperimentale con farmaci innovativi con noti e precisi meccanismi d'azione più focalizzato su popolazioni di pazienti selezionati sulla logica meccanicistica (per es. *interferon signature* positiva, elevati valori di BLYS basali) potrebbe migliorare i risultati dei trial clinici.

Ad ogni modo, la modalità di selezione più appropriata dei soggetti per l'arruolamento negli studi clinici di malattie autoimmuni sistemiche è sicuramente un argomento aperto (11).

Alcuni autori hanno sostenuto l'inclusione solo dei pazienti con malattia precoce (ad esempio <4 anni dalla diagnosi), o con un minimo residuo di attività salivare, tale da permettere di rilevare l'efficacia di un trattamento. Questo approccio è ovviamente logico se il trattamento sperimentale è volto a migliorare la funzionalità ghiandolare, mentre possono essere utilizzati altri strumenti, se ci si concentra sul sottoinsieme dei pazienti con livelli moderati-alti di attività della malattia, se si ipotizza che il farmaco sperimentale possa essere efficace sulle manifestazioni extra-ghiandolari della malattia.

Infine, c'è il sottogruppo di pazienti ad alto rischio di sviluppare il linfoma, che necessiterebbero di terapie in grado di abbassare o scongiurare tale rischio, e il gruppo di pazienti che ha già un linfoma MALT a basso grado per cui a oggi vale la regola del "wait and watch", ma che potrebbe giovare nel lungo termine di un trattamento radicale. Tutte queste scelte terapeutiche ovviamente risentono e risentiranno in futuro del bilancio rischio/beneficio nel singolo paziente.

La *pipeline* delle terapie sperimentali per la SS è cresciuta significativamente negli ultimi 5 anni (Tabella I).

La ricerca farmaceutica sta gradualmente spostando la sua attenzione verso la SS come indicazione possibile per terapie innovative, proprio sulla base della prevalenza della SS e anche sul facile accesso al tessuto bersaglio delle terapie, cioè le ghiandole salivari.

Il ruolo dei linfociti B nella SS è da tempo riconosciuto, sia per la presenza degli autoanticorpi circolanti, sia per l'abbondanza di cellule B nel tessuto MALT delle ghiandole salivari. Tuttavia, nonostante le buone promesse iniziali della terapia B depletiva con rituximab in questa malattia, i risultati di due studi randomizzati, controllati con

placebo non hanno dimostrato un miglioramento significativo negli endpoint relativi alla secchezza, al dolore e all'astenia (12, 13), mentre il rituximab resta come opzione terapeutica off-label nei pazienti con manifestazioni crioglobulinemiche. Altri approcci mirati sono in fasi molto precoci di sviluppo e non sono stati adeguatamente studiati in modalità randomizzata, a partire dal belimumab, anticorpo monoclonale che inibisce il BAFF, che ha portato a un miglioramento dell'attività sistemica della malattia e dei marcatori sierologici dell'attivazione B linfocitaria, ma non ha mostrato alcun vantaggio significativo in termini di riduzione dei sintomi di stanchezza, dolore e secchezza (14). È in corso uno studio clinico nei pazienti con SS che unisce il trattamento con rituximab e belimumab. Tale studio è basato sul fatto che i livelli di BAFF aumentano dopo l'eliminazione dei linfociti B CD20 positivi indotta da rituximab, e che a sua volta il BAFF possa promuovere la sopravvivenza delle cellule B auto-reattive e perpetuare la perdita di tolleranza delle cellule B. In teoria, combinando il belimumab con un agente B depletivo neutralizzerebbe, si consentirebbe la ricostituzione di repertorio B cellulare non auto-reattivo. Il caso clinico recentemente pubblicato supporta questa ipotesi biologica. Sono in fase di sviluppo altri inibitori della via BAFF/BR3 (15).

Poiché PI3 δ (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase delta*) è una molecola di segnalazione cruciale per la funzione del BR3, sono in corso studi nei pazienti con SS per indagare potenziali benefici di una piccola molecola inibitrice del PI3k δ .

Anche gli inibitori della Bruton tirosinchinasi (Btk), approvati per il trattamento di alcune malattie delle cellule B, sono in fase iniziale di sperimentazione anche nella SS. Queste piccole molecole Btk inibitrici non solo sono in grado di inibire la proliferazione e attivazione della cellula B dipendente dal BCR, ma possono avere anche un impatto sulla produzione FcR-dipendente di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule mieloidi.

Grazie all'importante ruolo dell'attivazione delle cellule T nella patogenesi di questa malattia e nella formazione dei centri germinativi anche in sedi extranodali, anche il blocco della costimolazione con abatacept è potenzialmente un buon livello di intervento terapeutico per la SS. In uno studio in aperto, il trattamento con abatacept è stato in grado di ridurre significativamente i pun-

teggi dell'ESSDAI e dell'ESSPRI, nonché i livelli sierici del fattore reumatoide e delle IgG, senza tuttavia, modificare la funzione delle ghiandole salivari e lacrimali (16). Studi controllati più ampi con abatacept sono in corso.

Numerosi sono i farmaci biologici in studio nella SS che inibiscono l'attivazione delle cellule T helper follicolari (TFH).

L'anticorpo monoclonale anti-CD40 (CFZ533) blocca il legame di CD40 con CD154 e inibisce in tal modo l'attivazione della cellula T. CD154 è particolarmente importante nell'attivazione delle TFH. Le cellule TFH sono anche il target di un anticorpo monoclonale B7RP1 (ICOS-L) o AMG557. Bloccare la via B7RP1/ICOS-L può comportare la riduzione della differenziazione delle cellule T CD4+ in cellule TFH e inibire la formazione del centro germinativo, inibendo così l'attivazione B cellulare e la formazione di tessuto linfoide ectopico.

Il tocilizumab, anticorpo anti-IL-6 recettore, approvato per il trattamento dell'AR e dell'artrite idiopatica giovanile, è attualmente in studio in fase II nella SS primaria. La via della IL-6 è importante per promuovere la differenziazione e la persistenza di linfociti TH17 e TFH. In questo contesto patogenetico, anche la terapia con basse dosi di IL-2 viene considerata come possibile terapia per la SS primaria per la sua capacità di espandere la popolazione T regolatoria.

Anche l'IFN- α è considerato un bersaglio terapeutico intrigante nella SS per le ragioni sopra descritte. Per altro, pazienti con *interferon signature* positiva sembrerebbero giovare più di altri del trattamento con belimumab sia nel LES che nella SS (17).

Sifalimumab e Rontalizumab, entrambi anticorpi monoclonali anti-IFN- α in fase di sviluppo nel LES, avrebbero dunque una forte logica di utilizzo anche nella SS.

Infine, farmaci antiretrovirali potrebbero trovare un certo spazio in futuro, considerando le evidenze emergenti che l'espressione endogena di retroelementi nel tessuto bersaglio possa aumentare la risposta infiammatoria cronica locale.

Tutto questo interesse crescente per il trattamento della SS non deve tuttavia distrarre il clinico dalla questione fondamentale: qual è l'utilità clinica di una nuova terapia, il che equivale a porsi la domanda sui reali *outcome* che noi vogliamo veder modificati dalla terapia. Nel caso della SS, come abbiamo accennato sopra, gli *outcome* possono es-

sere molto diversi a seconda della tipologia di paziente che ho di fronte, ma in ogni caso è sempre necessario considerare la qualità della vita nel breve e nel lungo termine come *endpoint* “pesante” per misurare l’efficacia di trattamenti innovativi in patologie sistemiche come la SS, che creano una disabilità cronica inaggravante nel paziente, ma che non alterano in maniera sostanziale la sopravvivenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, et al. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren’s syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 39-43.
2. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren’s syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 839-44.
3. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren’s syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*. 2015; 278: 185-92.
4. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren’s syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41: 415-23.
5. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, et al. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren’s syndrome. *Lupus*. 2015; 24: 315-20.
6. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren’s syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun*. 2014; 51: 75-80.
7. Gottenberg JE, Ravaut P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 249-58.
8. Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren’s syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren’s Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1270-6.
9. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1437-43.
10. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren’s syndrome with EULAR primary Sjögren’s syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 382-9.
11. Oni C, Mitchell S, James K, et al. Eligibility for clinical trials in primary Sjögren’s syndrome: lessons from the UK Primary Sjögren’s Syndrome Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 544-52.
12. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 233-42.
13. Bowman SJ, Everett CC, O’Dwyer JL, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren’s Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 1440-50.
14. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren’s syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 2249-56.
15. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren’s syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 490-4.
16. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren’s syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1393-6.
17. Quartuccio L, Mavragani CP, Nezos A, Gandolfo S, Tzioufas AG, De Vita S. Type I interferon signature may influence the effect of belimumab on immunoglobulin levels, including rheumatoid factor in Sjögren’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35: 719-20.

L'ESPRESSIONE DELLA LINFOPOIETINA TIMICA STROMALE (TSLP) È ASSOCIATA CON LA LINFOPROLIFERAZIONE E IL LINFOMA NELLA SINDROME DI SJÖGREN

S. GANDOLFO¹, C. FABRO¹, M. BULFONI², S. RUSSI³, L. QUARTUCCIO¹, D. SANSONNO³, C. DI LORETO², D. CEsSELLI², S. DE VITA¹

¹Rheumatology Clinic, University Hospital S. M. della Misericordia, University of Udine; ²Institute of Anatomic Pathology, Department of Medical Area, University Hospital S.M. della Misericordia, Udine; ³Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari

Background: La sindrome di Sjögren primaria (pSS) è una malattia sistemica autoimmune e linfoproliferativa con iperattività B linfocitaria e aumentato rischio di evoluzione in linfoma non-Hodgkin (NHL). Nella pSS, l'epitelio delle ghiandole salivari (SG) riveste un ruolo cruciale nel modulare la risposta autoimmune. La linfopoietina timica stromale (TSLP) è una citochina epiteliale linfopoietica coinvolta nel mantenimento dell'immunosoppressione a livello delle barriere con l'ambiente e nella regolazione dell'omeostasi linfocitaria.

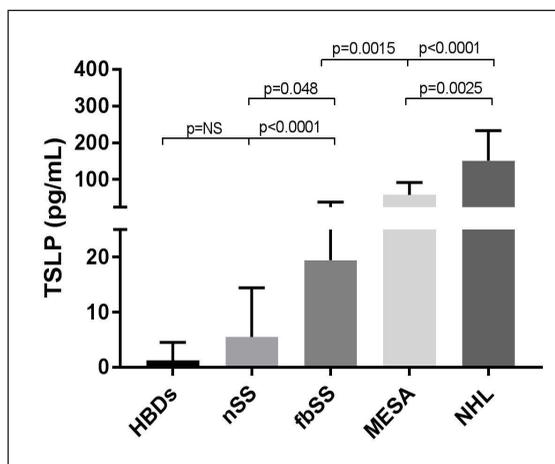
Scopo: studiare l'espressione di TSLP nel siero e nelle biopsie salivari e la sua funzione sui linfociti del sangue periferico (PBLs) nei pazienti (pz) con pSS, stratificati in base allo status istopatologico linfoproliferativo, da lesioni MALT interamente benigne (fbSS) a sialoadenite mioepiteliale (MESA) e NHL.

Metodi: I livelli sierici di TSLP sono stati determinati con ELISA in 38 pz con pSS (13 fbSS, 13 MESA, 12 NHL) e 33 controlli (20 donatori sani HBDs, 13 sicca non-autoimmune nSS).

L'espressione di TSLP è stata studiata a livello di proteina e m-RNA rispettivamente con immunostochimica e RT-PCR nelle biopsie salivari di tutti i pz con pSS e nei controlli nSS. Doppie colorazioni in immunofluorescenza sono state eseguite per caratterizzare le cellule TSLP+. Sono state valutate le correlazioni con parametri clinici e istopatologici.

I PBLs di pazienti e controlli sono stati coltivati e stimolati con TSLP e le variazioni fenotipiche valutate con citofluorimetria.

Risultati: I livelli sierici di TSLP sono risultati



significativamente più elevati nei pz con fbSS rispetto a nSS ($p=0.048$) e HBDs ($p<0.0001$). Un incremento significativo è stato riscontrato da fbSS a MESA ($p=0.0015$) e NHL (vs fbSS $p<0.0001$; vs MESA $p=0.0025$), in cui i livelli sierici sono risultati decisamente elevati. Si è dimostrata una correlazione significativa tra i livelli sierici di TSLP e l'ESSDAI ($p<0.0001$).

Nelle SG, TSLP ha mostrato un pattern d'espressione opposto rispetto al siero: si è riscontrata una riduzione significativa di TSLP da fbSS a MESA e NHL.

Con la progressione della linfoproliferazione, tuttavia, si è dimostrato nelle SG un significativo incremento del numero di linfociti B TSLP+, con il massimo numero osservato negli infiltrati linfomatosi.

I saggi di stimolazione sui PBLs coltivati in vitro hanno dimostrato la capacità di TSLP di promuove

vere la proliferazione e l'attivazione dei linfociti B e di indurre la produzione di IgG.

Conclusioni: La linfoproliferazione relata alla pSS mostra significative variazioni nell'espressione di TSLP negli stadi di progressione verso il NHL. Un declino di TSLP (possibile meccanismo fisiologico contro la linfoproliferazione) può essere deficitario nella pSS. I livelli sierici elevati di TSLP nei più alti gradi di linfoproliferazione,

e la possibile espressione di TSLP da parte degli stessi linfociti B, piuttosto che unicamente dall'epitelio salivare, supportano quest'ipotesi. Ulteriori studi sono certamente necessari, inclusa l'analisi di TSLP come biomarcatore per stratificare i pz con pSS.

Keywords: *TSLP, Sjogren's syndrome, Lymphoma.*

TURNOVER ENDOTELIALE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: IL RUOLO DELLE CELLULE T ANGIOGENETICHE

G.M.C. LA PAGLIA¹, A. ALUNNO¹, M. MANETTI², O. BISTONI¹, E. BARTOLONI¹, L. IBBA MANNESCHI², R. GERLI¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Anatomia e Istologia, Università di Firenze

Scopo del lavoro: Dati recenti dimostrano che i pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS) presentano un rischio cardiovascolare (CV) superiore rispetto alla popolazione generale non riconducibile esclusivamente a fattori di rischio tradizionale ma verosimilmente anche a determinanti immunologici/infiammatori connessi con la patologia. La disfunzione endoteliale (DE) è un processo precoce e potenzialmente reversibile che rappresenta un fattore predittivo lo sviluppo di future patologie cardiovascolari. Nel contesto della DE, un ruolo chiave è svolto dalle cellule progenitrici endoteliali (EPC) le quali hanno la funzione di riparare il danno endoteliale e impedirne la progressione. Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che le sia le EPC sia le microparticelle endoteliali (EMP) indice di danno endoteliale, sono significativamente aumentate in corso di pSS. Recentemente, è stata identificata una popolazione T linfocitaria caratterizzata dalla co-espressione di CD3, CD31 e CXCR4 e definita come cellule T angiogenetiche (Tang), in grado di cooperare con le EPC favorendo la riparazione del danno endoteliale. Le Tang sono state caratterizzate in corso di artrite reumatoide ma non sono disponibili dati in corso di pSS.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 20 pazienti affetti da pSS e 20 soggetti sani di controllo (HD) e la tipizzazione delle popolazioni cellula-

ri è stata effettuata mediante citofluorimetria per identificare le cellule Tang e le EPC. Le Tang sono state valutate mediante immunofluorescenza su campioni di ghiandole salivari minori (MSG) di pazienti affetti da pSS o con scialoadenite cronica non specifica. Sono stati raccolti i dati clinici e sierologici dei pazienti e l'attività di malattia è stata quantificata mediante l'EULAR Sjögren's syndrome disease activity index.

Risultati: Le cellule Tang sono significativamente aumentate nei pazienti affetti da pSS rispetto agli HD ($p < 0,05$) e correlano direttamente con le EPC ($p < 0,05$). Sia le cellule Tang che le EPC circolanti sono direttamente correlate con l'attività di malattia. Le cellule Tang sono presenti anche nel contesto delle MSG di pazienti affetti da pSS.

Conclusioni: Il nostro studio ha valutato per la prima volta le Tang in corso di pSS dimostrando che sono aumentate in circolo in corso di pSS e correlano con le EPC e l'attività di malattia. Inoltre sono presenti anche a livello degli organi bersaglio di malattia. Tali osservazioni, insieme all'evidenza di un aumentato danno endoteliale in corso di pSS, sembrano confermare l'ipotesi dell'esistenza di un meccanismo di compenso per riparare il danno endoteliale in corso di pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Danno endoteliale, Linfociti T.*

CARATTERISTICHE CAPILLAROSCOPICHE DEI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI. RISULTATI DA UNO STUDIO MULTICENTRICO INTERNAZIONALE (NASCAR STUDY)

M. SEBASTIANI¹, A. MANFREDI¹, V. CODULLO², L. CAVAGNA², M. GIANNINI³, C. BERTOLAZZI⁴, F. FURINI⁵, S. BARSOTTI⁶, N. PALMOU⁷, J.C. NIETO-GONZÁLEZ⁸, E. VICENTE⁹, A. SELVA-O'CALLAGHAN¹⁰, L. NUNO¹¹, J. BAUHAMMER¹², R. BERGNERR¹³, A. IULIANO¹⁴, J. ROJAS-SERRANO⁴, M.A. GONZALEZ-GAY⁷, S. CASTAÑEDA SANZ⁹, F. BONELLA¹⁵, N. MIEHLE¹¹, C. DELBRÜCK¹⁶, U. DROTT¹⁶, F.J. LOPEZ LONGO⁸, F. IANNONE³, J. MARTÍNEZ-BARRIO², G. EMMI¹⁷, M. GOVONI⁵, A. SCHWARTING¹⁸, K. KTRIANAFYLLIAS¹⁸

¹Azienda Ospedaliera Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Ospedale San Matteo, Università di Pavia;

³Università di Bari; ⁴Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Città del Messico; ⁵Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Bari;

⁶Azienda Ospedaliera Pisana, Università di Pisa; ⁷Universidad de Cantabria, Santander, Spain; ⁸Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, SPAIN; ⁹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain;

¹⁰Servicio de Medicina Interna; Hospital Universitari General Vall d'Hebron, Barcellona, Spain; ¹¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ¹²ACURA Rheumatology Clinics, Baden Baden, Germany; ¹³ACURA Rheumatology Clinics, Ludwigshafen, Germany;

¹⁴Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ¹⁵Ruhrlandklinik University Hospital Essen, Essen, Germany; ¹⁶Acura Rheumatology Clinics, Frankfurt, Germany; ¹⁷Università di Firenze; ¹⁸ACURA Rheumatology Clinics, Bad Kreuznach, Germany

Scopo dello studio: La sindrome da anticorpi antisintetasi (SAA) è caratterizzata dalla triade clinica artrite, miosite, interstiziopatia polmonare (IP). In corso di SAA sono state osservate sporadicamente alterazioni capillaroscopiche, ma non sono attualmente disponibili dati sulla frequenza e le caratteristiche della microangiopatia.

Scopo dello studio è di valutare frequenza e caratteristiche delle alterazioni capillaroscopiche in pazienti con SAA.

Pazienti e Metodi: Nell'ambito di uno studio multicentrico internazionale, venivano rivalutate le immagini videocapillaroscopiche di 113 pazienti consecutivi con SAA (maschi/femmine 1/3,87, età media 54,7±11,6 anni, durata malattia 91,6±87,6 mesi), escludendo quelli con sindrome overlap con sclerosi sistemica. Per ciascun paziente venivano esaminati: numero di capillari (numero medio per mm), presenza di megacapillari, microemorragie, aree avascolari, arborescenze capillari e la presenza di scleroderma (SSc) pattern. Infine le caratteristiche capillaroscopiche venivano correlate con quelle cliniche e sierologiche.

Risultati: Le caratteristiche di malattia erano costituite dal fenomeno di Raynaud nel 52,7% dei

casi, artrite nel 74,1%, miosite nel 67%, ed IP nell'89,3% dei pazienti. Uno SSc pattern si osservava nel 38,7% dei pazienti, ma complessivamente alterazioni capillaroscopiche erano visibili nel 67,9% dei casi. In particolare la presenza di capillari arborescenti era l'alterazione più frequente, osservata nel 51,3% dei pazienti, una riduzione del numero dei capillari (<8/mm) nel 50,4%, megacapillari nel 33,6%, aree avascolari nel 30,4%, microemorragie nel 25%. Quando presente lo SSc pattern era caratterizzato soprattutto da una riduzione della densità capillare (97,1% dei casi, media 5,58±1,54), mentre megacapillari e ramificazioni si osservavano nell'80% dei casi circa. Non c'erano associazioni fra SSc pattern e artrite, miosite o ILD; in pazienti con SSc pattern il numero dei megacapillari era comunque associato alla presenza di ILD (p=0,049). Nessuna associazione veniva osservata fra fenomeno di Raynaud e alterazioni capillaroscopiche. La presenza di alterazioni capillaroscopiche (ma non di SSc pattern) si associava alla positività degli anticorpi antinucleo (p=0,049). Infine, SSc pattern megacapillari si associavano significativamente ad una maggiore durata di malattia (p=0,018 e 0,020 rispettivamente).

Conclusioni: Il nostro studio evidenzia come, indipendentemente dalla presenza del fenomeno di Raynaud, le alterazioni capillaroscopiche sono frequentemente osservate in pazienti con SAA; in particolare uno SSc pattern è osservato in oltre un terzo dei pazienti.

Una valutazione capillaroscopica dovrebbe pertanto essere eseguita in tutti i pazienti con SAA sia alla diagnosi che durante il follow-up; allo stesso tempo, la diagnosi di SAA dovrebbe essere sem-

pre presa in considerazione nello screening dei pazienti con fenomeno di Raynaud. Studi comparativi con altre malattie dello scleroderma spectrum e studi prospettici permetteranno di meglio definire le caratteristiche capillaroscopiche di questi pazienti e possibili correlazioni con le caratteristiche cliniche e sierologiche della SAA.

Keywords: *Anticorpi antisintetasi, Capillaroscopia, Scleroderma pattern.*

PRESENTAZIONE DI CASO CLINICO DI MIOSITE

R. GERLI

Perugia

Non pervenuto.

ARTRITE REUMATOIDE: PATOGENESI E BIOMARKERS

Moderatori: S. Antonelli (Roma), G. Lapadula (Bari)

- Meccanismi epigenetici nella biologia dell'artrite reumatoide
Relatore: S. Alivernini (Roma)
- Fattore reumatoide ed anti-CCP: passato, presente e futuro
Relatore: S. Bugatti (Pavia)
- Dalla patogenesi ai nuovi biomarcatori:
esiste una precision medicine nell'artrite reumatoide?
Relatore: F.R. Spinelli (Roma)

COMUNICAZIONI

- Percentuale di porphyromonas gingivalis su biofilm linguale:
associazione con attività di malattia in pazienti affetti da artrite reumatoide
*F. Ceccarelli¹, G. Orrù², A. Pilloni¹, I. Bartosiewicz¹, C. Perricone¹, E. Martino¹,
R. Lucchetti¹, S. Fais², M. Vomero¹, M. Olivieri¹, M. Di Franco¹, R. Priori¹, V. Riccieri¹,
A. Sili Scavalli¹, R. Scrivo¹, C. Alessandri¹, F. Conti¹, A. Polimeni¹, G. Valesini¹
(¹Roma, ²Cagliari)*
- Ruolo potenziale degli anticorpi diretti contro le proteine carbamilate
sull'attivazione dell' endotelio nell' artrite reumatoide
*A. Pecani, T. Colasanti, F.R. Spinelli, C. Barbati, F. Ceccarelli, C. Perricone,
F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri
(Roma)*

MECCANISMI EPIGENETICI NELLA BIOLOGIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

S. ALIVERNINI, B. TOLUSSO, G. FERRACCIOLI, E. GREMESE

Istituto di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'Artrite Reumatoide (AR) è come noto condizionata da predisposizione genetica e da fattori ambientali, tra i quali sono riconosciuti il fumo, l'obesità ed infezioni (come EBV, *Porphyrromonas* ad altri). Il link tra i fattori ambientali, capaci di innescare la flogosi e la risposta autoimmune e la genetica effettrice, è rappresentato dalla epigenetica. Il termine epigenetica descrive i meccanismi che regolano l'attività genomica senza alterare la sequenza del DNA e, per definizione, questi cambiamenti sono stabili durante il processo della mitosi cellulare (1). I meccanismi epigenetici regolano infatti quali geni in una cellula sono espressi e quali sono silenziati svolgendo un ruolo importante nello sviluppo di fenotipi cellulari specifici. Nonostante la firma epigenetica di una cellula risulti essere molto stabile, all'interno di specifici microambienti, le modificazioni epigenetiche possono essere influenzate dall'ambiente stesso, ad esempio la nutrizione, e quindi servire come importante meccanismo di adattamento cellulare in risposta ai cambiamenti del microambiente.

La più nota modifica del DNA è la metilazione e più recentemente l'idrossimetilazione, la formilmetilazione e la metilazione carbossilica del DNA sono state identificate come modifiche aggiuntive (2). La metilazione del DNA conduce per lo più alla repressione della trascrizione del corredo genomico; in particolare, la sequenza del DNA influenza la posizione dei residui di metilazione essendo più frequente in regioni geniche ricche di citosina e guanina, denominate isole CpG. Esse sono maggiormente rappresentate nella regione dei promotori dove controllano la trascrizione dei rispettivi geni, spesso in modo cellulo-specifico. Un'ulteriore funzione della metilazione del DNA è rappresentata dall'inattivazione del cromosoma X e rappresenta un fenomeno in grado di silenziare fino al 42% del genoma umano. Nelle cellule tumorali, la metilazione del DNA è spesso ridotta,

promuovendo fenomeni di instabilità del DNA e difetti di riparazione genetica (3).

Un'ulteriore modifica epigenetica è rappresentata dalle alterazioni degli istoni. Gli istoni possono essere alterati da una varietà di differenti modificazioni, quali l'acetilazione, la metilazione, la fosforilazione e la sumoilazione, solo per citarne alcuni. Attraverso tali modifiche si determina infatti lo stato aperto o condensato della cromatina con conseguente impatto sulla trascrizione genica. Le funzioni della metilazione del DNA e le varie modificazioni degli istoni sono interconnesse (4). Mentre la metilazione del DNA favorisce soprattutto il silenziamento, in particolare nelle regioni del promotore, le modificazioni dell'istone possono promuovere l'attivazione o la repressione della trascrizione. Le modificazioni epigenetiche vengono collocate nei loro siti target tramite enzimi epigenetici come DNA o istone metiltransferasi o istone acetiltransferasi (5).

Infine anche piccole sequenze di RNA possono influenzare l'epigenoma cellulare. In particolare, i microRNAs (miRNAs) sono piccoli RNA non codificanti che legano RNA messaggeri target mediando così la loro degradazione o inibendo la loro traduzione. Ad oggi quasi tutti i principali meccanismi fisiopatologici sono stati dimostrati essere finemente regolati e modulati dall'espressione di microRNA (6).

In condizioni fisiologiche, i meccanismi epigenetici svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo e nel mantenimento della espressione genica cellulo- e tessuto-specifica essendo coinvolti nello sviluppo e nella differenziazione di molteplici cellule del sistema immunitario (7). Sebbene gli studi più avanzati derivino dal campo dell'oncologia, crescenti evidenze circa il ruolo regolatorio dei meccanismi epigenetici sull'omeostasi immunologica derivano da studi condotti su patologie immuno-mediate.

In particolare, in corso di AR, le modifiche epige-

netiche sono state studiate dapprima nei PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells) e successivamente anche in differenti subsets cellulari del sistema immunitario come monociti, cellule T, cellule B e cellule dendritiche e cellule somatiche come i fibroblasti sinoviali.

Risale agli anni '90 il riscontro di una ridotta metilazione globale del DNA in cellule T di pazienti affetti da AR (8) e successivamente tale caratteristica è stata rilevata anche nel DNA di monociti (9) e nelle cellule B con l'identificazione di più di 2000 isole CpG differentemente metilate (10, 11) in corso di AR già nelle fasi precoci di malattia, prima dell'inizio della terapia farmacologica. Questi dati giustificano il ridotto grado di metilazione del DNA di PBMCs in corso di AR associato ad up-regolazione di differenti pathways cellulari infiammatori (12-14).

Molteplici modificazioni degli istoni possono avere luogo a livello genomico per stabilizzare lo stato della cromatina aperto o condensato. Tale complessità ha reso pertanto difficoltoso lo studio dei cambiamenti delle modificazioni degli istoni, di per sé, in corso di AR e la maggior parte degli studi ad oggi condotti hanno invece analizzato l'espressione degli enzimi modificanti gli istoni (i.e., istone deacetilasi - HDACs) (15-18). L'attività intrinseca degli HDAC è stata riscontrata essere aumentata nei PBMCs di pazienti con AR rispetto ai controlli sani (15) sebbene dati contrastanti derivino da studi condotti sull'analisi del tessuto sinoviale (17,18) probabilmente a causa della forte dipendenza dell'attività HDAC dall'attività di malattia e dalla terapia farmacologica. Araki e collaboratori hanno direttamente studiato le modifiche istoniche nelle regioni promotrici dei geni che codificano per metalloproteinasi nei fibroblasti sinoviali di pazienti affetti da AR, riscontrando una aumentata entità di modificazioni istoniche (H3K4me3 e H3K27me3 rispettivamente) nei promotori di MMP-1, MMP-3, MMP-9 e MMP-13 rispetto ai fibroblasti sinoviali in corso di OA (19). Analogamente, un aumentato grado di acetilazione a carico del promotore del gene codificante l'interleuchina 6 (IL-6) è stato correlato ad una aumentata espressione di IL-6 da parte dei fibroblasti sinoviali in corso di AR (20). Tali dati pertanto, supportano, dal punto di vista epigenetico, gli elevati livelli basali di MMPs e IL-6 espressi dai fibroblasti sinoviali in corso di AR ed il loro

fenotipo invasivo confermato nel modello animale SCID (21).

Negli ultimi anni, molteplici gruppi di ricerca hanno studiato il miRNome associato all'AR, analizzando modelli animali e pazienti, e differenti mRNA target sono stati identificati svolgere un ruolo cruciale nel determinismo della malattia. Il primo studio che ha effettuato uno screening dell'espressione di miRNA è stato condotto da Stanczyk e collaboratori nel 2008 identificando il miR-155 ed il miR-146 come principali specie up-regolate in fibroblasti sinoviali estratti da pazienti affetti da AR rispetto a soggetti con Osteoartrite (OA) (22). Ad oggi, essi sono ancora le specie di miRNA più studiate e la loro de-regolazione in AR rispetto a controlli sani o soggetti con OA è stata confermata in molteplici tipi cellulari e tessuti come il tessuto sinoviale (miR-155 e miR-146a) (23), cellule CD14+ sinoviali (miR-155) (24), PBMCs (miR-155 e miR-146a), cellule T CD4+ (miR-146a) (25) e B cellule (miR-155) (26). In particolare, nei macrofagi sinoviali in corso di AR, elevati livelli di miR-155 sono stati associati a repressione dell'espressione di Src homology 2-containing inositol phosphatase-1 (SHIP-1), che rappresenta un inibitore della cascata infiammatoria, target diretto di miR-155 (24). Inoltre, il miR-155 è stato identificato come regolatore dell'espressione del recettore per le chemochine (CCR2) in cellule mieloidi isolate da sangue periferico di pazienti con AR e la sua espressione correlare direttamente con l'attività di malattia (DAS28), la conta articolare e l'entità della flogosi sistemica (espressa dalla velocità di eritrosedimentazione) suggerendo il suo ruolo cruciale nella patogenesi della malattia e nella promozione del reclutamento e persistenza di cellule infiammatorie nell'organo target dell'AR, la membrana sinoviale (27). Inoltre, topi knock-out per miR-155 risultano essere resistenti allo sviluppo di artrite indotta da collagene (CIA) con una significativa riduzione dell'infiammazione sinoviale associata ad una soppressione delle cellule antigene-specifiche Th17 (24, 28). Tale protezione è inoltre riscontrata anche sul danno erosivo osseo essendo associata ad un difetto intrinseco dell'osteoclastogenesi (28). Recentemente, il fattore di trascrizione PU.1, implicato nel *commitment* precoce delle cellule B significativamente down-regolato durante lo sviluppo maturativo, è stato identificato come target di miR-155 (26). Infatti,

il miR-155 è stato riscontrato essere over-espresso nelle cellule B di pazienti con AR già nelle fasi precoci di malattia, soprattutto nelle cellule con fenotipo di memoria attivato (IgD⁺/CD27⁺) in cui l'espressione di miR-155 è reciprocamente correlata con l'espressione di PU.1. Infine l'inibizione dell'espressione endogena di miR-155 attraverso antagomiR è in grado di ripristinare l'espressione di PU.1 con conseguente riduzione della sintesi anticorpale da parte di B cellule di pazienti affetti da AR (26). Questi dati sottolineano pertanto il ruolo critico svolto da miR155 sia nella risposta immune innata ed adattativa, ponendolo come uno dei più promettenti biomarkers e target terapeutici per l'AR.

Le cellule dendritiche svolgono un ruolo cruciale nella regolazione della tolleranza immunologica e nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria attraverso la promozione di cellule T regolatorie (29-31). Le cellule dendritiche costituiscono parte dell'infiltrato infiammatorio sinoviale in corso di AR e sono riscontrate a livello dei linfonodi drenanti le articolazioni in soggetti ACPA positivi a rischio di sviluppo di AR (32). In aggiunta, le cellule dendritiche circolanti si soggetti con AR precoce sono epigeneticamente modificate e mostrano una incrementata espressione endogena di miR-34a che è ulteriormente incrementata nel compartimento sinoviale. L'over-espressione di miR-34a è parallelamente associata alla repressione del suo RNA target, Axl, un recettore tirosinchinasi che insieme ad altri membri della famiglia dei TAM receptors, come Tyro3 e MerTK sono indispensabili per limitare l'attivazione delle cellule dendritiche (33). Axl dopo il legame al suo ligando, GAS6, induce l'espressione di SOCSs (suppressor of cytokine signaling) e termina la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule dendritiche. Con l'invecchiamento, i topi knock-out per Axl mostrano cellule dendritiche con un fenotipo attivato e sviluppano positività per autoanticorpi mimando le fasi precoci della perdita della tolleranza immunologica contro antigeni-self nelle fasi precliniche di malattia (34). Inoltre, i topi knock-out per miR-34a sono resistenti allo sviluppo di artrite indotta da collagene e mostrano una ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie secondaria alla ridotta interazione cellulare tra cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche) e linfociti T (35). La neutralizzazio-

ne degli aumentati livelli di miR-34a nelle cellule dendritiche di pazienti con AR è in grado di ripristinare l'attività del pathway inibitorio di Axl (35). Sulla base di questo van den Brand e collaboratori hanno dimostrato che l'attivazione di Axl attraverso l'utilizzo del suo ligando, GAS6 è in grado di inibire il modello sperimentale di artrite (36). Pertanto l'ottimale attivazione del *pathway* microRNA34/GAS6-Axl è fondamentale per il controllo dell'omeostasi funzionale delle cellule dendritiche.

In conclusione, sebbene non ci siano dubbi sul fatto che i meccanismi epigenetici svolgano un ruolo cruciale nella patogenesi dell'AR, deve essere ancora dimostrato se essi siano davvero causali o siano conseguenza di alterati meccanismi cellulari. Certamente il *targeting* terapeutico dei meccanismi epigenetici potrebbe rappresentare un approccio di successo nel trattamento di malattie infiammatorie croniche come l'AR. Ad oggi, gli sforzi maggiori sono stati condotti nello sviluppo di piccole molecole inibitorie gli enzimi HDACs (HADACi) che hanno mostrato risultati promettenti nella soppressione dell'attività infiammatoria di molteplici tipi cellulari e in modelli animali di artrite (37-39). Meno sviluppati sono ancora gli studi sulla modulazione terapeutica della metilazione del DNA e dei microRNA in corso di AR. La comprensione degli esatti meccanismi molecolari che guidano e stimolano le modifiche epigenetiche cellulari, permetteranno una più comprensiva conoscenza dei meccanismi causali della malattia e l'identificazione di check-points cellulari fondamentali per poter agire con una medicina di precisione a personalizzata anche nell'AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007; 447: 396-8.
2. Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*. 2014; 156: 45-68.
3. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet*. 2010; 70: 27-56.
4. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403: 41-45
5. Zhang T, Cooper S, Brockdorff N. The interplay of histone modifications—writers that read. *EMBO Rep*. 2015; 16: 1467-81.
6. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007; 61: 24R-29R.

7. Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, et al. microRNAs: new regulators of immune cell development and function. *Nature Immunol.* 2008; 9: 839-45.
8. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, Gross L, Hanash S, Johnson M. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1665-73.
9. de Andres MC, Perez-Pampin E, Calaza M, et al. Assessment of global DNA methylation in peripheral blood cell subpopulations of early rheumatoid arthritis before and after methotrexate. *Arthritis Research Therapy.* 2015; 17: 233.
10. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al. Genome-wide profiling in treatment-naïve early rheumatoid arthritis reveals DNA methylome changes in T and B lymphocytes. *Epigenomics.* 2016; 8: 209-24.
11. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al. Genome-wide DNA methylation profiling in rheumatoid arthritis identifies disease-associated methylation changes that are distinct to individual T- and B-lymphocyte populations. *Epigenetics.* 2014; 9: 1228-37.
12. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2016; 31: 142-7.
13. Nile CJ, Read RC, Akil M, Duff GW, Wilson AG. Methylation status of a single CpG site in the IL6 promoter is related to IL6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2686-93.
14. Fu LH, Ma CL, Cong B, Li SJ, Chen HY, Zhang JG. Hypomethylation of proximal CpG motif of interleukin-10 promoter regulates its expression in human rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacol Sin.* 2011; 32: 1373-80.
15. Gillespie J, Savic S, Wong C, et al. Histone deacetylases are dysregulated in rheumatoid arthritis and a novel histone deacetylase 3- selective inhibitor reduces interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 418-22.
16. Toussiot E, Abbas W, Khan KA, et al. Imbalance between HAT and HDAC activities in the PBMCs of patients with ankylosing spondylitis or rheumatoid arthritis and influence of HDAC inhibitors on TNF alpha production. *PLoS One.* 2013; 8: e70939.
17. Huber LC, Brock M, Hemmatazad H, et al. Histone deacetylase/acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1087-93.
18. Kawabata T, Nishida K, Takasugi K, et al. Increased activity and expression of histone deacetylase 1 in relation to tumor necrosis factor-alpha in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research Therapy.* 2010; 12: R13.
19. Araki Y, Tsuzuki Wada T, Aizaki Y, et al. Histone methylation and STAT-3 differentially regulate interleukin-6-induced matrix metalloproteinase gene activation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheumatology.* 2016; 68: 1111-23.
20. Wada TT, Araki Y, Sato K, et al. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 444: 682-6.
21. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol.* 1996; 149: 1607-15.
22. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1001-9.
23. Kriegsmann M, Randau TM, Gravius S, et al. Expression of miR-146a, miR-155, and miR-223 in formalin-fixed paraffin-embedded synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Virchows Arch.* 2016; 469: 93-100.
24. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 11193-8.
25. Zhou Q, Haupt S, Kreuzer JT, et al. Decreased expression of miR-146a and miR-155 contributes to an abnormal Treg phenotype in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1265-74.
26. Alivernini S, Kurowska-Stolarska M, Tulusso B, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2016; 7: 12970.
27. Elmesmari A, Fraser AR, Wood C, et al. MicroRNA-155 regulates monocyte chemokine and chemokine receptor expression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 2056-65.
28. Bluml S, Bonelli M, Niederreiter B, et al. Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1281-1288.
29. Bamboat ZM, Stableford JA, Plitas G, et al. Human liver dendritic cells promote T cell hyporesponsiveness. *J Immunol.* 2009; 182: 1901-11.
30. Iliiev ID, Spadoni I, Mileti E, et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* 2009; 58: 1481-9.
31. Tsoumakidou M, Tousa S, Semitekolou M, et al. Tolerogenic signaling by pulmonary CD1c+ dendritic cells induces regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease by IL-27/IL-10/inducible costimulator ligand. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 944-54 e8.
32. Ramwadhoebe TH, Van Baarsen LG, Berger HG, et al. CD1c+ dendritic cells are overrepresented in lymph nodes of early arthritis patients and related to B cell response. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: A70.

33. Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*. 2007; 131: 1124-36.
34. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nature reviews Immunology*. 2008; 8: 327-36.
35. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Melchor EG, et al. MicroRNA-34a dependent regulation of AXL controls the activation of dendritic cells in inflammatory arthritis. *Nat Commun*. 2017; 8: 15877.
36. van den Brand BT, Abdollahi-Roodsaz S, Vermeij EA, et al. Therapeutic efficacy of Tyro3, Axl, and Mer tyrosine kinase agonists in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 671-80.
37. Joosten LA, Leoni F, Meghji S, Mascagni P. Inhibition of HDAC activity by ITF2357 ameliorates joint inflammation and prevents cartilage and bone destruction in experimental arthritis. *Mol Med*. 2011; 17: 391-6.
38. Li M, Liu X, Sun X, et al. Therapeutic effects of NK-HDAC-1, a novel histone deacetylase inhibitor, on collagen-induced arthritis through the induction of apoptosis of fibroblast-like synoviocytes. *Inflammation*. 2013; 36: 888-96.
39. Hsieh IN, Liou JP, Lee HY, Lai MJ, Li YH, Yang CR. Preclinical anti-arthritic study and pharmacokinetic properties of a potent histone deacetylase inhibitor MPT0G009. *Cell Death Dis*. 2014; 5: e1166.

FATTORE REUMATOIDE E ANTI-CCP: PASSATO, PRESENTE E FUTURO

S. BUGATTI, A. MANZO, R. CAPORALI, C. MONTECUCCO

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

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica complessa caratterizzata da infiammazione e attivazione immunologica, con formazione di autoanticorpi. Storicamente, l'AR è stata distinta in sieropositiva o sieronegativa sulla base della sola presenza del fattore reumatoide (FR) (1). Negli ultimi 20 anni lo spettro delle alterazioni immunologiche si è però notevolmente ampliato, con l'identificazione di nuovi sistemi autoanticorpali, quali gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) (2) e, più di recente, anticorpi diretti contro altre proteine che vanno incontro a modificazioni post-traslazionali, quali proteine carbamilate e acetilate (3). Dal punto di vista clinico, la positività sierologica per autoanticorpi si associa a specifiche caratteristiche fenotipiche e prognostiche dell'AR. In parallelo, si sono progressivamente espanse le evidenze che riconoscono un ruolo patogenetico diretto degli autoanticorpi.

Verranno di seguito brevemente descritte le modalità di sviluppo, il significato patogenetico e quello clinico dei principali sistemi autoanticorpali nell'AR.

AUTOIMMUNITÀ PRE-CLINICA

È noto che sia il FR che gli ACPA possono essere riscontrati nel siero dei pazienti anni prima che essi sviluppino la malattia clinicamente conclamata. Circa il 50% dei pazienti sieropositivi, infatti, presenta ACPA circolanti in media 4 anni prima l'esordio di malattia (4, 5). Sia il titolo degli ACPA che le specificità antigeniche riconosciute (*epitope spreading*) aumentano progressivamente all'approssimarsi della malattia clinica (con un picco 6 mesi prima), per poi stabilizzarsi (6); avviene inoltre lo *switching* isotipico (7) e modificazioni del pattern di glicosilazione del frammento cristallizzabile (Fc) delle immunoglobuline (Ig)

(8). L'ampliamento della risposta autoimmune in termini qualitativi e quantitativi si associa a produzione di citochine pro-infiammatorie e predice lo sviluppo di AR nei pazienti con artrite indifferenziata e in quelli con artralgie ACPA-positive (9). Anche il FR è riscontrabile prima dell'esordio clinico di malattia, ma la sua comparsa è successiva a quella degli ACPA (10).

Nei pazienti con artralgie, la presenza del FR in associazione agli ACPA aumenta il rischio di sviluppo di AR rispetto agli ACPA da soli (11), a suggerire che il FR è necessario allo sviluppo della malattia clinica conclamata nei soggetti a rischio ACPA-positivi.

RUOLO PATOGENETICO DEGLI AUTOANTICORPI

Da sempre riconosciuti come importanti marcatori diagnostici e prognostici nell'AR, gli autoanticorpi hanno di recente riguadagnato interesse grazie all'identificazione del loro ruolo patogenetico diretto attraverso vari meccanismi, di seguito descritti.

Ruolo pro-infiammatorio

Tutte le Ig, ed in particolare e IgG, hanno funzioni effettrici mediate dall'interazione del loro Fc con specifici recettori attivatori o inibitori (FcR) presenti sulla superficie di vari tipi cellulari. In vitro, immunocomplessi contenenti ACPA e fibrinogeno citrullinato sono in grado di stimolare la secrezione di TNF- α da parte dei macrofagi (12, 13). Tale stimolo appare incrementato dalla contemporanea presenza di FR IgM o IgA, a suggerire un sinergismo tra ACPA e FR (14, 15). Un'altra funzione effettrice importante è rappresentata dalla capacità di attivare il complemento sia attraverso la via classica che quella alternativa. L'attivazione del com-

plemento è dimostrata anche per gli ACPA (16), ma risulta particolarmente efficace nel caso del FR classico IgM pentamerico (17). Più di recente, gli ACPA si sono dimostrati capaci di influenzare l'infiammazione e la sua cronicizzazione attraverso l'incremento della generazione dei *neutrophil extracellular traps* (NETs) (18). I NETs stimolano poi la flogosi articolare promuovendo la produzione di citochine pro-infiammatorie, chemochine e molecole di adesione da parte dei fibroblasti sinoviali (19).

Osteoclastogenesi

L'associazione epidemiologica tra ACPA e severità del danno radiografico nell'AR ha trovato recentemente spiegazione causale con l'identificazione del ruolo osteoclastogenico degli ACPA. In generale, gli immunocomplessi che contengono IgG che sono andate incontro a modificazioni dei loro residui glucidici sono in grado di legarsi agli FcR presenti sulla superficie degli osteoclasti e promuoverne l'attivazione (20).

Inoltre, gli ACPA sono in grado di legarsi alla vimentina citrullinata presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori monocito-macrofagici (21), stimolandone la differenziazione e l'attivazione attraverso circuiti mediati da IL-8 (22).

Nocicezione

È stato di recente suggerito anche un ruolo pro-algogeno diretto degli ACPA. In modelli murini sperimentali, la inoculazione di ACPA attiva una reazione di dolore. Gli ACPA si legano a epitopi citrullinati sulla superficie di precursori osteoclastici midollari, inducendo l'espressione di CXCL1 (che è l'analogo murino dell'IL-8 umana), che a sua volta promuove meccanismi nocicettivi (23).

SIGNIFICATO CLINICO DEGLI AUTOANTICORPI

Attività di malattia

Studi indipendenti condotti in varie popolazioni di AR all'esordio hanno sempre suggerito che il fenotipo clinico di presentazione dei pazienti con positività autoanticorpale non differisce significativamente da quello dei pazienti sieronegativi (24, 25). Analisi dettagliate più recenti, che hanno preso in considerazione le associazioni cliniche di FR e ACPA separatamente e in combinazione, sembrano però indicare un profilo pro-infiammatorio

più spiccato nei pazienti sieropositivi. Nella corte francese di artriti all'esordio ESPOIR, i pazienti con positività ACPA, soprattutto se in associazione al FR, mostrano elevazione più spiccata degli indici di flogosi (26). Analogamente, un grosso studio americano condotto su 1.488 pazienti ha dimostrato che la doppia positività per FR e ACPA è associata a livelli significativamente superiori di proteina C-reattiva e di citochine pro-infiammatorie (15). Analizzando i dati clinici di pazienti arruolati in diversi trial clinici, Aletaha e collaboratori (27) hanno confermato tale associazione, che sembrerebbe però specifica per il FR, dal momento che la positività ACPA isolata sarebbe contraddistinta da livelli più bassi di attività di malattia.

Le evidenze cliniche qui descritte non permettono di chiarire se gli autoanticorpi, in particolare il FR, siano causa o conseguenza dell'infiammazione. Da una parte, abbiamo visto che il FR classico IgM è in grado di attivare il complemento, con conseguente innesco della cascata infiammatoria attraverso i prodotti del complemento o l'attivazione dei macrofagi complemento-mediata (17, 28). D'altra parte, il FR potrebbe più degli ACPA risentire dei livelli di infiammazione in quanto prodotto da linfociti B al di fuori di una reazione da centro germinativo T-dipendente, e quindi sotto diretto stimolo infiammatorio (29).

Danno radiografico

Sin dall'identificazione delle proteine citrullinate quali antigeni rilevanti nell'AR, gli ACPA hanno assunto un significato prognostico sfavorevole in termini di progressione radiografica di malattia (30-32). È importante osservare che non solo la mera presenza di autoanticorpi, ma il grado stesso di attivazione immunologica gioca un ruolo negativo sul tessuto osseo.

Syversen e coautori (32) hanno osservato che i pazienti con più alti livelli di ACPA erano 5 volte più a rischio di sviluppare progressione radiografica a 10 anni rispetto ai pazienti con bassi livelli anticorpali. Nella Leiden Early Arthritis Clinic e nella coorte norvegese EURIDISS, un più elevato numero di isotipi ACPA presenti al basale era associato ad un significativo incremento del rischio di sviluppare erosioni nel corso della malattia (33). Eleganti studi di imaging hanno inoltre fornito una determinazione quantitativa dell'effetto additivo di FR e ACPA, dimostrando che il FR influenza le dimensioni e il numero di erosioni ossee in maniera dose-dipendente quando è presente una

concomitante positività degli ACPA (34). Tale sinergismo si osserva anche per quanto riguarda la perdita di massa ossea sistemica (35). Ancora una volta, a supporto del ruolo patogeno diretto degli autoanticorpi, la progressione radiografica nei pazienti ACPA-positivi sembrerebbe almeno in parte indipendente dall'attività di malattia. I dati di follow-up a 8 anni dello studio BEST dimostrano che i soggetti ACPA-positivi presentano una maggior progressione del danno radiologico nonostante una simile risposta alla terapia (36). Inoltre, nei soggetti sani ACPA-positivi senza evidenza clinica di artrite, studi di tomografia computerizzata quantitativa ad alta risoluzione hanno dimostrato la presenza di trabecole ossee più sottili a livello delle teste metacarpali, ed una significativa riduzione dello spessore corticale rispetto ai soggetti sani ACPA-negativi (37).

Risposta alla terapia

Negli anni più recenti sono emerse sempre maggiori evidenze a supporto del ruolo degli autoanticorpi come biomarcatore di risposta alla terapia nei pazienti con AR. Già lo studio PROMPT nel 2007 evidenziava che, nell'artrite indifferenziata, un trattamento aggressivo con methotrexate era in grado di rallentare l'evoluzione in AR solo nei soggetti ACPA-positivi (38). Analogamente, nello studio CARDERA in pazienti con AR, la terapia di combinazione con più farmaci appariva più efficace rispetto alla monoterapia solo in caso di positività autoanticorpale (39). Anche la risposta clinica a farmaci biologici caratterizzati da meccanismi diversi appare legata allo stato sierologico. La positività per ACPA e/o FR è, nel complesso, un predittore di buona risposta clinica a rituximab e abatacept (40-42), ma non agli antagonisti del TNF (43).

CONCLUSIONI

Nell'AR, la positività autoanticorpale identifica un subset di pazienti con specifiche caratteristiche genetiche, patogenetiche e cliniche. Di rilievo, sia il FR che gli ACPA contribuiscono in maniera diretta ai meccanismi patofisiologici di malattia attraverso la modulazione dell'infiammazione e del danno articolare. Ne consegue che la determinazione degli autoanticorpi circolanti e delle loro caratteristiche immunologiche e biochimiche può rappresentare un utile marcatore prognostico e di risposta alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940;17:172-88.
2. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
3. Trouw LA, Rispens T, Toes REM. Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:331-9.
4. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
6. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1554-1.
7. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R13.
8. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anticitrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:234-41.
9. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:383-91.
10. van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3226-33.
11. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:490-4.
12. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fc gamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum* 2008;58:678-88.
13. Laurent L, Clavel C, Lemaire O, et al. Fc gamma receptor profile of monocytes and macrophages from rheumatoid arthritis patients and their response to immune

- complexes formed with autoantibodies to citrullinated proteins. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1052-9.
14. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1425-31.
 15. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:813-21.
 16. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum* 2009;60:1923-31.
 17. Okroj M, Heinegård D, Holmdahl R, Blom AM. Rheumatoid arthritis and the complement system. *Ann Med* 2007;39:517-30.
 18. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2013;5:178ra40.
 19. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Moore E, et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Sci Immunol* 2017 Apr;2(10). pii: eaag3358. doi: 10.1126/sciimmunol.aag3358.
 20. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun* 2015;6:6651.
 21. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791-802.
 22. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis* 2016;75:721-9.
 23. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis* 2016;75:730-8.
 24. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R949-58.
 25. Cader MZ, Filer AD, Buckley CD, Raza K. The relationship between the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and clinical phenotype in very early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:187.
 26. Mouterde G, Lukas C, Goupille P, et al. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies and/or rheumatoid factor status and clinical presentation in early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol* 2014;41:1614-22.
 27. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:229.
 28. Mallya RK, Vergani D, Tee DE, et al. Correlation in rheumatoid arthritis of concentrations of plasma C3d, serum rheumatoid factor, immune complexes and C-reactive protein with each other and with clinical features of disease activity. *Clin Exp Immunol* 1982;48:747-53.
 29. Sweet RA, Ols ML, Cullen JL, Milam AV, Yagita H, Shlomchik MJ. Facultative role for T cells in extra-follicular Toll-like receptor-dependent autoreactive B-cell responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7932-7.
 30. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1744-9.
 31. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R949-58.
 32. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al. High anticyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 212-7.
 33. van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1110-6.
 34. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2151-6.
 35. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:226.
 36. van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 245-8.
 37. Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 854-60.
 38. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
 39. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized

- controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R13.
40. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:329-36.
 41. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:709-14.
 42. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, et al. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1346-52.
 43. Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e89442.

DALLA PATOGENESI AI NUOVI BIOMARCATORI: ESISTE UNA PRECISION MEDICINE NELL'ARTRITE REUMATOIDE?

F.R. SPINELLI, F. MORELLO, F. CONTI, G. VALESINI

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

Sebbene negli ultimi 20 anni si sia assistito ad una rivoluzione nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR), a tutt'oggi una quota di pazienti non risponde in modo soddisfacente al farmaco biologico di prima linea; stratificare i pazienti in base alla probabilità di risposta alla terapia sarebbe un grande vantaggio.

Tuttavia, le recenti raccomandazioni EULAR per il trattamento dei pazienti affetti da AR non menzionano alcuna caratteristica distintiva che possa indirizzare la scelta del primo farmaco biologico, fatta eccezione per la monoterapia con farmaci inibitori della via dell'interleuchina 6 nei pazienti che presentino una controindicazione alla terapia con *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) convenzionali (1). Più di un secolo fa, Sir William Osler affermava: "*it is much more important to know what sort of a patient has a disease than what sort of a disease a patient has*" (è molto più importante sapere che tipo di paziente ha la malattia che quale tipo di malattia ha il paziente). Il moderno concetto di medicina di precisione tiene conto della variabilità genetica, dei fattori ambientali e dello stile di vita dei singoli individui.

L'AR è una malattia infiammatoria cronica, sistemica, nella cui patogenesi intervengono molteplici meccanismi cellulari e umorali dell'immunità innata e adattativa.

Modificazioni epigenetiche e fattori ambientali concorrono allo sviluppo della malattia in individui geneticamente predisposti.

I diversi momenti patogenetici ed il contributo delle diverse componenti del sistema immunitario hanno offerto - e continuano ad offrire - spunti per la ricerca di biomarcatori di malattia: biomarcatori di suscettibilità e diagnostici, marcatori prognostici e di risposta alla terapia e, infine, marcatori suggestivi di diversi fenotipi di malattia ed impegno d'organo.

GENETICA

Tra i marcatori genetici di suscettibilità alla malattia, l'allele HLA DRB1 (*shared epitope*), la cui associazione con l'AR è stata descritta decenni fa, è ancora oggi oggetto di attenzione per la stretta associazione con la positività per anticorpi anti peptidi citrullinati (ACPA); altri alleli HLA e mutazioni in loci non-HLA sembrano contribuire al rischio di sviluppare la malattia ma la dimensione dell'effetto di tale associazione sembra essere modesto (2, 3). Un modello predittivo proposto di recente si basa sull'integrazione di uno score genetico di rischio - comprendente diversi alleli HLA e non - e fattori demografici ed ambientali (tra cui sesso, età, fumo di sigaretta): tale modello sembrerebbe in grado di individuare soggetti ad alto rischio di sviluppare l'AR (4). La positività dell'HLA-DRB1 sembra conferire all'artrite una maggiore gravità, essendo stata associata in diversi studi - direttamente o più probabilmente per l'associazione con gli ACPA - allo sviluppo di danno articolare (3). Molteplici studi di farmacogenetica e farmacogenomica hanno indagato possibili marcatori di risposta alla terapia; tuttavia, i dati disponibili sono inconsistenti e non permettono di indirizzare la scelta terapeutica verso un preciso meccanismo d'azione (5).

EPIGENETICA

Negli ultimi anni, grande attenzione è stata rivolta al ruolo dell'epigenetica nella patogenesi delle malattie autoimmuni. Le modificazioni epigenetiche sono espressione dell'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali e la natura reversibile di tali modificazioni offre un interessante spunto terapeutico. Diversi meccanismi epigenetici - micro RNA (miR), modificazioni post-traduzionali a carico degli istoni, metilazione del DNA - sono stati chiamati in causa nella

patogenesi dell'AR grazie al ruolo svolto nella regolazione delle risposte innata e adattativa, nei meccanismi di morte cellulare, nel richiamo dei linfociti nel sito di flogosi e nell'attivazione di vie infiammatorie come quella dell'interleuchina 6; inoltre, sono state osservate correlazioni con l'attività di malattia e con i livelli di citochine infiammatorie e anti-infiammatorie (6). Alcuni miR - piccole molecole di RNA non codificanti, capaci di regolare la trascrizione genica - tra cui miR-146a, miR-155, miR-16 ed altri ancora sono iper-espressi nelle cellule mononucleate del sangue periferico e nella sinovia dei pazienti affetti da AR e potrebbero essere impiegati con marcatori di malattia (7). Inoltre, uno studio condotto su pazienti con AR di recente insorgenza e di lunga durata ha evidenziato come la maggiore espressione di miR-16 fosse associata ad una migliore risposta alla terapia con DMARDs, attribuendo a tale miR un possibile ruolo predittivo di risposta al trattamento (8). Altre modifiche epigenetiche implicate nello sviluppo della sinovite includono l'ipometilazione del DNA e le modificazioni post-traduzionali - inclusa la citrullinazione degli istoni (6). Gli istoni H2A e H2B citrullinati sono stati indicati come antigeni bersaglio di una risposta evocata *in situ* dal materiale nucleare rilasciato dai neutrofili andati in NETosi (meccanismo di morte cellulare con formazione di *Neutrophils Extracellular Traps* - NET) (9).

PROTEOMICA E METABOLOMICA

Accanto alla genomica e all'epigenetica, proteomica e metabolomica offrono spunti interessanti per la ricerca di nuovi biomarcatori. Con diversi approcci metodologici sono state identificate proteine espresse diversamente nel siero e nel liquido sinoviale dei pazienti con AR: proteine legate alla flogosi e alla risposta immune, metalloproteasi, proteine di origine neutrofilica e proteine del citoscheletro (vimentina, actina, tubulina) (10). La metabolomica studia il profilo metabolico delle cellule offrendone un preciso quadro dello "stato di salute". Lo studio del metaboloma potrebbe rappresentare un marcatore di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da AR: con tale approccio, infatti, è stata confermata la riduzione dei livelli di colesterolo totale e HLD, fenomeno noto come "dislipidemia reumatoide", con aumento dei livelli di lipoproteina A e acidi grassi insaturi (11). Sebbene i dati pubblicati fino ad oggi non siano

conclusivi, la metabolomica sembrerebbe trovare un'applicazione nell'AR grazie all'evidenza che diversi profili possono essere associati con l'attività di malattia e possono predire la risposta alla terapia (10-13).

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI

Negli ultimi 20 anni è stato dimostrato che gli autoanticorpi dotati di maggiore specificità per l'AR quelli diretti i peptidi citrullinati contenuti in diversi antigeni (14). Gli ACPA possono essere considerati biomarcatori predittivi (precedono l'esordio clinico della malattia), diagnostici (sono inclusi nei criteri classificativi per la diagnosi di AR) e prognostici (14). Il ruolo patogenetico degli ACPA è suggerito da diverse evidenze, non ultima la dimostrazione che anticorpi anti-vimentina citrullinata sono capaci di indurre osteoclastogenesi e riassorbimento osseo sia *in vitro* che *in vivo* (14, 15). Sebbene alcuni dati di letteratura suggeriscano che la risposta a determinati farmaci biologici possa essere migliore nei soggetti ACPA positivi, ad oggi nessuna raccomandazione prende in considerazione lo stato anticorpale nella scelta del farmaco biologico di prima linea. Sebbene infrequente, la sierconversione - negativizzazione degli ACPA - è un fattore predittivo di remissione clinica libera da terapia (16).

Sebbene i biomarcatori tradizionali - Fattore Reumatoide (FR) e ACPA siano relativamente specifici e capaci di predire lo sviluppo della malattia, in circa un terzo dei pazienti affetti da AR tali autoanticorpi non sono riscontrabili (17). Accanto alla citrullinazione, altre modificazioni post-traduzionali - in particolare glicosilazione e carbamilazione - sono state implicate nella patogenesi dell'AR e hanno offerto spunto per la ricerca di biomarcatori (18). Negli ultimi anni è stata descritta una nuova famiglia di autoanticorpi: gli anticorpi diretti contro proteine carbamilate (anti-CarP). La carbamilazione è una modificazione post-traduzionale non enzimatica che consiste nell'aggiunta di un gruppo cianato, in particolare in corrispondenza di residui di arginina e lisina; tale modificazione determina la produzione di peptidi omocitrullinati (o carbamiliati), bersaglio della risposta immune (18). Anticorpi diretti contro proteine carbamilate sono stati riscontrati nel siero di pazienti affetti da AR, anche prima dell'esordio clinico della malattia (19-21). Inoltre, analogamente agli ACPA - riscontrati in un'elevata percentuale

di parenti sani di primo grado di soggetti con AR - anche gli anti-CarP sono riscontrabili nel siero dei parenti di primo grado dei pazienti affetti da AR (22, 23). L'associazione tra anti-CarP ed una maggiore progressione del danno radiografico, sia nei pazienti ACPA positivi che negli ACPA negativi, suggerisce anche un ruolo prognostico per questa nuova famiglia di autoanticorpi (24). Infine, come gli ACPA, gli anti-CarP sembrano essere associati all'aterosclerosi subclinica e al rischio cardiovascolare che caratterizza i pazienti affetti da AR (25).

MECCANISMI DI MORTE CELLULARE

Diverse evidenze supportano il ruolo della citrullinazione nel processo di NETosi e viceversa: la peptidil-argini-deaminasi (PAD) 4 catalizza la citrullinazione degli istoni prevedendone la metilazione e contribuendo alla decondensazione del DNA; d'altra parte, il materiale rilasciato dalle cellule rappresenta il substrato per la produzione di ACPA (14). Il riscontro di anticorpi anti-istoni citrullinati, generati a livello di centri germinativi presenti nella sinovia reumatoide, supporta il ruolo della NETosi nella formazione degli ACPA (9). Inoltre, le proteine anti-microbiche estruse dai neutrofili - ad esempio il peptide LL37, sovraespresso nella sinovia dei pazienti affetti da AR - possono rappresentare un ulteriore bersaglio della risposta immune (26, 27). La NETosi contribuisce anche alla produzione di peptidi carbammati: il rilascio di mieloperossidasi all'esterno dei neutrofili, infatti, è responsabile della conversione del tiocianato in cianato, reazione che determina l'omocitrullinazione (28).

Autofagia ed apoptosi sono due meccanismi di morte cellulare che contribuiscono all'induzione o alla perdita di tolleranza verso antigeni autologhi; inoltre, l'autofagia sembra svolgere un ruolo chiave nella citrullinazione (14). La presentazione di antigeni citrullinati sembra essere espressione e, allo stesso tempo biomarcatore, di autofagia nelle cellule presentanti l'antigene (14). In uno studio recente è stata evidenziata una significativa correlazione tra livelli di alcuni marcatori del processo autofagico (LC3-II/ β -actina) e marcatori sierologici di AR, quali VES, PCR, ACPA e FR; inoltre, l'RNA messaggero per beclina1, Atg5, and LC3 - geni dell'autofagia - era maggiormente espresso nella sinovia dei pazienti affetti da AR rispetto ai soggetti con osteoartrosi. (29). Nei pazienti affet-

ti da AR, la persistente attivazione dell'autofagia e la concomitante riduzione dell'apoptosi dei fibroblasti sinoviali ne determina proliferazione e attivazione; durante il processo di autofagia, la processazione delle proteine genera peptidi citrullinati e specifici autoanticorpi (30). Infine, è stato recentemente suggerito che la persistente induzione di autofagia nei fibroblasti sinoviali dei pazienti con AR possa contribuire alla resistenza alla terapia con methotexate (31).

CONCLUSIONI

Molteplici biomarcatori sierologici, cellulari e genetici/epigenetici sono stati valutati e indicati come possibili marcatori predittivi di risposta alla terapia per l'AR; tuttavia, i risultati ottenuti fino ad oggi sono spesso contrastanti e non conclusivi. Un approccio alternativo alla ricerca di biomarcatori capaci di indirizzare e predire la risposta alla terapia deriva dallo studio del tessuto bersaglio dell'AR: la membrana sinoviale, di più difficile accesso ma capace di offrire uno punto di vista più vicino ai meccanismi patogenetici che sottendono allo sviluppo della sinovite e del danno articolare. A fronte di un'ampia mole di dati prodotti, nessuna raccomandazione considera il profilo del singolo paziente nella scelta della terapia con i farmaci biologici attualmente disponibili. Ad oggi la medicina di precisione, basata sull'integrazione di profilo genetico, fattori ambientali e stile di vita, sembra poter affiancare la scelta della terapia suggerendo la correzione di fattori ambientali quali il fumo di sigaretta, la dieta e la cura di alcune infezioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 960-77.
2. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capocchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35: 368-78.
3. Knevel R, Huizinga TWJ, Kurreeman F. Genomic Influences on Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017; 43: 347-61.
4. Sparks JA, Chen CY, Jang X, et al. Improved performance of epidemiologic and genetic risk models for rheumatoid arthritis serologic phenotypes using family history. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1522-29.

5. Bluett J, Barton A. Precision medicine in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 377-87.
6. Picascia A, Grimaldi V, Pignalosa O, De Pascale MR, Schiano C, Napoli C. Epigenetic control of autoimmune diseases: from bench to bedside. *Clin Immunol.* 2015; 157: 1-15.
7. Chung IM, Ketharnathan S, Thiruvengadam M, Rajakumar G. Rheumatoid Arthritis: The Stride from Research to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: pii: E900.
8. Filková M, Aradi B, Senolt L, et al. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1898-904.
9. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1866-75.
10. Castro-Santos P, Laborde CM, Díaz-Peña R. Genomics, proteomics and metabolomics: their emerging roles in the discovery and validation of rheumatoid arthritis biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33: 279-86.
11. Priori R, Scrivo R; Brandt J. Metabolomics in rheumatic diseases: the potential of an emerging methodology for improved patient diagnosis, prognosis, and treatment efficacy. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 1022-30.
12. Priori R, Casadei L, Valerio M, Scrivo R, Valesini G, Manetti C. H-NMR-Based Metabolomic Study for Identifying Serum Profiles Associated with the Response to Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2015; 10: e0138537.
13. Cuppen BV, Fu J, van Wietmarschen HA, et al. Exploring the Inflammatory Metabolomic Profile to Predict Response to TNF- Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2016; 11: e0163087.
14. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 490-7.
15. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012; 122: 1791-802.
16. van den Broek M, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Drug-free remission: is it already possible? *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 266-72.
17. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PK, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12590 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 119-25.
18. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, et al. The Role of Posttranslational Protein Modifications in Rheumatological Diseases: Focus on Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 712490.
19. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2011; 108: 17372-7.
20. Pecani A, Alessandri C, Spinelli FR, et al. Prevalence, sensitivity and specificity of antibodies against carbamylated proteins in a monocentric cohort of patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 276.
21. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 911-5.
22. Barra L, Scinocca M, Saunders S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1439-47.
23. Alessandri C, Bartosiewicz I, Pendolino M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: lack of correlation with anti-cyclic citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33: 824-30.
24. Ajeganova S, van Steenberg HW, Verheul MK, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 112-8.
25. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, et al. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 214.
26. Frasca L, Lande R. Role of defensins and cathelicidin LL37 in auto-immune and auto-inflammatory diseases. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13: 1882-97.
27. Varoga D, Pufe T, Mentlein R, et al. Expression and regulation of antimicrobial peptides in articular joints. *Ann Anat.* 2005; 187: 499-508.
28. Prujin GJM. Citrullination and Carbamylation in the Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol Front Immunol.* 2015; 6: 192.
29. Zhu L, Wang H, Wu Y, He Z, Qin Y, Shen Q. The Autophagy Level Is Increased in the Synovial Tissues of Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Is Correlated with Disease Severity. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 7623145.
30. Sorice M, Iannuccelli C, Manganelli V, et al. Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: a possible trigger for anti-citrullinated peptide antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1374-85.
31. Xu K, Cai YS, Lu SM, et al. Autophagy induction contributes to the resistance to methotrexate treatment in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells through high mobility group box chromosomal protein 1. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 374.

PERCENTUALE DI PORPHYROMONAS GINGIVALIS SU BIOFILM LINGUALE: ASSOCIAZIONE CON ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

F. CECCARELLI¹, G. ORRÙ², A. PILLONI³, I. BARTOSIEWICZ¹, C. PERRICONE¹, E. MARTINO³, R. LUCCHETTI¹, S. FAIS², M. VOMERO¹, M. OLIVIERI¹, M. DI FRANCO¹, R. PRIORI¹, V. RICCIERI¹, A. SILI SCAVALLI¹, R. SCRIVO¹, C. ALESSANDRI¹, F. CONTI¹, A. POLIMENI³, G. VALESINI¹

¹Arthritis Center, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma;

²Molecular Biology Service, Università di Cagliari, Ospedale S. Giovanni di Dio, Cagliari; ³Odontoiatria, Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali, Sapienza Università di Roma

Scopo dello studio: *P. gingivalis* è un batterio anaerobio Gram-negativo localizzato generalmente a livello della cavità orale. Accanto alla ben nota associazione con patologie della cavità orale, negli ultimi anni un crescente interesse è stato dedicato al ruolo patogenetico di questo batterio nello sviluppo dell'Artrite Reumatoide (AR). La capacità di *P. gingivalis* di favorire lo sviluppo di proteine citrullinate rappresenta il meccanismo principale. Tuttavia, il batterio è dotato di altri fattori di virulenza che possono intervenire nella flogosi cronica: in particolare *P. gingivalis* indurrebbe la produzione TLR-mediata di numerose citochine pro-infiammatorie, quali TNF, IL6 ed IL17. Nel presente studio caso-controllo abbiamo valutato la presenza di *P. gingivalis* a livello del biofilm linguale in termini di prevalenza e percentuale rispetto al biofilm totale e le eventuali correlazioni con le caratteristiche clinico-laboratoristiche di malattia.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 143 pazienti affetti da AR (criteri ACR del 1987; M/F 32/111, età media±DS 57.5±19.8 anni, durata di malattia media±DS 155.9± 114.7 mesi); 36 pazienti con parodontite (PD, M/F 11/25, età media±DS 56±9.9 anni, durata di malattia media±DS 25.5±20.9 mesi); 57 (M/F 12/45, età media±DS 61.4±10.9 anni, durata di malattia media±DS 62.3±66.9 mesi) affetti da osteoartrosi del ginocchio o fibromialgia (soggetti di controllo - SC). Tutti i pazienti con AR sono stati valutati allo scopo di determinare l'attività di malattia mediante DAS28. Un prelievo di sangue venoso è stato eseguito per valutare la presenza di ACPA

mediante kit ELISA commerciale. Infine, è stato eseguito un tampone linguale allo scopo di identificare la prevalenza del batterio ed il rapporto *P. gingivalis*/batteri totali del biofilm linguale mediante real-time PCR quantitativa.

Risultati: I pazienti con AR e PD presentavano una prevalenza di *P. gingivalis* significativamente più alta rispetto ai SC (P=0.01 e P=0.003, rispettivamente). Non si evidenziavano correlazioni significative fra la presenza del batterio e la positività per ACPA. La valutazione della percentuale di *P. gingivalis* rispetto al genoma batterico totale del biofilm linguale, eseguita su un sottogruppo di 73 pazienti con AR, pur non mostrando differenze significative, evidenziava valori medi più elevati in questi soggetti rispetto agli altri gruppi. Inoltre, tale percentuale correlava con i valori di DAS28 (r=0.4, P=0.01). Infine, i pazienti in remissione (DAS28<2.6) presentavano percentuali di *P. gingivalis* su biofilm totale significativamente più basse rispetto ai soggetti che non presentavano tale condizione (P=0.02).

Conclusioni: Nel presente studio, per la prima volta è stata valutata la presenza di *P. gingivalis* a livello del biofilm linguale, esprimendone la quantità in termine di percentuale rispetto al contenuto batterico totale. Con tale metodica di quantificazione è stato possibile identificare una correlazione significativa fra la percentuale di *P. gingivalis* e l'attività di malattia.

Keywords: *Biofilm linguale, P. gingivalis, Attività di malattia.*

RUOLO POTENZIALE DEGLI ANTICORPI DIRETTI CONTRO LE PROTEINE CARBAMILATE SULL'ATTIVAZIONE DELL'ENDOTELIO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

A. PECANI, T. COLASANTI, F.R. SPINELLI, C. BARBATI, F. CECCARELLI, C. PERRICONE, F. CONTI, G. VALESINI, C. ALESSANDRI

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

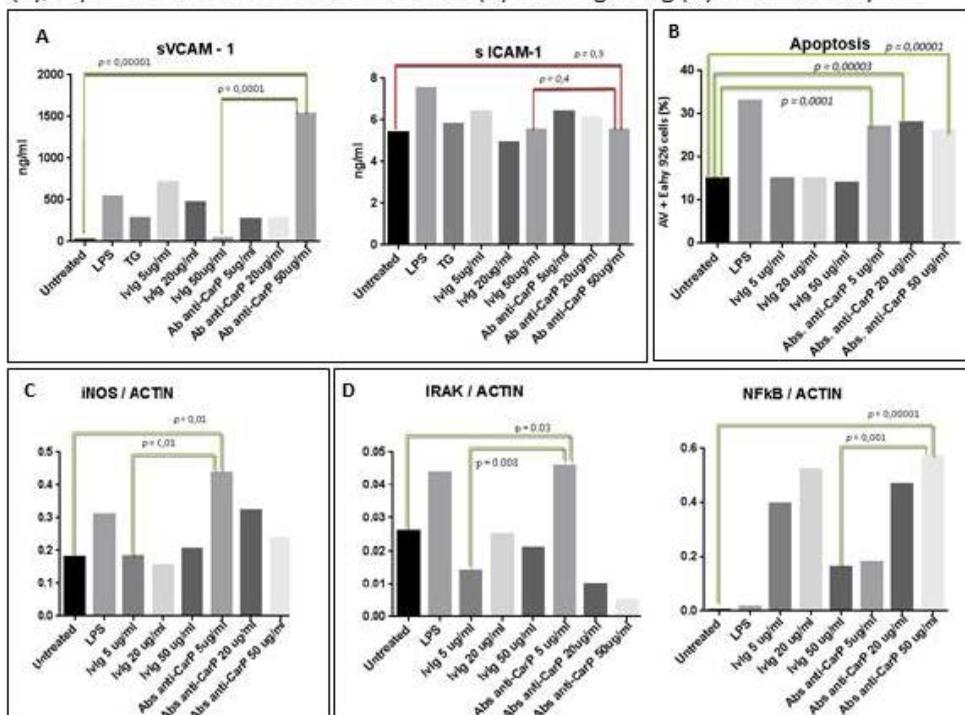
Scopo del lavoro: L'aumento del rischio cardiovascolare che caratterizza i pazienti con Artrite Reumatoide (AR) è dovuto principalmente a fenomeni infiammatori, i quali promuovono l'attivazione dell'endotelio, con conseguente produzione di molecole di adesione e attivazione della cascata del segnale intracellulare. Gli anticorpi diretti contro le proteine carbamilate (anti-CarP), recentemente descritti nei pazienti con AR, svolgono un ruolo significativo pro-infiammatorio e sembrano essere associati all'aterosclerosi

subclinica in pazienti con AR. Gli obiettivi dello studio sono stati:

- 1) determinare l'effetto degli anticorpi anti-CarP, purificati dal siero dei pazienti con AR, sulla produzione di VCAM1 e ICAM1, nonché l'attivazione di IRAK1, NF- κ B e iNOS, nella linea cellulare EAhy926;
- 2) valutare l'apoptosi delle cellule endoteliali indotta dagli anticorpi anti-CarP.

Materiale e Metodi: Per la purificazione degli anticorpi anti-CarP è stato utilizzato come antigene

Figura 1. Espressione delle molecole di adesioni (A), apoptosi delle cellule endoteliali (B), espressione di molecole di attivazione (C) e del signaling (D) in cellule EAhy926.



il fetal calf serum (FCS) carbamilato. L'antigene è stato posto su un filtro di nitrocellulosa e incubato con un pool di sieri con alto titolo di anticorpi anti-CarP. Gli anticorpi sono stati eluiti con glicina 100 mM, pH 2.5 e neutralizzati con Tris-HCl 1M, pH 8. La concentrazione degli anticorpi è stata misurata utilizzando il saggio di Bradford. La linea immortalizzata EAhy926 è stata messa in coltura in Dulbecco's Modified Medium contenente 10% FCS, 1mM L-glutamina, 100 U/ml di penicillina e HAT. Le cellule sono state stimulate a diverse concentrazioni (5-20-50 µg / ml) con gli anticorpi anti-CarP e con IVIg umane, come controllo, e a diversi tempi (30 min-48 h); la produzione di VCAM-1 e ICAM-1 è stata valutata con metodica ELISA sui sovrinatanti di coltura delle cellule trattate come sopra descritto.

L'attivazione di iNOS, IRAK1 e NF-κB è stata rilevata mediante Western Blot sui lisati delle cellule trattate.

L'apoptosi è stata valutata utilizzando un kit contenente annessina V e ioduro di propidio.

Risultati: Dopo la stimolazione della linea cellu-

lare EAhy926 con gli anticorpi anti-CarP è stato osservato:

- 1) induzione della produzione di VCAM-1, ma non di ICAM-1, nei sovrinatanti di coltura;
- 2) attivazione di IRAK-1 e del fattore di trascrizione NF-κB;
- 3) attivazione di iNOS sui lisati cellulari;
- 4) induzione dell'apoptosi (Fig. 1).

Conclusioni: I risultati dello studio suggeriscono un potenziale coinvolgimento degli anticorpi anti-CarP nell'attivazione delle cellule endoteliali, permettendo di ipotizzare un loro possibile ruolo nella disfunzione endoteliale, fase precoce della malattia cardiovascolare aterosclerotica.

BIBLIOGRAFIA

1. Spinelli FR et al. BMC Musculoskelet Disord 2017.
2. Kerola AM et al. Ann Rheum Dis 2012.
3. Gonzales-Gay MA et al. Clin and Exp Rheumatol 2006.
4. Shi J et al. Autoimmun Rev 2014.

Keywords: *Artrite reumatoide, Anticorpi anti-CarP, Attivazione endoteliale.*

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Moderatori: M. Di Franco (Roma), A. Fioravanti (Siena)

- L'infiammazione da microcristalli
Relatore: L. Punzi (Padova)
- Ruolo dell'infiammazione nell'artrosi
Relatore: R. Meliconi (Bologna)
- Nuovi approcci terapeutici nell'artrosi
Relatore: A. Migliore (Roma)

COMUNICAZIONI

- Effetto della bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) sull'infiammazione indotta da microcristalli patogeni in vitro e in vivo
A. Scanu, R. Luisetto, F. Oliviero, P. Galozzi, R. Ramonda, L. Punzi (Padova)
- Analisi comprensiva di una nuova molecola farmacologica per il trattamento dell'osteoartrosi, mediante un approccio proteomico, in colture di condrociti umani
*S. Cheleschi¹, V. Calamia², M. Fernandez-Moreno², A. De Palma¹, M. Galeazzi¹, M. Anzini¹, A. Fioravanti¹, F.J. Blanco²
(¹Siena, ²A. Coruña)*

L'INFIAMMAZIONE DA MICROCRISTALLI

L. PUNZI, A. SCANU, P. GALOZZI, F. OLIVIERO

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova

L'infiammazione da microcristalli è scatenata dalla presenza di cristalli di urato monosodico (MSU) e di pirofosfato di calcio (CPP) nei tessuti articolari e periarticolari. Sebbene questi cristalli si formino in modi diversi, i loro effetti sono molto simili e sono associati ad una acuta ed intensa reazione infiammatoria caratterizzata da un reclutamento imponente di leucociti e dal rilascio locale di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno ed enzimi proteolitici (1). L'interleuchina (IL)-1 β rappresenta il mediatore più importante nell'infiammazione da microcristalli, tanto da essere diventato uno dei bersagli terapeutici più importanti (2). L'evidenza del rilascio di IL-1 da monociti attivati con cristalli di urato risale agli inizi degli anni '80 (3). Da allora le vie di segnale coinvolte nella produzione e nel rilascio dell'IL-1 sono state ampiamente caratterizzate.

Il ruolo chiave dell'IL-1 β nell'artrite da microcristalli è stato rafforzato nel 2006 grazie al lavoro di Fabio Martinon et al. che dimostrarono come i cristalli di urato monosodico (UMS) siano in grado di attivare l'inflammasoma NLRP3 e conseguentemente la caspasi-1 (4). Nello stesso periodo il gruppo di ricerca di Kenneth Rock (lo stesso che nel 2003 identificò l'acido urico come danger signal in grado di stimolare il sistema immunitario innato) dimostrò l'importanza del recettore dell'IL-1 e della funzione della molecola adattatrice MyD88 nel triggering e nell'amplificazione della risposta infiammatoria ai cristalli (5).

Questi lavori hanno costruito le basi per la definizione della gotta come malattia auto infiammatoria (6).

Il termine "auto" però non si riferisce solo all'accensione spontanea ma anche al fatto che la IL-1 induce se stessa. Infatti la stimolazione di IL-1R da parte di IL-1 β indotta dai cristalli amplifica la risposta infiammatoria (7).

L'efficacia del blocco di IL-1 β nei pazienti con gotta e pseudogotta ha naturalmente rafforzato il

concetto di auto infiammazione. Il primo studio sull'inibizione di IL-1 nella gotta fu ideato pensando all'efficacia dell'inibizione di IL-1 nelle malattie autoinfiammatorie con mutazioni in NALP3 (8). L'uso di anakinra in questi studi ha dimostrato una risposta efficace nei pazienti senza effetti collaterali. A seguire, sono stati condotti dei trial RCT con canakinumab e rilonacept, messi a confronto rispettivamente con triamcinolone acetone e indometacina, il cui risultato fondamentale, oltre all'efficacia e alla sicurezza, è stato la riduzione del rischio di riaccensioni della malattia (9, 10).

Tornando al meccanismo molecolare, è noto come i cristalli da soli non siano in grado di attivare una risposta infiammatoria. Questo, secondo alcuni, rifletterebbe il fatto che alcuni pazienti presentano cristalli e non hanno sintomi ed anche il fatto che la maggior parte dei pazienti con iperuricemia non sviluppa la gotta.

L'attacco di gotta viene infatti scatenato in presenza di fattori endogeni che agiscono da secondo segnale o segnale co-stimolatorio essenziale per la trascrizione di RNA messaggero di IL-1 β .

In questo ambito, quello di Joosten rappresenta uno dei lavori più importanti riguardante il priming cellulare ai cristalli. Egli ha dimostrato che l'attivazione di NALP3 e la produzione di IL-1 avvengono dopo esposizione cellulare ad acidi grassi liberi e cristalli di MSU. In particolare l'acido stearico agirebbe sui TLR2. I ligandi di TLR2 sinergizzano con i cristalli nell'induzione di IL-1 β (11).

Uno studio interessante dello stesso gruppo di autori è quello in cui monociti di pazienti con gotta trattati con cristalli di MSU e ligandi di TLR2 (12) producono livelli di IL-1 β più elevati rispetto a controlli sani e che questi livelli correlano con i livelli sierici di acido urico. Successivamente dimostrano che anche cellule da sani pretrattate con acido urico vengono potenziate nella produzione di IL-1 e che questo avviene assieme ad una down-

regolazione di IL-1Ra. La down-regolazione di IL-1Ra potrebbe essere responsabile dell'amplificazione del processo infiammatorio.

Anche il C5a è stato identificato come fattore in grado di indurre la IL-1b nei monociti umani e di potenziare i cristalli di MSU nella produzione di IL-1 (13). Questo processo è caspasi-1 dipendente, richiede la mobilizzazione di calcio intracellulare, l'efflusso di K e l'attività della catepsina G.

Il P2X7R è coinvolto nel rilascio di IL-1 nello spazio cellulare. La sua espressione viene indotta dai cristalli in presenza di LPS. La dimostrazione che l'anticorpo anti P2X7R e il silencing del recettore inibiscono il rilascio di IL-1b e altre citochine suggeriscono che i recettori purinergici siano coinvolti nel rilascio di IL-1b (14).

Mentre Joosten pubblicava il lavoro sugli acidi grassi, noi avevamo osservato come nel plasma, ma soprattutto nel siero ci fosse qualcosa in grado di scatenare la risposta infiammatoria da microcristalli. Poi, dopo aver constatato che i dati che ottenevamo da plasma e siero erano abbastanza diversi, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'azione del fibrinogeno e dimostrato come il fibrinogeno fosse in grado di aumentare la risposta cellulare ai cristalli in termini di IL-1 e IL-8 (15). Abbiamo quindi voluto approfondire questi aspetti del priming cellulare e prendendo come riferimento il lavoro sugli acidi grassi abbiamo frazionato il liquido sinoviale (LS) nelle sue parti lipidiche e proteiche.

Il LS infatti, come il siero, è in grado di potenziare il rilascio di IL-1. Così facendo abbiamo dimostrato che non è la frazione lipidica bensì quella proteica responsabile del priming (16).

Nella pratica, il modo più semplice di attivare le cellule in vitro è di utilizzare il forbolo miristato acetato che induce una abbondante trascrizione di mRNA (dati personali non pubblicati).

Non dobbiamo dimenticare che nell'infiammazione da microcristalli dove c'è un massiccio reclutamento di PMN, una buona parte di IL-1 β viene prodotta da queste cellule attraverso meccanismi caspasi-1 indipendenti (17).

L'infiammazione da microcristalli è caratterizzata da un'accensione spontanea ed improvvisa che però si autolimita. Sono stati identificati numerosi fattori che concorrono alla fase di risoluzione dell'attacco acuto e nella maggior parte dei casi l'*outcome* finale è sempre l'inibizione della IL-1 β . Il TGF β 1 è la molecola più studiata in questo processo (18, 19). Altre sono il PAF, il PPAR γ ,

la melacortina, le HDL, etc. Fattori identificati più recentemente e che hanno mostrato effetti interessanti sono le NET (neutrophil extracellular traps), gli ectosomi e la alfa-1-antitripsina. Quest'ultima, che rappresenta l'inibitore naturale delle serin proteasi prodotte dai neutrofili, è in grado di inibire il rilascio di IL-1 β caspasi indipendente (20). Infine molti fattori esogeni, introdotti cioè attraverso l'alimentazione, possono ridurre l'infiammazione modulando le vie di segnale attivate dai cristalli. Tra questi, i composti fenolici e gli acidi grassi a corta catena derivanti dalla fermentazione delle fibre alimentari sono i più studiati. Catechine (21) e resveratrolo (22) si sono dimostrati particolarmente efficaci nell'inibizione dell'infiammazione da microcristalli, così come il butirato che è in grado di inibire la produzione di IL-1 indotta da cristalli di UMS agendo su alcune vie epigenetiche.

BIBLIOGRAFIA

- Oliviero F, Scanu A, Punzi L. Metabolism of crystals within the joint. *Reumatismo*. 2012; 63: 221-9.
- Punzi L, So A. Serum uric acid and gout: from the past to molecular biology. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29 (Suppl. 3): 3-8.
- Duff GW, Atkins E, Malawista SE. The fever of gout: urate crystals activate endogenous pyrogen production from human and rabbit mononuclear phagocytes. *Trans Assoc Am Physicians*. 1983; 96: 234-45.
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440: 237-41.
- Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2262-71.
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 66-71.
- Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, Orencole SF, Lonnemann G, Cannon JG, Libby P. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. 1987; 139: 1902-10.
- So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: R28.
- Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1839-48.

10. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R25.
11. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RK, Oosting M, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 3237-48.
12. Crişan TO, Cleophas MC, Oosting M, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Netea MG, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 755-62.
13. An LL, Mehta P, Xu L, Turman S, Reimer T, Naiman B, et al. Complement C5a potentiates uric acid crystal-induced IL-1 β production. *Eur J Immunol.* 2014; 44: 3669-79.
14. Gicquel T, Robert S, Loyer P, Victoni T, Bodin A, Ribault C, et al. IL-1 β production is dependent on the activation of purinergic receptors and NLRP3 pathway in human macrophages. *FASEB J.* 2015; 29: 4162-73.
15. Oliviero F, Scanu A, Dayer JM, Fiocco U, Sfriso P, Punzi L. Response to 'Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4'. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14: 405.
16. Scanu A, Oliviero F, Gruaz L, Galozzi P, Luisetto R, Ramonda R, Burger D, Punzi L. Synovial fluid proteins are required for the induction of interleukin-1 β production by monosodium urate crystals. *Scand J Rheumatol.* 2016; 45: 384-93.
17. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 14-24.
18. Lioté F, Prudhommeaux F, Schiltz C, Champy R, Herbelin A, Ortiz-Bravo E, Bardin T. Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor beta1. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1192-8.
19. Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, Frallonardo P, Dayer JM, Punzi L. Cytokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout: role of transforming growth factor β 1 in the resolution phase. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 621-4.
20. Joosten LA, Crişan TO, Azam T, Cleophas MC, Koenders MI, van de Veerdonk FL, et al. Alpha-1-antitrypsin-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 β and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1219-27.
21. Oliviero F, Sfriso P, Scanu A, Fiocco U, Spinella P, Punzi L. Epigallocatechin-3-gallate reduces inflammation induced by calcium pyrophosphate crystals in vitro. *Front Pharmacol.* 2013; 4: 51.
22. Chen H, Zheng S, Wang Y, Zhu H, Liu Q, Xue Y, Qiu J, Zou H and Zhu X. The effect of resveratrol on the recurrent attacks of gouty arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 1189-95.
23. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature.* 2003; 425: 516-21.

RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE NELL'ARTROSI

R. MELICONI

Bologna

Non pervenuto.

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI NELL'ARTROSI

A. MIGLIORE

Dirigente UOS Reumatologia, Ospedale San Pietro, Roma

L'osteoartrosi è la più importante causa di disabilità tra gli anziani e costituisce la patologia articolare più frequente. L'eziologia dell'osteoartrosi è multifattoriale al cui determinismo concorrono fattori genetici, meccanici e infiammatori. Questi tre distinti elementiconstituiscono il background su cui si inseriscono fattori di rischio quali diabete, sindrome metabolica, obesità e gli stress articolari ripetuti. In corso di osteoartrosi le principali alterazioni istopatologiche si osservano a carico della cartilagine articolare, dell'osso subcondrale e della membrana sinoviale in aggiunta al coinvolgimento delle strutture muscolo-ligamentose peri articolari. In passato, si ipotizzava una sequenzialità cronologica nel coinvolgimento di tali strutture, ritenendo la cartilagine il bersaglio principale e la compromissione dell'osso subcondrale e della membrana sinoviale successiva e comunque reattiva alle alterazioni cartilaginee.

L'osteoartrosi dovrebbe essere intesa come una sindrome articolare in cui diversi fenotipi clinici, distinte strutture anatomico-patologiche e diverse fasi di attività di malattia, sono contestualmente coinvolte e rendono necessario un approccio terapeutico personalizzato. Tutto ciò al fine di identificare nuove strategie efficaci nel controllare il sintomo dolore con un buon profilo di sicurezza, ma che siano anche in grado di interferire con la naturale progressione di malattia e rallentare o bloccare la perdita della funzionalità articolare.

La presente relazione si propone di discutere le attuali opzioni terapeutiche e le terapie emergenti nella cura dell'osteoartrosi. Sulla base di recenti linee guida, il primo approccio terapeutico in un paziente con osteoartrosi dovrebbe essere basato sull'utilizzo di paracetamolo e farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) topici eventualmente in associazione a FANS e COX₂inibitori per via orale, oppioidi e capsaicina. In tutti i pazienti sono inoltre da raccomandare esercizi di rinforzo

muscolare, riduzione del peso e approcci educativi.

La terapia condroprotettiva (SYSADOASsymptomatic slow actingdrugs for OA) è orientata a bloccare la progressione di malattia e stimola i processi riparativi della cartilagine mediante la somministrazione di costituenti elementari della stessa.

I nuovi agenti terapeutici per via sistemica si propongono di inibire la degradazione cartilaginea ad opera di proteasi o aumentarne il suo anabolismo tramite l'utilizzo di fattori di crescita. Riguardo l'osso sub-condrale, è tutt'ora in uso l'utilizzo di bifosfonati, terapia ormonale sostitutiva e modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERMs). Gli inibitori dell'immunità innata (Toll Like Receptors, inibitori dell'ossido nitrico sintetasi e terapie anti citochiniche) costituiscono un bersaglio terapeutico nell'osteoartrosi per il loro effetto protettivo sulla membrana sinoviale.

La terapia intra-articolare costituisce un valido approccio terapeutico nell'osteoartrosi in quanto consente di ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali propri delle terapie sistemiche; inoltre permette di effettuare una terapia mirata nel caso di pazienti con osteoartrosi con poche sedi articolari coinvolte. I principali farmaci attualmente disponibili sono costituiti da acido ialuronico e steroidi a cui si stanno affiancando terapie a base di prodotti autologhi di derivazione ematica, terapie anti-citochiniche locali, terapie con fattori di crescita per la cartilagine oltre all'utilizzo di cellule staminali mesenchimali.

La terapia genica rappresenta un altro approccio terapeutico per l'osteoartrosi. Tale terapia è in grado di indurre l'espressione di fattori terapeutici e inibire i geni implicati nella degenerazione articolare, ma esistono molte limitazioni e soprattutto incertezze sull'attività biologica, l'efficacia clinica, la tossicità e la biodistribuzione.

EFFETTO DELLA BACTERICIDAL/PERMEABILITY-INCREASING PROTEIN (BPI) SULL'INFIAMMAZIONE INDOTTA DA MICROCRISTALLI PATOGENI IN VITRO E IN VIVO

A. SCANU¹, R. LUISETTO², F. OLIVIERO¹, P. GALOZZI¹, R. RAMONDA¹, L. PUNZI¹

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; ²Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche-DISCOG, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro: La BPI (Bactericidal/Permeability-Increasing protein), una proteina rilasciata dai leucociti polimorfonucleati (PMN) con una potente attività antimicrobica e anti-infiammatoria, è stata identificata nel liquido sinoviale di pazienti con diverse artropatie. Questa proteina agisce principalmente danneggiando la parete batterica, ma è stato ipotizzato che possa interagire anche con alcuni recettori della membrana cellulare come i toll-like receptor (TLR).

Lo scopo del nostro studio è stato valutare gli effetti e i meccanismi d'azione della BPI in modelli in vitro e in vivo d'infiammazione da microcristalli.

Materiali e Metodi: Monociti della linea THP-1 preattivati per 3 ore con forbolo miristato acetato (300 ng/ml), sono stati stimolati per 24 ore con cristalli di urato monosodico (MSU) (0,5 mg/ml) o di pirofosfato di calcio (CPP) (0,1 mg/ml) in presenza o in assenza della BPI (5 µg/ml). In alcuni esperimenti le cellule o i cristalli sono stati pretrattati per 2 ore con la BPI o per 30 minuti con anticorpi policlonali anti-TLR2 e anti-TLR4 (1 µg/ml). La produzione di IL-1β e IL-8 è stata determinata mediante ELISA.

Nello studio in vivo, 2 mg di cristalli di MSU in 1 ml di PBS sono stati iniettati nelle tasche d'aria, indotte nel dorso di topi CD1 (n=7 per condizione), in presenza o in assenza della BPI (0,1 mg/ml). Dopo 3 ore negli essudati, recuperati dalle tasche mediante lavaggio con 2 ml di PBS, è stato valutato il grado d'infiammazione mediante conta leucocitaria totale e differenziale. La concentra-

zione di IL-1β, CXCL1 e IL-6 è stata determinata mediante ELISA.

Risultati: La stimolazione delle THP-1 con i cristalli aumentava la produzione di IL-1β (MSU: 406,62±12,00 pg/ml; CPP: 357,07±25,17 pg/ml) e IL-8 (MSU: 3798,56±24,64 pg/ml; CPP: 3427,74±22,33 pg/ml). Il trattamento con la BPI diminuiva il rilascio di entrambe le citochine indotte dai cristalli (76% IL-1β, 58% IL-8). Risultati simili sono stati ottenuti quando le cellule, ma non i cristalli, erano pretrattate con la BPI. L'attività anti-infiammatoria della proteina era mantenuta dopo l'esposizione delle cellule agli anticorpi anti-TLR2 o anti-TLR4.

L'iniezione dei cristalli di MSU nelle tasche induceva l'accumulo di leucociti (1020±339x10³ cellule/ml), prevalentemente neutrofili (68,6±8,75%), e il rilascio di IL-1β (32,33±6,35 pg/ml), CXCL1 (467,07±27,47 pg/ml) e IL-6 (624,61±29,41 pg/ml) negli essudati raccolti. La co-iniezione di cristalli e BPI inibiva il reclutamento dei leucociti del 60% e l'infiltrazione dei neutrofili dell'87%, e riduceva la produzione di tutte le citochine valutate (81% IL-1β, 70% CXCL1, 35% IL-6).

Conclusioni: Questo studio dimostra che la BPI riduce l'infiammazione indotta da microcristalli in vitro e in vivo inibendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie e il reclutamento dei PMN. Il suo effetto potrebbe essere dovuto ad un'azione diretta sulle cellule attivate indipendente dai TLR.

Keywords: Microcristalli, BPI, Infiammazione.

ANALISI COMPRENSIVA DI UNA NUOVA MOLECOLA FARMACOLOGICA PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOARTROSI, MEDIANTE UN APPROCCIO PROTEOMICO, IN COLTURE DI CONDROCITI UMANI

S. CHELESCHI¹, V. CALAMIA², M. FERNANDEZ-MORENO², A. DE PALMA¹, M. GALEAZZI¹, M. ANZINI³, A. FIORAVANTI¹, F.J. BLANCO²

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Policlinico Le scotte, Siena;

²Servicio de Reumatología, Grupo de Proteómica y Genómica, INIBIC-Hospital Universitario A Coruña, Spain;

³Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro: Gli inibitori selettivi della cicloossigenasi (COX)-2 (coxibs) sono stati sviluppati per prevenire gli effetti gastrointestinali comunemente associati all'uso di FANS. Studi preliminari eseguiti su VA692, una nuova molecola con caratteristiche di coxib, ne mostravano proprietà anti-infiammatorie, anti-nocicettive e condroprotettive. La proteomica è una tecnica recentemente introdotta allo studio del meccanismo d'azione e tossicità di nuovi farmaci e all'identificazione di nuovi target farmacologici.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto anti-infiammatorio di VA692 rispetto al celecoxib, farmaco già noto e utilizzato nella pratica clinica. Attraverso la metodologia iTRAQ, abbiamo eseguito una valutazione quantitativa dei profili proteici espressi dalla linea cellulare di condrociti T/C-28a2 trattata con i farmaci in studio e IL-1b.

Materiali e Metodi: La linea cellulare di condrociti umani T/C-28a2 è stata generata dal gruppo di ricerca di Goldring; la cartilagine articolare veniva ottenuta da teste di femore di 5 pazienti con osteoartrite (OA) dell'anca sottoposti ad intervento chirurgico. Le cellule venivano incubate con diverse concentrazioni di VA692 e celecoxib (1, 0.5 and 0.2 μ M) in presenza di IL-1b (5ng/ml) per 48 ore. L'espressione genica delle citochine pro-infiammatorie e dei principali enzimi anti-ossidanti veniva valutata in qRT-PCR, il rilascio di prostaglandine (PGE)2 in ELISA, il ratio di apoptosi e la produzione di specie reattive dell'ossigeno (anione superossido) in citometria a flusso. L'analisi statistica veniva eseguita con il test ANOVA e il test di comparazione multipla di Bonferroni.

Risultati: La stimolazione con IL-1 induceva un incremento significativo ($p < 0.001$) dell'espressione genica di COX-2, IL-1b, IL-6, IL-8, superossido dismutasi (SOD)-2 e catalasi, e i livelli di PGE2. I farmaci in studio contrastavano l'effetto dell'IL-1b, con una migliore modulazione del VA692 1 μ M in T/C-28a2 ($p < 0.01$ per COX-2, IL-1b, IL-8, CAT; $p < 0.001$ per IL-6, SOD-2). Inoltre, VA692 riduceva significativamente ($p < 0.05$) l'incremento di apoptosi e di anione superossido indotto dall'IL-1b ($p < 0.05$). L'analisi proteomica sulle T/C-28a2 identificava 797 proteine, 123 delle quali risultavano modulate da VA692 in presenza di IL-1b ($p < 0.001$), 34 dalla sola stimolazione con IL-1b ($p < 0.05$). 21 proteine apparivano comunemente modulate dai due gruppi indicando che 101 proteine erano regolate dal solo effetto di VA692. Tra le proteine down-regolate da VA692, venivano identificate alcune con funzioni strutturali, responsabili della riorganizzazione del citoscheletro, così come chaperoni e enzimi glicolitici. Si osservava invece un incremento di proteine coinvolte nel metabolismo del calcio e nella biosintesi dei ribosomi, oltre che della SOD, come confermato in WB.

Conclusioni: I nostri dati hanno dimostrato l'effetto anti-infiammatorio di VA692, suggerendo inoltre un suo ruolo anti-apoptotico e anti-ossidante. L'analisi del profilo proteico evidenziava una regolazione non solo di tipo anti-infiammatorio da parte di VA692 a livello del condrocita ma, interessante, sembrava regolarne anche l'attività anabolica.

Keywords: *Condrociti, Osteoartrite, Inibitori selettivi della cox2.*

SABATO 25 NOVEMBRE 2017

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMIT
(SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE
E TROPICALI)**

Moderatori: M. Galli (Milano), P. Sarzi-Puttini (Milano)

- Vaccinazioni e farmaci biologici
Relatore: A. Riva (Milano)

- Nuovi farmaci biologici, small molecules e infezioni
Relatore: F. Atzeni (Messina)

VACCINAZIONI E FARMACI BIOLOGICI

A. RIVA

Milano

Non pervenuto.

NUOVI FARMACI BIOLOGICI, SMALL MOLECULES E INFEZIONI

F. ATZENI

Messina

Non pervenuto.

SESSIONE INTERNAZIONALE SUL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO - UNMET NEEDS AND FUTURE PERSPECTIVES IN SLE DIAGNOSIS AND THERAPY

Moderatori: M. Galeazzi (Siena), G. Valesini (Roma)

- The microbiome and SLE
Relatore: Y. Shoenfeld (Tel HaShomer - IL)
- Role of T and B lymphocytes
Relatore: A. Afeltra (Roma)
- Early diagnosis: the identification of biomarkers to identify “pre-disease” (high risk individuals) and very early disease
Relatore: G.D. Sebastiani (Roma)
- Identification of socioeconomic factors that contribute to long-standing disease
Relatore: C. Vasconcelos (Porto - PT)
- New perspectives in SLE therapy
Relatore: A. Doria (Padova)
- Patient’s unmet needs
Relatore: D. Mazzoni (Bologna)

THE MICROBIOME AND SLE

Y. SHOENFELD

Tel HaShomer - IL

Non pervenuto.

ROLE OF T AND B LYMPHOCYTES

D. MARGIOTTA, A. AFELTRA

ImmunoRheumatology Unit - University Campus Biomedico, Rome

Although prognosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) has dramatically improved over the last 40 years, a better knowledge of the disease is essential to develop more specific treatments. Current advances in understanding immunopathogenesis of SLE may provide new approaches to classify the different pathological mechanisms and open a window into the clinical heterogeneity of SLE, so that more individualized therapeutic interventions can be utilized, while preserving the protective functions of the immune system.

This continues to represent a major unmet need for patients and rheumatologists.

In this review we will highlight the most recent insights into T and B cell roles and novel interactions between the adaptive and innate immune system.

SLE has traditionally been considered to be caused by cells of the adaptive immune system, in particular B lymphocytes. In the last decades, it has become evident that aberrations in the innate immune system, including dendritic cells and phagocytes, are also important in SLE pathogenesis, as these cells contribute to the production and processing of autoantigens that might initiate or perpetuate disease (1-5).

Recently, plasmacytoid dendritic cells (pDCs) and type I interferons (IFN) have been suggested to be central components of SLE pathogenesis (6-8).

During apoptosis, there is transient expression of autoantigens on apoptotic cell membranes and the generation of apoptotic cell debris. In SLE, there is an increased burden of apoptotic material, with elevated levels of circulating DNA, RNA and nuclear proteins. Why this occurs is incompletely understood, but there are evidences of impaired phagocytosis in murine and human lupus. This apoptotic material can be recognized as antigen-

ic by Toll-like Receptors (TLRs) or by Fc-receptors expressed on DCs. In human SLE are mainly involved TLR7 and 9 and Fc-receptors on pDCs, leading to activation of type I IFN release. Recently, neutrophils were recognized as another trigger of type I IFN pathway activation, by a specific form of cell death called NETosis. In NETosis the neutrophil cellular membrane breaks down allowing the release of neutrophils extracellular traps (NETs) which are meshwork-like structures containing chromatin and peptides with anti-microbial activity. NET accumulation was described in SLE patients and studies have linked NET formation to the source of dsDNA autoantigen in lupus. Furthermore, pharmacological inhibition with peptidylarginine deiminase disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. On the other hand, lupus-prone MRL/lpr mice that lack functional NADPH-oxidase, essential for NET formation, develop a worsening disease. A possible explanation for these conflicting results is that mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production can support NET formation without activation of NADPH-oxidase in low-density granulocytes from SLE patients (2-5, 7-9).

Type I IFNs induce an array of biological effects such as monocyte differentiation into DCs, myeloid-derived DC differentiation and upregulation of T-cell costimulatory molecules MHC class II, CD80 and CD86 in vitro on DC surface; activation of myeloid-derived DCs to induce differentiation of naive T cells into helper T cells; differentiation of autoreactive B cells into Ig-secreting plasma cells, and upregulation of the expression of BAFF and APRIL on myeloid-derived DCs; inactivation of human Tregs in vitro by downregulating intracellular cAMP and negatively regulating

T-cell receptor signalling; generation of lymph-node-resident follicular T cells in mice; activation of neutrophils to undergo apoptosis, causing the release of NETs (10).

Overall, the breaking of immune-tolerance with pDCs activation and production of type I IFNs with IL-6, IL-12 and IL-23 leads to:

- activation of monocyte/macrophage cells along with myeloid DCs (mDCs) and accumulation in target tissue;
- promotion of antigen presentation and co-stimulation properties of myeloid DCs leading to T cells activation;
- promotion of activation and increased survival of B lymphocytes.

Collectively, these abnormalities enhance B cell maturation and differentiation, antibody production and immune complex formation.

Organ damage is an effect of multiple pathways: monocyte/macrophage and mDCs activation and migration in inflamed tissues; cytokines production such as IL1, IL6, IL12, TNFalpha; auto-antibodies and immune complexes deposition and complement activation.

Tissue damage with the production of apoptosis debris and immune complexes facilitate pDCs activation by Fc-receptors and TLRs, allowing the perpetuation of the vicious circle.

In this pathogenetic scenario, T and B cells still play a central role (1-10).

T CELLS

Normally, immature DCs present self-antigens in the absence of costimulatory signals, inducing a tolerogenic effect on autoreactive lymphocytes. As we have previously mentioned, in SLE self-antigen presentation by mDCs can occur in the presence of costimulatory signals.

T-cell tolerance can be defective in SLE, due to aberrant signaling through the T-cell receptor. This phenomenon is not cell-intrinsic and can be induced in normal T cells by serum IgG from patients with SLE. In T cells from these patients the CD3 ζ chain (which mediates signaling via tyrosine-protein kinase ZAP-70) is downregulated owing to increased mTOR activity, causing ZAP-70 to be replaced by Fc receptor gamma chain. The latter then pairs with spleen tyrosine-protein kinase (Syk) rather than with the normally recruited ZAP-70, resulting in hyperactivation of the T-cell-receptor signaling pathway (4, 11, 12).

Despite this hyperactivated phenotype, T-cells are unable to produce enough amounts of the crucial cytokine IL-2. Expression of IL-2 is compromised by decreased levels of the transcription factor AP-1 and suppression by cAMP-responsive element modulator (CREM α).

Th17 cells represent a subset of CD4+ T helper cells developmentally distinct from Th1 and Th2 subsets. They are characterized by the expression of the orphan nuclear factor receptor ROR γ t and the expression of the cytokines IL-17A, IL-17F and IL-22.

IL-17 promotes inflammation and tissue damage in the context of SLE by recruiting neutrophils and monocytes, facilitating T-cell tissue infiltration and promoting antibody production (4, 11, 12). Recent data demonstrated a link between Th17 cells and gut microbiota. Indeed, SLE but not healthy control fecal microbiota can induce the differentiation of CD4+ naive T lymphocytes into Th17 cells, thereby hampering the Treg/Th17 ratio. Th17 cells can also be induced upon binding of ICs to Fc γ RIIIa on CD4+ T lymphocytes through Syk phosphorylation.

A small subpopulation of T cells lack the expression of CD4 and CD8 surface markers in healthy individuals. These cells express the phenotype TCR- $\alpha\beta$ +CD4-CD8- and are called double negative (DN) T cells. In SLE patients and lupus prone-mice, DN T cells are expanded in the peripheral blood and in disease affected kidneys and are thought to contribute to loss of tolerance. These cells produce inflammatory cytokines like IL-1 β , IFN- γ and IL-17 and promote B cell differentiation and antibody production (13).

Follicular helper T cells (TFH) represent a distinct subset of CD4+ T cells required for the formation of germinal centers and specialized in providing help to B cells to differentiate into plasma cells or memory B cells. Therefore, they are suspected to play a central role in SLE. Differentiation of CD4 lymphocytes in TFH is widely orchestrated by DCs and type I IFNs in SLE. TFH express high levels of CXC chemokine receptor type 5 (CXCR5), PD-1 (Programmed Death-1), ICOS (Inducible T cell CO-Stimulator) and the regulator transcription factor Bcl6 (B cell lymphoma 6) which are markers for their identification (14).

TFH mediated activation of B cells is mainly associated to CD40L, CD28, ICOS and cytokines production such as IL4, IL21, PD1, BAFF, all involved in B cells promotion (14, 15).

TFH cells are found in peripheral blood of SLE patients during flares; an increased number of these cells is associated with high disease activity and decreased Treg numbers and/or function both in patients and in autoimmune mouse models (16). In lupus nephritis TFH can be found in the kidney. IFN- γ R signaling is necessary for TFH cell development: an excess of IFN- γ R signaling leads to an accrual of TFH cells associated with increased ANA titers, higher frequency of circulating activated B cells and disease activity (17, 18).

Several evidences demonstrated defects in T regulatory cells (Tregs) number and/or function in SLE. While data on the number of circulating or resident Tregs are conflicting, some studies emphasized that the suppressive function of Tregs may be impaired in SLE patients or that SLE effector cells may be resistant to Treg-induced suppression (12). Low-dose IL-2 therapy corrects regulatory T cell defects, modulates TFH and Th17 cells and decreases disease activity (19, 20).

B CELLS

B lymphocytes have a central role in SLE, due to the production of pathogenic autoantibodies against soluble and cellular components, which form immune complexes that subsequently deposit in various organs and cause tissue damage. B cells can act as antigen-presenting cells, presenting autoantigens to activate T cells.

Similar to T cells, B cells have been reported to exhibit hyperactivation in SLE, including augmented calcium influx following crosslinking of the B-cell receptor, and increased antigen-receptor mediated phosphorylation of downstream protein tyrosine residues. Pronounced Syk and Btk phosphorylation – mediating crosstalk between BCR and TLRs, as well as between BCR and JAK-STAT pathway – has been demonstrated in B cells from patients with active SLE compared to those of healthy individuals, potentially contributing to their hyperactive state.

The majority of B cells are self-reactive and are usually removed by central tolerance mechanisms in the bone marrow, including receptor editing, deletion or the induction of anergy.

Recently, the miR-17-92 family of miRNA has been shown to regulate central B-cells tolerance by targeting phosphatase and tensin homolog (21). Moreover autoreactive B cells can be removed by

selection mechanisms in the periphery which can involve impaired survival and anergy.

Recent studies showed that half of SLE patients have IgE directed to dsDNA: levels of self-reactive IgE increase with increased disease activity in patients with SLE and the IgE immune complexes can stimulate type I IFN in pDCs (22, 23).

Elevated levels of cytokines that influence B-cell activation, proliferation and survival have been documented in SLE, such as BAFF (B-cell-activating factor)/BLys (B lymphocyte stimulator) and APRIL (A proliferation inducing ligand). BAFF induces differentiation of immature B cells and influences the survival of early plasma cells; APRIL contributes to the survival of plasma cells at late stages of development (1, 3, 24, 25).

Additional immune cell types and antibody isotypes have been described in literature as novel modifiers in SLE. Some data has continued to expand the mechanisms by which innate immune signals may regulate the B cell compartment: neutrophils act as source of self-antigen and cytolytic and inflammatory factors; they can be primed by IFN and autoantibodies to release NETs as a source of immunogenic DNA, histones, and neutrophil proteins contributing to pDC activation. The development of autoantibodies to both self-DNA and antimicrobial peptides in NETs suggests that NETs could also serve as autoantigens to trigger B cell activation. In turn, B cells can produce anti-DNA and anti-RNA autoantibodies further promoting NETosis (1, 3, 5, 6, 25).

New findings have been demonstrated about the impact of both TLR7 and TLR9 on autoantibody production and disease progression in murine models of SLE. TLR7 and TLR9 seem to have opposing roles in the formation of spontaneous germinal centers (GC), with B cell intrinsic TLR7 expression essential for the development of GC and breaking of GC-tolerance checkpoints and TLR9 providing a negative regulatory function (26). Giltiay et al. recently demonstrated that TLR7 overexpression on B cells promotes the proliferation and plasma cell differentiation of transitional type 1 B cells, highlighting the multiple stages of B cell development that may be affected by TLR signaling (27).

Recent data has further elucidated the nature of both murine and human Bregs. In human peripheral blood two Bregs subtypes were characterized: CD24^{hi}CD27⁺ B cells that express IL-10 and regulate monocyte production of TNF α and CD19⁺C-

D24hiCD38hiCD1d+ B cells that produce IL-10 and suppress T cell cytokine production. The suppressive function of this cell subset appeared to be defective in SLE, but not in primary Sjogren Syndrome (1). Moreover Bregs can mediate their effects through mechanisms different from cytokine production. Khan et al. recently identified a PD-L1 (the ligand for an inhibitory programmed death receptor) population of regulatory B cells within the mouse marginal zone and human naïve compartment that suppressed TFH but was not IL-10 mediated (28). Finally, Bregs are decreased in Lupus Nephritis patients (29).

As we have described, recent advances in our understanding of SLE pathogenesis have shed light on numerous additional disease components at various stages of the SLE pathology: each of these may provide new opportunities of modulation to the complexity of lupus disease and represent the basis for novel treatments and individualized approaches to care.

REFERENCES

1. Dorner T, Lipsky PE: Beyond pan-B-cell-directed therapy - new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 645-657.
2. Mok MY, Shoenfeld Y: Recent advances and current state of immunotherapy in systemic lupus erythematosus. *Expert opinion on biological therapy.* 2016; 16: 927-939.
3. Morawski PA, Bolland S: Expanding the B Cell-Centric View of Systemic Lupus Erythematosus. *Trends Immunol.* 2017; 38: 373-382.
4. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC: Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in molecular medicine* 2017; 23: 615-635.
5. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE: New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(12):716-730.
6. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS: Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017, 56(suppl_1):i55-i66.
7. Klarquist J, Zhou Z, Shen N, Janssen EM: Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus: From Pathogenic Players to Therapeutic Tools. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5045248.
8. Mackern-Oberti JP, Llanos C, Riedel CA, Bueno SM, Kalergis AM: Contribution of dendritic cells to the autoimmune pathology of systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2015; 146: 497-507.
9. Son M, Kim SJ, Diamond B: SLE-associated risk factors affect DC function. *Immunol Rev.* 2016; 269: 100-117.
10. Oon S, Wilson NJ, Wicks I: Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. *Clinical & translational immunology.* 2016; 5: e79.
11. Moulton VR, Tsokos GC: T cell signaling abnormalities contribute to aberrant immune cell function and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015; 125: 2220-2227.
12. Nandkumar P, Furie R: T-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016; 25: 1080-1085.
13. Wu M, Yang J, Li X, Chen J: The Role of gammadelta T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res.* 2016, 2016: 2932531.
14. Sawaf M, Dumortier H, Monneaux F: Follicular Helper T Cells in Systemic Lupus Erythematosus: Why Should They Be Considered as Interesting Therapeutic Targets? *J Immunol Res.* 2016; 2016: 5767106.
15. Gensous N, Schmitt N, Richez C, Ueno H, Blanco P: T follicular helper cells, interleukin-21 and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56: 516-523.
16. Choi JY, Ho JH, Pasoto SG, Bunin V, Kim ST, Carrasco S, Borba EF, Goncalves CR, Costa PR, Kallas EG et al: Circulating follicular helper-like T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 988-999.
17. Xu H, Liu J, Cui X, Zuo Y, Zhang Z, Li Y, Tao R, Li Y, Pang J: Increased frequency of circulating follicular helper T cells in lupus patients is associated with autoantibody production in a CD40L-dependent manner. *Cell Immunol.* 2015; 295: 46-51.
18. Zhang X, Lindwall E, Gauthier C, Lyman J, Spencer N, Alarakhia A, Fraser A, Ing S, Chen M, Webb-Deitge T et al: Circulating CXCR5+CD4+helper T cells in systemic lupus erythematosus patients share phenotypic properties with germinal center follicular helper T cells and promote antibody production. *Lupus.* 2015; 24: 909-917.
19. von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, Rose A, Klaus A, Alexander T, Enghard P, Sawitzki B, Hiepe F, Radbruch A et al: Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1407-1415.
20. He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, Jin Y, Gan Y, Hu X, Jia R et al: Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2016; 22: 991-993.
21. Lai M, Gonzalez-Martin A, Cooper AB, Oda H, Jin HY, Shepherd J, He L, Zhu J, Nemazee D, Xiao C: Regulation of B-cell development and tolerance by different members of the miR-17 approximately 92 family microRNAs. *Nat Commun.* 2016; 7: 12207.
22. Dema B, Pellefigues C, Hasni S, Gault N, Jiang C, Ricks TK, Bonelli MM, Scheffel J, Sacre K, Jablonski M et al: Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS One.* 2014; 9: e90424.

23. Henault J, Riggs JM, Karnell JL, Liarski VM, Li J, Shirinian L, Xu L, Casey KA, Smith MA, Khatry DB et al: Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity. *Nat Immunol.* 2016; 17: 196-203.
24. Hui-Yuen JS, Nguyen SC, Askanase AD: Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016; 25: 1086-1096.
25. Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, Jackson SW: Altered B cell signalling in autoimmunity. *Nature reviews Immunology.* 2017; 17: 421-436.
26. Soni C, Wong EB, Domeier PP, Khan TN, Satoh T, Akira S, Rahman ZS: B cell-intrinsic TLR7 signaling is essential for the development of spontaneous germinal centers. *J Immunol.* 2014; 193: 4400-4414.
27. Giltiay NV, Chappell CP, Sun X, Kolhatkar N, Teal TH, Wiedeman AE, Kim J, Tanaka L, Buechler MB, Hamerman JA et al. Overexpression of TLR7 promotes cell-intrinsic expansion and autoantibody production by transitional T1 B cells. *J Exp Med.* 2013; 210: 2773-2789.
28. Khan AR, Hams E, Floudas A, Sparwasser T, Weaver CT, Fallon PG: PD-L1hi B cells are critical regulators of humoral immunity. *Nat Commun.* 2015; 6: 5997.
29. Heinemann K, Wilde B, Hoerning A, Tebbe B, Kribben A, Witzke O, Dolff S. Decreased IL-10(+) B cells (Bregs) in lupus nephritis patients. *ScandJ Rheumatol.* 2016, 45: 312-316.

EARLY DIAGNOSIS: THE IDENTIFICATION OF BIOMARKERS TO IDENTIFY “PRE-DISEASE” (HIGH RISK INDIVIDUALS) AND VERY EARLY DISEASE

G.D. SEBASTIANI

Direttore U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo – Forlanini, Roma

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease characterized by a broad spectrum of clinical manifestations and a multitude of laboratory abnormalities. The complexity of the disease could also explain why it can be difficult to identify SLE patients in an early stage of the disease. In fact, there are no pathognomonic clinical or serological features which can help clinicians in making SLE diagnosis. Criteria for the classification of SLE were elaborated by the American College of Rheumatology (ACR) firstly in 1971, then revised in 1982, and then again in 1997 (1). The new SLICC classification criteria seem to perform better than the revised ACR criteria in terms of sensitivity (but not specificity) (2). The SLICC criteria are meant to be clinically more relevant, allowing the inclusion of more patients with clinically defined lupus than are included using the current ACR criteria. However, even the SLICC classification criteria are not diagnostic criteria, and cannot be applied to every individual case.

So, the diagnosis of SLE remains very difficult, especially in the early stage of the disease, when it is more important to start the correct treatment, since it is well known that the delay in treatment is associated with a worse prognosis (3-5), and the progressive decrease in the time elapsed between disease onset and diagnosis is one of the major contributors to the improvement of survival (6) and quality of life (7) in SLE patients over time.

With the purpose of collecting information on the clinical and laboratory characteristics of SLE patients at the beginning of the disease and during the first years of follow-up, on behalf of the Italian Society of Rheumatology, a multicentre, prospective study on patients with recent (less than 12 months) onset SLE coming from nine Italian centres was started and is still ongoing. Preliminary data on the clinical and serologic characteristics of this cohort at the time of patients' enrollment

have already been published (8). Further analysis on the 260 patients as yet enrolled, showed that the mean diagnostic delay (from the appearance of the first symptom until the diagnosis) was about 19 months. The majority (68.6%) of patients were diagnosed no later than 12 months, 20.8% had the diagnosis in a period ranging from 1 to 5 years and 10.6% after 5 years after the appearance of the first symptoms. Number of organ/system involved and disease activity (ECLAM) at 2 onset were significantly associated with an early recognition of disease ($p=0.01$ and 0.02 , respectively). On the contrary, patients with contemporary mucocutaneous and haematological involvement and those with the combination of musculoskeletal and renal involvement experienced a significant delay in the diagnosis ($p=0.02$ and 0.05 , respectively).

Thus, even if relevant progress in SLE diagnosis has been made in the past decades, mainly because of the widespread introduction of the ANA test by indirect immunofluorescence during the early eighties, a significant number of patients is experiencing a delay greater than 12 months, and no significant reduction of the time elapsing from onset and diagnosis has been obtained in the recent years.

The complex etiopathogenesis and heterogeneous clinical manifestations make SLE commonly misdiagnosed. This diversity is a reason why a treatment may have beneficial effects in only a subset of patients. Identifying new SLE biomarkers might be a useful tool to sub-classify patients, quantify the risk of organ involvement and predict which clinical manifestation they might develop, as well as assign them the most appropriate treatment. It may also facilitate early and accurate SLE diagnosis and improve the evaluation of medications in clinical trials. Therefore, finding new specific biomarkers is very important and there is constant effort to obtain new and more valid tests for a better management of the disease.

As a consequence, many researchers are focusing on the discovery of new reliable biomarkers for the individuation of early and very early disease. Studies of SLE immunopathogenesis have contributed to impressive advances in defining important mechanisms of disease. The role of the innate immune response, particularly the type I interferon pathway; the contribution of important T cell subsets to altered immune regulation; and identification of genetic polymorphisms associated with disease were particularly noted, but significant areas of opportunity remain. Epigenetic analyses could provide a tool to understand the contribution of environmental factors to disease development and flares, and incorporating studies of metabolism was identified as an as yet untapped research opportunity. Study of well-phenotyped patients to relate the underlying biology of lupus to defined clinical subsets is an obvious approach that will require dedicated infrastructure and collaboration among clinicians and investigators.

INTERFERONS

It has been shown that an increased concentration of interferon-gamma inducible protein-10 predated the onset of systemic lupus erythematosus and was related to autoantibodies before the onset of disease (9). Additionally, interferon-alfa is a potential biomarker for certain forms of neuropsychiatric involvement (10).

Recently, Munroe et al analysed longitudinal serum samples collected prior to and concurrent with SLE classification. In this preclinical longitudinal study they assessed the temporal relationship between IFN-associated soluble mediators, the accrual of lupus-associated autoantibodies and increased type I IFN activity. Their findings suggest that perturbations in combined immunological processes precede clinical classification and can help identify individuals at risk of lupus development. They found that, like autoantibody positivity, IFN- α activity and elevated IFN-associated soluble mediators arise months or years before disease classification. Altogether their findings suggest the following timing of events prior to SLE classification: dysregulation of select type II IFN mediators, followed by the detection and accrual of autoantibodies, and finally, the elevation of serum IFN- α activity. Future SLE classification was best discerned by the concentrations of IFN- γ , MCP-3, anti-chromatin and anti-spliceosomal autoanti-

bodies, even >4 years before classification (93% accuracy). Thus, a combination of type II IFN mediators and autoantibodies accurately predicts SLE classification years in advance. Further, these findings suggest that early dysregulation of type II IFN mediators interacts with accumulation of autoantibody specificities, leading to elevated serum IFN- α activity and ultimately resulting in clinical disease and SLE classification. Finally, IFN- γ can drive the production of IFN- α and BlyS, thereby promoting inflammation and further enhancing B-cell activation and (auto)anti-body accumulation (11). Through the measurement of systemic soluble mediators indicative of ongoing inflammation when detected in the periphery, including IFN- γ , IP-10, MCP-3 and BlyS, in addition to the detection of DNA-protein and RNA-protein binding autoantibodies, it could be possible to identify individuals who may need rheumatology referral or closer monitoring, findings further supported by similar perturbations in autoantibodies and cytokines in preclinical rheumatoid arthritis.

In another study, Zhao et al showed that DNA methylation levels of IFI44L in the peripheral blood may be useful in the evaluation and diagnosis of SLE. The specificity and sensitivity of IFI44L promoter methylation in discriminating between SLE and healthy controls were superior to those of currently available tests. Moreover, IFI44L promoter methylation levels could discriminate between SLE and other autoimmune diseases such as RA and pSS (12). Previous work has demonstrated reduced global genomic DNA methylation in SLE, and reduced DNA methylation levels in promoters of specific autoimmune related genes such as ITGAL, 13 TNFSF7, 14 PRF115 and CD40LG16 in SLE CD4+ T cells. Moreover, multiple genome-wide DNA methylation studies have been recently performed in SLE, leading to the identification of additional differentially methylated genes in this disease, most of which are hypomethylated in patients with SLE. Importantly, there is a robust hypomethylation of interferon (IFN)-regulated genes in SLE, independent of the cell type examined. 4

AUTOANTIBODIES

IgG anti-nucleosome antibodies have proven to be helpful in diagnosing patients in the absence of anti-dsDNA or anti-Sm antibodies; in addition, anti-ribosomal P antibody is another potential biomarker for the diagnosis of SLE, with a high spec-

ificity (99.4%) but low sensitivity (14.2%). Serum anti-C1q antibody and urinary monocytic chemoattractant protein-1 (UMCP-1) may be valuable biomarkers for lupus nephritis (10). Autoantibodies to RNA Helicase A (anti-RHA) is a new serologic marker for SLE. It is produced mainly in young non-African Americans at an early stage of their disease. Anti-RHA has a unique tendency to diminish over time. The production of anti-RHA may be highly sensitive to treatment (13).

CYTOKINES AND MICRORNAS

Serum calreticulin has been associated with activity and damage in SLE (14), and the cleaved form of osteopontin has been associated with nephritis and proteinuria (15). Data from *in-vitro* and *in-vivo* research suggest that CXCL13 is involved in the pathogenesis of SLE. Furthermore, CXCL13 serum levels correlated significantly with SLE disease activity in different studies in mice and on more than 500 patients (children, teenagers and adults of different ethnicities). Moreover, a positive correlation to LN was investigated and observed in most performed studies. Thus, CXCL13 levels can be seen as a new biomarker for SLE and LN in particular, with the limitation that CXCL13 cannot be considered specific, because it can be found in raised concentration in other autoimmune

diseases and in severe infections (16).

Recently, the list of molecules important for SLE pathogenesis has been extended by miRNAs. These factors comprise a fundamental layer of post-transcriptional gene expression regulation. Patients with SLE have revealed unique miRNA signatures when compared with healthy individuals or those with other diseases. Dysregulation of miRNAs has also been found to be associated with disease activity and major organ involvement. MiRNAs have the potential to act as biomarkers for the diagnosis and assessment of patients with SLE. MiR-146a expression levels in serum negatively correlate with disease activity and degree of proteinuria. It was also observed that treatment with steroid doesn't influence already altered expression of miR-146a, suggesting that miR-146a is intrinsically underexpressed in lupus patients. The strong association between the level of miR-146a and clinical disease activity indicate that it may serve as new disease biomarker. MiR-125a expression level is different in SLE patients compared to controls. MiR-125a level in blood is only downregulated in patients with SLE compared to healthy controls and Rheumatoid Arthritis (RA) patients. Moreover, changed expression of miR-125a in urine supernatant of LN children is strongly associated with SLEDAI score. It is higher in active LN than non-active LN. The DNA-methylation-

Table 1 - Cytokines and microRNAs as candidate biomarkers for SLE.

Biomarker	Expression	Correlation with activity	Disease association
IFN	increased	positive	CNS, fever
IFN inducible genes	increased	positive	CNS, renal, haematological
IL-6	increased	positive	CNS, renal, dsDNA
BLys	increased	positive	dsDNA
IL-10	increased	no	dsDNA
IL-17	increased	positive	renal
TNF	increased	–	renal
IL-12	increased	–	renal
miR-146a	decreased	inverse	renal
miR-125a	decreased	inverse	renal
miR-126	increased	positive	–
miR-21	increased	positive	–
miR-148a	increased	positive	–
miR-142	decreased PBMCs increased plasma	no	–
miR-181a	increase plasma decreased blood	positive	–

associated miRNA—miR-126—is significantly deregulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of 5 SLE patients. Its expression level is much higher in the blood of patients compared to healthy controls and it correlates negatively with DNMT1 level. Interestingly, opposite changes are noted in miR-126 level expression in blood of RA patients. Those results suggest that miR-126 may serve as lupus specific biomarker.

Alike miR-126, miR-21 is highly upregulated in blood of SLE patients. Level of miR-21 is elevated especially in T cells and its expression is associated with SLEDAI score of lupus patients. It has been shown that miR-21 is differently expressed between patients with an active and inactive SLE. Interestingly, miR-21 level is also upregulated in RA patients compared to healthy controls. These results suggest that it is strongly involved in the pathogenesis of autoimmune diseases but is not specific for SLE (17). Some of the cytokines and microRNAs that can be potentially used as biomarkers in SLE are shown in table I; they are mainly for disease activity and organ involvement, whereas their usefulness for an early diagnosis is poor.

In conclusion, definition of patient phenotypes and sub-groups using validated diagnostic/classification criteria and pathogenesis-based cytokine and cell-based functional panels are deemed important in SLE. Long term goals include identification of patients early in their disease course, prior to organ damage, and patient subgroups where treatment of individual aspects of disease (e.g. organ specific manifestations) would be beneficial. Research is focused on biomarkers that could be useful in order to accomplish the above mentioned tasks. To be clinically useful, a biomarker should be easily accessible and detectable, and should have good sensitivity, specificity and positive predictive value.

REFERENCES

- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
- Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2677-86.
- Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2046-51.
- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1563-9.
- Ciruelo E, De la Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 2028-34.
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Longterm prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006; 119: 1497-9.
- Doria A, Rinaldi S, Ermani M, Salaffi F, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Healthrelated quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological, and psychological determinants. *Rheumatology.* 2004; 43: 1580-6.
- Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, Iuliano A, Bettio S, Bortoluzzi A, et al. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus.* 2015; 24: 1276-82.
- Eriksson C, Rantapaa-Dahlqvist. Cytokines in relation to autoantibodies before onset of symptoms for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 691-6.
- Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmunity.* 2014; 48-49: 10-3.
- Munroe ME, Lu R, Zhao YD, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 2014-21.
- Zhao M, Zhou Y, Zhu B, et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1998-2006.
- Yamasaki Y, Narain S, Yoshida H, et al. Autoantibodies to RNA Helicase A. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 596-604.
- Wang Y, Xie J, Liu Z, et al. Association of calreticulin expression with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. *Exp Ther Med.* 2017; 13: 2577-83.
- Kitagori K, Yoshifuji H, Oku T, et al. Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis. *PLoS One.* 2016; 11: e0167141.
- Schiffer L, Worthmann K, Haller H, Schiffer M. CXCL13 as a new biomarker of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis - from bench to bedside? *Clin Exp Immunol.* 2015; 179: 85-9.
- Stypińska B, Paradowska-Gorycka A. Cytokines and MicroRNAs as Candidate Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 24194-218.

IDENTIFICATION OF SOCIOECONOMIC FACTORS THAT CONTRIBUTE TO LONG-STANDING DISEASE

C. VASCONCELOS

Porto - PT

Non pervenuto.

NEW PERSPECTIVES IN SLE THERAPY

A. DORIA

Padova

Non pervenuto.

PATIENT'S UNMET NEEDS

D. MAZZONI, A. CANZONA

Lupus Italy, Gruppo Italiano LES

AIM

The present contribution is aimed at discussing the patients' perspective on the topic of the symposium, integrating patients' experiences with the scientific literature that focused on the psychosocial needs of patients with SLE. The focus will be, rather than on therapeutic unmet needs, on the unmet needs that patients perceive in their daily life.

METHOD

In this contribution, we adopt a chronological perspective, illustrating the results of key-studies that shed some light on the evolution of patients' needs over the last decades.

RESULTS

The discussion starts from one of the first studies on unmet patient needs, which was conducted in late 1986. A survey of 386 patients with SLE was conducted. The diagnosis of SLE was performed between 8 and 15 years earlier. The list of 19 reported problems was factor analyzed.

One of the most important unmet needs is about lack of information about the disease. The scientific knowledge about SLE has increased during the last decades. This allows doctors to provide their patients with more accurate information. Some recent studies, conducted with SLE patients, showed that the amount of information for patients should be tailored to the (emotional and cognitive) individual's condition.

Another unmet need that showed a significant change over the decades is the feeling of "loneliness" (i.e. lack of support). Until 80', one of the rare occasions for patients with SLE to meet each other was in the waiting rooms of the few important specialized clinics. However, to fulfil this need, in the 80 'many patients' organizations were created in Europe (for example, Lupus Italy and Lupus Europe). In more recent years, the importance of social support was demonstrated also by the scientific literature. The new internet-based interactions represent a new challenge for patients' organizations and for the health care system.

Finally, one important unmet need is about the possibility to work, even in presence of the disease and of the related therapies. Over the last decades, Lupologists became gradually more competent in using 'old' therapies and now important ones. Recent biologics are often administered through intravenous infusions. Some recent results showed that most patients would prefer subcutaneous injections, as they would have a lower impact on job activity.

CONCLUSION

Over the last thirty years the life expectancy of SLE patients has significantly increased. This was accompanied also by an increase in patients' expectations about their quality of life. The new generations of patients show the desire to make plans for their future (for example in the family and career domains) even in presence of the disease.

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE VS AR: COME VINCERE LA SFIDA DELLA DIAGNOSI?

Moderatori: C. Palazzi (Matera), M. Rossini (Verona)

- La MPS, una patologia d'interesse reumatologico
Relatore: M.T. Mascia (Modena)
- Il dolore in reumatologia: Artrite Reumatoide o Malattia di Fabry?
Relatore: E. Mignani (Rimini)

LA MPS, UNA PATOLOGIA D'INTERESSE REUMATOLOGICO

M.T. MASCIA

Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica –Università di Modena e Reggio Emilia

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie metaboliche rare da accumulo lisosomiale causate da deficit dell'attività di enzimi che catalizzano la degradazione dei glicosaminoglicani. Includono varie sindromi polimorfe ognuna dovuta ad una mutazione responsabile di un particolare deficit ed alla percentuale di carenza dell'enzima; il risultato finale è comunque un accumulo dei glicosaminoglicani nei tessuti. L'accumulo patologico dei glicosaminoglicani in vari stadi di degradazione nei lisosomi del tessuto connettivo e dei condrociti è responsabile della maggior parte delle manifestazioni muscolo-scheletriche osservate in diversi tipi di MPS. L'accumulo è sempre evidente nella cartilagine, nei tendini e nelle articolazioni. Gli studi su modelli animali MPS hanno documentato una composizione anomala della matrice cartilaginea e l'apoptosi dei condrociti con rilascio di ossido nitrico con aspetti molto simili all'osteoartrite umana. Livelli elevati di TNF alfa nei pazienti con MPS possono spiegare perché l'immagine clinica possa imitare malattie infiammatorie reumatiche (1).

Le MPS sono malattie rare; la frequenza di MPS varia per ogni popolazione a causa delle differenze di background etnico e/o degli effetti fondatori che influenzano la prevalenza di nascita di ogni tipo di MPS, come si è visto per altre malattie genetiche rare. I tassi di incidenza grezzi nei vari continenti suggeriscono che tra 1,5 e 4,5 per 100.000 nati vivi sono affetti da vari tipi di MPS (2, 3) Normalmente diagnosticate da pediatri e neonatologi, presentano una prognosi grave a causa dell'insufficienza di organi e di conseguenza non arrivano normalmente all'osservazione di specialisti dell'adulto. Tali patologie però non sono ristrette all'infanzia e alcuni pazienti hanno una presentazione più progressiva, con sintomi muscoloscheletrici prevalenti e una durata di vita che quasi raggiunge quella della popolazione generale; pertanto la patologia può non essere riconosciuta fino all'adolescenza o all'età adulta.

I pazienti con forme più lievi sviluppano nel tempo, in quasi tutti i casi, quadri clinici caratterizzati da rigidità delle mani con contratture in flessione

delle dita, dita a scatto, ridotta range di movimento articolare, sindrome del tunnel carpale, instabilità atlanto-assiale con ipoplasia del processo odontoide, disostosi multiple con displasia acetabolare, coxa valga, ginocchio varo. Possono comparire stenosi del canale midollare per ispessimento dei tessuti (legamenti gialli, dura, legamenti crociati) bulging discali, deformità del rachide (4). La rigidità e le contratture iniziano normalmente nell'infanzia; si verificano senza tumefazione evidente e senza calore. L'accumulo patologico nei tendini può coinvolgere le articolazioni interfalangee provocando importante deficit funzionale, fino ad arrivare ad aspetti di mano ad artiglio. Questi aspetti possono anche imitare la cheiroartropatia diabetica. La sindrome del tunnel carpale (CTS) è rara nei bambini e comunque in età giovanile e pertanto un'anamnesi positiva per intervento di decompressione del mediano prima dei 30 anni deve promuovere il sospetto di una malattia metabolica o genetica e in particolare di MPS che rappresenta più della metà dei casi in questo gruppo di età (5). Uno studio ecografico ha documentato le alterazioni del nervo mediano nei pazienti con MPS II caratterizzate da aumentato volume, ipoecogenicità, fascicoli ispessiti, contorni irregolari e in, alcuni casi, presenza di segnale powerDoppler all'interno del nervo sia a livello del tunnel carpale che nell'avambraccio (6). Clinicamente in CTS secondario a MPS, le parestesie tipiche che si verificano età adulta sono raramente presenti; normalmente compare il deficit motorio del mediano come primo segno clinico. La MPS di tipo IVA si differenzia dalle altre per la presenza di condrodisplasia epifisaria e di lassità articolare (caratteristica è la iperlassità articolare distale che contrasta con la contrattura articolare prossimale) (7).

Altro dato anche se non presente in assoluto è la bassa statura causata dalla ossificazione endocondrale nella piastra di crescita con conseguente arresto della crescita.

La letteratura medica è costituita da case report o da piccole coorti di pazienti con MPS attenuata con insorgenza di sintomi nell'infanzia ma individuati dopo molti anni, a volte decenni (fino a 50 anni) (8).

Queste forme lievi, caratterizzate da dolore e rigidità articolare, mimano patologie artrosiche, connettiviche, infiammatorie e arrivano alla diagnosi solo in età adulta dopo decenni di patologia da accumulo non riconosciuta. Il paziente consulta nel suo iter molto probabilmente un reumatologo o un chirurgo ortopedico. In alcuni di questi pazienti è stata formulata per diversi anni la diagnosi di artrite reumatoide (9), artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite sieronegativa (10), sclerodermia. È molto probabile però che vi siano pazienti che non giungono mai alla vera diagnosi. Quindi, è necessario che i reumatologi siano perfettamente a conoscenza di queste patologie per poter affrontare la sfida della diagnosi di una malattia rara. La diagnosi precoce è essenziale poiché un trattamento specifico, come la terapia sostitutiva dell'enzima, è ora disponibile per alcuni sottotipi e potrebbe, se somministrato in anticipo, rallentare lo sviluppo del danno tissutale, purtroppo irreversibile.

Quali sono le bandiere rosse che dovrebbero indurre i reumatologi a sospettare una MPS?

Un gruppo di reumatologi e pediatri insieme ad esperti di MPS ha sviluppato un algoritmo diagnostico basato sugli aspetti reumatologici per MPS (11). Tenendo conto che, se è vero che le MPS possono presentarsi spesso con un cluster di sintomi multisistemici che non sembrerebbero collegati fra di loro (esempio classico depositi corneali, valvulopatia, ernia ombelicale) anche i sintomi isolati meritano un'attenta riflessione. La nostra attenzione va posta quindi a pazienti che presentano quadri articolari che hanno queste caratteristiche:

- importanti contratture articolari insorte nell'infanzia;
- contratture non associate a tumefazione o infiammazione locale;
- rigidità che non ha ritmo quotidiano;
- assenza di marcatori infiammatori;
- non risposta a steroidi o FANS;
- non aspetti erosivi radiologici tipici;
- presenza di altri sintomi che possono essere causati dall'accumulo lisosomiale in vari organi ed apparati (ernia ombelicale o inguinale, valvulopatie, infezioni ricorrenti della parte superiore tratto respiratorio o orecchio, opacità corneali);
- bassa statura;
- intervento di storia di precedenti interventi chirurgici (chirurgia anca, fusione/osteotomia spinale, decompressione del midollo, decompressione del mediano in età giovanile, tonsillectomia/adenoidectomia, timpanostomia).

- presenza di dismorfismi (collo e tronco corti, torace carenato, cifoscoliosi, ginocchio, valgo, piedi piatti);
- anomalie vertebrali

Una check list o un'anamnesi semistrutturata (12) possono essere di supporto per questa ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Polgreen LE, Vehe RK, Rudser K, Kunin-Batson A, Utz JJ, Dickson P, Shapiro E, Whitley CB. Elevated TNF- α is associated with pain and physical disability in mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(4): 427-30.
2. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28(6): 1011-7.
3. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, Mason RW, Giugliani R, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3): 227-24
4. Morishita KI, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 Suppl 5: v19-25.
5. Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, Garin C, Munoz-Rojas MV, Moy KA, Hutchinson DT. Carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis I: a registry-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017.
6. Bocsca C, Asavoai C, Bucerzan S, Nascu I, Brumboiu I, Al-Khrouz C. Ultrasonographic evaluation of the median nerve at the level of the carpal tunnel outlet and mid forearm in patients with type II Mucopolysaccharidosis. *Med Ultrason*. 2016; 18(1): 36-41.
7. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, Gravance CG, Orii T, Tomatsu S. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013; 110: 54-64.
8. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, Guffon N. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(2): 196-202.
9. Coppa GV: Why should rheumatologists be aware of the mucopolysaccharidoses? *Rheumatology*. 2011; 50 Suppl. 5: v1-3.
10. Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, Schaeffer T, Fautrel B: Les mucopolysaccharidoses vues chez l'adulte en rhumatologie, *Revue du Rhumatisme*, Available online. 2017; 26.
11. Cimaz R, Coppa G, Kone-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol. Online J*. 2009: 7-18.
12. Mascia MT Proposta della compilazione di un'anamnesi semistrutturata da parte del paziente come screening nelle popolazioni a rischio di mucopolisaccaridosi (MPS). *Medici oggi*. 2015, 1-4.

IL DOLORE IN REUMATOLOGIA: ARTRITE REUMATOIDE O MALATTIA DI FABRY?

R. MIGNANI

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini

INTRODUZIONE

La malattia di Fabry è una malattia ereditaria, X-linked dovuta alla carenza dell'enzyme α -Galattosidasi A che porta ad un accumulo di sfingolipidi in gran parte dei tessuti. Gli organi più severamente colpiti sono il rene, il cuore, il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP) dove si accumula il substrato non degradato globotriaosilceramide o Gb3 (1). In particolare la compromissione del SNP è tra le più precoci ed è responsabile dei sintomi come il dolore neuropatico, le parestesie, i dolori addominali, le alterazioni dell'alvo, l'ipoidrosi, l'ipoacusia che spesso presentano i bambini all'esordio della malattia (2). Nelle decadi successive compaiono gli altri segni e sintomi della malattia come la proteinuria, la cardiomiopatia ipertrofica, le aritmie, le ischemie cerebrali transitorie e gli strokes, espressione del coinvolgimento del rene, del cuore e del sistema nervoso centrale. Ciò determina col tempo la progressiva insufficienza funzionale di tali organi e quindi l'insufficienza renale terminale che richiede la dialisi o il trapianto e lo scompenso cardiaco che, insieme agli eventi cerebrovascolari, sono i principali responsabili dell'elevata morbilità e della mortalità precoce di tali pazienti (3).

Il dolore e le parestesie nella malattia di Fabry sono tipicamente localizzati alle estremità dei piedi e delle mani, compaiono spesso durante episodi febbrili o dopo una attività fisica intensa e vengono descritti come un intenso bruciore avvertito alle estremità. Raramente si manifestano come crisi acute di dolore resistenti ai comuni antidolorifici e che richiedono il trattamento con oppioidi. Con l'età adulta vi è una diminuzione/scomparsa della sintomatologia dolorosa per la degenerazione progressiva delle fibre nervose con conseguente sensazione di intorpidimento e di ipoalgesia delle zone interessate (4, 5).

Essendo la malattia di Fabry una malattia rara e a causa della non frequente conoscenza della stessa, la presenza di un dolore alle estremità nei bambini e negli adolescenti, induce spesso alla ricerca di altre cause di dolore come quelle reumatologiche infiammatorie o non-reumatologiche determinando così un ritardo nella diagnosi oltretutto una notevole lievitazione dei costi per accertamenti e visite specialistiche. Infatti nella malattia di Fabry è frequente la misdiagnosi del dolore neuropatico con altre patologie associate al dolore. Tra queste cause si annoverano l'artrite reumatoide, la polineuropatia diabetica, la nevralgia postherpetica, la malattia idiopatica delle piccole fibre, i dolori dell'accrescimento, la fibromialgia e altre (6). È capita spesso che vari specialisti come il reumatologo si trovino a valutare un paziente con la malattia di Fabry inviato loro per una sintomatologia dolorosa che però non viene associata ad una malattia genetica ben precisa.

In realtà il dolore tipico della malattia di Fabry presenta caratteristiche isto-patologiche, cliniche e terapeutiche del tutto peculiari che la contraddistinguono da altre patologie per cui una adeguata conoscenza di tali aspetti può consentire una diagnosi precoce che è fondamentale per un avvio precoce della terapia specifica della malattia.

ASPETTI ISTO-PATOLOGICI

Sotto l'aspetto isto-patologico il dolore neuropatico della malattia di Fabry è dovuto ad una neuropatia delle piccole fibre periferiche conseguente all'accumulo di Gb3 soprattutto nelle piccole fibre dei neuroni dei gangli delle radici dorsali. La causa di tale neuropatia viene attribuita ad una combinazione dell'accumulo progressivo di Gb3 nelle piccole fibre e di una ischemia dei *vasa nervorum* conseguente all'accumulo di substrato nell'endotelio dei piccoli vasi nervosi (7). Sotto l'aspetto

isto-chimico la neuropatia sarebbe la conseguenza di una disregolazione dei canali del sodio (7) e di un alterato flusso di Ca^{++} Lyso-Gb3 (forma attiva del Gb3) dipendente (8). Le fibre interessate nella neuropatia della malattia di Fabry sono le piccole fibre mieliniche A δ , le fibre amieliniche C e le fibre amieliniche B, anche se con il progredire della malattia, vi può essere il coinvolgimento delle fibre di grosso calibro (A α e A β) associato ad alterazione della conduzione nervosa (7, 9). Tali fibre sono responsabili della conduzione del segnale della temperatura freddo (fibre mieliniche A δ) e caldo (fibre amieliniche C).

Una importante indagine diagnostica risulta quindi la biopsia di cute con la tecnica della biopsia a foro eseguita in genere nel polpastrello delle dita, lungo la coscia, o la gamba (10). Con tale tecnica vengono visualizzate le piccole fibre mieliniche e amieliniche dell'epidermide. Nella malattia di Fabry diverse sono le evidenze di una neuropatia delle piccole fibre nervose sia nei maschi che nelle femmine asintomatiche espressione di una disfunzione autonoma precoce (11).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Come detto, la diagnosi corretta oltre che precoce è fondamentale nella malattia di Fabry poiché consente di avviare precocemente una terapia specifica, enzimatica o chaperonica, in grado di correggere, stabilizzare o rallentare la progressione della malattia (3). Capita di frequente che quando il sintomo d'esordio della malattia è il dolore il paziente subisca un forte ritardo nella diagnosi soprattutto perché il tipo e la causa del dolore non vengono subito individuati e attribuiti alla malattia. Da qui l'importanza di una corretta diagnosi differenziale con altre patologie associate al dolore.

Da un punto di vista clinico, nella diagnosi differenziale del dolore è necessario anzitutto sottolineare le caratteristiche del dolore della malattia di Fabry trattandosi di un dolore tipicamente neuropatico. Il paziente riferisce il dolore (e/o parestesie) soprattutto alle estremità delle mani e dei piedi e lo descrive come un vero e proprio bruciore continuo, un "fuoco" avvertito in tali sedi (Fig. 1). Spesso a determinare l'insorgenza dei dolori sono fattori scatenanti come improvvisi cambiamenti di temperatura ambientale, la febbre, l'esposizione al freddo o al caldo, la rapida variazione di umidità, il cambiamento della temperatura cutanea e anche



Figura 1 - rappresentazione del dolore neuropatico nella malattia di Fabry.

lo stress emotivo (12). Ad aiutare il clinico può risultare una dettagliata storia clinica del paziente atta ad evidenziare una familiarità per nefropatia e per cardiopatia, pregressi eventi cerebrovascolari, una ipoidrosi, e un esame obiettivo accurato teso a individuare eventuali angiokeratomi cutanei e un tipico dismorfologismo del volto che possono consentire di orientare facilmente la diagnosi verso la natura ereditaria della malattia.

Tuttavia, una survey condotta su 360 reumatologi, ha dimostrato che, a fronte di un frequente ricorso a tali specialisti per la diagnosi del dolore, la consapevolezza della malattia è molto bassa. Per tale motivo è stato proposto un algoritmo allo scopo di facilitare l'orientamento diagnostico dello specialista verso la malattia di Fabry (Fig. 2) (13).

Infatti, poiché occasionalmente gli attacchi dolorosi sono accompagnati a febbre, rialzo della PCR o della VES è possibile confondere il dolore neuropatico della malattia di Fabry con quello della artrite reumatoide (14). Tuttavia, nell'artrite reumatoide e nelle febbri reumatiche in genere il dolore è diverso ed è caratterizzato da una poliartrite migrante che interessa le grosse articolazioni delle anche, dei polsi, delle ginocchia e spesso è associato a gonfiore. Inoltre le piccole articolazioni delle mani e dei piedi sono in genere risparmiate e non si associano parestesie o una intolleranza al caldo e al freddo come nella malattia di Fabry (15). Un altro fattore che porta spesso lo specialista a sospettare una malattia reumatica è l'associazione della malattia di Fabry con il fenomeno di Raynaud. È possibile che la cianosi delle dita riscontrata in alcuni pazienti con malattia di Fabry consegua alla vasocostrizione indotta dall'accumulo di Gb3 nei piccoli vasi delle mani (16).

Al contrario, il dolore tipicamente reumatologico è in genere nocicettivo dovuto a cause infiamma-

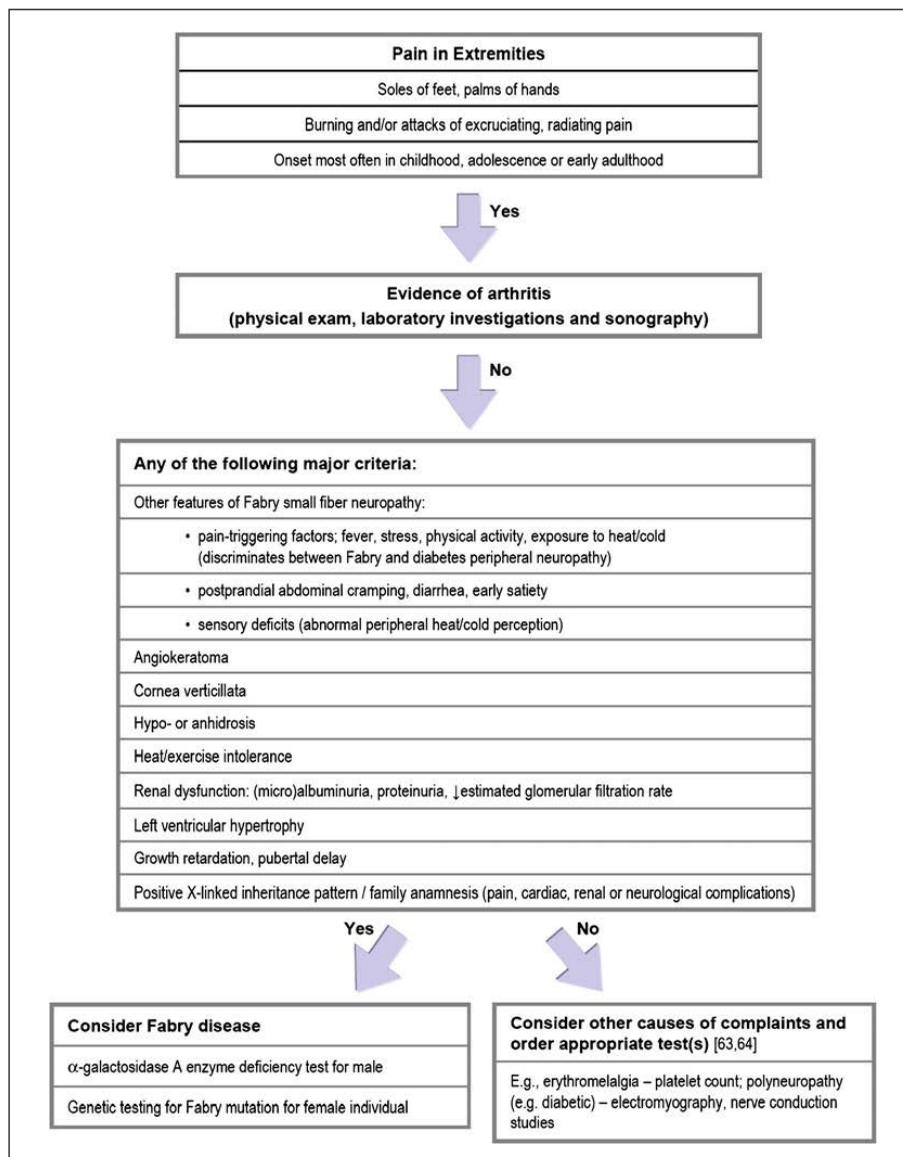


Figura 2 - Algoritmo per la diagnosi del dolore neuropatico nella malattia di Fabry (13).

torie (artriti, connettiviti) in cui è sono presenti segni locali e biochimici di infiammazione, e cause non-infiammatorie (artrosi, fibromi algia, ecc.). In questi ultimi casi il processo è degenerativo e spesso associato ad alterazioni ossee. Il dolore nocicettivo è determinato dalla stimolazione di una terminazione sensitiva (recettore) e dalla trasmissione di uno stimolo lungo il nervo afferente all'area sensitiva cerebrale di pertinenza. È questo il caso dell'artrite o dell'artrosi dove la stimolazione del nocicettore è determinata dalla tumefazione dell'articolazione infiammata o dal meccanico sovraccarico dell'osso sub-cartilagineo. Questo dolore è spesso persistente e può cronicizzare (17).

Anche nella fibromialgia il dolore è stato erroneamente attribuito alla malattia di Fabry ma in tali casi il dolore è diffuso, persistente, associato a insonnia, stato d'ansia e c'è un vissuto di traumi, lutti, abbandoni ecc. (18).

Sotto l'aspetto strumentale, la diagnosi della neuropatia periferica nella malattia di Fabry può essere condotta con semplici test di sensitività termica in grado di evidenziare una intolleranza al freddo (in caso di interessamento delle piccole fibre mieliniche Aδ) o al caldo, ai bruciori (in caso di interessamento delle piccole fibre amieliniche C). A tal riguardo, uno dei test più impiegati è l'*ice-bucket test* che consiste nel far introdurre il braccio o una

gamba del paziente in tubo colmo di acqua ghiacciata: il soggetto normale tollera per 30' il test senza avvertire alcun sintomo mentre il paziente con malattia di Fabry avverte immediatamente un tipico bruciore nell'estremità esposta (19).

L'elettromiografia eseguita agli arti inferiori o superiori è al contrario solitamente nella norma (20).

TERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO NELLA MALATTIA DI FABRY

Il primo intervento terapeutico nel paziente con dolore neuropatico deve essere quello di iniziare la terapia enzimatica sostitutiva o chaperonica

(quando indicata). Dopo oltre 15 anni di applicazione, la terapia enzimatica con agalsidasi impiegata con entrambe le formulazioni disponibili α e β , ha dimostrato nei pazienti con malattia di Fabry la capacità di determinare la pressoché scomparsa del dolore neuropatico (20, 21). Tuttavia, è possibile che in qualche paziente la scomparsa del dolore non sia completa e persistente. In particolare è stato ipotizzato che anche per il dolore, così come è stato dimostrato per le manifestazioni renali e cardiache della malattia, ci sia una risposta dose dipendente maggiore nel paziente in trattamento con la formulazione beta in cui la dose standard è di 1 mg/kg di peso corpo-

Tabella 1 - I farmaci di maggior impiego come terapia di supporto nel dolore cronico e le relative raccomandazioni (20).

Table 2 Recommended analgesic drugs for supportive treatment of chronic neuropathic pain in Fabry disease

Agent	Dose	Expert panel comment	Cardiac restrictions	Renal restrictions	Clinical evidence
Carbamazepine	250–800 mg/day	Good clinical experience	May interfere with activity of other drugs, e.g., warfarin	None	Filling-Katz et al. [66]
Gabapentin	Slowly titrated from 100 mg/day to max. 2400 mg/day	Good clinical experience	None	Yes (with precaution in cases of renal insufficiency)	Ries et al. [67]
Phenytoin	300 mg/day	Good clinical experience	None	None	Lockman et al. [68]
Pregabalin	75–300 mg/day		None	Yes (with precaution in cases of renal insufficiency)	Expert panel clinical experience
Tricyclic antidepressants	12.5–150 mg		Avoid due to risk of arrhythmias	Unknown	Expert panel clinical experience
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors					Sommer et al. [73]; Finnerup et al. [70]
Duloxetine	60–120 mg/day		None	None	
Venlafaxine	150–225 mg ER/day		QT-interval prolongation	Dose adjustment according to renal function	

Tabella 2 - I farmaci di maggior impiego come terapia di supporto nelle "crisi dolorose acute" e le relative raccomandazioni (20).

Table 3 Recommended analgesic drugs for supportive treatment of acute pain in Fabry disease

Agent	Dose	Expert panel comment	Cardiac restrictions	Renal restrictions	Clinical evidence
Intravenous lidocaine	2–5 mg/kg	Good clinical response	None	None	Politei [69]
Tramadol	100–400 mg/day	Caution with concomitant use of SSRIs, SNRIs, or TCAs	None	Caution in patients with renal insufficiency and epilepsy	O'Connor & Dworkin [74]
Morphine	Titration of 30–120 mg every 12 h	Monitor for addiction; constipation requires concurrent bowel regimen control	None	None	Gordon et al. [75]
Oxycodone	Titration of 20–60 mg every 12 h	Monitor for addiction; constipation requires concurrent bowel regimen control	None	None	
Ibuprofen	400–2400 mg/day	Use lowest effective dose to reduce risk of gastrointestinal bleeding	None	None	
Diclofenac	50–150 mg/day	Use lowest effective dose to reduce risk of gastrointestinal bleeding	None	Caution in patients with renal insufficiency	

reo ma tali osservazioni richiedono naturalmente una conferma da studi controllati (22). Quando il paziente, per vari motivi, non ha ancora avviato la terapia enzimatica o in caso di una limitata efficacia della stessa sul dolore, può risultare utile introdurre una terapia antidolorifica di supporto. Dei vari farmaci consigliati a tale scopo (Tab. I) la carbamazepina, la gabapentina e la fenitoina sono quelli di maggiore impiego ed efficacia e il loro impiego deve rappresentare la prima linea di intervento farmacologico. In caso di dolore resistente alla suddetta terapia o nei casi di “crisi dolorose acute” risultano di maggiore efficacia la lidocaina endovena, il tramadolo e gli oppioidi come la morfina o l’ossicodone (Tab. II). Nell’impiego di tali farmaci è fondamentale considerare le raccomandazioni nazionali ed internazionali presenti in letteratura e seguire le indicazioni in merito al tipo, alla dose e al monitoraggio dei farmaci impiegati (20).

Infine una ulteriore strategia terapeutica in grado di integrare gli interventi può essere un approccio non farmacologico attraverso colloqui psicologici o un trattamento fisiocinetico che soprattutto nei casi in cui si associa ansietà e depressione può contribuire a lenire il dolore neuropatico (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-Galactosidase a deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York. 2001; 3733-74
2. Hopkin R, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng G, Germain D, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2009; 64: 550-5.
3. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 30-46.
4. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry’s disease. *Lancet*. 2008; 372 1427-35.
5. Uceyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain*. 2014; 30: 915-20.
6. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr*. 2010; 156: 828-31.
7. Birklein F Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2002; (Suppl. 91): 34-7.
8. Lakomà J, Rimondini R, Donadio V, et al. Pain related channels are differentially expressed in neuronal and non-neuronal cells of glabrous skin of Fabry knockout male mice. *PLoS One*. 2014; 9.
9. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr*. (Suppl.) 2002; 91: 48-52.
10. Sommer C. Skin biopsy as a diagnostic tool. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21: 563-8.
11. Liguori R, Di Stasi V, Bugiardini E, et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2010; 41: 409-12.
12. Politei J, Remondino G, Heguilen R, Wallace E, Durand C, Schenone A. When arthralgia is not arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2016; 3: 182-4.
13. Cimaz R, Guillaume S, Hilz MJ al. Awareness of Fabry disease among rheumatologists—current status and perspectives. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 467-475.
14. Paira SO, Roverano S, Iribas JL, Barcelò HA. Joint manifestations of Fabry’s disease. *Clin Rheumatol*. 1992; 11: 562-5.
15. Manger B, Mengel E, Schaefer R. Rheumatologic aspects of lysosoma storage diseases. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 335-41.
16. Germain DP, Atanasiu OI, Akrouit-Marouene J, et al. Raynaud’s phenomenon associated with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 367-8.
17. Pope RM. Rheumatoid Arthritis: pathogenesis and early recognition. *Am J Med*. 1996; 100: 3S-9S.
18. Hsu JL, Liao MF, Hsu HC, et al. A prospective, observational study of patients with uncommon distal symmetric painful small-fiber neuropathy. *PLoS One*. 2017; 12.
19. Hilz MJ. Evaluation of peripheral and autonomic nerve function in Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2002; (Suppl.) 91: 38-42.
20. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2016; 22: 568-76.
21. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Fabry Outcome Survey Study Group Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015; 3: 21-7.
22. Politei J, Schenone AB, Cabrera G et al. Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with the same mutation: different forms, different formulations-different outcome. *Clin Gen*. 2016; 89: 88-92.

TRANSITIONAL CARE: DAL PEDIATRA AL REUMATOLOGO L'AFFIDAMENTO DELL'ADOLESCENTE REUMATICO, IL BILANCIO E L'ESPERIENZA DEI CENTRI ITALIANI

Moderatori: C. Ferrari (Reggio Emilia), F. Rossi (Reggio Emilia)

- Divenire adulto con una malattia cronica: risvolti psicologici
Relatore: R. Cimaz (Firenze)
- Il giovane adulto affetto da artrite idiopatica giovanile nell'era dei biologici
Relatore: I. Pontikaki (Milano)
- Il pediatra in reumatologia: l'offerta di un'assistenza personalizzata nella criticità della organizzazione sanitaria
Relatori: A. Tincani (Brescia), M. Cattalini (Brescia), M. Frassi (Brescia),
- Il bambino diventa adulto: la Transizione.
La Transition of Care in Reumatologia. Il modello "Reggio Emilia"
Relatore: A. De Fanti (Reggio Emilia)

DIVENIRE ADULTO CON UNA MALATTIA CRONICA: RISVOLTI PSICOLOGICI

V. BALBO, T. GIANI, R. CIMAZ

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

MALATTIA CRONICA: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Usiamo definire la malattia cronica ponendo l'accento ad alcune caratteristiche principali: una condizione di salute non di totale benessere; la presenza di un costante ricorso a trattamenti e/o terapie e assistenza sanitaria; una durata nel tempo che spesso coincide, dal momento dell'esordio, con l'arco di vita della persona affetta da tale condizione clinica. L'Oms definisce la malattia cronica come "problemi di salute che richiedono un trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni" (1). L'insieme di queste caratteristiche delinea così un quadro che induce a percepire un investimento in termini affettivi, di risorse umane, di costi, questi ultimi intesi non soltanto in termini monetari diretti ma in termini di qualità della vita.

Si stima che nel 2020 la malattia cronica rappresenterà circa l'80% di tutte le patologie nel mondo (2). In Italia gli ultimi dati ISTAT risalenti al 2013 illustrano come quasi una persona su due, il 46,9% della popolazione, ha indicato di essere affetta da almeno una patologia cronica in una lista di 22 patologie. In particolare, secondo i dati rilevati dall'Istat le malattie croniche con maggiore prevalenza sono: l'artrosi/artrite (16,4%), l'ipertensione (16,7%), le malattie allergiche (10,0%), la bronchite cronica e asma bronchiale (5,9%), il diabete (5,4%) con distribuzione differente nelle diverse parti di Italia (1).

MALATTIA CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA

In area evolutiva la definizione di cronicità fa riferimento a "bambini con bisogni assistenziali speciali a maggior rischio di condizione cronica nella sfera fisica, evolutiva, comportamentale ed emotiva, che richiedono servizi socio-sanitari di

tipo e dimensione diversa da quelli usuali" con una distribuzione di 1:200 di pazienti di età compresa 0 e 16 anni (1).

Ancora una volta parlando degli adolescenti in Italia con patologie croniche cambiano i numeri: 262.164 (15,5%) hanno una malattia cronica e 54.124 (3,2%) più di una.

Al primo posto le patologie allergiche (11,7%) seguite da quelle respiratorie croniche (4,1%).

Tra le malattie reumatiche croniche del bambino l'Artrite Reumatica Giovanile è la più frequente ed interessa circa 1 bambino su 1.000 (3).

Le parole della cronicità nell'età pediatrica

Cura. Al centro di ogni intervento assistenziale deve essere posto il bambino e l'adolescente e, come stabilito dalla "convenzione di New York sui diritti del fanciullo" (4), essi devono essere seguiti in ambiente pediatrico dedicato e specializzato con interventi strutturati in funzione dei diversi tipi di patologia e delle diverse fasce di età. Si persegue inoltre l'obiettivo di una presa in carico individualizzata che tenga conto degli specifici bisogni, delle peculiari caratteristiche socio-culturali, dei valori di ogni paziente e dei suoi caregivers.

Con il bambino ancora più che con l'adulto il modello di riferimento per un approccio olistico deve essere quello biopsico sociale, a cui la Psicologia della Salute (5) e quella Ospedaliera (6) rispondono prescrivendo una valutazione dello stato di salute che tenga conto degli aspetti biologici, psicologici e sociali (6).

Concordanza. Una buona pratica al fine di favorire una maggiore adesione alla cura nel trattamento delle malattie reumatiche croniche è lo *share decision making* (8): consiste nel considerare tutti gli interlocutori (medico/pz/famiglia) come diversamente esperti nella malattia e nella sua gestione. **Aderenza.** Aderenza e compliance sono obiettivi

imprescindibili del clinico. Non è però facile definire se un bambino e soprattutto un adolescente aderiscono alla terapia. La valutazione del clinico da solo non è sempre una fonte di attendibilità (8). È fondamentale che tra le diverse figure sanitarie e la famiglia si crei un clima di fiducia reciproco, al fine di favorire la possibilità di una buona aderenza alla terapia.

Lo psicologo potrà intervenire nel raggiungimento di questo obiettivo orientando l'équipe verso lo stile comunicativo più appropriato allo specifico bambino e/o ragazzo, mediando con la famiglia e gli operatori quando necessario, creando spazi di condivisione comune.

Partecipazione attiva. Concordanza, cura, aderenza sono obiettivi della presa in carico che non possono prescindere dal porre il focus sul giovane paziente e dal considerare lui e la sua famiglia come protagonisti attivi nel processo di cura. L'équipe medica dovrebbe dare un ruolo attivo alla famiglia favorendo una partecipazione attiva nella condivisione della malattia e della sua gestione.

Équipe. Il percorso di malattia non può escludere la presenza del sistema ospedale. Ponendo sempre il bambino e la famiglia al centro della cura diverse sono le figure che devono gravitare intorno al paziente con malattia reumatica cronica imponendo un approccio e una gestione multidisciplinare integrata. Fisioterapisti, nutrizionisti, radiologi, pediatri, infermieri, oculisti, medico curante, psicologi delineano un programma di cura e di approccio al paziente cercando di garantire una linea comune di condotta. È auspicabile una continuità della cura da parte della stessa équipe curante con lo scopo di ridurre il senso di frammentarietà che vivono e poter sentire di avere una base sicura ben identificabile.

Famiglia. La presenza di una malattia cronica in un paziente in età evolutiva porta importanti ripercussioni nell'equilibrio non solo personale ma anche del sistema famiglia. La malattia andrà a modificare gli equilibri dell'intero nucleo familiare richiedendo cambiamenti nella routine quotidiana come le assenze dal lavoro, l'assistenza medica talvolta quotidiana, nuovi ritmi, una diminuzione delle interazioni sociali. Questo importante carico andrà a sommarsi al peso emotivo del fronteggiare la condizione di cronicità del proprio figlio.

I caregivers sono inoltre spesso agenti diretti di cura: sono loro a voler e dover occuparsi della terapia, dell'accompagnamento alle visite, della scelta dello specialista percependo un assoluto

senso di responsabilità, che può oscillare nella colpa e nell'impotenza.

Vissuto di malattia. La reazione alla malattia non potrà non dipendere dalla modalità con cui questa verrà riferita, né prescinderà dalle caratteristiche culturali, dai sistemi di valori, dalle risorse interne ed esterne di una ferita al senso di adeguatezza rispetto all'essere capace di generare un figlio sano; altri accompagneranno questa fase o percorso con sentimenti di angoscia e di perdita (il passaggio dal figlio immaginato al figlio reale) che si traducono nell'immaginare in modo amplificato le complicanze associate alla malattia o in atteggiamenti di vergogna e limitazione propria delle proprie attività sociali e di quelle del figlio. Un'altra reazione che potrà manifestare sia il genitore che il figlio, soprattutto se adolescente, è la negazione o minimizzazione dello stato di malattia con conseguente assenza di compliance alla terapia. Al polo opposto potremo invece osservare genitori con un atteggiamento perfezionista che aderiscono in maniera quasi ossessiva alle prescrizioni delle diverse figure sanitarie.

Il vissuto del ragazzo è spesso lo specchio dell'atteggiamento percepito dagli adulti di riferimento: l'ansia del caregiver sarà l'ansia del bambino; la vergogna del genitore diventerà verosimilmente il vissuto di inferiorità del figlio; l'atteggiamento iperprotettivo del genitore potrà fungere da ostacolo all'acquisizione di autonomie del bambino; il perfezionismo genererà angoscia.

Scuola. Il paziente con patologia reumatica cronica in età pediatrica vedrà l'inserirsi della sua malattia anche all'interno del contesto scolastico e talvolta transiterà da un grado scolastico ad un altro affrontando così più volte il difficile aspetto dell'integrazione.

Diverse sono le difficoltà psico-fisiche cui dovranno far fronte in questo spazio: il sentimento di diversità e di esclusione, il dolore rispetto al mantenere una determinata postura per un tempo prolungato, il disagio e talvolta la rabbia del non poter prendere parte ad attività fisiche; difficoltà nel concentrarsi e mantenere l'attenzione a causa della terapia o del dolore percepito.

Questi aspetti possono a loro volta fare da innesco a difficoltà relazionali più importanti nonché dare seguito a disturbi dell'umore o sintomi ansiosi, frequentemente in comorbilità con malattie reumatiche croniche come per esempio l'AIG (9, 10). È importante che il team si preoccupi di favorire l'ingresso scolastico e di limitare le assenze al mi-

nimo indispensabile al fine di tutelare la salute del ragazzo e promuovere una progressiva evoluzione nello sviluppo cognitivo e affettivo del giovane paziente.

ADOLESCENZA

L'arco di vita che accoglie pre-adolescenti e adolescenti è forse il più delicato. Che sia legato all'esordio o a un tempo di malattia già vissuto, diversi sono i cambiamenti che connotano questa fase. Ogni adolescente durante questo percorso verso la vita adulta vede mettere in discussione la propria identità affermandola attraverso il superamento o meno di diverse tappe. Cresce il bisogno di responsabilità e di indipendenza modulandosi attraverso un conflitto tra bisogno di autonomia e protezione. L'identità del ragazzo sarà frammentaria e barcollante, strettamente legata all'immagine del suo corpo e all'appartenenza al gruppo.

Quando l'adolescente si trova a dover convivere con una malattia cronica il peso di questi conflitti trova uno spazio più complesso. Il paziente adolescente nel suo viaggio verso l'autonomia e l'indipendenza è mosso da una forza uguale e contraria: allontanarsi dai genitori rendendosi autonomo nella gestione della terapia e sentirne il bisogno di tornare verso la base sicura per una cura sicura.

Crescere con una patologia reumatica cronica implica inoltre un processo di costruzione dell'identità che passa attraverso una osservazione più o meno consapevole di un corpo in trasformazione e con dei limiti funzionali che lo rendono "malato" favorendo la messa in discussione della propria autostima e del senso di autoefficacia percepita.

L'adolescente con malattia reumatica potrà vivere il sentimento di diversità dai pari e il bisogno di conformarsi ad essi per sentire di essere accettato, a discapito talvolta della cura e della condivisione della condizione di malattia. La sfera della sessualità e della relazione con l'altro sesso sono aree che favoriscono la conseguente costruzione della propria identità sessuale che talvolta viene messa in discussione a causa della percezione di svantaggio fisico. Il giovane adulto è orientato al presente, il giovane adulto con patologia cronica vive il presente con una lente sul futuro che lo illustra come una meta irraggiungibile o ricca di ostacoli. Un altro bisogno frustrato di questa fase di vita può essere quello di trasgredire: orari, divieti sul bere alcolici. A differenza dei coetanei il paziente in

transizione dovrà attenersi alla coercizione della terapia farmacologica e delle regole spesso rigide per mantenere uno stato di benessere.

TRANSITARE DAL MONDO PEDIATRICO AL MONDO ADULTO

Il passaggio dalla condizione di adolescente a quella di adulto vede il giovane con malattia reumatica coinvolto in un ulteriore "transizione": dal centro di riferimento pediatrico dovrà accedere al servizio territoriale dell'Adulto. Questo passaggio rischia talvolta di essere presentato non come processo in cui il team pediatrico e la famiglia si preparano ad andare incontro a questo cambiamento ma viene talvolta anticipato poco prima dell'inizio del nuovo percorso.

La tendenza è inoltre quella di individuare il momento adeguato alla transizione sulla base del raggiungimento di una determinata età cronologica venendo meno ad un progetto individualizzato che tenga conto della maturità affettiva, cognitiva e "sanitaria" dello specifico adolescente e della sua determinata famiglia.

Alcuni studi evidenziano come il processo di transizione dell'assistenza di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile da reparti pediatrici a reparti per adulti si associa ad un incremento del rischio di drop-out, in particolare nei pazienti con ridotta attività di malattia con età compresa tra i 14 e i 17 anni (11).

I fattori che influenzano il rischio di drop-out sono complessi e comprendono non solo caratteristiche interne del paziente, ma anche familiari come la difficoltà del caregiver a lasciare andare il figlio verso il processo di adultità affidandogli la responsabilità della propria salute ma dipende anche da caratteristiche intrinseche del sistema come la difficoltà ad individuare strutture specialistiche idonee e modalità di comunicazione efficaci ed efficienti fra i centri coinvolti (9).

Il punto di vista del paziente

Il paziente adolescente che si prepara a vivere il passaggio al centro Adulto anche nello spazio medico sperimenta un cambiamento della percezione di sé e dell'altro nonché una modificazione della struttura del pensiero che lo porta spesso a vedere diminuita la sua motivazione alla cura e al rispetto delle prescrizioni mediche. Al contempo assume il ruolo di protagonista attivo e unico nelle azioni di cura e nell'interazione con il medico. Il giovane

nell'età di mezzo diventerà in questo spazio maggiormente consapevole del dover accettare che la condizione di cronicità e le conseguenze mediche legate alla malattia faranno sempre parte della sua vita.

Oscillerà anche in questo contesto tra emozioni e atteggiamenti opposti verso tutto ciò che è cura e malattia: rabbia e affetto verso i medici, adesione totale da una parte e lassismo dall'altra. Sentirà il bisogno di staccarsi dal pediatra in quanto appartenente al lontano mondo dei piccoli e avvicinarsi al medico degli adulti. Anche in questo caso convivendo con emozioni contrastanti tra desiderio e paura.

Il punto di vista del pediatra

La transizione verso il centro adulti è un obiettivo che il pediatra reumatologo deve avere in mente dall'inizio del suo percorso con il giovane paziente. Accompagnarlo verso il mondo dell'adulto favorendo l'acquisizione della buona pratica per la propria salute è fondamentale tanto quanto aiutarlo ad individuare le proprie risorse, le proprie difficoltà e il l'importanza di passare ad un nuovo centro che possiede le competenze specifiche per quella fase di vita.

Il pediatra reumatologo si trova però ingaggiato anche lui nella difficile scelta del lasciare andare. "Sarà il momento giusto?", "è davvero pronto?", "ho fatto tutto quello che c'era da fare?", "forse è ancora troppo piccolo!": domande che passano nella mente dello specialista e che sono accompagnate da sentimenti ambivalenti che si muovono dal desiderio e dalla responsabilità del lasciare andare passando per la tristezza della "separazione", ricordando il conflitto tra separazione e dipendenza tipici del genitore e dell'adolescente. Una riflessione attenta sul proprio sentire può essere uno strumento efficace per individuare eventuali blocchi e resistenze del paziente stesso al proprio trasferimento.

Il team medico per rendere efficace la transizione e diminuire il rischio di drop-out dovrà prepararsi e preparare a questo cambiamento costruendo il passaggio in modo graduale, accennandolo in molte visite, condividendone lo scopo e i vantaggi e partecipando in maniera cooperativa con il centro adulti e con la famiglia stessa. Una volta effettuato il passaggio sarà importante poter garantire un follow-up al fine di poter verificare l'avvenuto trasferimento.

Diverse sono le caratteristiche che caratterizzano

l'approccio al paziente in età pediatrica e in età adulta: il focus del pediatra è diretto alla famiglia mentre il medico dell'adulto ha un interlocutore individuale; il pediatra comunica in modo più paternalistico, proattivo mentre con l'adulto è una comunicazione più diretta e collaborativa; lo *shared decision making* in età pediatrica vede il coinvolgimento dei genitori e in età adulta del solo paziente. Non meno importanti sono aspetti tecnici della diversa assistenza: numero di assistiti più ampio al centro adulti, tempi di attesa più lunghi, minore tempo dedicato alla visita e modalità più rigide, tipologia di pazienti in sala d'attesa molto più eterogenea. Ognuno di questi aspetti contribuisce a creare aspettative e sentimenti che possono rischiare di diminuire la motivazione alla cura.

CONCLUSIONI

Ad oggi in Italia così come in Europa non esiste un modello unico di approccio alla transizione e pochi sono gli studi evidence based (12, 13) su questo delicato processo al contempo è proprio in questi ultimi anni che si inizia a porre attenzione al problema del passaggio e dei rischi sulla persona e sulla società di un drop-out nell'assistenza dell'adulto. La buona pratica nella transizione è il frutto dell'esperienza del centro reumatologico, di una riflessione attenta e coordinata all'interno della rete territoriale di riferimento. Ma se è vero che tutto deve essere tarato sulla singola storia e la singola persona e che gli effetti di alcuni atteggiamenti medici hanno risposte chiare possiamo davvero lasciare al singolo reparto di ogni centro la scelta di come e quando accompagnare il proprio paziente?

BIBLIOGRAFIA

1. Piano Nazionale della Cronicità 2017. Ministero della salute.
2. Le dimensioni della salute in Italia. Determinanti sociali, politiche e differenze territoriali. (2015) Roma: Istituto Nazionale di statistica.
3. www.printo.it/pediatric-rheumatology/IT/info/2/Artrite-Idiopatica-Giovanile.
4. Convenzione di New York sui Diritti del Fanciullo (legge 27 maggio 1991, n. 176).
5. Zani B, Cicognani E. Psicologia della salute. Bologna: Il Mulino 2000.
6. Felaco R, Zullo C. Esperienze in Psicologia Ospedaliera. Napoli: Liguori 2015.
7. Engel GL. The need for a New Medical Model: a chal-

- lenge for biomedicine. *Science*. 1977; 196: 29: 129-36.
8. Mc Donagh J, White P. *Adolescent Rheumatology*. New York: Informa healthcare. 2008.
 9. Cousino MK, Hazen RA. Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. *J Pediatr Psychol*. 2013; 38: 809-28.
 10. Garnefski N, Koopma H, Kraaij V, Cate R. Cognitive emotion regulation strategies and psychological adjustment in adolescents with a chronic disease. *J Adolesc*. 2009; 32: 449-54.
 11. Van Pelt P, Kruize A, Dolhain R, Bijlsma WJ, Wulfraat Young Persons with JIA in Transition of Care Show Higher Drop-Out Rates; Results From a Longitudinal Observational Study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 72.
 12. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, O'Neill PM, Clowes M, McDonagh J, While A, Gibson F. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009794.
 13. Rachas A, Lefevre D, Meyer L, Faye A, Mahlaoui N, La Rochebrochard, Warszawski J, Durieux P. Evaluating Continuity During Transfer to Adult Care: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016; 138: 1: e20160256.

IL GIOVANE ADULTO AFFETTO DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE NELL'ERA DEI BIOLOGICI

I. PONTIKAKI

Ambulatorio dedicato alla "Transizione del Giovane Adulto" affetto da reumatismi giovanili, Unità Complessa di Reumatologia, ASST Pini/CTO, Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Milano

L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è una patologia infiammatoria cronica che colpisce bambini e adolescenti e che presenta profonde differenze rispetto all'artrite dell'adulto, in quanto a manifestazioni cliniche e inquadramento diagnostico e terapeutico. La transizione dalla gestione pediatrica a quella orientata all'adulto è una sfida per il reumatologo poiché costituisce un approccio multidimensionale, caratterizzato da diverse sfaccettature cliniche, psicologiche e sociali. Cinquant'anni di esperienza in reumatologia pediatrica presso un centro di terzo livello dove è possibile continuare a seguire il paziente "giovane adulto" affetto da reumatismi ad esordio giovanile nell'era dei farmaci biotecnologici, ha permesso una profonda evoluzione e rivoluzione nell'outcome e nella gestione dei pazienti affetti da AIG.

Dal 1999 al 2016 abbiamo avuto la possibilità di valutare una ampia popolazione di pazienti affetti all'ambulatorio di transizione del nostro Centro, sia dal punto di vista dell'attività di malattia, della terapia biotecnologica e non, del numero di impianti protesici, delle gravidanze, della mortalità e dell'integrazione sociale (mobilità, impiego lavorativo e livello educativo).

La figura del Reumatologo (esperto in AIG) svolge in tal senso un ruolo chiave nella multidisciplinarietà, al fine di coordinare le valutazioni specialistiche di cui necessita questo tipo di paziente. In considerazione della diversità dell'Artrite Reumatoide ad esordio giovanile, la creazione di ambulatori interdivisionali (come quello con il chirurgo dell'Artrite Reumatoide, la Pregnancy Clinic, l'oculista esperto in immunopatologia oculare, il

dermatologo e lo psicologo) è l'approccio ideale per offrire al paziente la certezza che, anche se in età adulta, può affrontare le problematiche legate alla malattia, alle sue conseguenze e alla sua terapia presso un Centro dedicato.

Ad oggi si può dire che il giovane adulto affetto da AIG è un paziente (prevalentemente donna) con una durata media di malattia di 15-20 anni esordita nella prima decade di vita.

Un quinto dei pazienti ha avuto come complicanza un'uveite anteriore, in taluni casi con gravi esiti, come glaucoma o perdita del visus permanente.

Un quarto dei pazienti ha avuto necessità di valutazioni ecografiche osteoarticolari comprensive di infiltrazioni articolari (acido ialuronico o corticosteroidi), allo scopo di posticipare un eventuale intervento di protesizzazione.

Il tasso di protesizzazione di ginocchia/anche è di circa il 16%.

Lo stretto monitoraggio e l'introduzione delle terapie biotecnologiche ha permesso di raggiungere nella maggior parte dei casi una bassa attività di malattia.

Nel 2017 possiamo affermare che il paziente affetto da AIG è nella maggior parte dei casi perfettamente integrato nella società, ha un impiego, guida la macchina ed ha una rete di supporto familiare e sociale.

Tutto questo viene permesso grazie ad un approccio multidisciplinare verso i singoli pazienti, realizzato da un reumatologo con esperienza nell'AIG con la collaborazione di altri specialisti (oftalmologo, ortopedico, dermatologo, gastroenterologo, ostetrico e psicologo).

IL PEDIATRA IN REUMATOLOGIA: L'OFFERTA DI UN'ASSISTENZA PERSONALIZZATA NELLA CRITICITÀ DELLA ORGANIZZAZIONE SANITARIA

M. FRASSI¹, M. CATTALINI^{2,3}, A. PLEBANI^{2,3}, A. TINCANI^{1,3}

¹Unità Operativa di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; ²Clinica Pediatrica, Università di Brescia;

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia

Attualmente per diverse patologie pediatriche la precocità della diagnosi e la maggiore disponibilità di cure efficaci ha migliorato la sopravvivenza ed ha conseguentemente aumentato il numero di pazienti pediatriche che passano alla medicina dell'adulto. Questo passaggio, che avviene anche in reumatologia, è stato definito transizione anche se sarebbe più corretto parlare di percorso di transizione. In effetti è riduttivo pensare che per passare dall'ambulatorio reumatologico-pediatrico all'ambulatorio reumatologico dell'adulto sia sufficiente una semplice visita effettuata magari congiuntamente fra i due professionisti coinvolti. Come emerge dalla recente letteratura il processo di transizione è più complesso e addirittura dovrebbe iniziare nella preadolescenza. (1). Le problematiche in atto sono molteplici e vedono in gioco diversi aspetti che, seppur diversi, sono strettamente correlati fra di loro. I pazienti che giungono solitamente alla transizione sono nell'età adolescenziale e già in assenza di patologie questa fase dello sviluppo è estremamente complicata. Il giovane adolescente è un soggetto che cerca di definire la propria personalità e nello stesso tempo vive spesso in conflittualità con i genitori e gli adulti in generale cercando di costruire la propria autonomia. È intuibile che tale processo è ancora più complesso in un paziente con patologia cronica. In generale i problemi che ci siamo trovati ad affrontare sono:

1. tipo di gestione: il pediatra ha un atteggiamento più protettivo nei confronti del bambino e della famiglia assecondando il più possibile le esigenze organizzative della famiglia e tale impostazione non può essere mantenuta per motivi organizzativi e non nella reumatologia dell'adulto;
2. il cambio di interlocutore: nell'ambulatorio pediatrico l'interlocutore privilegiato è di solito il genitore mentre nel passaggio alla reumatologia adulti l'interlocutore principale diventa il giovane adulto. La presenza "ingombrante" del genitore può rappresentare un ostacolo al processo di transizione in quanto interferisce con lo sviluppo di autonomia del giovane adulto.
3. Gestione della terapia in modo autonomo: spesso quello che riscontriamo è la mancata accettazione della malattia da parte del paziente che lo porta ad assumere in modo irregolare la terapia, a non effettuare gli esami richiesti e ad ignorare i consigli forniti dal medico. Alla luce di quanto detto risulta molto difficoltoso anche affrontare il tema della contraccezione che è fondamentale soprattutto nelle pazienti che assumono farmaci teratogeni.
4. Identificazione del medico di riferimento: i pazienti pediatriche sono abituati solitamente ad avere un unico medico referente mentre nella organizzazione della reumatologia dell'adulto questo non è sempre possibile e può creare disagio nel paziente.
5. Differenza culturale tra pediatra e reumatologo: le malattie autoimmuni che vengono seguite sono diverse, alcune hanno prognosi diverse ed una diversa evoluzione ed utilizzano spesso indici di valutazione differenti. Nasce così la necessità di capire se sia utile utilizzare nuovi indici di attività di malattia, mantenere quelli usati dai pediatri o adottare quelli degli adulti.
6. Verifica dello stato di transizione raggiunto: per poter stabilire se il processo di transizione sia risultato efficace sarebbe necessario disporre di metodi di valutazione ad hoc, che oggi non sono disponibili (2-4).

La esperienza Bresciana si basa sulla stretta collaborazione tra reumatologo pediatra e reumatologo dell'adulto e si concretizza in sedute ambulatoriali congiunte dedicate ai pazienti che escono dalla età pediatrica. Questo ci ha permesso di evidenziare i problemi sopra descritti e ci ha convinto che, affinché il processo di transizione sia davvero efficace, questo debba essere iniziato precocemente dal pediatra anche in autonomia ma il più precocemente possibile affiancato anche dal reumatologo dell'adulto, magari in modo solo saltuario, per far maturare il paziente nel rapporto verso la sua malattia. Questo processo a nostro avviso permetterebbe di seguire meglio i giovani adulti e di arricchire culturalmente entrambi i professionisti coinvolti. Riteniamo inoltre che una figura indispensabile per il processo di transizione sia lo psicologo figura

purtroppo assente nella nostra realtà e disponibile solo a livello territoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/ PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 639-46.
2. Fair C, Cuttance J, Sharma N et al. International and Interdisciplinary Identification of health care transition outcomes. *Jama Pediatric.* 2016; 170: 205-211.
3. Calvo I, Antòn J, Bustabad S, et al. Consensus of the Spanish society of pediatric rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset. *Rheumatol Int.* 2015, 35: 1615-24.
4. McDonagh JE Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 802-7.

IL BAMBINO DIVENTA ADULTO: LA TRANSIZIONE. LA TRANSITION OF CARE IN REUMATOLOGIA. IL MODELLO “REGGIO EMILIA”

A. DE FANTI¹, M. CAPPELLA¹, C. FERRARI², F. ROSSI², C. SALVARANI²

¹SSD di Reumatologia Pediatrica e dell'Adolescenza, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS;

²UO Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS

INTRODUZIONE

Il passaggio dall'età infantile all'adolescenza per un individuo affetto da una malattia reumatica cronica, con esordio nei primi anni di vita, è molto complesso.

La proporzione di bambini che sopravvive con malattie croniche continua a crescere. Una recente indagine quantifica al 41% la proporzione di persone di età inferiore ai 15 anni che hanno almeno una malattia cronica (tuttavia il dato comprende anche problemi clinici minori). Secondo altre stime, la popolazione pediatrica affetta da malattie croniche è pari al 15-18 per cento del totale (1).

La più diffusa definizione di transizione è quella che la identifica come “il pianificato trasferimento di giovani adulti e adolescenti, affetti da condizioni fisiche e mediche croniche, da centri di cura pediatrici a strutture per adulti” (2) ed è ritenuto fondamentale che essa avvenga sotto forma di processo, di percorso, a cominciare dalla pubertà (attorno ai 12 anni) fino al definitivo passaggio (idealmente entro i 20 anni), sebbene vada sottolineata l'importanza di una flessibilità soggettiva nel determinare il momento adatto del passaggio del paziente al servizio per adulti.

In altre parole la Transition of Care può essere definita come un Processo di Assistenza Medica attraverso cui un giovane paziente con malattia cronica sviluppa abilità e risorse per la sua salute. È un *Processo pianificato* che porta adolescenti e giovani adulti a passare da un sistema incentrato sul bambino ad un sistema incentrato sull'adulto (3).

È inoltre un *Processo attivo* che riguarda sia i bisogni assistenziali, psico-sociali e educativi degli

adolescenti durante il passaggio dalla fase pediatrica-adolescenziale alla fase adulta.

In questo senso fra gli obiettivi della Transition vi sono quelli di:

- 1) consolidare la identità dell'adolescente;
- 2) aiutarlo a stabilire relazioni al di fuori del contesto familiare e a raggiungere l'indipendenza dai genitori;
- 3) infine aiutarlo, a sviluppare e realizzare una vocazione.

Come farlo? Rinforzando in lui il senso dell'immagine corporea, coinvolgerlo nello sforzo di dominare la malattia, stimolarlo alle attività e alla socializzazione con i coetanei, favorire in lui lo sviluppo degli interessi e delle attitudini personali, rispettare la sua dignità e la sua privacy, fornire consigli e opportunità vocazionali e educativi e riconoscere e incoraggiare la sua sessualità.

Ma da quanto appena sopra detto, quando è corretto iniziare il processo di Transizione?

Il momento della “Transition of care” varia da un paese all'altro, in particolare su base culturale e deve tenere conto di vari aspetti:

- 1) Età cronologica dei soggetti;
- 2) Maturità degli stessi;
- 3) Stato di malattia;
- 4) Famiglia;
- 5) Compliance del paziente;
- 6) Indipendenza del paziente.

Sia dalla letteratura, che nella nostra esperienza, l'“età giusta” per iniziare la Transition of Care può partire dai 14-15 anni, età in cui inizia una relazione confidenziale con il medico e infermiere su problemi emergenti. Dall'età di 16-18 anni i ragazzi affetti da patologie reumatologiche devono potere accedere direttamente ad un Ambulatorio di

Transizione. Anche se nelle ultime raccomandazioni EULAR/PreS del 2017 si parla addirittura di 11-12 anni (4) Per ciò che riguarda la durata della stessa si stima debba avere una durata di 3-5 anni, poi deve essere programmato un passaggio dei pazienti all'Ambulatorio Adulti.

Scegliere il momento giusto per trasferire un giovane ad un servizio per giovani-adulti è la chiave per la buona riuscita del passaggio. Si possono porre in tal senso alcune indicazioni di massima;

- 1) la Malattia deve essere relativamente stabile;
- 2) il giovane paziente deve avere una conoscenza della Malattia e del suo Trattamento;
- 3) il paziente dimostra autonomia nell'organizzare gli appuntamenti e nel gestire la terapia;
- 4) ha *Capacità* di intrattenere una relazione adeguata con il personale sanitario;
- 5) ha una buona relazione con il Medico di famiglia. Ma in tutto ciò vi sono degli ostacoli : legati sia al paziente, ai genitori, al Pediatra che ha da tanto tempo in Cura il giovane paziente, al Reumatologo che lo dovrà prendere in cura.

Ostacoli legati al Paziente: i ragazzi possono essere riluttanti a spostarsi verso un'organizzazione sanitaria per adulti, perché devono abbandonare un'atmosfera a loro familiare e servizi specifici che fanno parte della organizzazione sanitaria a loro nota. Vi è però da sottolineare che il rimanere in una organizzazione pediatrica può ritardare lo sviluppo di uno spirito di indipendenza e può privare pazienti con specifiche malattie delle cure appropriate alla loro età.

Ostacoli legati ai Genitori: riluttanza a ridurre il controllo sul figlio. Resistenza ad abbandonare lo staff medico pediatrico. Quindi necessità di pianificare la transition con i genitori.

Ostacoli legati al Pediatra Reumatologo: i pediatri hanno profondi legami affettivi con i loro pazienti e le rispettive famiglie e possono desiderare mantenerli. Possono inoltre avere la sensazione che la organizzazione per adulti non abbia la sufficiente competenza per confrontarsi con pazienti in età adolescenziale.

Ostacoli legati al Reumatologo: il medico dell'adulto può pensare che i pazienti con malattie croniche iniziate in età pediatrica siano poco maturi, abbiano scarsa cognizione della loro patologia e che le loro famiglie siano troppo coinvolte e pressanti. A grandi linee, può essere considerata "buona" la transizione che presta attenzione ai seguenti elementi (5, 6).

- 1) pianificazione, timing e preparazione;

- 2) collaborazione e coordinamento degli interventi, accessibilità e condivisione delle informazioni;
- 3) continuità delle cure e della relazione medico-paziente;
- 4) flessibilità, importanza del singolo;
- 5) presenza di un adulto di fiducia, supporto sociale;
- 6) coinvolgimento del ragazzo;
- 7) training sull'adolescenza per entrambi i servizi;
- 8) valutazione dell'efficacia.

A febbraio 2015 il Nostro Gruppo di Lavoro ha messo a punto, in collaborazione con i Colleghi del Centro di Reumatologia Pediatrica dell'Università degli Studi di Padova, uno studio collaborativo dal titolo: *Transition of care in reumatologia, indagine esplorativa*. In questo studio pilota, veniva somministrato un questionario ai ragazzi afferenti alla nostra struttura con età compresa tra 14 e 21 anni. Il questionario era anonimo e finalizzato attraverso otto items ad esplorare la conoscenza della patologia, della struttura nella quale erano in cura, delle terapie effettuate e del vissuto dei ragazzi riguardo la loro condizione. Varie sono state le informazioni raccolte, ma le differenze più significative (in modo statistico) sono state che dal punto di vista delle conoscenze della patologia e dell'autonomia: le ragazze si dichiaravano generalmente più attente dei maschi. Sia le conoscenze della patologia, che l'autonomia, da questo studio non sembrano aumentare con l'età. Questi dati nell'ipotizzare un momento ideale per la "Transition", fanno pensare che all'età di 16 anni (limite legalmente stabilito in Italia per l'assistenza pediatrica per le patologie croniche o gravi) i ragazzi non dispongono ancora di un livello di autogestione adeguato, né si sentano soggettivamente pronti al trasferimento.

LA TRANSITION OF CARE : IL MODELLO REGGIO EMILIA

La SSD di Reumatologia Pediatrica e dell'Adolescenza fin dalla sua nascita ha sempre mostrato nella sua attività una stretta connessione e interdipendenza con la UO di Reumatologia diretta dal Prof. C. Salvarani. Grazie a questa sinergia, vista l'esigenza di dare un'assistenza peculiare ai pazienti adolescenti con malattie reumatiche croniche seguiti dalla nostra SSD, a partire 1/4/2015 è stato istituito un percorso di transizione di cura. In primo luogo, è stata formato un medico con

competenze specifiche. È stato identificato un reumatologo dell'adulto, che ha svolto un periodo di frequenza presso la SSD di Reumatologia Pediatrica e dell'Adolescenza e acquisito un Master in Reumatologia Pediatrica.

Successivamente è stato creato un ambulatorio per la 'transition of care' a cui possono afferire solo i pazienti con patologie reumatologiche inviati dal pediatra reumatologo. Tale ambulatorio viene gestito in regime di Day Service Ambulatoriale (DSA).

Tutti i pazienti inviati e le loro famiglie hanno già conosciuto il reumatologo della transizione attraverso delle visite (2 o più a seconda dei casi) in cui sono presenti sia il pediatra reumatologo che il reumatologo e durante le quali viene condivisa con il ragazzo e la famiglia la strategia della transizione.

L'ambulatorio della transizione può accogliere (prima visita) ragazzi che hanno un'età che va da 14 a 18 anni, ma il reumatologo responsabile, può decidere in base alla storia del singolo, di seguire un paziente fino al compimento di 21 anni.

Al compimento di 18 anni di età, se non subentrano complicazioni, la gestione delle visite passa in regime ambulatoriale (non più DSA), in modo da promuovere la progressiva autonomia (gestione delle impegnative mediche, con appuntamenti presi direttamente dal paziente ...).

È stato poi istituito un secondo ambulatorio, chiamato 'ambulatorio adolescenti', al quale possono afferire tutti i ragazzi con età tra 14 e 18 anni, non affetti da patologia diagnosticata, ma che hanno una manifestazione clinica suggestiva per una malattia reumatologica. A tale percorso possono essere inviati dal curante (pediatra o medico generico), da altri specialisti e dai colleghi reumatologi dell'adulto.

Il progetto sopra illustrato, inizialmente prevedeva la durata di 2 anni e si poneva l'obiettivo di migliorare l'offerta assistenziale, adattandola alle peculiarità dell'età adolescenziale; successivamente alla luce degli ottimi risultati è stato istituzionalizzato dall'azienda.

L'ambulatorio di transizione ha lo scopo di creare una progressiva presa di coscienza del giovane paziente nell'ambito del processo terapeutico e il naturale passaggio verso servizi orientati all'adulto. L'ottimizzazione di un percorso di transizione si prefigge l'obiettivo di minimizzare il numero di pazienti che smettono di curarsi a causa del vissuto di abbandono caratteristico del giovane adulto nel momento del distacco dalla realtà pediatrica.

Fasi del progetto:

- identificare i pazienti da avviare all'ambulatorio di transizione;
- promuovere il ruolo centrale e l'indipendenza del ragazzo nel processo terapeutico, tenendo conto dei tratti peculiari dell'età adolescenziale come lo sviluppo, l'umore, la sessualità e la psicopatologia;
- supportare la famiglia nel percorso di crescita;
- garantire il naturale inserimento nell'ambito della reumatologia dell'adulto.

Punti chiave:

- collaborazione reumatologia/ reumatologia pediatrica;
- sviluppo di reti.

Dopo un anno dall'inizio di tale attività a dicembre 2016 è stata eseguita una valutazione.

- 1) Per l'anno 2016 nessun ragazzo/a avviato alla Transition ha smesso di curarsi.
- 2) Tutti i 17 ragazzi (M: 4; F 13) che sono stati avviati alla transizione di cura, hanno proseguito i controlli periodici in modo regolare e le terapie.
- 3) Nessuna delle famiglie dei ragazzi inseriti nel progetto ha manifestato l'intenzione di abbandonarlo e ha manifestato apprezzamento per il progetto.

Qui di sotto la casistica dei soggetti avviati nel 2017 alla Transition of Care analizzati in base all'età, al sesso e alla patologia presentata (Fig. 1).

CONCLUSIONI

Il modello "Reggio Emilia" è una proposta possibile e realizzabile per la Transition.

È stato costruito e voluto dalla SSD Reumatologia Pediatrica e dell'Adolescenza e dalla UO di Reumatologia in egual misura. Entrambe hanno lavorato per questo obiettivo in sinergia investendo prima di tutto sulla formazione delle persone, sulla ricerca di fondi dedicati e sulla istituzionalizzazione di figure dedicate.

Noi pensiamo che questo modello possa permettere una migliore gestione dell'adolescente con patologia reumatologica cronica con ricadute positive sulla salute dei ragazzi, delle loro famiglie, ma anche sulla società, con un risparmio collaterale di risorse economiche (adulti con esiti cronici invalidanti, inabilità al lavoro, necessità di praticare terapie correttive chirurgiche/riabili-

tative in cronico, mancato inserimento sociale e lavorativo). È sicuramente una sfida difficile, ma anche ricca di soddisfazioni emotive e di grande crescita professionale.

BIBLIOGRAFIA

1. The transition from paediatric to adult care: a new paradigm. De Masi S., Biermann K. *Ig Sanita Pubbl.* 2013; 69: 239-47.
2. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? Russell Viner *Arch Dis Child.* 1999; 81: 271-5.
3. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. Robert WM. Blum et al. *M.S.J Adolesc Health.* 1993; 14: 570-6.
4. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases Helen E Foster et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 639-46.
5. Evaluation of the Paediatric Chronic Conditions Transition Framework Report from 2015 survey and focus groups. Government of Western Australia. Department of Health, www.health.wa.gov.au, 2015; 1-56.
6. National Service Framework for Children, Young People and Maternity Services Department of Health, UK, Health and Maternity Services Branch, 2006:1-48

23 novembre 2017

P1 - P15

SESSIONE POSTER 1

**ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI
SIERONEGATIVE (1)**

Moderatori:

F. Capsoni (Milano)

LONG-TERM (156-WEEK) IMPROVEMENTS IN DACTYLITIS AND ENTHESITIS WITH APREMILAST IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS: ANALYSIS OF A LARGE, POOLED PALACE 1-3 DATABASE P1

M. Cutolo⁵, A. Kavanaugh², J.J. Gomez-Reino³, J. Wollenhaupt⁴, G. Schett⁶, E. Lespessailles⁷, M. McIlraith⁸, C.C. Hu⁸, C.J. Edwards⁹, C.A. Birbara¹⁰, P.J. Mease¹¹, D. Gladman¹

¹Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada; ²University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA, USA; ³Hospital Clínico Universitario, Santiago, Spain; ⁴Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg, Germany; ⁵University of Genova; ⁶University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ⁷University of Orléans, Orléans, France;

⁸Celgene Corporation, Summit, NJ, USA; ⁹University Hospital Southampton, Southampton, UNITED KINGDOM;

¹⁰University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA; ¹¹Swedish Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA

Objective: PALACE 1, 2, and 3 assessed apremilast (APR) efficacy and safety in patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite prior conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics. We report the impact of long-term APR 30 mg twice daily (APR30) on pre-existing dactylitis and enthesitis in the studies.

Materials and Methods: Patients were randomized (1:1:1) to receive placebo, APR30, or APR 20 mg twice daily stratified by baseline DMARD use (yes/no). After the 24-week placebo-controlled phase, all patients received APR and could enroll in long-term follow-up. Data for patients with pre-existing dactylitis or enthesitis were pooled across PALACE 1-3. The dactylitis count (range: 0-20) was used to assess dactylitis improvement. Evaluation of enthesitis used the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES; range: 0-13). Analyses utilized last-observation-carried-forward methodology at Week 24 and data as observed for Weeks 52 and 156.

Results: Among patients with dactylitis (n=610) or enthesitis (n=915) at baseline and ≥ 1 post-baseline value, baseline mean dactylitis counts and MASES ranged from 3.2 to 3.4 and 4.4 to 4.8, respectively. At Week 24, mean change in dactylitis count

was minus 1.8 (APR30) vs minus 1.3 (placebo) (P=0.0097); more APR30 vs placebo patients achieved dactylitis counts=0. Mean change in MASES was minus 1.3 (APR30) vs minus 0.9 (placebo) (P=0.0194); more APR30 vs placebo patients achieved MASES=0. Effect on enthesitis was confirmed in the ACTIVE study of APR patients with ≤ 1 prior DMARD using the Gladman Enthesitis Index, focusing on more peripheral sites of activity; significant effect for APR vs placebo was seen as early as Week 2; at Week 24, mean change was minus 1.5 vs minus 0.5 (P=0.0032, mixed-model repeated-measure). Sustained improvements in dactylitis and enthesitis severity were seen with APR at Week 156 in PALACE 1-3: 79.6% achieved a dactylitis count of 0 and mean percent change was minus 83.6%; 55.0% of APR patients achieved a MASES of 0 and mean percent change was minus 65.2%.

Conclusions: At baseline, 63% of PALACE 1-3 patients had enthesitis and 42% had dactylitis. APR30 demonstrated early and long-term benefit (≤ 156 weeks) in treating dactylitis and enthesitis, including resolution of baseline disease in many patients.

Keywords: Enthesitis/dactylitis, Long-term efficacy, Apremilast.

LONG-TERM (UP TO 156 WEEKS) SAFETY PROFILE OF ORAL APREMILAST IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: POOLED ANALYSIS OF PALACE 1-3 P2

P.C. Sarzi-Puttini⁹, P.J. Mease¹, D.D. Gladman², J.J. Gomez-Reino³, S. Hall⁴, A. Kavanaugh⁵, E. Lespessailles⁶, G. Schett⁷, M. Paris⁸, L. Teng⁸, J. Wollenhaupt¹⁰

¹Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, WA, USA; ²Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada; ³Hospital Clínico Universitario, Santiago, Spain; ⁴Monash University, Cabrini Health, Melbourne, Australia;

⁵University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA, USA; ⁶University of Orléans, Orléans, France;

⁷University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ⁸Celgene Corporation, Summit, NJ, USA; ⁹University L. Sacco University Hospital, Milan; ¹⁰Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg, Germany

Objective: PALACE 1, 2, and 3 compared apremilast (APR) efficacy and safety with placebo in patients with active psoriatic arthritis despite prior conventional DMARDs and/or biologics. We assessed long-term APR safety for up to 3 years.

Materials and Methods: Patients were randomized (1:1:1) to receive placebo, APR 30 mg twice daily (APR30), or APR 20 mg twice daily (APR20). Placebo patients were re-randomized to APR30 or APR20 at Week 16 (early escape) or Week 24. Double-blind APR treatment continued to Week 52; patients

could continue APR during an open-label treatment phase.

Results: A total of 1,493 patients were randomized; 1,441 had 0 to ≤ 52 weeks of APR exposure, 1,028 had >52 to ≤ 104 weeks, and 865 had >104 to ≤ 156 weeks at the 3-year data cut. In Weeks 0 to ≤ 52 , adverse events occurring in $\leq 5\%$ of APR-exposed patients were diarrhea, nausea, headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis (Table). Diarrhea and nausea usually occurred early in treatment (≤ 2 weeks) and resolved in ≤ 4 weeks without intervention. In

Table I - Rates of Adverse Events and Select Marked Laboratory Abnormalities With APR.

	APR-Exposure Period*					
	0 to =52 Weeks		>52 to =104 Weeks		>104 to =156 Weeks	
	APR30 n=721	APR20 n=720	APR30 n=520	APR20 n=508	APR30 n=443	APR20 n=422
Patients, n (%)						
=1 adverse event	524 (72.7)	507 (70.4)	315 (60.6)	324 (63.8)	276 (62.3)	267 (63.3)
=1 serious adverse event	47 (6.5)	40 (5.6)	35 (6.7)	40 (7.9)	37 (8.4)	33 (7.8)
Adverse event leading to drug withdrawal	56 (7.8)	52 (7.2)	13 (2.5)	12 (2.4)	6 (1.4)	8 (1.9)
Death	0 (0.0)	1 [‡] (0.1)	1 [‡] (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse events in ≥5% of patients, any treatment group, n (%)						
Diarrhea	112 (15.5)	88 (12.2)	20 (3.8)	10 (2.0)	11 (2.5)	13 (3.1)
Nausea	108 (15.0)	69 (9.6)	11 (2.1)	8 (1.6)	10 (2.3)	4 (0.9)
Upper respiratory tract infection	60 (8.3)	71 (9.9)	27 (5.2)	40 (7.9)	23 (5.2)	29 (6.9)
Headache	75 (10.4)	61 (8.5)	17 (3.3)	14 (2.8)	12 (2.7)	11 (2.8)
Nasopharyngitis	41 (5.7)	48 (6.7)	31 (6.0)	29 (5.7)	19 (4.3)	30 (7.1)
Select marked abnormalities in clinical laboratory parameters, n/m (%)						
Alanine aminotransferase >3x upper limit of normal	9/713 (1.3)	8/713 (1.1)	2/518 (0.4)	1/502 (0.2)	2/442 (0.5)	2/419 (0.5)
Creatinine >1.7x upper limit of normal	1/713 (0.1)	1/713 (0.1)	0/518 (0.0)	0/502 (0.0)	0/442 (0.0)	1/419 (0.2)
Leukocytes <1.5, 10 ⁹ /L	0/713 (0.0)	0/712 (0.0)	0/517 (0.0)	0/503 (0.0)	0/442 (0.0)	0/419 (0.0)
Neutrophils <1, 10 ⁹ /L	2/713 (0.3)	4/712 (0.6)	3/517 (0.6)	2/502 (0.4)	2/442 (0.5)	1/419 (0.2)
Platelets <75, 10 ⁹ /L	0/713 (0.0)	0/712 (0.0)	0/517 (0.0)	1/503 (0.2)	1/441 (0.2)	1/419 (0.2)
Hemoglobin, male <10.5 g/dL, female <8.5 g/dL	5/713 (0.7)	5/712 (0.7)	4/517 (0.8)	0/503 (0.0)	5/442 (1.1)	2/419 (0.5)

*Includes all patients who received APR during the time interval relative to the start of APR. [‡]Multorgan failure not suspected to be treatment related. [§]Motor vehicle accident on Study Day 489. APR30=apremilast 30 mg twice daily; APR20=apremilast 20 mg twice daily; n/m=number of patients with =1 occurrence of the abnormality at any time point/number of patients with =1 post-baseline value.

Weeks >52 to ≤104 and >104 to ≤156, the frequency of gastrointestinal adverse events decreased; other common adverse events in ≥5% of APR-exposed patients decreased in frequency or remained stable (Table). Most adverse events were mild or moderate in severity. Serious adverse events remained consistent across all 3 APR-exposure periods (Table). Discontinuation rates decreased every year, reaching 1.6% in Weeks >104 to ≤156 (Table). Major cardiac events, malignant

neoplasms, opportunistic infections, and marked laboratory abnormalities remained infrequent throughout treatment.

Conclusions: APR had a favorable safety profile up to 156 weeks, marked by a stable or decreasing incidence of adverse events and lack of immunosuppression accumulation or need for laboratory monitoring.

Keywords: Long-term, Apremilast, Safety.

EFFETTI DI CERTOLIZUMAB PEGOL SULLE MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI DELL'ARTRITE PSORIASICA-PSA NEL CORSO DI 4 ANNI DI TRATTAMENTO NEI PAZIENTI CON E SENZA PREGRESSA ESPOSIZIONE AD ANTI-TNF

P3

V. Bellisario¹, O. FitzGerald², R. Fleischmann³, A. Kavanaugh⁴, B. Hoepken⁵, L. Peterson⁶, D. Gladman⁷

¹U.C.B. Pharma, Milan; ²St. Vincent's University Hospital and Conway Institute for Biomolecular Research, University College Dublin, Dublin, Ireland; ³UT Southwestern Medical Center and Dallas Metroplex Clinical Research Center, Dallas, USA;

⁴UC San Diego School of Medicine, La Jolla, USA; ⁵UCB Pharma, Monheim, Germany; ⁶UCB Pharma, Raleigh, USA;

⁷Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, Canada

Scopo del lavoro: Le manifestazioni extra-articolari-EAM della PsA, psoriasi ungueale, dattilite, entesite, influenzano significativamente la qualità della vita dei pazienti-pz. Nella sperimentazione RAPID-PsA (NCT01087788),

Certolizumab Pegol-CZP ha migliorato segni e sintomi delle EAM nei pz con PsA nel corso di 96-settimane-st.

Obiettivi: Dimostrare i miglioramenti delle EAM in pz con

Tabella I - Miglioramenti delle manifestazioni extra-articolari della PsA nel corso di 216 settimane in pazienti a trattamento a base di CZP, con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF (valori osservati).

	Dose CZP combinata alla Settimana 0 (N=273)			
	Basale	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 216
Numero di pazienti osservati				
Punteggio medio (deviazione standard)				
Pazienti con risoluzione completa, n (%)				
Psoriasi ungueale (mNAPSI) [a]				
Naïve all'anti-TNF (n=159)	159 3,4 (2,1)	139 1,1 (1,5)	129 0,7 (1,3)	109 0,4 (0,8)
	–	71 (51,1)	84 (65,1)	80 (73,4)
Con pregressa esposizione ad anti-TNF (n=38)	38 2,9 (1,8)	33 0,9 (2,1)	29 0,6 (1,1)	23 0,5 (0,7)
	–	22 (66,7)	19 (65,5)	14 (60,9)
Entesite (LEI) [b]				
Naïve all'anti-TNF (n=133)	133 3,0 (1,7)	116 0,8 (1,5)	104 0,7 (1,3)	85 0,5 (1,0)
	–	83 (71,6)	74 (71,2)	65 (76,5)
Con pregressa esposizione ad anti-TNF (n=39)	39 2,9 (1,6)	33 1,2 (2,1)	27 0,8 (1,4)	25 0,5 (1,2)
	–	23 (69,7)	19 (70,4)	20 (80,0)
Dattilite (LDI) [c]				
Naïve all'anti-TNF (n=56)	56 50,9 (64,7)	48 0,0 (0,0)	46 0,0 (0,0)	41 0,3 (2,1)
	–	44 (91,7)	42 (91,3)	38 (92,7)
Con pregressa esposizione ad anti-TNF (n=17)	17 52,5 (42,7)	14 12,6 (25,3)	11 0,0 (0,0)	9 4,2 (12,7)
	–	11 (78,6)	9 (81,8)	8 (88,9)

Sono state valutate le EAM nei pazienti con coinvolgimento della rispettiva EAM al basale. [a] Pazienti con indice di gravità della psoriasi ungueale modificato (mNAPSI) >0 al basale; [b] Pazienti con indice di entesite di Leeds (LEI) >0 al basale; [c] Pazienti con indice di dattilite di Leeds (LDI) >0 al basale, definiti in base alla presenza di almeno 1 dito interessato e una differenza nella circonferenza $\geq 10\%$ rispetto al dito corrispondente.

PsA trattati con CZP, con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF, nel corso di 4 anni.

Materiali e Metodi: RAPID-PsA è uno studio in doppio cieco, controllato con placebo fino alla st-24, con dosi in cieco fino alla st-48 e in aperto-OL fino alla st-216. I pz presentavano PsA attiva e fallimento a ≥ 1 DMARD. I pz randomizzati originariamente al braccio con CZP (dose di carico 400mg alle st-0,2,4 seguita da 200 mg-Q2W o 400 mg-Q4W), hanno continuato con la dose assegnata anche nel periodo OL.

Vengono riportati i dati delle EAM relativi ai pz originariamente randomizzati al braccio con CZP, con coinvolgimento di specifiche EAM al basale-BL, con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF. Le EAM valutate includevano: psoriasi ungueale (indice mNAPSI, coinvolgimento al BL>0), entesite (indice LEI, coinvolgimento al BL>0), dattilite (indice LDI, coinvolgimento al BL ≥ 1 dito interessato, con una differenza di circonferenza $\geq 10\%$ rispetto al corrispondente). Vengono inoltre presentate le percentuali di pz con coinvolgimento al BL di ciascuna EAM che hanno ottenuto una completa risoluzione delle rispettive EAM al follow-up (punteggio 0 per mNAPSI, LEI, LDI). Vengono segnalati i valori osservati, combinati per pz che hanno ricevuto qualunque regime di dosaggio di CZP.

Risultati: Dei 409pz randomizzati, 273 hanno ricevuto CZP dalla st-0; di questi, 197 presentavano psoriasi ungueale al BL (159 senza e 38 con pregressa esposizione ad anti-TNF), 172 presentavano entesite (133 senza e 39 con pregressa esposizione), 73 presentavano dattilite (56 senza e 17 con pregressa esposizione). Sebbene pochi pz fossero già stati esposti agli anti-TNF, una grande percentuale di essi, sia con che senza una pregressa esposizione e con coinvolgimento EAM al BL, ha ottenuto una risoluzione completa della rispettiva EAM dopo 48-st di trattamento con CZP (Tabella). Tra i pz che hanno completato lo studio, le percentuali di coloro che hanno ottenuto la risoluzione completa è stata mantenuta o incrementata dalla st-48 alla 216 (Tabella). I punteggi medi di tutte le EAM valutate hanno mostrato miglioramenti del trattamento con CZP entro la st-48, nei pz con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF, che si sono mantenuti fino alla st-216 nei pz che hanno completato lo studio (Tabella).

Conclusioni: Pz con PsA trattati con CZP per 4 anni, con e senza pregressa esposizione ad anti-TNF, hanno mostrato miglioramenti duraturi nelle EAM della PsA.

Keywords: Artrite psoriasica, Certolizumab Pegol, Manifestazioni extra-articolari.

EFFICACIA DI ADALIMUMAB SULL'INTERESSAMENTO CARDIACO ASSOCIATO ALL'HLA-B27: DESCRIZIONE DI UN CASO

P4

M. Gilio¹, S. D'Angelo², G. Tramontano², V. Martone³, C. Palazzi⁴, I. Olivieri²

¹IReL-Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - A.O.R. San Carlo e Scuola di Dottorato in Scienze della Vita-UMG, Potenza/Catanzaro; ²Ire L.-Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - A.O.R. San Carlo, Potenza; ³U.O.C. Cardiologia Medica, A.O.R. San Carlo, Potenza; ⁴IReL-Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata- A.O.R. San Carlo ed Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

Introduzione: L'interessamento cardiaco della patologia associata all'HLA-B27 è caratterizzato da un processo infiammatorio che dalla radice dell'aorta si estende al setto interventricolare. Le manifestazioni cliniche, di solito presenti contemporaneamente, sono: l'insufficienza aortica isolata ed i disturbi della conduzione atrioventricolare. Questi ultimi, sebbene intermittenti, richiedono quando gravi (blocco AV di III grado), l'applicazione di un pacemaker. Descriviamo il caso di un paziente affetto da spondilite anchilosante (AS) B27 positiva con BAV di III grado che ha risposto alla terapia con farmaci anti-TNFalfa.

Caso clinico: Il paziente, un uomo di 57 anni affetto da spondiloartrite assiale radiografica o AS secondo i criteri ASAS, durante il follow-up ha lamentato dolore toracico atipico e dispnea. La valutazione cardiologica evidenziava: enzimi cardiaci nei limiti, all'ECG standard BAV di II grado ed all'ECG Holter BAV di III grado intermittente con interruzioni fino a 2000 ms; allo stress test FC 130 bpm massimale. Ecocardiogramma negativo. Assenti segni di embolia dei vasi polmonari. Non eseguito lo studio elettrofisiologico. Unica alterazione sierologica PCR 15 (<5 mg/l). Dopo due mesi, in assenza di terapia cardiologica, la sintomatologia si ripresentava. L'ECG evidenziava BAV di grado I e II (Mobitz 1 e 2) e l'ECG Holter (72 h) "blocco AV di terzo grado con dissociazione A/V, 33 e 64 extrasistoli ventricolari e sopraventricolari. ST non sovrastivellato". La PCR era 15,6 mg/l. Prima di prendere in consi-

derazione l'impianto del pacemaker veniva richiesta consulenza reumatologica, considerata la presenza della AS ed e l'incremento della PCR. Nel nostro Istituto veniva posta diagnosi di interessamento cardiaco associato all'HLA-B27 e, pur in assenza di sintomatologia assiale, tenendo nella giusta considerazione l'aumento della PCR, veniva posta l'indicazione alla terapia biologica e suggerito di posticipare l'impianto del pacemaker. Era prescritta, pertanto, terapia con Adalimumab (40 mg/2 settimane). La risposta terapeutica è stata monitorata con valutazioni settimanali di ECG e PCR. Alla IV settimana ECG e PCR risultavano nella norma. Dopo cinque mesi adalimumab veniva sospeso per l'esecuzione di colecistectomia. Dopo otto settimane di sospensione il BAV si ripresentava e la PCR era 20,5 mg/l. Il flare è stato nuovamente trattato con Adalimumab che ha consentito di normalizzare ECG e PCR alla seconda settimana. Nei successivi tre anni di follow-up la malattia si è mantenuta in remissione farmacologicamente sostenuta.

Conclusioni: Gli anti-TNFalfa potrebbero essere utili anche nel management dei disturbi di conduzione HLA B27 correlati. Studi multicentrici controllati, sebbene difficili da attuare vista la bassa frequenza della manifestazione, potrebbero confermare la nostra osservazione.

Keywords: Spondilite anchilosante, Blocco atrio-ventricolare, Adalimumab.

IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA CON FARMACI BIOLOGICI IN EUROPA NEL 2016: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AVVIATI A TRATTAMENTO CON TNF-INIBITORI O CON USTEKINUMAB (STELARA) ARRUOLATI NELLO STUDIO CLINICO PSABIO

P5

E. Gremese¹, P. Bergmans², B. Coudsy³, V. D'Abrosca⁴, K. de Vlam⁵, B. Joven-Ibáñez⁶, T.V. Korotaeva⁷, F. Lioté⁸, M.T. Nurmohamed⁹, P. Richette¹⁰, P.P. Sfikakis¹¹, S. Siebert¹², P. Smirnov¹³, E. Theander¹⁴, J.S. Smolen¹⁵, L. Gossec¹⁶

¹Fondazione Policlinico Gemelli e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Janssen-Cilag BV, Breda, THE Netherlands;

³Janssen EMEA, Issy-les-Moulineaux, France; ⁴Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ⁵University Hospitals Leuven,

Lovanio, Belgium; ⁶Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁷V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Mosca, Russia;

⁸Université Paris Diderot e Hôpital Lariboisière, Parigi, France; ⁹VU University Medical Centre Amsterdam, Amsterdam,

The Netherlands; ¹⁰Hôpital Lariboisière, Parigi, France; ¹¹National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Atene,

Greece; ¹²University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; ¹³Janssen Pharmaceutica NV, Mosca, Russia; ¹⁴Janssen-Cilag,

Lund, Sweden; ¹⁵Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁶Université Paris-VI e Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Parigi, France

Scopo: L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia complessa che colpisce fino al 30% dei pazienti affetti da psoriasi. Oltre a farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi, farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici convenzionali (csDMARD), nei casi più gravi vengono utilizzati anche DMARD biotecnologici (bDMARD). Le caratteristiche di base e le comorbidità possono influenzare

la scelta della terapia e la rispettiva efficacia. Lo scopo dello studio clinico PsABio attualmente in corso (Clinical Trials.gov: NCT02627768) è di valutare la persistenza in terapia e i pattern di trattamento, e gli outcome di efficacia e sicurezza relativi alla terapia di 1a, 2a e 3a-linea con bDMARD anti-TNF (TNFi) o ustekinumab (UST).

Metodi: PsABio mira ad arruolare 1.400 pazienti affetti da

Tabella I

Caratteristiche della patologia e del trattamento	Tutti N. = 301	UST N. = 145	TNFi N. = 156
bDMARD di prima linea, %	53	39	66
csDMARD concomitante, %	46	40	51
Metotrexato concomitante, %	34	30	39
FANS precedente, %	60	52	67
Numero di articolazioni tumefatte (66 articolazioni), media (DS)	6,2 (6,83)	6,0 (7,11)	6,4 (6,58)
Numero di articolazioni dolenti (68 articolazioni), media (DS)	12,6 (11,22)	12,6 (11,66)	12,7 (10,82)
DAS 28, media (DS)	4,36 (1,26)	4,40 (1,21)	4,33 (1,30)
DAPSA, media (DS)	34,2 (18,3)	33,4 (18,0)	34,9 (18,6)
PsA assiale, %	33	43	22
BASDAI in pazienti con patologia assiale, media (DS)	5,7 (2,3)	5,9 (2,3)	5,5 (2,3)
Pattern di coinvolgimento articolare combinato, %*	47	57	39
Entesite, %	52	49	54
Indice di Leeds relativo all'entesite (LEI), media (DS)	2,4 (1,5)	2,5 (1,5)	2,3 (1,5)
Dattilite, %	22	22	22
HAQ-DI, media (DS)	1,14 (0,66)	1,11 (0,60)	1,17 (0,71)
BSA (<3, 3-10, >10), %	42, 38, 20	33, 42, 26	51, 35, 14
Psoriasi ungueale, %	42	48	37

UST, ustekinumab; TNFi, inibitore del fattore di necrosi tumorale; bDMARD, farmaco antireumatico modificante la malattia biologico; csDMARD, farmaco antireumatico modificante la malattia sintetica convenzionali; FANS, farmaco anti-infiammatorio non steroideo; DS, deviazione standard; DAS, punteggio di attività della malattia; DAPSA, indice di malattia per l'artrite psoriasica; PsA, artrite psoriasica; BASDAI, indice di Bath relativo all'attività della spondilite anchilosante; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; BSA, body surface area.

*Presenza di diversi sottotipi di PsA, inclusi combinazione di patologia assiale e poliarticolare o patologia poliarticolare e coinvolgimento delle articolazioni interfalangeali distali.

PsA provenienti da 8 Paesi europei che soddisfano i criteri classificativi dell'artrite psoriasica (CASPAR). Qui presentiamo i dati descrittivi al basale relativi ai 301 pazienti arruolati nel periodo dicembre 2015-dicembre 2016. Il confronto tra i due gruppi di trattamento comprenderà la propensity score analysis. All'avvio dello studio clinico nessun inibitore di IL-17 era autorizzato per l'uso nella PsA in Europa.

Risultati: I 145 pazienti sottoposti a trattamento con UST e i 156 pazienti sottoposti a TNFi provenienti da Italia, Grecia, Russia, Francia, Regno Unito, Paesi Bassi, Belgio e Spagna avevano un'età media di 49,6 anni e una durata di malattia di 6,9 anni; il 52% era di sesso femminile. Le caratteristiche di malattia e del trattamento sono riportate nella tabella I. I TNFi erano somministrati con maggiore frequenza come bDMARD di 1a linea rispetto a UST e più spesso associati con csDMARD. Le comorbidità maggiormente riportate erano le seguenti: il 31% era obeso (BMI medio: 27,9), il 42% era affetto da malattie cardiovascolari e l'11% soffriva di ansia o depressione. Il 26% era fumatore e il 53% non era mai stato fumatore. I TNFi più utilizzati erano bDMARD "originator": infliximab, adalimu-

mab, golimumab, etanercept e certolizumab; il 10% dei farmaci somministrati erano TNFi biosimilari. Per la maggior parte dei pazienti trattati con UST, il dosaggio è stato secondo schema approvato; dopo le prime due dosi, solo al 6% dei pazienti con un peso inferiore o uguale a 100 kg sono stati somministrati 90mg, mentre al 33% di quelli con un peso superiore a 100 kg sono stati somministrati 45mg ogni 3 mesi.

Conclusioni: I pazienti europei affetti da PsA avviati a bDMARD nel 2016 presentavano spesso un'attività di malattia da moderata a elevata, caratteristiche miste fra i sottotipi di PsA, dattilite ed entesite.

Le comorbidità erano molto prevalenti. Rispetto ai pazienti trattati con TNFi, quelli trattati con UST hanno evidenziato una patologia maggiormente assiale, cutanea e ungueale e un numero minore assumeva csDMARD concomitanti. Tali differenze possono influenzare la scelta di bDMARD e i risultati del trattamento.

Keywords: Artrite psoriasica, DMARD biologico, Ustekinumab.

EFFICACIA E SICUREZZA DI USTEKINUMAB IN UN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA E CARDIOPATIA DILATATIVA: CASO CLINICO

P6

I. Pantano, V. D'Abrosca, D. Iacono

Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo del Lavoro: Descriviamo il caso clinico di G.A., un paziente maschio di 63 anni, affetto da Artrite Psoriasica (AP) e cardiopatia dilatativa post ischemica che ha intrapreso terapia con farmaco biologico Ustekinumab con beneficio sulla componente articolare e cardiologica.

Materiali e Metodi: G.A. soffre di psoriasi palmo plantare fin dall'età di 25 anni, trattata con terapie topiche. È un forte fumatore (20 sig/die da 20 anni), è in sovrappeso (BMI 27,5) e dislipidemico (Dislipidemia tipo IIb). Nel 2005 sviluppa una cardiopatia ischemica acuta che residua in una cardiopatia dilatativa con frazione di eiezione (FE) del 34% ed una classe funzionale NYHA III, per la quale è in trattamento con atenololo, ivabradina, atorvastatina e clopidogrel.

Nel 2013, per la comparsa di artrite del ginocchio destro e del gomito sinistro con entesite del tricipite brachiale, riceve la diagnosi di AP. Il paziente intraprende, quindi, terapia con sulfasalazina 2 gr/die, sospesa dopo circa 2 mesi per intolleranza gastrica. Viene, pertanto, trattato con metotressato fino al dosaggio massimo tollerato di 15 mg a settimana. Al controllo successivo, tuttavia, l'attività di malattia resta persistentemente moderata con necessità di frequenti artrocentesi evacuative del ginocchio (T0) (Tab. I).

In considerazione della controindicazione assoluta all'utilizzo degli antiTNFalfa e dei dati di sicurezza riportati in letteratura per l'anticorpo anti IL23 sul sistema cardiovascolare, a dicembre 2016 si introduce terapia con Ustekinumab 45 mg ogni 12 settimane.

Risultati: Dopo 3 mesi di terapia (T3), il paziente presenta una attività di malattia nel range di remissione (DAPSA 0.2),

in assenza di peggioramento della patologia cardiaca. Inoltre, un ecocardiogramma B-mode di controllo mette in evidenza un ventricolo sinistro che continua ad essere severamente dilatato, ma con un incremento della FE dal 34% al 40%, per cui il paziente ha potuto ridurre la terapia cardioattiva (Tab. I).

Conclusioni: Questo è il primo caso descritto di un paziente con severa cardiopatia trattato con Ustekinumab. In tale situazione, il blocco dell'IL23 non solo ha determinato un raggiungimento della remissione di malattia, ma ha migliorato anche l'outcome cardiologico.

Recenti dati della letteratura hanno mostrato come i livelli di IL23 in un cuore infartuato correlano con l'indice di apoptosi dei miocardiociti, aumentando l'espressione di citochine proinfiammatorie (1).

Nel post infarto, i livelli di IL23 sono aumentati e correlano con un maggior sviluppo di dilatazione del ventricolo sinistro con conseguente disfunzione ventricolare. Quindi il blocco dell'IL23 potrebbe migliorare l'outcome cardiaco nei pazienti con infarto del miocardio.

È necessario ulteriore follow up per valutare l'efficacia della terapia a lungo termine sia nella malattia reumatologica che in quella cardiologica.

Bibliografia

1. IL-23 Promotes Myocardial I/R Injury by Increasing the Inflammatory Responses and Oxidative Stress Reactions. Hu X, et al. Cell Physiol Biochem. 2016; 38: 2163-72.

Keywords: Artrite psoriasica, Cardiopatia, Ustekinumab.

	T0	T3
FE%	34	40
Dilatazione VS, mm	63	60
Pattern tranmitralico	alterato	alterato
Atrio sx volume, mm	46	43
Classe funzionale NYHA	III	II
VES, mm/h	43	19
PCR, mg/dl	2	0.2
DAPSA	16	0.2
MDA:	no	si
articolazioni dolenti	6	0
articolazioni tumefatte	1	0
BSA	6%	0
VAS paziente del dolore	10	0
VAS paziente di attività di malattia	50	10
HAQ	0.125	0
entesiti	1	0

EF: frazione di eiezione; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; BSA: body surface area; VAS: visual analogue scale; HAQ: health assessment questionnaire; MDA: Minimal disease activity (almeno 5 dei 7 seguenti criteri: articolazioni tumefatte ≤ 1 ; articolazioni dolenti ≤ 1 ; Psoriasis Activity and Severity Index ≤ 1 or body surface area ≤ 3 ; VAS paziente del dolore ≤ 15 ; ≤ 20 ; health assessment questionnaire ≤ 0.5 ; entesi dolenti ≤ 1).

VALUTAZIONE DEL RUOLO DI DKK-1 NELL'ARTRITE PSORIASICA: CORRELAZIONE CON ATTIVITÀ DI MALATTIA E DANNO STRUTTURALE

P7

I. Rutigliano, F. Ceccarelli, T. Colasanti, A. Pecani, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, F.R. Spinelli, A. Minniti, I. Leccese, R. Priori, V. Ricciari, M. Di Franco, R. Scrivo, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini

Arthritis Center, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I, Roma

Scopo del lavoro: L'artrite psoriasica (AP) è un'artropatia infiammatoria il cui meccanismo patogenetico non è completamente definito: fra le varie ipotesi è stato considerato il coinvolgimento della via di segnale delle Wnt-beta catenina. I fattori di crescita Wnt svolgono un ruolo regolatorio sulle cellule del sistema immunitario e sull'omeostasi ossea, stimolando la neoformazione ossea ed inibendo l'osteoclastogenesi. Dickkopf-1 (Dkk-1) è il principale inibitore di questa via. Scopo del presente studio è stato quello di determinare i livelli sierici di Dkk-1 in una coorte di pazienti AP, e verificare eventuali correlazioni con attività di malattia e danno strutturale.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 29 pazienti adulti consecutivi con diagnosi di AP (F/M=21/8, età media±DS 43.0±13.9 anni, durata media±DS di malattia 97.1±121.5 mesi) in accordo con i criteri CASPAR 2006 e 20 soggetti sani di controllo.

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica con raccolta di dati demografici/anamnestici, valutazione articolare (conta di articolazioni dolenti e tumefatte), compilazione dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ). Sono stati registrati i valori di VES e PCR. L'attività di malattia è stata calcolata mediante DAS28. È stata eseguita ecografia di articolazioni metacarpo-falangee (MCF), inter-falangee prossimali (IFP), metatarso-falangee (MTF), radio-ulno-carpica e ginocchia, bilateralmente. Ad ogni alterazione infiammatoria (versamento articolare, ipertrofia sinoviale, segnale power Doppler) è stato applicato uno score semiquantitativo 0-3, per ottenere uno score totale (0-306) indicativo dello stato di attività del paziente.

La presenza di erosioni a livello di MCF, IFP e MTF è stata registrata con uno score dicotomico (0=assenza, 1=presenza), ottenendo uno score totale di danno strutturale (0-30). I pazienti e i controlli hanno eseguito prelievo di sangue venoso per la determinazione dei livelli sierici di Dkk-1, mediante kit ELISA commerciale (Fine Test, Wuhan, China).

Risultati: I pazienti arruolati presentavano valori medio±DS di DAS28 pari a 4.5±1.4, e di HAQ pari a 1.20±0.6. Il 62% dei pazienti assumeva glucocorticoidi, con un dosaggio medio±DS di 4.6±5.6 mg/die.

La valutazione ultrasonografica documentava uno score infiammatorio medio±DS di 23.4±21.9; 21 pazienti (72%) presentavano danno erosivo in almeno una sede articolare, con uno score medio±DS di 2.6±2.9. Si rilevavano livelli medio±DS di Dkk-1 di 134,75±165,73 pg/ml, mentre tutti i controlli presentavano valori inferiori al limite di rilevazione della metodica. Infine, nei pazienti Dkk-1 correlava significativamente con lo score ultrasonografico totale (P=0.03, R=0.4; Figura 1A) e con lo score erosivo (P=0.02, R=0.4; Fig. 1B).

Conclusioni: I risultati del nostro studio documentano una correlazione fra i livelli sierici di Dkk-1 e lo stato infiammatorio articolare ed il danno erosivo in pazienti con AP. È possibile ipotizzare che modifiche nella via Wnt-beta catenina possano influire nel processo flogistico e nel danno osseo in corso di AP. Livelli sierici più elevati di Dkk-1 potrebbero consentire di individuare un subset più aggressivo di malattia.

Keywords: Artrite psoriasica, Patogenesi, DKK-1.

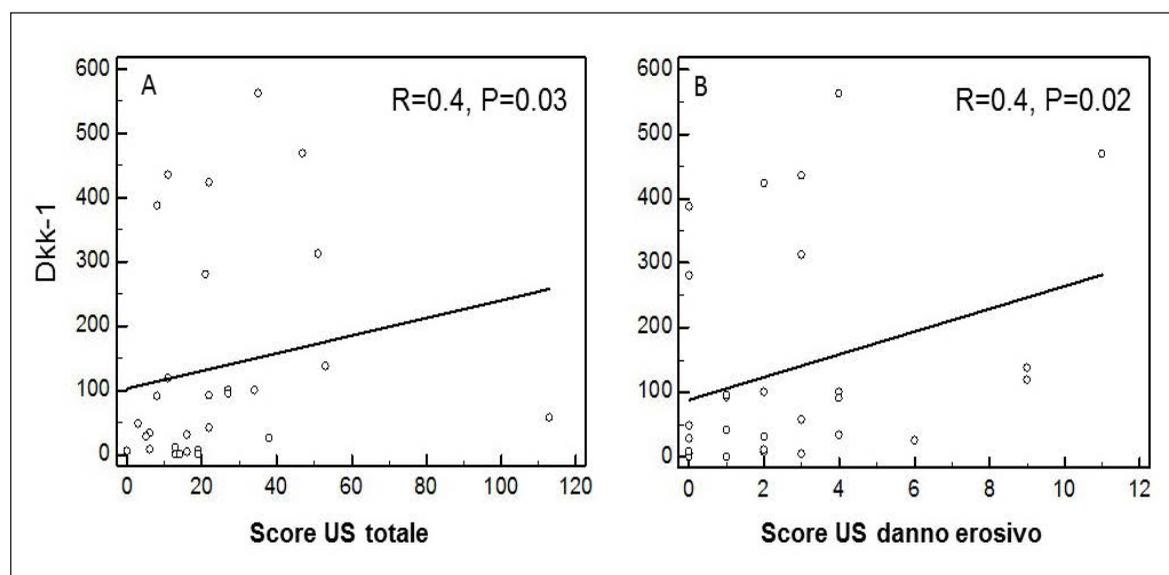


Figura 1

RISPOSTA CLINICA ALLA TERAPIA CON ANTI-IL17 IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTROPATIA PSORIASICA (PSA) NON RESPONSIVI AGLI ANTI-TNFA (ANTI-TNFA IR)

P8

S. Nicola, G. Rolla, L. Brussino
Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro: Analizzare la risposta al secukinumab in pazienti affetti da PsA anti-TNFa IR. A tale scopo, sono stati valutati, prima della terapia e dopo 4 e 16 settimane, gli indici specifici di flogosi e il miglioramento clinico obiettivo e soggettivo.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati i pazienti affetti da PsA secondo i criteri CASPAR afferenti all'ambulatorio di Immunologia Clinica tra febbraio 2016 e aprile 2017 non responsivi alla terapia con anti-TNFa. Sono stati esclusi i pazienti con artropatie di altra natura (reumatoide, secondarie a IBD, reattive o settiche), da entesiti degenerative o secondarie ad endocrinopatie, con neoplasie, tubercolosi latente o positività sierologica per HBV o HCV. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi volta a definire durata di malattia, terapie

pregresse e comorbidità, ad esame clinico con valutazione di articolazioni dolenti e tumefatte, della dattilite o del coinvolgimento ungueale, ad esami ematochimici (routine, VES, PCR) e ad ecografia articolare. La severità di malattia è stata valutata con punteggi quali PASI, BSA, DAS28, DLQI, FVAS e l'andamento clinico mediante punteggio ACR20. Tutti i parametri sono stati valutati al tempo 0, dopo le 4 settimane di induzione e a 16 settimane di terapia con secukinumab 300 mg. L'analisi statistica è stata condotta mediante il software IBM SPSS 22^a versione e sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$. Risultati: Sono stati arruolati 10 pazienti affetti da PsA, (6 F e 4 M) di età media 51,5 anni. Tutti i parametri analizzati sono risultati significativamente ridotti alla 4^a e alla 16^a settimana

Tabella I - Confronto parametri clinici e laboratoristici alla settimana 0 e alla settimana 4.

	Settimana 0	Settimana 4	p
VES	47,67 ± 9,29	21,4 ± 11,48	0,02
PCR	18,5 ± 9,50	3,2 ± 0,97	< 0,01
DAS28	6,52 ± 0,58	3,47 ± 0,65	< 0,01
PASI	16,43 ± 10,86	3,4 ± 2,37	0,03
BSA	36,83 ± 21,57	9,56 ± 5,89	0,03
DLQI	22 ± 7	6,25 ± 2,91	< 0,01
VASF	8,83 ± 0,76	3,06 ± 1,14	< 0,01
Articolazioni tumefatte	6 ± 1,73	1 ± 1,06	< 0,01
Articolazioni dolenti	12 ± 5,20	2,38 ± 1,84	< 0,01

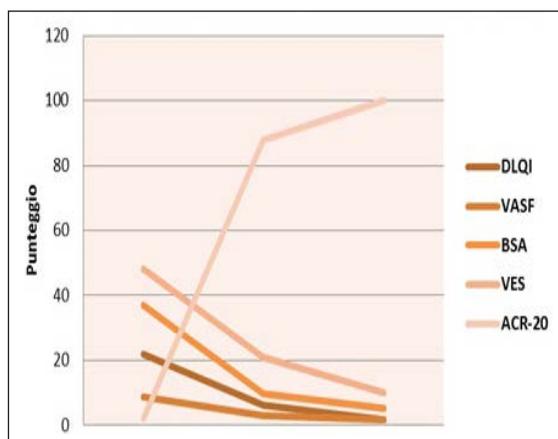
Tabella II - Confronto parametri clinici e laboratoristici alla settimana 0 e alla settimana 16.

	Settimana 0	Settimana 16	p
VES	47,67 ± 9,29	10,25 ± 4,03	< 0,01
PCR	18,5 ± 9,50	1,87 ± 0,19	< 0,01
DAS28	6,52 ± 0,58	2,28 ± 0,55	< 0,01
PASI	16,43 ± 10,86	1,41 ± 0,99	0,01
BSA	36,83 ± 21,57	5,13 ± 3,63	< 0,01
DLQI	22,0 ± 7,0	1,86 ± 1,06	< 0,01
VASF	8,83 ± 0,76	1,86 ± 0,63	< 0,01
Articolazioni tumefatte	6 ± 1,73	0,14 ± 0,37	< 0,01
Articolazioni dolenti	12 ± 5,20	0,29 ± 0,48	< 0,01

Tabella III - Confronto parametri clinici e laboratoristici alla settimana 4 e alla settimana 16.

	Settimana 4	Settimana 16	p
VES	21,4 ± 11,48	10,25 ± 4,03	0,11
PCR	3,2 ± 0,97	1,87 ± 0,19	0,06
DAS28	3,47 ± 0,65	2,28 ± 0,55	0,02
PASI	3,4 ± 2,37	1,41 ± 0,99	0,06
BSA	9,56 ± 5,89	5,13 ± 3,63	0,09
DLQI	6,25 ± 2,91	1,86 ± 1,06	0,01
VASF	3,06 ± 1,14	1,86 ± 0,63	0,03
Articolazioni tumefatte	1 ± 1,06	0,14 ± 0,37	0,06

Figura 1 - Parametri clinici e laboratoristici alla settimana 0, 4 e 16.



rispetto al tempo 0. DAS28, DLQI, VASf e numero di articolazioni dolenti erano significativamente ridotti tra la 4^a e la 16^a settimana, mentre non risultavano significative le differenze tra gli indici di flogosi, PASI, BSA e tumefazione articolare. L'ACR20 è stato raggiunto nell'88% dei pazienti alla settimana 4 e nel 100% dei pazienti alla settimana 16.

Conclusioni: I nostri risultati hanno mostrato come gli indici di flogosi e gli scores di malattia fossero elevati prima dell'inizio della terapia con secukinumab in pazienti anti-TNFa IR. La valutazione di tali parametri dopo 4 e 16 settimane di terapia ha evidenziato una riduzione significativa di tutti i parametri analizzati già alla 4^a settimana, a dimostrazione della

rapidità di azione e dell'efficacia del farmaco. La differenza significativa tra la 4^a e la 16^a settimana dei punteggi relativi al miglioramento soggettivo potrebbe essere espressione di un miglioramento clinico globale più graduale e progressivo rispetto alle variazioni laboratoristiche cliniche, le cui differenze non sono significative nello stesso arco temporale. Il raggiungimento dell'ACR20 nell'88% dei pazienti alla settimana 4 e nella totalità dei pazienti alla settimana 16 evidenzia l'efficacia del farmaco nel controllo della PsA in pazienti non responsivi alla terapia con anti-TNFa.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Secukinumab, Anti-IL17.*

RISULTATI DI EFFICACIA E SICUREZZA A 52 SETTIMANE NELLO STUDIO SPIRIT-P1: UNO STUDIO DI FASE III SU IXEKIZUMAB NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA ATTIVA

P9

E. Filippi¹, P. Mease², M. Okada³, M. Kishimoto³, C. Shuler⁴, H. Carlier⁴, C.Y. Lin⁴, J. Mou⁴, S. Moriarty⁴, C. Lee⁴, D. Gladman⁵

¹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino; ²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, USA;

³St Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ⁴Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA; ⁵University of Toronto, Canada

Introduzione: L'efficacia e la sicurezza di ixekizumab sono state valutate in pazienti con PsA attiva.

Materiali e Metodi: I pazienti (N=417) sono stati randomizzati al trattamento con ixekizumab 80 mg una volta ogni 4 (IXEQ4W) o ogni 2 (IXEQ2W) settimane (dose iniziale da 160 mg inclusa), adalimumab 40 mg oppure placebo durante il periodo di trattamento in doppio cieco (DBTP: settimane 0-24). Al periodo di estensione (EP: settimane 24-52) hanno partecipato 381 pazienti: alla settimana 16 o 24, i pazienti dei gruppi adalimumab o placebo sono stati ri-randomizzati a IXEQ4W o IXEQ2W. I risultati presentati si riferiscono alla popolazione EP che ha ricevuto IXEQ4W o IXEQ2W dal basale (IXEQ4W/IXEQ4W e IXEQ2W/IXEQ2W). L'EP è stato completato da 304 pazienti.

Risultati: I tassi di risposta dei gruppi alla settimana 52 sono stati, ri-

spettivamente: ACR 20/50/70: 69,1/54,6/39,2%, 68,8/53,1/39,6%; PASI 75/90/100: 78,8/66,7/56,1%, 81,8/78, 2/67,3%; punteggio PGA statico di (0 o 1)/(0): 81,3/60,4%, 78,4/62,2%. Per i gruppi IXEQ4W/IXEQ4W e IXEQ2W/IXEQ2W, rispettivamente, le variazioni rispetto al basale alla settimana 52 sono state pari a -13,5 e -9,3 per la percentuale di interessamento della superficie corporea e a -16,5 e -21,6 per il NAPS.

Conclusioni: La maggior parte degli eventi avversi (AE) era di intensità lieve o moderata; AE seri si sono verificati in 4 pazienti. Ixekizumab ha prodotto miglioramenti nei segni e nei sintomi della PsA con un profilo di sicurezza analogo nei periodi EP e DBTP.

Keywords: *Ixekizumab, Efficacia, Sicurezza.*

NEL CORSO DI 52 SETTIMANE IXEKIZUMAB PRODUCE MIGLIORAMENTI DELLA FUNZIONALITÀ FISICA, DELLA QUALITÀ DELLA VITA E DELLA PRODUTTIVITÀ LAVORATIVA NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA ATTIVA NAÏVE AI FARMACI BIOLOGICI ANTIREUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA

P10

E. Filippi¹, A. Gottlieb², M.E. Husni³, C. Shuler⁴, R. Burge⁴, C.-Y. Lin⁴, C. Lee⁴, D. Gladman⁵

¹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino; ²Department of Dermatology, New York Medical College, Metropolitan Hospital New York, USA;

³Cleveland Clinic, Cleveland, USA; ⁴Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA; ⁵University of Toronto, Canada

Introduzione: I risultati dello studio di fase III SPIRIT-P1 hanno dimostrato che ixekizumab migliora significativamente i parametri degli esiti riferiti dai pazienti (PRO) alla settimana 24. Sono stati valutati gli effetti di ixekizumab sui PRO alla settimana 52.

Metodi: Pazienti affetti da artrite psoriasica attiva (N=417) sono stati randomizzati al trattamento con ixekizumab 80 mg ogni 4 (IXEQ4W) o 2 (IXEQ2W) settimane (dopo una dose iniziale di 160 mg); adalimumab 40 mg, o placebo, nel periodo di trattamento in doppio cieco (settimane 0-24).

Risultati: 381 pazienti hanno preso parte al periodo di estensione

(settimane 24-52). I pazienti trattati con placebo e adalimumab sono stati nuovamente randomizzati a IXEQ4W o IXEQ2W alla settimana 16 (responder inadeguati) o alla settimana 24; i pazienti trattati con adalimumab hanno iniziato ixekizumab alla settimana 24 (responder inadeguati) o alla settimana 32, dopo un wash-out di 8 settimane. La funzionalità fisica e la qualità della vita risultavano compromesse al basale. Il 69% dei pazienti trattati con ixekizumab ha ottenuto una risposta ACR20 alla settimana 52. In questi pazienti, i miglioramenti in termini di presenteismo, produttività lavorativa e compromissione delle attività alla settimana

52 sono stati coerenti con quelli osservati alla settimana 24, e la percentuale che aveva raggiunto una differenza minima clinicamente importante rispetto al punteggio HAQ DI basale ($\Rightarrow > 0,35$) l'ha mantenuta alla settimana 52.

Conclusioni: I pazienti che passavano da adalimumab ixekizumab miglioravano la risposta ACR20 e della maggior parte dei

parametri PRO, in linea con quelli registrati dai soggetti trattati con ixekizumab fino a 52 settimane. Ixekizumab ha prodotto miglioramenti della funzionalità fisica, della qualità della vita e della produttività lavorativa nel corso delle 52 settimane.

Keywords: *Ixekizumab, Efficacia, PRO.*

EFFICACIA DELLA TERAPIA COMBINATA CON SECUKINUMAB E SULFASALAZINA IN PAZIENTE AFFETTO DA SPONDILITE ANCHILOSANTE RESISTENTE AD ALTRI FARMACI BIOLOGICI

P11

P. Moscato, R. Cioffi, P. Perna, A. Merchionda, G. Loi

Azienda Ospedaliera Universitaria, Asl Salerno

Scopo del lavoro: Efficacia di Secukinumab in paziente non responder agli anti TNF-alfa.

La Spondilite Anchilosante SA è una malattia infiammatoria cronica e ad eziologia sconosciuta che colpisce le articolazioni sacroiliache e la colonna vertebrale, ma che può provocare artrite, entesite ed interessamento extrarticolare e che fa parte delle spondiloartriti. Ha un'incidenza maggiore nel sesso maschile. Il sintomo d'esordio più frequente è il dolore al rachide lombare di tipo infiammatorio, con associata rigidità mattutina 1.

Materiali e Metodi: Descriviamo il caso di un paziente di sesso maschile di anni 27 affetto da SA. Giunse alla nostra osservazione nel marzo 2013, con quadro clinico caratterizzato da: rachialgia lombare di tipo infiammatorio, artrite a livello di anca e ginocchio destro e sacroileite bilaterale. Esami di laboratorio: VES 34, PCR 19, FR negativo, BASDAI 4,5, BASFI 60, Rx bacino: sacroileite di grado 2 bilaterale. Rmn bacino: edema osseo ad entrambe le sacroiliache. Venne posta diagnosi di SA e prescritta terapia con Golimumab 50 mg fl s.c. ogni 28 gg associato a salazopirina 500 mg 2 cp x2/die fino al gennaio 2016, quando in seguito a peggioramento del quadro clinico articolare si introdusse in terapia Adalimumab 40 mg fl s.c. ogni 14 gg. Nel gennaio 2017, per la persistenza del dolore lombare e rigidità mattutina superiore a 1h venne introdotto in terapia Secukinumab 150 mg fl s.c.

Risultati: Al controllo clinico nell'aprile 2017 miglioramento della sintomatologia a livello del rachide lombo-sacrale e pe-

riferico e riduzione della rigidità mattutina. Non si è rilevata comparsa di effetti collaterali. Esami di laboratorio: VES 24, PCR 1.50, BASDAI 2.5, BASFI 20, ASDAS Score PCR. 1.6.

Conclusioni: Il secukinumab è un anticorpo monoclonale umano che neutralizza l'interleuchina 17A circolante inibendo l'interazione con il suo recettore espresso su diversi tipi di cellule e il rilascio di citochine proinfiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale nelle malattie autoimmuni 2. Ha conseguito risultati positivi negli studi di Fase III per il trattamento della AP e della SA. Negli studi Measure 1 e 2, ha migliorato i segni e i sintomi di SA 3. La combinazione di secukinumab e salazopirina nel nostro caso clinico si è dimostrata efficace con miglioramento sia clinico che laboratoristico nella malattia non responsiva ad altri farmaci biologici.

Bibliografia

1. Sieper J, Braun J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007; 369: 1379-90.
2. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, Interleukin-17A Inhibition in Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2534-48.
3. Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through 2 years: results from a phase 3 study *Arthritis Care Res* 2017;

Keywords: *Secukinumab, Spondilite anchilosante, IL17.*

SECUKINUMAB È ASSOCIATO AL MIGLIORAMENTO DEI SEGNI E DEI SINTOMI DELL'ARTRITE PSORIASICA ATTIVA NELL'ARCO DI 3 ANNI: RISULTATI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI UNO STUDIO DI FASE 3

P12

L. Idolazzi¹, P. Mease², A. Kavanaugh³, A. Reimold⁴, H. Tahir⁵, J. Rech⁶, S. Hall⁷, P. Geusens⁸, P. Pascal⁹, E.M. Delicha⁹, L. Pricop¹⁰, S. Mpfofu⁹

¹U.O.C. Reumatologia - Università di Verona; ²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, USA;

³U.C. San Diego School of Medicine, La Jolla, USA; ⁴U.C. San Diego School of Medicine, Dallas, USA; ⁵Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom; ⁶Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nurnberg, Erlangen, Germany; ⁷Monash University, Melbourne, Australia; ⁸University of Hasselt, Hasselt, Belgium; ⁹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁰Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA

Scopo del lavoro: Nel FUTURE 1 (NCT01392326) secukinumab, anticorpo monoclonale anti-IL17A, è associato a un rapido e significativo miglioramento dei principali domini

clinici dell'artrite psoriasica (PsA), mantenuto nell'arco dei 2 anni. Vengono presentati i risultati di efficacia e sicurezza relativi ai 3 anni di estensione del FUTURE1.

Materiali e Metodi: 606 pazienti affetti da PsA attiva sono stati randomizzati a secukinumab o placebo. I pazienti trattati con secukinumab hanno ricevuto un'induzione e.v. di 10mg/kg al basale, alle settimane 2, 4 e in seguito ogni 4 settimane di 150mg s.c. (IV →150 mg) o 75 mg s.c. (IV →75 mg). Il placebo è stato somministrato con il medesimo schema posologico. Alla settimana 16 o 24, in base alla risposta clinica alla settimana 16, i pazienti in placebo sono stati ri-randomizzati a secukinumab 150 mg o 75 mg.

Alla settimana 104, i pazienti potevano accedere all'estensione dello studio. Vengono presentati i risultati di efficacia alla settimana 156 dei pazienti originariamente randomizzati a secukinumab (n=308). Le valutazioni cliniche comprendevano: ACR20/50/70, PASI75, DAS28-CRP, SF-36 PCS, HAQ-DI, dattilite ed entesiti. Per le variabili binarie mancanti è stata applicata l'imputazione multipla. Le analisi statistiche si basano sulle frequenze relative per le variabili binarie e media (±DS) per le variabili continue.

Le analisi sono state stratificate sulla base del precedente utilizzo di anti-TNFalfa (pazienti naive e pazienti con risposta inadeguata [IR]) e i dati sono riportati come osservati. Le valutazioni di sicurezza si basano sulla frequenza d'incidenza aggiustata per il periodo d'esposizione (EIAR).

L'analisi di sicurezza ha incluso tutti i pazienti (n=587) che hanno ricevuto ≥1 somministrazione del farmaco nelle 156 settimane.

Risultati: Sono entrati nell'estensione 457 dei 606 pazienti iniziali (inclusi i 308 originariamente randomizzati a secukinumab), dei quali 435 hanno completato le 156 settimane (151 pazienti nel gruppo IV→150 mg; 142 nel gruppo IV→75 mg e 142 nel gruppo PBO→secukinumab). Alla settimana 156, i tassi di risposta ACR20/50/70 sono stati rispettivamente 76.8/54.9/32.9% nel gruppo IV →150 mg e 65.2/39.0/26.0% nel gruppo IV→75 mg.

Nelle 156 settimane sono stati osservati costanti miglioramenti clinici di altri domini della PsA clinicamente importanti, sia in pazienti anti-TNFalfa-naive che anti-TNFalfa-IR (Tabella). Nell'intero studio (esposizione media +/- DS a secukinumab di 1025.1+/-372.7 giorni) la tipologia, l'incidenza e gravità di eventi avversi (AE) sono risultati in linea con quelli riportati precedentemente. Le EIAR associate a gravi infezioni/infezioni, candidosi, morbo di Crohn, tumori/neoplasie non specificate ed eventi cardiovascolari maggiori associati a secukinumab sono state rispettivamente 1.7, 1.2, 0.1, 0.9 e 0.7 per 100 pazienti-anno.

Conclusioni: Secukinumab è associato a miglioramenti dei segni/sintomi della PsA attiva mantenuti nel tempo in pazienti che hanno ricevuto 3 anni di terapia. Secukinumab è stato ben tollerato e ha dimostrato un profilo di sicurezza in linea con quello riportato in studi precedenti.

Keywords: Future 1, Secukinumab, IL-17.

Tabella 1 - Riassunto dei risultati di efficacia alla settimana 156.

Variabili	Secukinumab IV→150 mg (n = 161)	Secukinumab IV→75 mg (n = 147)		
ACR 20/50/70 ^a (% responders)	76.8/54.9/32.9	65.2/39.0/26.0		
PASI 75 ^{a,b} (% responders)	75.6	58.6		
DAS28-CRP ^c , variazione media (DS)	-1.94 (1.3)	-1.85 (1.5)		
SF-36 PCS ^c , variazione media (DS)	6.0 (8.5)	5.5 (7.3)		
HAQ-DI ^c , variazione media (DS)	-0.43 (0.6)	-0.42 (0.6)		
Risoluzione dattilite ^{a,d} (%)	88.1	86.8		
Risoluzione entesiti ^{a,d} (%)	76.7	74.8		
Analisi in base al precedente utilizzo di anti-TNFα^c				
	Anti-TNFα-naive		Anti-TNFα IR	
	Secukinumab IV→150 mg (n = 120)	Secukinumab IV→75 mg (n = 110)	Secukinumab IV→150 mg (n = 41)	Secukinumab IV→75 mg (n = 37)
ACR20/50/70 (%responders)	81.0/62.9 /38.8	67.3/43.0 /28.0	61.5/35.9 /17.9	55.6/27.8 /19.4
PASI 75 (% responders)	76.2	60.0	75.0	56.3
^a Imputazione multipla (variabili binarie mancanti) ^b Analisi condotta nel subset di pazienti affetti da psoriasi, es. pts con area superficiale corporea affetta da psoriasi ≥3% alla randomizzazione (n = 89 in secukinumab IV→150 mg e n = 82 in secukinumab IV→75 mg) ^c Dati osservati ^d Dati derivanti da pazienti con sintomatologia al basale (dattilite, n = 83 in secukinumab IV→150 mg e n = 77 in secukinumab IV→75 mg e entesiti, n = 99 in secukinumab IV→150 mg e n = 91 in secukinumab IV→75 mg)				
ACR, American College of Rheumatology response criteria; BL, baseline; DAS28-CRP, Disease Activity Score 28 using C-reactive protein; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; IV, intravenous; n, number of pts in the extension study; PASI, Psoriasis Area-and-Severity Index; SF-36 PCS, short form-36 physical component summary				

SECUKINUMAB GARANTISCE IL MANTENIMENTO DELLA RISPOSTA CLINICA NEL TEMPO IN PAZIENTI CON SPONDILITE ANCHILOSANTE ATTIVA: RISULTATI A 2 ANNI DELLO STUDIO DI FASE III, MEASURE 2 P13

X. Baraliakos¹, M. Schiff², K. Pavelka³, R. Foti⁴, A. Widmer⁵, B. Porter⁶, C. Gaillez⁵

¹Ruhr-University Bochum, Herne, Germany; ²University of Colorado, Denver, USA; ³Charles University, Prague, Czech Republic,

⁴Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁵Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA

Scopo del lavoro: La valutazione del raggiungimento, mantenimento e miglioramento della risposta clinica alle terapie biologiche nella Spondilite Anchilosante (SA) fa parte delle raccomandazioni treat-to-target, aventi come obiettivo quello di ottimizzare gli outcome di trattamento. Lo scopo è di valutare i dati dei pazienti affetti da SA attiva in trattamento con secukinumab e determinare la probabilità di raggiungere, mantenere e migliorare una risposta secondo i criteri ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) dalla settimana 2 (risposta precoce) alla 16 (endpoint primario) e dalla settimana 16 alla 52 o 104 (risposta mantenuta), nello studio MEASURE 2.

Materiali e Metodi: Questa è un'analisi post-hoc dei pazienti affetti da SA originariamente randomizzati a secukinumab 150 mg (dose approvata) che hanno completato un periodo di trattamento in doppio cieco di 16 settimane, seguito da un trattamento non controllato a lungo termine.

È stata eseguita una shift analysis della risposta ASAS tra la settimana 2 e 16 e alle settimane 16, 52 o 104 in sottogruppi di pazienti trattati con secukinumab 150 mg e classificati per la loro risposta ASAS migliore al primo tempo di valutazione (ASASnon-responder[ASAS NR], ASAS20responder, ASAS40responder) ed è stato analizzato se le risposte fossero incrementate, mantenute o ridotte al successivo tempo di valutazione.

Risultati: 65, 61 e 59 pazienti trattati con secukinumab 150 mg avevano dati disponibili per determinare le risposte ASAS

per le analisi incrociate, dalla settimana 2 alla 16 e dalla settimana 16 alla 52 o 104. Al basale, l'età media era di 41,9±12,5 anni, il tempo medio dalla diagnosi era di 7,0±8,2 anni e il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) era di 6,6±1,5. Circa la metà dei pazienti ASAS-NR alla settimana 2 o alla 16 ha manifestato una risposta ASAS20 o ASAS40 al successivo tempo di valutazione e rispettivamente alla settimana 16 o 52.

Il 79% dei pazienti ha migliorato la propria risposta da ASAS20 ad ASAS40 alla settimana 16 (dalla 2 alla 16) ed il 44% ha migliorato la propria risposta da ASAS20 ad ASAS40 dalla settimana 16 alla 52. La maggioranza dei pazienti ASAS40 responder (64% e 84%) alla settimana 2 o 16 ha mantenuto questa risposta rispettivamente alla settimana 16 o 52. Tendenze simili sono state osservate nelle risposte dalla settimana 16 alla settimana 104 (Figura).

Conclusioni: In questa analisi post-hoc, la maggior parte dei pazienti trattati con secukinumab 150 mg manteneva o migliorava le risposte ASAS nel tempo, in linea con la sostenibilità delle risposte ASAS nel gruppo di controllo dei pazienti ASASresponder, riportate in precedenza. In particolare, la maggior parte dei pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS20 o ASAS40 alla settimana 2 o 16, ha mantenuto o migliorato la risposta alla settimana 16, 52 o 104.

Keywords: Spondilite anchilosante, Secukinumab, Mantenimento.

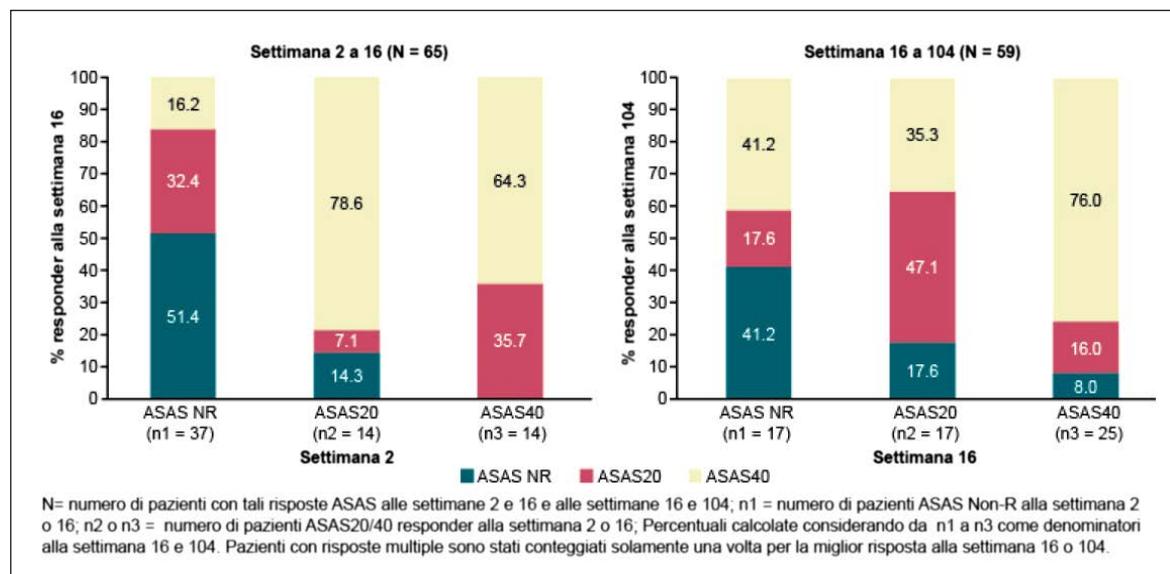


Figura 1 - Shift Analisi in pazienti in trattamento con secukinumab 150 mg con risposte ASAS dalla settimana 2 alla 16 e dalla settimana 16 alla 104.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ A LUNGO TERMINE DI SECUKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ATTIVA E PSORIASI A PLACCHE NELLA FORMA DA MODERATA A SEVERA: ANALISI AGGREGATA AGGIORNATA DEI DATI DI SICUREZZA

P14

R. Foti¹, P.J. Mease², I.B. McInnes³, K. Reich⁴, M. Andersson⁵, A. Tao⁶, T. Fox⁵

¹Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ²Swedish Center and University of Washington, Seattle, USA;

³University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; ⁴Dermatologikum Hamburg and Georg-August-University Göttingen, Hamburg, Germany; ⁵Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA

Scopo del lavoro: I dati aggregati di sicurezza ad 1 anno relativi a secukinumab e derivati dagli studi clinici in psoriasi (PsO) ed artrite psoriasica (PsA) sono stati precedentemente riportati. In particolare, i tassi di incidenza aggiustati per l'esposizione (EAIR) degli eventi avversi (EA) e degli eventi avversi seri (SAE) per PsO e PsA erano rispettivamente 252,9 e 7,8, e 210,3 e 9,0 per 100 pazienti-anno. Di seguito presentiamo le analisi aggiornate dell'ulteriore esposizione (con cut-off 25 Dic 2015) derivata sia da un gruppo di studio più ampio (PsO) e/o da un periodo di estensione più lungo (PsO, PsA).

Materiali e Metodi: Il gruppo relativo ai dati aggiornati PsO

prende in considerazione 4 studi di fase II e 9 studi di fase III in pazienti affetti da PsO a placche di grado da moderato a severo, inclusi due studi in cui vi è un confronto con farmaco attivo (etanercept e ustekinumab); il gruppo degli studi PsA è costituito da 2 studi controllati verso placebo di fase III in pazienti con PsA attiva. Le dosi di secukinumab differiscono nei diversi studi e includono il regime di induzione endovenosa (3-10 mg/kg) o sottocutanea (75-300 mg) seguito dal regime di mantenimento sottocutaneo (300, 150 o 75 mg). Negli studi, i pazienti randomizzati a placebo, sono stati ri-randomizzati a secukinumab tra la settimana 12 e la settimana 24. I tassi di

Tabella I - Riassunto dell'analisi aggregata condotta su 13 studi PsO e 2 PsA (intero periodo di sicurezza).

	PsO			PsA
	Qualsiasi dose di secukinumab N=3896 ^a	Etanercept N=323	Ustekinumab N=336	Qualsiasi dose di secukinumab N=974 ^a
Esposizione totale, anni - paziente	7338.8	339.8	320.6	1446.3
Interruzioni a causa di EAs, n(%)	216 (5.6) ^b	12 (3.7)	8 (2.4)	32 (3.3)
EA, EAIR per 100 anni - paziente (95% CI)				
Qualsiasi EA	202.2 (195.4-209.1)	233.7 (206.2-263.9)	249.5 (221.1-280.6)	181.5 (169.2-194.5)
Qualsiasi EA grave	7.4 (6.8-8.1)	6.7 (4.2-10.1)	8.4 (5.5-12.4)	8.3 (6.8-10.0)
Più comuni EAs^c				
Nasofaringiti	20.0 (18.8-21.2)	33.8 (27.2-41.4)	30.9 (24.6-38.2)	13.0 (11.1-15.2)
URTI	6.6 (6.0-7.2)	5.5 (3.3-8.7)	9.9 (6.7-14.1)	14.5 (12.4-16.7)
Cefalea	6.8 (6.2-7.4)	13.5 (9.7-18.3)	14.1 (10.1-19.2)	5.6 (4.4-7.0)
Altralgie	5.7 (5.2-6.3)	9.0 (6.0-13.0)	9.2 (6.1-13.3)	3.8 (2.8-5.0)
EAs di particolare interesse				
Infezioni	71.9 (69.1-74.8)	85.2 (73.1-98.9)	95.5 (82.5-109.9)	70.6 (64.9-76.6)
<i>Candida</i>	1.93 (1.62-2.28)	1.18 (0.32-3.03)	1.57 (0.51-3.67)	1.75 (1.13-2.59)
Gravi infezioni	1.5 (1.2-1.8)	1.2 (0.3-3.0)	1.9 (0.7-4.1)	1.9 (1.2-2.8)
Malattia di Crohn	0.08 (0.03-0.18)	0.0 (0.00-1.09)	0.0 (0.00-1.15)	0.07 (0.00-0.39)
Colite ulcerosa	0.15 (0.07-0.27)	0.29 (0.01-1.64)	0.0 (0.00-1.15)	0.14 (0.02-0.50)
Neutropenia	0.77 (0.58-1.00)	1.48 (0.48-3.46)	0.0 (0.00-1.15)	1.33 (0.80-2.08)
MACE ^d	0.34 (0.22-0.50)	0.29 (0.01-1.64)	0.31 (0.01-1.74)	0.55 (0.24-1.09)
Tumori maligni o tumori non ben specificati	0.93 (0.73-1.18)	0.59 (0.07-2.13)	0.94 (0.19-2.74)	0.90 (0.48-1.54)
^a Incluse pazienti dai gruppi placebo che sono stati ri-randomizzati al trattamento con secukinumab. ^b N=3878; Dati a disposizione non raccolti per lo studio A2102. ^c I più comuni EAs erano eventi con EAIR ≥5.0 per 100 anni-pazienti nel gruppo "Qualsiasi dose di secukinumab" durante l'intero periodo di valutazione della sicurezza. ^d Eventi non specificati. EA, eventi avversi; EAIR, tassi di incidenza aggiustati per l'esposizione; MACE, eventi avversi cardiovascolari maggiori; URTI, infezioni del tratto respiratorio superiore.				

incidenza aggiustati per l'esposizione sono stati calcolati per minimizzare l'effetto delle differenze inter-gruppo nell'esposizione al trattamento.

Risultati: In entrambi i gruppi PsO e PsA, gli EA più frequentemente segnalati con secukinumab sono stati infezioni non gravi, tra cui nasofaringite, e infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea e artralgie (Tabella). Gli EAIR di EA di particolare interesse, inclusa la malattia di Crohn, le infezioni da Candida, le infezioni gravi, la neutropenia, i principali eventi avversi cardiaci e le neoplasie (riportati in tabella) erano simili in tutti gli studi PsO e PsA e comparabili a quelli riportati in precedenza.

Conclusioni: Il trattamento con secukinumab è stato ben tollerato nei pazienti affetti da PsO e PsA. Questa valutazione a lungo termine è coerente con i dati presentati in precedenza e non ha identificato nuovi eventi avversi. Il profilo di sicurezza a lungo termine di secukinumab è risultato comparabile nei pazienti affetti da PsO e PsA, permettendo una più ampia comprensione del profilo di sicurezza del farmaco in queste due popolazioni strettamente correlate.

Keywords: Sicurezza, Tollerabilità, Secukinumab.

PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ATTIVA CHE RAGGIUNGONO UNA MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN SEGUITO AL TRATTAMENTO CON SECUKINUMAB DIMOSTRANO MIGLIORAMENTI MANTENUTI NEL TEMPO DELLA FUNZIONALITÀ ARTICOLARE E DELLA QUALITÀ DI VITA

P15

G. Castellino¹, L.C. Coates², P. Mease³, L. Gossec⁴, B. Kirkham⁵, L. Rasouliyan⁶, S. Mpofu⁷, S. Jugl⁷, K. Gandh⁸

¹Novartis Farma S.p.A., Origgio; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom;

³Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, USA; ⁴Rheumatology Department, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France; ⁵Guys and St Thomas NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁶RTI Health Solutions, Barcelona, Spain;

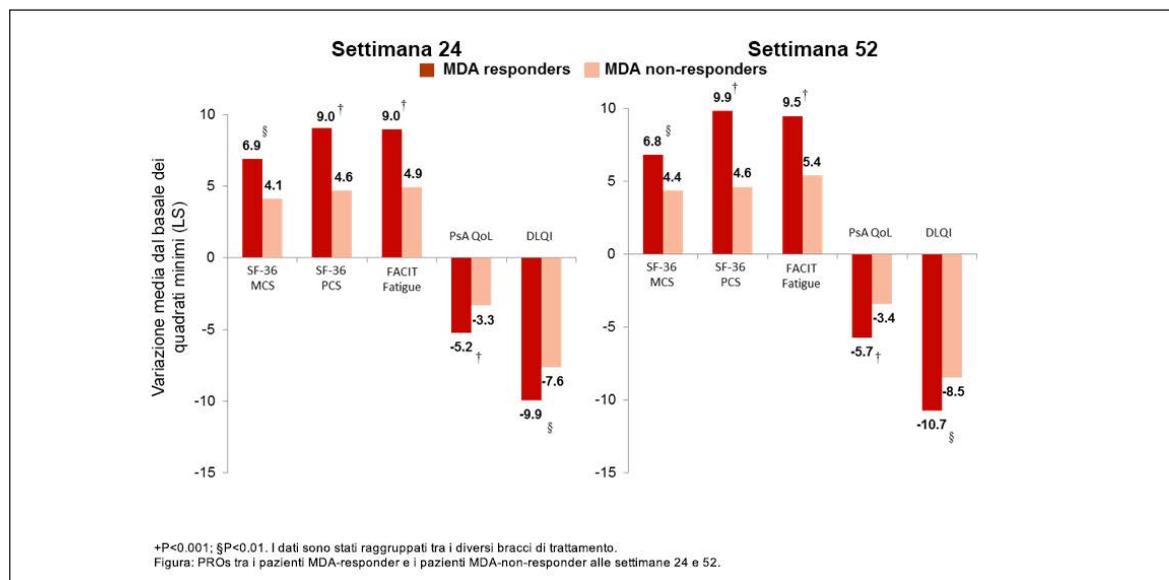
⁷Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁸Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA

Razionale: Secukinumab, anticorpo monoclonale completamente umano anti-IL-17A, ha dimostrato percentuali di risposta più elevate nel raggiungimento di una minimal disease activity (MDA) e a miglioramenti mantenuti nel tempo dei patient-reported outcomes (PROs) tra pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) attiva nell'arco delle 52 settimane dello studio FUTURE 2. Tale analisi post-hoc esplora ulteriormente l'impatto di secukinumab sulle singole componenti della MDA e la correlazione con i PRO tra chi ha raggiunto o meno una risposta MDA nelle 52 settimane.

Metodi: 397 pazienti affetti da PsA attiva sono stati randomizzati al trattamento sottocutaneo (s.c.) con secukinumab (300,

150 o 75 mg) o al placebo al basale, alle settimane 1, 2, 3 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) dalla settimana 4. I pazienti sono stati considerati in MDA al soddisfacimento di almeno 5 di 7 criteri prestabiliti. Alle settimane 24 e 52 è stata calcolata la percentuale di pazienti che raggiungeva ciascun singolo criterio della MDA e la percentuale di pazienti che raggiungeva tutti e sette i criteri della MDA. In aggiunta, sono stati valutati l'SF-36 MCS, SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, PsAQoL e DLQI sia in pazienti MDA-responder che MDA-non responder alle settimane 24 e 52 utilizzando come analisi statistica il modello misto per misurazioni ripetute (MMRM).

Risultati: Nel gruppo aggregato dei pazienti MDA-respon-



der trattati con secukinumab (dosaggi 300 e 150 mg), i singoli item MDA associati a un consistente più elevato tasso di risposta sono stati: conta entesi tumefatte ≤ 1 (96%), HAQ-DI ≤ 0.5 (95%) e PASI ≤ 1 (91%), seguiti dalla conta delle articolazioni dolenti ≤ 1 (87%), VAS globale del paziente ≤ 20 (87%), conta articolazioni tumefatte ≤ 1 (80%) e VAS relativa al dolore del paziente ≤ 15 (78%) alla settimana 24. Alla settimana 52 è stato osservato un simile andamento nel gruppo aggregato dei pazienti MDA-responder trattati con secukinumab. All'interno dell'intera popolazione studiata, tra i pazienti MDA-responder, il 40% (27/68) e il 32% (30/93) ha soddisfatto tutti e 7 gli item MDA alle settimane 24 e 52 rispettivamente. Sono stati evidenziati maggiori miglioramenti in termini di SF-36 MCS, SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, PsAQoL e DLQI nei pazienti MDA-responder ri-

spetto ai pazienti MDA-non responder alle settimane 24 e 52 (Figura).

Conclusioni: Fra i pazienti trattati con secukinumab, i singoli item più frequentemente associati a una risposta MDA erano correlati all'entesite, alla cute, allo stato funzionale del paziente e alle componenti artrite-correlate. Un'elevata percentuale di pazienti ha raggiunto e mantenuto una risposta MDA nell'arco delle 52 settimane e, tra questi, una percentuale compresa tra il 32 e 40% ha soddisfatto 7/7 criteri MDA. Il raggiungimento della MDA con secukinumab è stato associato a migliori patient-reported outcomes in termini di qualità di vita, sottolineando come la MDA possa rappresentare un outcome rilevante per il paziente.

Keywords: Artrite psoriasica, MDA, Secukinumab.

EFFICACIA E SICUREZZA DI APREMILAST PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA IN SOGGETTO AFFETTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA: CASE REPORT

P15 bis

C. Bruno, S. Naty, R.D. Grembiale

Rheumatology Research Unit, Catanzaro

Introduzione: L'Apremilast, un inibitore dell'enzima fosfodiesterasi 4, è stato recentemente approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica laddove i farmaci biologici siano controindicati o non tollerati. Una delle controindicazioni all'utilizzo dei biologici è la presenza di patologie neoplastiche in atto o recenti, soprattutto se linfomi o leucemie. Per tale motivo i soggetti affetti da patologie reumatologiche e concomitanti neoplasie non vengono trattati con tali farmaci con conseguente mancato controllo della malattia infiammatoria autoimmune. Di seguito si descrive il caso clinico di un giovane uomo affetto da artrite psoriasica e concomitante leucemia mieloide cronica.

Case report: Il paziente, maschio di anni 42 affetto da psoriasi volgare dall'età di 18 anni. Nel 2007, in seguito alla comparsa di lombalgia infiammatoria ed al riscontro radiografico di sacro-ileite, veniva diagnosticata una spondiloartrite assiale associata alla psoriasi.

Per tale motivo iniziava terapia con Etanercept con buona risposta clinica fino al 2009, poi sospeso per perdita di efficacia e sostituito con Adalimumab fino a giugno 2015, mese in cui gli fu diagnosticata una leucemia linfatica cronica. Dal mese di agosto 2015 il paziente ha iniziato trattamento con Nilotinib per il trattamento della leucemia. Giunto alla nostra

attenzione nel marzo del 2017 presentava una psoriasi severa con coinvolgimento di circa l'80% del corpo, oligoartrite con spondiloartrite e fascite plantare bilaterale. Stava assumendo terapia steroidea (Prednisone 25 mg/die) con scarso beneficio (Fig. 1A). Alla luce del quadro clinico, delle pregresse terapie e della patologia oncologica concomitante si è ritenuto opportuno, in accordo con l'ematologo, di introdurre terapia con Apremilast. Dopo 21 giorni di terapia il paziente presentava netto miglioramento della componente cutanea con scomparsa di quasi il 50% delle lesioni presenti, riduzione della componente desquamativa (Fig. 1B).

A livello articolare il paziente non lamentava più la lombalgia né il dolore a livello plantare. Permaneva gonalgia ma senza artrite. Il quadro ematologico era immutato.

Conclusioni: Nei soggetti affetti da patologie neoplastiche e autoimmuni la scelta del trattamento della seconda patologia è sempre di difficile gestione, soprattutto per il possibile effetto dei farmaci sulla neoplasia. In questo paziente il trattamento con Apremilast si è dimostrato sicuro ed efficace in quanto ha permesso un ottimo controllo della componente articolare e cutanea e non ha avuto effetti sulla leucemia mieloide.

Keywords: Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Apremilast.



23 novembre 2017

P16 - P33

SESSIONE POSTER 2

**ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI
SIERONEGATIVE (2)**

Moderatori:

R. Neri (Pisa), R. Scivo (Roma)

VALIDITÀ DI COSTRUTTO, RIPRODUCIBILITÀ E FEASIBILITY DEL PRO-THERMOMETER-5ITEM (5T-PROS) NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, SPONDILOARTRITI E FIBROMIALGIA

P16

F. Salaffi¹, M. Di Carlo¹, M. Schettino¹, S. Farah², M. Carotti³

¹Clinica Reumatologica - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche, Jesi;

²Clinica di Radiologia - Dipartimento di Scienze Radiologiche - Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³DII Dipartimento di Ingegneria della Informazione - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro: Valutare la validità di costrutto, la riproducibilità (reliability test-retest) e la feasibility (accettabilità e fattibilità) del PRO-Thermometer-5item (5T-PROs) nella valutazione dello stato globale di salute in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (PsA), spondilite anchilosante (SA) e fibromialgia (FM).

Materiale e Metodi: Sono stati reclutati 576 pazienti (66 con AR, 193 con SA, 127 con PsA e 190 con FM), 358 di sesso femminile (62.2%), con età media (SD) di 61.5±13.5 (range 20-89). Il 5T-PROs è costituito da items che esplorano cinque dimensioni di salute (dolore, fatica, funzione fisica, ansia/depressione e stato generale di salute), disposti su una scala termometro numerica a 11 livelli (Fig. 1).

Il coefficiente di correlazione intra-classe (ICC) è stato utilizzato per la valutazione della concordanza al test-retest. La consistenza interna è stata indagata mediante coefficiente "alpha" di Cronbach.

La validità di costrutto è stata analizzata mediante analisi delle componenti principali (analisi fattoriale esplorativa) e lo studio delle matrici di correlazione ("rho" di Spearman) fra scale/dimensioni del 5T-PROs e le sottoscale dei questionari SF-36, SF-6D ed EQ-5 D. La validità discriminante è stata valutata comparando le scale/dimensioni del 5T-PROs in differenti stati di attività di malattia per le singole condizioni cliniche. L'analisi multivariata è stata condotta per valutare le relazioni fra la qualità della vita, parametri di attività e severità di malattia e variabili socio-demografiche. La fattibilità è stata analizzata valutando il tempo necessario per completare il 5T-PROs e la comprensibilità degli items.

Risultati: Dall'analisi fattoriale con rotazione Varimax è emersa una struttura a due fattori con una varianza spiegata pari al 62,92%.

Il primo fattore, rappresentato dal "Psychological Score" (39.2% della varianza), ha dimostrato una buona consistenza interna (alpha di Cronbach=0.881); il secondo fattore, denominato "Symptom Score" (23,8% della varianza) ha mostrato un più basso coefficiente alpha di Cronbach=0.662. Rispetto all'SF-36, gli item di simile costrutto, sono risultati altamente correlati ($p < 0.001$), a supporto del concetto di validità convergente.

Una correlazione assai elevata ($p < 0.0001$) è stata riscontrata fra la dimensione "Symptom Score" del 5T-PROs e l'SF-36 PCS e le fra la dimensione dolore del 5T-PROs e l'analogo SF-36 Bodily pain. La validità discriminante ha trovato conferma nel confronto fra le singole affezioni reumatologiche (Fig. 2) ed attraverso la comparazione delle dimensioni del 5T-PROs nei differenti stati di attività di malattia. Il 5T-PROs ha mostrato una moderata associazione con la coesistenza di comorbidità e con il livello educativo ($p < 0.01$).

Conclusioni: I 5 items del 5T-PROs si sono dimostrati validi ed affidabili per una rapida valutazione dello stato di salute in pazienti affetti da malattie articolari infiammatorie e FM. Sono necessari ulteriori studi prospettici-longitudinali per la verifica della responsività e della interpretabilità dei rispettivi cut-off.

Keywords: PRO-Thermometer-5item, Qualità della vita, Dolore.

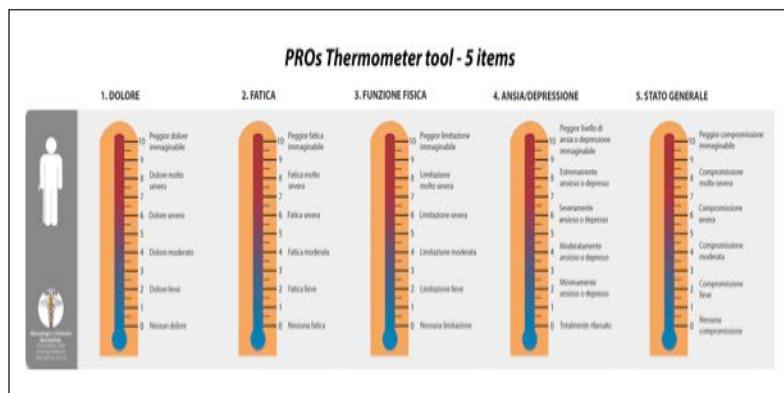


Figura 1

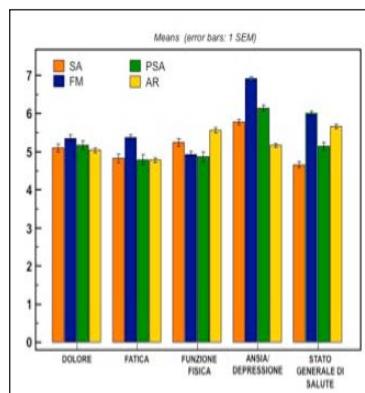


Figura 2

VALUTAZIONE DEL DOLORE IN PAZIENTI CON PSORIASI: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO IN AMBULATORI CONGIUNTI DERMA-REUMATOLOGICI

P17

M. Chimenti¹, M. Esposito², M. Teoli², C. De Simone³, G. Peluso⁴, D. Birra⁴, G. Moretta³, D. Graceffa⁵, C. Bonifati⁵, R. Caccavale⁶, N. Bernardini⁷, C. Potenza⁷, A. Galossi⁸, V. Carboni⁹, A. Mazzotta¹⁰, F. Sensi¹¹, A. Richetta¹², D. Kostaki¹², P. Sessa¹³, F. Ceccarelli¹³, R. Scrivo¹³, S. Urbani¹, E. Del Duca², L. Bianchi², E. Gremese⁴, G. Valesini¹³, K. Peris³, R. Perricone¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²U.O.C. di Dermatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ³Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma; ⁴Istituto di Reumatologia e Scienze Affini Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Universitario Ago, Roma; ⁵IFO San galliciano, Roma; ⁶Reumatologia, Università Sapienza Polo Pontino, Roma; ⁷Dermatologia, Università Sapienza Polo Pontino, Roma; ⁸Reumatologia, ASL RM6, Frascati, Latina; ⁹Dermatologia, ASL RM6, Frascati, Latina; ¹⁰Dermatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ¹¹Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ¹²Dermatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche Policlinico Umberto I, Roma; ¹³Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche Policlinico Umberto I, Roma

Scopo del lavoro: Diagnosi precoce e gestione condivisa sono di primaria importanza nei pazienti affetti da malattia psoriasica sia cutanea (PsO) che articolare (PsA), dove il consenso tra dermatologi e reumatologi è fondamentale. Lo scopo di questo studio multicentrico prospettico è stato quello di valutare, attraverso l'impiego di un nuovo strumento visivo (PsA-Disk), il quadro clinico dei pazienti con PsO e sintomo dolore.

Metodi: I dati sono stati raccolti, da settembre 2016 a marzo 2017, in 8 centri derma-reumatologici nella regione Lazio. Durante la loro prima visita dermatologica, pazienti con PsO naïve a terapie, completavano il PEST e il questionario PsA-Disk; una visita reumatologica ed una ecografia muscoloscheletrica venivano eseguiti su i pazienti riferivano dolore, per confermare la presenza o l'assenza di PsA. Variabili clinimetriche e laboratoristiche venivano valutate in caso di diagnosi di PsA.

Risultati: Di 239 pazienti con PsO, 120 (50,2%) pazienti sono stati diagnosticati per PsA. La maggior parte di essi era di sesso femminile (N=130; 54,4%) e l'età media era 51,2±13,4 anni. Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti PsA-positivi e PsA-negativi sono riassunti nella Figura 1A. Una percentuale più elevata di pazienti PsA-positivi aveva un BMI >25 (PsA-negativi 47,1% vs PsA-positivi, 52,9%, p=0,22), presentava una malattia infiammatoria immuno-mediata (33,3 vs 66,7%, p=0,05) e psoriasi ungueale (56,5% vs 43,5%, p<0,05) (Figura 1A). Come atteso, una percentuale elevata di pazienti PsA-positivi presentava un punteggio PEST >3, rispetto ai pazienti PsA-negativi (67,4 vs 32,6%, p<0,001). Inoltre, pazienti PsA-positivi presentavano una minore localizzazione di PsO negli arti e nel tronco (39 vs 61%, p=0,11) e livelli significativamente più elevati di VES (15,9±10,2 vs 21,9±17,1 mm/h, p=0,041),

A

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con PsO arruolati

Caratteristiche cliniche	PsA (-)	PsA (+)	p-value
N	119 (49.8)	120 (50.2)	-
Sesso (femminile), n (%)	68 (52.3)	62 (47.7)	0.39
Età (anni), media e DS	50.8±13.2	51.6±13.6	0.54
BMI (Kg/M ²), media e DS	27.7±5.9	27±4.6	0.83
Fumatore, n (%)	47 (54)	40 (46)	0.32
Alcol	26 (54.2)	22 (45.8)	0.49
Comorbidità, n (%)			
Cardiaca	27 (42.2)	37 (57.8)	0.16
Metabolica	32 (55.2)	26 (44.8)	0.35
Psichiatrica	25 (10.5)	25 (10.5)	0.28
Endocrinologica	31 (56.4)	24 (43.6)	0.27
Altre patologie	10 (35.7)	18 (64.3)	0.11
Presenza IIMD	7 (33.3)	14 (66.7)	0.05
Familiarità (PsO e/o PsA), n (%)	65 (27.2)	65 (27.2)	0.85
Tempo da diagnosi PsO, media e DS	13.9±14.2	13.3±14.9	0.22
Localizzazione, n (%)			
Arti e tronco (volgare) e/o viso	93 (47.7)	102 (52.3)	0.05
Palmo-plantare	28 (54.9)	23 (45.1)	0.43
Cuola capelluto	66 (51.6)	62 (48.4)	0.6
Pieghe e/o genitali	26 (51)	25 (49)	0.87
PsO ungueale, n (%)	50 (43.5)	65 (56.5)	0.05
PEST ≥3 (positivo), n (%)	45 (32.6)	93 (67.4)	<0.001
PASI ≥10, n (%)	54 (11.3)	54 (11.3)	0.35
PASI, media e DS	5.8±5.2	6±6.3	0.59
PCR (mg/dl), media e DS	3.8±7.3	5.5±11.2	0.86
VES (mm/h), media e DS	15.9±10.2	21.9±17.1	0.041
BSA (M ²), media e DS	9.1±13.6	8.9±11.2	0.92
DLQI, media e DS	8.2±6.8	9.3±6.7	0.14
PsO-disk, media e DS	41.4±26.3	46.2±27.4	0.17
PsA-disk, media e DS	58.1±39.8	73.9±32.1	<0.001
NAPSI (mani e piedi), media e DS	4.6±7.9	9.3±6.8	0.007

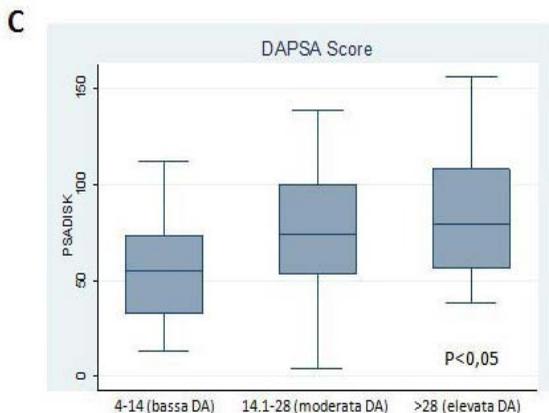
BSI=body mass index, BSA=body surface area, DLQI=dermatology quality of life index, DS=body surface area
 NAPSI=naïve psoriasis severity index, PEST=psoriasis epidemiology scoring tool
 PASI=psoriasis area and severity index, PCR=C-reactive protein, VES=velocity of sedimentation

B

Tabella 2. Cambiamento del punteggio PsA-disk in diverse caratteristiche cliniche

Caratteristiche cliniche	N	%	Media (PsA disk)	p-value
Tempo da diagnosi PsA (≥1 anno)	16	21.3	76.5±29.3	0.92
Entesite	44	41.9	77.0±36.0	0.526
Entesite arti superiori ^a	6	13.6	73.8±48.1	0.836
Entesite arti inferiori ^a	40	90.9	79.4±36.8	0.169
Dattilite	17	16.2	78.7±38.2	0.598
Dattilite arti superiori ^a	5	45.5	77.2±50.1	0.582
Dattilite arti inferiori ^a	8	72.7	83.0±44.4	0.783
Interessamento assiale	22	21.8	86.7±33.4	0.088
Artrite mani	57	54.8	77.6±31.1	0.26
Artrite polso	31	29.5	70.0±27.3	0.339
Artrite gomito	4	3.8	68.8±31.2	0.71
Artrite piede	30	28.6	78.6±33.0	0.495
Artrite avvinghia	11	10.5	71.7±38.9	0.75
Artrite ginocchio	13	12.5	98.4±26.0	0.006
Sinovite ^a	64	76.2	74.3±32.3	0.308
Versamento ^a	65	77.4	74.9±33.1	0.487
Erosione ^a	22	26.2	76.1±37.0	0.973
PD ^a (positivo)	49	58.3	75.5±32.9	0.781
Tenosinovite	18	17.3	66.4±26.5	0.256
Entesi	40	38.1	73.2±30.5	0.734
CPDAI				
Basso DA (2-4)	18	36.7	73.5±29.4	
Moderata DA (4,01-7,99)	22	44.9	82.8±38.5	
Elevata DA (≥8)	9	18.4	74.1±18.1	0.607
DA PSA				
Basso DA (4-14)	11	12.8	58.0±9.5	
Moderata DA (14,01-28)	49	57.0	76.4±13.3	
Elevata DA (>28)	26	30.2	86.7±5.4	0.05

IQ= range interquartile, DS= standard deviation
 DA= disease activity index of psoriasis arthritis, CPDAI= composite psoriatic disease activity index
 Dove la numerosità totale risulta minore di 100 non è stato riportato il valore mancante per la variabile esaminata.
 a) test di confronto tra due gruppi) o ANOVA (confronto tra 3 o più gruppi).
 b) calcolato tra 144 pazienti con artrosi.
 c) calcolato tra 137 pazienti con dattilite.
 d) calcolato tra gli 84 pazienti con almeno un'artrosite valutata.



Legenda: Figura Box-whisker che mostra un'associazione significativa tra il punteggio DAPSA e il punteggio PsA-Disk. I dati sono presentati come mediana, IQR e gamma di PSA per categoria di classificazione DAPSA. DAPSA = attività di malattia dell'artrite psoriasica

NAPSI (piedi, $3,9 \pm 7,8$ vs $10,2 \pm 9,7$, $p=0,002$), NAPSI (mani + piedi, $4,6 \pm 7,9$ vs $9,3 \pm 6,8$, $p=0,007$) e di punteggi PsA-Disk ($58,1 \pm 39,8$ vs $73,9 \pm 32,1$, $p < 0,001$). Nei pazienti PsA-positivi, l'analisi della presenza/assenza di caratteristiche cliniche ha indicato che i pazienti con coinvolgimento assiale avevano punteggi più elevati di PsA-Disk ($72,5$ vs $86,7$, $p = 0,05$) così come in pazienti con artrite al ginocchio ($71,5$ vs $98,4$, $p=0,006$) Figura 1B. Stratificando il DAPSA in bassa, moderata e alta attività della malattia è stato possibile evidenziare una associazione con punteggi crescenti di PsA-Disk nei pazienti con PsA ($p < 0,05$, Figura 1C).

Conclusioni: In questo studio è stata osservata un'alta prevalenza di pazienti affetti da PsA, suggerendo come l'approccio combinato dermatologico/reumatologico possa facilitare una diagnosi precoce di PsA. Caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio risultavano associati allo sviluppo di PsA nella coorte di pazienti con PsO inclusi nello studio.

Keywords: Artrite psoriasica, Fattori predittivi, Diagnosi precoce.

IMPATTO DELLE COMORBIDITÀ E DEL MANAGEMENT TERAPEUTICO SULLA DIAGNOSI PRECOCE E TARDIVA IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA

P18

P. Conigliaro¹, M. Chimenti¹, P. Triggianese¹, C. Canofari¹, F. Cedola¹, S. Onali², E. Calabrese², C. Petruzzello², A. Ruffa², G. Monteleone², L. Biancone², R. Perricone¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²U.O.C. di Gastroenterologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro: Il timing per la diagnosi è ritenuto un importante fattore che può influenzare la prognosi in pazienti con spondiloartrite enteropatica (eSpA). Il presente studio trasversale ha lo scopo di valutare l'effetto delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche sul ritardo della diagnosi di SpA nell'ambito di una valutazione congiunta gastro-reumatologica.

Materiali e Metodi: Dal febbraio 2013 al dicembre 2016, sono state valutate le caratteristiche cliniche e biochimiche (VAS globale, ASDAS-PCR, HAQ-S, BASFI, BASDAI, CDAI e score di Mayo, VES e PCR) in pazienti con eSpA con una diagnosi precoce (<6 mesi) rispetto ad una tardiva (>6 mesi). Regressione logistica è stata utilizzata per valutare l'associazione indipendente tra ritardo diagnostico e singole caratteristiche demografiche e cliniche.

Risultati: In 190 pazienti-eSpA [durata IBD mediana di 13 anni (IQR: 8-20)], il ritardo diagnostico (tempo tra l'esordio dei sintomi articolari e la diagnosi di SpA) è risultato di 24 mesi (mediana; IQR: 6-84); 133 pazienti (70%) avevano un ritardo diagnostico >6 mesi, mentre in 57 pazienti (30%) la SpA era stata diagnosticata tra 0 e 6 mesi. Il 64,2% dei pazienti era di sesso femminile (N=122) (età media: 46 anni, IQR: 37-55); il 67% (N=127) aveva la malattia di Crohn e il 33% (N=63) aveva la rettocolite ulcerosa. Circa un terzo (N=66) dei pazienti era stato sottoposto ad almeno un trattamento con bDMARD, indipendentemente da quando era avvenuta la diagnosi di SpA. Caratteristiche cliniche dei pazienti con diagnosi precoce e tardiva sono riassunte nelle Tabella I e II. Differenze statisticamente significative sono emerse: in pazienti diagnosticati <6 mesi dall'esordio dei sintomi si è osservata

Tabella I - Caratteristiche demografiche di pazienti eSpA con diagnosi precoce (<6 mesi) e tardiva (>6 mesi).

Caratteristiche cliniche	Ritardo diagnostico		p-value		
	≤6 mesi (N=57)	>6 mesi (N=133)			
Genere: M, n e %	16	28.1	52	39.1	0.146
Età (anni), mediana e range IQR	46	35-58	46	38-55	0.803
Fumo, n e %	17	30.9	41	32.8	ns
Familiarità IBD/psoriasi: si, n e %	10	17.5	27	20.9	0.865
CD Localizzazione, n e %					
L1	17	44.7	46	52.3	
L2	7	18.4	13	14.7	
L3	13	34.2	29	33	
L4	1	2.6	0	0	0.415
CD Behaviour, n e %					
B1	20	52.6	42	47.2	
B2	15	39.5	37	41.5	
B3	2	5.3	7	7.9	
P	1	2.6	3	3.3	0.921
CDAI, mediana e range IQR	96	50-135	98	60-140	0.766
MAYO, mediana e range IQR	1	0-4	1	0-2	0.23
Tipo Spae, n e %					
Assiale	23	40.3	48	36.1	
Periferica	34	59.7	85	63.9	0.578
Radiografica, n e %	7	30.4	12	25	0.628
VES (mm/h), mediana e range IQR	23.5	8-32.5	20	8-33	0.493
PCR (mg/dl), mediana e range IQR	0.3	0.01-0.94	0.4	0.06-0.95	0.464
Comorbidity					
Cardiovascolare	7	16.3	19	18.8	0.718
Metabolica	1	2.3	6	5.9	0.356
Osteoporosi/osteopenia	1	2.3	9	8.9	0.155
Gastrointestinale	1	2.3	10	9.9	0.117
Infettive	7	16.3	4	4	0.011
Polmonare	5	11.6	3	3	0.038
Neoplastiche	3	7	3	3	0.271
Autoimmune	3	7	14	13.9	0.241
Terapia, n e %					
bDMARDs	19	33.3	47	35.3	
csDMARDs	18	31.6	30	22.6	
Coxib	1	1.7	5	3.7	
Mesalazina	14	24.6	38	28.6	
nessuna	5	8.7	13	9.7	0.714
Linea biologico, n e %					
1*	8	42.1	36	76.6	
>1*	11	57.9	11	23.4	0.007

ASDAS=ankylosing spondylitis disease activity score; bDMARD=biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; csDMARD=conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; CD=Crohn's disease; CDAI=Crohn's disease activity index; IBD=inflammatory bowel disease; IQR=interquartile range; PCR=Proteina C-reattiva; VES=velocità di eritrosedimentazione

Tabella II - Caratteristiche cliniche di pazienti eSpA con diagnosi precoce (<6 mesi) e tardiva (>6 mesi).

Caratteristiche cliniche	Ritardo diagnostico		p-value
	≤6 mesi (N=57)	>6 mesi (N=133)	
VES classi, n e %			
≤20, n (%)	23 44,2	60 52,2	0.342
>20, n (%)	29 55,8	55 47,8	
PCR classi, n e %			
≤0,5	31 58,5	72 60	0.852
>0,5	22 41,5	48 40	
ASDAS-PCR mediana e range IQR	2,9 2,3-3,3	2,6 2,3-3,0	0.372
ASDAS-PCR classi, n e %			
malattia inattiva (<1,3)	1 3,7	6 9,5	0.496
attività moderata (1,2-2,1)	6 22,2	13 20,6	
attività alta (2,1-3,5)	18 66,7	34 53,9	
attività molto alta (≥3,5)	8 7,4	10 15,9	
HAQ-S mediana e range IQR	0,6 0,4-1,1	0,7 0,3-1,1	
VAS globale mediana e range IQR	50 30-70	50 20-62,5	0.21
VAS dolore mediana e range IQR	50 30-70	45 20-60	0.081
BASDAI mediana e range IQR	4,4 2,3-7,1	5,3 3,3-6,7	0.621
BADAI classi, n e %			
<4	7 50	8 29,6	0.199
≥4	7 50	19 70,4	
BASFI mediana e range IQR	3,4 2,6-5,3	1,6 0,6-4	0.05

ASDAS=ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI=Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; HAQ-S=health assessment questionnaire for spondyloarthritis; IQR=interquartile range; PCR=proteina C-reattiva; VAS=visual analogue score; VES=velocità di eritrosedimentazione

una prevalenza maggiore di infezioni (16,3% vs 4%, $p=0,011$) e malattie respiratorie (11,6% vs 3%, $p=0,038$) rispetto a soggetti in cui la diagnosi avveniva >6 mesi.

È stata osservata un'associazione significativa tra ritardo diagnostico e linea di trattamento con bDMARDs: una percentuale più elevata di pazienti con ritardo diagnostico di SpA >6 mesi ha ricevuto terapia con bDMARD (76,6% vs 42,1%) in prima linea rispetto ai pazienti con diagnosi precoce, trend invertito nei pazienti che ricevono bDMARDs in seconda linea o più (23,4 vs 57,9%, $p=0,007$). Il BASFI è risultato più alto nei pazienti diagnosticati precocemente rispetto ai pazienti con ritardo diagnostico >6 mesi (3,4 vs 1,6, $p=0,05$).

L'analisi della regressione logistica ha rivelato che i pazienti con infezioni (OR: 0,32, 95% CI: 0,06-0,77, $p=0,018$), comorbidità respiratorie (OR: 0,23, 95% CI: 0,05-1,02, $p=0,053$) o una IBD attiva con punteggio MAYO >3 (OR: 0,13, 95% CI: 0,03-0,64, $p=0,012$) hanno un rischio ridotto di diagnosi tardiva.

Conclusioni: L'uso di bDMARDs successivi alla prima linea, presenza di infezioni o di malattie respiratorie o una malattia intestinale attiva sono risultati significativamente associati ad una diagnosi di eSpA precoce.

Keywords: Spondiloartrite enteropatica, Ritardo diagnostico, Comorbidità.

IDENTIFICATION OF PREDICTORS OF MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS

P19

A. Zabotti¹, L. Idolazzi², L. Quartuccio¹, M. Sartori¹, A. Fassio², F. Zuliani¹, D. Gatti², M. Rossini², S. De Vita¹

¹Clinica di Reumatologia - ASUIUD Santa Maria della Misericordia, Udine;

²Clinica di Reumatologia - AOUI Verona Reumatologia, Verona

Background and Objectives: Psoriatic arthritis (PsA) is a systemic inflammatory disease with articular and extra-articular features, the disease activity ranges from mild mono-oligoarthritis to destructive polyarthritis. Hence, establishing the prognosis of a patient with PsA is important to better define the treatment strategy.

Furthermore, minimal disease activity (MDA) is a validated composite outcome measure since it correlates well with long-term outcomes (e.g. development of joint damage). The aim of this study was to identify the baseline clinical variables associated with MDA at 12th month of follow up in two cohorts of early PsA.

Methods: Consecutive PsA patients, attending the outpatient Early Arthritis Clinic in Udine or Verona in the last two years, were assessed. All the included patients had: I) CASPAR score ≥22 II) new diagnosis of PsA III) a complete clinical data and follow-up of at least 12 months. The GRAPPA recommendations on the management of PsA were followed. Statistical analysis included T- test, ANOVA and Pearson's test in order to find possible predictors of MDA.

Results: One hundred early PsA patients were included in the study. 65/100 (65.0%) reached MDA at 12th month of follow-up. Baseline DAPSA was 21.8±9.8 and 37/100 (37.0%) patients had at least one enthesitis. LEI was the only baseline variable significantly associated with MDA at 12, which was significantly lower at baseline in patients reaching MDA (0.43 vs 0.86, $p=0.001$); and 2) a lower baseline CRP (1.2 mg/dl Vs 2.8 mg/dl, $p=0.008$). Of note, neither the baseline disease activity evaluated with DAPSA nor the time to referral were selected by statistical analysis.

Conclusions: Baseline lower LEI score and lower CRP were identified as clinical predictors of MDA after 12 months of treatment in PsA. Therefore, patients with a more active enthesitis or higher inflammation may have a less responsive disease. This may be relevant to select proper treatments at baseline, and indirectly confirms that enthesitis is a key therapeutic target in PsA.

Keywords: Artrite psoriasica precoce, Remissione, Predittori clinici di risposta.

ANALISI EPIGENETICA E PROTEOMICA DI UNA COORTE DI GEMELLI MONOZIGOTI AFFETTI DA PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA

P20

A. Ceribelli¹, E.M. Paraboschi², N. Isailovic¹, E. Generali¹, M. Robusto², M. De Santis¹, G. Cardamone², F. Sacrini³, A. Costanzo³, S. Duga², C. Selm^{1,4}

¹Reumatologia ed Immunologia Clinica, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; ²Laboratory of Medical Genetics and RNA Biology, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano ³Unità di Dermatologia, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; ⁴Dipartimento BIOMETRA, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro: La malattia psoriasica comprende psoriasi e artrite psoriasica (PsA), entrambe caratterizzate da infiammazione sistemica cronica che si manifesta principalmente sulla cute o articolazioni periferiche e assiali. Come altre malattie infiammatorie croniche è il risultato di un'interazione tra genetica e fattori ambientali, che portano infine allo sviluppo della patologia. Basandoci su queste conoscenze, abbiamo voluto analizzare le modificazioni epigenetiche e la proteomica in una coorte di gemelli monoziogoti affetti da psoriasi e PsA.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolate 9 coppie di gemelli monoziogoti (18 soggetti), in cui almeno un soggetto fosse affetto da psoriasi o PsA (psoriasi 9-50%, PsA 2-11.1%). I soggetti sono stati sottoposti a visita reumatologica e dermatologica ogni 6 mesi e prelievo di sangue venoso, che è stato analizzato per verificare la metilazione del DNA (Infinium MethylationEPIC BeadChip), trascrittomica (Illumina TruSeq Stranded mRNA kit), e proteomica (www.somalogic.com).

Risultati e Conclusioni: L'analisi della metilazione del DNA ha permesso di identificare 19 geni significativamente differenzialmente metilati tra i soggetti affetti da psoriasi e i loro gemelli sani. La maggior parte di queste posizioni differenzialmente metilate si trovano in pathways di TGF- β e risposta interferon-mediata. L'analisi di pathway delle posizioni differenzialmente metilate e del trascrittoma ha evidenziato nei soggetti affetti da psoriasi un arricchimento nelle vie di: regolazione della trascrizione, immunità innata, e proteine di co-traduzione dipendenti da Srp. L'analisi proteomica dei soggetti affetti da psoriasi e PsA ha evidenziato un'alterata espressione di 13 proteine, di cui 10 risultano aumentate e 3 diminuite. La maggior parte delle proteine è coinvolta nella risposta immune sia innata che adattativa, riparazione del DNA e sensori del DNA. Due proteine sono risultate essere differenzialmente espresse nei soggetti con psoriasi e PsA in modo crescente in maniera contestuale allo spettro di malattia (Fig. 1).

In conclusione, l'approccio combinato di analisi epigenetica e proteomica ha permesso di individuare potenziali pathways biologiche, alterazioni di metilazione del DNA e di espres-

sione proteica che potrebbero avere un ruolo patogenetico nello sviluppo della malattia psoriasica e come biomarcatori di malattia.

Keywords: Gemelli, Biomarcatori, Epigenetica.

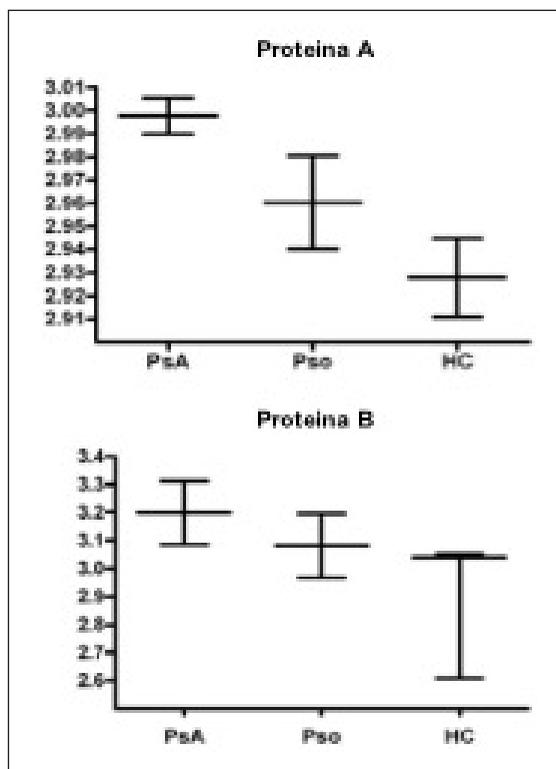


Figura 1 - Livelli di proteina A e proteina B nei diversi sottogruppi della coorte ($p < 0.05$).

PERSISTENZA IN TERAPIA CON ANTI-TNF E RICERCA DI FATTORI PREDITTIVI DI SOSPENSIONE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA AD INTERESSAMENTO PREVALENTEMENTE ASSIALE: ESISTONO DIFFERENZE TRA SUBSET DI MALATTIA? P21

S. Lopriore¹, S. Perniola¹, M.G. Anelli¹, G. Lopalco¹, C. Scioscia¹, L. Coladonato¹, F. Cacciapaglia¹, G. Laselva¹, G. Lapadula¹, F. Iannone¹

Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Scopo del Lavoro: Due studi hanno valutato la risposta clinica alla terapia con anti-TNF-alfa in pazienti con Artrite Psoriasica (APs) ad interessamento prevalentemente assiale, non vi sono invece studi sulla sopravvivenza in terapia di questo fenotipo di pazienti. Endpoint primario del nostro studio è stato valutare eventuali differenze in termini di sopravvivenza in terapia con anti-TNF tra pazienti affetti da APs con impegno solo assiale (AxAPs) e pazienti affetti da APs con impegno assiale e periferico (AxPerAPs) e, in questo sottogruppo, tra pazienti con subset di malattia oligoarticolare vs poliarticolare. Endpoint secondari sono stati ricercare eventuali fattori predittivi di sospensione della terapia e se il fallimento per inefficacia fosse dovuto all'impegno assiale piuttosto che a quello periferico nei due subset.

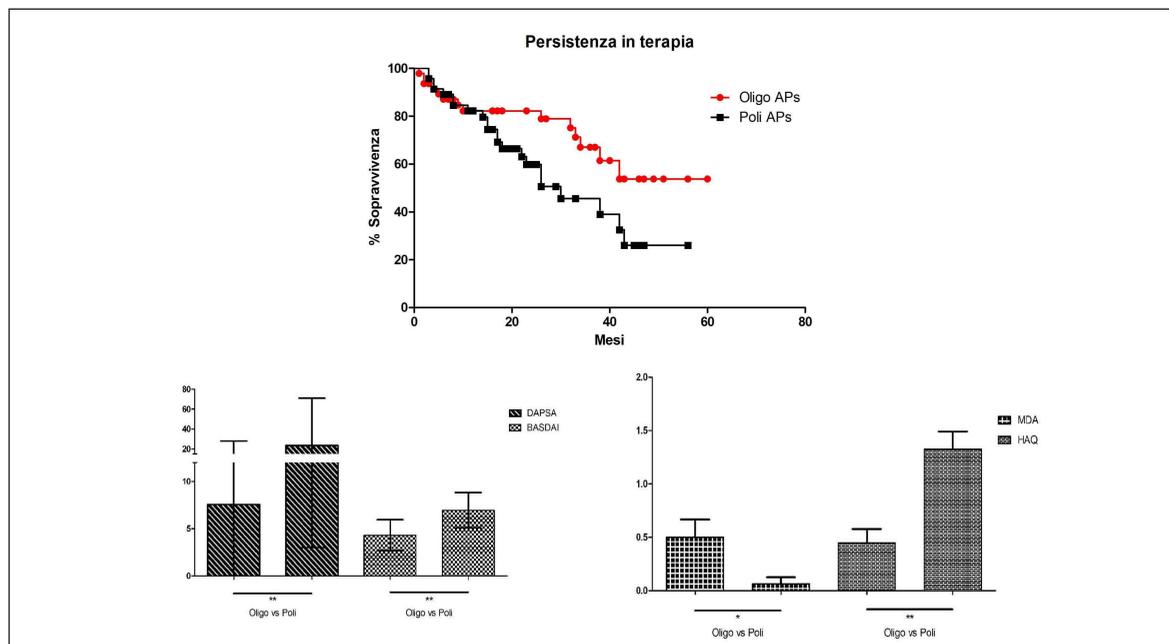
Materiali e Metodi: Sono stati reclutati 105 pazienti affetti da APs (criteri Caspar) con interessamento assiale secondo i criteri ASAS, che iniziavano un anti-TNF dal 2012 al 2016: 93 avevano coinvolgimento assiale e periferico (AxPerAPs), 12 solo assiale (AxAPs). Sono stati raccolti al basale e al momento della sospensione della terapia età, durata di malattia, genere, BMI, HLA-B27, presenza di onicopatia e/o dattilite, TJC, SJC, VES, PCR, conta di entesiti, LEI, DAPSA, BASDAI, ASDAS-PCR, PASI, HAQ, uso di DMARDs e/o steroide e alla sospensione anche MDA e durata di terapia. Per verificare se variabili continue avessero distribuzione normale è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. La differenza tra gruppi è stata valutata tramite test t-student per variabili a distribuzione normale e test di Mann-Whitney per quelle non distribuite normalmen-

te. La sopravvivenza in terapia è stata calcolata col metodo di Kaplan-Meier, il confronto tra curve di sopravvivenza con test Log-rank, la ricerca di fattori predittivi di discontinuazione con analisi della regressione secondo Cox.

Risultati: La persistenza in terapia risultava significativamente più elevata nei pazienti AxPerAPs con subset oligoarticolare che nei AxPerAPs con subset poliarticolare (p: 0,0456). La presenza di onicopatia nei soggetti con AxPerAPs poliarticolare è fattore predittivo di discontinuazione (HR: 20,15, 95% CI 1,13-357,83) tra quelli esaminati. Nei pazienti con AxPerAPs che hanno interrotto la terapia per inefficacia vi è alla sospensione differenza significativa tra subset oligoarticolare vs poliarticolare in termini di DAPSA (7,57 (0,01-28,03) vs 23,45 (3,01-71,03); p: 0,0062), BASDAI (4,14 (1,97-7,92) vs 7,32 (2,58-9,5); p: 0,0015), HAQ (0,375 (0-1,37) vs 1,435 (0-2,12); p: 0,0016) e MDA (0,5 (0-1) vs 0 (0-1); p: 0,0128) ma non di PASI (0,6 (0-4,2) vs 0,25 (0-3,2)) o LEI.

Conclusioni: Dalla nostra analisi si evince che pazienti con AxPerAPs poliarticolare, in particolare quelli con onicopatia, hanno minore sopravvivenza in terapia con anti-TNF. Emerge inoltre che il subset oligoarticolare sospende piuttosto per l'impegno assiale e che, al momento della sospensione, il subset poliarticolare ha attività di malattia assiale e periferica significativamente più elevata.

Keywords: Artrite psoriasica assiale, anti-TNF, Persistenza in terapia.



SICUREZZA ED EFFICACIA DEI FARMACI AD AZIONE ANTIVIRALE DIRETTA PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE CRONICA HCV NELLE MALATTIE REUMATICHE: CASE SERIES

P22

M. Ditto¹, S. Parisi¹, M. Antivalle², R. Talotta², M.C. Gerardi², A. Batticciotto², D. Ventura², F. Rigamonti², M. Scarati¹, M. Priora¹, C.L. Peroni¹, E. Fusaro¹, P. Sarzi-Puttini²

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria, Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. Reumatologia, Torino;

²ASST-Fatabenefratelli-Sacco, Ospedale Luigi Sacco - Polo Universitario, U.O.C. Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro: Fino a circa 5 anni fa l'interferone (IFN) associato a Ribavirina (RBV) costituiva il gold standard per il trattamento dell'infezione cronica da HCV. I dati della letteratura mostrano come l'IFN possa esacerbare i sintomi correlati alle malattie autoimmuni e, durante il trattamento, sono riportati flare di malattia e intolleranza nei soggetti affetti, e comparsa di patologie autoimmuni in soggetti predisposti. I recenti progressi nella terapia antivirale contro HCV hanno completamente modificato l'approccio terapeutico all'infezione cronica. Gli agenti ad azione diretta antivirale (DAAs), sono efficaci, sicuri e molto meglio tollerati rispetto all'IFN nell'eradicazione del virus dell'epatite C. Obiettivo di questo lavoro è dimostrare l'efficacia e la sicurezza della terapia anti-HCV IFN-free, in una casistica di pazienti affetti da artriti infiammatorie e concomitante terapia immunosoppressiva.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 7 pazienti (5 M, 2 F; età media 50.85±11.34), affetti da artriti infiammatorie e concomitante infezione HCV con indicazione infettivologica ad eradicazione del virus, trattati con cDMARDS o bDMARDS (anti-TNF α) e DAAs. I dati demografici e le terapie concomitanti sono riassunti nella tabella I.

Risultati: I pazienti 01 e 02 erano affetti da artrite psoriasica con interessamento cutaneo ed articolare severo. Il pz 01 assumeva lamivudina per co-infezione HBV e cirrosi. Il paziente 03 era affetto da artrite enteropatica (RCU). Il pz 04 era affetto da artrite reumatoide e assumeva Nicizina 300 mg/die per TBC latente. Il paziente 05 era affetto da spondilite anchilosante; pri-

ma di iniziare DAAs era stato trattato con Telaprevir/peg-IFN/Ribavirina ma durante il trattamento si era manifestata una severa e diffusa psoriasi volgare. La terapia con IFN era stata interrotta e successivamente intrapresa terapia con DAAs, senza ulteriori flare o eventi avversi. Il pz 06 era affetto da spondilite anchilosante e presentava concomitante infezione HBV in tp profilattica con Entecavir. Il pz 07 era affetto da artrite reumatoide e vasculite crioglobulinemica. Nel 2012 era stata intrapresa tp con IFN e Ribavirina risultata inefficace. Cinque pazienti (01, 02, 04, 05, 06) erano in terapia con anti-TNF α , due pz (03, 07) erano in terapia con DMARDS. Durante il trattamento con DAAs non vi sono state esacerbazioni della malattia reumatica né eventi avversi. L'HCV-RNA era indosabile dopo 3 mesi di terapia in 5 pazienti e dopo 6 mesi di terapia in 2 pazienti.

Conclusioni: Per tutti i pz la terapia IFN-free è stata efficace (HCV-RNA indosabile dopo il trattamento) e sicura (nessun flare o evento avverso). La tp con i DAAs potrebbe costituire la scelta migliore per l'eradicazione dell'HCV in pazienti affetti da patologie reumatiche e concomitante trattamento immunosoppressivo.

Bibliografia

Kohtaro Ooka and Joseph K Lim, Treatment of Hepatitis C in Patient Undergoing Immunosuppressive Drug Therapy, Journal of Clinical and Translational Hepatology 2016 vol. 4/206-227.

Keywords: HCV, DAAs, IFN-free.

Tabella I - Caratteristiche della popolazione in esame.

Pz	Età	Diagnosi	Epatopatie concomitanti	DMARDS/bDMARDS	DAAs	Titolo HCV pre-DAAs	Titolo HCV post DAAs	Durata del trattamento (mesi)	AE
01	62	AP	HBV, cirrosi	IFX	Ribavirina +Declastavir +Sofosbuvir	2110126	<12	6	0
02	52	AP	0	ADA	+Ribavirina +Sofosbuvir	2235436	<12	3	0
03	61	AE	HBV	AZA	Desabuvir +Ombitasvir +Paritaprevir +Ritonavir	7034701	<12	3	0
04	46	AR	0	ETA	+Ribavirina +Sofosbuvir	2633651	<12	3	0
05	26	SA	0	ETA	Ribavirina +Desabuvir +Ombitasvir +Paritaprevir +Ritonavir	2168665	<12	3	0
06	53	SA	HBV	ETA	Sofosbuvir +Declastavi, +Ribavirina	142984	<12	6	0
7	56	AR	Cirrosi	MTX+PDN	Simeprevir, +Sofosbuvir, +Ribavirina	510912	<12	3	0

PREVALENZA DI SINOVITE ED ENTESITE SUBCLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI CUTANEA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO ECOGRAFICO MONOCENTRICO

P23

F. Zuliani¹, A. Zabotti¹, E. Errichetti², A. Zanetti³, G. Carrar³, L. Quartuccio¹, S. Sacco¹, G. Stinco², S. De Vita¹

¹Clinic of Rheumatology, ASUI S. Maria della Misericordia, Udine; ²Clinic of Dermatology, ASUI S. Maria della Misericordia, Udine;

³Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan

Obiettivo: Valutare in pazienti psoriasici asintomatici per impegno infiammatorio muscoloscheletrico:

- 1) la prevalenza di sinovite, entesite, tendinite e borsite subclinica;
- 2) la prevalenza di danno strutturale.

Metodi: Questo studio di prevalenza ha incluso soggetti con psoriasi cutanea senza impegno muscoloscheletrico, confrontati con soggetti sani. I criteri di inclusione ed esclusione sono riportati in Tabella I. Per ciascun paziente sono state studiate 44 articolazioni (metacarpofalangee, inferfalangee prossimali e distali, polsi, ginocchia, metatarsofalangee) e 12 entesi (achille, quadricipite, patellare prossimale e distale, aponeurosi plantare ed estensore comune bilateralmente). È stato utilizzato un ecografo MyLabClassC con sonda lineare da 6-18 MHz; per l'analisi del Power Doppler (PD) è stata impostata una PRF di 750 Hz per le articolazioni e di 500 Hz per le entesi. La sinovite è stata definita come attiva se le alterazioni in scala di grigi (GS) erano di grado ≥ 2 e PD di grado ≥ 1 ; l'entesite attiva dalla presenza sia di ipocogenicità in GS sia di PD corticale (≤ 2 mm dall'inserzione ossea). Il danno osteostrutturale è definito dalla presenza di erosioni e/o osteoproliferazione articolare o entesica.

Risultati: Inclusi 40 pazienti psoriasici e 10 controlli; in totale, sono state valutate 2200 articolazioni e 650 entesi. Le caratteristiche al basale sono riportate in tabella II. Dodici/40 pazienti (30%) e 0/10 controlli presentavano sinovite attiva, con una media di 0.48 (± 0.93) articolazioni coinvolte per paziente

nei casi ($p = 0.05$, escluse le MTF). Considerando la sola presenza di disomogeneità in GS, una sinovite di grado ≥ 2 è stata individuata in media in 3.08 (± 2.69) e 1.0 (± 1.05) articolazioni per paziente rispettivamente nei casi e nei controlli ($p=0.01$). Per quanto riguarda le entesi, 8/40 (20%) pazienti psoriasici e 0/10 controlli presentavano entesite attiva con una media di 0.27 ($+0.56$) entesi per paziente. Globalmente, la presenza di PD corticale è stato osservato in 11/40 (29.73%) casi e 2/10 (20%) controlli ($p=0.703$), con una media di 0.46 ($+0.8$) entesi coinvolte nei casi e 0.4 ($+0.84$) nei controlli. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo allo spessore delle entesi, alla disomogeneità in GS e al coinvolgimento della borsa retrocalcaneare. Due/40 (5%) pazienti presentavano un quadro di peritendinite in GS. In nessun paziente è stato documentato un interessamento dei tendini flessori delle mani. Non sono state individuate differenze significative tra i due gruppi in termini di danno osteostrutturale articolare o entesico.

Conclusioni: Dal nostro studio si evince che un terzo dei pazienti affetti da psoriasi cutanea presenta un impegno infiammatorio muscoloscheletrico subclinico, con maggiore prevalenza di sinovite subclinica ed entesite attiva rispetto ai controlli sani. Non è invece emerso un aumento del danno osteostrutturale. Questi dati preliminari dovranno essere confermati in una casistica più ampia.

Keywords: Psoriasis, Ultrasonography, Arthritis.

Tabella 1

Inclusion criteria	
1.	Età > 18 anni
2.	Psoriasi cutanea e/o ungueale diagnosticata da un dermatologo
3.	Storia personale negativa per artrite, dattilite, entesite o lombalgia infiammatoria progressiva.
4.	Assenza di segni o sintomi di artrite attiva, dattilite, entesite o lombalgia infiammatoria, valutata da un reumatologo esperto in artrite psoriasica.
Exclusion criteria	
1.	Trattamento con DMARDs, steroidi (orali o intra articolari), retinoidi, FANS in cronico entro 3 mesi dall'arruolamento.
2.	Precedente o attuale trattamento con bDMARDs o small molecules DMARDs

Tabella 2

Dati al basale	Casi (n= 40)	Controlli (n= 10)	P value
Età media (\pm DS)	51.23 (± 16.06)	45 (± 18.36)	0.302
Femmine n. (%)	23 (57.5%)	6 (60%)	1.000
Maschi n. (%)	17 (42.5%)	4 (40%)	1.000
BMI media (\pm DS)	25 (± 4.09)	24 (± 5.37)	0.376
Comorbidità	Casi (n= 40)	Controlli (n= 10)	P value
Obesità n. (%)	4 (10%)	1 (10%)	1.000
Diabete mellito n. (%)	3 (7.5%)	2 (20%)	0.258
Iipertensione n. (%)	6 (15%)	3 (30%)	0.358
Sdr metabolica n. (%)	4 (10%)	3 (30%)	0.133
Steatosi epatica n. (%)	4 (10%)	1 (10%)	1.000
Malattia infiammatoria cronica intestinale n. (%)	1 (2.5%)	0 (0%)	1.000
Uveite n. (%)	2 (5%)	0 (0%)	1.000
Depressione n. (%)	2 (5%)	0 (0%)	1.000
Neoplasia n. (%)	2 (5%)	0 (0%)	1.000
Malattia cardiovascolare n. (%)	3 (7.5%)	0 (0%)	1.000

GESTIONE DELLE SPONDILOARTRITI (SPA) ASSOCIATE A MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE (MICI): LA NOSTRA ESPERIENZA DI AMBULATORIO CONGIUNTO MULTIDISCIPLINARE GASTRO-REUMATOLOGICO

P24

F. Campomori, A. Spinella, G. Sandri, A. Bertani, M. Di Girolamo, E. Villa

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Scopo del lavoro: L'interessamento articolare rappresenta la manifestazione extraintestinale più frequente nei pazienti con MICI. Studi recenti hanno dimostrato che la prevalenza del coinvolgimento assiale, grazie all'avvento delle nuove tecniche di imaging, è più elevata rispetto a quanto riportato in letteratura con una prevalenza che varia tra 10%-25% per la spondilite e tra 30%-36% per la sacroileite. Il coinvolgimento articolare periferico ha una prevalenza compresa tra 0.4%-34.6%. Nel 2014 sono state pubblicate indicazioni per la gestione dei malati con SPA associata a MICI, secondo le quali si possono avere diversi approcci terapeutici a seconda che prevalga l'interessamento articolare o intestinale, o che siano presenti in ugual misura. L'obiettivo del progetto è quello di ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico per la gestione delle SPA associate a MICI, attraverso la valutazione interdisciplinare con individuazione clinica di problemi e priorità, la condivisione e la conferma delle strategie terapeutiche scelte ed uno stretto follow up dei pazienti più complessi.

Materiali e Metodi: I pazienti sono inviati all'equipe da parte di specialisti interni e territoriali in base all'insorgenza di sintomi articolari o intestinali come la riacutizzazione di una delle due componenti, o per l'impostazione della terapia con biotecnologici, per fallimenti terapeutici o per insorgenza di eventi avversi. Vengono utilizzate le scale clinimetriche per determinare l'attività dell'artrite e della malattia intestinale; si esegue ecografia articolare programmata; si effettua visita interdisciplinare con formulazione di referto congiunto e

di cartella digitale con foto, imaging, valutazioni successive; si illustra al paziente l'iter terapeutico che si ritiene più appropriato e si decide insieme a lui l'approccio ed il timing; si illustra il materiale educativo; il paziente compila il questionario di gradimento.

Risultati: Da maggio 2016 sono stati visitati 73 pazienti. Il 70% proveniva da Modena e provincia, il 15% dall'Emilia Romagna e il 15% da altre regioni.

Nel 50% dei casi abbiamo effettuato un'ottimizzazione della terapia in atto, nel 25% dei casi è stato effettuato uno switch tra biologici, nel 5% uno swap e nel 20% dei casi sono state inserite nuove terapie. Il questionario di gradimento è stato formulato in maniera congiunta. Sono stati compilati 17 questionari, 14 F e 3 M. L'età media era di 46.5 anni. Era presente un laureato, 9 diplomi di scuola superiore, 7 diplomi di scuola media. 14 pazienti hanno dato votazione massima di gradimento, 2 pazienti 80%, un paziente si è espresso positivamente senza quantificare la percentuale.

Conclusioni: L'approccio multidisciplinare basato sulla cooperazione di Reumatologi e Gastroenterologi dedicati, nell'ambito dell'ambulatorio multidisciplinare gastro-reumatologico, è fondamentale per garantire il corretto inquadramento e la stadiazione di entrambe le componenti e per impostare una terapia condivisa, ottimizzando tempi e risorse e migliorando l'outcome e la qualità di vita dei malati con enteroartriti.

Keywords: Spondiloartriti, MICI, Ambulatorio congiunto.

DIFFERENZE IN TERMINI DI MARKER OSSEI TRA PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTROPATIA PSORIASICA E CONTROLLI SANI

P25

A. Fassio¹, L. Idolazzi¹, O. Viapiana¹, C. Benini¹, E. Vantaggiato¹, F. Bertoldo², M. Rossini¹, D. Gatti¹

¹Unità di Reumatologia, Università di Verona; ²Dipartimento Medicina Interna, Università di Verona

Background: La recente caratterizzazione della via canonica di trasduzione del segnale WNT, implicata nella regolazione del rimodellamento osseo, ha fornito informazioni molto interessanti in merito alla fisiopatologia del coinvolgimento dell'osso nell'artrite cronica (1). Dkk-1 e sclerostina sono i principali regolatori del segnale WNT/?-catenina, attraverso la regolazione non solo della neoformazione ossea ma anche del riassorbimento osseo (2). In un nostro studio precedente abbiamo già dimostrato come nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), Dkk-1 sia aumentato in maniera significativa e sia associato alla presenza delle erosioni tipiche ed a una bassa densità minerale ossea (3).

Scopo dello studio: Sono stati comparati i livelli serici dei principali regolatori del sistema WNT (Dkk-1 e sclerostina), i marker di turnover osseo (BTM) e di paratormone (PTH) in tre differenti gruppi di pazienti: un gruppo di pazienti affette

di artropatia psoriasica (PsA), uno di pazienti affette da AR ed un gruppo composto da controlli sani (HC).

Materiali e Metodi: Trattasi di uno studio trasversale che analizza tre diversi gruppi di pazienti di sesso femminile: un gruppo che include 33 soggetti con PsA (classificata secondo i criteri CASPAR), un gruppo di controllo che include 35 soggetti ed un ultimo gruppo composto da 28 pazienti con AR (classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010). Sono stati dosati i livelli serici di N-propeptide intatto del collagene di tipo I (PINP), di telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX-I), Dickkopf-related-protein 1 (Dkk-1), sclerostina, PTH e di 25OH-Vitamina D.

Tutte le procedure sono state eseguite in accordo con gli standard etici della dichiarazione di Helsinki del 1964. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio.

Risultati: Il gruppo di pazienti con PsA è risultato avere livelli di Dkk-1 significativamente più bassi rispetto al gruppo HC ed AR. Il Dkk-1 nell'AR è risultato significativamente più alto rispetto ai HC.

Un trend simile è stato documentato per il PTH. Nel gruppo PsA, CTX-I è risultato essere inferiore sia rispetto al gruppo AR che HC (Tabella I, figura 1).

Conclusioni: Questo studio dimostrerebbe per la prima volta che i livelli serici di Dkk-1 nella PsA parrebbero essere ridotti rispetto ai controlli sani, in contrasto con l'AR dove sono invece aumentati.

Tali risultati potrebbero contribuire a spiegare i diversi e distinti tipi di coinvolgimento osseo delle due diverse malattie.

Bibliografia

- 1 Xie W, Zhou L, Li S, et al. Wnt/ β -catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1364: 25-31.
- 2 Spencer GJ, Utting JC, Etheridge SL, et al. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NF κ B ligand and inhibits osteoclastogenesis in vitro. *J Cell Sci.* 2006; 119: 1283-96.
- 3 Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33: 77-83.

Keywords: Sistema WNT, Dkk1, Artrite psoriasica.

UTILIZZO DI APREMILAST IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATHIA PSORIASICA: DATI PRELIMINARI DI EFFICACIA E SICUREZZA IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA P26

F. Zuliani, A. Zabotti, S. Sacco, L. Quartuccio, M. Sartori, E. Cavallaro, S. De Vita

Clinica di Reumatologia, Udine

Scopo del lavoro: Valutare efficacia e sicurezza di Apremilast in una casistica monocentrica di pazienti affetti da artrite psoriasica.

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva su pazienti affetti da artropatia psoriasica attiva che hanno avviato Apremilast in monoterapia per l'impegno articolare, con pregresso fallimento di almeno 2 c-DMARDs. Per ciascun paziente, al basale, sono stati registrati i dati demografici, le comorbidità, la durata di malattia e le precedenti terapie con farmaci c-DMARDs o b-DMARDs. È stato inoltre valutato il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, la presenza di dattilite, entesite o spondilite, la Proteina C reattiva (PCR), il VAS dolore e il VAS attività di malattia da parte del medico e del paziente e il BSA. La risposta alla terapia è stata valutata secondo i criteri ACR e riportata solo nei pazienti con un follow-up ≥ 2 mesi.

Risultati: 13 pazienti sono stati inclusi nell'analisi retrospettiva (Tab. I). 7/13 (53.8%) pazienti erano naive alla terapia

con b-DMARDs. 6/13 (46%) pazienti avevano un follow-up >2 mesi (media + ds, 75+15 giorni); in tutti i sei pazienti si è ottenuta una risposta clinica, così stratificata: ACR70 (1/6, 16.6%), ACR 50 (3/6, 50%), ACR20 (1/6, 16.6%); 1/6 (16.6%) ha mantenuto la remissione (precedente switch ad Apremilast per effetti collaterali a c-DMARDs con cui aveva raggiunto la remissione). 12/13 (92.3%) pazienti non hanno segnalato alcun evento avverso maggiore o minore, mentre 1/13 (7.7%) ha lamentato lieve diarrea e tremori diffusi transitori.

Conclusioni: I dati preliminari sull'utilizzo di Apremilast, con il limite dell'esiguità del campione e del breve periodo di osservazione, evidenziano nella nostra casistica una buona efficacia e un ottimo profilo di sicurezza nei pazienti affetti da artrite psoriasica.

Keywords: Apremilast, Artrite psoriasica, Risposta ACR.

Tabella 1

Paziente	Età	Sesso	Comorbidità	Durata di malattia (anni)	Articolazioni tumefatte (n.)	Articolazioni dolorabili (n.)	Dattilite (n.)	Entesite (n.)	Spondilite (Si/No)	BSA (%)
1	72	F	Infezioni ricorrenti da VZV, SCC (NYHA II), ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica, pregressa pancreatite,	9	3	3	0	0	No	<3
2*	55	F	Pregresso melanoma, basaliomi ricorrenti	5	6	4	0	1	No	<3
3**	35	M	/	3	0	0	0	0	No	7.5
4*	63	F	Iperensione arteriosa, DM tipo II, ipercolesterolemia	19	4	5	0	0	No	7
5	50	M	Tiroidite autoimmune, ipercolesterolemia	1	7	5	0	2	Si	<3
6*	63	M	Pregressa glomerulonefrite membranoproliferativa e angiosclerotica indotta da antiTNF alpha, iperplasia prostatica benigna, ipertensione arteriosa	8	9	7	2	0	No	<3
7*	48	F	Sdr di Sjogren, tiroidite autoimmune, MGUS, iperprolattinemia	10	2	2	0	0	No	<3
8*	44	F	Pregresso meningioma, teratoma ovarico	1	3	1	0	3	No	<3
9	49	F	CIN grado 2	1	5	3	0	2	No	<3
10	67	F	Tiroidite autoimmune	17	10	2	0	0	No	<3
11	67	M	Pregresso adenocarcinoma prostatico, diverticolosi, ipertensione arteriosa	20	1	1	0	0	No	<3
12	74	F	Pregresso shock settico da peritonite acuta secondaria a perforazione ileale, pregressa emorragia cerebrale, pregressa TVP, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa	13	0	0	2	0	No	6
13	64	M	Connettivite indifferenziata, TB latente	5	2	2	0	2	No	<3

* Follow up ≥ 2 anni

** In remissione ma sospesa la terapia

VALUTAZIONE DI DUE COORTI STORICHE DI PAZIENTI AFFETTI DA ENTEROARTRITE AFFERENTI A UN CENTRO PRESCRITTORE DI FARMACI BIOTECNOLOGICI

P27

M. Saracco¹, F. Dascanio¹, F. Cravero¹, C. Lomater¹, M. Daperno², R. Rocca², R. Pellerito¹

¹SSD Reumatologia, A.O. Ospedale Mauriziano di Torino; ²S.C. Gastroenterologia, A.O. Ospedale Mauriziano di Torino

Scopo dello studio: Valutare l'influenza di un anti-TNF α e dell'attività della malattia intestinale (RCU o MC) sull'insorgenza e sul pattern di enteroartrite.

Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato tra pazienti affetti da Enteroartrite inviati dal servizio di Gastroenterologia due coorti di studio: pazienti sottoposti a terapia con biotecnologico per l'IBD prima dell'insorgenza del coinvolgimento articolare (casi) e pazienti in cui il coinvolgimento articolare sia insorto prima dell'utilizzo di un biotecnologico (controlli).

Sono stati arruolati 53 casi e 63 controlli. Le due popolazioni presentano distribuzioni differenti (coefficiente di variabilità 0,704 nei casi- 1,06 nei controlli) con maggiore omogeneità nei casi.

Al momento della diagnosi di enteroartrite i casi presentavano un'attività di malattia intestinale nel 73% dei casi mentre solo il 39% dei controlli risultava affetto da IBD attiva.

L'analisi dell'intervallo di tempo tra la sospensione del biologico e l'insorgenza dell'artrite: media di 42 mesi (DS 79,37) con una popolazione discretamente concentrata intorno alla media. L'intervallo di tempo tra diagnosi di IBD e di enteroartrite risulta:

- media nei controlli =114 mesi (DS 120) con mediana 82 mesi e MODA 0;
- media nei casi =144 mesi (DS 101) con mediana 127 e MODA 13.

La diagnosi viene dunque eseguita in un tempo inferiore alla media (17,02 mesi nei casi e 31,73 mesi nei controlli).

Data la disomogeneità dei dati abbiamo diviso le popolazioni in fasce di intervalli di tempo ottenendo i seguenti risultati:

- gruppo controlli 40% di diagnosi nei primi 60 mesi, 37% 61-180 mesi, 23% oltre i 180 mesi;

- gruppo casi 20% nei primi 60 mesi, 50% 61-180 mesi, 30% oltre i 180 mesi.

Questo suggerisce una dilatazione nel tempo dell'insorgenza dell'artrite rispetto all'IBD nei pazienti precedentemente trattati con anti-TNF α ; ipotesi avvalorata dalla rappresentazione in istogrammi. Tuttavia il test di correlazione da un valore di 0,488 ed il χ^2 ottenuto sui primi 120 mesi è pari a 0,66; ovvero la differente distribuzione dell'insorgenza di artrite nel tempo è un'osservazione casuale.

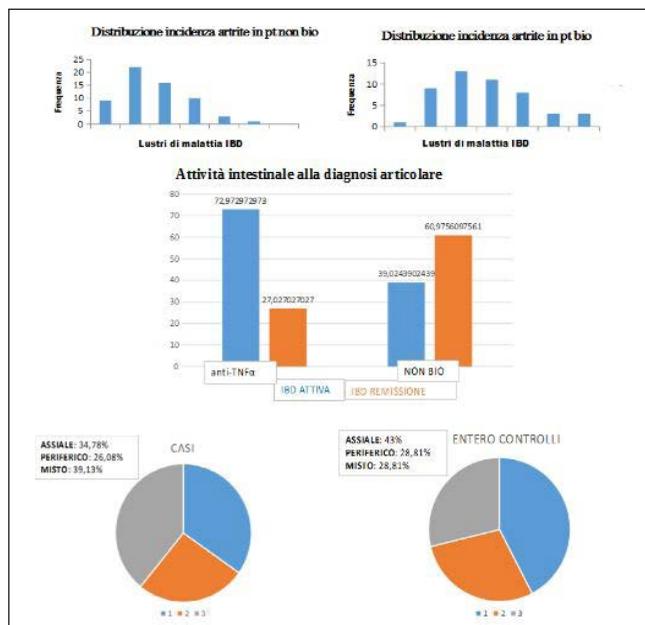
Abbiamo inoltre valutato la frequenza di presentazione di tre diversi pattern di coinvolgimento articolare: assiale, periferico (Orchard I-II), misto.

Osserviamo una maggior frequenza del pattern misto nei casi (39% vs 29%) e una maggior frequenza assiale nei controlli (43% vs 35%); il coinvolgimento periferico risulta invece egualmente rappresentato (26% vs 29%).

Questi dati risentono della bassa numerosità campionaria ma possiamo ipotizzare che l'utilizzo dei biotecnologici per il trattamento delle IBD favorisca l'insorgenza di enteroartriti meno delineate clinicamente rispetto alla classificazione classica e che l'insorgenza del coinvolgimento articolare venga spostato a momenti di riacutizzazione intestinale nonostante il blocco della cascata infiammatoria al livello del TNF α .

Future osservazioni potrebbero riguardare il grado di attività all'esordio della malattia articolare, la risposta ai DMARDs e l'andamento nel tempo in base all'inibizione più o meno precoce del TNF α .

Keywords: Biotecnologico, IBD, Enteroartriti.



ESORDIO DI MORBO DI CROHN IN CORSO DI TERAPIA EFFICACE CON ANTI-TNF ALFA PER SPONDILITE ANCHILOSANTE

P28

P. Volpe, R. Zicoella, M. Gabini

U.O.C. Reumatologia - P.O. Spirito Santo, Pescara

Premessa: La Spondilite Anchilosante è una patologia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale e le articolazioni sacroiliache. La presenza dell'aplotipo HLA-B27 è strettamente associata alla patologia. Con maggiore frequenza il sintomo di esordio è rappresentato dalla lombalgia con caratteristiche infiammatorie, associata a morning stiffness. Possibile è l'associazione di tale patologia con malattie infiammatorie intestinali quale il morbo di Crohn; l'esordio della patologia intestinale può essere o meno sincrono a quello della patologia articolare e il decorso non risulta essere a questa correlato.

Caso Clinico: S.P., paziente di sesso maschile, di anni 49, con diagnosi di Spondilite Anchilosante (SPA) HLA-B27+ effettuata circa 23 anni fa presso il nostro Centro, esordita classicamente con lombalgia a carattere infiammatorio, scarsamente rispondente a FANS; effettuati in passato cicli di DMARDs (MTX, sulfasalazina) sospesi per inefficacia/intolleranza. Assenza, nel corso della storia clinica del paziente, di comorbidità, in particolare nessun rilievo patologico gastrointestinale (eseguita in passato una RCS risultata nella norma). Il paziente è stato trattato dal 2008 al 2013 con Infliximab, poi sospeso per perdita di efficacia nel 2013. Da luglio 2013 il paziente è stato trattato con Adalimumab 40 mg/2 settimane; ai vari controlli si è osservato un controllo artralgico buono e stabile nel tempo. A gennaio 2016, vista l'ottima e persistente risposta clinica (VAS 0; BASDAI 1; indici flogistici negativi), è stato effettuato, in accordo con

il paziente, un tentativo di tapering del farmaco biologico (Adalimumab 40 mg/3 settimane), senza perdita di efficacia a livello articolare nel corso dei successivi controlli. A luglio 2016 il paziente effettuava accesso in regime di urgenza in PS per insorgenza di importanti algie addominali con riscontro di quadro di occlusione intestinale, per il quale veniva ricoverato in Chirurgia e sottoposto a resezione ileo-colica. Veniva dunque posta diagnosi istologica di morbo di Crohn. Il paziente nel post-operatorio sospendeva il farmaco biologico; al termine della degenza veniva programmata rivalutazione gastroenterologica a un mese. Nel mese di settembre, visto il parere positivo dei colleghi gastroenterologi, nonché la ricomparsa di lombalgia a carattere infiammatorio alla sospensione della terapia, il paziente veniva nuovamente avviato a terapia biologica con Adalimumab 40 mg/2 settimane, con pronto miglioramento del quadro articolare. Attualmente controllo ottimale del quadro articolare, con follow-up gastroenterologico periodico.

Conclusioni: Abbiamo descritto un caso di esordio di morbo di Crohn in paziente con storica diagnosi di SpA in trattamento efficace con anti TNF-alfa (adalimumab). Il decorso della patologia intestinale non risulta correlato a quello della patologia articolare assiale. Tale eventualità pone dunque problemi nella gestione terapeutica, che va concordata e strettamente monitorata in team con i colleghi gastroenterologi.

Keywords: Spondilite anchilosante, Crohn, Anti-TNFalfa.

VALUTAZIONE DELL'ENTESOPATIA SUBCLINICA MEDIANTE STUDIO RADIOLOGICO E ULTRASONOGRAFICO DEL MESOPIEDE NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA E IN UN GRUPPO CONTROLLO

P29

M. Lorenzin¹, A. Ortolan¹, G. Cherobin¹, F. Oliviero¹, M. Favero¹, B. Cristiani¹, P. Zucchetta², L. Punzi¹, R. Ramonda¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ²Dipartimento di Medicina Nucleare I, Università di Padova

L'artrite psoriasica (ApS) è una malattia cronica multifattoriale, appartenente al gruppo delle Spondiloartriti. L'entesite rappresenta una caratteristica clinica dell'ApS e rientra nei "CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis" (criteri CASPAR) per la diagnosi. Dato che la valutazione clinica può sottodiagnosticare l'entesite, lo studio dovrebbe essere completato con indagini strumentali come l'ultrasonografia (US) o la risonanza magnetica (RMN). La scintigrafia ossea (SO), ampiamente utilizzata per valutare l'aumentato metabolismo dello scheletro, permette di rilevare l'entesite.

Scopo del lavoro:

- 1) studiare la prevalenza dell'ipercaptazione alla SO del mesopiede nei pazienti con ApS rispetto a un gruppo controllo;
- 2) valutare il rapporto fra l'ipercaptazione alla SO e l'evoluzione del danno strutturale entesitico e/o articolare valutato clinicamente, all'US e alla radiografia (RX) nei pazienti con ApS.

Materiali e Metodi: Trentadue pazienti con diagnosi di ApS con impegno periferico, secondo i criteri CASPAR, che avevano eseguito una SO, sono stati arruolati nel nostro studio. Come gruppo di controllo sono stati considerati 32 soggetti che effettuavano una SO con un quesito diagnostico di natura non reumatologica. Tutti i pazienti con ApS sono stati sottoposti a valutazione clinica, clinimetrica e biumorale, con raccolta retrospettiva dei dati scintigrafici. Sono stati eseguiti RX standard dei piedi e valutazione US del mesopiede bilateralmente. L'indagine statistica è stata effettuata mediante il test non parametrico di Spearman per verificare possibili correlazioni tra parametri clinici, scintigrafici e di imaging, riferibili al mesopiede. Il test χ^2 è stato utilizzato per indagare la presenza di differenze di prevalenza di ipercaptazione del mesopiede nei pazienti con ApS e nei controlli.

Risultati: Il mesopiede si è rivelato essere un distretto frequentemente impegnato nell'ApS: il 65,6% dei pazienti pre-

Tabella I - Dati significativi, US e radiologici dei mesopiedi dei pazienti con ApS (n=32).

	Mesopiede dx, n (%)	Mesopiede sx, n (%)
	19 (59,4%)	12 (37,5%)
SO	Normale captazione	12 (37,5%)
	Lieve captazione	8 (25%)
	Moderata captazione	7 (21,9%)
	Netta captazione	5 (15,6%)
US	Liquido	4 (12,5%)
	Distensione	13 (40,6%)
	Ipertrofia	15 (46,9%)
	Entesofiti	21 (65,6%)
RX	Erosioni	12 (37,5%)
	Irregolarità della corticale	22 (68,8%)
	Power Doppler	4 (12,5%)
	Entesofiti	10 (31,3%)
RX	Riduzione rima articolare	8 (25%)
	Erosioni	5 (15,6%)
	Irregolarità della corticale	5 (15,6%)
		5 (15,6%)

n=frequenza assoluta; SO=scintigrafia ossea; US=ultrasonografia; RX=radiografia

sentava ipercaptazione alla SO, mentre nel gruppo di controllo solamente il 18,8% ($p=0,0003$); il 42,3% dei pazienti con ApS presentava segni di entesopatia all’RX e l’81% all’US. I dati di tipo scintigrafico, US e radiologico sono stati riportati in Tabella I. Non sono emerse durante il follow-up correlazioni significative tra SO ed altre tecniche di imaging (RX e US) nel rilevare le lesioni infiammatorie o strutturali. Una correlazione positiva è stata riscontrata tra RX e US riguardo la presenza di lesioni erosive ($p=0,008$; $r=0,32$) e di entesofiti ($p=0,0005$; $r=0,42$).

Conclusioni: Il nostro studio ha confermato il ruolo della SO quale esame funzionale, utile per valutare l’attività infiammatoria nell’ApS. Sebbene la SO appaia una tecnica molto sensibile, essa possiede uno scarso valore predittivo e correla poco con altre tecniche di imaging (RX e US). La prevalenza delle lesioni strutturali ed infiammatorie del mesopiede dei pazienti con ApS evidenziate alle indagini RX e US è risultata alta.

Keywords: Entesopatia subclinica, Ultrasonografia, Mesopiede.

VALUTAZIONE DELL’EFFICACIA DI APREMILAST IN PAZIENTE CON PLURIME COMORBIDITÀ E INEFFICACIA E INTOLLERANZA ALLE TERAPIE TRADIZIONALI

P30

G.F. Miceli, F. Marino, V. Nucera, E. Gerratana, M.T. Cirillo, A. Fiorenza

A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina

Scopo del lavoro: Valutazione dell’efficacia di apremilast, inibitore della fosfodiesterasi 4 (iPDE4) in paziente con plurime comorbidity, inefficacia e/o intolleranza alle terapie tradizionali.

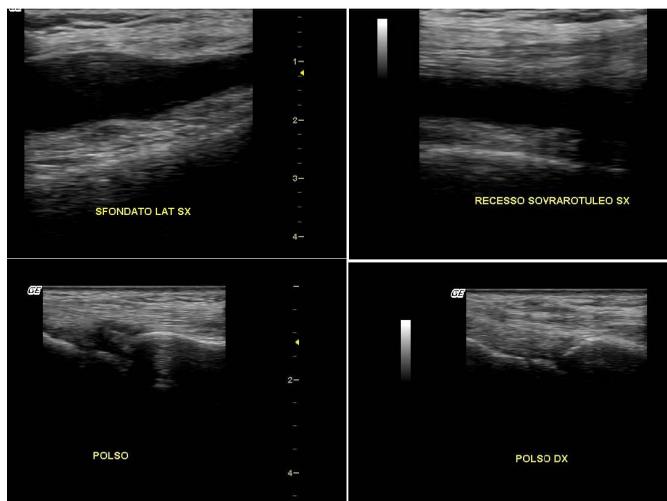
Materiali e Metodi: Valutazione clinica e clinimetrica (BASFI, BASDAI, DAS28, PASI, HAQ), ecografica (score power doppler-erosioni-sinovite) e laboratoristica (VES, PCR, emocromo) al tempo 0, ad 1 mese e a 6 mesi dall’introduzione in terapia di Apremilast in un caso di artrite psoriasica (AP) ad elevata attività e con esteso interessamento cutaneo.

Per tale patologia il paziente ha praticato terapia con CCS e DMARDs (Leflunomide, Metotrexato) sospesi per ipertransaminasemia, sulfasalazina sospesa per inefficacia. In anamnesi si segnala diabete mellito tipo II, obesità, cardiopatia ipertensiva, dislipidemia, sindrome nefrosica di ndd risoltasi senza esiti, polipectomia (adenoma tubulare sessile con displasia moderata severa). Agli esami laboratoristici notevole incremento degli indici di flogosi, positività di CA 19-9, CA 15-3, CEA e ipergammaglobulinemia, addensamenti fibrotici disventilatori alla TC torace e litiasi renale all’ecografia addome. Per la mancata risposta alle terapie tradizionali ed in considerazione delle comorbidity sopracitate, si avvia terapia con Apremilast.

Risultati: A sei mesi i dati registrati del caso in oggetto documentano una remissione della patologia sia per quanto riguarda la componente cutanea che articolare.

Conclusioni: L’AP è una malattia immunomediata ad espressione eterogenea che coinvolge solitamente la pelle e le articolazioni, ma può anche interessare le entesi, la colonna vertebrale e altre strutture extraarticolari.

Il trattamento della AP prevede l’utilizzo di FANS, DMARDs, farmaci biotecnologici o iPDE4. Apremilast, un inibitore ora-



le a basso peso molecolare della PDE4 (specifico per il cAMP, dominante nelle cellule infiammatorie) agisce a livello intracellulare per modulare una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori coinvolti nell’artrite psoriasica e nella psoriasi (TNF-alpha, IL-23, IL-17 e altre citochine infiammatorie). Apremilast si è dimostrato una valida opzione terapeutica in termini di maneggevolezza, efficacia e sicurezza.

Keywords: Artrite, Psoriasi, Apremilast.

CARATTERISTICHE ULTRASONOGRAFICHE DELLE DATTILITI: RISULTATI DA UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SU 34 CASI

P31

N. Girolimetto¹, L. Costa¹, F. Caso¹, P. Bottiglieri¹, V. Bascherini¹, N. Scotti¹, V. Sabbatino¹, M. Tasso¹, O. Addimanda², A. Spanò¹, R. Peluso¹, A. Del Puente¹, R. Meliconi², R. Scarpa¹

¹U.O.C. Reumatologia Università Federico II, Napoli; ²SSD Reumatologia Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Introduzione: La dattilite è una manifestazione clinica tipica dell'artrite psoriasica (APs).

Nel passato si riteneva che l'aspetto del "dito a salsicciotto" fosse dovuto alla concomitante presenza di tenosinovite dei flessori e di artrosinovite mentre studi recenti hanno dimostrato un'artrosinovite estremamente variabile (16-52%), suggerendo che la tenosinovite dei flessori svolga un ruolo preminente. Scopo del nostro lavoro è valutare la relazione tra durata della dattilite e caratteristiche ultrasonografiche (US).

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio 27 pazienti (14 uomini, età media di 47,1±13,1 anni) affetti da APs (classificata secondo i criteri CASPAR, durata media 55,7±53,2 mesi) con dattilite (durata media 9,1±6,6 mesi) di uno o più dita della mano, afferenti all'U.O.C. di Reumatologia dell'Università di Napoli Federico II.

All'arruolamento sono state eseguite le valutazioni cliniche e clinimetriche (inclusa la misurazione con Leeds Dactylitis Instrument - LDI) oltre all'esame US del dito affetto da dattilite con sonda lineare 6-18 MHz (Esaote My Lab 70). Sono stati valutati i seguenti parametri: coinvolgimento infiammatorio dei tendini flessori (tenosinovite) ed estensori (paratenonite), sinovite delle articolazioni metacarpofalangee (MCF), interfalangee prossimali (IFP) e distali (IFD), edema peritendineo ed ispessimento dei tessuti molli, presenza di segnale power-doppler (PD) articolare e peri-tendineo.

Risultati: Sono state valutate US 34 dattilite della mano provenienti da 27 pazienti affetti da APs.

Sebbene la tenosinovite dei flessori fosse presente all'esame

US nel 100% delle dattilite, l'attività di malattia era maggiore in quelle insorte da meno di 6 mesi; la paratenonite degli estensori era presente solo nel 2,9% dei casi. L'edema peritendineo e l'ispessimento dei tessuti molli era presente nel 58,8% delle dattilite, in particolare in quelle insorte da meno di 6 mesi.

L'artrosinovite era presente nel 47,1% dei casi, in particolare in quelli insorti da più di 6 mesi. La sinovite (prevalentemente di tipo essudativo) era presente a livello delle IFP nel 100% dei casi mentre a livello delle MCF e delle IFD rispettivamente nel 12,5% e 6,25% dei casi. Nessun paziente presentava una sinovite coinvolgente contemporaneamente MCF, IFP e IFD. La positività del segnale PD a livello articolare è stata registrata nel 14,7% dei casi, mentre a livello peri-tendineo nel 76,4% dei casi, con una maggiore frequenza ed intensità nei casi insorti da meno di 6 mesi.

È stata osservata un'associazione significativa tra la forma tender (confermata dal LDI) e la presenza di PD peritendineo e/o dell'edema dei tessuti molli ($p < 0,01$).

Conclusioni: I nostri risultati confermano l'ipotesi che la dattilite sia la manifestazione clinica della tenosinovite dei flessori. Dimostrano, inoltre, che le caratteristiche US delle dattilite sono più eterogenee di quanto precedentemente riportato. In particolare, le differenze descritte tra le forme tender e non-tender inducono a ritenere che i parametri ecografici siano dipendenti dalla durata della dattilite.

Keywords: Dattilite, Ecografia muscolo-scheletrica, Imaging nelle spondiloartriti.

VACCINO ANTI-MENINGOCOCCICO CONIUGATO ACW135Y E COMPARSA DI ARTRITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P32

C. Giannitti¹, S. Manganelli¹, M. Rossi², F. Bellisai¹, M. Galeazzi¹

¹U.O.C. Reumatologia-Policlinico Le Scotte - Università di Siena; ²Centro di Farmacovigilanza Regione Toscana - Policlinico Le Scotte - Università di Siena

Scopo del lavoro: Descriviamo il caso di un paziente che ha sviluppato un'artrite al ginocchio destro dopo vaccino anti-meningococcico. CASO CLINICO: uomo di 21 anni, in sovrappeso, con diatesi allergica e familiarità per AR. Nel febbraio scorso effettua vaccinazione anti-meningococcica con Menveo. Dopo circa 3 settimane compare artrite al ginocchio destro, seguita da iperpiressia resistente a terapia antibiotica (claritromicina, amoxicillina-acido clavulanico). Nel sospetto di endocardite, viene ricoverato presso il reparto di Malattie Infettive. All'ingresso, ginocchio destro tumefatto, caldo al tatto e dolente.

Gli esami ematochimici segnalano VES 78, PCR 13,74 mg/dl, leucociti 12560/mm³, fibrinogeno 1164 mg/dl, con funzionalità epato-renale, tiroidea, acido urico, CPK e LDH normali.

Sierodiagnosi di Widal-Wright, sierologia per HIV, Borrelia, CMV, VDRL, TPHA, tamponi uretrali per MST, emocolture, urino coltura, coprocoltura negativi. ANA 1:640 omogeneo; ENA screening, anti-CCP, AMA, ASMA, anti-LKM, immunoglobuline, fattore reumatoide nella norma. Ecografia addome, Rx torace, visita cardiologica con ECG nei limiti ed ecocardiogramma TT negativo per endocardite. Ecografia al ginocchio: versamento articolare nel recesso sottoquadricipitale e nel compartimento esterno in associazione a lieve ispessimento della sinovia.

L'artrocentesi rileva un liquido giallo torbido caratterizzato da assenza di cristalli all'esame del sedimento e conta leucocitaria 20.000/mm³. Negativa la coltura per batteri e la ricerca in PCR di genoma batterico. Durante la degenza, il paziente

effettua terapia antibiotica e.v. empirica con teicoplanina e ceftriaxone, senza evidente beneficio. Successivamente assume ibuprofene, con progressiva riduzione della febbre.

Conclusioni: La questione di un legame tra la vaccinazione e la comparsa di malattie autoimmuni è assai dibattuta. In letteratura non viene riportato nessun caso di artrite secondaria a vaccinazione anti-meningococcica. Si segnala l'insorgenza di artrite dopo somministrazione di vaccini anti-tetano (1), tifo (2), paratifo, poliomielite, morbillo, rosolia, difterite, vaiolo, parvovirus B19, HBV, HCV (3), HAV (4). Il meccanismo per cui si sviluppano reazioni autoimmuni dopo un vaccino non è chiarito completamente. Una possibilità è il mimetismo molecolare, per cui esiste una somiglianza strutturale tra antigeni o altri componenti del vaccino, e un antigene-self (5). Tale somiglianza può attivare una reazione autoimmune, e comunque possono contribuire alla sua insorgenza anche fattori intrinseci allo stato infettivo, come il danno tissutale o la

flogosi di lunga durata. Sicuramente anche la predisposizione genetica del paziente può essere un co-fattore nello sviluppo dell'autoimmunità. Inoltre, poiché i vaccini contengono anche gli adiuvanti, non può essere comunque esclusa la possibilità che a scatenare fenomeni autoimmuni siano questi e non la componente antigenica del vaccino (6).

Bibliografia

1. Sahin N. *Mod Rheumatol*. 2009.
2. Adachi JA. *J Travel Med*. 2000.
3. Shoenfeld Y. *J Autoimmun*. 2000.
4. Ferrazzi V. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997.
5. Hammoudi D. *SM Vaccine Vaccin*. 2015.
6. Shoenfeld Y. *J Autoimmun*. 2011.

Keywords: Artrite, Vaccino anti-meningococcico, Autoimmunità.

FATTORI ANGIOGENETICI E TERAPIA CON ETANERCEPT NELL'ARTRITE PSORIASICA

P33

M. Fabbroni, L. Cantarini, A. Vitale, S. Lorenzini, A. Simpatico, B. Frediani, M. Galeazzi

U.O.C. Reumatologia, Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del lavoro: Esaminare le variazioni di VEGF, endotelina-1, endostatina e IL 17 nell'artrite psoriasica (APs) durante la terapia con etanercept (ETA) e valutare l'eventuale correlazione con le variazioni microvascolari in videocapillaroscopia e con l'attività di malattia.

Pazienti e Metodi: 11 pazienti maschi e 19 femmine con APs, resistenti ai DMARDs e naïve ai farmaci biologici sono stati trattati con ETA 50 mg/settimana per almeno 12 mesi. I pazienti sono stati sottoposti al basale, dopo 3, 6, 12 e 24 mesi ad un esame clinico, un prelievo ematico per l'analisi dei livelli sierici di IL 17, VEGF, endotelina-1, endostatina e ad un esame capillaroscopico periungueale.

Risultati: I pazienti, con un'età di $55,8 \pm 13,8$ (M \pm DS) e una durata di malattia di $8,0 \pm 7,1$ (M \pm DS) anni, erano affetti da APs attiva con DAS28 pari a $5,13 \pm 1,24$ (M \pm DS). I dati ottenuti hanno evidenziato un significativo decremento della DAS28 a ogni visita di follow-up ($p < 0,001$). Abbiamo osservato una riduzione, ma non statisticamente significativa, dell'endostatina a 24 mesi ($p = 0,057$) e una significativa diminuzione ($p < 0,05$) dei livelli sierici di IL17A dopo 12 e 24 mesi di terapia. Al basale i differenti marcatori sierologici non erano correlati tra loro o con il punteggio DAS. È emersa una correlazione tra VEGF e DAS28 dopo 3 mesi ($r = 0,59$, $p = 0,037$), tra IL17A e endostatina dopo 6 mesi ($r = 0,65$, $p = 0,026$) e tra VEGF e endotelina-1 dopo 12 mesi ($p = 0,008$). Abbiamo osservato,

inoltre, una relazione tra il livello di endotelina-1 a 3 mesi e la DAS28 ($r = 0,58$, $p = 0,0008$), tendenza mantenuta a 12 ($r = 0,50$, $p = 0,054$) e 24 mesi ($r = 0,60$, $p = 0,083$), ma non in modo significativo. Sono emerse al basale anomalie capillaroscopiche nell'83% dei pazienti, senza cambiamenti significativi delle stesse nelle visite di follow up o loro correlazioni con la DAS o i marcatori sierologici esaminati.

L'unica variazione del quadro capillaroscopico è stata la riduzione, correlata ai livelli di IL17A, dell'edema pericapillare durante il trattamento.

Conclusioni: ETA è risultato efficace nel controllo dell'attività di malattia fin dal terzo mese e per due anni di follow up. Molti studi hanno evidenziato la presenza di alterazioni endoteliali nei pazienti con APs e possibili correlazioni con lo stato flogistico cronico che causerebbe un aumento del rischio cardiovascolare (RCV). Gli inibitori del TNF sembrano in grado di migliorare la funzione endoteliale nell'APs e di inibire il rilascio dell'endotelina-1.

I nostri dati, sebbene preliminari, correlano i livelli sierici dell'endotelina-1 con l'attività di malattia e l'IL17 con la riduzione dell'edema pericapillare in videocapillaroscopia suggerendo la possibilità che ETA possa avere un ruolo protettivo sul RCV nell'APs.

Keywords: Artrite psoriasica, Angiogenesi, Anti TNF alpha.

23 novembre 2017

P34 - P55

SESSIONE POSTER 3

RTRITE REUMATOIDE: CLINICA E TERAPIA (1)

Moderatori:

S. Bugatti (Pavia), P. Ostuni (Padova)

INFLUENZA DEL DOLORE NEUROPATICO SUL RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: VALIDITÀ DEL QUESTIONARIO PAINDETECT

P34

F. Salaffi¹, M. Di Carlo¹, A. Incorvaia¹, A. Draghessi¹, M. Carotti²

¹Clinica Reumatologica - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche, Jesi;

²Clinica di Radiologia - Dipartimento di Scienze Radiologiche - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Il dolore neuropatico (DNeu) è un sintomo comune, causato da diverse eziologie. I meccanismi patogenetici del DNeu sono particolarmente complessi e non completamente chiariti. In corso di artrite reumatoide (AR) la componente di DNeu e di sensibilizzazione centrale sono di frequente riscontro, prevalentemente riconducibili ai meccanismi di persistente stimolazione nocicettiva dei recettori periferici e alla disregolazione dei sistemi di processazione del dolore a livello del sistema nervoso centrale. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'influenza del dolore neuropatico sul raggiungimento della remissione clinica dell'AR, definita sulla base dei criteri Booleani.

Materiale e Metodi. Sono stati reclutati 115 pazienti affetti da AR trattati con disease-modifying antirheumatic drugs convenzionali (cDMARD) o con biologici (bDMARDs). Tutti i pazienti hanno compilato il painDETECT (PDQ), un questionario autosomministrato validato per la diagnosi di DNeu, dove ad un più alto punteggio corrisponde una più alta probabilità di Dneu. Sono stati, inoltre, somministrati questionari generici di valutazione della qualità della vita, quali lo Short Form-36 (SF-36) e l'EuroQoL-5 (EQ-5D). L'attività di malattia è stata valutata mediante il Simplified Disease Activity Index (SDAI) e la remissione clinica è stata determinata secondo i più restrittivi criteri Booleani. Le comorbidità sono state analizzate mediante l'indice modificato Rheumatic Disease Comorbidity Index (mRDCI). Al termine del sesto mese di follow-up, tutti i pazienti sono stati riva-

lutati e comparati rispetto la presenza/assenza di Dneu e di altre comorbidità.

Risultati. Una significativa quota di pazienti (16.5%) ha dimostrato la presenza di Dneu, mentre il 13% dei casi ha riportato uno score del PDQ ≥ 19 , ad indicare la presenza di un sicuro Dneu. Al termine del follow-up, 25 dei 115 pazienti (21.7%) hanno soddisfatto i criteri di remissione Booleana. L'analisi multivariata ha indicato un elevato score basale del PDQ ($p=0.0023$) e la coesistenza di un elevato punteggio di mRDCI ($p=0.0054$) fra i più forti predittori di non raggiungimento della remissione clinica. Solo uno dei 15 pazienti con concomitante Dneu ha soddisfatto i criteri di remissione Booleana. I pazienti con Dneu (PDQ ≥ 19) sono risultati associati ad una più elevata attività di malattia (SDAI 32.6 vs 45.8; $p=0.004$) e ad una più marcata compromissione della componente mentale dell'SF-36 (SF-36 MCS 46.9 vs 31.4; $p=0.002$) e della qualità della vita in generale (EQ-5D 0.41 vs 0.33; $p=0.044$).

Conclusioni. I risultati dimostrano la coesistenza di DNeu nel 13% dei pazienti con AR. Tale componente, di concerto alla presenza di comorbidità, rappresentano fattori determinanti nel mancato raggiungimento del target terapeutico e, pertanto, debbono essere considerati nel contesto di una strategia treat-to-target. Il PDQ si propone come un utile strumento di valutazione del DNeu in corso di AR.

Keywords: Artrite reumatoide, Dolore neuropatico, PainDETECT.

RUOLO DELLE COMORBIDITÀ SULLA PERSISTENZA IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P35

M. D'Amico¹, A. Bortoluzzi¹, E. Silvagni¹, G. Guerrini¹, G. Carrara², M. Govoni¹, C.A. Sciré^{1,2}

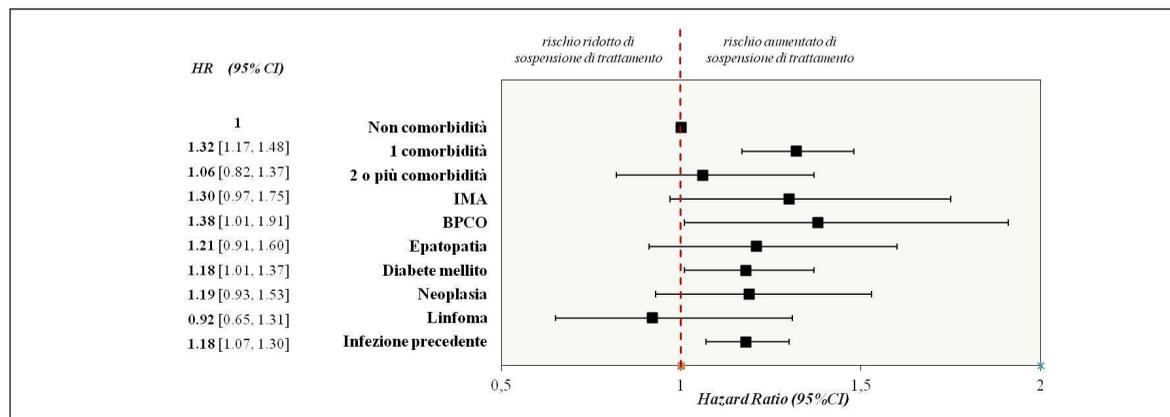
¹Dipartimento di Scienze Mediche, U.O.C. di Reumatologia, Università di Ferrara, Cona, Ferrara; ²Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro: La progressione di malattia e la prognosi dei pazienti con artrite reumatoide (AR) sono notevolmente migliorate dopo l'avvento dei farmaci biologici (bDMARD); tuttavia pochi studi hanno dimostrato come eventuali comorbidità concomitanti possano influenzarne la scelta e l'efficacia terapeutica. Scopo del lavoro è valutare l'influenza delle singole comorbidità sulla persistenza in trattamento dei diversi bDMARD utilizzati in prima linea e nelle linee successive, analizzando un campione di popolazione con AR.

Materiali e Metodi: Lo studio segue un disegno retrospettivo di coorte. I dati sono stati ricavati da database amministrativo-sanitari della Regione Lombardia, per il periodo 01/01/2004-31/12/2013. Sono stati inclusi pazienti con AR, aventi diagnosi certificata (codice esenzione 006.714.0), in terapia sia di

prima linea che successive con i seguenti farmaci biologici: Abatacept [ABA], Adalimumab [ADA], Certolizumab [CTZ], Etanercept [ETA], Golimumab [GOL], Infliximab [INF], Rituximab [RTX] e Tocilizumab [TCZ]. Per ogni paziente sono stati considerati parametri di età, sesso, durata di malattia, Charlson Comorbidity Index, comorbidità più frequenti (presenti in almeno 50 corsi terapeutici), infezioni nell'anno precedente, uso concomitante di glucocorticoidi, FANS e farmaci di fondo (cDMARD). L'associazione tra tali variabili e la propensione al trattamento con bDMARD è stata esplorata mediante modelli logistici; la relazione tra le diverse comorbidità e la persistenza in trattamento è stata valutata con analisi di regressione univariate e multivariate secondo Cox; i risultati sono presentati come Hazard Ratio (HR) con interval-

Tabella 1 - HR aggiustati per età, sesso, durata di malattia, steroideo, uso di FANS cDMARD, bDMARD concomitanti.



li di confidenza (95%CI), grezzi e aggiustati per fattori confondenti (età, sesso, durata di malattia, dose steroidea, FANS, cDMARD, bDMARD concomitanti).

Risultati: Sono stati analizzati 4657 pazienti e in totale 7693 corsi terapeutici. Tra i bDMARD, RTX è il più utilizzato nei pazienti comorbidi (singola comorbidità presente nel 25.1% in prima linea terapeutica e nel 16.3% nelle altre linee; due o più comorbidità nel 36.8% in prima linea e nel 13.5% nelle seguenti) e con anamnesi oncologica positiva. L'analisi di sopravvivenza multivariata ha dimostrato come, per i bDMARD utilizzati in prima linea, la presenza di infarto miocardico acuto (HR 1.30/95CI 0.97-1.75), epatopatia lieve (HR 1.21/95CI 0.91-1.60), neoplasia (HR 1.19/95CI 0.93-1.53) e linfoma (HR 0.92/95CI 0.65-1.31) non influenzi la persistenza in terapia, la quale invece risulta ridotta con BPCO (HR

1.38/95CI 1.01-1.91), diabete mellito (HR 1.18/95CI 1.01-1.37) e infezioni nell'anno precedente (HR 1.18/95CI 1.07-1.30). Per le linee successive, le neoplasie, a differenza di altre comorbidità, sembrerebbero avere effetto positivo sulla persistenza in terapia (HR 0.64/95CI 0.41-0.99). Non si osservano interazioni statisticamente significative tra le diverse comorbidità e i vari bDMARD.

Conclusioni: Le comorbidità influenzano la persistenza in terapia con farmaci biologici; in particolare con BPCO, diabete ed infezioni vi è aumento significativo del rischio di sospensione della prima linea di trattamento, indipendentemente dal bDMARD utilizzato.

Keywords: Artrite reumatoide, Farmaci biologici, Comorbidità.

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA DI TOCILIZUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE DOPO UNA PRIMA LINEA BIOLOGICA CON ANTI-TNF-ALPHA

P36

E.G. Favalli¹, S. Iannazzo², M. Benucci³

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²SIHS Health Economics Consulting, Torino;

³SOS Reumatologia, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

Scopo del lavoro: Alcune evidenze cliniche hanno mostrato un beneficio per i pazienti con artrite reumatoide (AR) che falliscono il trattamento con un primo prodotto biologico appartenente alla classe degli anti-TNF α , nel passaggio ad un DMARD biologico con un differente meccanismo d'azione. Obiettivo del presente studio è stato la valutazione farmacoeconomica delle strategie di trattamento per l'AR in Italia dopo il fallimento di un primo anti-TNF α .

Materiali e Metodi: Lo studio è stato condotto mediante lo sviluppo di un modello di Markov che ha permesso la simulazione farmaco-economica nella prospettiva del SSN, lungo un orizzonte temporale di 3 anni. I benefici dei trattamenti sono stati misurati in unità fisiche naturali, in termini di giorni guadagnati per paziente con bassa attività di malattia (LDA: Low Disease Activity; DAS28-ESR <3.2) o in remissione (DAS28 Remission; DAS28-ESR <2.6). Il modello ha simulato la risposta ai trattamenti, sulla base dei risultati del trial Rotation Or Change (ROC), la probabilità di interruzione della seconda linea di trattamento e la mortalità per tutte le cause. Le curve di persistenza in trattamento per la seconda linea biologica sono state estrapolate sulla base di dati

osservazionali italiani pubblicati. Si è assunto rituximab associato a metotressato come trattamento di terza linea biologica per tutti i comparatori. Sono stati stimati i costi diretti sanitari (farmaci, monitoraggio, somministrazione e gestione routinaria dei pazienti) sulla base di studi pubblicati, prezzi e tariffe attuali.

Risultati: Tocilizumab è risultato più efficace dei comparatori sia in termini di giorni in remissione (224 giorni rispetto a 114 per gli anti-TNF α) sia di giorni in LDA (345 giorni rispetto a 193 per gli anti-TNF α). Il rapporto di costo efficacia di tocilizumab risulta comunque minore delle alternative anti-TNF α : Euro 174/gg in remissione e Euro 113/gg in LDA con tocilizumab ev; Euro 182/gg in remissione e Euro 117/gg in LDA con tocilizumab sc; Euro 233-320/gg in remissione e Euro 138-190/gg in LDA con un secondo anti-TNF α .

Conclusioni: Lo switch ad un differente meccanismo d'azione, come tocilizumab, dopo il fallimento con un primo anti-TNF α pare essere una strategia efficace e costo-efficace nel trattamento dell'AR in Italia.

Keywords: Tocilizumab, Analisi costo-efficacia, Artrite reumatoide.

TASSO DI VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE E ANTI-PNEUMOCOCCICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI: RISULTATI DELLA CAMPAGNA VACCINALE 2016 DELLA U.O.C. DI REUMATOLOGIA DELL'OSPEDALE SACCO DI MILANO

P37

M. Ditto¹, F. Rigamonti¹, R. Talotta¹, M.C. Gerardi¹, D. Ventura¹, A. Batticciotto¹, M. Antivalle¹, S. Paris², P. Sarzi-Puttini¹

¹ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale Universitario L. Sacco, U.O.C. Reumatologia, Milano;

²A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, SC Reumatologia, Torino

Scopo del lavoro: Le terapie immunosoppressive ed in particolare i farmaci biologici espongono i pazienti ad un più elevato rischio infettivo. Secondo le più recenti raccomandazioni EULAR, tutti i pz affetti da patologie reumatiche infiammatorie/autoimmuni dovrebbero essere vaccinati con vaccino anti-influenzale (VAI) annuale e antipneumococcica (VAP) secondo le linee guida internazionali. Scopo di questo studio cross-sectional è indagare la prevalenza delle VAI e VAP in una popolazione di pazienti affetta da artriti infiammatorie e lupus eritematoso sistemico in terapia con farmaci biologici, a seguito della campagna vaccinale condotta dal 09/2016 al 12/2016. Comprendere inoltre le ragioni che spingono i pazienti a non vaccinarsi.

Materiali e Metodi: Abbiamo sottoposto 274 pazienti consecutivi, afferenti all'ambulatorio biologici della UOC di Reumatologia dell'Ospedale Sacco di Milano, da febbraio ad aprile 2017, alla compilazione di un questionario autosomministrato inerente le 2 vaccinazioni.

Risultati: Il 65.3% dei pazienti ha dichiarato di essere stato informato dal reumatologo sulla possibilità di eseguire alcune vaccinazioni durante terapia biologica, il 19.5% ha dichiarato di non aver mai ricevuto informazioni inerenti le vaccinazioni. Il 46% dei pazienti ha eseguito la VAI su consiglio del reumatologo, il 21% su consiglio del medico di medicina generale (mmg), mentre il 30.1% non l'ha eseguita per paura degli effetti collaterali (5.1%), perché non lo ritiene utile (17.4%), altro. Il 3.3% ha dichiarato di non averla eseguita perché sconsigliata dal reumatologo o mmg. I vaccinati contro l'influenza hanno

dichiarato di non essersi mai ammalati (21.9%), di essersi ammalati meno frequentemente (17%), o di aver contratto l'influenza in forma più lieve (23.6%). Il vaccino è stato ottenuto per lo più gratuitamente (mmg 36.8%, ASL 33.5%). Il 60.9% lo eseguirebbe anche a pagamento. La VAP è stata eseguita dal 25.3% dei pazienti, mentre il 50.3% ha dichiarato che non gli è mai stata proposta. Il 4.4% non l'ha eseguita per timore degli effetti collaterali e il 6.6% perché non lo ritiene utile. L'84% dei vaccinati l'ha ottenuto gratuitamente tramite ASL. Il 97.3% lo eseguirebbe anche a pagamento. Infine i pazienti hanno dichiarato di avere sempre informazioni esaustive sui vaccini (48.9%), di averle solo su alcuni tipi di vaccini (9.5%) o solo su richiesta (9.1%); il 19.1% si è dichiarato insoddisfatto.

Conclusioni: Il tasso vaccinale raggiunto è stato scarso per quel che riguarda la VAI (<60%) ed estremamente scarso per la VAP (<26%). Sebbene le ragioni di tale risultato risiedono in parte nella scarsa compliance dei pz (47.5% per la VAI, 11% per la VAP), quasi il 20% ha dichiarato di non essere mai stato informato sulle vaccinazioni. Ulteriori sforzi per migliorare questi risultati sono quindi mandatori.

Bibliografia

van Assen S, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 2017.

Keywords: Vaccini, Anti-influenzale (VAI), Anti-pneumococcica (VAP).

STUDIO RETROSPETTIVO, MONOCENTRICO SULL'UTILIZZO DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE (IFX-B) IN UNA COORTE DI PAZIENTI REAL-LIFE AFFETTI DA ARTRITI CRONICHE E GIÀ IN TRATTAMENTO CON ORIGINATORE (IFX-O): EFFICACIA, SICUREZZA E DATI RELATIVI AL MULTIPLE SWITCH

P38

C. Bazzani, E. Zanetti, D. Bettoni, A. Tincani, R. Gorla

ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro: Lo studio si inserisce in un progetto aziendale avviato nel nostro ospedale a maggio 2015 per la promozione dell'impiego dei farmaci biosimilari concernente l'impiego di IFX-B in pazienti già in trattamento con IFX-O per spondilite anchilosante (SA), artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APso). Scopo del lavoro è valutare retrospettivamente sicurezza ed efficacia del trattamento con IFX-B in pazienti già in trattamento con IFX-O. L'outcome di sicurezza è dato dal numero di eventi avversi (EA) occorsi nel periodo successivo la prima infusione di IFX-B, confrontati con gli EA occorsi precedentemente. L'outcome primario di efficacia è dato dal numero di pazienti per i quali si è verificato un peg-

giamento clinico con necessità di aggiustamento terapeutico. Una sottoanalisi è stata condotta per confrontare la risposta clinica post-switch in pazienti sottoposti a single-switch vs multiple-switch.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi pazienti affetti da SA, AR, APso sottoposti a switch IFX-O/IFX-B a partire da maggio 2015; tutti i pazienti dovevano aver ricevuto almeno 6 infusioni di IFX pre e post l'avvio di IFX-B. I pazienti sono stati trattati secondo normale pratica clinica e hanno ricevuto IFX-O o IFX-B in modo intercambiabile secondo disponibilità di farmacia. Per ogni visita/infusione sono stati registrati tipo/dose/lotto di IFX, terapia concomitante, attività di malattia,

		SA (N): 35	AR (N): 20	APSo (N): 12
ETA'		51±15	64±13	58±17
HLAB27 POSITIVO, N		27/35	-	0/12
ANTI-CCP AB POSITIVI, N		-	12/20	-
DAS28		-	2.44±0.82	-
DAPSA		-	-	5.26±5.68
ASDAS		1.42±0.64	-	-
PCR		2.6±1.8	4.1±3.7	6.4±5.8
HAQ		0.4±0.5	0.8±0.6	0.5±0.6
LINEE DI TRATTAMENTO IFX-O, N	PRIMA	28/35	14/20	7/12
	SECONDA	5/35	4/20	2/12
	>SECONDA	2/35	2/20	3/12
DURATA TRATTAMENTO IFX-O, MESI		84±52	82±63	56±42

Tabella I - Caratteristiche cliniche basali (pre-switch IFX-O/IFX-B). Se non diversamente segnalato, i valori si riferiscono a media e DS.

DGN	DAS-28-PCR			DAPSA			ASDAS		
	PRE	POST	p	PRE	POST	p	PRE	POST	p
AR (20pz)	2.44±0.82	2.26±1.25	0.55 *	-	-	-	-	-	-
APSo (12pz)	-	-	-	5.26±5.68	4.91±5.70	0.68 #	-	-	-
SPA (35pz)	-	-	-	-	-	-	1.42±0.64	1.54±0.80	0.52 *

Tabella II - Attività di malattia valutata 6 infusioni pre e post primo switch IFX-O/IFX-B. I valori si riferiscono a media e DS. *Student T test. #mann-Wihtney U test.

indici di funzionalità, EA. Per ogni visita è stata valutata la perdita di efficacia clinica rispetto alla visita precedente, intesa come peggioramento clinico significativo riconosciuto dal medico e dal paziente con conseguente modifica della terapia (cambio terapia biologica, aumento frequenza/dose del biologico e/o del DMARD/FANS associato).

Risultati: Abbiamo valutato 67 pazienti, 21 sottoposti a single-switch e 46 a multiple-switch; le caratteristiche basali pre-switch sono riportate in Tab. I. Il numero totale dei periodi infusionali valutati è pari a 402 pre vs 390 post il primo switch, con una frequenza infusiva media di 8.6±2.1 settimane pre e 8.7±1.9 post (p: 0.22).

Quattro pazienti (5,9%) hanno interrotto IFX per perdita di efficacia. Un transitorio peggioramento clinico con necessità di aggiustamenti terapeutici (in prevalenza accorciamento della frequenza infusione) si è verificato in 15 pazienti

pre-switch e 10 pazienti post-switch. I pazienti che hanno proseguito il trattamento non hanno mostrato differenze statisticamente significative circa l'attività di malattia pre e post-switch (Tab. II). Nessuna differenza è stata rilevata circa la perdita di efficacia nei pazienti single-switch vs multiple-switch (p: 0.52). Nell'arco temporale osservato non si sono registrate differenze circa l'insorgenza di EA: 38 eventi su 402 periodi infusionali pre-switch e 35 su 390 periodi infusionali post-switch (p: 0.90).

Conclusioni: Nella nostra osservazione real-life l'uso di IFX-B (con single-switch o multiple-switch) non ha determinato alterazioni significative relativamente alla risposta clinica in pazienti già in terapia con IFX-O. Anche il profilo di sicurezza non è stato modificato da tale atteggiamento terapeutico.

Keywords: *Terapie biologiche, Biosimilari, Infliximab.*

MORTALITY AND MULTIPLE CAUSES OF DEATH IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS. RESULTS FROM A LARGE POPULATION-BASED COHORT IN THE VENETO REGION, 2010-2015

P39

F. Ometto¹, U. Fedeli², E. Schievano², C. Botsios¹, M.C. Corti², L. Punzi¹

¹U.O.C. Reumatologia - Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;

²Servizio Epidemiologico Regionale, Regione Veneto

Objective: Mortality rates in patients with rheumatoid arthritis (RA) are 1.5-1.6 fold higher than in the general population (1, 2). No recent data on mortality in Italian RA patients are available. The aim of this study was to assess standardized mortality ratios (SMRs) and multiple causes of death in RA subjects living in the Veneto Region between 2010 and 2015. **Methods:** We identified in the electronic archive of the Veneto Region a cohort of patients aged 20-89 years who were exempt from copayment for RA in January 2010, and linked them

with the archive of causes of deaths of the period 2010-2015. The record-linkage was performed on previously anonymized records. In the Veneto Region a copy of all death certificates is transmitted to the Regional Epidemiology Service for coding of causes of death according to the International Classification of Diseases, 10th Edition. Each subject was followed from 1st January 2010 either until death, or 90 years of age, or 31st December 2015, whichever came first.

In the Veneto Region, the archive of causes of death include

Figure 1 - Demographics of the study population at the beginning of follow-up (16.098 patients).

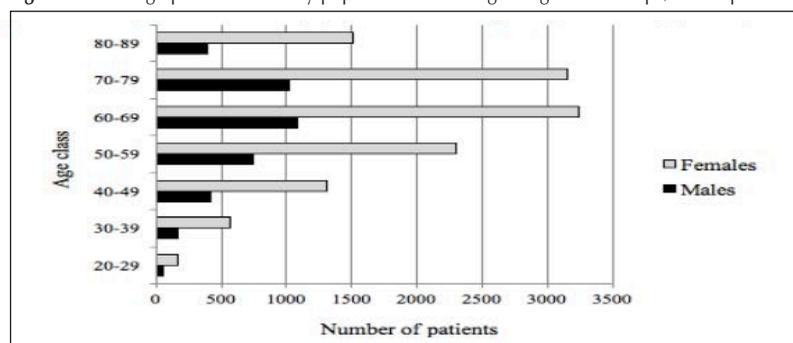


Table I - Number of deaths and standardized mortality ratio (SMR) with 95% Confidence interval (CI).

	Deaths (n)	SMR (95% CI)
Certain infectious and parasitic diseases (A00-B99)	88	2.34 (1.88-2.89)
Septicemia (A40-A41)	66	3.07 (2.37-3.90)
Neoplasms (C00-D48)	519	0.98 (0.90-1.07)
Diseases of the blood and blood-forming organs (D50-D89)	23	3.22 (2.04-4.83)
Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)	57	0.96 (0.73-1.25)
Diabetes mellitus (E10-E14)	43	0.93 (0.67-1.26)
Mental and behavioural disorders (F00-F99)	50	0.90 (0.67-1.18)
Dementia (F00-F03)	44	0.86 (0.62-1.15)
Diseases of the nervous system (G00-G99)	61	0.89 (0.68-1.14)
Alzheimer's disease (G30)	27	0.90 (0.59-1.31)
Diseases of the circulatory system (I00-I99)	783	1.56 (1.45-1.67)
Hypertensive diseases (I10-I15)	101	1.51 (1.23-1.83)
Ischemic heart diseases (I20-I25)	247	1.51 (1.33-1.71)
Other heart diseases (I00-I09, I26-I51)	201	1.64 (1.42-1.88)
Cerebrovascular diseases (I60-I69)	182	1.43 (1.23-1.65)
Diseases of the respiratory system (J00-J99)	177	1.83 (1.57-2.12)
Pneumonia (J12-J18)	61	2.22 (1.70-2.86)
Chronic lower respiratory diseases (J40-J47)	54	1.47 (1.10-1.92)
Interstitial pulmonary diseases (J84)	20	3.47 (2.12-5.36)
Diseases of the digestive system (K00-K93)	117	1.93 (1.60-2.32)
Vascular disorders of intestine (K55)	21	2.40 (1.48-3.66)
Diseases of liver (K70-K76)	20	0.95 (0.58-1.47)
Diseases of the musculoskeletal system (M00-M99)	149	17.3 (14.7-20.4)
Rheumatoid arthritis (M05-M06)	130	63.3 (52.9-75.2)
Diseases of the genitourinary system (N00-N95)	27	1.29 (0.85-1.88)
External causes of mortality (V01-Y84)	70	1.65 (1.28-2.08)
Falls (W00-W19)	20	1.95 (1.19-3.01)
All causes	2142	1.42 (1.36-1.48)

all diseases mentioned in the death certificate, and the selection of the underlying cause of death (UCOD) is performed by means of the Automated Classification of Medical Entities, a computer program developed by the US National Center for Health Statistics.

SMRs with 95% confidence intervals, were computed as the ratios between deaths observed in the cohort, and those expected according to age- and gender-specific regional mortality rates.

Results: Overall 16,098 residents diagnosed with RA and aged 20-89 years were enrolled in the cohort (Figure 1). Follow-up was complete for above 99% of study subjects. The overall follow-up amounted to 88,599 person-years, with 2,142 registered decedents. The most common causes of death were circulatory diseases (36.6%), neoplasms (24.2%), and respiratory diseases (8.3%). SMR in RA subjects was 1.42 (1.36-1.48). Mortality was significantly increased from circulatory, respiratory, digestive, infectious, hematological diseases and falls (Tab. I).

Mortality from neoplasms was similar to that expected based on rates from the general population. RA was selected as the underlying cause of death in 6.1% of all deaths in the cohort and was mentioned in 25.4% of death certificates.

Conclusions: Overall, a 42% excess risk of death could be observed among patients with RA in the Veneto Region. These data confirm results from previous studies in large cohorts of RA subjects (1, 2).

Bibliografia

1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (Suppl.) 51: S35-61.
2. van den Hoek J, Boshuize HC, Roorda LD et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017; 37: 487-493.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Mortality, Veneto region.

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE ARTICOLARI: EFFETTO DEI FARMACI TRADIZIONALI E BIOLOGICI P40

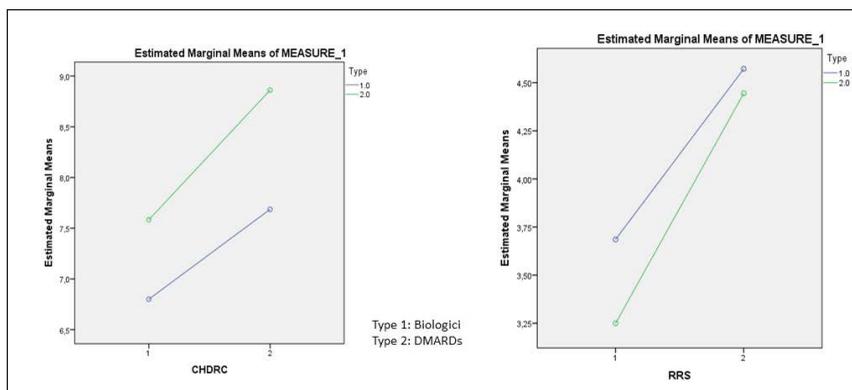
E. Bartoloni, A. Alunno, V. Valentini, F. Luccioli, E. Valentini, G.M.C. La Paglia, M.C. Leone, E. Marcucci, G. Cafaro, R. Gerli
Struttura di Reumatologia-Dipartimento di Medicina. Università di Perugia

Scopo: Il prolungato utilizzo dei biologici per il trattamento delle patologie articolari infiammatorie croniche ha consentito di valutare il loro effetto a lungo termine su importanti comorbidità associate a tali patologie, tra cui quella cardiovascolare (CV). L'effetto positivo sul profilo metabolico e sull'infiammazione e la riduzione dell'attività di malattia sembrano contribuire ad una riduzione della morbilità e mortalità CV in tali pazienti. In particolare, è stato dimostrato un significativo miglioramento dei parametri di aterosclerosi subclinica nei pazienti trattati con biologici. Tuttavia, gli scores impiegati per valutare il rischio CV nella popolazione generale non sembrano così performanti nei soggetti con patologie infiammatorie articolari croniche. Obiettivo: verificare se i biologici determinino una modifica nel tempo del rischio CV valutato con alcuni classici scores di rischio CV in confronto a farmaci tradizionali (DMARDs) in pazienti con patologie articolari infiammatorie croniche.

Pazienti e Metodi: Il rischio CV è stato calcolato mediante

Reynold Risk Score (RRS) e Coronary Heart Disease Risk Calculator (CHDRC) in pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante all'inizio (tempo 0) ed a 3-5 anni (tempo 1) del trattamento con biologici (anti-TNF α , abatacept, tocilizumab). Analoga valutazione è stata effettuata in un gruppo di controllo appaiato per età, sesso e patologia infiammatoria e trattato con DMARDs (methotrexate e leflunomide). La modifica dello score a 3-5 anni è stata valutata mediante analisi della varianza per misure ripetute (programma IBM-SPSS versione 23/2015).

Risultati: Sono stati arruolati 35 pazienti (età media 57 anni) trattati con biologici e 36 pazienti (età media 58 anni) con DMARDs. Si osservava un aumento significativo degli scores RRS e CHDRC a 3-5 anni rispetto al basale sia nel gruppo biologici (RRS0 media \pm SD 3,7 \pm 3,9. RRS1 4,6 \pm 4,3; p<0.0001) (CHDRC0 media \pm SD 6,8 \pm 4,6. CHDRC1 7,7 \pm 4,9; p=0.003) che nei controlli (RRS0 3,2 \pm 2,8. RRS1 4,4 \pm 4,1; p<0.0001) (CHDRC0 media \pm SD 7,5 \pm 4,8. CHDRC1 8,9 \pm 4,7; p=0.003)



(Fig. 1). L'incremento dei parametri di rischio CV risultava indipendente dalla terapia. L'analisi della modifica delle singole variabili degli scores non ha mostrato differenze significative tra i gruppi. Si osservava una riduzione significativa della PCR a 3-5 anni nei pazienti trattati con biologici rispetto ai controlli. **Conclusioni.** Pazienti affetti da malattie articolari infiammatorie croniche presentano un aumento significativo del rischio CV che non viene modificato a lungo termine dai biologici o DMARDs. L'incremento del rischio CV nei pazienti trattati con biologici nonostante tale terapia e la riduzione signifi-

ficativa dell'infiammazione rispetto ai controlli suggerisce la ridotta applicabilità di scores tradizionali di rischio CV nel predire tale rischio a lungo termine in tali pazienti. È ipotizzabile, quindi, che meccanismi alternativi concorrono nel determinismo del rischio CV in tali pazienti. I dati di questo studio pilota, da validare in casistiche più ampie, potrebbero avere importanti ricadute nella pratica clinica.

Keywords: *Rischio cardiovascolare, Farmaci biologici, Aterosclerosi.*

NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE LA REMISSIONE DI MALATTIA SI ASSOCIA AD UNA SOPRAVVIVENZA PIÙ LUNGA DEL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

P41

D. Astorri, L. Friso, F. Ometto, C. Botsios, B. Raffener, L. Bernardi, L. Punzi, A. Doria

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

Scopo del lavoro: Determinare i fattori associati alla remissione (DAS28<2.6).

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in una coorte monocentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide. Abbiamo incluso pazienti che erano in terapia con biologici al momento dello studio (31/12/2016) e che avevano iniziato la terapia con il primo biologico dopo il 01/01/2000, con un follow-up maggiore o uguale a 12 mesi. Abbiamo considerato le seguenti variabili: età, sesso, fattore reumatoide (FR)/anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP), durata della malattia all'inizio del trattamento con il biologico, numero di

switches tra biologici, valutazione clinica all'ultimo follow-up, concomitante DMARD, dose media giornaliera di prednisone, trattamento con biologico in corso al momento dello studio. Abbiamo considerato anche la sopravvivenza media dei trattamenti con biologici, ovvero durata del trattamento con biologici di ciascun paziente diviso numero di biologici somministrati al paziente. Per valutare l'associazione tra variabili continue e categoriali con la remissione sono stati utilizzati il test Mann-Whitney e Chi-quadro. Le variabili continue sono riportate come mediane e range interquartile.

Risultati: Abbiamo raccolto i dati di 330 pazienti. Cento-

	Tutti i pazienti	Analisi univariata		p*	Analisi di regressione multivariata		
		Pazienti non in Remissione DAS28	Pazienti in remissione DAS28		OR (95% C.I.)	P	
Numero	330	195	135				
Donne, n (%)	58 (17,6)	34 (17,4)	24 (17,8)	0,936			
Età, mediana (IQR), anni	62,14 (51,11-70,04)	63,62 (54,14-71,84)	60,60 (47,61-68,03)	0,009	per incrementi di 10 anni	0,83 (0,69-0,99)	0,037
BMI, mediana (IQR)	23,52 (21,23-27,22)	24,54 (22,09-27,68)	22,95 (20,45-26,17)	0,001		0,91 (0,86-0,96)	0,001
Durata di malattia, mediana (IQR), anni	8,63 (3,83-14,43)	9,33 (4,92-15,17)	7,33 (2,92-12,08)	0,017	per incrementi di 5 anni	0,86 (0,75-0,99)	0,038
Positività fattore reumatoide o anti-peptidi citrullinati, n (%)	189 (57,4)	123 (63,1)	66 (49,3)	0,013		0,58 (0,36-0,92)	0,022
Combinazione con DMARDs, n (%)	117 (35,5)	75 (38,5)	42 (31,1)	0,262			
Dosaggio giornaliero prednisone, mediana (IQR), grammi	2,50 (0,00-5,00)	0,00 (0,00-5,00)	0,00 (0,00-5,00)	<0,001†			
Utilizzo corrente anti-TNF, n (%)	95 (28,8)	60 (30,8)	35 (25,9)	0,339			
Somministrazione sottocutanea, n (%)	292 (88,5)	175 (89,7)	117 (86,7)	0,389			
Durata terapia biologica, mediana (IQR), anni	9,62 (5,68-12,53)	8,95 (4,70-12,53)	10,12 (6,28-12,62)	0,248			
Sopravvivenza media trattamenti biologici, mediana (IQR), anni	5,33 (2,89-7,72)	4,57 (2,54-7,28)	5,81 (3,49-7,93)	0,013	Per incremento annuale	1,11 (1,03-1,18)	0,003
Switches biologici, mediana (IQR)	1,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,00-1,00)	0,436			
Articolazioni dolenti, mediana (IQR)	0,00 (0,00-2,00)	2,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001†			
Articolazioni tumefatte, mediana (IQR)	2,00 (0,00-3,00)	3,00 (2,00-5,00)	0,00 (0,00-1,00)	<0,001†			
VAS paziente, mediana (IQR)	30,00 (20,00-40,00)	35,00 (30,00-50,00)	20,00 (10,00-25,00)	<0,001†			
Proteina C-reattiva, mediana (IQR)	4,00 (1,74-6,00)	5,00 (3,40-8,90)	2,00 (0,40-3,00)	<0,001†			
DAS28, mediana (IQR)	2,82 (2,00-3,44)	3,28 (2,96-3,91)	1,80 (1,52-2,23)	<0,001			

*Le variabili continue sono presentate come mediane e il rispettivo range interquartile IQR, e sono state testate con il test di Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono presentate come frequenze e sono state testate con il test chi-quadro. †Non incluso nell'analisi multivariata. ‡Non inclusi nell'analisi in quanto componenti del DAS28. L'analisi multivariata di regressione ha incluso tutte le variabili che raggiungevano una significatività con p<0,2 all'univariata.

trentacinque pazienti (40,9%) erano in remissione (Tabella I). Abbiamo considerato 609 trattamenti con biologici (abatacept n=61; anti-TNF-alfa n=445; anakinra n=43; tocilizumab n=56; rituximab n=5). La durata media del trattamento con biologico era 9,62 anni (5,68-12,53); nei pazienti non in remissione 8,95 (4,70-12,53), nei pazienti in remissione 10,12 (6,28-12,62) ($p = 0,248$). Il numero medio di switches tra biologici era 1,00(0-1,00), senza differenza significativa tra pazienti in remissione e non ($p=0,436$). La sopravvivenza media dei trattamenti con biologici era 5,33 anni (2,89-7,72); 4,57(2,54-7,28) nei pazienti non in remissione e 5,81(3,49-7,93) in quelli in remissione ($p=0,013$). Tutte le valutazioni cliniche all'ultimo follow-up erano significativamente associate alla remissione. Le dosi media giornaliera di prednisone era significativamente più bassa nei pazienti in remissione ma è stata considerata una conseguenza della remissione piuttosto che un predittore (Tab. I). Le variabili incluse nell'analisi di regressione multivariata

erano: BMI, età, durata di malattia, positività FR/anti-CCP, sopravvivenza media di ogni trattamento biologico. Un BMI più alto, un'età più avanzata, una durata di malattia più lunga, e la positività FR/anti-CCP erano associati negativamente alla remissione. Una sopravvivenza media più lunga del trattamento con biologici era associata positivamente alla remissione (OR1,11 per incremento annuo, 95% CI 1,03-1,18, $p=0,003$). **Conclusioni:** La durata del trattamento biologico e il numero di progressi switches tra farmaci biologici non erano associati con remissione DAS28. Invece una sopravvivenza più lunga del trattamento con biologici era associata alla remissione. La sopravvivenza media delle terapie con biologici riflette sia un minor numero di fallimenti terapeutici che una risposta prolungata a ciascun trattamento con biologico.

Keywords: Artrite reumatoide, Remissione di malattia, Farmaci biologici.

LA PERSISTENZA IN TERAPIA CON ABATACEPT E GLI OUTCOME CLINICI DI PAZIENTI ITALIANI CON ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI A 2 ANNI DI ACTION, STUDIO PROSPETTICO REAL-WORLD

P43

M. Galeazzi¹, M. Chartier², H.-M. Lorenz³, H. Nuesslein⁴, L. Quarta⁵, G. Pagano Mariano⁶, Y. Elbez, J. Heitzmann⁷, E. Mazzini⁸, R. Alten⁹

¹Università di Siena; ²Bristol-Myers Squibb, Rueil Malmaison, France; ³Ospedale Universitario, Heidelberg, Germany; ⁴Università di Nuremberg, Nuremberg, Germany; ⁵Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Polo Riabilitativo San Cesario di Lecce, Unità Operativa di Reumatologia, San Cesario di Lecce; ⁶Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Unità di Reumatologia, Reggio Calabria; ⁷Excelya, Boulogne-Billancourt, France; ⁸Bristol-Myers Squibb, Roma; ⁹Schlosspark-Klinik University of Medicine, Berlino, Germany

Scopo del lavoro: In un'analisi della coorte italiana dei pazienti arruolati nello studio ACTION, la sieropositività al basale era associata ad una migliore persistenza con abatacept (ABA), senza influenzare gli outcome clinici a 12 mesi. In questo lavoro, sono stati confrontati la persistenza e gli outcome clinici per linea di trattamento.

Materiali e Metodi: ACTION (NCT02109666) è uno studio osservazionale condotto su pazienti (pz; età ≥ 18 anni) con artrite reumatoide (AR) da moderata a severa che hanno iniziato il trattamento con ABA ev. Per la coorte italiana, le caratteristiche al baseline sono state raccolte e la persistenza cruda in terapia con ABA e gli outcome clinici valutati a 2

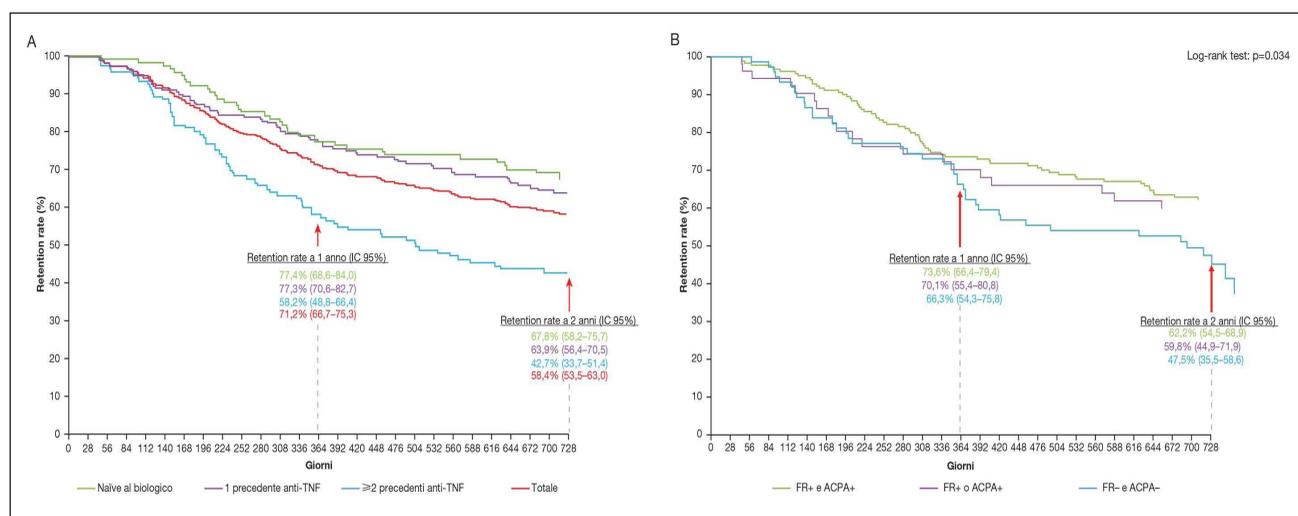


Figura 1 - Tasso crudo di permanenza in terapia con abatacept nella popolazione di ACTION a due anni per (A) linea di trattamento e (B) sierostato al basale.

anni e confrontati per linea di trattamento all'arruolamento. Il tempo fra l'inizio e l'interruzione del trattamento con ABA è stato valutato tramite analisi Kaplan-Meier e confrontato per linea di trattamento e sieropositività al baseline utilizzando il test log-rank.

La risposta EULAR era basata sul DAS28 (VES o PCR) derivata dai componenti individuali principali.

Risultati: La coorte italiana comprende 441 pz (età media [DS]: 57,2 [12,4] anni, donne: 367/441 [83,2%], durata di malattia media [DS]: 10,1 [8,5] anni). In generale, 27,4% pz erano naïve ai biologici; 72,6% pz avevano fallito ≥ 1 biologico, e di questi 98,4% avevano fallito un anti-TNF (1 anti-TNF: 61,0%; ≥ 2 anti-TNF: 39,0%). Di 312 pz con stato FR/ACPA noto, 58,7% erano FR+/ACPA+, 17,0% erano FR+ o ACPA+ e 24,4% erano FR-/ACPA-. La persistenza cruda (95% IC) a 2 anni era 58,4% (53,5-63,0; Figura).

La persistenza in terapia (IC 95%) a 2 anni era più alta per linee di trattamento più precoci. Per pz naïve ai biologici: 67,8% [58,2-75,7]; 1 precedente anti-TNF: 63,9% (56,4-70,5); ≥ 2 precedenti anti-TNF: 42,7% (33,7-51,4; Figura). La persistenza in terapia (IC 95%) era più elevata in pz

sieropositivi rispetto a quelli sieronegativi: FR+/ACPA+: 62,2% (54,5-68,9), FR+ o ACPA+: 59,8% (44,9-71,9), FR-/ACPA-: 47,5% (35,5-58,6; $p=0,034$; Figura). Per pz naïve e precedentemente trattati con biologici, le cause di interruzione del trattamento a 2 anni sono state più frequentemente per inefficacia (16/27 [59,3%] e 65/96 [67,7%], rispettivamente) che per sicurezza (4/27 [14,8%] e 19/96 [19,8%], rispettivamente).

I tassi di risposta EULAR buono/moderato (IC 95%) a 2 anni sono stati numericamente più elevati nei pz naïve ai biologici (93,9% [87,2-100,0] rispetto ai pz precedentemente trattati (1 precedente anti-TNF: 78,7% [69,4-87,9]; ≥ 2 precedenti anti-TNF: 82,9% [71,4-94,4]).

Conclusioni: Nella coorte italiana di ACTION, le linee di trattamento più precoci erano associate con una maggiore persistenza in terapia con ABA e migliori outcome clinici a 2 anni. La sieropositività al basale era associata con una maggiore persistenza in terapia con ABA, coerentemente con osservazioni precedenti dello studio ACTION.

Keywords: Abatacept, Sierostato, Linea di trattamento.

FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: CORRELAZIONE TRA PRESENZA DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE E CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA ARTICOLARE

P44

M. Trevisani, B. Maranini, G. Vukatana, A. Buffa, S. Corvaglia, R. Mulé, E. Rossi, N. Malavolta, C. Borghi

Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

Scopo del lavoro: I pazienti con artrite reumatoide hanno un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari che come noto è solo in parte spiegato da una aumentata prevalenza dei fattori di rischio tradizionali. È convinzione comune che la malattia infiammatoria articolare di per sé rappresenti un fattore di rischio aggiuntivo in questa popolazione. Lo scopo dello studio è stato quello di descrivere gli eventi cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide e la loro correlazione con le caratteristiche della malattia.

Materiali e Metodi: Questo studio retrospettivo ha incluso 366 pazienti (295 femmine) affetti da artrite reumatoide. Per ciascuno sono stati valutati i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, calcolato il QRISK2 e registrato se avessero o meno avuto un evento cardiovascolare. Per quanto riguarda l'artrite reumatoide si è calcolato la durata di malattia, si è registrato il profilo anticorpale e la presenza o meno di manifestazioni extra-articolari.

Risultati: 44 pazienti (12,02%) avevano avuto un evento cardiovascolare, 25/44 (56,82%) dopo la diagnosi di artrite reumatoide e 5/44 (11,36%) sia prima e dopo. 15/44 (34,09%) avevano avuto più di un evento cardiovascolare. 20/30 pz (66,6%) avevano avuto l'evento entro i primi 10 aa di malattia. Le manifestazioni extrarticolari erano segnalate in 4/44

pz (9,09%). I soggetti FR (+) e ACPA (+) avevano valori di QRISK2 maggiori rispetto ai soggetti che avevano entrambi gli anticorpi negativi oppure una sola positività ($p=0,038$). Tra i pazienti con QRISK2 maggiore o uguale al 20% (alto rischio cardiovascolare) il 60% era FR e ACPA positivo ($p=0,02$). Confrontando le correlazioni tra positività anticorpale (FR+ e ACPA+), valori di QRISK2 ed evento cardiovascolare si osservava come si avessero valori di p statisticamente significativi ($p=0,003$).

Conclusioni: Nella nostra coorte di pazienti i soggetti ad alto rischio cardiovascolare, calcolato sulla base del QRISK2, sono in prevalenza FR e ACPA positivi. Se sarà confermato in casistiche più ampie che l'aggiunta della valutazione degli autoanticorpi al QRISK2 aumenta la predittività di questo strumento nella valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide, l'integrazione di questo semplice parametro sempre disponibile nella pratica clinica reumatologica al sistema di punteggio, può consentire di individuare più rapidamente i pazienti ad alto rischio in cui effettuare una adeguata prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Keywords: Artrite reumatoide, Autoanticorpi, Cardiovascolare.

ANALISI CLINICA E ULTRASONOGRAFICA DEL FLARE DI MALATTIA NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN CORSO DI MONITORAGGIO DRUG-FREE

P45

A. Manzo, S. Bugatti, F. Benaglio, G. Sakellariou, R. Caporali, C. Montecucco

Laboratori di Reumatologia e Immunologia Traslazionale (LaRIT), IRCCS Policlinico San Matteo/Università di Pavia

Scopo del lavoro: Il trattamento intensivo con DMARDs convenzionali nell'artrite reumatoide (AR) ha permesso il raggiungimento della remissione in una proporzione rilevante di pazienti, suggerendo la possibilità, in casi selezionati, anche di un regime di monitoraggio drug-free. Malgrado ciò, e a discapito dell'assenza di segni di malattia, la sospensione del trattamento può condurre a recidiva, con necessità di ri-trattamento.

Le dinamiche cliniche, patologiche e immunologiche associate a questo fenomeno sono al momento sconosciute. In questo studio, basato su analisi retrospettive di una coorte di pazienti già avviata presso il nostro Centro, abbiamo indagato dal punto di vista clinico-ultrasonografico il processo di recidiva di malattia in condizioni drug-free e valutato la sua relazione con gli stessi parametri all'esordio di malattia, prima dell'introduzione del farmaco di fondo.

Materiali e Metodi: 85 pazienti con AR in remissione stabile dopo trattamento con DMARDs convenzionali sono stati reclutati presso la Arthritis Remission Clinic del nostro Centro e introdotti al regime drug-free sulla base dei seguenti criteri:

- 1) soddisfacimento criteri ACR/EULAR 2010;
- 2) trattamento con DMARDs introdotto entro 12 mesi dall'esordio,
- 3) ≥ 24 mesi di trattamento con DMARDs tramite protocollo DAS28-driven;
- 4) DAS28 $< 2,6$ da almeno 6 mesi in assenza di corticosteroidi. Dopo la sospensione dei trattamenti, tutti i pazienti sono stati valutati trimestralmente tramite indagini clinimetriche e ultrasonografia power Doppler a mani-piedi da operatori in-

dipendenti. La ripresa del trattamento è stata considerata in caso di DAS28 $\geq 3,2$ in una singola occasione. Le analisi qui presentate si riferiscono ai dati dei primi 65 pazienti reclutati e con follow-up di 24 mesi al momento della sottomissione dell'abstract.

Risultati: Il trattamento con DMARDs è stato re-introdotto, nei primi due anni di follow-up, in 30/65 pazienti (46%), con un intervallo mediano dalla sospensione di 7,5 mesi (range 3-18) e un picco di incidenza a 6 mesi (0-3 mesi: 20% dei casi, 3-6 mesi: 30%, 6-9 mesi: 20%, 9-12 mesi: 13,3%, 12-15 mesi: 10%, 15-18 mesi: 6,6%, 18-24 mesi: 0%). Al momento del ri-trattamento sono stati registrati incrementi medi del DAS28 di 2,24 (1,13), con variazioni $> 1,2$ rispetto al basale riscontrabili nell'80% dei casi. L'analisi diretta del quadro sinoviale in corso di recidiva ha potuto identificare modificazioni significative sia per i valori del power Doppler (delta PD media [range]: 3 [1-9], $p < 0,001$) che del grey scale (delta GS media [range]: 5,5 [0-9], $p < 0,001$). Le analisi quantitative dei principali parametri clinici e ultrasonografici al momento dell'esordio di malattia e in corso di recidiva post-remissione hanno dimostrato un'assenza di correlazione.

Conclusioni: Il flare clinico in corso di monitoraggio drug-free può verificarsi in un ampio intervallo temporale, si associa a modificazioni sinoviali e presenta caratteristiche in parte differenti rispetto all'esordio di malattia. Studi sono in corso per caratterizzare il fenomeno dal punto di vista immunologico.

Keywords: Artrite reumatoide, Remissione clinica, Drug-free.

VALIDITÀ DISCRIMINANTE DI CINQUE INDICI DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN ACCORDO CON LE RACCOMANDAZIONI EULAR 2015/2016

P46

V. Lato¹, M. Di Carlo¹, M. Tardella¹, M. Carotti², A. Becciolini³, A. Giovagnoni², F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica - Università Politecnica delle Marche, Jesi; ²Radiologia Generale e Pediatrica

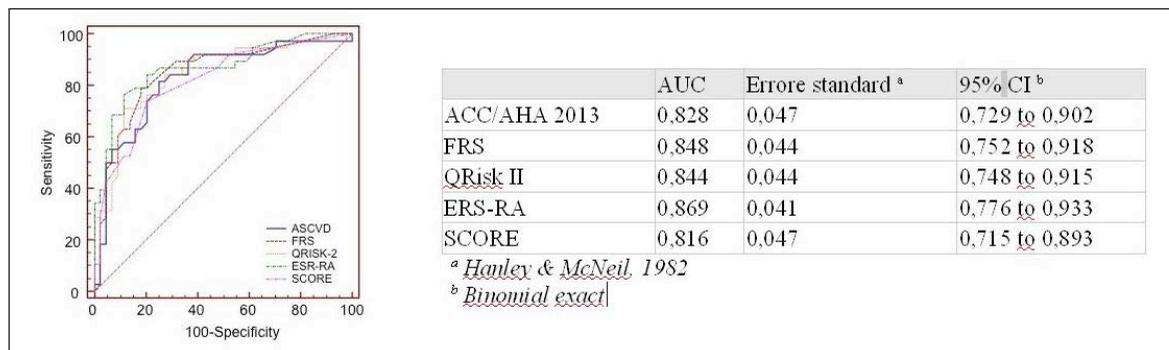
- Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ³Istituto Gaetano Pini, Milano

Introduzione e Scopo. I pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) hanno un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare (CV) rispetto alla popolazione normale, e l'aterosclerosi è la principale causa di morte. Scopo dello studio è stato quello di determinare la validità discriminante di cinque algoritmi di valutazione del rischio cardiovascolare nell'artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio 84 pazienti con diagnosi di AR di lunga durata (> 5 anni) di età compresa fra 40 e 78 anni. Per ognuno dei pazienti abbiamo calcolato il rischio CV utilizzando i seguenti 5 calcolatori: 2013 ACC/AHA 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk algorithm, Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), Framingham Risk Score (FRS), QRisk II index, Extended Risk Score - Rheumatoid Arthritis (ERS-RA).

In accordo alle raccomandazioni EULAR 2015/2016 è stato introdotto un fattore di moltiplicazione di 1,5 per i primi tre algoritmi. Un ispessimento carotideo medio-intimale (IMT) $> 0,90$ mm e/o la presenza di placche carotidiche alla indagine ecografica è stato considerato gold standard di aterosclerosi subclinica e ad alto rischio cardiovascolare (US). La capacità discriminante dei 5 algoritmi è stata valutata mediante il calcolo delle aree sottese alle curve (AUC) ROC (Receiver Operating Characteristic curves).

Risultati: 33 (86,8%), 16 (42,1%), 24 (63,2%), 25 (65,8%) e 33 (86,8%) pazienti sono risultati ad alto rischio CV in accordo alla stima operata con ASCVD, SCORE, FRS, QRisk II e ERS-RA. 38 pazienti (45,8%) sono risultati positivi allo studio ecografico (US). In 31 pazienti (36,9%) è stato rilevato un IMT $> 0,90$. Il valore delle AUC-ROC per i cinque indici



di rischio CV è risultato sostanzialmente sovrapponibile con valori >0.800 . L'indice ERS-RA è risultato il più performante (AUC-ROC=0.869±0.041) (Tabella).

Conclusioni: Nel confronto individuale, la predittività è risultata essere sovrapponibile tra i vari algoritmi, con un'accuratezza maggiore per ASCVD e per ERS-RA. Tuttavia sono necessari studi prospettici che abbiamo come outcome la va-

lutazione del rischio cardiovascolare, in accordo con l'update 2015/2016 delle raccomandazioni EULAR per valutare se esiste un miglioramento della precisione predittiva dei calcolatori di rischio CV standard.

Keywords: Rischio cardiovascolare, Ecografia carotidea, Calcolatori di rischio.

EFFICACIA DELLO SWITCH DA ETANERCEPT AD ADALIMUMAB IN ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA REAL-LIFE

P47

A. Becciolini¹, E.G. Favalli¹, A. Carletto², F. Conti³, G. Amato⁴, E. Fusaro⁵, L. Quartuccio⁶, A. Lo Monaco⁷, M. Benucci⁸, F. Salaffi⁹, A. Semeraro¹⁰, M. Biggioggero¹, S. Parisi⁵, F. Ceccarelli³, I. Piazza², R. Foti⁴

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano; ²Unità di Reumatologia, AOUI, Verona; ³Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; ⁴Unità di Reumatologia, AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁵Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁶Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, ASUIUD, Udine; ⁷U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S Anna Cona, Ferrara; ⁸SOS Reumatologia, Ospedale S Giovanni di Dio, Firenze; ⁹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ¹⁰U.O. Reumatologia, ASL Taranto - PPOSS Annunziata Taranto e Valle Itria, Taranto

Scopo del lavoro: La scelta del farmaco da impiegare come II linea biologica al fallimento di un primo inibitore del tumour necrosis factor (TNFi) rimane un aspetto controverso nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e dell'artrite psoriasica (APs). Lo switching ad un TNFi con diversa struttura (da etanercept (ETN) verso anticorpi monoclonali (mAbs) e viceversa) è stato proposto come strategia più efficace rispetto allo switching tra mAbs, anche se finora pochi studi si sono focalizzati specificatamente su questo aspetto. Lo scopo di questo lavoro è valutare retrospettivamente in un'ampia casistica multicentrica la persistenza in terapia a 2 anni e l'efficacia clinica a 12 mesi di adalimumab (ADA), utilizzato come II linea in soggetti affetti da AR o APs dopo il fallimento di ETN.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente i dati clinici dei pazienti affetti da AR e APs inclusi in un registro multicentrico, trattati con ADA in II linea biologica dopo il fallimento di ETN e con almeno 12 mesi di follow-up. La persistenza in terapia di ADA a 2 anni è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier. La risposta alla terapia con ADA è stata valutata a 12 mesi come tasso di remissione clinica definita come un Disease Activity Score 28-ESR (DAS28-ESR) <2.6 e come low disease activity (LDA) $2.6 < DAS28-ESR < 3.2$. Il motivo della sospensione di ETN e la terapia concomitante con methotrexate (MTX) sono state oggetto di sub-analisi nelle due coorti.

Risultati: Sono stati inclusi 219 pazienti, 117 affetti da AR (donne 85.5%, età media [±DS] 53.2±13.5 anni, durata media di malattia [±DS] 10.1±7.7; positività del fattore reumatoide 70.2%; positività dei peptidi anti-citrullinati [a-CCP] 59.6%; DAS28-VES basale [±DS] 4.97±1.3; concomitante utilizzo di MTX 64.9%) e 102 APs (donne 63.7%; età media [±DS] 51.7±10.6 anni; durata media di malattia [±DS] 7.1±5.1; DAS28-VES basale [±DS] DAS28-ESR 4.4±1.1; concomitante utilizzo di MTX 50%). La persistenza in terapia a 2 anni è stata del 48.2% in AR e del 56.5% in APs, indipendentemente dalla causa di sospensione di ETN. Il trattamento concomitante con MTX non ha determinato un aumento della retention rate né in AR (p=0.09) né in APs (p=0.969). La remissione clinica e la LDA ad 1 anno sono state raggiunte nel 27.3% e 23.9% in AR, nel 27.4% e 23.5% in APs.

Conclusioni: In un'ampia coorte multicentrica real-life, l'utilizzo di ADA come II linea biologica al fallimento di ETN è risultato molto efficace consentendo ad oltre il 50% dei pazienti di raggiungere una remissione/LDA ad un anno e a circa la metà della popolazione di persistere in terapia per 2 anni. Le cause di sospensione di ETN, così come l'utilizzo concomitante di MTX, non sono risultate associate all'efficacia clinica di ADA.

Keywords: Cycling, Etanercept, Adalimumab.

PARODONTOPATIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DA UN AMBULATORIO CONGIUNTO REUMATOLOGIA/PARODONTOLOGIA

P48

R. Lucchetti¹, F. Ceccarelli¹, E. Martino², C. Perricone¹, S. Truglia¹, F. Miranda¹, F.R. Spinelli¹, L. Massaro¹, F. Morello¹, L. Novelli¹, A. Altobelli¹, I. Duca¹, A. Finucci¹, P. Sessa¹, I.M. Rutigliano¹, R. Scivo¹, A. Pilloni², C. Alessandri¹, F. Conti¹, A. Polimeni², G. Valesini¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche Policlinico Umberto I, Roma;

²Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali, Sapienza Università di Roma

Introduzione: Numerosi dati della letteratura hanno evidenziato un'associazione tra parodontopatia e Artrite Reumatoide (AR). Come noto, dal punto di vista della patogenesi, tale associazione si basa sulla condivisione di fattori genetici, tra cui la presenza dell'aplotipo HLA-DR, ed ambientali, quali l'infezione da *P. gingivalis* e il fumo di sigaretta. Forme più severe di AR sono state evidenziate nei pazienti con concomitante parodontopatia. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza della parodontopatia in una coorte di pazienti affetti da AR nell'ambito un ambulatorio congiunto reumatologia/parodontologia.

Materiali e Metodi: Nell'ambito di una gestione multidisciplinare dei pazienti affetti da AR, è stato istituito un ambulatorio dedicato alla gestione delle artriti infiammatorie, che prevede accanto alla valutazione reumatologica, la visita con un odontoiatra specialista in parodontologia. La presenza di parodontite è stata valutata in accordo con i criteri di Armitage del 1999 (1). Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a valutazione clinica con raccolta di dati demografici, anamnestici e laboratoristici [indici di flogosi, Fattore Reumatoide (FR), anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA)]; la valutazione articolare comprendeva la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, la quantificazione dell'attività di malattia mediante scala analogico-visiva (0-100). Il DAS28(VES) è stato applicato per la stima dell'attività di malattia.

Risultati: Sono stati valutati 71 pazienti affetti da AR in accordo con i criteri ACR del 1987 [M/F 14/57, età mediana 58 anni (IQR 15.5), durata mediana di malattia 96 mesi (IQR 141.05)] giunti consecutivamente alla nostra valutazione. Il

56.6% dei pazienti risultava positivo per ACPA ed il 64.8% per FR. Tutti i pazienti erano in trattamento con almeno un DMARD: in particolare il 56.3% dei pazienti era in trattamento con farmaci biologici. Un quadro di parodontopatia veniva identificato in 24 pazienti (33.8%), che risultava di grado lieve/moderato in tutti i soggetti esaminati. La valutazione della profondità massima delle tasche parodontali mostrava un valore mediano pari a 5.5 (IQR 2). Si evidenziava una associazione significativa fra la presenza di parodontopatia e la positività per ACPA (P=0.009); inoltre, l'abitudine tabagica si associava al numero di siti parodontali con profondità di tasca maggiore di 4 mm (P=0.04). Non si evidenziava un'associazione significativa con i livelli di attività di malattia, valutati mediante DAS28 (VES).

Conclusioni: Il nostro studio, condotto nell'ambito di un ambulatorio congiunto reumatologia/parodontologia, ha evidenziato una prevalenza della parodontite pari al 33%; tale condizione si associava alla presenza di ACPA. La mancanza di una correlazione con l'attività di malattia potrebbe essere giustificata dall'arruolamento di pazienti con lunga durata di malattia ed in trattamento con DMARDs sintetici e/o biologici.

Bibliografia

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999 Dec.

Keywords: Artrite reumatoide, Parodontopatia, Ambulatorio congiunto.

VALUTAZIONE DELLA FREQUENZA DI RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA E STUDIO DELLE POPOLAZIONI CD4+CD25HIGHCD127LOW/- DOPO SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTI-TNF ALFA IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE PERSISTENTE

P49

A. Lo Monaco¹, I. Farina¹, C.A. Scirè¹, E. Galuppi¹, F. Casciano², V. Tisato², E. Melloni², P. Secchiero², M. Govoni¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna-Università degli Studi di Ferrara, Ferrara-Cona;

²Dip. di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara

Obiettivo: Valutare la frequenza di riaccensione di malattia in caso di sospensione della terapia con farmaci anti-TNF alfa in una popolazione di pazienti affetti da artrite reumatoide in fase di remissione persistente. Studio delle popolazioni CD4+CD25highCD127low/- e di biomarcatori di flogosi (chemo-citochine) nelle diverse fasi di malattia.

Materiali e Metodi: Criteri di inclusione: pazienti affetti da AR (>18 anni di età) secondo i criteri classificativi ACR1987 trattati con farmaco anti-TNF alfa per almeno 12 mesi in remissione persistente (DAS28 <2.6, SDAI <=3.3 CDAI <=2.3

da almeno 6 mesi in 2 valutazioni ambulatoriali consecutive a distanza di 3 mesi) in assenza di terapia cortisonica (sospensione almeno 3 mesi prima). Criteri di esclusione: <18 anni di età, assunzione di cortisone negli ultimi 3 mesi; fibromialgia, patologia infiammatoria sistemica oltre la AR, infezioni sistemiche in atto. Durata del follow up: 24 mesi con valutazione clinico-strumentale ogni 3 mesi o in caso di riaccutizzazione; valutazione: DAS28 SDAI CDAI, HAQ; ecografia mani con PD (polsi e II-III MCF o articolazioni riferite dolenti/tumefatte), prelievo per studio delle popolazioni Treg e biomarcatori,

radiogrammi mani e piedi (T0-T12-T24). Riacutizzazione di malattia: passaggio dalla fase di remissione (DAS28 <2.6) a quella di attività moderata (DAS28/DAS 3.2-5.1; SDAI 11-26; CDAI 10-22).

Risultati: Sono stati inclusi 23 pazienti, età media 55 anni (SD 12.5), 68% FR +, 52% ACPA +, DAS28 medio (SD) 1.41 (0.48). Nel corso del follow-up di 24 mesi post-sospensione, per un totale di 267 mesi-persona, 10 pazienti hanno presentato un flare, per un tasso di flare di 3.74/100 mesi-persona (IC95% 1.79-6.88). Le analisi di predittività dei livelli di T-reg non hanno evidenziato coefficienti statisticamente significativi: IIR (95%CI) 1.38 (0.82-2.30). L'analisi della variazione dei livelli citochine rispetto alla variazione dell'attività di malattia non hanno evidenziato coefficienti di correlazione statisticamente significativi per i biomarkers testati trail IL-17f GM-CSF, INF-gamma, IL-10; CCL20-MIP3a; IL12p70, IL15, IL17a, IL22, IL9, IL1beta, IL33, IL2, IL21, IL4, IL23, IL5 IL6, IL17/IL25, IL27, IL31, TNF α , TNF β , IL28a.

Conclusioni: Da quanto osservato in una popolazione di pazienti con AR in remissione persistente sottoposti ad un monitoraggio clinico-strumentale stretto (thigh control della fase di sospensione bioDMARDs) il 58.3% dei soggetti hanno mantenuto la remissione di malattia bioDMARDs-indotta a 24 mesi con la sola terapia sDMARDs. Solo in un caso di riacutizzazione la ripresa della terapia con bioDMARDs (stessa molecola sospesa al momento dell'arruolamento) non ha consentito di riguadagnare la fase di remissione, ottenuta comunque cambiando target terapeutico (Abatacept). Tali osservazioni, seppur limitate, suggeriscono la possibilità di procedere alla sospensione della terapia con farmaci anti-TNFalfa nel paziente affetto da AR in remissione clinico-strumentale persistente, non prescindendo comunque da uno stretto controllo clinico ed ecografico che consenta un tempestivo intervento in caso di riacutizzazione.

Keywords: TNFalfa, Remissione, Artrite reumatoide.

NUOVE PROSPETTIVE NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE: VALIDAZIONE DI UN FONENDOSCOPIO ELETTRONICO PER IL RISCONTRO DEI RANTOLI A VELCRO

P50

A. Manfredi¹, M. Sebastiani¹, G. Cassone¹, V. Venerito², A.L. Fedele³, M. Trevisani⁴, F. Furini⁵, O. Addimanda⁶, G. Della Casa¹, G. Zucchi⁷, S. Cerri¹, R. Mulè⁴, R. Meliconi⁶, M. Govoni⁵, N. Malavolta⁴, F. Luppi¹, F. Iannone², E. Gremese³, F. Pancaldi⁷, C. Ferri¹

¹Azienda Ospedaliera Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Università di Bari,

³Università Cattolica di Roma; ⁴Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ⁵Arcispedale Sant'Anna, Università di Ferrara,

⁶Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁷Dipartimento di Scienze e Metodi dell'Ingegneria, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo dello studio: L'interstiziopatia polmonare (IP) è una delle più frequenti manifestazioni extra-articolari dell'artrite reumatoide (AR), con gravi implicazioni sull'approccio terapeutico e sulla prognosi complessiva. La TC ad alta risoluzione (HRCT) rappresenta ad oggi l'unica indagine diagnostica e ciò costituisce il principale limite ad una diagnosi precoce di IP. Dati preliminari hanno recentemente evidenziato una stretta correlazione fra dato radiologico e la presenza di rantoli a velcro, tipici di IP.

Scopo dello studio: Era di validare un nuovo strumento capace di rilevare precocemente la presenza di rantoli a velcro mediante un software capace di analizzare i suoni polmonari acquisiti tramite un fonendoscopio elettronico.

Metodi: Centosei pazienti con AR che avessero recentemente eseguito una HRCT (entro 12 mesi nei pazienti senza IP, entro 24 mesi nei pazienti con IP stabilizzata) venivano arruolati in 7 Centri reumatologici italiani.

I pazienti venivano auscultati in almeno tre campi polmonari bilateralmente con un fonendoscopio elettronico commerciale (Littmann 3200TM 3M, USA).

Le registrazioni così acquisite venivano analizzate tramite un

software appositamente sviluppato per il riscontro di rantoli a velcro e il risultato confrontato in cieco con la presenza di IP alla HRCT.

Risultati: Il 42,2% dei pazienti mostrava una IP alla HRCT; 3 pazienti venivano esclusi per scarsa qualità dei suoni registrati. Il software riconosceva correttamente 85/106 (80,2%) casi, mostrando una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 72,1% e 84,4%, con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 69,1% e 86,3%.

Conclusioni: L'uso routinario del software consentirebbe di disporre di uno strumento di screening ripetibile, non invasivo ed a basso costo, per la diagnosi precoce di IP attraverso la corretta selezione dei pazienti da sottoporre a HRCT, riducendo al contempo le prescrizioni inappropriate. La disponibilità di uno strumento di screening consentirebbe inoltre di designare studi prospettici atti a chiarire molti aspetti clinici e prognostici della IP secondaria ad AR, al momento basati solo su studi retrospettivi spesso contraddittori fra loro.

Keywords: Artrite reumatoide, Interstiziopatia polmonare, Rantoli a velcro.

IL TRATTAMENTO CON CERTOLIZUMAB PEGOL DETERMINA UN RAPIDO INCREMENTO DELLA PERIOSTINA E DELL'ORMONE PARATIROIDEO

P51

A. Giollo¹, L. Idolazzi¹, A. Fassio¹, C. Benini¹, E. Vantaggiato¹, C. Dartizio¹, D. Gatti¹

Unità di Reumatologia, Università di Verona

Introduzione: Nei pazienti affetti da artrite reumatoide, elevati livelli di TNFalfa sono associati con un incremento del turnover osseo e un decremento della densità minerale ossea femorale. Recenti studi hanno dimostrato che il trattamento con farmaci antagonisti del TNFalfa è associato ad un incremento a 6 mesi del paratormone (PTH) e un decremento dei livelli di Dkk-1. La periostina è una molecola che si trova nel periostio e la sua produzione è influenzata dal PTH, da diverse citochine e da altri fattori. Questo studio ha valutato gli effetti a breve termine del certolizumab pegol sui markers di turnover osseo, il paratormone, gli antagonisti del sistema Wnt (Dkk-1 e sclerostina) e la periostina

Metodi: Questo studio prospettico ha incluso 17 pazienti di sesso femminile affetti da artrite reumatoide diagnosticata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 e trattati con certolizumab pegol. Il N-propeptide intatto di tipo I del collagene (P1NP), il telopeptide C-terminale di tipo I (CTX), il Dkk-1, la sclerostina, PTH, la 25-OH vitamina D e la periostina sono stati dosati al basale, alla prima e alla quarta settimana.

Risultati: I livelli di periostina subiscono un incremento significativo alla prima settimana, ma diminuiscono alla quarta

settimana. I livelli del PTH sono aumentati in modo significativo alla quarta settimana. Nessuno dei markers dosati ha riportato un cambiamento statisticamente significativo.

Conclusioni: Questo studio ha dimostrato un incremento temporaneo della periostina dopo l'inizio di terapia con certolizumab pegol. Viene anche confermato l'incremento dei livelli di PTH sierico. Lo studio inoltre aggiunge nuove informazioni relative al timing con cui questo aumento si verifica. L'aumento del paratormone sembra non essere associato a cambiamenti significativi nella BMD o nel Dkk-1. Questo effetto può essere dovuto ad una prima variazione indotta dai farmaci antagonisti del TNFalfa (in questo caso certolizumab pegol) e può fungere da iniziatore per una serie di cambiamenti del sistema osseo più tardivi, sia locali sia sistemici. Il rialzo temporaneo della periostina potrebbe essere altrimenti spiegato con la rapida inibizione del TNFalfa che si verifica dopo l'inizio di un trattamento biologico, possibilmente accompagnato da quello del TGF-beta. Questo può essere maggiormente evidente nel caso del certolizumab pegol, che in questo caso è stato il farmaco di riferimento.

Keywords: Periostin, Certolizumab pegol, Pth.

FIBROMIALGIA E MALATTIE REUMATICHE: IMPATTO DELLA COMORBIDITÀ

P52

E. Celletti, G. Affaitati, E. Sabatini, M. Toscano, M.A. Giamberardino, F. Cipollone

Istituto di Clinica Geriatrica Università G. d'Annunzio, Chieti

Scopo dello studio: La prevalenza delle malattie reumatiche (MR) nella fibromialgia (FM) è significativamente più elevata che nella popolazione non fibromialgica. Lo scopo dello studio è stato valutare se la comorbilità FM+MR comporti un quadro sintomatologico FM più severo rispetto alla sola FM e se il trattamento specifico della MR abbia anche un impatto sulla sintomatologia FM.

Materiali e Metodi: Sono state esaminate 57 donne con FM (31-54 aa), di cui 26 con comorbilità MR (artrite reumatoide, polimialgia reumatica, artrite psoriasica) e le rimanenti 31 con sola FM. In tutte sono stati valutati:

- i sintomi dolorosi FM [intensità dolore muscoloscheletrico diffuso (VAS) e numero di picchi dolorosi FM (flares), consumo di analgesici per i flares (paracetamolo), dolorabilità nei 18 tender points (TePs) ed in aree di controllo non dolenti (soglie pressorie con algometro di Fischer, PPTs)];
- il dolore spontaneo da MR (VAS). Diciannove pazienti FM+MR sono state anche rivalutate dopo 6 mesi di terapia specifica della MR (cortisonici, biologici).

Risultati: Nella FM+MR vs FM sono stati riscontrati: intensità del dolore FM, numero di flares FM e consumo di analgesici per trattarli significativamente più elevati e soglie del dolore nei TePs ed nelle aree controllo significativamente più basse (0.05<P<0.001). Nelle pazienti comorbide sottoposte a trattamento specifico per la MR, indipendentemente dalla progressione di malattia, dopo 6 mesi, in n. 9 casi si verificava una

riduzione significativa del dolore MR (P<0.03) (sottogruppo A) mentre nei rimanenti 10 casi era presente solo lieve e non significativo miglioramento di questo parametro (sottogruppo B). Nel sottogruppo A era presente anche una significativa riduzione del dolore FM (numero flares, intensità e consumo analgesici) e dell'iperalgia somatica sia nei TePs che in aree controllo (aumento delle PPTs) (0.05<P<0.002). Nel sottogruppo B non si riscontravano invece variazioni significative dei parametri di dolore ed iperalgia FM.

Conclusioni: La comorbilità FM+MR comporta un quadro sintomatologico di dolore ed iperalgia diffusa FM più severo rispetto alla sola FM. Il trattamento specifico della malattia reumatica, quando efficace a ridurre il dolore reumatologico tipico, ha anche un impatto positivo sui sintomi FM. Tali risultati suggeriscono che i focolai dolorosi reumatologici fungono da fattori di attivazione del dolore fibromialgico, in analogia a quanto già dimostrato per altre comorbilità dolorose nella FM (sindromi miofasciali, dolore viscerale, cefalea). Il fenomeno è probabilmente il risultato dell'aumento del grado di sensibilizzazione neuronale centrale, tipico della FM, da parte dell'input nocicettivo a partenza dai focolai dolorosi MR. Nella FM, il trattamento sistematico e specifico della concomitante malattia reumatica dovrebbe essere prioritario nella gestione del complessivo quadro doloroso del paziente con comorbilità.

Keywords: Fibromialgia secondaria, Malattie reumatiche, Terapie.

TOCILIZUMAB SOTTOCUTE IN MONOTERAPIA O CON UN CSDMARD IN PAZIENTI CON AR: I DATI ITALIANI DELLO STUDIO TOZURA CONDOTTO IN 22 PAESI

P53

L. Bazzichi¹, F. Nacci², L. Sinigaglia³, R. Caporali⁴

¹A.O.U. Pisana - Università di Pisa; ²A.O.U. Careggi - Università di Firenze; ³Istituto Gaetano Pini, Milano;

⁴Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Università di Pavia

Scopo del lavoro: La disponibilità di una formulazione sottocutanea di tocilizumab (TCZ-SC) semplifica la somministrazione della terapia in pazienti con AR e può migliorarne la compliance. Studi precedenti hanno dimostrato la non-inferiorità di 24 settimane di trattamento con 162 mg di TCZ-SC, rispetto alla formulazione per via endovenosa, e un profilo di sicurezza simile, in soggetti che non rispondono adeguatamente ai DMARD.

Tuttavia, i dati sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine di TCZ-SC sono scarsi.

Materiali e Metodi: Questo studio nazionale, multicentrico, a singolo braccio, di fase IIIB è parte di uno studio globale per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di una singola dose fissa settimanale di TCZ-SC, in monoterapia o con un csDMARD, in pazienti con AR moderata-severa secondo i criteri ACR 1987 o EULAR/ACR 2010. Lo studio prevedeva un periodo di trattamento in aperto di almeno 52 settimane seguito da 8 settimane senza biologico, per valutarne l'immunogenicità.

L'obiettivo primario era la variazione del CDAI alle settimane 2 e 24 rispetto al basale.

Gli obiettivi secondari includevano la valutazione, a diversi momenti di osservazione, dei seguenti parametri: remissione secondo l'indice CDAI, DAS28 VES, SDAI, risposta ACR, risposta EULAR, TJC/SJC, marcatori infiammatori e alcuni patient reported outcomes. Inoltre, sono state analizzate la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità della terapia.

Risultati: Di 288 pazienti arruolati in 45 centri italiani, il

21,2% è stato escluso per fallimento dello screening e il 78,8% ha ricevuto TCZ-SC (donne: 86,8%; età media: 54,7±12,1 anni; tempo medio dalla diagnosi: 7,8±7,5 anni). Di questi, il 78,0% ha completato la fase di trattamento in aperto, mentre il 22,0% è uscito dallo studio (principalmente per eventi avversi [n=19]). Il 52,0% dei pazienti ha ricevuto TCZ-SC con MTX. Rispetto al basale, la terapia con TCZ-SC ha indotto già dalla settimana 2 una riduzione significativa del valore mediano del CDAI, che è diminuito progressivamente fino alla settimana 24, per rimanere stabile successivamente (P<0.0001 a ogni osservazione) (Tabella). Anche gli altri parametri di efficacia sono migliorati in modo significativo, rapido e sostenuto dal basale alla settimana 52 (Tabella).

I pazienti sono stati giudicati pronti per la terapia a domicilio dopo un numero mediano di somministrazioni pari a 2 (range 1-8), con un tasso (dall'ultima visita) pari a 80,6% alla settimana 2 e 95,5% alla settimana 52. Il trattamento con TCZ-SC ha mostrato una bassa immunogenicità e nessuna nuova tossicità.

Conclusioni: In pazienti con AR attiva moderata-severa che non rispondono adeguatamente ai DMARD, l'uso di TCZ-SC, in monoterapia o con un csDMARD, ha indotto già dalla settimana 2 il miglioramento di tutti i parametri di efficacia analizzati, con effetti sostenuti fino alla settimana 52 e un profilo di tossicità accettabile. La somministrazione di TCZ-SC a domicilio sembra essere un'opzione praticabile.

Keywords: Artrite reumatoide, Tocilizumab, Sottocute.

Tabella 1 - Parametri di efficacia valutati in diversi momenti durante il periodo di trattamento con TCZ-SC.

Parametro	BL	Settimana 2		Settimana 24		Settimana 52		P*
	Valore	Valore	Variazione dal BL	Valore	Variazione dal BL	Valore	Variazione dal BL	
CDAI	31,1±12,0	22,0±11,6	-9,1±9,7	8,9±8,1	-21,6±13,3	6,0±7,7	-26,2±11,8	<0,0001
Remissione CDAI #	27,4±10,0	-	-	-	-	1,5±1,4	-29,3±10,7	0,002
DAS28-VES	5,8±1,1	4,4±1,4	-1,5±1,0	2,6±1,3	-3,2±1,5	2,2±1,2	-3,6±1,2	<0,0001
SDAI	48,7±45,8	23,1±12,1	-26,5±44,0	9,7±8,7	-38,9±48,8	7,3±9,2	-39,3±26,8	<0,0001
Tasso di risposta ACR20/50/70 (%)	-	18,5/6,3/11,7	-	8,3/4,7/65,6	-	0,0/0,0/40,0	-	-
Tasso di risposta moderata/buona EULAR (%)	-	50,5/17,1	-	25,0/61,5	-	8,6/35,7	-	-
TJC28	11,3±6,2	-	-3,7±5,40	-	-8,6±6,6	-	-11,0±6,1	<0,0001
SJC28	7,9±5,2	-	-2,9±3,9	-	-6,7±5,2	-	-7,6±4,6	<0,0001
VES	39,2±24,5	-	-21,8±18,8	-	-28,9±21,2	-	-24,0±23,6	-
PCR	17,6±42,5	-	-16,9±43,4	-	-16,9±45,4	-	-13,8±21,1	-
PtGDA-VAS	61,3±23,5	50,7±23,1	-10,6±21,0	31,3±23,0	-28,4±27,4	23,3±23,0	-38,4±27,7	<0,0001
PhGA-VAS	57,4±19,2	42,0±18,4	-15,3±17,5	18,4±15,5	-38,0±25,1	10,2±9,9	-43,9±17,1	<0,0001
Dolore-VAS	58,2±23,6	-7,6±4,6	-11,4±22,4	30,4±22,5	-26,5±27,3	21,5±23,1	-36,0±26,8	<0,0001
HAQ-DI	1,0±0,7	0,9±0,7	-0,2±0,4	0,6±0,6	-0,4±0,6	0,6±0,7	-0,5±0,7	<0,0001
FACIT-F	72,4±16,8	66,5±15,5	-5,8±14,1	60,9±17,9	-11,1±18,6	26,3±32,1	-43,8±34,9	<0,0001
PSQI	-	-	-	-	-0,7±2,4	-	-0,9±2,4	0,0045 [§]
Aderenza (%)	-	-	-	94,9±10,2	-	94,7±10,1	-	-

I dati sono espressi come media±deviazione standard dei valori registrati a ogni osservazione o della variazione rispetto al BL, se non diversamente specificato.

*I valori di P si riferiscono alla differenza osservata a ogni osservazione vs BL. Se non diversamente specificato, in valore di P riportato è lo stesso per ogni momento di osservazione.

#Definita come CDAI ≤2,8 durante due visite consecutive, escludendo la visita al BL.

‡Differenza tra la settimana 24 e il BL.

Abbreviazioni: BL, basale; CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28-V, Disease Activity Score 28 per artrite reumatoide con velocità di eritrosedimentazione; SDAI, Simplified Disease Activity Index; ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; TJC28, Tender Joint Count 28; SJC28, Swollen Joint Count 28; VES, velocità eritrosedimentazione; PCR, proteina C reattiva; PtGDA-VAS, Patient Global Assessment-Visual Analogue Scale; PhGA-VAS, Physician Global Assessment-VAS; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

STRESS LAVORO-CORRELATO E SINDROME FIBROMIALGICA NELL'OTTICA DI GENERE

P54

P. Amato¹, F.M. Pepe², A. Pallavicino³, C. Ricciardelli³, F. Pellegrino³

¹ASL Salerno, Cava Dei Tirreni; ²Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

³Centro Studi Psicosoma DSM ASL SA, Nocera Inferiore

Introduzione: Il mondo del lavoro è stato per molto tempo declinato al maschile e le problematiche legate alle differenze tra uomini e donne sono state lungamente trascurate. L'attenzione alle lavoratrici è stata sempre circoscritta alla sola maternità. Sul piano normativo una risposta significativa arriva con il D.L.L. 81/2008 che individua lo "stress lavoro correlato" come rischio professionale. I fattori di stress possono essere raggruppati in tre macro-categorie. La conciliazione ossia la 1 fonte di stress per le donne alla ricerca permanente della compatibilità tra gestione del menage familiare e lavoro.

Le tipologie professionali: le donne ancora oggi ricoprono ruoli con minore responsabilità ed autonomia, sono più esposte a lavori monotoni, ripetitivi, precari e sono meno coinvolte in lavori che richiedono problem solving e creatività. In Italia solo il 5% delle donne raggiunge il vertice delle aziende. 3 fattore le molestie sessuali e mobbing.

Anche gli uomini sono sessualmente molestati ma ciò che fa la differenza sono la percezione ed il vissuto, una sorta di indicatore di genere che sigilla la diversità comportamentale. Ogni persona, attribuisce un significato stressante alle esperienze lavorative in funzione della: configurazione di personalità, memoria delle precedenti esperienze vissute, modelli comportamentali appresi, risorse individuali, capacità di coping ovvero le strategie cognitive e comportamentali che l'individuo è in grado di mettere in atto per fronteggiare gli "stressors". Scopo: abbiamo cercato di indagare come le proprie competenze personali, sociali, relazionali unite ad adeguate strategie di co-

ping, possano avere un impatto positivo per un miglioramento della qualità di vita.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 20 soggetti, di cui 18 donne e 2 maschi (età media 34.2 anni), affetti da sindrome fibromialgica. Sono stati sottoposti ad esame clinico e a tutti sono stati somministrati 2 test: Hamilton Anxiety Scale, che pone l'accento sullo stato ansioso del pz e Hamilton Rating Scale for depression, che indaga 21 aree per la valutazione dello stato depressivo.

Risultati: Dall'elaborazione dei tests è risultato un punteggio medio di 16.3 per la Hamilton Anxiety Scale e di 10.2 per la Hamilton Rating Scale for depression. Tra le difficoltà evidenziate: la sensazione di malessere interno e disagio, la presenza di disturbi intestinali, difficoltà nell'addormentamento, preoccupazioni eccessive, mancanza di energie, riduzione del desiderio sessuale. 10 donne su 18 hanno subito molestie sessuali sul lavoro, 4 donne sono state oggetto di azioni vessatorie come il mobbing di tipo emozionale e 1 maschio un mobbing di tipo strategico.

La donna evidenzia un maggior deficit aggressivo nella negoziazione, una carenza di assertività, una difficoltà a stabilire la giusta distanza emotiva dalla situazione ed è più esposta a patologie psichiche quali la depressione, ansia, cefalea con un'incidenza dei sintomi più elevata anche in presenza di un numero basso di situazioni critiche vissute.

Keywords: Fibromiagia, Stress lavoro correlato, Gender.

NEUROINFAMMAZIONE NELLA FIBROMIALGIA

P55

L. Wolenski

Libero Professionista, Cesena

Scopo del lavoro: Il processo neuroinfiammatorio è coordinato da cellule non-neuronali immunocompetenti (mastociti e microglia).

Esiste un cross-talk microglia-astrocita, con possibilità di una degranulazione mastocitaria, con sintomi ad essa riferibili.

Coinvolge non solo i classici mediatori citochinici, ma anche neurotrofici (NGF, BDNF, GDNF) e neurotrasmettitori (sostanza P, glutammato, serotonina).

Valorizziamo la definizione di Fibromialgia come "Sindrome da sensibilizzazione centrale, da plasticità neuronale "superando il concetto di disfunzione dei neuro circuiti periferia-sistema nervoso centrale.

Dimostrare clinicamente la validità della PEA (Palmitoyethanolamide) nella fibromialgia.

Trattasi di un alimento dietetico a fini speciali, i cui target cellulari sono il mastocita e la microglia.

Un'indiretta attivazione del sistema endocannabinoide è tra i diversi meccanismi d'azione proposti.

Materiali e Metodi: Abbiamo utilizzato, per una valutazione del farmaco, il Test di Benevento nato come test diagnostico. composto da sei domande, con 3 sottogruppi per le manifestazioni psichiatriche e 6 per le sindromi disfunzionali associate.

È stato inserito un metodo di misurazione a scala a 4 livelli 0 (mai), 1 (a volte), 2 (di solito), 3 (sempre), dando ad esso una dignità come di follow-up terapeutico

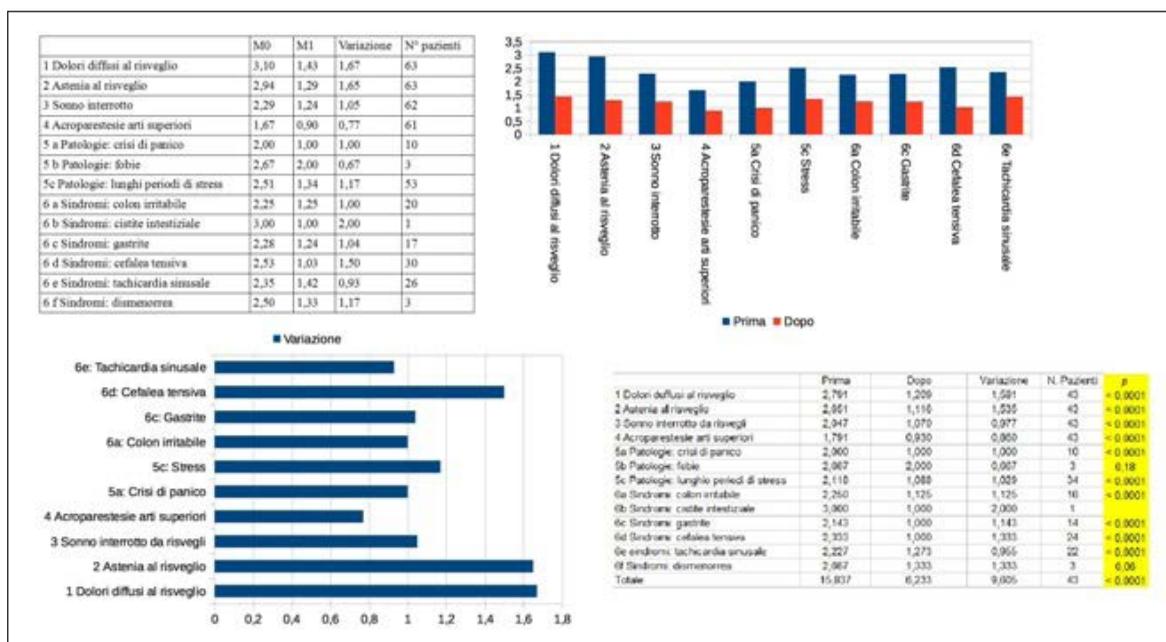
Il campione è composto da 63 pazienti di sesso femminile, con età media di 57 anni (26-86).

Il farmaco utilizzato è la palmitoietanolamide (PEA) al dosaggio di 600 mg. per 2, valutando il pz. al momento 0 e dopo un mese di terapia momento 1).

Nel nostro studio sono stati esclusi pazienti con chiare manifestazioni psichiatriche ed una scarsa sintomatologia dolorosa ("Reumatismo psicosomatico").

Risultati: È stata considerata una variazione media delle risposte al Test.

La variazione maggiore delle medie è di circa 1,6.



Tale variazione è stata rilevata per i seguenti parametri:

- Dolori diffusi al risveglio.

- Astenia al risveglio.

Conclusioni: L'azione specifica della PEA sarebbe, oltre che sul dolore fibromiagico, anche sull'astenia, significando questi due pensieri:

- 1) il superamento del concetto di stanchezza cronica, di cui negherei l'autonomia nosologica.
- 2) essendo l'astenia un sintomo fondamentale della depressione si può prospettare un'azione antidepressiva della PEA.

Keywords: Fibromialgia, PEA, Astenia.

23 novembre 2017

P56 - P75

SESSIONE POSTER 4

ARTRITE REUMATOIDE: CLINICA E TERAPIA (2)

Moderatori:

U. Fiocco (Padova), B. Toluoso (Roma)

IL PROGETTO RECALL: RISULTATI DI UN EVENTO EDUCAZIONALE MULTICENTRICO SU PAZIENTI CON AR

P56

A. Delle Sedie¹, E. Filippucci², O. Epis³, P. Macchioni⁴, S. Tropea⁵, C. Bonali⁶, M. Canzoni⁷, A. Iagnocco⁸

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ² Dipartimento di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi;

³U.O. Reumatologia, Ospedale Niguarda, Milano; ⁴U.O. Reumatologia, Ospedale di Reggio Emilia, Reggio Emilia;

⁵ASP7 Ospedale Busacca, Ragusa; ⁶U.O. Reumatologia, Ospedale S. Paolo, Bari; ⁷ASL Roma 1, Roma;

⁸Servizio Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro: Valutare le caratteristiche ecografiche nei pazienti (pz) con artrite reumatoide (AR) che presentino remissione clinica (CR) o bassa attività di malattia (LDA). L'ecografia (US) può infatti evidenziare la sinovite subclinica in pz con AR in CR, la cui presenza si è dimostrata predittiva di riacutizzazione di malattia e di progressione del danno strutturale.

Materiali e Metodi: Nel 2015 si è tenuto, in 22 centri reumatologici italiani, un evento educativo per mostrare il valore aggiunto dell'US nella gestione del pz con AR. In ogni centro, dopo una breve presentazione orale tenuta da ecografisti esperti (reumatologi molti anni di esperienza in US reumatologica) per illustrare le evidenze del valore aggiunto rappresentato dall'US per il clinico, sono state eseguite le US sui pazienti precedentemente selezionati dai reumatologi locali (che oltre alla firma del consenso informato, avevano raccolto anche una breve anamnesi con terapia medica precedente e attuale, punteggi DAS28 e HAQ).

Tutti gli ecografi usati erano identici per tipo (Logiq E R7, General Electrics, con sonda lineare multifrequenza 4.2-13 MHz) e settaggio (sia per la scala di grigi che per il power Doppler (PD)).

L'esame US è stato eseguito bilateralmente su polsi e articolazioni MCF e MTF, valutando sia la sinovite (versamento, proliferazione sinoviale e segnale PD) che le erosioni articolari. Tali rilievi venivano poi registrati secondo uno score 0-3 score per i componenti della sinovite e come presenza/

assenza per le erosioni di cui si registrava anche il numero totale e le dimensioni della maggiore.

Risultati e Conclusioni: I dati demografici dei 433 pz esaminati durante il progetto sono riportati in Tabella I. I pz sono stati suddivisi in tre gruppi sulla base del punteggio DAS28. Sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra il gruppo in CR e il gruppo con DAS28 ≥ 3.2 per quanto riguarda l'età e la durata di malattia (rispettivamente $p=0,019$ e $p=0,012$), mentre non sono state evidenziate differenze per quanto riguarda il punteggio HAQ o l'utilizzo di MTX. La più alta prevalenza di rilievi positivi per versamento, proliferazione sinoviale e PD (indipendentemente dal loro score) è stata registrata nel gruppo in LDA. Differenze significative sono state trovate tra i gruppi CR e LDA per la presenza di versamento (generale, polsi, articolazioni MCF e MTF; $p=0,011$, $p=0,026$, $p=0,017$ $p=0,013$), positività del PD (generale, polsi, articolazioni MCF e MTF; $p=0,006$, $p=0,023$ e $p=0,05$) ed erosioni ($p=0,002$), con frequenza maggiore nei pz in LDA.

Lo studio US di questa larga coorte di pz con AR ha mostrato un'alta frequenza di rilievi positivi sia nel gruppo in CR che in LDA, confermando così i risultati di precedenti studi. L'US si dimostra quindi una metodica di imaging molto utile per evidenziare la presenza di malattia subclinica nei pz con AR.

Keywords: Artrite reumatoide, Ecografia, Remissione clinica.

Tabella I - Dati demografici.

	DAS28 <2.6	DAS28 2.6-3.2	DAS28 ≥ 3.2
N (M:F)	155 (34:121)	170 (39:131)	108 (20:88)
Età (media \pm SD; aa)	56.1 \pm 14.3	59.2 \pm 12.2	60.5 \pm 11.4
Durata di malattia (media \pm SD; gg)	2368.49 \pm 256 5.39	3274.16 \pm 294 8.36	1966.53 \pm 1884.58

RITARDO DIAGNOSTICO E SEVERITÀ DI MALATTIA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON ARTRITE PRECOCE

P58

F. Benaglio, S. Bugatti, G. Sakellariou, G. Zanframundo, C. Montecucco, R. Caporali

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro: Valutare la severità di malattia e il suo cambio nel tempo in una coorte di pazienti con artrite all'esordio.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati pazienti consecutivi con artrite reumatoide (AR) o artrite indifferenziata (AI) (durata di malattia <12 mesi) giunti alla nostra early arthritis clinic tra il 2005 e il 2016. I pazienti sono stati suddivisi in gruppi omogenei per numero, sulla base della data della prima visita: gruppo 1 valutato tra gennaio 2005 e maggio 2007, gruppo 2 tra giugno 2007 e aprile 2010, gruppo 3 tra maggio 2010 e maggio 2013, gruppo 4 tra giugno 2013 e settembre 2016. All'esordio sono stati raccolti dati relativi a caratteristiche demografiche, DAS28, rigidità mattutina, numero di articolazioni tumefatte e dolenti/28, indici di flogosi, HAQ, VAS dolore, VAS PtGA, VAS GH, VAS MGA, giorni dall'esordio dei sintomi alla diagnosi.

Risultati: Sono stati arruolati 923 pazienti: 231 soggetti nei gruppi 1, 2, 3 e 230 nel gruppo 4. Le femmine erano il 74.2% senza differenze significative tra i gruppi, la diagnosi di AR era posta nel 62.3% dei pazienti con diagnosi precedente all'introduzione dei criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per AR e nel 63.3% dei pazienti con diagnosi posta successivamente (p=ns). Non c'erano differenze in termini di sieropositività (p=ns). Il DAS28 medio alla prima visita era 5.07±1.24 nel gruppo 1, 4.63±1.08 nel gruppo 2, 4.41±1.17 nel gruppo 3, 4.23±1.27 nel gruppo 4 (p<0.001) con progressiva riduzione

del numero di articolazioni dolenti/28 (p<0.001) e tumefatte/28 (p<0.001); la VES all'esordio era 24 mm/h (IQR 21-28) nel gruppo 1, 22 mm/h (IQR 19-27) nel gruppo 2, 19 mm/h (IQR 17-22) nel gruppo 3 e 14 mm/h (IQR 10-16) nel gruppo 4 (p<0.001); una riduzione analoga si evidenziava anche per la PCR (p<0.001). Anche l'HAQ (p<0.001) e la durata della rigidità mattutina all'esordio (p=0.006) si sono progressivamente ridotti; non c'erano invece differenze significative in termini di VAS dolore, VAS PtGA e VAS GH (p=ns). Per quanto riguarda il ritardo diagnostico si è assistito nel tempo ad un modesto, seppur significativo, incremento del numero di giorni tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi: 105 giorni nel gruppo 1 (IQR 92-117), 113 giorni nel gruppo 2 (IQR 98-134), 122 giorni nel gruppo 3 (IQR 107-148) e 134 giorni nel gruppo 4 (IQR 117-147) (p=0.046) mentre la percentuale di pazienti che riceveva una diagnosi entro i primi 90 giorni è andata progressivamente riducendosi: 41,6% nel gruppo 1, 39,4% nel gruppo 2, 33,8% nel gruppo 3 e 30% nel gruppo 4.

Conclusioni: I nostri dati indicano come negli ultimi 10 anni la severità di malattia all'esordio nelle artriti precoci sia andata progressivamente riducendosi e che tale risultato non sia da attribuire ad una contestuale riduzione del ritardo diagnostico.

Keywords: Severità di malattia, Ritardo diagnostico, Early arthritis.

AGGIORNAMENTO DEI RISULTATI OTTENUTI DAGLI STUDI CLINICI CHE INDAGANO L'IMMUNOCITOCHINA INTERAMENTE UMANA DEKAVIL (F8IL10) NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P59

M. Galeazzi¹, G. Sebastiani², E. Selvi¹, C. Baldi¹, M. Bardelli¹, R. Voll³, J. Wollenhaupt⁴, O. Viapiana⁵, J. Dudler⁶, B. Bannert³, S. Finzel³, C. Specker⁷, P. Sarzi-Puttini⁸, F. Bootz⁹, D. Neri¹⁰

¹University Hospital, Siena; ²San Camillo-Forlanini Hospital, Roma; ³University Medical Center, Freiburg, Germany;

⁴Schoen-Klinik, Hamburg, Germany; ⁵University Hospital, Verona; ⁶Cantonal Hospital, Fribourg, Switzerland;

⁷University Hospital, Essen, Germany; ⁸Luigi Sacco Hospital, Milano; ⁹Philochem AG, Otelfingen, Switzerland; ¹⁰Philogen SpA, Siena

Scopo del lavoro: Il trasporto selettivo del farmaco composto dalla fusione anticorpo/citochina ha il potenziale di aumentare l'attività terapeutica nel sito della malattia risparmiando i tessuti sani. Dekavil (F8IL10) è un immunocitochina interamente umana composta dall'anticorpo F8 (che riconosce EDA) e dalla citochina antinfiammatoria interleuchina 10 (IL10). Dekavil è attualmente in studio in un trial clinico di fase 2 per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi: I pazienti con AR attiva nonostante terapia con MTX e che hanno fallito il trattamento anti-TNFα costituiscono la popolazione oggetto. Dekavil viene somministrato mediante 8 iniezioni s.c. settimanali in combinazione con una dose fissa di MTX (10-15 mg).

Uno studio clinico di fase 1b di escalation della dose, con l'obiettivo di esplorare la sicurezza, la tollerabilità e la massima dose tollerata (MDT), ha indagato dosi incrementali di Deka-

vil (6-600 µg/kg). Lo studio è stato completato di recente e l'analisi finale dei dati è attualmente in corso.

Nello studio clinico di fase 2, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo attualmente in corso, viene valutata l'attività terapeutica misurata mediante DAS28-CRP. I pazienti sono randomizzati in due gruppi di trattamento (Dekavil 30 o 160 µg/kg + MTX) e un gruppo placebo (placebo + MTX).

Risultati: Dekavil è stato ben tollerato fino alla massima dose indagata (600 µg/kg) e la MDT non è stata raggiunta. In 34 su 35 pazienti trattati nello studio di fase I non è stato osservato nessun evento avverso serio (SAE: serious adverse event) e nessuna sospetta inaspettata reazione avversa seria (SUSAR: suspected unexpected serious adverse reaction). Una paziente (coorte 9, 450 µg/kg) ha avuto una DLT (porpora G2) che è stata accompagnata da una SAE (dispnea G2, non correlata con il farmaco). L'evento è regredito completamente in una

settimana dopo la somministrazione di corticosteroidi. L'evento avverso osservato più frequentemente è stata una lieve (G1) reazione nel sito di iniezione riportata nel 60% dei pazienti.

Inoltre, in questo studio sono stati riportati due casi di anemia correlata con il farmaco (G3 e G2; 160 µg/kg and 450 µg/kg, rispettivamente). Tutte le reazioni avverse si sono risolte completamente. Dopo 4 cicli di trattamento, il 36.4% dei pazienti (12/33) ha mostrato risposta ACR. La quota di risposte è salita al 45.8% (11/24) dopo 8 cicli. Due pazienti hanno presentato un

ACR 70 per più di 12 mesi dopo l'ultima somministrazione del farmaco. A maggio 2017, 23 pazienti su 87 sono stati arruolati nello studio clinico di fase 2 e né SAE né SUSAR né decessi sono stati registrati. Una analisi ad interim effettuata dopo 45 pazienti consentirà una prima valutazione di questo studio.

Conclusioni: I dati attualmente disponibili suggeriscono che Dekavil rappresenta un sicuro e promettente approccio terapeutico per la AR.

Keywords: Dekavil, Artrite reumatoide, Interleuchina 10.

EFFICACIA E SICUREZZA DI UNA NUOVA STRATEGIA APPLICATA A PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EGY IN REMISSIONE CLINICA: SPACING DEL bDMARD A SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA

P60

M. Filippini¹, F. Crotti², A. Chinotti², A. Tincani^{1,2}

¹ASST Spedali Civili Brescia; ²Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro: In accordo con le raccomandazioni più recenti, tra gli obiettivi del trattamento di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) c'è quello di dilazionare la terapia biotecnologica (bDMARDs) in soggetti in remissione clinica. L'obiettivo dello studio era verificare il mantenimento dello stato di remissione in pazienti sottoposti a dilazione della terapia con bDMARDs, di verificare il profilo di sicurezza ed efficacia della strategia e di identificare eventuali indici predittivi di efficacia.

Materiali e Metodi: Abbiamo incluso nello studio pazienti affetti da AR di età superiore ai 18 anni, in terapia con bDMARDs a somministrazione sottocutanea e sottoposti a dilazione (spacing), rispetto alla posologia prevista, dopo almeno 6 mesi di remissione clinica in accordo con i criteri DAS28. La coorte è stata successivamente divisa in due sottogruppi in base al mantenimento o fallimento della procedura di spacing (perdita dello stato di remissione clinica e/o insorgenza di eventi avversi). Abbiamo valutato i principali parametri

clinici, laboratoristici, radiografici e terapeutici per un tempo mediano di 24 mesi.

Risultati: 47 pazienti sono stati inclusi nello studio. Il fallimento della strategia di spacing si è verificato nel 28% dei casi; di questi il 60% circa presentava una ripresa di attività di malattia dopo 12 mesi dall'avvio della dilazione farmacologica del bDMARD; in tutti i casi la ripresa della posologia standard ha permesso di ripristinare lo stato di remissione clinica. È stato registrato un unico evento avverso attribuibile alla strategia (reazione da ipersensibilità). La combo-terapia con cortisonici o con terapia convenzionale (csDMARD) non influenzava l'outcome dei pazienti.

Conclusioni: Lo studio conferma la sicurezza e l'efficacia della strategia di spacing. Questi risultati preliminari meritano di essere confermati a lungo termine e su un numero maggiore di pazienti.

Keywords: Tapering, bDMARD, Remissione.

L'IMMUNOGENICITÀ DI INFLIXIMAB ORIGINATOR VERSUS BIOSIMILARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: FOCUS SULLE RISPOSTE TH9.

P61

R. Talotta¹, A. Berzi², S. Bongiovanni¹, F. Atzeni⁴, M.C. Ditto¹, A. Batticciotto¹, D. Ventura¹, M.C. Gerardi¹, F. Rigamonti¹, A. Doria³, D. Trabattoni², P. Sarzi-Puttni¹

¹U.O.C. di Reumatologia, ASST-FBF-SACCO, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, Ospedale Luigi Sacco, Milano;

³U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Scopo del lavoro: Diverse evidenze scientifiche confermano il ruolo chiave svolto dai linfociti Th9 nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR), tuttavia non è noto se tali cellule possano essere anche alla base dei processi di immunogenicità che si sviluppano in corso di terapia con farmaci biologici.

Lo scopo del lavoro è stato quello di confrontare l'immunogenicità di infliximab originator versus biosimilare in relazione all'attivazione dei linfociti Th9 "in vitro" in una coorte di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato 55 pazienti affetti da AR (15 non in trattamento, 20 trattati con infliximab origina-

tor con buona risposta clinica e 20 intolleranti o non responder ad una precedente linea con infliximab originator) e 10 controlli sani.

Le cellule mononucleate provenienti da sangue periferico (PBMCs) dei pazienti e dei controlli sono state estratte e poste in coltura per 18 ore con/senza 50 mcg/ml di infliximab originator (Remicade®) o 50 mcg/ml di infliximab biosimilare (Remsima®), usando come controlli 50 mcg/ml di IgG1 kappa umana e 50 mcg/ml di IgG Fc ricombinante umano. I linfociti Th9 sono stati identificati attraverso l'espressione dei marcatori PU.1, IRF4, IL-9 e CD4 attraverso test citofluorimetrici.

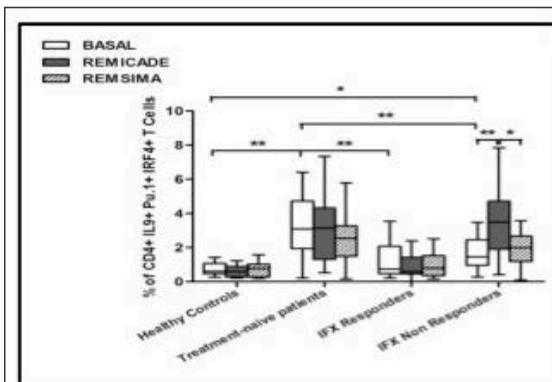


Fig.1 Overall Th9 cells

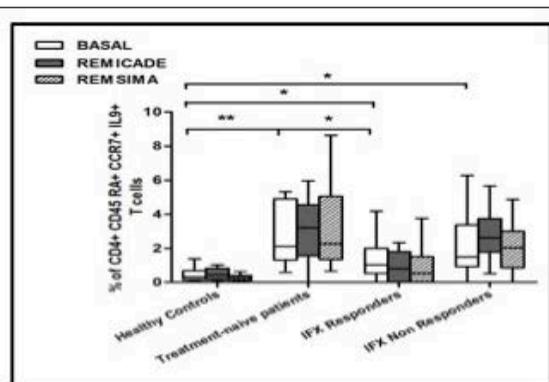


Fig.2 Naive Th9 cells

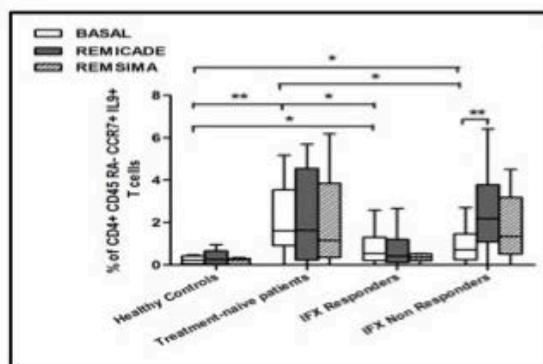


Fig.3 Central memory Th9 cells

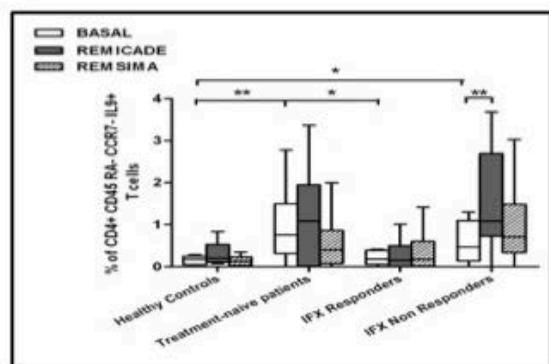


Fig.4 Effector memory Th9 cells

Inoltre, i marcatori CCR7 e CD45RA sono stati usati per distinguere le cellule naive dalle cellule di memoria nel pool dei linfociti produttori IL-9.

Risultati: In condizioni basali, tutti i pazienti con AR avevano percentuali significativamente più alte di linfociti Th9 rispetto ai controlli sani (Fig. 1).

Dopo test di stimolazione con Remicade®, la percentuale di cellule Th9 era incrementata significativamente solo nel gruppo dei pazienti non responder (fig.1). Similmente dopo test di stimolazione con Remicade®, le percentuali di cellule Th9 central memory (CCR7+, CD45RA-) ed effector memory (CCR7-, CD45RA-) erano significativamente più elevate nel gruppo dei pazienti non responder (Figg. 3, 4). Non sono state osservate differenze significative nelle percentuali dei linfociti Th9 naive (Fig. 2).

Dopo test di stimolazione con infliximab biosimilare non sono

state osservate delle differenze significative nelle percentuali delle cellule esaminate nei pazienti e nei controlli.

Conclusioni: I nostri dati confermano il coinvolgimento dei linfociti Th9 nella patogenesi dell'AR. I linfociti Th9 sembrerebbero essere inoltre alla base dei processi di immunogenicità di infliximab originator, ed attivati dopo riesposizione al farmaco attraverso il reclutamento di cellule di memoria.

Al contrario, l'esposizione al farmaco biosimilare non sembrerebbe attivare le risposte Th9 nel gruppo dei non responder e questo potrebbe dipendere da bias metodologici o da differenze strutturali ed epitopiche dei due farmaci.

Ulteriori indagini sono necessarie per confermare questi risultati e chiarire il differente profilo di immunogenicità tra infliximab originator e biosimilare emerso nel nostro studio.

Keywords: Biosimilari, Linfociti TH9, immunogenicità

LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA E LA DISTRIBUZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO NELL'ARTRITE REUMATOIDE (AR): ASPETTI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

P62

V. D'Abrosca¹, D. Iacono¹, I. Pantano¹, G. Tarantino²¹Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ²Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Scopo dello studio: Il presente studio si propone di valutare la prevalenza di steatosi epatica non alcolica (NALFD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) in pazienti di AR e i rapporti fra essa e aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 30 pazienti affetti

Tabella I - Caratteristiche clinico-epidemiologiche e terapie in corso di tutti i pazienti arruolati al T0.

Variabili antropometriche	
Età in anni, mediana (range)	55 (27-77)
Sesso (m/F)	7/23
BMI Kg/m ²	25.66 (20.7-38.06)
Circonferenza addominale in cm, mediana (range)	94.5 (73-120)
Peso in kg, mediana (range)	69 (55-110)
Altezza in m, mediana (range)	1.650 (1.50-1.75)
PA in mmHg, mediana	130/80
Spessore bicipitale in cm, mediana (range)	26 (19-37)
Variabili AR	
Durata di malattia in anni, mediana (range)	3.5 (0.5-22)
ACPA + (N; %)	13 (43)
FR + (N; %)	16 (53)
ANA+ (N; %)	6 (20)
SDAI, mediana (range)	14.24 (2.4-38)
Pcr in mg/dl, mediana (range)	0.3 (0.01-3)
Comorbidità	
n. di drink/settimana (media)	2 (0.6)
Fumatori N; (%)	10 (33)
Diabete N; (%)	3 (10)
Iperensione arteriosa N; (%)	7 (23)
Dislipidemia N; (%)	2 (0.6)
Iperuricemia N; (%)	3 (10)
Terapia in corso	
bDMARDs N; (%)	0
cDMARDs N; (%)	19 (63)
Steroidi N; (%)	26 (86%)
Variabili ecografiche	
HS (grading 0), N; (%)	18 (60)
HS (grading 1), N; (%)	6 (20)
HS (grading 2), N; (%)	5 (16)
HS (grading 3), N; (%)	1 (0.3)
VAT mediana (range)	37 (13-56)
SAT mediana (range)	20.5 (4.5-34)
Assetto metabolico	
Trigliceridi in mg/dl, mediana (range)	100 (44-335)
Colesterolo totale in mg/dl, mediana (range)	192 (118-309)
Colesterolo HDL in mg/dl, mediana (range)	60 (42-133)
glicemia in mg/dl, mediana (range)	91 (71-268)

Tabella II - Caratteristiche cliniche ed ecografiche dei 16 pazienti che hanno completato lo studio al T0 al T02.

	T0	T12	p
BMI Kg/m ²	25.1±10	24.7±9.8	0.51
Circonferenza addominale in cm, media±DS	90±11	89.6±10	0.95
Peso in kg, media±DS	68.6±10	69.9±10	0.47
Pcr in mg/dl, media±DS	0.53±0.6	0.43±0.5	0.41
SDAI, media±DS	18.31±9.8	6.8±4.5	0.0002
Spessore bicipitale in cm, media±DS	27.6±5.4	25.93±3.5	0.07
VAT media±DS	36.4±12	32.6±12	0.33
SAT media±DS	20.65±6.4	19.2±5.5	0.019
Trigliceridi in mg/dl, media±DS	94±15	104.8±14	0.49
Colesterolo totale in mg/dl, media±DS	199.5±30	199.2±25	0.73
Colesterolo HDL in mg/dl, media±DS	61.6±14	62.4±13	0.578
glicemia in mg/dl, media±DS	93.25±16	96.8±18	0.168

DS: deviazione standard

da AR (criteri ACR/EULAR 2010) da almeno 6 mesi, consecutivamente afferenti presso l'ambulatorio per le Artriti dal 01/09/2015 al 31/03/2016, che hanno intrapreso un nuovo trattamento con un csDMARDs o bDMARDs. I pazienti sono stati sottoposti, prima di intraprendere la terapia designata (T0) e dopo un anno di trattamento (T12), ad ultrasonografia epatica per rilevare:

- grading di steatosi (HS) mediante metodica soggettiva semiquantitativa secondo lo score di Williams;
- tessuto adiposo viscerale (VAT);
- tessuto adiposo sottocutaneo (SAT). I pazienti che hanno mantenuto la terapia iniziale per almeno un anno, sono stati rivalutati ecograficamente dopo 12 mesi (T12).

Risultati: Le caratteristiche clinico-epidemiologiche e le terapie in corso di tutti i pazienti arruolati al T0 sono riportate nella tabella I.

Diciannove pazienti (63%) hanno iniziato una terapia con bDMARDs (8 adalimumab, 5 etanercept, 2 infliximab, 1 abatacept, 2 tocilizumab ed 1 anakinra) e 11 (37%) hanno intrapreso terapia con metotressato in quanto naive ad ogni trattamento.

Questi ultimi non presentavano parametri ecografici differenti rispetto ai pazienti già in trattamento con csDMARDs. Tra gli arruolati, inoltre, 12 (40%) avevano una durata di malattia inferiore a 2 anni; essi sono risultati avere uno spessore bicipitale (indice di trofismo muscolare) maggiore rispetto ai pazienti con durata di malattia superiore ai 2 anni, anche se in modo non statisticamente significativo (29.5±1.5 vs 25.5±1.04, p=0.059). Non sono emerse altre differenze rispetto ai pazienti con AR di lunga durata.

Dopo un anno, 12 pazienti sono usciti dallo studio per aver modificato il cs/bMARDs, 2 pazienti sono risultati persi al follow-up e 16 pazienti sono stati sottoposti ad ecografia epatica al T12.

Nella tabella II sono riportate le differenze tra il T0 e T12 nelle variabili esplorate.

Al T12, indipendentemente dalla classe di DMARDs intrapresa e dall'utilizzo di steroidi, i pazienti presentavano uno SDAI (P=0.0002) ed un grado di SAT (p=0.019) significativamente inferiore al basale.

Anche lo spessore bicipitale è risultato tendenzialmente inferiore anche se non ha raggiunto la significatività statistica (P=0.07). Non vi era differenza di HS tra il T0 ed il T12.

Pertanto, il SAT ed il trofismo muscolare tendono a ridursi nel tempo, mentre il VAT ed il grado di HS non sono influenzati dalla durata di malattia, dal tipo di trattamento intrapreso o dall'attività di malattia.

Conclusioni: Il controllo dell'attività di malattia non impedisce il progredire del processo di cachessia reumatoide.

Keywords: Steatosi epatica non alcolica, Farmaci biologici, Trofismo muscolare.

TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI NELLE ARTRITI PRIMARIE E RISCHIO DI RIATTIVAZIONE DEL VIRUS EPATITICO B

P63

E. Celletti, G. Colasante, E. Sabatini, M. Toscano, F. Cipollone
Istituto di Clinica Geriatrica-Università G. D'Annunzio, Chieti

Scopo del lavoro: L'epatite occulta da HBV è caratterizzata dalla persistenza del DNA virale all'interno degli epatociti di pazienti con HBsAg sierico non rilevabile. L'HBV potrebbe persistere negli epatociti sotto forma di DNA virale circolare chiuso covalentemente (HBVcccDNA), non documentabile con esami sierologici. L'epatite occulta può lasciare un segno di sé (positività anticorpale anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe), può non essere rilevabile con la ricerca del DNA ed essere diagnosticabile soltanto tramite biopsia epatica. Esiste il rischio di riattivazione dell'infezione da HBV in corso di terapia immunosoppressiva. Secondo la letteratura il rischio di riattivazione in portatori occulti (HBsAg negativi, anti-HBc positivi) trattati con farmaci biologici si attesta tra l'1-10%. Le ultime linee guida AGA indicano per questi pazienti, seppur con grado di evidenza debole, l'attuazione di una terapia profilattica antivirale. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza di portatori occulti tra i pazienti sottoposti a terapia con biologici nel nostro centro e le eventuali riattivazioni nel corso di un periodo di follow-up fino a 10 anni.

Materiali e Metodi: I pazienti sono stati selezionati dal database dell'Ambulatorio e del Day Hospital di Reumatologia della Clinica Geriatrica di Chieti. Sono stati considerati i pazienti affetti da artriti primarie rispondenti ai criteri classificativi ACR ed EULAR in terapia biologica da almeno 1 anno e tra questi sono stati identificati 20 portatori occulti (circa il 9% del totale). Di questi 19 di sesso femminile ed 1 di sesso maschile (età media 54,5 anni) seguiti in

media per 6.1±2.6 anni. I biologici utilizzati, considerati eventuali switch/swap, sono stati: Etanercept (8 pazienti), Abatacept (8 pazienti), Infliximab (5 pazienti), Adalimumab (4 pazienti), Tocilizumab e Golimumab (3 pazienti), Certolizumab ed Ustekinumab (1 paziente). Dei 20 pazienti 9 hanno effettuato trattamento con biologico in monoterapia, 6 hanno assunto steroide e MTX, 4 solo MTX ed 1 solo steroide. Solamente 2 pazienti hanno eseguito profilassi antivirale con Lamivudina. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a stretto follow-up dosando: ogni mese: GOT e GPT; ogni 3 mesi: markers HBV; ogni 6 mesi: HBV DNA.

Risultati: In nessuno dei 20 portatori occulti si è verificata una riattivazione dell'infezione da HBV, ossia in nessun caso si è verificata ipertransaminasemia e/o ricomparsa dell'HBsAg e/o aumento dell'HBV DNA. Tali risultati sono stati ottenuti nonostante soltanto 2 pazienti su 20 avessero eseguito profilassi con Lamivudina.

Conclusioni: I farmaci biologici più utilizzati nel nostro centro hanno dimostrato un ottimo profilo di sicurezza nei confronti della riattivazione dell'infezione da HBV in portatori occulti. Considerati gli effetti collaterali e l'alta percentuale di resistenze associate a trattamento con Lamivudina, sarebbe preferibile uno stretto monitoraggio rispetto alla terapia profilattica. Allo stesso modo l'attuazione di una terapia antivirale sarebbe opportuna soltanto al momento della riattivazione.

Keywords: Artrite, Epatite B, Profilassi.

EFFICACIA DELLA TERAPIA CON TOCILIZUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) ASSOCIATA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) E SINDROME DI SJÖGREN (SS)

P64

G. Pettiti¹, G. Seminara², F. Serale², G. Gollè², N. Romeo²

¹Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Università di Pavia; ²SSD Reumatologia ASO S. Croce e Carle Cuneo

Scopo del lavoro: Presentare un case series di 6 pazienti (pz) di sesso femminile affetti da AR in overlap con LES e SS trattati con Tocilizumab per non adeguata risposta ai DMARDs

Materiali e Metodi: Tutti i pz (età media 54) soddisfacevano i criteri classificativi ACR per AR, SS e LES. Le pz con AR/LES presentavano una poliartrite simmetrica ad alta attività (DAS 28 >5.2) FR e anti CCP neg, antiDNA pos, C3 e C4 ridotti, in un caso pregresso impegno ematologico e nell'altro sierositico di LES. La durata di malattia era in un caso di 20 e nell'altro di 15 anni. In una pz Tocilizumab è stato associato alla terapia in corso con Ciclosporina, nell'altra a MTX e in entrambe a basse dosi di steroide, per due anni in formulazione ev, poi sottocute. Le pazienti con AR/SS presentavano una poliartrite in un caso pos per FR e anti CCP, negli altri casi sieronegativa, con prevalente coinvolgimento di mani e polsi, attività media di malattia (DAS 28 >5), durata media di malattia di 4 anni. Tutte presentavano intolleranza o tossicità a MTX. In due casi era presente interstiziopatia polmonare, in un caso associazione con cirrosi biliare primitiva. In 3 casi Tocilizumab è stato associato a idrossiclorochina e basse dosi di steroide, in 1 usato in monoterapia. In due casi si è utilizzata fin dall'inizio la formulazione sottocute. 4 Pazienti sono stati

valutati per tre anni, 1 per 2 anni e 1 per un anno ogni 3 mesi dal punto di vista clinico, clinimetrico, laboratoristico e ultrasonografico.

Risultati: Nei pz con AR/LES nel follow-up a 4 mesi è stata ottenuta remissione clinica poi mantenuta nel tempo (DAS 28 >2) associata ad assenza di sinovite attiva ultrasonografica e a normalizzazione degli indici di flogosi. Il quadro immunologico è rimasto invariato e non si sono manifestati segni di attività o di impegno d'organo di LES. Anche nei pz con AR/SS si è ottenuta a 4 mesi una remissione clinica (DAS 28 <2) e ultrasonografica mantenuta nel tempo, rapida normalizzazione di indici di flogosi e stabilità della connettivite anche nelle pazienti con associata interstiziopatia. Solo in un caso il farmaco è stato sospeso temporaneamente per infezione prolungata delle basse vie aeree risolta con terapia antibiotica mirata dopo broncoscopia.

Conclusioni: In un gruppo di pazienti affetti da overlap AR/LES e AR/SSA la terapia con Tocilizumab ha dimostrato sia in formulazione endovena che sottocute efficacia nel controllo sia dell'artrite che della malattia autoimmune, con un buon profilo di sicurezza.

Keywords: Artrite reumatoide, Overlap connettivite, Tocilizumab.

EFFICACIA DI TOCILIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO RESISTENTE AD ALTRE TERAPIE

P65

M. Miceli, G. Provenzano

Centro di Reumatologia-Ospedali Riuniti, Palermo

Scopo: Descrivere la nostra esperienza di utilizzo di Tocilizumab (TCZ) in 6 pazienti con malattia di Still dell'adulto (AOSD), subset sistemico (SS) o articolare (SA), non responsive ad altre terapie.

Materiali e Metodi: *Paziente 1:* donna di 27 aa, AOSD-SS esordita 3 aa prima. Precedente terapia con MTX + glucocorticoidi (GC) per 2 aa, persistenza di severa anemia, febbricola, astenia. Inizio di TCZ s.c. 162 mg/sett. in monoterapia con risoluzione dell'anemia e sospensione dei GC dopo 4 mesi.

Paziente 2: donna di 61 aa, con AOSD-SS esordita a 48 aa, trattata per 10 aa con GC + vari DMARDs, ultimo leflunomide (LEF), con persistenza di elevati indici di flogosi, sviluppo di ipertensione, cataratta, osteonecrosi testa femorale. A 60 aa inizio di TCZ s.c. 162 mg/sett in monoterapia con risposta completa e sospensione GC dopo 5 mesi.

Paziente 3: donna di 70 aa, con AOSD-SS dall'età di 52 aa, per 10 aa controllata con MTX + GC e negli ultimi 8 aa con LEF + GC. A 69 aa, per riattivazione sintomi, inizio di TCZ s.c. 162 mg/sett. In monoterapia con risposta completa e sospensione GC dopo 4 mesi.

Paziente 4: donna di 25 aa, AOSD-SA esordita 4 aa prima. Precedenti terapie con MTX + GC, poi adalimumab (ADA) + GC, sospeso dopo 6 mesi per inefficacia primaria. Inizio di TCZ s.c. 162 mg/sett. + MTX con remissione completa dell'artrite e sospensione MTX dopo 6 mesi.

Paziente 5: donna di 40 aa AOSD-SA esordita 4 aa prima, trattata con GC + MTX per 2 aa con controllo incompleto dei sintomi articolari e frequenti recidive di rash cutaneo e febbre. A 38 aa Inizio TCZ e.v. 8 mg/kg/mese in monoterapia con remissione completa dei sintomi e sospensione GC dopo 6 mesi. Successivo switch a TCZ s.c.

Paziente 6: donna di 60 aa, con AOSD-SA dall'età di 35 aa, trattata inizialmente con GC + MTX. A 48 aa per ripresa dell'artrite, trattamento con ADA sospeso dopo 5 aa per inefficacia secondaria. A 53 aa inizio di TCZ e.v. 8 mg/kg/4wk con remissione completa e sospensione GC dopo 7 mesi. Terapia in atto in associazione con LEF.

Risultati: Tutte le pazienti trattate con TCZ hanno raggiunto rapidamente la remissione clinica con sospensione di GC dopo in media 5.3 mesi (4-7). Sono ancora tutte in trattamento con TCZ in media da 2.3 aa (1-7), con persistente controllo di malattia (5/6 monoterapia). Nessuna ha sviluppato eventi avversi.

Conclusioni: In letteratura esistono numerosi reports in linea con le nostre osservazioni e TCZ rappresenta un trattamento sicuro ed efficace in monoterapia sia della AOSD che delle forme di artrite con marcata sintomatologia sistemica, condizioni in cui IL-6 svolge un ruolo patogenetico cruciale.

Keywords: Still dell'adulto, Tocilizumab, Anti-IL6.

VALUTAZIONE ECOGRAFICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON CSDMARDs IN REMISSIONE CLINICA: QUANTO È FREQUENTE LA DEEP REMISSION?

P66

M. Filippini¹, A. Chinotti, F. Crotti², A. Tincani^{1,2}

¹ASST Spedali Civili Brescia, Brescia; ²Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro: L'impiego della tecnica ultrasonografica ha permesso, in aggiunta alle valutazioni cliniche e laboratoristiche, di definire la remissione in modo più stringente (deep remissione). In particolare l'uso del Power Doppler (PD) permette di identificare la presenza di flogosi articolare e periarticolare e di predire l'evoluzione futura della forma artritica. L'obiettivo dello studio era di valutare la prevalenza di attività subclinica in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) in remissione clinica in accordo con i criteri DAS28, di identificare eventuali indici predittivi di attività e di definire quali fossero le sedi articolari più frequentemente coinvolte.

Materiali e Metodi: Abbiamo incluso pazienti affetti da AR di età superiore ai 18 anni, in terapia con csDMARDs e senza concomitante terapia con bDMARDs. Tutti i pazienti erano in remissione clinica da almeno 6 mesi, in accordo con i criteri DAS28. Sono stati valutati tutti i principali parametri clinici, laboratoristici e strumentali (radiografici); ogni paziente è stato inoltre sottoposto a studio ultrasonografico delle articolazioni di mani e piedi (in accordo con lo score di Backhaus) e delle rispettive sedi tendinee.

Risultati: 40 pazienti sono stati inclusi nel nostro studio; 11 (27.5%) erano PD+ in almeno due sedi articolari (presenza di attività subclinica). In questo gruppo di pazienti la sieropositività degli anticorpi anti-citrullina (ACPA) e l'età erano i principali fattori prognostici di sinovite PD+. Nessun paziente presentava un interessamento isolato delle articolazioni dei piedi o delle sedi tendinee.

Una selezione più stringente dei pazienti, in accordo con i principali indici compositi di malattia (SDAI, CDAI) non modificava la prevalenza di sinovite subclinica in modo statisticamente significativo.

Conclusioni: Il nostro studio conferma che la sola valutazione clinica e laboratoristica, anche con l'ausilio dei principali indici compositi di malattia, non sono sufficienti per definire uno stato di remissione. L'utilizzo del PD, applicato alla valutazione anche delle sole articolazioni delle mani, permette di identificare rapidamente pazienti ad elevato rischio di imminente progressione di patologia.

Keywords: Remissione, Ultrasuoni, Power-Doppler.

L'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE P67

A. Di Matteo, E. Filippucci, G. Smerilli, A. Draghessi, A. Incorvaia, S. Gasparini, M. Di Carlo, W. Grassi
 Università Politecnica delle Marche, Clinica Reumatologia, Jesi, Ancona

Valutare lo spettro di manifestazioni ecografiche in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) con diagnosi clinica di sindrome del tunnel carpale (STC).

Abbiamo incluso consecutivamente 40 pazienti con AR in cui venivano soddisfatti i criteri classificativi ACR/EULAR 2010. La diagnosi di STC è stata posta in accordo con i parametri stilati dall'Accademia Americana di Neurologia. L'esame ecografico è stato effettuato con un ecografo MyLab Twice (Esate SPA), equipaggiato con una sonda lineare 18-22 MHz. La frequenza del power Doppler (PD) è stata impostata tra 7.5 ed 11.3 MHz. I seguenti parametri ecografici sono stati valutati a livello del tunnel carpale: area della sezione trasversale del nervo mediano, misurata a livello dell'ingresso del tunnel carpale (all'altezza del pisiforme e dello scafoide), presenza di segnale PD all'interno del nervo mediano, presenza di tenosinovite dei tendini flessori e di sinovite radio-carpica (sia in scala di grigi che in PD), presenza di macro-aggregati cristallini o di evidente danno strutturale delle ossa del carpo. Il nervo mediano è stato considerato ispessito se la sua area era maggiore di 12 mm².

80 polsi, in 40 pazienti, sono stati valutati ecograficamente. In 19 di 80 polsi (23.8%), in 13 su 40 pazienti (32.5%), è stata posta una diagnosi clinica di STC. L'ispessimento del nervo mediano è stato riscontrato in 3 dei 19 polsi con STC (15.8%) e

in 6 dei 61 polsi senza STC (9.8%). La presenza di segnale PD all'interno del nervo mediano è stata riportata in 9 dei 19 polsi con STC (47.4%) e in 9 dei 61 polsi senza STC (14.7%). Tenosinovite dei flessori è stata documentata in 7 dei 19 polsi con STC (36.8%) ed in 5 dei 61 polsi senza STC (8.2%). Sinovite radio-carpica è stata individuata in 2 dei 19 polsi con STC (10.5%) ed in 3 dei 61 polsi senza STC (4.9%). Nessun macro-aggregato cristallino è stato individuato. La presenza di danno strutturale delle ossa del carpo è stata osservata in 2 dei 19 polsi con STC (10.5%) ed in 14 di 61 polsi senza STC (22.9%).

Questi risultati preliminari suggeriscono che l'ecografia può essere uno strumento utile nella valutazione del tunnel carpale anche nei pazienti con AR. La presenza di segnale PD all'interno del nervo mediano e la tenosinovite dei tendini flessori sono stati i findings più frequentemente riscontrati nei pazienti con STC. L'impegno infiammatorio delle strutture tendinee ed articolari che sono parte del tunnel carpale può portare ad un'irritazione del nervo mediano: la loro valutazione dovrebbe pertanto essere inclusa nei protocolli standard di studio ecografico della sindrome del tunnel carpale.

Keywords: Artrite reumatoide, Sindrome del tunnel carpale, Ecografia muscoloscheletrica.

PROGETTO EDUCAZIONALE DEDICARE: ADERENZA ALLA TERAPIA DEL PAZIENTE SEGUITO AL DOMICILIO P68

G. Pistone, R. Daita, C. Arcuri, N. Catalano, S. Liuzza, C. Rinollo, G. D'Aguanno, P. Vitale, A. Allotta, R. Mallaci Bocchio, V. Chiovaro, S. Corrao
 A.R.N.A.S. Civico Benfratelli di Cristina, Palermo

Scopo del lavoro: Valutare gli endpoints primari: aderenza alla terapia e Tight control, elementi chiave per il successo terapeutico. Entrambi hanno permesso di valutare anche gli endpoints secondari, come l'efficacia e la sicurezza del farmaco, tramite la compilazione periodica, da parte del paziente, di questionari ROAD, HAQ modificato, RADAI, detti PROs (Patient Reported Outcomes). In questo modo il paziente è stato coinvolto attivamente nella valutazione del suo stato di salute. Lo studio Dedicare è un progetto educativo che prevede, con l'applicazione IAR (tramite un "Modulo Archivio Web" ed un "Modulo IPAD"), l'inserimento di informazioni personali da parte del paziente, consentendo di creare un archivio di dati clinici e di ridurre il tempo della visita.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 24 pazienti di età media 58 aa, 75% donne. Al T0, T1, T3, T6, T12 e T18 sono stati valutati il PGA, HAQ e PAIN tramite il modulo di Archivio web contenente i dati clinici del paziente inseriti dal reumatologo; il paziente successivamente, compila i PROs. Il reumatologo tramite il modulo per IPAD valuta i PROs ed elabora i seguenti indici clinimetrici, validati nel progetto DEDICARE: VAS, GH, HAQ score, PGA.

Risultati: Attraverso le funzioni grafiche dei questionari di

autovalutazione è stato registrato un miglioramento dei seguenti indici clinimetrici: HAQ, PGA e PAIN ai tempi T0 e T18. È stato inoltre calcolato il tasso di "aderenza alla terapia" ai tempi: T6, T9 e T12. Al controllo T6 il tasso di aderenza alla terapia è stato pari al 95,8%, al T9 pari a 86,4%, al T12 pari a 85,7%: al T9, soltanto due pazienti sospendevano la terapia a T12 soltanto un paziente.

Conclusioni: Progetti educazionali come DEDICARE, hanno la finalità di migliorare il tight control e il treat to target nei seguenti modi:

- 1) Responsabilizzano il paziente all'aderenza al trattamento, attraverso contatti telefonici settimanali da parte di un operatore para-sanitario.
- 2) Responsabilizzano il paziente tramite la visita domiciliare mensile da parte del medico reumatologo.
- 3) Ottimizzano il tempo dedicato alle visite compilando i questionari di autovalutazione da parte del paziente e la misurazione degli indici clinimetrici da parte dello specialista reumatologo soddisfacendo le raccomandazioni EULAR per il tight control e il treat to target.

Keywords: Aderenza alla terapia, Tight control, Treat to target.

IL TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB INDUCE UN AUMENTO DEI LIVELLI SIERICI DELL'ADIPONECTINA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P69

S. Cheleschi¹, S. Tenti¹, A. De Palma¹, I. Fineschi¹, A. Damiani², N.A. Pascarelli¹, M. Galeazzi¹, A. Fioravanti¹, M. Benucci²

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Siena;

²SOS Reumatologia Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

Scopo del lavoro: L'Artrite Reumatoide (AR) è una patologia sistemica infiammatoria, ad evoluzione destrutturante, che interessa principalmente la membrana sinoviale delle articolazioni diartroidali.

L'AR è, inoltre, caratterizzata da un aumento della mortalità legata al rischio cardiovascolare e a disordini metabolici, quali insulino-resistenza, dislipidemia e obesità. Il tessuto adiposo è un vero e proprio organo endocrino che rilascia citochine come IL-1 e il TNF- α , e specifiche molecole note come adipocitochine, quali leptina, adiponectina, resistina, visfatina e chemerina dotate di effetti pleiotropici sul metabolismo lipidico e glucidico, il metabolismo osseo e cartilagineo, l'infiammazione e l'immunità.

Precedenti studi in pazienti affetti da AR hanno dimostrato un possibile ruolo pro-infiammatorio di leptina, resistina e visfatina, mentre le proprietà dell'adiponectina risultano pro o anti-infiammatorie, in relazione all'isoforma studiata. Una riduzione dei livelli di quest'ultima è, comunque, associata a un' aumentata incidenza della sindrome metabolica e del rischio cardio-vascolare. Contrastanti i dati relativi alle variazioni delle adipocitochine dopo trattamento con biologici e DMARDs. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare le variazioni dei livelli sierici di leptina, adiponectina, resistina e visfatina in pazienti affetti da AR dopo 6 mesi di terapia infusione con anti-IL 6 (Tocilizumab).

Materiali e Metodi: Nel nostro studio sono stati inclusi 48 pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra 28 e 73 anni, affetti da AR secondo i criteri ACR. Tutti i pazienti venivano trattati per 6 mesi con un'infusione mensile di Tocilizumab al

dosaggio di 8mg/Kg in monoterapia o in associazione a Methotrexate. I dati clinici con il calcolo della DAS28, demografici e di laboratorio, incluso il dosaggio sierico delle adipocitochine, venivano valutati al basale e dopo 6 mesi di terapia. I dosaggi sono stati eseguiti tramite ELISA. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per l'analisi statistica, con valori di $p < 0.05$ considerati significativi.

Risultati: I valori degli indici di flogosi (VES e PCR) e la DAS28 si riducevano in maniera statisticamente significativa ($p < 0.001$) dopo 6 mesi di terapia con Tocilizumab, così come i livelli di visfatina ($p < 0.05$).

Particolarmente significativo risultava l'incremento di adiponectina ($p < 0.001$). Nessuna variazione veniva osservata per i livelli sierici di leptina e resistina. Durante tutto il periodo dello studio non si sono manifestati effetti collaterali di particolare rilievo.

Conclusioni: Il nostro studio ha evidenziato una diminuzione dei livelli circolanti della visfatina, conosciuta per il suo effetto pro-infiammatorio, dopo terapia con Tocilizumab. Inoltre, abbiamo riscontrato un incremento dei livelli di adiponectina che, grazie alle sue proprietà anti-aterogene e anti-infiammatorie, potrebbero determinare un profilo cardiovascolare più favorevole.

Tale risultato, meritevole di ulteriori approfondimenti, potrebbe, inoltre, spiegare l'azione anti-infiammatoria e anti-trombotica del Tocilizumab nell'AR, avvalorando l'ipotesi di una riduzione del rischio aterosclerotico in questi pazienti.

Keywords: Adipocitochine, Artrite reumatoide, Tocilizumab.

RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA VALUTAZIONE E NELLA PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON ARTRITI CRONICHE AUTOIMMUNI

P70

A. Giurlanda¹, D. Emanuele¹, C. Bruno², S. Naty², R.D. Grebbiale²

¹A.O.U. Mater Domini, Catanzaro; ²Rheumatology Research Unit, Catanzaro

Introduzione: I pazienti affetti da artrite cronica presentano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari (CV) rispetto alla popolazione generale.

Determinante sembra essere la combinazione tra classici fattori di rischio cardiovascolare (CFRCV) e persistente infiammazione tipica delle artriti croniche autoimmuni. Negli ultimi anni la diagnosi precoce, i nuovi farmaci e un approccio T2T hanno aumentato la possibilità di controllo della malattia. Tuttavia, i CVRF spesso non sono adeguatamente monitorati e trattati.

Obiettivo: Evidenziare il ruolo dell'infermiere nel rilevamento e nell'ottimizzazione del trattamento dei CFRCV nei pazienti affetti da artriti infiammatorie croniche.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati tutti i pazienti con diagnosi di artrite reumatoide (AR), spondilite anchilosante

(SA) o artrite psoriasica (AP). L'infermiere, attraverso un'intervista clinica, ha valutato i singoli fattori di rischio CV: familiarità per eventi CV, fumo di sigaretta (n. di pack/year), tipologia di dieta seguita, esercizio fisico, presenza di ipertensione arteriosa (IA), diabete mellito (DM), dislipidemie (Dlp) e loro attuale trattamento.

Per ogni paziente sono stati registrati: peso, altezza, BMI, circonferenza addominale e pressione arteriosa. Sono stati registrati gli esami di laboratorio. Per calcolare il rischio cardiovascolare sono state applicate le tabelle SCORE (modificate nei pazienti con AR secondo le raccomandazioni EULAR). Da giugno 2015, 142 pazienti (85 donne) sono stati sottoposti a screening gestito dall'infermiere.

Risultati: L'età media era di 57,2 anni (SD 10,6). Di questi 103 erano affetti da AR, 29 AP e 10 SA. Già al momento della visita

infermieristica, 12 pazienti presentano una storia di eventi CV, 33 erano diabetici, 64 ipertesi; in 60 pazienti era possibile evidenziare Dlp. 38 erano fumatori attivi e 45 obesi. Nei pazienti senza diagnosi di DM, la scheda infermieristica ha rilevato in 4 pazienti (4/109, 3,6%) un valore di glicemia >125 mg/dL. In questi soggetti è stato eseguito un nuovo test di glicemia a digiuno per confermare il sospetto di DM. Nei pazienti senza storia di IA, 26/78 (33%) presentava valori >140/90 mmHg. In soggetti senza storia di Dlp, in 18/60 (30%) si è avuto il riscontro di livelli di colesterolo totale >200 mg/dL.

Conclusione: Gli infermieri, adeguatamente istruiti nel con-

durere un programma di screening, permettono di individuare, in un'elevata percentuale di pazienti, i CFRCV. Il programma infermieristico ha permesso di avviare un adeguato trattamento volto a ridurre il rischio cardiovascolare globale nei nostri pazienti. Questo metodo di supporto al reumatologo potrebbe comportare una riduzione degli eventi CV con un impatto favorevole sulla salute generale dei pazienti con artriti infiammatorie croniche autoimmuni.

Keywords: *Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Comorbidità.*

IL PAZIENTE FUORI REGIONE E L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE. L'ESPERIENZA MONOCENTRICA DI 414 PAZIENTI AFFERENTI AD UN AMBULATORIO DI TRANSIZIONE IN UN CENTRO TERZIARIO DI REUMATOLOGIA

P71

L. Argolini, T. Ubiali, C. Artusi, I. Pontikaki, P.L. Meroni

Centro di Reumatologia dell'Età Evolutiva, Unità Complessa di Reumatologia, ASST Pini/CTO, Milano

Scopo del lavoro: Analizzare l'impatto dell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), in quanto malattia infiammatoria cronica che necessita di periodici controlli clinici in ambito specialistico, sulla quotidianità della persona, in particolare del paziente giovane adulto.

Materiali e Metodi: Sono stati presi in considerazione 414 pazienti affetti da AIG, afferenti all'ambulatorio di transizione di un Centro reumatologico terziario, in un periodo compreso tra il 1999 e il 2016. È stato valutato quanti di essi necessitassero, per sottoporsi ai controlli clinici necessari, di recarsi fuori dalla propria regione di residenza per raggiungere l'ambulatorio di transizione del Centro reumatologico terziario di fiducia.

Risultati: Sono stati inclusi 120 (28.9%) maschi e 294 (71%) femmine. L'età media dei pazienti era 25 anni (18-57), l'età mediana all'esordio 9 anni e la durata media di malattia 17 anni. I sottotipi di AIG includevano 212 (51.2%) oligoartriti, 98 (23.6%) poliartriti, 51 (12.3%) artriti sistemiche, 11 (2.7%) artriti psoriasiche, 41 (9.9%) ERA (Enthesitis-related Arthritis) e 1 (0.2%) artrite indifferenziata. I pazienti residenti fuori

dalla regione di appartenenza del Centro reumatologico terziario erano 180 (43.5%).

Conclusioni: L'AIG è una patologia infiammatoria cronica che colpisce bambini e adolescenti e che presenta profonde differenze rispetto all'artrite dell'adulto. La transizione dalla gestione pediatrica a quella orientata all'adulto è un passaggio delicato, dove il paziente necessita di essere affiancato da uno specialista reumatologo dell'adulto con esperienza di lunga durata nella reumatologia pediatrica. Cento ottanta pazienti (43.5%) hanno scelto di affrontare ripetutamente un viaggio ed una spesa economica pur di recarsi presso l'ambulatorio di transizione di un Centro reumatologico terziario. È evidente l'esigenza dei giovani adulti affetti da AIG di una fitta rete di connessione tra il mondo della reumatologia pediatrica e adulta, che sia in grado di garantire loro un percorso clinico, psicologico e sociale adeguato.

Keywords: *Artrite idiopatica giovanile, Ambulatorio di transizione, Giovane adulto.*

FOLLOW-UP ECOGRAFICO DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON CERTOLIZUMAB PEGOL E METOTREXATO: RISULTATI A 52 SETTIMANE DELLO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO CZP-SPEED

P72

E. Filippucci¹, P. Sarzi-Puttini², P.L. Meroni³, A. Batticciotto², L. Idolazzi⁴, O. De Lucia³, P. Talavera⁵, T. Kumke⁶, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Azienda Ospedaliera Luigi Sacco Polo Universitario, Milano;

³Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁴Università degli Studi di Verona, Azienda Ospedaliera di Verona;

⁵UCB Pharma, Madrid, Spain; ⁶UCB Pharma, Monheim, Germany

Scopo del lavoro: Una coorte di pazienti Italiani affetti da artrite reumatoide (AR) ha riportato miglioramenti clinici rapidi e persistenti per 52 settimane dopo trattamento con certolizumab pegol (CZP). L'obiettivo di queste analisi post-hoc è stato quello di valutare le modifiche nel tempo di rilievi ecografici (US) (liquido sinoviale, segnale power Doppler [PD], erosione ossea e danno cartilagineo) a livello dell'articolazione

metacarpofalangea (MCF) in funzione di durata dell'AR ed erosione ossea.

Materiali e Metodi: CZP-SPEED (NCT01443364) è uno studio di 52 settimane, in aperto, prospettico, interventistico, multicentrico. Pazienti con AR naïve ai biologici che non avevano risposto al trattamento con ≥ 1 DMARD, hanno ricevuto CZP (400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg

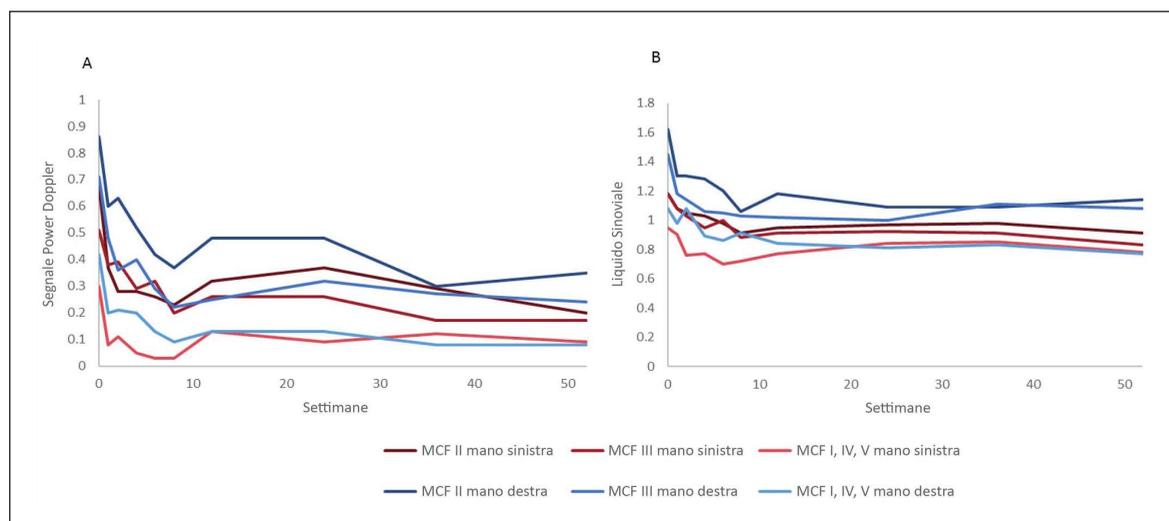


Figura 1 - Rilievi ecografici a livello dell'articolazione metacarpofalangea. A) segnale power Doppler rispetto al tempo (LOCF). B) Liquido e proliferazione sinoviale rispetto al tempo (LOCF); N=66.

ogni 2 settimane) in associazione con metotrexato. L'ecografia ha permesso di valutare i seguenti rilievi patologici: l'abnorme quantità di liquido, la proliferazione sinoviale, il segnale PD, il danno cartilagineo e l'erosione ossea alle settimane 0/1/2/4/6/8/12/24/36/52 nel sottogruppo PDUS (durata dell'AR <2 anni ed evidenza di proliferazione sinoviale, vascolarizzazione sinoviale e presenza di liquido in ≥ 1 articolazione).

Le analisi post-hoc hanno valutato il liquido sinoviale e il segnale PD a livello della MCF in funzione della durata dell'AR e dello score di erosione ossea. Le immagini sono state rivalutate da esperti di US. Dati riportati in modo descrittivo; i dati mancanti imputati utilizzando l'NRI (non responder imputation) e LOCF (last observation carried forward).

Risultati: 132 pazienti arruolati e che hanno ricevuto CZP; 66 pazienti inclusi nel sottogruppo PDUS. L'affidabilità inter-osservatore è variata da buona ($\kappa > 0,75$) alla Settimana 0 a moderata (κ 0,4-0,75) durante lo studio. I rilievi US sono migliorati rapidamente fino alla Settimana 8 e si sono poi mantenuti fino alla Settimana 52.

In tutte le articolazioni valutate sono state osservate rapide

riduzioni del liquido sinoviale e del segnale PD (Figura). In base ai rilievi US, la II MCF e le articolazioni della mano destra presentavano una prevalenza di malattia superiore rispetto ad altre articolazioni.

I pazienti con durata di AR >1 anno o con 0-2 mm di erosione ossea presentavano livelli maggiori di liquido sinoviale e segnale PD rispetto a quelli con durata di AR ≤ 1 anno o senza erosione ossea rilevabile. Nel corso dello studio, non si sono registrate variazioni significative né dei rilievi ecografici indicativi di danno cartilagineo né di quelli indicativi di erosione ossea.

Conclusioni: In pazienti Italiani affetti da AR trattati con CZP si è osservato un rapido miglioramento dei rilievi ecografici indicativi di liquido sinoviale e di segnale PD a livello articolare.

L'US può rappresentare uno strumento efficace per aiutare i reumatologi a monitorare la progressione della malattia e l'impatto del trattamento in pazienti con AR nella fase precoce della malattia.

Keywords: Artrite reumatoide, Certolizumab Pegol, Ecografia.

SOPRAVVIVENZA AL TRATTAMENTO CON ABATACEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO OSSERVAZIONALE DI REAL-LIFE

P73

A. Altobelli¹, F. Ceccarelli¹, A. Minniti², C. Perricone¹, S. Truglia¹, F. Miranda¹, F.R. Spinelli¹, L. Massaro¹, L. Novelli¹, M. Francesca¹, V. Orefice², C. Alessandri¹, R. Scrivo¹, F. Conti¹, R. Priori², G. Valesini¹

¹Arthritis Center, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma;

²U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Scopo dello studio: Abatacept (ABA) è un farmaco biologico indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR). A tutt'oggi sono ancora limitati i dati della letteratura relativi alla sopravvivenza al trattamento con ABA nella real-life. Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la sopravvivenza al trattamento con ABA in pazienti con AR, anche considerando la differente via di somministrazione (endovena o sottocute).

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio osservazionale sui pazienti affetti da AR (criteri ACR 1987) che iniziavano terapia con ABA per via endovenosa (ABA-ev) o sottocutanea (ABA-sc). Per tutti i pazienti abbiamo registrato i parametri demografici, clinici, laboratoristici, la terapia concomitante con methotrexate (MTX). L'attività di malattia è stata espressa utilizzando il DAS28(VES). Sono state registrate, inoltre, le cause di sospensione, distinte in: inefficacia primaria (IP), inefficacia secondaria (IS), evento avverso (EA). È stata quindi eseguita un'analisi statistica di Kaplan-Meier per la valutazione della sopravvivenza al trattamento nei pazienti con almeno 12 mesi di follow-up.

Risultati: Sono stati inclusi 70 pazienti. Il gruppo ABA-ev comprendeva 19 pazienti (M/F 3/16; età media 66.2±9.7 anni; durata media di malattia 166.7±110.3 mesi; media DAS28 al basale 4.56±0.8, terapia concomitante con MTX: 38.9%), di cui 7 (36.8%) assumevano ABA come primo biologico.

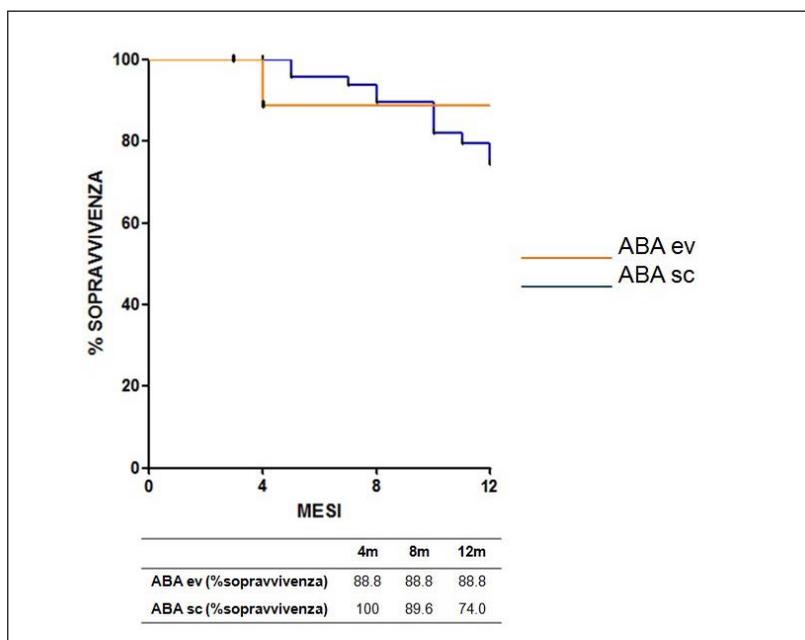
La durata media della terapia era pari a 48.8±26.8 mesi. Cinque pazienti (26.3%) sospendevano il trattamento dopo

una media di 35.8±24.2 mesi: 1 per IP e 4 per IS. ABA rappresentava il primo biologico nel 20% dei pazienti che sospendevano il trattamento rispetto al 42.8% di coloro che continuavano (p=0.0007). Il gruppo ABA-sc comprendeva 51 pazienti (M/F 5/46; età media 69.2±12.4 anni; durata media di malattia 127.7±94.7 mesi; media DAS28 al basale 4.3±1.2, terapia concomitante con MTX: 40.4%), di cui 27 (52.9%) assumevano ABA come primo biologico. La durata media della terapia era pari a 15.3±7.6 mesi. Quindici pazienti (29.4%) sospendevano il trattamento dopo una media di 9.3±4.3 mesi: 2 (20%) per IP, 6 (60%) per IS e 2 (20%) per EA; per 5 pazienti non era noto il motivo della sospensione. Il 26.7% dei pazienti che sospendevano la terapia con ABA assumevano anche MTX rispetto al 41.6% di coloro che continuavano (p=0.03).

L'età media, la durata media di malattia e la durata media della terapia risultavano significativamente più alte nel gruppo ABA-ev (p=0.01, p=0.03 e p=0.001 rispettivamente). Nella Figura 1 è riportata l'analisi della sopravvivenza al trattamento a 12 mesi che risultava pari all'88.8% nei pazienti ABA-ev e al 74% nei pazienti ABA-sc.

Conclusioni: La sopravvivenza a 12 mesi risultava sovrapponibile fra le due modalità di somministrazione. Tuttavia, i pazienti che assumevano ABA-ev come primo biologico e i pazienti che assumevano ABA-sc in combinazione con MTX avevano un minor tasso di sospensione a 12 mesi.

Keywords: Abatacept, Artrite reumatoide, Sopravvivenza.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PIEDE REUMATICO

P75

L. Berti¹, E. Andreoli², C. Buratto³, M. Cazzola⁴, O.M. Epis⁵, D. Simonetti⁶, R. Viganò⁷, A. Volpe⁸, G. Arioli⁹

¹Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione IOR, Bologna; ²Riabilitazione Intensiva Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Laboratorio di Ricerca Podartis, Treviso; ⁴U.O.S. Degenza Riabilitativa Ortopedica del Presidio Ospedaliero di Saronno, Saronno; ⁵S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ⁶Sezione Piede diabetico Ospedale San Giuseppe - Multimedia, Milano; ⁷Centro di Chirurgia Artrite Reumatoide Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁸Foot and Ankle Clinic, Policlinico Abano Terme; ⁹Fondazione Ospedale Pietro Sissa, Mantova

L'interessamento del piede nelle patologie reumatiche è quasi sempre presente. I meccanismi patogenetici sono infiammatori e meccanici.

Le articolazioni tibio e mediotarsica perdono capacità di movimento con riduzione della rima articolare ed anchilosi. A livello della sottoastraglica si verificano dolore e disassamenti, tenosinovite del tibiale posteriore e fasciti plantari. La deformità più frequente è il piede pronato con valgismo del calcagno. A carico dell'avampiede: allargamento con alluce valgo, sublussazione delle articolazioni metatarsofalangee, deformità a martello.

L'articolazione sottoastraglica in condizioni fisiologiche si comporta come un'elica, alternando a contatto al suolo la pronazione e in spinta la supinazione. L'interessamento della sottoastraglica comporta un deficit di assorbimento del carico durante il contatto e della funzione di leva rigida durante la spinta. L'interessamento della tibiotarsica determina un deficit di flessione: il contatto avviene di pianta con mancato completo rotolamento del complesso caviglia-piede. L'interessamento delle articolazioni metatarsofalangee comporta il mancato carico del peso con perdita del terzo rotolamento nell'appoggio.

Il risultato è un arretramento del centro di pressione sotto l'articolazione tibiotarsica e alterazione della spinta con conseguente atrofia secondaria dei muscoli del polpaccio. Si verificano inoltre riduzione della quantità e velocità del cammino, della lunghezza del passo e perdita del normale pattern di rotolamento, tendenza ad evitare la spinta.

Cammino a ginocchio flessso o rigido e ridotta escursione articolare della tibiotarsica. Le patologie reumatiche hanno

spesso interessamento sistemico, perciò la gestione del paziente deve essere multidisciplinare: valutazione funzionale, incremento delle capacità motorie impostando un progetto riabilitativo, valutazione delle deformità e prescrizione ortesica. L'obiettivo del progetto riabilitativo è migliorare la motricità del piede riducendo la sintomatologia dolorosa e rallentando la progressione della patologia avvalendosi di un trattamento fisioterapico rieducativo ed ortesico con obiettivi varianti in base alla fase della malattia. Parte integrante è il trattamento ortesico che ha il fine di restituire al paziente autonomia qualità di vita e prevenzione.

Il piede reumatico presenta spesso alterata distribuzione dei picchi di pressione plantare e volume aumentato a causa dell'infiammazione e delle deformità articolari. Una scarpa inadatta può spingere in basso le dita favorendo borsiti e callosità sul dorso del piede e microtraumi e dolore sulla pianta. Obiettivo delle ortesi è alloggiare le deformità del piede e riequilibrare le pressioni plantari mediante una scarpa con tomaia automodellante che si adatti senza creare frizioni o compressioni e con suola biomeccanica semirigida a cui associare un plantare su misura sulla base di una analisi baropodometrica. È stato dimostrato che l'esercizio fisico svolgerebbe funzione protettiva verso le articolazioni del piede nel soggetto con artrite reumatoide.

Diventa importante impostare un corretto programma riabilitativo che fornisca al paziente i mezzi per svolgere adeguata attività fisica.

Keywords: *Piede reumatico, Multidisciplinarietà, Riabilitazione.*

23 novembre 2017

P76 - P96

SESSIONE POSTER 5

ARTRITE REUMATOIDE: CLINICA E TERAPIA (3)

Moderatori:

M. Gabini (Pescara), S. Zeni (Milano)

L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE NELL'ETÀ ADULTA: INDAGINE SULLE COMORBIDITÀ

P76

U. Viora¹, M. Priora², E. Fusaro²¹ANMAR Italia, Torino; ²A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

La cura degli adulti con patologie reumatiche esordite e diagnosticate nell'infanzia è parte importante della pratica clinica quotidiana del reumatologo. Sono molti oggi i pazienti in terapia con biologici prescritti in età pediatrica (quasi sempre richiede il proseguimento in età adulta) che passano all'attenzione del reumatologo dell'adulto.

La definizione JIA (Juvenile Idiopathic Arthritis) comprende diversi scenari patologici differenti dai reumatismi articolari cronici ad insorgenza in età adulta: pertanto l'approccio clinico verso un adulto con pregressa diagnosi di JIA dovrebbe tenere sempre in considerazione l'esordio giovanile anziché ri-classificare con diagnosi di patologie ad esordio in età adulta. Ultimamente la letteratura dedica un crescente interesse alla "Transition of Care", la gestione del passaggio dalle cure pediatriche a quelle dell'adulto. Presso la SC Reumatologia dell'Ospedale "Città della Salute e della Scienza di Torino" è attivo un percorso di Transition of Care, nato per affrontare adeguatamente alcune criticità: il passaggio di consegne, la presa in carico di questi giovanissimi pazienti in una struttura dell'adulto che tenga conto dell'importanza della multidisciplinarietà del monitoraggio clinico; lo sviluppo della consapevolezza del paziente di essere protagonista nella sua condizione clinica; la fisiologica crescente indipendenza del paziente dai genitori o care givers.

Obiettivo: I pazienti (pz) con JIA in età adulta necessitano di cure e attenzioni specifiche: il 58% non raggiunge la remissione clinica e permane in trattamento con DMARD e biologici; nel 32% insorge una manifestazione extraarticolare anche in assenza di parametri clinici indicativi di media-alta attività di

malattia. L'obiettivo è analizzare in questa popolazione, con lunga storia di patologia infiammatoria sistemica e di terapie immunosoppressive, la prevalenza delle comorbidity ad esordio in età adulta.

Metodi: Sono stati raccolti i dati di 52 pz (79% femmine, 21% maschi) afferiti al percorso di Transition of care. La correlazione di comorbidity con parametri clinici e serologici è stata analizzata con T-Student Test e Test X2 con OR (intervallo di confidenza 95%).

Risultati: Il 69% riporta almeno una comorbidity; le più frequenti: osteoporosi (9 pz, 17,3%) e patologie ematologiche, MGUS, Ipo-IgA e leucopenia cronica (9 pz, 17,3%). La prevalenza di patologia cardiovascolare (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca) risulta dell'11,5%, superiore rispetto a quella della popolazione generale di uguale età media.

Discussione: Lo studio riporta lo spettro di comorbidity ad esordio in età adulta in pz con pregressa diagnosi di JIA. L'elevata incidenza di comorbidity in questa coorte di pz giustifica la necessità di osservazione clinica continua, dedicata, anche a distanza dalle prime manifestazioni della patologia. Lo studio e l'approfondimento clinico long term della progressione della JIA nell'adulto potrebbe fornire preziose informazioni per comprendere meglio eziologia e patogenesi di queste malattie, valutarne i sistemi classificativi, e ottimizzare la comunicazione tra reumatologo pediatrico e dell'adulto.

Keywords: JIA, Transizione, Comorbidity.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE IN TRATTAMENTO CON BIOLOGICI NELLA COORTE DI VERONA: RISULTATI DAL REGISTRO VENETO SUI BIOLOGICI

P77

G. Orsolini, O. Viapiana, E. Fracassi, A. Carletto, L. Idolazzi, S. Troplini, A. Giollo, M. Rossini

Università degli Studi di Verona, Unità di Reumatologia, Verona

Introduzione e scopo: Dal 2013 in Veneto vi è la registrazione obbligatoria di tutti i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) in trattamento con farmaci biologici. I DMARD biologici disponibili al momento dell'analisi erano gli anti-TNF, tocilizumab, rituximab, abatacept e ustekinumab. Lo scopo dello studio era di descrivere le caratteristiche dei pazienti con RA, SA, AP in trattamento con biologici e quindi ricavare dati della real-life sui trattamenti anti-reumatici nella coorte di Verona.

Metodi: Lo studio è stato condotto per la Regione Veneto (Giunta Regionale - Ricerca Finalizzata, Venezia, Italia). I dati utilizzati nell'analisi sono stati estrapolati da registro regionale biologici Veneto (RRBV). Il RRBV prevede all'inizio la registrazione di variabili importanti quali ad esempio le caratteristiche antropometriche, l'esordio ed il tipo di malattia. Inoltre vengono registrati trattamenti reumatologici

precedenti e concomitanti (DMARDs convenzionali e biologici, corticosteroidi, FANS), indicatori di attività di malattia (DAS28-PCR, ASDAS-PCR, NRS dolore), fattori prognostici (positività per fattore reumatoide (FR) e anti-citrullina (ACPA) nell'AR, presenza di erosioni radiologiche) al basale, quindi semestralmente o ad ogni modifica del trattamento biologico.

Risultati: Sono stati esaminati un totale di 983 pazienti in trattamento biologico, 543 (55,2%) con AR, 272 (27,7%) con AP e 168 (17,1%) con SA. Tra questi, 262 (27,2%) pazienti erano naive ai biologici, 128 con AR, 84 con AP, 50 con SA. La durata media di malattia era di 15,3, 10,7 e 12,6 anni rispettivamente per AR, AP e SA. Erosioni radiologiche erano presenti nel 73% delle AR, con una prevalenza maggiore nei sieropositivi per FR e/o ACPA (84,4% versus 56,2%). Più di metà dei pazienti della nostra coorte erano stati già trattati con almeno un biologico prima dell'inserimento. Gli anti-TNF

erano i biologici più usati (AR 54,8%, AP 92,7%, AS 100%) seguiti da Abatacept (25,4%), tocilizumab (12,3%) e rituximab (5,9%) in pazienti con AR.

Il methotrexate (MTX) era il c-DMARD più frequentemente associato (41,8% in AR e 34,2% in AP) con una dose media di 11,9 mg/settimana nell'AR e di 12,1 mg/settimana nell'AP. La dose ottimale di methotrexate non era stata raggiunta per intolleranza al farmaco.

Conclusioni: Il profilo sia dei DMARD tradizionali che dei biologici è molto diverso a seconda del tipo di malattia reumatica. Questi dati mostrano un basso uso di MTX nei pazienti con AR e AP in trattamento biologico con un basso dosaggio medio dovuto perlopiù ad intolleranza. Il prossimo passo è valutare gli out-come a lungo termine nella pratica clinica

Keywords: Registro, Biologici, Artropatie infiammatorie.

STUDIO RETROSPETTIVO, MONOCENTRICO SULL'UTILIZZO DI ETANERCEPT BIOSIMILARE (SB4) IN UNA COORTE DI PAZIENTI REAL-LIFE AFFETTI DA ARTRITI CRONICHE E GIÀ IN TRATTAMENTO CON ORIGINATORE (ETA-O): DATI PRELIMINARI P78

C. Bazzani, E. Zanetti, D. Bettoni, A. Tincani, R. Gorla

ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

Scopo dello studio. Nel gennaio 2016 la Commissione europea ha approvato l'immissione in commercio della versione biosimilare di etanercept. Il farmaco, noto come SB4, è stato autorizzato per il trattamento di artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APSo), spondiloartrite assiale (SPA) e psoriasi a placche. Studi clinici head-to-head (fase I/III) hanno confrontato SB4 con l'originatore dimostrando pari efficacia, sicurezza e immunogenicità. Uno studio di fase III ha portato al medesimo risultato anche in pazienti affetti da AR e sottoposti a switch ETA-O/SB4. Obiettivo del nostro studio è verificare efficacia e sicurezza di SB4 in una popolazione real-life di pazienti affetti da artriti croniche già in terapia con ETA-O.

Materiali e Metodi: nello studio sono stati arruolati pazienti affetti da artriti croniche già in terapia con ETA-O e sottoposti a switch verso SB4 dal 1/11/2016. I pazienti sono stati seguiti secondo normale pratica clinica. Parametri di efficacia (DAS-28-PCR/DAPSA/ASDAS) e sicurezza (comparsa di eventi avversi/tollerabilità della terapia) sono stati rilevati prima dello switch e dopo 12 settimane dallo stesso.

Risultati: I dati preliminari dello studio comprendono l'osservazione retrospettiva di 15 pazienti affetti da AR (9), APSo (5), SPA (1). Le caratteristiche dei pazienti prima dello switch sono riportate in TAB1. Dopo l'avvio di SB4, un'unica paziente (6,7%), affetta da AR e in terapia con ETA-O da 25 mesi, ha sperimentato una riacutizzazione articolare a 4 mesi dallo switch, con successiva ripresa di terapia con ETA-O (ad oggi

non disponibili ulteriori dati). In un caso il farmaco biosimilare è stato sospeso con ritorno all'originatore per espresso desiderio di maternità da parte della paziente, affetta da APSo e in remissione clinica dopo 4 mesi dallo switch. In 12 dei 13 pazienti (92%) che hanno proseguito SB4 dose e frequenza del farmaco sono rimaste invariate rispetto allo schema precedente. In tali pazienti infatti è stata mantenuta la condizione di remissione clinica/low-disease-activity. Una paziente, con AR long-standing e in taperig farmacologico prima dello switch, ha ridotto l'intervallo terapeutico da 10 a 7 giorni per ripresa di monoartrite dopo 4 mesi dall'avvio di SB4. Tre pazienti in taperig farmacologico prima dello switch hanno proseguito con il medesimo schema terapeutico dopo l'avvio di SB4. Nessun evento avverso serio è occorso durante terapia con SB4. Nessun paziente ha manifestato reazioni cutanee in sede iniettiva. Un solo paziente (6,7%) ha riferito discomfort dopo somministrazione di SB4 (dolore locale durante somministrazione sottocutanea).

Conclusioni: I dati preliminari dello studio, pur derivati dall'osservazione retrospettiva di un numero limitato di soggetti, sembrano confermare, nel breve periodo, una sostanziale comparabilità tra SB4 e ETA-O anche in pazienti già in trattamento con ETA-O e sottoposti a switch. Ulteriori dati in termini di numerosità campionaria ed estensione del follow-up sono necessari per confermare questi risultati di real-life.

Keywords: Terapie biologiche, Biosimilari, Etanercept.

		SA (N): 1	AR (N): 9	APSo (N): 5
ETA'		50	65±13	43±15
HLAB27 POSITIVO, N		1/1	-	0
ANTI-CCP AB POSITIVI, N		-	4/9	-
DAS28		-	1.8±0.6	-
DAPSA		-	-	2.99±2.92
ASDAS		3	-	-
LINEE DI TRATTAMENTO IFX-O, N	PRIMA	0	9/9	3/5
	SECONDA	1/1	0	2/5
	>SECONDA	0	0	0
DURATA TRATTAMENTO ETA-O, MESI		51	41±31	52±30

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche basali pre-switch. Se non diversamente segnalato, i valori riferiscono a media e DS.

SHORT-TERM EFFECTS OF LOW DOSE GLUCOCORTICOIDS ON SERUM LEVELS OF BONE TURNOVER MARKERS AND WNT INHIBITORS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

P79

M. Vitiello¹, O. Viapiana¹, N. Malavolta², G. Saviola³, R. Bortolotti⁴, L. Idolazzi¹, F. Bertoldo¹, D. Gatti¹, M. Rossini¹

¹Rheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona; ²Rheumatology Unit, AOU of Bologna, Policlinico S. Orsola Malpighi, Department Cardio-Toraco-Vascolare, Bologna; ³Rheumatology and Rehabilitation Unit, Salvatore Maugeri Foundation IRCCS, Castel Goffredo, Mantua; ⁴Rheumatology Unit, S. Chiara Hospital, Trento

Objectives: To evaluate changes in serum bone turnover markers and Wnt inhibitors at 7- and 30-days after initiation of low dose glucocorticoid (GC) treatment of early Rheumatoid Arthritis (RA).

Methods: 27 adult patients suffering from early RA were prospectively enrolled. Blood tests including C-Reactive Protein (CRP), amino-terminal propeptide of type 1 procollagen (PINP, marker of bone formation), carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX, marker of bone resorption), Sclerostin, and Dickkopf-related protein 1 (DKK1) were detected at baseline and 7 and 30 days after starting low dose of GC (methylprednisolone 4 mg/day).

Results: At baseline we observed a significant positive correlation between CRP and DKK1 serum levels ($r=0,63$; $p<0,05$) and between DKK1 and CTX serum levels ($r = 0,38$;

$p<0,05$). A significant decrease in serum levels of CRP, PINP, and Sclerostin was observed after 7 and 30 days of GC treatment ($p<0,05$). About DKK1, it has been detected a not significant tendency to decrease after starting GC. CTX serum levels showed no significant changes.

Conclusions: This study has shown that in early RA short-term effects of a low dose GC treatment on bone metabolism are characterized by reduction of bone formation without increase of bone resorption. The observed decrease in PINP and Sclerostin serum levels might mean that also low dose of GC could acutely suppress bone formation and induce loss of function and/or number of osteocytes.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Corticosteroids, Osteoporosis.

TELEMEDICINA PER I PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATICHE: REVIEW SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

P80

I. Cangemi, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli

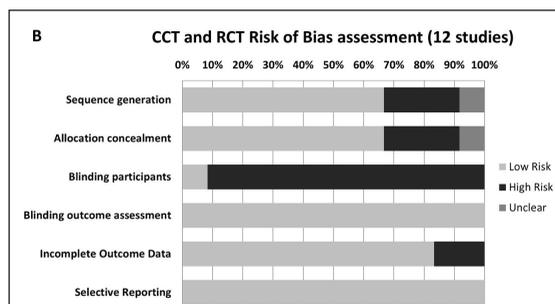
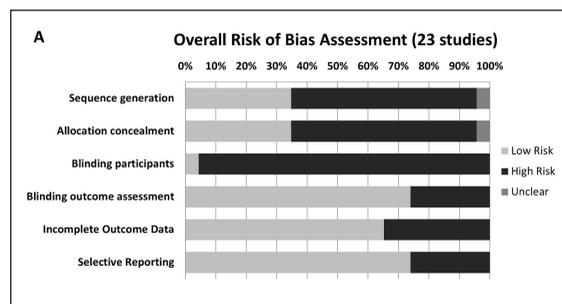
Università degli Studi di Cagliari e A.O.U. Cagliari, Monserrato, Cagliari

Scopo del lavoro: La Telemedicina è l'insieme di tecniche che permettono di fornire servizi sanitari a distanza. La sua applicazione è ormai routinaria in alcuni campi della medicina. Lo scopo di questo studio è valutare feasibility, efficacia e accettazione da parte dei pazienti degli interventi di Telemedicina applicati alla Reumatologia (Tele-Reumatologia), attraverso una revisione sistematica della letteratura internazionale.

Materiali e Metodi: La ricerca degli articoli è stata eseguita sui database PubMed, Scopus, e Cochrane. L'analisi dei database ha interessato il periodo 01/01/1990-31/12/2016. Gli articoli scientifici identificati sono stati inclusi nella review sistematica sulla base di criteri predefiniti. In particolare era condizione necessaria all'inclusione il fatto che gli articoli

riportassero gli outcome di feasibility, efficacia e/o soddisfazione dei pazienti, per ogni intervento di Tele-Reumatologia proposto anche se non confrontato con lo standard-of-care. Per ogni articolo incluso è stata effettuata una valutazione di qualità utilizzando il Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias ed una versione modificata del CONSORT Statement 2010.

Risultati: Sono stati analizzati 177 articoli, di cui 23 sono stati inclusi nella review. Cinque studi riportavano dati sulla feasibility, 14 sull'efficacia e 9 sulla soddisfazione dei pazienti. Quindici studi (65,2%) hanno valutato strategie di self-management della malattia, 4 (17,4%) la misurazione dell'attività di malattia a distanza, 2 (8,7%) la possibilità di effettuare



consulti reumatologici a distanza, 1 (4,3%) il monitoraggio a distanza del trattamento, 1 (4,3%) il monitoraggio di un programma di riabilitazione a distanza. Sette studi (30,4%) sono stati eseguiti su popolazioni di pazienti affetti da artrite reumatoide, 2 (8,7%) sclerosi sistemica (1 includeva anche pazienti con artrite reumatoide), 5 (21,7%) fibromialgia, 2 (8,7%) artrosi, 3 (13,0%) artrite idiopatica giovanile e 4 (17,4%) coorti miste. L'eterogeneità degli studi ha precluso la meta-analisi dei risultati.

I differenti interventi sono stati suddivisi in Tele-Reumatologia sincrona (consulti real-time a distanza) ed asincrona (valutazione dell'attività di malattia a distanza, telemonitoraggio delle strategie o della riabilitazione e programmi di autogestione). La feasibility ed il tasso di soddisfazione dei pazienti sono risultati elevati o molto elevati per i vari tipi di intervento

analizzati. Sebbene l'efficacia sia risultata uguale o superiore rispetto all'approccio tradizionale face-to-face, gli studi analizzati mostravano delle limitazioni che ne inficiavano l'attendibilità. Tali limitazioni erano da riferirsi per la maggior parte al disegno dello studio. Infatti solo 9 degli studi erano trial clinici randomizzati controllati (RCT), peraltro gravati da alcuni bias, quali la bassa numerosità del campione e la mancanza di blinding dei trattamenti.

Conclusioni: Sebbene gli interventi di Tele-Reumatologia siano risultati ben accettati dai pazienti, sono necessari ulteriori studi, in particolare RCT, per confermarne la reale efficacia quando posti a confronto con approcci di tipo tradizionale.

Keywords: *Telemedicina, Review sistematica, Artrite reumatoide.*

ARTRITE REFRAATTARIA COME PRIMA MANIFESTAZIONE CLINICA DI INFEZIONE DA HIV: DESCRIZIONE DI TRE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA P81

E. Marasco, F. Bobbio Pallavicini, P. Delvino, L. De Stefano, I. Chiapparoli, C. Montecucco

Cattedra e S.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro: L'artrite può rappresentare il quadro clinico di esordio di un'infezione da HIV non nota. Diverse sono le manifestazioni autoimmuni descritte in corso di infezione da HIV che possono complicarne l'inquadramento diagnostico.

Materiali e Metodi: Riportiamo tre casi clinici di pazienti, ricoverati presso il nostro reparto, con pregressa o sospetta diagnosi di artrite e successivamente risultati affetti da infezione da HIV.

Risultati:

Caso 1: Uomo di 41 anni, valutato in altra sede, per artrite coinvolgente le caviglie e le articolazioni MTF con ANA+ e ACPA+ a basso titolo, ed aumento degli indici di infiammazione. Posta diagnosi di artrite reumatoide (AR), veniva trattato con metilprednisolone ed idrossiclorochina senza beneficio. Dopo 8 mesi comparsa di porpora e disestesie agli arti inferiori per cui si rivolgeva alla nostra struttura. Presentava artrite di entrambe le caviglie, aumento di VES e PCR, ANA+ a basso titolo mentre ACPA e ANCA risultavano negativi. In considerazione della comparsa di neuropatia periferica, porpora e della scarsa risposta allo steroide, prima di potenziare la terapia con DMARDs venivano indagate anche cause infettive di artrite. Il paziente risultava positivo per HIV, veniva pertanto iniziata la terapia anti-retrovirale (ART) con significativo miglioramento del quadro clinico.

Caso 2: Donna di 65 anni ricoverata presso la nostra struttura per calo del visus dell'occhio sinistro. Valutata da specialista neurologo veniva posta sospetto diagnostico di Arterite di Horton. All'esame obiettivo presenza di placche eritemato-desquamate palmo-plantari, moderato versamento alle ginoc-

chia e uveite monolaterale. Riferiva episodio di diarrea due mesi prima. Il trattamento con anti-infiammatori non steroidei risultava inefficace. Il quadro clinico indirizzava verso una sindrome di Reiter per cui venivano indagate cause infettive di artrite. Rapid Plasma Reagin (PRP per Treponema) e il test per HIV risultavano positivi. La paziente veniva trattata con Penicillina ev e ART.

Caso 3: Uomo di 52 anni con pregressa diagnosi di AR trattato con MTX e adalimumab con parziale beneficio; entrambi i farmaci venivano sospesi per infezioni ricorrenti e successivamente veniva iniziata terapia con SSZ. Dopo un intervento chirurgico per fistola anale, il paziente presentava riacutizzazione dell'artrite e veniva ricoverato presso la nostra struttura. All'ingresso DAS28 pari a 6.96; rash eritemato-desquamato al cuoio capelluto compatibile con eczema, positività per FR ed ANA. Alle radiografie articolari assenza di erosioni. In considerazione delle pregresse infezioni ricorrenti venivano indagate anche cause di artrite infettiva. Il paziente risultava positivo per HIV. Iniziava trattamento con ART, con significativa riduzione del DAS28 (3.20) a 2 mesi senza modificazioni della terapia per AR.

Conclusioni: L'infezione da HIV può essere complicata dalla presenza di manifestazioni cliniche riferibili a patologie autoimmuni. Il test per HIV dovrebbe essere preso in considerazione nell'inquadramento diagnostico delle malattie autoimmuni che si presentano con quadri atipici e refrattarietà ai trattamenti convenzionali.

Keywords: *Artrite, HIV, Manifestazioni autoimmuni.*

PROFILO DI SICUREZZA DI BARICITINIB NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ATTIVA: UN'ANALISI INTEGRATA

P82

S. Betti¹, J. Smolen², M. Genovese³, T. Takeuchi⁴, D. Hyslop⁵, W. Macias⁵, T. Rooney⁵, L. Chen⁵, C. Dickson⁵, J. Riddle⁵, T. Cardillo⁵, K. Winthrop⁶

¹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino; ²Medical University of Vienna, Vienna; ³Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, USA;

⁴Keio University, Tokyo, Japan; ⁵Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA ⁶Oregon Health Sciences University, Portland, OR, USA

Introduzione: Baricitinib (un inibitore orale delle Janus chinasi [JAK]1 e JAK2) è in fase di sviluppo per i pazienti con artrite reumatoide (AR) attiva. In questo report valutiamo la sicurezza di baricitinib nei pazienti con AR attiva nell'ambito di 8 studi completati (4 di fase III, 3 di fase II e 1 di fase Ib) e di 1 studio di estensione a lungo termine attualmente in corso. **Materiali e Metodi:** L'analisi primaria di sicurezza si basava su 6 studi (tutti con un braccio baricitinib 4 mg una volta al giorno e un braccio placebo), e le valutazioni dose-risposta su 4 studi (tutti con bracci baricitinib 2 mg e 4 mg una volta al giorno e braccio placebo). Inoltre, il set "baricitinib" includeva tutti i pazienti esposti a qualsiasi dose di baricitinib. Due studi comprendevano comparatori attivi.

Risultati: In totale, 3464 pazienti sono stati esposti a baricitinib (4214 pazienti-anno; 2166 pazienti [62,5%] >1 anno; 467 [13,5%] >2 anni). Nelle fasi controllate del programma non sono stati osservati aumenti dei decessi, degli eventi avversi responsabili dell'interruzione del farmaco sperimentale, delle neoplasie maligne, degli eventi avversi cardiaci maggiori o delle infezioni gravi con baricitinib rispetto al placebo/

trattamento attivo. Casi di herpes zoster sono stati riportati più frequentemente con baricitinib rispetto al placebo. Nelle fasi randomizzate, controllate del programma, è stata riportata tubercolosi (TB) in 2 pazienti: 1 con baricitinib 4 mg, 1 con adalimumab; nelle fasi non controllate, sono stati riportati 6 eventi di TB (baricitinib 4 mg: 2 con screening per la TB incompleto, 3 senza batterio confermato). Tutti i casi di TB si sono verificati in aree endemiche. Sono stati rilevati due casi di perforazione gastrointestinale (0,5/100 pazienti-anno). Il trattamento con baricitinib è stato associato a variazioni di parametri ematologici/ematochimici selezionati; alcuni pazienti (<1%) hanno interrotto il trattamento in seguito a risultati anormali delle analisi di laboratorio. Non si è verificato un aumento del rischio nel corso del tempo per le variabili di cui sopra con un'esposizione prolungata.

Conclusione: Nel contesto dell'efficacia descritta, baricitinib ha presentato un profilo di sicurezza accettabile nei pazienti con AR attiva da moderata a severa.

Keywords: Baricitinib, Artrite reumatoide, Sicurezza.

ADERENZA E PERSISTENZA ALLE TERAPIE SONO STRETTAMENTE E DIRETTAMENTE LEGATE ALLA SODDISFAZIONE PER IL RAPPORTO CON MEDICI ED INFERMIERI E PER LA QUALITÀ DELLE INFORMAZIONI RICEVUTE

P83

U. Viora, R. Giannelli, M.G. Pisu, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Aderenza e persistenza non ottimali sono una delle principali cause di inefficacia delle terapie per i pazienti affetti da malattie reumatiche (RMDs), insieme alla mancata condivisione delle scelte terapeutiche e al non ottimale rapporto con il medico e con il personale paramedico.

Tra i tanti aspetti evidenziabili da un'approfondita analisi dei risultati dello studio Mosaico, quello relativo alla soddisfazione del paziente per le informazioni ricevute dai professionisti che si occupano di lui e per il rapporto che si instaura con il medico di riferimento è uno dei più interessanti e dimostra quale importantissimo ruolo abbia nella determinazione del paziente ad aderire in maniera corretta alla terapia propostagli.

Obiettivo: Evidenziare il grado di soddisfazione per le informazioni ricevute dal personale medico e paramedico; determinare il grado di soddisfazione per il rapporto medico/paziente; valutare l'influenza di entrambi i precedenti parametri sull'aderenza e la persistenza alle terapie.

Metodi: Delle 72 domande di cui era composto il questionario alla base dello studio Mosaico, ben 19 (26,3%) erano dedicate alle informazioni ricevute/rapporto medico paziente (Social Support from Health Care Providers scale - 9 questions) ed ai risvolti dell'eventuale insoddisfazione sull'aderenza alle terapie.

Questo lavoro è il risultato dell'analisi specifica delle risposte a quelle domande.

Risultati: 295 i questionari ritenuti validi ai fini dell'analisi per le RMDs (Artrite Reumatoide - AR, Spondilite anchilosante (SA), Artrite Psoriasica (Aps)).

Il 37% delle persone riferisce di essere fortemente insoddisfatto delle informazioni e del supporto ricevuto da medici ed infermieri, percentuale che si riduce nel caso di pazienti in terapia con farmaci biologici.

Il 14% degli intervistati dichiara di aver interrotto la terapia senza parlarne o comunicarlo al medico e l'11% ha comunicato l'interruzione al medico solo a cose fatte.

Le persone che ricevono un buon sostegno da parte dello staff sanitario sono più aderenti di quelle che sono moderatamente o poco soddisfatte di esso ed il dato appare ancora più evidente per quanto riguarda la soddisfazione per le informazioni ricevute

Conclusioni: Le persone affette da malattie reumatiche, benché siano le più soddisfatte del rapporto che hanno con il proprio staff di cura tra le tre tipologie di pazienti studiate, ritengono che tale rapporto sia ancora pesantemente insufficiente e che le informazioni che ricevono da parte di chi si prende cura di loro non siano in linea con quanto vorrebbero sapere,

costringendoli spesso ad un'integrazione, che viene desunta principalmente dal web.

L'analisi conferma che maggiore è la soddisfazione per il rapporto con lo staff e per la qualità, chiarezza e completezza delle informazioni ricevute, maggiore è l'aderenza e la per-

sistenza alle terapie proposte. Resta da indagare quali siano i motivi dell'insoddisfazione, argomento che verrà trattato in futuro con appositi progetti.

Keywords: Aderenza, Persistenza, Soddisfazione.

ESPERIENZA MULTICENTRICA CAMPANA (ITALY) CON ABATACEPT SC IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE SEGUITI IN TIGHT CONTROL MENSILE: OSSERVAZIONE AD UN ANNO DI TRATTAMENTO

P84

R Russo¹, E. Tirri², R. Buono¹, A. Parisi¹, M. Mennella³, D. Mantova³, S. Montalbano², D. Lubrano², C. Setola⁴, G. Italiano⁴

¹UOS Reumatologia AORN Cardarelli, Napoli; ²UOSD Reumatologia P.O.S. Giovanni Bosco, Napoli;

³Ambulatorio Reumatologia ASL NA2 Nord, Napoli; ⁴Ambulatorio Reumatologia AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Scopo del lavoro: Le linee guida EULAR sul Treat to Target sottolineano che la terapia dell'Artrite Reumatoide (AR) deve mirare ad un target prefissato: remissione o Low Disease activity attraverso un tight control dell'attività di malattia che migliora l'outcome rispetto ad un controllo clinico routinario. Il tight control non è sempre applicato nella pratica clinica e questo può influenzare gli outcome terapeutici. Abatacept è un farmaco biologico che blocca selettivamente la costimolazione del linfocita T agendo sul CD80/86 impedendo il legame con il CD28 e rappresenta una opzione terapeutica efficace e ben tollerata per i pazienti affetti da artrite reumatoide sia naive ai biologici che experienced. Abbiamo voluto analizzare la retention rate e l'efficacia di Abatacept ad un anno in pazienti sottoposti ad un tight control mensile confrontandoli con i valori presenti in letteratura per sottolineare l'importanza del tight control e l'efficacia del farmaco.

Materiali e Metodi: I pazienti con AR eleggibili al trattamento con Abatacept 125 mg sc sono stati inseriti in un programma di tight control mensile. Analizzando i nostri database abbiamo valutato la Retention rate di Abatacept ad un anno e l'efficacia clinica in termini di modifica del CDAI (Clinical Disease Activity Index) e dell'HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index).

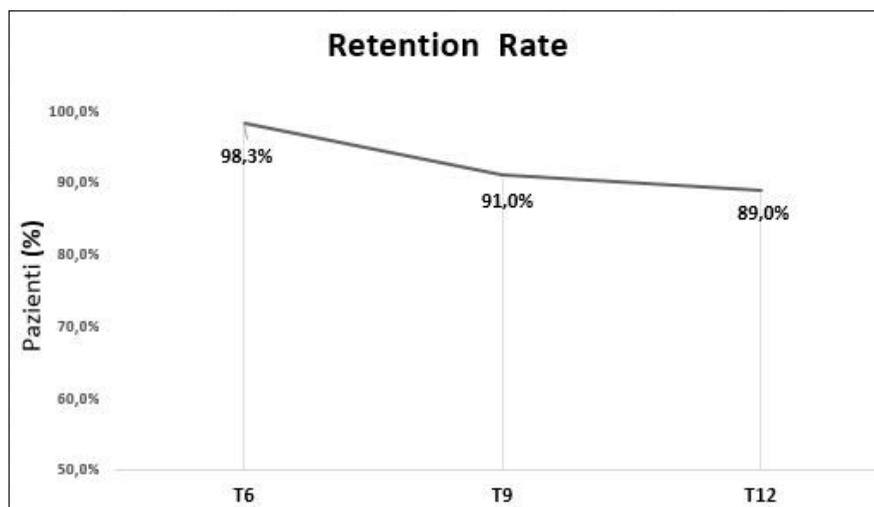
Risultati: 126 pazienti dal gennaio 2015 al dicembre 2016

hanno iniziato terapia con Abatacept sc 125 mg e seguiti in regime di tight control mensile. 106 erano donne (84%) e 20 uomini (16%) con età media 59,8 anni e durata media di malattia pari a 8,6 anni. L'analisi è stata effettuata a 6, 9 e 12 mesi (T6-T9-T12) per la retention rate e a 3, 6 e 12 mesi (T3-T6-T12) per la valutazione di efficacia (HAQ-DI e CDAI). La retention rate è stata 98,3% a T6; 91% a T9 e 89% a T12. L'HAQ-DI medio al basale era di 1,44 con una progressiva riduzione nel tempo: T3 HAQ-DI medio 0,89; T6 0,82; T12 0,66. Lo CDAI medio al basale era pari a 16,58 ed è risultato a T3 10,45, a T6 9,12 e a T12 5,68 (Fig. 1).

Conclusioni: Un'analisi ad interim dello studio ACTION (Abatacept In rOutine clinical practice) studio prospettico, osservazionale multicentrico su Abatacept ev ha evidenziato una RR intorno al 90% a sei mesi e 70% ad un anno. Una sottoanalisi dello studio ACTION per la popolazione italiana ha evidenziato una RR a sei mesi del 91%.

Il tight control mensile effettuato sui nostri pazienti ha evidenziato una migliore RR sia a sei che 12 mesi. Abatacept sc ha mostrato di ridurre già a tre mesi il CDAI e di migliorare la qualità della vita del paziente come evidenziato dalla variazione dell'HAQDI.

Keywords: Artrite reumatoide, Abatacept, Tight control.



VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI METADOXINA NEL CONTRASTARE LA TOSSICITÀ EPATICA DERIVANTE DA TERAPIA CON METOTRESSATO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P85

S. Parisi, M. Scarati, M. Priora, M.C. Ditto, C.L. Peroni, A. Laganà, E. Fusaro

A.O.U. Città della Salute e della Scienza - Struttura Complessa Reumatologia, Torino

Scopo del lavoro: Il Metotressato (MTX) inibisce gli enzimi del metabolismo delle basi puriniche, causando l'accumulo di adenosina, o l'inibizione dell'attivazione della cellula T e la soppressione dell'espressione della molecola di adesione intercellulare dalle cellule T. In corso di trattamento si possono sviluppare diversi effetti avversi e fra questi si può determinare epatotossicità, caratterizzata in genere da un aumento, normalmente asintomatico e transitorio, dei livelli degli enzimi epatici AST e ALT in particolare determinando talvolta la sospensione della terapia. La Metadoxina (MTDX), è un farmaco usato per trattare l'intossicazione cronica e acuta da alcool, inoltre, previene l'inattivazione dell'adenosina trifosfato (ATP) per acetaldeide e da pirrolidone carbossilato. La MTDX ha dimostrato di migliorare gli indici biochimici della funzione epatica e di ridurre lo stress ossidativo, determinando un effetto protettivo dai radicali liberi.

Lo scopo di questo studio preliminare è stato quello di valutare i possibili effetti sulla funzionalità epatica della MTDX nei pazienti con AR e in trattamento con MTX.

Materiali e Metodi: Lo studio prevedeva il reclutamento di pazienti affetti da AR in trattamento con MTX e l'ulteriore selezione secondo metodo di randomizzazione semplice di un sottogruppo di soggetti che ha assunto MTDX al dosaggio di 500 mg 2 volte al giorno per 28 giorni a partire dalla 5ª settimana di terapia con MTX fino alla 8ª inclusa.

Tutti i pazienti hanno effettuato un follow up di 12 settimane,

valutando: dati demografici, ematochimici di monitoraggio richiesti per il MTX secondo scheda tecnica (in particolare AST e ALT), indici di flogosi, assetto anticorpale, numero di articolazioni dolenti e tumefatte, terapie concomitanti (FANS e corticosteroidi) e grado di disabilità (HAQ) (Tab. I).

Risultati: Sono stati reclutati 24 pazienti affetti da AR, (20 donne) di età media (\pm DS) pari a 51.3 aa (\pm 14.1), che hanno iniziato il trattamento con MTX (dosaggio medio pari a 12.3 \pm 2.6). Il 70.3% assumeva GC con dosaggio medio pari 3.72 \pm 2.71 Sono stati poi selezionati 13 pazienti a cui è stata aggiunta terapia con MTDX 500 mg 2 cp al giorno a partire dalla 5ª settimana di monitoraggio fino all'8ª inclusa. I pazienti trattati con MTDX+MTX hanno mostrato una riduzione degli indici di funzionalità epatica (AST δ -18.38 p=0.004 - ALT δ -19.23 p=0.004) maggiore rispetto ai pazienti in trattamento con solo MTX (AST δ -4.27 p=0.110 - ALT δ -6.09 p=0.045) dopo 12 settimane di monitoraggio, senza mostrare differenze statisticamente significative sull'attività di malattia nei due gruppi di pazienti (Tab. II).

Conclusioni: Questo studio ha mostrato il possibile effetto della MTDX nell'aumentare la tollerabilità al MTX, senza apparentemente influire sull'efficacia della terapia di fondo. Il suo ruolo, dunque, potrebbe avere utili risvolti nei pazienti, ad esempio, che iniziano la terapia con MTX per migliorarne la tollerabilità o sviluppano epatotossicità durante il trattamento.

Keywords: Metotressato, Metadoxina, Epatotossicità.

Tabella I - Analisi al basale.

VARIABILI	MTX	MTX+MTDX	p-value
Durata Malattia (aa), m \pm DS	4.91 \pm 1.70	4.69 \pm 1.80	ns
AST (U/l), m \pm DS	13.18 \pm 3.19	18.46 \pm 7.15	ns
ALT (U/l), m \pm DS	17.09 \pm 6.35	20.23 \pm 7.96	ns
VAS Dolore, m \pm DS	23.64 \pm 19.76	27.31 \pm 20.17	ns
DAS28, m \pm DS	3.6 \pm 0.91	3,72 \pm 0.87	ns
HAQ, m \pm DS	0.61 \pm 0.47	0,68 \pm 0.37	ns
MTX (mg), m \pm DS	12.27 \pm 2.61	12,69 \pm 2.59	ns
GC (mg), m \pm DS	3.41 \pm 2.80	4,04 \pm 2.61	ns

AST: aspartato amino transferasi; ALT: alanina amino transferasi; MTX: Metotressato; MTDX: Metadoxina; GC: Glucocorticoidi

Tabella II - Confronto funzionalità epatica tra i due gruppi di pazienti.

TRANSAMINASI	MTX			MTX+MTDX		
	4a sett	12a sett	Δ	4a sett	12a sett	Δ
AST(U/l), m \pm DS	39,09	34,82	4,27	42,46	24,08	18,38
ALT(U/l), m \pm DS	46,82	40,73	6,09	43,92	24,69	19,23

AST: aspartato amino transferasi; ALT: alanina amino transferasi; MTX: Metotressato; MTDX: Metadoxina; GC: Glucocorticoidi

BARICITINIB INIBISCE LA PROGRESSIONE RADIOGRAFICA DEL DANNO ARTICOLARE A 1 ANNO NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) E UNA RISPOSTA INADEGUATA A CDMARD

P86

L. Langella¹, D. van der Heijde², M. Dougado³, YC. Chen⁴, M. Greenwald⁵, E. Drescher⁶, R. Klar⁷, L. Xie⁸, I. De La Torre⁸, T. Rooney⁸, S. Witt⁸, D. Schlichting⁸, S. De Bono⁸, P. Emery⁹

¹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino; ²Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ³Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France; ⁴Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ⁵Desert Medical Advances, Palm Desert, USA; ⁶Veszprém Csolnoky Ferenc County Hospital, Veszprém, Hungary; ⁷Quintiles Transnational INC, Durham, USA; ⁸Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA; ⁹Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom

Introduzione: Baricitinib, un inibitore delle JAK1/2, si è dimostrato efficace in uno studio di fase III della durata di 24 settimane in pazienti con AR attiva e una risposta inadeguata ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (csDMARD) (RA-BUILD). L'obiettivo di questa analisi era di valutare la progressione radiografica del danno articolare nei pazienti provenienti dallo studio RA-BUILD con una risposta inadeguata o intolleranza a =>1 csDMARD, in 48 settimane di trattamento con baricitinib nello studio di estensione a lungo termine, RA-BEYOND.

Materiali e Metodi: Nello studio di 24 settimane RA-BUILD, i pazienti sono stati randomizzati a placebo (N=228), a baricitinib 2 mg (N=229) o a baricitinib 4 mg (N=227) una volta al giorno, con terapia rescue possibile a partire dalla settimana 16. I pazienti che hanno concluso lo studio RA-BUILD e sono entrati nello studio RA-BEYOND hanno proseguito con la dose di baricitinib ricevuta alla fine di RA-BUILD. I pazienti che ricevevano il placebo alla fine di RA-BUILD sono passati a baricitinib 4 mg in RA-BEYOND. La cecità del paziente e dello sperimentatore è stata mantenuta in RA-BEYOND. Il danno articolare è stato misurato tramite il punteggio van der Heijde-mTSS (Total Sharp Score modificato). Per tenere conto dei punteggi mancanti e dei punteggi ottenuti dopo la terapia rescue o l'interruzione del farmaco sperimentale, i dati sono stati analizzati usando:

- 1) l'estrapolazione lineare;
- 2) l'ultima osservazione portata in avanti (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Con il metodo dell'ultima osservazione/LOCF sono stati utilizzati tutti i dati osservati disponibili, inclusi quelli successivi alla terapia rescue o al passaggio da una terapia all'altra, con i pazienti analizzati secondo l'assegnazione al trattamento originale.

Risultati: Utilizzando l'estrapolazione lineare, la progressione del mTSS, l'erosione ossea, e il restringimento dello spazio articolare a 24 e 48 settimane erano statisticamente significativamente inferiori per entrambe le dosi di baricitinib 2 o 4 mg rispetto al placebo ($p \leq 0,05$). Soltanto baricitinib 4 mg ha dimostrato un'inibizione statisticamente significativa della progressione radiografica del danno articolare rispetto al placebo utilizzando l'ultima osservazione/LOCF alla settimana 48 o in base a misure categoriche ($p < 0,05$).

Conclusione: Baricitinib per via orale una volta al giorno ha inibito la progressione radiografica del danno articolare nei pazienti con una risposta inadeguata o intolleranza a csDMARD su 48 settimane di trattamento. Il beneficio più consistente riscontrato nelle misure di progressione radiografica è stato osservato per la dose da 4 mg.

Keywords: Baricitinib, Artrite reumatoide, Danno articolare.

CASO CLINICO: GESTIONE DI SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA IN PAZIENTE AFFETTA DA MORBO DI STILL DELL'ADULTO

P87

I. Giovannini, L. Quartuccio, E. Cavallaro, M. Bond, E. Di Poi, S. De Vita
Azienda Ospedaliera Universitaria, Udine

Donna, 45 anni. Novembre 2016: febbre (40°C), artrite, rash cutaneo. Si escludevano cause infettive. Si riscontravano anemia, piastrinopenia, PCR 82 mg/L, ferritina 363 ng/mL, negativi gli autoanticorpi testati.

Ricoverata in reumatologia si sospettava morbo di Still dell'adulto e si avviava terapia steroidea (1 mg/kg) con beneficio. Tuttavia allo scalare dello steroide, riprendeva febbre, artrite e rash; per il riscontro febbre >39°, alterazione delle prove emogeniche, iperferritinemia (11.000 ng/mL) e ricomparsa di piastrinopenia (83000), si sospettava una sindrome da attivazione macrofagica (MAS). Si avviavano 3 boli di steroide, Anakinra (dal 05.12) e ciclosporina 300 mg/die. In benessere clinico, si osservava una riduzione delle piastrine in 72 ore da 130.000 a 35.000/mcl e dei leucociti totali. Si eseguiva un aspirato midollare, non probante per emofagocitosi. Si impostava metilprednisolone 1 mg/kg e si avviava terapia con immunoglobuline umane ev, sospendendo

anakinra. La crisi ematica migliorava: PLT risalivano a 69.000 mL. Pochi giorni dopo, si verificava rialzo febbrile (38,5°C), con flogosi, piastrinopenia (66.000 mcl) e calo dei leucociti totali. Si manteneva la terapia steroidea invariata e si avviava Tocilizumab sc, che consentiva un incremento dei leucociti e delle piastrine (fino a 85.000/mcl). Permanevano iperferritinemia oltre 15.000 ng/ml e rialzi febbrili quotidiani. Si anticipava la somministrazione di tocilizumab a +5 gg dal precedente, con beneficio sulla febbre e stabilità degli ematochimici: GB 4500 con PLT fino a 85.000/mL.

Scalando lo steroide, si rilevava un nuovo crollo della conta delle piastrine da 79.000 a 21.000, con rialzo febbrile (39°C), iperferritinemia 13.000 ng/mL e alterazione delle prove emogeniche. Si diagnosticava una sindrome da attivazione macrofagica in corso di morbo di Still (febbre, piastrinopenia, iperferritinemia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, aumento

di LDH, flogosi incrementata). Si avviava Canakinumab 150 mg e si incrementava terapia steroidea. Al giorno +2 dal Canakinumab si osservava apiressia ed al giorno +7 normalizzazione della conta piastrinica. Al giorno +12 si registrava nuovo peggioramento della conta piastrinica (67000/mcl), per cui si ripeteva Canakinumab senza consensuale incremento dello steroide, con progressivo beneficio sulla conta piastrinica (110000 dopo 1 settimana). Al mese +1 dall'avvio di Canakinumab la paziente si presentava apiretica, in completo benessere, con PLT 198000. Al mese +2 persisteva benessere clinico, per cui scaldava progressivamente lo steroide con PLT 148000/mcL.

Conclusioni: La diagnosi di Morbo di Still dell'adulto è possibile solamente dopo un iter volto ad escludere prima di tutto eziologie infettive. Una delle complicanze più temibili, seppur rare è la MAS, che deve essere sempre sospettata in caso di piastrinopenia e leucopenia. Imprescindibile è comunque il controllo della malattia di base, anche nel caso di complicanze, e l'esclusione di eziologie infettive intercorrenti nel paziente immunodepresso, come il citomegalovirus.

Keywords: Morbo di Still dell'adulto, Sdr da attivazione macrofagica, Canakinumab.

VELOCITÀ DI INSORGENZA DELL'EFFETTO SU I PATIENT REPORTED OUTCOMES VALUTATI TRAMITE DIARIO ELETTRONICO GIORNALIERO DEL PAZIENTE NEL PROGRAMMA CLINICO DI FASE III SULL'AR CON BARICITINIB P88

M. Mezzetti¹, P. Taylor², G. Wright³, C. Gaich⁴, A. DeLozier⁴, S. de Bono⁴, D. Schlichting⁴, T. Rooney⁴, J. Liu⁴, S. Beattie⁴, M. Dougados⁵
¹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino; ²Kennedy Institute of Rheumatology, Botnar Research Centre Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculos, Oxford, United Kingdom; ³New York University Langone Medical Center, New York, USA; ⁴Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA, ⁵Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France

Introduzione: Baricitinib, un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, ha dimostrato efficacia clinica con un profilo di sicurezza soddisfacente se somministrato una volta al giorno in pazienti con AR in 4 studi di fase III completati. In 2 studi, RA-BEAM (studio di 52 settimane su pazienti con risposta inadeguata [IR] a metotrexato [MTX]) e RA-BUILD (studio di 24 settimane su pazienti con IR a DMARD sintetici convenzionali [csDMARD]), i pazienti hanno registrato il loro peggiore episodio di dolore articolare, la durata e la severità della rigidità articolare mattutina, e il peggiore episodio di stanchezza, ogni giorno per 12 settimane utilizzando un diario elettronico. Nelle analisi precedenti basate sulle medie settimanali dei punteggi giornalieri, baricitinib ha prodotto miglioramenti significativi negli outcome riferiti dai pazienti (PRO) rispetto al placebo già nella settimana 1, e rispetto ad adalimumab nelle settimane 2-4. L'obiettivo di tali analisi era di esplorare la cinetica della risposta utilizzando i punteggi giornalieri del diario senza le medie settimanali.

Metodi: I PRO sono stati analizzati già a partire dal giorno dopo la randomizzazione nello studio (giorno 1) fino al giorno 28 per tutti i pazienti trattati. Sono stati applicati modelli misti per le analisi di misure ripetute (con la durata della ri-

gidità articolare mattutina secondo metodi non parametrici).

Risultati: I punteggi giornalieri dei diari hanno mostrato un miglioramento significativo nei pazienti che ricevevano baricitinib rispetto a placebo o adalimumab. I miglioramenti rispetto al placebo erano evidenti già a partire dal 3° giorno di trattamento per quanto riguarda la severità della rigidità articolare mattutina e il peggiore episodio di stanchezza e di dolore articolare, e dal giorno 5 per la durata della rigidità articolare mattutina (Fig. 1). I miglioramenti rispetto ad adalimumab erano evidenti a partire dal giorno 19 per la severità della rigidità articolare mattutina, dal giorno 21 per il peggiore episodio di stanchezza, e dal giorno 17 per il peggiore episodio di dolore articolare. La maggiore rapidità ed entità del beneficio è stata osservata con la dose di baricitinib 4 mg.

Conclusione: In questa analisi post-hoc degli studi di fase III in pazienti affetti da AR con risposta inadeguata a MTX o ad altri csDMARD, il trattamento con baricitinib ha prodotto rapidi miglioramenti negli esiti riferiti dai pazienti rispetto a placebo e adalimumab, con differenze significative manifestatesi entro i primi giorni di trattamento.

Keywords: Baricitinib, Adalimumab, Esiti riferiti dai pazienti.

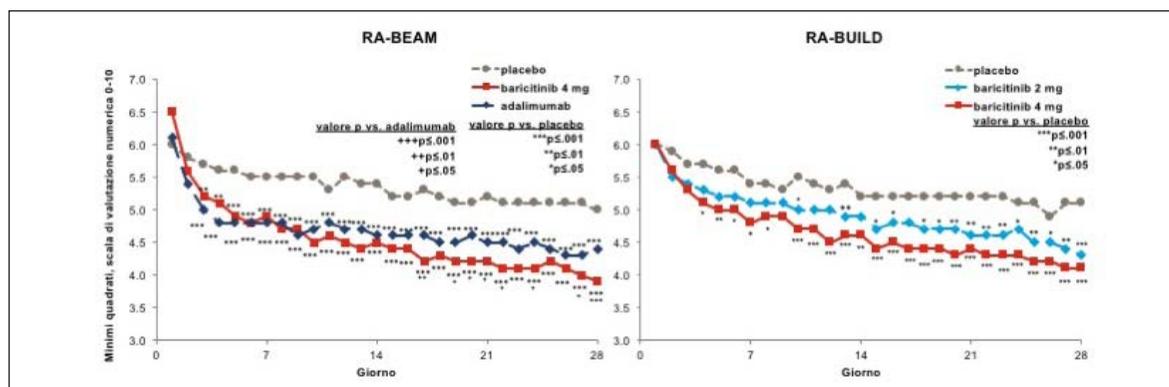


Figura 1 - Dolore articolare peggiore durante i 28 giorni di trattamento iniziali negli studi RA-BEAM e RA-BUILD.

EFFICACIA E SICUREZZA DELLO SWITCH DA ADALIMUMAB A BARICITINIB: DATI DI FASE III IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE P89

L. Maldera¹, P. Taylor², E. Keystone³, R. Ortmann⁴, M. Issa⁴, L. Xie⁴, D. Muram⁴, J. Bradley⁴, S. de Bono⁴, T. Rooney⁴, Y. Tanaka⁵
¹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino; ²Kennedy Institute of Rheumatology, Botnar Research Centre Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculos, Oxford, United Kingdom; ³The Rebecca MacDonald Centre For Arthritis, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada; ⁴Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA; ⁵The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Introduzione: Baricitinib è un inibitore orale delle JAK1/JAK2 per il trattamento di pazienti con artrite reumatoide moderata-grave. L'obiettivo di questa analisi era di valutare l'efficacia e la sicurezza nei pazienti dello studio RA-BEAM che passavano da adalimumab a baricitinib dopo la terapia rescue in RA-BEAM o dopo l'ingresso in uno studio di estensione a lungo termine (LTE) (RA-BEYOND).

Materiali e Metodi: Nell'RA-BEAM, 1305 pazienti sono stati randomizzati con schema 3:3:2 a placebo, baricitinib 4 mg 1 volta al giorno, o adalimumab 40 mg ogni 2 settimane. A partire dalla settimana 16, i non responder hanno ricevuto una terapia rescue in aperto con baricitinib 4 mg. Alla settimana 52, i pazienti potevano entrare nello studio LTE, dove tutti i pazienti (senza rescue) ricevevano baricitinib 4 mg e rimanevano in cieco con il trattamento randomizzato nel RA-BEAM. Non è stato applicato alcun periodo di washout di adalimumab per la terapia rescue o per il passaggio da adalimumab a baricitinib. Le analisi di efficacia hanno valutato sia i pazienti con e senza rescue dello studio RA-BEAM che sono entrati nello studio LTE =>24 settimane prima del cut-off dei dati. Le analisi di sicurezza includevano i pazienti senza rescue in RA-BEAM che erano entrati nello studio LTE.

Risultati: 51 pazienti in totale hanno ricevuto la terapia rescue passando da adalimumab a baricitinib 4 mg nel RA-BEAM; alla settimana 52, il 67%, il 49% e il 24% ha raggiunto la risposta ACR20, ACR50 e ACR70, rispettivamente. Tra i

pazienti che hanno completato l'RA-BEAM senza terapia rescue, 381/394 (97%) pazienti che ricevevano baricitinib e 238/241 (99%) pazienti che ricevevano adalimumab sono entrati nello studio LTE. Di questi, 185 (che hanno proseguito con baricitinib) e 108 (passati a baricitinib) hanno raggiunto le 24 settimane e sono stati inclusi nell'analisi di efficacia dello studio LTE; 340 pazienti (che hanno proseguito con baricitinib) e 211 pazienti (passati a baricitinib) sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza dello studio LTE. I pazienti che sono passati da adalimumab a baricitinib hanno mostrato miglioramenti nel controllo della malattia nel corso delle 12 settimane dopo il passaggio nello studio LTE, senza evidenza di peggioramento nelle 12 settimane seguenti. I tassi di incidenza aggiustati per l'esposizione degli eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAE) e delle infezioni, inclusi gli eventi seri, erano simili per i pazienti passati da adalimumab a baricitinib e per quelli che continuavano la terapia con baricitinib.

Conclusione: Il passaggio da adalimumab a baricitinib senza washout da adalimumab è stato associato a miglioramenti del controllo della malattia durante le prime 12 settimane dopo il passaggio, senza che si sia verificato un aumento dei TEAE complessivi, degli eventi avversi seri o delle infezioni, e senza evidenza successiva di peggioramento.

Keywords: Baricitinib, Adalimumab, Passaggio.

PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROS), RICONOSCIMENTO DEL RUOLO DI "ESPERTO" DELLA PERSONA MALATA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E NEI PROCESSI DECISIONALI IN TEMA DI SALUTE ED ELEMENTO ESSENZIALE DI RILEVAZIONE DEI REALI BISOGNI DI SALUTE P90

U. Viora, S. Tonolo
 ANMAR Italia, Roma

Anche il malato reumatico - qualunque sia la patologia - è sempre più consapevole delle differenze che emergono tra quanto riportato dai trials ed "ipotizzato" dal prescrittore e dal legislatore e la vita reale.

Il coinvolgimento internazionale delle Associazioni, grazie ad EULAR-PARE e alle Aziende, consente ai rappresentanti dei malati di condividere le esperienze dei Paesi (anglosassoni e del Nord Europa) in cui il coinvolgimento del paziente è continuo e ritenuto indispensabile per una corretta programmazione e legiferazione sanitaria, ma anche quelle di altre Nazioni in cui la Sanità si muove su canali più restrittivi di quelli Italiani. L'avvento dei PROs rende il paziente consapevole del ruolo di "esperto in quanto portatore del sapere legato alla sua storia di co-esistenza con la cronicità" (Piano Nazionale della Cronicità, messaggi chiave) che la malattia gli attribuisce.

Obiettivo: Valutare l'importanza delle indicazioni fornite dai PROs nella pratica clinica e nelle indagini epidemiologiche, di valutazione dell'impatto sulla QOL (psico-fisico-sociale), l'attività lavorativa e l'aderenza e persistenza alle terapie.

Metodologia: Abbiamo analizzato le principali scale di valutazione, nonché i questionari più utilizzati nelle sperimentazioni cliniche in Reumatologia e nelle numerose indagini condotte nel corso degli ultimi quattro anni mediante rilevamento dei PROs.

Risultati: I PROs esprimono ciò che è più rilevante per il benessere del malato circa il suo stato di salute e la gestione delle terapie, nell'ottica di un'effettiva personalizzazione e condivisione del percorso di cura.

Provenendo dai pazienti, senza intermediazione o interpretazione di medici, professionisti sanitari o di altri soggetti diversi, possono riguardare sintomi, segnali, stato funzionale, per-

cezioni, o aspetti della terapia (praticità e tollerabilità), senza alcun filtro che ne snaturerebbe la veridicità.

Ogni malato ha una personalissima percezione della malattia, dei sintomi, degli effetti collaterali, della qualità di vita, elementi che possono mutare, anche notevolmente, nello stesso paziente nel corso del tempo (per numerose variabili: condizioni sociali e familiari, età, stato di salute psicofisica, gravità e storia di malattia, effetti collaterali, comorbidità, politerapia); lo stesso paziente, in diverse fasi della malattia o della sua vita, potrebbe dare maggiore o minore peso ad uno di tali aspetti: occorre ripetere la rilevazione nel tempo, utilizzando gli stessi strumenti.

Conclusioni: Volendo dare connotazione più specifica, sia

come patologia che come impatto sull'attività lavorativa ed introdurre nuovi elementi, si potrebbero somministrare questionari - meno impiegati, ma altrettanto semplici e probanti - come il "Million Instrument" per il dolore alla schiena (back pain) nella Spondilite e l'AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales) o meglio l'AIMS2 (Arthritis Impact Measurement Scales 2) molto più completo.

È necessario che ad ogni studio vengano associati i PROs appropriati al disegno ed agli obiettivi primari e secondari e che i dati siano analizzati ed elaborati così da renderli scientificamente misurabili, catalogabili e condivisibili.

Keywords: PRO, Paziente, Esperto.

LA PROTESIZZAZIONE PRECOCE NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE NELL'ERA DEI BIOLOGICI: 145 IMPIANTI PROTESICI IN UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA TRENTENNALE

P91

T. Ubiali¹, M. Truzzi², R. Viganò², I. Pontikaki¹, C. Artusi¹, L.M. Argolini¹, P.L. Meroni¹

¹Ambulatorio per la Transizione in Reumatologia, ASST Pini CTO, Università degli Studi di Milano;

²UOC di Chirurgia Artrite Reumatoide, ASST Pini CTO, Milano

Scopo dello studio: Le cause principali di sostituzione protesica in giovane età sono le artrosi post-traumatiche, le displasie congenite e le malattie autoimmuni coinvolgenti le articolazioni, quali l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG). In base al morfotipo e alle condizioni del tessuto osseo e articolare di questi pazienti, è spesso necessario ricorrere all'utilizzo di impianti da revisione o custom-made. Nelle forme di AIG severe, refrattarie e poliarticolari, le terapie biotecnologiche hanno permesso di ottenere un miglior controllo di malattia, e conseguentemente di programmare interventi di protesizzazione (anche, ginocchia, caviglie).

Lo scopo dello studio è quello di descrivere l'esperienza di un ambulatorio interdivisionale (reumatologico e ortopedico per la transizione in giovani pazienti affetti da AIG) e l'outcome di protesizzazione.

Materiali e Metodi: Si è registrato un totale di 145 protesi (66 PT d'anca, 68 PT di ginocchio, 11 PT di caviglia) in un periodo compreso tra il 1999 e il 2016.

È stato definito un periodo di wash-out in base all'emivita di ogni biologico in corso al momento della programmazione dell'intervento.

È stata valutata la sopravvivenza dell'impianto a 10 anni di distanza dall'intervento. È stata inoltre analizzata la diversa tipologia di impianto e proposta una classificazione radiografica

in grado di fornire indicazioni sulla tipologia di impianto più efficace in questo tipo di pazienti.

Risultati: La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio era o era stata in terapia biologica prima della protesizzazione. Il follow-up a 10 anni ha mostrato una sopravvivenza media del 95.5%, con buoni risultati funzionali e soggettivi da parte del paziente. Le complicanze perioperatorie sono state del 2% (2 casi di distacco del trocantere, 2 casi di sepsi e 1 emorragia perioperatoria).

Conclusioni: La protesizzazione nel soggetto affetto da AIG è una procedura più complessa e delicata rispetto al tradizionale paziente artrosico. Ciò è legato alla gestione della terapia biologica, alla scarsa qualità dell'osso e alle spesso notevoli rigidità e deformità anatomiche di cui questi pazienti sono affetti. I risultati clinico-funzionali a lungo termine sono buoni, anche in pazienti con artriti gravi, e comportano una drastica riduzione della sintomatologia dolorosa e il recupero di una buona funzionalità degli arti inferiori. I risultati funzionali peggiori si verificano in pazienti con artriti attive poco controllate dalla terapia. L'utilizzo di impianti non cementati non diminuisce la sopravvivenza a 10 anni, sovrapponibile a quella degli adulti artrosici.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, Farmaci biologici, Impianti protesici.

OPZIONI TERAPEUTICHE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) IN ITALIA

P92

S. Losi¹, S. Antonelli², W. Fakhour³, V. Rogai¹, V. Blini⁴, S. Buda⁴, D. Sangiorgi⁴, V. Perrone⁴, L. Degli Esposti⁴

¹Eli Lilly & Company, Sesto Fiorentino; ²Eli Lilly & Company, Roma; ³Eli Lilly & Company, Windlesham, Surrey, United Kingdom;

⁴CliCon S.r.l. Health, Economics & Outcomes Research, Ravenna

Scopo del lavoro: Le linee guida internazionali raccomandano un aggressivo e tempestivo trattamento con farmaci DMARD convenzionali (csDMARD) o DMARD biologici

(bDMARD), in modo da prevenire un danno permanente nei pazienti affetti da AR. Scopo di questo lavoro è stato quello di descrivere le opzioni terapeutiche nei pazienti adulti affetti

da AR in Italia. Inoltre si è valutato la percentuale di pazienti "naïve" al trattamento con csDMARD.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo su database amministrativi di 6 ASL italiane. Il dato era disponibile dal 1 gennaio 2009 al 31 dicembre 2014. I dati sono poi stati ri-proporzionati sull'intero campione della popolazione italiana (60 milioni di persone). È stata utilizzata la farmacoutilizzazione dei 4 anni precedenti per estrapolare la medesima dei 4 anni successivi. I pazienti sono definiti "naïve" se nel pregresso non avevano prescrizioni di farmaci antireumatici. La popolazione è stata inclusa se presentava codice esenzione o diagnosi di AR (esenzione: 006 o ICD-9-CM: 714.0) e che avesse almeno una prescrizione di bDMARD o csDMARD o corticosteroidi nel 2014.

Risultati: I pazienti stimati con AR nel 2014 in Italia erano 148,251; di cui, 31%, trattati con csDMARD, 29% con corticosteroidi +1 csDMARD, 27% con corticosteroidi, 7% con bDMARD; 6% con corticosteroidi +2 csDMARD. I pazienti "naïve" trattati con csDMARD erano 24,092. Nei 4 anni pre-

cedenti, per estrapolare i pattern di trattamento nei 4 anni successivi, la maggioranza dei pazienti erano trattati con la stessa classe farmacologica, e un'alta percentuale di pazienti interrompevano il trattamento; in particolare: csDMARD (61%, 53%, 51% e 46%), corticosteroidi + csDMARD (17%, 15%, 14% e 15%), non trattati (12%, 16%, 18% e 23%), corticosteroidi (4%, 8%, 10% e 8%), 2 csDMARD (4%, 6%, 5%, e 4%), corticosteroidi +2 csDMARD (2%, 2%, 2% e 3%), bDMARD (0%, 0%, 1% e 1%), nei 4 anni di analisi rispettivamente.

Conclusioni: Il trattamento della AR in Italia studiata attraverso questo studio, ha mostrato una eterogeneità di trattamento, con diverse combinazioni terapeutiche tra corticosteroidi, csDMARD e bDMARD. I risultati mostrano un disallineamento con le linee guida e le raccomandazioni EULAR, un aspetto che necessita ulteriori investigazioni.

Keywords: Artrite reumatoide, Farmacoutilizzazione, Real-World Evidence.

INUSUALE ESORDIO CON POLISIEROSITE ED ARTRITE DI MALATTIA INFIAMMATORIA DELL'INTESTINO AD ESITO RAPIDAMENTE INFAUSTO

P94

R. Ghirardi¹, M. Manfredini², M. Corradini², L. Galeotti², N. Farinato², S. Canazza², G. Bernardi², M. Pagani¹, G. Arioli²

¹S.C. Medicina Generale, Pieve di Coriano (Mantova); ²S.C. Riabilitazione Specialistica, Pieve di Coriano

Paziente di 54 aa, ex forte fumatore. La sintomatologia precedente il ricovero era iniziata alcuni mesi prima con la comparsa di tumefazione ai piedi e alle caviglie associata ad episodi di artralgie diffuse e febbricola. In corso di degenza il quadro di sierosite è stato trattato con FANS; agli esami effettuati viene rilevata la presenza di un infarto miocardico misconosciuto, malattia coronarica bivasale, trattata con angioplastica coronarica ed impianto di stent medicati multipli su coronaria destra, ramo circonflesso e marginale.

È stata esclusa una sierosite autoimmune. Viene iniziata, nel sospetto di una evoluzione poliartritica, terapia steroidea. Viene pertanto dimesso con doppia terapia antiaggregante e indicazione allo studio dell'anemia.

Dopo la dimissione esegue pertanto una esofagogastroduodenoscopia con riscontro di un quadro di esofagite erosiva; una colonscopia con riscontro di diverticolosi del colon.

Dopo circa un mese viene ricoverato e durante la degenza viene confermato l'incremento degli indici di flogosi, si rileva positività della calprotectina fecale, negativa la ricerca di C. Difficile, sangue occulto marcatamente positivo in tre campioni. Viene effettuata una TC addominale con mdc, che rileva evidente distensione della maggior parte delle anse del piccolo intestino di pertinenza digiuno-ileale con modesto ispessimento ed enanchement delle pareti e accentuazione della plicatura, plurimi livelli idroaerei nel suo contrasto e ispessimento parietale della parete posterolaterale destra del retto, compatibilmente con un ileo paralitico su base flogistica.

Viene ripetuta una pancoloscopia/ileoscopia retrograda, che

mostra enterocolite diffusa di grado severo con estese ulcerazioni; vengono eseguite biopsie su colon e ileo terminale con esame istologico orientativo per morbo di Crohn. Il paziente sviluppa un'anemizzazione associata ad alvo diarroico con rettorraggia per cui diviene necessario eseguire trasfusioni di plasma ed emazie concentrate.

Viene adeguata la terapia medica introducendo piridostigmina, mesalazina, simeticone in associazione alla terapia steroidea ev. In corso di anemizzazione il paziente presenta un quadro di sindrome coronarica acuta per cui viene trasferito in ambiente cardiologico con riscontro ecocardiografico di acinesia infero-posteriore con ipocinesia del setto apicale, FE=48%.

Si eseguono numerose biopsie nell'ileo terminale e nel cieco ascendente. All'esame istologico quadro compatibile con malattia infiammatoria cronica idiopatica. Negativa la ricerca di CMV. Non evidenza di aspetti istologici riconducibili a M. di Whipple.

Nei giorni seguenti al quadro addominale si sovrappone rialzo febbrile con tosse e rantoli diffusi per cui esegue un RX e successivamente una TC torace che documenta un addensamento polmonare destro, viene sottoposto a colectomia totale e parziale resezione dell'ileo. Dopo l'intervento viene trasferito in Rianimazione dove presenta un episodio di marcata emoftoe che ne determina l'exitus.

All'autopsia riscontro di lesione da aspergilloso polmonare con ife fungine presenti nell'intestino.

Keywords: Polisierosite, Intestino, Atrite.

GLOMERULONEFRITE DA DEPOSITI DI IGA IN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON TOCILIZUMAB: CASO CLINICO

P95

I. Pantano, D. Iacono, V. D'Abrosca

Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro: Descriviamo il caso clinico di O.C., un paziente maschio di 53 anni, affetto da Artrite Reumatoide (AR) ed ipertensione arteriosa che ha sviluppato una glomerulonefrite da depositi di IgA in corso di terapia con tocilizumab.

Materiali e Metodi: Il nostro paziente riferiva l'esordio della patologia nel 1995 con poliartriti simmetriche alle piccole articolazioni delle mani. Si riscontrava, inoltre, la positività del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (ACPA) e nel tempo sono comparse erosioni ossee alla II e III articolazione metacarpofalangea delle mani e manifestazioni extrarticolari quali noduli reumatoidi sulla superficie estensoria dei gomiti.

Dal 1995 il paziente è stato trattato con csDMARDs (leflunomide, sulfasalazina e metotressato) senza ottenere un buon controllo dell'attività di malattia, per cui nel 2003 è stata introdotta terapia con infliximab 3 mg/kg in associazione a metotressato 15 mg/settimana, sospesa nel 2015 per comparsa di pericardite.

Da settembre 2015 è stata intrapresa terapia con sulfasalazina 2 gr/die e tocilizumab 8 mg/kg/mese, ottenendo una bassa attività di malattia.

Risultati: A novembre 2016, per l'improvviso riscontro di proteinuria in range glomerulare (0.697 g/24 h), ematuria e cilinduria (al sedimento urinario, emazie +++, cilindri ialini +) con valori di creatinemia ed azotemia nella norma, il paziente è stato ricoverato presso UOC Nefrologia dove veniva sottoposto ad indagini di laboratorio per escludere altre cause di glomerulonefrite (ANA, anti-dsDNA e anti-ENA negativi, C3 e C4 nella norma, siero amiloide nella norma) e a biopsia renale. La biopsia renale ha messo in evidenza la presenza di

un quadro di glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA all'immunofluorescenza. Il nostro paziente ha iniziato, quindi, terapia con Prednisone 1 mg/kg/die associato ad ACE-inibitore.

Conclusioni: L'interessamento renale in corso di AR è una complicanza sistemica la cui reale prevalenza non è ben definita poiché i dati derivano da reperti autoptici e da dati di laboratorio. (1) Il quadro più frequente di glomerulonefrite è quello mesangiale con positività per depositi di IgA e IgM all'immunofluorescenza. In questi casi i livelli di FR sono più alti rispetto a quadri di AR senza nefropatia (2). Il nostro è il primo caso descritto di glomerulonefrite da IgA insorta in un paziente di AR in trattamento con tocilizumab. In linea con quanto riportato in letteratura, il nostro paziente presentava livelli persistentemente elevati di FR. Il nostro caso vuole quindi sottolineare la necessità di una stretta sorveglianza, in pazienti di AR, soprattutto se sieropositivi, per il possibile sviluppo di complicanze sistemiche, nonostante il mantenimento del target terapeutico.

Bibliografia

1. Icardi A, et al. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2003; 55: 76-85.
2. Marinchev L, et al. Diffuse mesangial IgA glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis: a possible extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2009.

Keywords: Artrite reumatoide, Glomerulonefrite, Tocilizumab.

EMOFILIA ACQUISITA NELLE MALATTIE REUMATICHE: CASE REPORT CON REVIEW. UN RARO CASO DI EMOFILIA ACQUISITA IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE

P96

M. Abdel Jaber¹, A. Guella³, R. Bortolotti³, M. Felicetti², T. Aloisi³, G. Paolazzi³¹Scuola di Specializzazione Reumatologia - AOUI Verona; ²U.O.C. Reumatologia - Dipartimento di Medicina, Padova; ³Trento

Scopo del lavoro: L'emofilia acquisita è una rara condizione emorragica causata dalla formazione spontanea di autoanticorpi inibenti il fattore VIII o più raramente il fattore IX della coagulazione. La patologia può essere secondaria a cause autoimmuni, maligne o iatrogene nel 50% dei casi, mentre nei restanti rimane idiopatica. Seppur raramente, l'associazione con malattie reumatiche è descritta, per cui partendo da un caso di emofilia acquisita documentato nella nostra Unità Operativa, abbiamo revisionato la letteratura inerente le forme di emofilia acquisita in corso di malattie reumatiche.

Materiali e Metodi: ricerca di case report di emofilia acquisita in corso di malattie reumatiche o con diagnosi concomitante.

Risultati: Una donna di 70 anni, affetta da artrite reumatoide sieropositiva (AR) in remissione sostenuta con sola Idrossi-

clorochina (HCQ) e basse dosi di steroide (CS), veniva ricoverata in Ematologia per recente comparsa di ematomi spontanei sottocutanei, ematoma muscolare al vasto mediale ed emarto. Agli esami ematochimici presentava anemia secondaria al quadro emorragico e quadro compatibile con emofilia acquisita: Hb 9.5 g/dL, aPTT 2.03 Ratio, INR 1.05, fattore VIII 1% (v.n. >50%), inibitori fattore VIII 22 BU (v.n. <0.5 Bethesda Unit).

Durante il ricovero è stata impostata terapia steroidea (Prednisone 1 mg/kg/die) e immunosoppressiva con Rituximab (375 mg/mq a cadenza settimanale per 4 settimane). Attualmente la paziente ha eseguito la terza infusione di Rituximab: le condizioni cliniche sono stabili e gli ematochimici più recenti mostrano un lieve implemento del fVIII (6%).

Rivalutando la letteratura fino al termine del 2016, sono emer-

si 10 case report di emofilia acquisita in AR. Prendendo in considerazione le altre patologie reumatiche, da registrare 10 case report legati a lupus eritematoso sistemico (LES), due a sindrome di Sjögren e uno a polimialgia reumatica/arterite temporale. Di 7 case report il testo integrale e l'abstract non sono stati reperibili.

Tra i 16 casi consultabili si evidenziava una netta prevalenza del sesso femminile. La diagnosi della malattia reumatica è stata concomitante la presentazione clinica della forma emofilica in 5 casi (4 di LES e uno di polimialgia reumatica). Le manifestazioni cliniche più frequente sono risultati gli ematomi sottocutanei e muscolari, più raramente ematuria o emartro. La diagnosi si è basata su aumento di aPTT, netto calo del

fattore VIII e presenza di inibitori del fattore VIII. In tutti i casi l'approccio terapeutico è stato di tipo di immunosoppressivo (steroidi, Rituximab, Ciclofosfamide, Ciclosporina); in 4 casi sono stati utilizzati anche concentrato di fattore VIII, fattore VIIa ricombinante o concentrati di complesso protrombinico attivato. In 15 casi l'outcome è stato positivo, in un unico caso si è registrato l'exitus.

Conclusioni: L'emofilia acquisita, seppur rara, è un quadro che può associarsi anche all'artrite reumatoide per cui emerge l'importanza di approfondire la presenza di manifestazioni emorragiche articolari in tali pazienti.

Keywords: *Emofilia acquisita, Artrite reumatoide, Emartro.*

23 novembre 2017

P97 - P114 SESSIONE POSTER 6

**ARTRITE REUMATOIDE:
PATOGENESI E BIOMARKERS**

Moderatori:

V. Codullo (Pavia), P. Sfriso (Padova)

EFFETTI DEL BLOCCO DELLA CO-STIMOLAZIONE LINFOCITARIA INDOTTO DA ABATACEPT SULLE SOTTOPOPOLAZIONI DI LINFOCITI T CD4+ NAÏVE

P97

S. Piantoni¹, M. Scarsi², F. Regola¹, A. Tincani¹, P. Airò³¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi, Brescia; ²U.O. Medicina Interna, Ospedale di Esine-Vallecaminica, ASL Vallecaminica-Sebino, Esine, Brescia; ³U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro: Il blocco della co-stimolazione T-linfocitaria mediato da abatacept induce varie modificazioni nelle popolazioni T cellulari nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). In studi precedenti abbiamo documentato, tra l'altro, una riduzione della peculiare restrizione del repertorio del T-cell receptor (TCR), propria dei pazienti con AR (1). Per meglio comprendere i meccanismi che portano a questo risultato, abbiamo valutato le sottopopolazioni delle cellule T CD4+ naive circolanti. Questa popolazione può infatti essere distinta in due subsets in base all'espressione di CD31 (PECAM-1) (2): la popolazione CD4+CD45RA+CD31+ corrisponde alle cellule naive prodotte dal timo, note anche come recent thymic emigrants (RTE). Il mantenimento dell'omeostasi del pool delle cellule naive è sostenuto inoltre da meccanismi di replicazione periferica che coinvolgono l'attivazione via TCR e che inducono la down-modulation di CD31. La popolazione identificata dal fenotipo CD4+CD45RA+CD31- è quindi nota come central naive, è caratterizzata da una restrizione del repertorio del TCR, ed è stata implicata nei meccanismi di danno cardiovascolare in pazienti con sindrome coronarica (3).

Materiali e Metodi: Trentuno pazienti con AR attiva sono stati valutati prima e dopo 6 mesi dall'inizio della terapia con abatacept. L'analisi fenotipica dei linfociti su sangue periferico è stata eseguita in citometria a flusso. I dati sono espressi come mediana [10°-90° percentile].

Risultati: Dopo 6 mesi di terapia con abatacept, il numero asso-

luto delle cellule T CD4+ totali aumentava da 780 [423-1351] a 1000 [658-1566] cellule/microlitro (p:0.01). Le CD4+ naive totali aumentavano sia in percentuale (33 [18-56] vs 40 [20-61]% delle CD4+; p:0.02) che in numero assoluto (257 [82-568] vs 344 [62-689] cellule/microlitro; p: 0.03). Tali aumenti erano sostenuti principalmente dalla popolazione dei RTE, che aumentava sia in percentuale (10.6 [2-26] vs 11.6% [3-25]% delle CD4+; p:0.04) che in numero assoluto (51 [15-194] vs 110 [23-271] cellule/microlitro; p:0.01). La controparte central naive non presentava invece variazioni significative in termini percentuali (29 [23-40] vs 27 [20-38] % delle CD4+; p:0.20) ed assoluti (191 [41-404] vs 242 [76-526] cellule/microlitro; p:0.20).

Conclusioni: Si può ipotizzare che il blocco della costimolazione T-linfocitaria mediato da abatacept possa ridurre la down-modulation di CD31, inducendo un aumento della popolazione dei RTE. Ciò potrebbe contribuire al recupero della fisiologica varietà del repertorio del TCR. Si potrebbe inoltre ipotizzare un conseguente effetto favorevole sui meccanismi di danno cardiovascolare mediati dalle cellule T CD31-.

Bibliografia

1. Imberti L et al. J Transl Med. 2015; 13: 12.
2. Kohler S et al. Blood. 2009; 113: 769.
3. Flego D et al. Basic Res Cardiol. 2014; 109: 448.

Keywords: Artrite reumatoide, Linfociti T, Abatacept.

L'ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATA A UN INCREMENTO SIGNIFICATIVO DELLA RIGIDITÀ ARTERIOSA E DELLA ISCHEMIA LATENTE MIocardICA DIPENDENTE DALLA ATTIVITÀ DI MALATTIA: STUDIO CROSS-SECTIONAL CASO CONTROLLO MEDIANTE ANALISI DELL'ONDA DI POLSO

P98

E. Colombo¹, G. L. Erre¹, G. Passiu¹, A. Mathieu², P. Saba², M. Piga³, A. Ganau², F. Balata²¹A.O.U. Reumatologia, Sassari; ²A.O.U. Cardiologia, Sassari; ³A.O.U. Reumatologia, Cagliari

L'incremento della rigidità arteriosa, modificando la morfologia dell'onda pressoria e quindi il carico imposto al ventricolo sinistro e riducendo la perfusione coronarica, potrebbero essere alla base della aumentata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR). Obiettivi: valutare la rigidità arteriosa e l'ischemia latente miocardica nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale.

Metodi: L'Augmentation Pressure (AP) e l'Augmentation Index [AI(%)] come indicatori surrogati di rigidità arteriosa e il Tension Time Index (TTI, ms*mmHg) e il Subendocardial Viability Ratio (SEVR, definito come l'indice indiretto di perfusione sub-endocardica di Buckberg) come indicatori indiretti di ischemia latente miocardica sono stati ottenuti mediante analisi della morfologia dell'onda pressoria centrale (pulse wave analysis, PWA) tramite SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia). Sono stati inclusi nello studio 165 pazienti

affetti da AR (età 61.43±9.10 anni, F=78.8%) e 280 soggetti di controllo (HC) (età 60.53±9.50 anni, F=76.4) esenti da precedenti eventi CV e incrociati per caratteristiche antropometriche e prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Sono stati inoltre registrati i descrittori di malattia della AR (PCR, VES, FR, ACPA, DAS28, HAQ). I confronti fra variabili continue e categoriche sono stati effettuati mediante t di Student e chi-quadro. I predittori indipendenti dei parametri della PWA sono stati studiati mediante le correlazioni univariate e l'analisi di regressione multipla. Un valore di p<0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati: L'AP, l'AI (%) e il TTI risultavano aumentati in maniera significativa nei pazienti con AR rispetto ai HC (20±8 vs 15±7 mmHg; p<0.05; 7.6±9.8 vs 34.5±9.8%, p<0.05; 2612±437 ms*mmHg vs 2351±375, p<0.001) e il SEVR risultava significativamente ridotto (1.53±0.26 vs 1.41±0.23,

$p < 0.001$). All'analisi di regressione multipla l'AR risultava essere un predittore indipendente di AP, TTI e SEVR. Il DAS28 è risultato correlato con il TTI ($r = 0.221$ $p = 0.005$) e con il SEVR ($r = -0.250$ $p = 0.001$): alle equazioni di regressione un incremento di un punto del DAS-28 è risultato essere associato ad un incremento del TTI e a una riduzione del SEVR di circa il 4%. Alle analisi di regressione multipla il DAS28 è risultato essere un predittore indipendente del TTI e del SEVR.

Conclusioni: I dati del nostro studio confermano il ruolo indipendente della AR nel determinare precoci alterazioni strutturali e funzionali dell'albero arterioso caratterizzate da un incremento della rigidità arteriosa. In particolare l'attività di malattia è risultato essere un predittore indipendente dell'aumento della rigidità arteriosa e della ischemia miocardica latente.

Keywords: *Rischio cardiovascolare, Pulse wave analysis, AR.*

PREVALENZA NELLA POPOLAZIONE GENERALE E VALORE PREDITTIVO IN 16 ANNI DEGLI ANTICORPI ANTI-PEPTIDE CICLICO CITRULLINATO E DEL FATTORE REUMATOIDE

P99

E. Generali¹, N. Isailovic¹, M. De Santis¹, A. Ceribelli¹, G.M. Guidelli¹, M. Caprioli¹, C. Selmi^{1,2}

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

²Dipartimento BIOMETRA, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro: Determinare la prevalenza e il valore predittivo degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) e fattore reumatoide (RF) nella popolazione generale.

Materiali e Metodi: La popolazione oggetto di studio è rappresentata da un campione di soggetti estratti dalle liste elettorali di una provincia del nord Italia di 2,828 persone che sono state sottoposte a prelievo di sangue. I campioni di siero conservati sono stati ora testati per anti-CCP e per RF mediante ELISA (Aesku diagnostic, Wendelsheim, Germany). Le diagnosi di artrite reumatoide (AR), malattie del tessuto connettivo e infezioni da virus epatitici sono state cercate nel database amministrativo regionale utilizzando algoritmi dedicati.

Risultati: La prevalenza degli anti-CCP è risultata essere 4.7% (127 casi), di cui 25 (0.9%) presentano un titolo medio-alto (>30 U/ml). La prevalenza del FR è del 12.6% (276). L'analisi del database amministrativo regionale ha permesso di identificare 12 (0.5%) casi di AR, tra le quali 4 decorrenti da una data precedente/sovrapponibile al periodo dell'esecuzione dei prelievi (1999). Tra i pazienti con AR, 5 (41.6%) risulta-

vano anti CCP positivi e, di questi, 4 con un titolo medio-alto, mentre 3 soggetti sono FR positivi, 1 solo soggetto è risultato essere positivo per entrambi gli autoanticorpi. Considerati esclusivamente i soggetti con diagnosi decorrente dal 1999, per i soggetti con sierologia positiva per gli anti-CCP, il rischio relativo di sviluppare AR in un intervallo di tempo di 16 anni, è aumentato di 20.13 (95% IC, 5.09-79.52; p value <0.0001). Per i soggetti con titolo medio-alto (>30U/ml) il rischio relativo corrisponde a 67.46 (95% IC, 16.36-253.98; p value <0.0001). Per quanto riguarda i soggetti FR positivi il rischio relativo è di 3.08 (0.82-11.56, p value=0.07).

Conclusioni: I dati del presente lavoro confermano i dati riportati in letteratura per quanto riguarda la prevalenza di anti-CCP, mentre la prevalenza del FR è maggiore di quanto precedentemente riportato nella popolazione generale. La positività per anti-CCP è correlata a un aumentato rischio di sviluppare AR.

Keywords: *Epidemiologia, Fattore reumatoide, ACPA.*

ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DEL DOSAGGIO DEGLI ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE MEDIANTE KIT ELISA COMMERCIALE NELL'ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO MONOCENTRICO IN UNA AMPIA COORTE DI PAZIENTI SARDI

P100

N. Mundula¹, S. Ena², D. Arru², S. Sotgia², E. Colombo¹, M.G. Longu¹, G.L. Erre¹, L.A. Sechi³, C. Carru², G. Passiu¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, U.O.C. di Reumatologia,

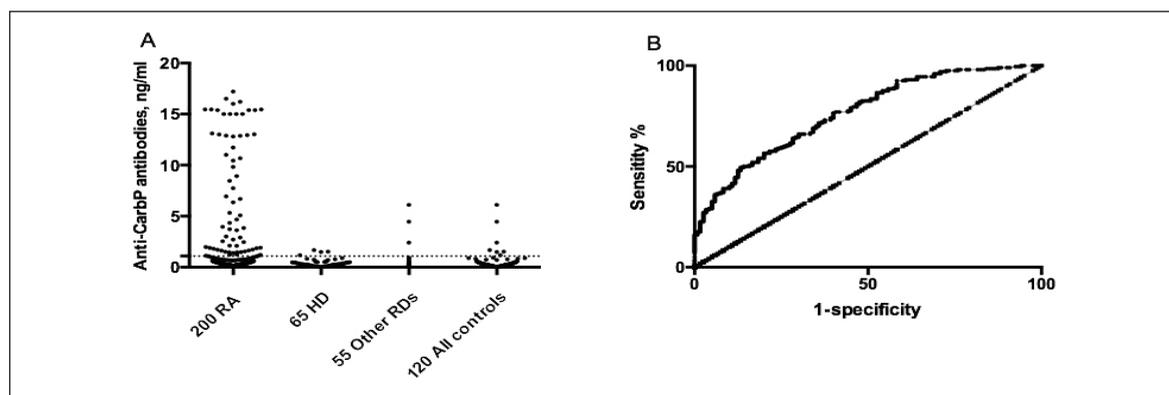
Vial, Sassari; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari e Università degli Studi di Sassari;

³Dipartimento di Microbiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari e Università degli Studi di Sassari

Introduzione: Al momento abbiamo scarse informazioni sull'accuratezza diagnostica del dosaggio degli anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-CarP) mediante kit ELISA commerciale in pazienti con artrite reumatoide (AR).

Obiettivi: Valutare la performance diagnostica del dosaggio degli anti-CarP mediante KIT ELISA commerciale in una coorte monocentrica di pazienti affetti da AR.

Metodi: Sono stati arruolati nello studio 200 pazienti consecutivi affetti da AR afferenti al nostro Centro. 65 soggetti sani provenienti dal locale centro trasfusionale (HD) e 55 pazienti affetti da altre malattie reumatiche (RD) (14 Sclerosi Sistemiche, 14 LES, 12 Sjogren, 4 Spondiliti anchilosanti, 6 Artriti psoriasiche e 5 osteoartrosi). Per il dosaggio degli anti-CarP è stato impiegato il Kit ELISA Human Anti-Carbamylated Pro-



tein Antibody Novatein Biosciences (MA, 01801, USA). Gli anticorpi anticitrullina (ACPAs) mediante Kit ELISA di seconda generazione e il fattore reumatoide (FR)-IgM sono stati valutati nei pazienti con AR nell'ambito della normale attività clinica. Come valore di cut-off di normalità per gli anti-CarP è stato considerato il valore medio +2DS della popolazione di HD. Il test t-student per dati non appaiati e il chi-quadro sono stati impiegati per confrontare i valori medi e la prevalenza degli anti-CarP nei pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione di controllo. L'analisi di regressione lineare è stata impiegata per valutare eventuali correlazioni tra anti-CarP come variabile indipendente e caratteristiche clinimetriche della AR come variabili dipendenti. È stato considerato significativo un valore di p minore o uguale a 0.05.

Risultati: Considerando un valore di cut-off pari a 1.086 ng/mL gli anti-CarP sono risultati positivi in 68(34%) pazienti con AR (Fig. 1A). Sette (5.8%) soggetti del gruppo di controllo complessivo presentavano positività per gli anti-CarP di cui 3 pazienti affetti da SSc (Fig. 1A). Pertanto la sensibilità e specificità degli anti-CarP per la diagnosi di AR nella

nostra coorte monocentrica di pazienti sardi con AR risultava essere pari a 34% e 94% rispettivamente [AUC=0.76(0.71-0.81); p=0.0001; Fig. 1B]. Gli ACPA sono risultati positivi in 123/195(63%) e il FR-IgM in 151/196(77%) pazienti con AR. Trentatré (16.5%) pazienti con AR risultavano negativi per tutti gli anticorpi testati, 44(22%) presentavano una singola positività, 89(44.5%) la doppia positività e 34(17%) la tripla positività: concordanza 67(33.5%).

All'analisi di regressione lineare nessuna caratteristica clinico-demografica generale o specifica di malattia risultava associata con il valore di anti-CarP.

Conclusioni: Il dosaggio degli anti-CarP nella nostra coorte monocentrica di pazienti affetti da AR presenta una buona accuratezza nella diagnosi di AR. Sono necessarie valutazioni su casistiche più estese al fine di definire l'utilità della implementazione del dosaggio degli anti-CarP nella pratica clinico-laboratoristica routinaria.

Keywords: Artrite reumatoide, AB anti proteine carbamimate, Biomarkers.

LO STATO DI SOVRAPPESO/OBESITÀ CORRELA CON LE CARATTERISTICHE DELL'INFIAMMAZIONE SINOVIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE DALL'ESORDIO DI MALATTIA AL RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA SOSTENUTA

P101

M.R. Gigante¹, S. Alivernini¹, B. Tulusso¹, L. Petricca¹, C. Di Mario¹, L. Bui², G. Di Sante¹, R. Benvenuto², A.L. Fedele¹, F. Federici², G. Ferraccioli¹, E. Gremese¹

¹U.O.C. di Reumatologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Istituto di Patologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello studio: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il possibile impatto del Body Mass Index (BMI) sul pattern sinoviale sia all'esordio di malattia che al momento del raggiungimento della remissione clinica sostenuta in con Artrite Reumatoide (AR).

Pazienti e Metodi: Cinquantasette pazienti con AR naive ai DMARDs e 25 pazienti con AR in remissione clinica (DAS<1.6 per almeno 6 mesi consecutivi) e ultrasonografica sostenuta in terapia di combinazione anti-TNF + Methotrexate sono stati inclusi nello studio e sottoposti a biopsia sinoviale. Al basale, i pazienti sono stati suddivisi in relazione al BMI (BMI$>25\text{ kg/m}^2$). La presenza di cellule CD68+, CD21+,

CD20+ e CD3+ nella membrana sinoviale è stata valutata attraverso immunostochimica. L'entità dell'infiltrato infiammatorio sinoviale è stato classificato come diffuso o follicolare attraverso uno score semiquantitativo. I pazienti con AR naive a trattamento sono stati trattati secondo protocollo "treat to target".

Risultati: Considerando la coorte di pazienti con AR naive al trattamento, i pazienti con BMI>25 kg/m² mostravano più frequentemente un pattern sinoviale follicolare (70.6%) rispetto ai pazienti normopeso (39.1%; p=0.02). È stata riscontrata una correlazione diretta tra BMI e grado dell'aggregato sinoviale (R=0.311; p=0.02) e score istologici di CD21+ (R=0.344;

$p=0.01$), CD20+ ($R=0.295$; $p=0.03$) e CD3+ nel sublining ($R=0.256$; $p=0.05$). Inoltre, i pazienti affetti da AR naive con $BMI>35$ kg/m² presentavano maggiori score istologici per cellule CD68+ ($p=0.03$ e $p=0.01$ per lining e sublining score) rispetto ai pazienti normopeso.

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

Infine, valutando la coorte di pazienti affetti da AR in remissione clinica sostenuta, vi era una significativa riduzione della frequenza di sinovite follicolare (8%) rispetto ai pazienti naive (57.9%; $p<0.001$) indipendentemente dalla categoria di

BMI. Tuttavia, i pazienti con $BMI>25$ kg/m² presentavano un maggior grado di sinovite residua in termini di cellule CD3+ ($p=0.04$ e $p=0.05$ per lining e sublining), CD68+ nel sublining ($p=0.01$) e CD20+ nel lining ($p=0.04$) rispetto ai pazienti in remissione clinica sostenuta normopeso.

Conclusioni: Nei pazienti con AR naive al trattamento, il sovrappeso e l'obesità rappresentano fattori associati ad un maggior grado di sinovite in termini di cellule mieloidi e linfoidi residenti associandosi non solo al tasso di risposta al T2T ma anche all'entità della sinovite residua in pazienti con AR in remissione clinica ed ultrasonografica sostenuta. Questi dati supportano la necessità del controllo del peso corporeo in ogni fase di malattia in pazienti con AR.

Keywords: Membrana sinoviale, Obesità, Artrite reumatoide.

PREVALENZA DEGLI ANTICORPI ANTI-INTERFERON REGULATORY FACTOR 5 (IRF5) NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: RUOLO DEL MIMETISMO MOLECOLARE DI EPSTEIN-BARR VIRUS E MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP. PARATUBERCULOSIS

P102

G. Buscetta, G.L. Erre, G. Passiu
A.O.U. Reumatologia, Sassari

Introduzione: Il mimetismo molecolare tra epitopi microbici e peptidi dell'ospite è ritenuto essere uno dei meccanismi patogenetici della risposta autoimmune in corso di artrite reumatoide (AR). All'analisi bioinformatica l'interferon regulatory factor 5 (IRF5), fattore di trascrizione con un ruolo chiave nella regolazione della risposta immune, è risultato essere un potenziale target della risposta autoimmune sulla base della omologia di sequenza con l'antigene BOLF1 di Epstein-barr virus (EBV) e con l'antigene MAP_4027 di Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP).

Obiettivi: Valutare la prevalenza di anticorpi anti-IRF5 nel siero dei pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale e definire il grado di cross-reattività tra anticorpi anti-IRF5, anti-BOLF1 e anti-MAP_4027. Metodi: la prevalenza degli anticorpi anti-IRF5424-434, BOLF1305-320 and MAP_402718-32 nei sieri di 71 pazienti con AR e 60 controlli sani (HC) è stata testata mediante test ELISA indiretto. Il test di competizione è stato impiegato per quantificare il grado di cross-reattività tra anticorpi. Sono state esplorate le potenziali correlazioni tra la presenza e i livelli dei singoli anticorpi e le

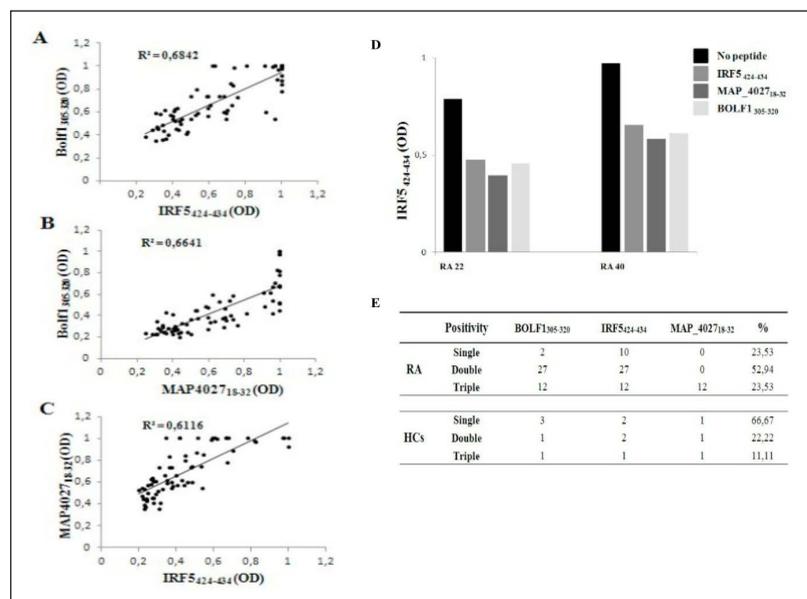


Figure 1 - AC) Scatter plot showing correlations between Abs titers recognizing (A) BOLF1305-320 and MAP_402718-32, (B) BOLF1305-320 and IRF424-434 and (C) MAP_402718-32, (B) and IRF424-434 in 71 RA patients. Pearson's correlation was calculated through Graphpad Prism 6.0 software. D) Competitive inhibition assay on IRF5-coated ELISA plated. Sera of two RA patients were selected randomly among subjects highly positive for Abs against the three homologous epitopes. Bars indicate OD levels to the sera pre-incubated with single peptides or with no peptide. E) Coincidence of seroreactivity to the homologous peptides among Abs-positive RA and HCs subjects.

variabili demografiche e cliniche dei pazienti con AR.

Risultati: I sierici dei pazienti con AR mostrano una significativa prevalenza degli anticorpi anti-IRF5 e anti-BOLF1 rispetto ai sierici dei HC (69% vs 8%; AUC=0.9; $p<0.0001$ e 58% vs 8%; AUC=0.9; $p<0.0001$ rispettivamente). La differenza nelle prevalenze di anticorpi anti-MAP_402718-32 tra AR e HC mostrava al contrario solo un trend di significatività (17% vs 5%, AUC= 0.6; $p<0.051$).

La prevalenza di positività cumulativa di almeno un anticorpo tra quelli testati raggiungeva il 72% nei pazienti con AR rispetto al 15% dei HC. Il test di competizione confermava il dato in silico di un elevato grado di cross-reattività tra i 3 anticorpi testati. Nei pazienti con AR il livello degli anticorpi risultava essere

significativamente correlato con il burden dell'inflammation sistemica ma non con l'attività di malattia, le caratteristiche cliniche e il tipo di terapia immunosoppressiva.

Conclusioni: l'IRF5 è un potenziale target della risposta autoimmune nei pazienti con AR. I nostri risultati supportano l'ipotesi che l'infezione da EBV e/o MAP sia in grado di innescare una risposta immune secondaria cross-reagente nei confronti di IRF5. Nonostante la forte associazione tra AR e anticorpi anti-IRF5, rimane da chiarire se gli anticorpi anti-IRF5 posseggano un ruolo nella modulazione della attività di IRF5, nella regolazione della risposta autoimmune e in ultima analisi nella patogenesi della AR.

Keywords: EBV, IRF5, AR.

EFFETTO *IN VITRO* DELL'ETANERCEPT SULLA REGOLAZIONE DEL DESTINO CELLULARE IN CELLULE ISOLATE DA PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE P103

M. Vomero, V. Manganelli, C. Barbatì, A. Capozzi, T. Colasanti, F. Ceccarelli, A. Finucci, F.R. Spinelli, R. Misasi, C. Perricone, M. Sorice, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri
Policlinico Umberto I, Roma

Scopo del lavoro: L'autofagia rappresenta un meccanismo di morte cellulare implicato nello sviluppo, attivazione e funzionalità delle cellule del sistema immune ed alterazioni di tale processo sono state riscontrate in diverse malattie autoimmuni quale l'Artrite Reumatoide (AR) (1). L'autofagia non solo sembra essere coinvolta nella generazione di peptidi citrullinati ma ne è stato recentemente descritto anche un ruolo, quando TNF-mediata, nell'osteoclastogenesi (2, 3). In base a tali premesse, abbiamo analizzato l'effetto *in vitro* del TNF e dell'etanercept, molecola di fusione tra il recettore di tipo II del TNF e un frammento Fc di una IgG umana, sull'autofagia e l'apoptosi di cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) e sinoviociti provenienti da pazienti con AR.

Materiali e Metodi: PBMC e sinoviociti isolati da pazienti affetti da AR sono stati coltivati in presenza di TNF e in condizioni di privazione di nutrienti per 4 ore e successivamente sono stati trattati con etanercept alla concentrazione di 15 microgrammi/mL. Dopo 24 ore, le cellule sono state analizzate per i livelli del marcatore autofagico LC3-II in Western blot e per la percentuale di cellule apoptotiche annessina V-positive mediante citometria a flusso.

Risultati: Il TNF e la privazione di nutrienti hanno indotto un aumento statisticamente significativo dei livelli di autofagia in PBMC e in sinoviociti di pazienti con AR ($p=0.008$ e $p=0.003$ rispettivamente). L'etanercept è stato in grado di inibire l'auto-

fagia sia da solo che dopo pretrattamento con induttori autofagici in entrambi i tipi cellulari presi in esame ($p<0.05$ in tutte le condizioni sperimentali). In aggiunta, un aumento dell'apoptosi nei sinoviociti dei pazienti è stato rilevato in seguito a trattamento *in vitro* con tale farmaco ($p=0.005$).

Conclusioni: In questo studio, abbiamo dimostrato per la prima volta un effetto inibitorio dell'etanercept sull'autofagia a livello di cellule coinvolte nella patogenesi dell'AR. I nostri risultati rafforzano l'ipotesi che la relazione tra autofagia ed apoptosi possa avere un ruolo chiave nella progressione della malattia.

Bibliografia

1. Pierdominici M, Vomero M, Barbatì C et al. Role of autophagy in immunity and autoimmunity, with a special focus on systemic lupus erythematosus. *FASEB J.* 2012; 26: 1400-12.
2. Sorice M, Iannuccelli C, Manganelli V et al. Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: a possible trigger for anti-citrullinated peptide antibodies. *Rheumatology.* 2016; 55: 1374-85.
3. Rockel JS, Kapoor M. Autophagy: controlling cell fate in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 517-31.

Keywords: Autofagia, Morte cellulare, TNF.

ARTRITI IDIOPATICHE GIOVANILI NELL'ETÀ ADULTA: CARATTERISTICHE OMOGENEE DEI PAZIENTI CON ANA POSITIVITÀ P104

A. Musto, M.R. Gigante, F. Ferraccioli, E. Gremese

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

Scopo del lavoro: Valutare se la positività degli anticorpi antinucleo (ANA) alla diagnosi nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (AIG) transitati nell'età adulta configura un gruppo di pazienti con caratteristiche di malattia e prognosi differente.

Materiali e Metodi: È stata valutata una casistica monocentrica di 102 pazienti consecutivi con diagnosi di AIG secondo i criteri classificativi ILAR, seguiti presso l'ambulatorio di transizione della nostra UOC e con età compresa

tra i 17 e i 32 anni. L'analisi ha incluso i seguenti parametri: età, sesso, BMI, età di insorgenza della malattia, articolazioni colpite all'esordio, episodi di uveite, positività degli ANA (titolo >1:160 in almeno due occasioni), terapie effettuate.

Risultati: Di tutti i pazienti 77/102 (75.5%) erano di sesso femminile, l'età media all'esordio di malattia era 9.6 ± 5.2 anni, e la durata di malattia all'ultimo follow-up presso il nostro centro era 14.7 ± 6.8 anni. 44/102 (43.1%) pazienti erano ANA positivi, con una distribuzione significativamente diversa per quanto riguarda il sesso (ANA positività: 50.6% F vs 20.0% M, $p=0.01$). Nella coorte di pazienti ANA-positivi è stata osservata una più precoce età di esordio (8.5 ± 5.3 vs 10.9 ± 5.1 , $p=0.005$) con una maggiore frequenza per storia di uveite, (ANA positività: 39.1% in AIG senza storia di uveite, 50.0% in AIG con storia di uveite, $p=0.07$) ancora più

evidente nei pazienti con uveite recidivante (ANA positività 77.8%, $p=0.03$), una presentazione prevalentemente oligo-articolare ($p=0.06$) e coinvolgimento dei gomiti ($p=0.001$) rispetto ai pazienti ANA-negativi. Non si sono osservate differenze sulla base dell'ANA positività per quanto riguarda l'ottenimento della remissione di malattia all'ultimo follow-up, l'aggressività della terapia nei due gruppi (necessità di trattamento con farmaci biotecnologici), disabilità all'ultimo follow-up.

Conclusioni: Come atteso, questo studio dimostra un'omogeneità delle caratteristiche dei pazienti ANA-positivi che suggerisce una potenziale categoria a sestante nell'attuale classificazione secondo i criteri ILAR, pur non costituendo un fattore prognostico negativo anche nel lungo termine.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, ANA positività, uveite.

IDENTIFICAZIONE MEDIANTE APPROCCIO IMMUNOPROTEOMICO E CARATTERIZZAZIONE IMMUNOLOGICA DELL'ALFA 1 ANTI-TRIPSINA COME BERSAGLIO ANTIGENICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P105

T. Colasanti, D. Sabatinelli, A. Pecani, L. Massaro, F. Ceccarelli, C. Barbatì, M. Vomero, A. Finucci, F.R. Spinelli, C. Perricone, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri

Arthritis Center, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica, caratterizzata da sinovite cronica a carico delle articolazioni diartrodiali.

Nel siero del 70-80% dei pazienti è possibile riscontrare la presenza di autoanticorpi, quali il fattore reumatoide (FR) e quelli diretti contro le proteine citrullinate ("Anti-Citrullinated Protein Antibodies", ACPA). Tali autoanticorpi possono essere individuati nel siero dei pazienti anche molti anni prima dell'esordio delle manifestazioni cliniche articolari. Pertanto, l'identificazione e la caratterizzazione immunologica di altre specificità anticorpali nell'AR può essere utile nella diagnosi precoce della malattia.

Lo scopo del presente studio è stato quello di identificare nel liquido sinoviale (LS) di pazienti affetti da AR, antigeni specificamente riconosciuti da anticorpi presenti nel loro siero ed individuare, quindi, potenziali biomarcatori sierologici.

Materiali e Metodi. I LS di 5 pazienti affetti da AR, positivi per ACPA e FR, sono stati miscelati, eliminando le componenti cellulari. Il campione così ottenuto è stato trattato con ialuronidasi e, successivamente, con "ReadyPrep 2-D Cleanup Kit" (Bio-Rad), per essere desalinizzato e concentrato. Mediante approccio immunoproteomico, è stata evidenziata la presenza di alcuni "spot", corrispondenti a differenti bersagli antigenici, di cui uno avente spiccata reattività verso il "pool" di sieri dei pazienti affetti da AR. Tali antigeni sono stati identificati mediante "peptide mass fingerprint", utilizzando uno spettrometro di massa di tipo "Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight" (MALDI-TOF).

Mediante "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay" (ELISA), è stata valutata la risposta umorale specifica per l'antigene più fortemente reattivo; tale risposta è stata valutata nei sieri dei pazienti affetti da AR positivi per ACPA e FR, AR negativi per ACPA e FR, lupus eritematoso sistemico (LES) con e senza impegno articolare.

Risultati: L'approccio immunoproteomico ha condotto all'identificazione dell'alfa 1 anti-tripsina (A1AT) come bersaglio antigenico individuato nel LS di pazienti con AR positivi per ACPA e FR. Il saggio ELISA ha rilevato la presenza nel siero di anticorpi anti-A1AT in 26/44 (59%) pazienti affetti da AR positivi per ACPA e FR, 5/35 (14%) pazienti con LES, 6/23 (26%) pazienti affetti da LES con impegno articolare e 1/31 (3%) pazienti con AR negativi per FR e ACPA.

Conclusioni: L'approccio immunoproteomico ha permesso di individuare nel LS di pazienti affetti da AR positivi per ACPA e FR, alcuni antigeni specificamente riconosciuti dagli anticorpi presenti nel loro siero, di cui uno con marcata reattività. Tale antigene, corrispondente all'A1AT, è specificamente riconosciuto dagli anticorpi presenti nel siero dei pazienti affetti da AR, positivi per FR e ACPA (59%), rispetto ad altre patologie di pertinenza reumatologica e può, quindi, rappresentare un biomarcatore dell'AR, oltre che contribuire ad una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza della malattia.

Keywords: Alfa 1 ANTI-tripsina, Artrite reumatoide, Immunoproteomica.

EFFETTI BIOLOGICI DELL'INTROITO SALINO SULLA MODULAZIONE DELLA RISPOSTA TH17 E TREG NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P106

R. Scrivo¹, L. Massaro¹, C. Barbati¹, M. Vomero¹, F. Ceccarelli¹, F.R. Spinelli¹, V. Ricciari¹, A. Spagnoli¹, C. Alessandri¹, G. Desideri², F. Conti¹, G. Valesini¹

¹Sapienza Università di Roma; ²Università dell'Aquila

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni è stato osservato un incremento nell'incidenza delle malattie autoimmuni probabilmente sostenuto da un cambiamento della espressività dei fattori ambientali. Tra questi emerge il ruolo della dieta, come suggeriscono i risultati di due studi che dimostrano, in modelli murini, un potenziamento della risposta Th17 dopo esposizione a modeste concentrazioni di sale. Abbiamo intrapreso questo studio per comprendere se una restrizione del sale nella dieta possa modulare la risposta Th17 e Treg in pazienti con malattie autoimmuni.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato pazienti con artrite reumatoide (AR) e lupus eritematoso sistemico (LES) purché non trattati con farmaci che influenzano l'escrezione urinaria di sodio e potassio (glucocorticoidi a dosaggio medio-alto, diuretici tiazidici, farmaci risparmiatori di potassio, diuretici dell'ansa, ACE-inibitori, sartani). I pazienti sono stati seguiti per 5 settimane: le prime 3 di dieta iposodica, le ultime 2 di dieta normosodica. L'aderenza alla dieta iposodica è stata dimostrata misurando i livelli della sodiuria 24 h, che dovevano essere <85 mEq/die. Se il target veniva rispettato, si eseguiva un prelievo di sangue per valutare, mediante citofluorimetria, il numero e la funzionalità dei linfociti Th17 e Treg. La sodiuria 24 h e il prelievo di sangue sono stati eseguiti al basale (T0), dopo 3 settimane di dieta iposodica (T3), dopo 2 di dieta normosodica (T5). Sono stati valutati anche i livelli sierici di citochine proinfiammatorie con metodica ELISA o BioPlex.

Risultati: Abbiamo arruolato 14 pazienti con AR e 15 con LES.

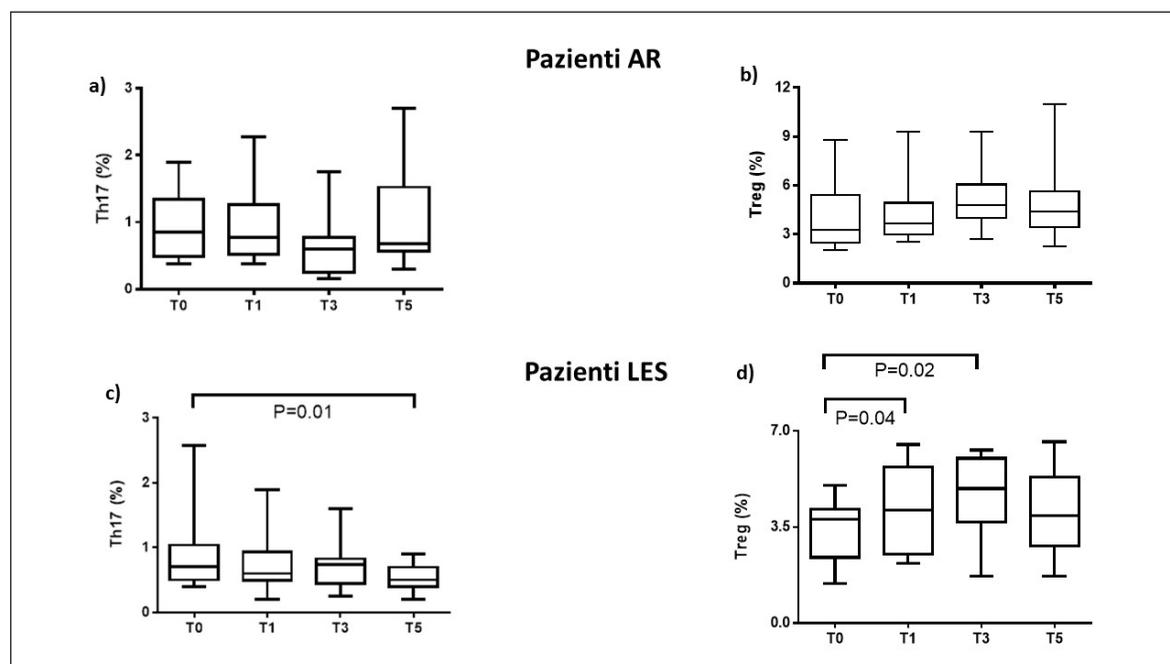
In entrambi i gruppi si osservava una riduzione della sodiuria 24 h al T3 rispetto al T0 ($p < 0.001$) ed un aumento al T5 rispetto al T3 ($p < 0.0001$). Nei pazienti con AR abbiamo osservato una riduzione della frequenza dei linfociti Th17 al T3 ed un aumento al T5, mentre le cellule Treg mostravano un comportamento opposto. Nei pazienti con LES vi era una progressiva riduzione della percentuale dei linfociti Th17, che raggiungeva la significatività al T5 rispetto al T0 ($p = 0.01$), mentre i linfociti Treg aumentavano al T3 rispetto al T5 ($p = 0.02$) (Fig. 1). Non sono state riscontrate differenze nell'apoptosi o nella proliferazione linfocitaria ai diversi tempi. Nei pazienti con AR abbiamo osservato una riduzione al T5 rispetto al T0 dei livelli di TGF β ($p = 0.0016$) e IL-9 ($p = 0.0007$); questi ultimi si riducevano anche nei pazienti con LES al T5 rispetto al T0 ($p = 0.03$).

Conclusioni: I risultati del nostro studio, il primo ad oggi ad aver valutato gli effetti del sale da cucina sui mediatori dell'immunità adattativa in pazienti con AR e LES, suggeriscono che l'adozione di uno stile di vita associato ad una dieta iposodica possa aiutare a spegnere la risposta infiammatoria promossa dai linfociti Th17.

Bibliografia

1. Kleinewietfeld M, et al. Nature 2013.
2. Wu C, et al. Nature 2013.

Keywords: Fattori di rischio ambientali, Linfociti Th17, Linfociti Treg.



PREVALENZA DELL'INFEZIONE HBV E RISCHIO DI RIATTIVAZIONE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON BIOTECNOLOGICI: STUDIO DI POPOLAZIONE PROSPETTICO OSSERVAZIONALE NEL NORD ITALIA

P107

M. Meroni¹, E. Lupi², L. Sangiovanni², S. Fagioli²

¹A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ²ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro: L'adozione dei farmaci biotecnologici (bDMARDs) ha migliorato il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), ma ha sollevato preoccupazioni riguardo possibili rischi infettivi, data l'alta prevalenza del virus B (HBV) nella popolazione italiana (2-6%). Scopo dello studio in oggetto è stato quello di stabilire la prevalenza di HBV nelle AR del nostro centro.

Materiali e Metodi: È stata presa in considerazione la totalità dei soggetti con AR da noi seguiti in terapia con bDMARDs nell'arco di 14 mesi (da dicembre 2015 a gennaio 2017).

Conformemente alle linee-guida, ogni paziente veniva sottoposto a screening per HBV prima del trattamento. È stata condotta una statistica descrittiva inferenziale. Le definizioni di infezione acuta; infezione pregressa; carrier attivo e inattivo; soggetto vaccinato, erano poste secondo Tab. I.

Risultati: Un totale di 265 pazienti con AR (femmine, 56.3%; maschi, 43.7%; età media 36±20 years) è stato trattato con bDMARDs dopo il superamento dello screening per HBV. La maggioranza (82%) era trattata con anti-TNF alfa (TNFi); gli altri, con altri bDMARDs.

Sono stati rilevati 33 (12.5%) carrier inattivi, per i quali è stato adottato il monitoraggio di HBsAg e HBV DNA; in 3 di essi (1.1% della popolazione totale), HBV DNA si è positivizzato con carica virale DNA bassa (2000 UI/ml): hanno continuato il trattamento dopo l'introduzione di profilassi standard (lamivudina 100 mg/die) e di un monitoraggio stretto.

In occasione dello screening, 6 soggetti (2.3%) risultavano immunizzati (vaccinati), mentre 6 (2.3%) mostravano un'infezione pregressa (HBcAb+): sono pertanto stati trattati con profilassi prima di intraprendere bDMARD, e strettamente monitorati. Una di essi (0.38% del totale) ha sviluppato, dopo 6 mesi di terapia, una riattivazione di HBV con carica virale DNA elevata (>2000 UI/ml) e rialzo delle transaminasi (>cutoff x3). È stata pertanto sospesa la terapia di fondo e la paziente è stata sottoposta ad entecavir 1 mg/die.

Conclusioni: Il nostro studio popolazione prospettico osservazionale, svolto in un grande centro di riferimento reumatologico ed epatologico di una vasta area del Nord Italia, densamente popolata, offre innumerevoli spunti di riflessione. I nostri dati suggeriscono infatti una prevalenza di "contatti con HBV", nella nostra popolazione di AR, significativamente maggiore di quella della popolazione generale (p<0.05). Questo dato è stato già descritto e potrebbe essere giustificato dalla densità di popolazione particolarmente elevata nell'area geografica in oggetto; dalle caratteristiche demografiche del campione (età, sesso, etnia) e, non ultimo, dal bias originato dall'adozione di uno screening particolarmente approfondito del campione. La nostra esperienza conferma, d'altra parte, l'essenzialità di un monitoraggio stretto degli elementi predittivi di riattivazione virale, che portano inevitabilmente ad una diagnosi precoce di questa complicanza e all'adozione di misure terapeutiche adeguate.

Keywords: HBV, Artrite reumatoide, Riattivazione.

Tabella I - Interpretazione sierologica HBV.

	HBcAb		HBcAb		HBeAg	HBV DNA
	HBsAg	HBsAb	IgM	IgG		
Infezione acuta	POS	neg	POS	neg	POS	POS
Infezione pregressa (risolta)	neg	POS	neg	POS	neg	neg
Carrier inattivo	POS	neg	neg	POS/neg	neg	neg
Carrier attivo	POS	neg	neg	POS	POS/neg	POS
Vaccinato o immunizzato	neg	POS	neg	neg	neg	neg

HBV, virus epatite B; POS, positivo; neg, negativo; HBsAg, antigene di superficie HBV; HBsAb, anticorpi contro antigene di superficie HBV; HBcAb, anticorpi anti-capside HBV; HBeAg, antigene "e".

VALUTAZIONE COMPARATIVA DI SINOVITE ED EROSIONI OSSEE RILEVATE CON L'ECOGRAFIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: THE RECALL SURVEY

P108

E. Filippucci¹, C. Bonali², P. Macchioni³, A. Iagnocco⁴, A. Delle Sedie⁵, S. Tropea⁶, O. Epis⁷, M. Canzoni⁸

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Reumatologia, Ospedale San Paolo, Bari;

³Reumatologia, Ospedale di Reggio Emilia; ⁴Clinica Reumatologica, Università degli Studi di Torino; ⁵Clinica Reumatologica, Università di Pisa; ⁶ASP7, Ospedale di Busacca, Ragusa; ⁷Reumatologia - Ospedale Niguarda, Milano; ⁸ASL Roma 1 - Roma

Scopo del lavoro: Valutare comparativamente i rilievi ecografici indicativi di sinovite e di erosione ossea a livello delle articolazioni di pazienti con AR.

Materiali e Metodi: Nel 2015 un evento educativo in luce il valore aggiunto dell'ecografia nella gestione di pazienti con l'AR è stato realizzato in 22 centri reumatologici italiani. I pazienti hanno firmato un consenso informato e una valutazione clinica è stata condotta per acquisire dati sulla terapia pregressa ed in atto, e quelli necessari al calcolo del punteggio di attività di malattia: Disease Activity Score (DAS) 28. È stato inoltre somministrato il questionario Health Assessment Questionnaire (HAQ). Un esame ecografico di polsi, articolazioni metacarpofalangee (MCF) e metatarsofalangee (MTF) è stato condotto da reumatologi esperti in ecografia per valutare la sinovite (versamento articolare, proliferazione sinoviale e segnale power Doppler (PD)) e le erosioni ossee utilizzando un ecografo Logiq E R7, General Electric, dotato di una sonda lineare con frequenza 4.2-13 MHz. Tutti i rilievi ecografici sono stati valutati utilizzando uno score semiquantitativo da 0 a 3.

Risultati: In 465 pazienti con AR, 10.230 articolazioni sono state esaminate con tecnica ecografica. In 3.969 (39%) articolazioni l'ecografia ha permesso di rilevare la presenza di versamento e/o proliferazione sinoviale e in 1.784 (17%) di segnale PD. Le articolazioni più frequentemente colpite sono state la seconda MCP e la prima MTF. In 749 articolazioni l'ecografia ha permesso di rilevare la presenza di almeno una erosione ossea.

Le articolazioni nelle quali più frequentemente sono state rilevate erosioni ossee sono state: i polsi, la seconda e la quinta MCF e la prima e quinta MTF. In 226 pazienti con AR l'ecografia ha permesso di individuare almeno una erosione ossea e in 181 (80%) di questi pazienti le articolazioni con erosioni ossee sono state trovate positive al PD.

Conclusioni: Un'alta prevalenza di presenza di segnale PD è stata rilevata in articolazioni con erosioni ossee. Questo è il primo contributo che ha messo in evidenza tale risultato utilizzando un ecografo portatile.

Keywords: Artrite reumatoide, Ecografia, Erosioni ossee.

I NUOVI E VECCHI BIOMARKERS DI LABORATORIO, ECOGRAFICI E CLINICI PER LA VALUTAZIONE DELL'ARTRITE PRECOCE INDIFFERENZIATA CORRELANO CON L'IMPATTO DELLA MALATTIA SULLA QUALITÀ DELLA VITA?

P109

F. Bandinelli¹, M. Benucci¹, F. Salaffi², A. Damiani¹, M. Manfredi³, M. Infantino³, V. Grossi³, A. Matucci¹, F. Li Gobbi¹, G. Marin¹

¹SOS Reumatologia, USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; ²Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, JESI, Ancona; ³SOS Laboratorio Immunologia e Allergologia, USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

Scopo del lavoro: Individuare i parametri di attività di malattia che abbiano un maggiore impatto sulla qualità della vita nelle early arthritis (EA) (1).

Metodi: 70 EA indifferenziate con sintomi e segni (criteri di Visser) di durata inferiore a 12 mesi sono state selezionate, dopo aver escluso infezioni, patologie da cristalli, tumori, patologie neurologiche, deficit cognitivi e/o linguistici, dal mese di aprile 2016 a marzo 2017 presso la Reumatologia dell'Asl Toscana Centro di Firenze.

Come gruppo di controllo è stata utilizzata una popolazione affetta da artrite con una durata superiore a 3 aa (late arthritis). Delle 70 artriti inizialmente classificate come forme indifferenziate, 9 sono state classificate successivamente classificate come artrite reumatoide secondo i criteri EULAR/ACR 2010.

È stata poi analizzata la correlazione, stratificata anche per classe di età, tra i 9 items dell'Arthritis impact measurement index (AIMS) nella versione italiana (2), ed i parametri clinici (CDAI, conta articolare, VAS astenia-dolore-rigidità e durata

della rigidità mattutina), di laboratorio (VES, PCR, calprotectina sierica e fecale, interleuchina-6, TNF alpha, anticorpi anti-nucleo, fattore reumatoide IgM, anticorpi anti-CCP, HLA DRB), radiologici (erosioni e score SENS) ed ecografici (score 0-4 di Wakefield per erosioni, score massimo Power Doppler [PD] 0-3 di sinovite e tenosinovite/peritendinite, presenza di pseudo tenosinovite PD positiva). Infine, è stata fatta una sottoanalisi dell'AIMS per i parametri di laboratorio binari (positivo/negativo).

Risultati: Non abbiamo riscontrato differenze dell'AIMS fra EA e forme "late" (Mann Whitney test). Le analisi di correlazione (rho di Spearman) e di confronto (p di Mann Whitney test) per i soli parametri risultati significativi sono illustrate in tabella I.

Gli score dell'AIMS relativi a destrezza, ruolo sociale e attività sociale non hanno mostrato correlazioni statisticamente significative con i biomarkers.

Conclusioni: Nelle EA la limitazione della mobilità e dell'attività fisica e quotidiana, il dolore e il tono dell'umore sono

AIMS	N°ARTICOLI AZIONI DOLORI	N°ARTICOLI AZIONI TUMEFATTI	ODAI	VAS ASTE NIA	VAS RIGID ITA'	DUR ATA RIGID ITA'	SINOVITE PD +	VES	PCR	TNF α	CALPRO TECTINA SIERICA	DRB1*11
LIMITAZIONE MOBILITA'	r 0,24	r 0,27	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Correlazione (r)												
Confronto (p) positivi (+) verso negativi (-)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ > - p 0,04	NS	NS	NS	NS
LIMITAZIONE ATTIVITA' FISICA	r 0,24	r 0,32	r 0,27	r 0,44	r 0,27	NS	r 0,27	r 0,25	NS	r 0,33	NS	NS
Correlazione (r)												
Confronto (p) positivi (+) verso negativi (-)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	NS	+ > - p 0,11	NS	NS	NS
LIMITAZIONE DELLE ATTIVITA' QUOTIDIANE	NS	NS	N.S.	N.S.	NS	NS	N.S.	r 0,33 (nei pz >50 aa)	NS	NS	NS	NS
Correlazione (r)												
Confronto (p) positivi (+) verso negativi (-)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	NS	NS	NS	+ < - p 0,006
DOLORE	r 0,35	NS	r 0,28	N.S.	r 0,30	r 0,29	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Correlazione (r)												
DEPRESSIONE	r 0,24	r 0,30	r 0,3	N.S.	NS	NS	r 0,31	r 0,27	NS	NS	NS	NS
Correlazione (r)												
Confronto (p) positivi (+) verso negativi (-)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	NS	NS	NS	+ < - p 0,0004
ANSIA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	NS	+ > - p 0,02	+ < - p 0,037	
Confronto (p) positivi (+) verso negativi (-)												

correlati con gli indici clinimetrici, con i vecchi e i nuovi biomarkers umorali e con la sinovite ecografica. DRB1*1101 sembra invece avere un ruolo protettivo su alcune manifestazioni della qualità della vita.

Bibliografia

1. Soderlin MK et al. Quality of life and economic burden of illness in very early arthritis. A population based study in southern Sweden. *J Rheumatol* 2004.
2. Salaffi F et al. Validità ed affidabilità della versione italiana dell' Arthritis Impact measurement scales in pazienti con artrite reumatoide. *Rec Prog Med* 1992; 83: 7-11.

Keywords: *Early arthritis, Biomarkers, Qualità della vita.*

Nella figura sono riportati solo le analisi per i parametri che presentano almeno una significatività.

Legenda - NS: non significativo; NA: non applicabile; p: Analisi di confronto parametri di laboratorio Positivo (+) verso negativo (-) con eventuale cutoff (Mann Whitney test); PD: Power Doppler; r: analisi di correlazione (rho di Spearman).

Nelle analisi di confronto, il cutoff tra + e - per i parametri di laboratorio, eccetto HLA, è VES>20 mm/h; PCR>5,5 mg/dl; TNF α >15,6 pg/ml; calprotectina sierica >1,7 mcg/ml.

THE ROLE OF ANTIBODIES AGAINST CARBAMYLATED PROTEINS IN BONE RESORPTION

P110

R. Mancini, F.R. Spinelli, M. Leopizzi, T. Colasanti, R. Priori, V. Riccieri, F. Ceccarelli, A. Pecani, C. Perricone, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri

Sapienza Università di Roma

Antibodies directed against carbamylated proteins (Anti-CarP) have been recently described in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Carbamylation is a non-enzymatic post-translational modification which leads to protein homocitrullination. Recent data demonstrated that anti-Citrullinated Peptide Antibodies (ACPA) can induce bone resorption; the effect of anti-CarP on bone has not been yet addressed.

The aims of the study were:

1. to investigate the prevalence, sensitivity and specificity of Anti-Carbamylated Fetal Calf Serum (Anti-CarFCS) and Anti-Carbamylated Vimentin (Anti-CarVim) in patients with RA and other autoimmune diseases;
2. to analyse the effect of Anti-CarP on Osteoprotegerin (OPG) and RANK ligand (RANKL) production in osteoblast cultures.

We enrolled 88 patients with RA, 111 patients with Systemic

Table I - Prevalence, specificity and sensibility of autoantibodies in RA patients and in other autoimmune diseases.

Antibodies	Prevalence						AUC	Sensibility	Specificity
	RA (n=88)	SLE (n=111)	SS (n=45)	SSc (n=51)	OP (n=40)	CTRL (n=56)			
CarFCS	38.6%	21%	9%	15.6%	5%	2%	0.71	42%	98.2%
CarVim	9%	5%	0.2%	0.2%	5%	3%	0.52	10.2%	96.1%
CitFCS	50%	10%	28.2%	7.8%	15%	2%	0.93	68.2%	96.4%

CarFCS = Carbamylated Fetal Calf Serum, CarVim = Carbamylated Vimentin, CitFCS = Citrullinated Fetal Calf Serum, RA = Rheumatoid Arthritis, SLE = Systemic Lupus Erythematosus, SS = Sjogren's Syndrome, SSc = Scleroderma, OP = Osteoporosis, CTRL = controls

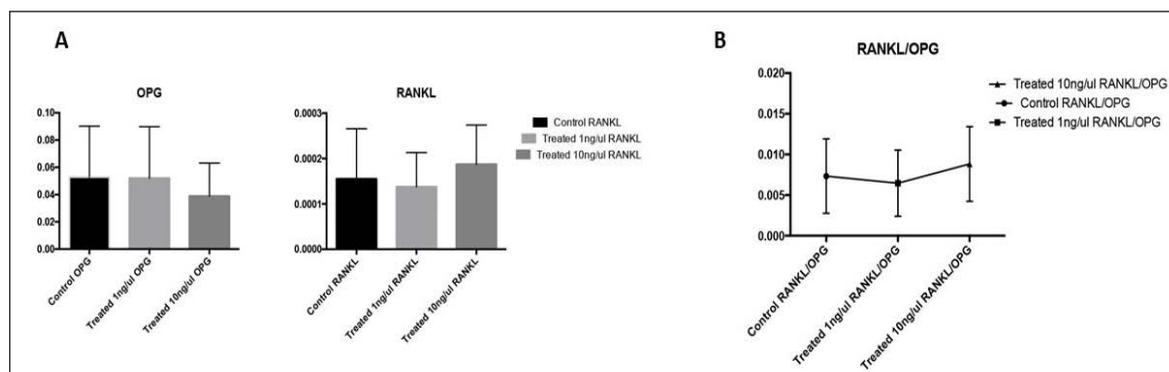


Figure 1 - Expression of mRNA for RANKL and OPG (A) and RANKL/OPG ratio (B) in osteoblast treated with Anti-CarsdFCS.

Lupus Erythematosus (SLE), 45 patients with Sjogren's Syndrome (SS), 51 patients with Scleroderma (SSc), 40 patients with Osteoporosis (OP) and 56 normal healthy subjects (NHS). FCS and Vimentin were carbamylated and used as antigens for the detection of Anti-CarP by an immunoenzymatic assay.

FCS was citrullinated and used as antigen for the detection of anti-citrullinated FCS (CitFCS); moreover, we tested ACPA by the anti-CCP2 commercial assay.

For in vitro study osteoblast cultures, obtained from the femoral head of 3 patients undergoing hip replacement, were treated at increasing doses (0, 1 and 10 ng/ml) with anti-CarFCS antibodies purified from 3 RA subjects; the expression of mRNA for OPG and RANKL was evaluated with Real Time PCR. The optimal cut-off was determined on the basis of the ROC curve considering an acceptable diagnostic specificity >95%. For the analysis of real time PCR was used the technique of quantization with DDCT method. For

in vitro studies, differences were determined either with two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's multiple comparison test. A p value <0.05 was considered significant.

Table I shows prevalence, specificity and sensitivity for the RA tested autoantibodies. After treatment with anti-CarFCS we observed an increase of mRNA for RANKL and reduction of mRNA for OPG expression increasing the RANKL/OPG ratio, in a dose-dependent manner (Fig. 1).

The results of the study confirm that Anti-CarFCS can be detected in approximately 40% of patients with RA; furthermore, the increase in RANKL/OPG ratio in the osteoblast cultures treated with anti-CarFCS suggests an effect of such autoantibodies on osteoclastogenesis and osteoclastic activity, indicating a possible role to the erosive damage that characterizes the disease.

Keywords: Carbamylation, Autoantibodies, Bone resorption.

THE ROLE OF HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 (HMGB1) IN INFLAMMATORY VASCULOPATHY IN COLLAGEN ANTIBODY-INDUCED ARTHRITIS (CAIA)

P111

F. Biscetti¹, A. Flex², S. Alivernini¹, B. Tolusso¹, F. Angelini², E. Gremese¹, G. Ferraccioli¹

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

²Medicina Interna - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Aims: Rheumatoid arthritis (RA) is associated with vascular disease (1). Recent findings demonstrated that the risk of peripheral arterial occlusive disease is increased in patients with RA compared to the general population (2). However, the pathogenesis is not fully understood. High-mobility group box-1 (HMGB1) is a nuclear protein involved in inflammatory responses (3) and RA-like synovitis (4). Aim of the present study was to analyze the relationship between HMGB1 and peripheral arterial disease in collagen antibody-induced arthritis (CAIA).

Methods: BALB/c mice were injected with monoclonal anti-collagen antibody cocktail followed by lipopolysaccharide to induce arthritis. After the induction of arthritis, we studied ischemia-induced neovascularization in the ischemic hind limb of arthritic and control mice.

Aims: We found that the perfusion recovery was signifi-

cantly attenuated arthritic mice, compared to control mice. The selective blockade of HMGB1 in arthritic mice resulted in restored blood flow recovery and capillary density in the ischemic muscle. Cytokine enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) analyses performed on peripheral blood demonstrated a significant reduction of interleukin (IL)1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α in mice where HMGB1 was blocked. Interestingly, the selective blockade of HMGB1 resulted in an increase of the peripheral IL-17A concentration.

Conclusions: HMGB1 pathway is involved in an experimental vasculopathy induced in a RA-like model. The proangiogenic cytokine IL-17A is increased when HMGB1 is inhibited. Although further data are needed, these findings provide new evidence regarding the pathogenesis of vascular complications observed in patients with RA.

References

1. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation*. 2007; 116: 2346-55.
2. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, Kao CH. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 439-45.
3. Biscetti F, Ghirlanda G, Flex A. Therapeutic potential of

high mobility group box-1 in ischemic injury and tissue regeneration. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9: 677-81.

4. Biscetti F, Flex A, Pecorini G, Angelini F, Arena V, Stigliano E, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. The role of high-mobility group box protein 1 in collagen antibody-induced arthritis is dependent on vascular endothelial growth factor. *Clin Exp Immunol*. 2016; 184: 62-72.

Keywords: High mobility group box-1, Rheumatoid arthritis, Inflammatory vasculopathy.

IL DANNO EROSIIVO E L'ATTIVITÀ DI MALATTIA VALUTATI ECOGRAFICAMENTE SONO ASSOCIATI ALLA PARODONTOPATIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P112

C. Perricone¹, F. Ceccarelli¹, I. Rutigliano¹, E. Martino², F. Miranda¹, S. Truglia¹, F.R. Spinelli¹, I. Duca¹, R. Lucchetti¹, C. Alessandri¹, A. Pilloni², F. Conti¹, A. Polimeni², G. Valesini¹

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

²Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica ad etiologia sconosciuta caratterizzata da sinovite, danno articolare e presenza di anticorpi diretti contro proteine citrullinate (ACPA). La comparsa di modificazioni post-traduzionali di autoantigeni AR-specifici catalizzata dagli enzimi peptidilarginina deiminasi (PAD) si ritiene possa essere un momento chiave nel precipitare e sostenere lo sviluppo della malattia. Quali siano i fattori alla base della perdita di tolleranza alle proteine citrullinate non è stato ancora chiarito. Recenti studi hanno dimostrato come la prevalenza di parodontite sia aumentata nei pazienti con AR rispetto a controlli sani e correli con la durata della malattia, la VES e la presenza di ACPA. L'ecografia muscolo-scheletrica (US) si è dimostrata utile nella valutazione del coinvolgimento articolare in corso di AR ed è più sensibile rispetto alla radiografia nel rilevare erosioni ossee. Abbiamo dunque voluto valutare l'associazione fra danno erosivo e attività di malattia valutati ecograficamente e parodontopatia in una coorte di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 50 pazienti consecutivi affetti da AR classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2010. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, esami di laboratorio e valutazione ultrasonografica. Un punteggio semiquantitativo (0-3) è stato utilizzato per valutare la presenza di versamento articolare, proliferazione sinoviale, e di segnale power Doppler (RUC, MCF e IFP, ginocchia, MTF bilateralmente) con sonda ad alta frequenza 18 MHz. La presenza del danno erosivo è stata valutata con un punteggio dicotomico (presenza/assenza) a livello di MCF, IFP e MTF bilateralmente. I pazienti sono stati sottoposti a visita specialistica con ispezione e sondaggio parodontale per la ricerca di tasche parodontali.

Risultati: Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riassunte in tabella.

La presenza di parodontopatia si associava significativamente alla presenza di ACPA ($P=0,001$). Inoltre, si osservava una correlazione fra parodontopatia e score ecografico di attività di malattia e di danno erosivo ($P=0,006$, $r=0,394$; e $P=0,035$, $r=0,305$, rispettivamente). Lo score ecografico di attività di

Caratteristiche demografiche pazienti (n=50)		
Sesso (F/M)	39 (78%)	11 (22%)
Età, anni (Media±Ds)	57,17	13,34
Durata di malattia, mesi (Media±Ds)	111,9	91,66
Fumo (N/%)	25	50
DAS28 (Media±Ds)	4,019	1,504
HAQ (Media±Ds)	1,086	0,7661
Biologico	38	76%
FR (N/%)	28	56%
ACPA (N/%)	22	44%
Parodontopatia (si/no, N/%)	18 (36%)	32 (64%)
Score ecografico attività totale (Media±Ds)	23,00	22,23
Score Power-Doppler totale (Media±Ds)	2,604	6,813
Score erosivo totale (Media±Ds)	3,063	4,034
Erosioni (si/no)	32 (64%)	18 (36%)

malattia risultava significativamente più elevato nei pazienti con parodontopatia rispetto ai pazienti che non avevano parodontopatia ($34,71 \pm 31,10$ vs. $16,58 \pm 11,75$, $P=0,02$). La presenza di danno erosivo correlava anche con la durata di malattia ($P=0,003$, $r=0,430$).

Non venivano osservate associazioni con il fumo di sigaretta né con l'attività di malattia valutata con il DAS28. Non vi erano infine differenze fra pazienti in terapia con DMARDs e pazienti in trattamento con farmaci biologici.

Conclusioni: La presenza di parodontopatia è un evento frequente nei pazienti con AR e si associa alla malattia ACPA positiva. Inoltre, non solo si associa ad una maggiore attività di malattia valutata ecograficamente, ma anche al danno erosivo, rinforzando l'ipotesi che la citrullinazione di autoantigeni a livello del parodonto precipiti e perpetui il processo infiammatorio in corso di AR.

Keywords: Artrite reumatoide, Ecografia, Parodontite.

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ATTIVA NON RESPONSIVI AI TRATTAMENTI TRADIZIONALI P113

V. Lotti, C. Scambi, S. Ugolini, A. Carletto, M. Krampera, D. Biasi
Università degli Studi di Verona

Nel corso degli ultimi anni, è stato ipotizzato che il sistema del complemento (CS) possa giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR), ma i meccanismi che vi stanno alla base rimangono ancora poco chiari. Il pathway terminale di attivazione del complemento porta alla formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC o C5b-9), che può provocare lisi cellulare o, in forma solubile, può indurre infiammazione, reclutando cellule immunitarie. Inoltre, una mancata regolazione del CS può risultare in un massivo rilascio di C5a, una potente anafilossina che, legandosi al recettore (C5aR) provoca l'attivazione di diversi tipi cellulari.

Per questo studio, 30 pazienti affetti da AR attiva, considerati non responsivi ai farmaci tradizionali, sono stati trattati con Abatacept, farmaco biologico che impedisce l'innescamento del segnale secondario di attivazione dei linfociti T, con lo scopo di valutare un possibile collegamento tra l'attivazione del sistema del complemento e le cellule del sistema immunitario. Partendo da sangue periferico, sono stati valutati i valori plasmatici dei complessi molecolari SC5b-9, C5a e IL-6 e per misurare l'espressione del recettore per il C5a (CD88) e di CD86 sulla membrana delle cellule immunitarie, prima e dopo il trattamento.

Il livello di espressione del C5aR sulla membrana dei monociti circolanti e dei linfociti T nei pazienti prima del tratta-

mento, è risultato elevato rispetto ai controlli; dopo 6 mesi con trattamento biologico questo valore è risultato ridotto, nonostante il livello plasmatico di C5a, nelle stesse condizioni, non presentasse variazioni. Inoltre, la variazione dell'espressione del CD86 rilevata sulla membrana dei monociti e sui linfociti T, prima e dopo il trattamento, conferma l'efficacia del farmaco utilizzato in questo studio. La riduzione nella concentrazione plasmatica di SC5b-9 nei pazienti affetti da AR, in contrasto con i livelli costanti di C5a, lascia presupporre che esista un controllo a valle del pathway, probabilmente a livello del reclutamento dei componenti del complesso SC5b-9. Infine, è stata valutata la presenza di IL-6, i cui livelli plasmatici incrementano nei pazienti prima del trattamento, ma si riducono dopo 6 mesi, fino a raggiungere il livello dei donatori sani. Dal momento che la IL-6 è un'interleuchina che agisce da citochina pro-infiammatoria, possiamo concludere che, nei pazienti con AR attiva, anche a livello sistemico, è evidenziabile una persistente condizione infiammatoria.

In conclusione, possiamo ipotizzare che il sistema del complemento giochi un ruolo cruciale nella modulazione delle cellule della risposta immunitaria nella patogenesi dell'AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Sistema del complemento, Immunità.*

TITER-DEPENDENT EFFECT OF ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODIES ON SYSTEMIC BONE MASS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS P114

G. Orsolini, C. Caimmi, O. Viapiana, L. Idolazzi, E. Fracassi, D. Gatti, G. Adami, M. Rossini
Rheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona

Objective: Bone loss in rheumatoid arthritis (RA) is a key feature both local and systemic. Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) have recently been found to directly induce differentiation and activation of osteoclasts and therefore contribute to periarticular bone loss. The aim of this study was to analyze the effect of ACPA on systemic bone mineral density (BMD) in patients with established RA.

Methods: This is a cross-sectional study with a single-center RA population. BMD was measured with Dual X-ray absorptiometry at lumbar and femoral sites. ACPA were measured by EIA. Multivariate analysis was performed adjusting for the main confounding variables.

Results: One hundred twenty-seven RA patients were enrolled. In univariate analysis ACPA-positive patients showed lower BMD Z-score (SD below the age- and gender-matched

mean reference value) at femoral sites ($p < 0.01$). A negative correlation between ACPA titer and BMD Z-score at all sites was observed ($p < 0.01$). The multivariate analysis adjusted for the main confounding variables confirmed the negative effect of ACPA at femoral sites ($p < 0.05$), but not at lumbar spine BMD. No significant effect of rheumatoid factor has been observed.

Conclusion: ACPA have a negative titer-dependent effect on BMD at femoral sites, mainly constituted by cortical bone. ACPA-positive patients, especially if at high titer, should undergo bone investigations and be treated with bone protecting agents. Disease-modifying anti-rheumatic drugs lowering ACPA titer might have positive effects on systemic bone mass

Keywords: *Rheumatoid arthritis, ACPA, Osteoporosis.*

23 novembre 2017

P116 - P137 SESSIONE POSTER 7

**ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI,
MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO**

Moderatori:

N. Malavolta (Bologna), O. Viapiana (Verona)

IL SOLCO POPLITEO NEL CONDILO FEMORALE LATERALE: UN "COVO" PER I DEPOSITI DI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO?

P116

A. Di Matteo, E. Cipolletta, M. Ausili, E. Filippucci, W. Grassi

Università Politecnica Delle Marche, Clinica Reumatologica, Jesi, Ancona

Lo scopo di questo studio è di valutare la prevalenza dei findings ecografici indicativi di deposito di urato monosodico a livello del solco popliteo in un gruppo di pazienti con gotta. Abbiamo arruolato 40 pazienti: 20 pazienti con gotta, diagnosticata in accordo con i criteri ACR/EULAR 2015, e 20 "controlli", affetti da altre patologie reumatiche (7 pazienti con condrocalcinosi, 5 con artrite psoriasica, 4 con artrite reumatoide e 4 con osteoartrite) in accordo con i rispetti criteri diagnostici/classificativi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione ecografica del solco popliteo bilateralmente (effettuata con un ecografo Logiq 9, equipaggiato con una sonda lineare con una frequenza di 15 MHz). L'esame ecografico è stato effettuato con il paziente disteso sul lettino in posizione supina, con il ginocchio flesso approssimativamente di 45°, in modo da visualizzare il tendine ed il solco popliteo, nella parte laterale del condilo femorale, a circa 1 cm di profondità rispetto all'adiacente porzione prossimale del legamento collaterale laterale. Per ciascun paziente, abbiamo ricercato i seguenti rilievi ecografici, ognuno indicativo di deposito di cristalli di urato monosodico in accordo con le più recenti definizioni OMERACT: spot iperecogeni isolati, aggregati (foci iperecogeni eterogenei che mantengono un alto livello di riflettività e che possono generare occasionalmente

un'ombra acustica posteriore) e tofi (materiale disomogeneo ipo/iperecico, circondato da una piccola corona anecogena, che può generare un'ombra acustica posteriore).

L'esame ecografico è stato effettuato su 80 solchi poplitei, in 40 pazienti totali. La Figura 1 mostra la prevalenza dei differenti rilievi ecografici nei due gruppi.

Rilievi ecografici indicativi di deposito di cristalli di urato monosodico sono stati riscontrati in almeno un solco popliteo di 16 su 20 pazienti con gotta (80.0%) e di 7 su 20 controlli (35.0%).

Tre dei 9 solchi poplitei (33.3%) appartenenti al gruppo dei controlli, in cui l'ecografia era risultata 'positiva' per la presenza di rilievi indicativi di deposito di cristalli di urato monosodico, avevano una diagnosi di condrocalcinosi.

Questi risultati preliminari suggeriscono che il solco popliteo può rappresentare un'area sentinella nell'identificazione di cristalli di urato monosodico. I rilievi da noi individuati andranno approfonditi, al fine di esplorare i fattori clinici e laboratoristici che possono associarsi con il deposito di cristalli di urato monosodico a tale livello.

Keywords: Gotta, Ecografia muscoloscheletrica, Solco popliteo.

	Gotta	Controlli
Numero di pazienti	20	20
Numero di solchi poplitei valutati con esame ecografico	40	40
Numero di solchi poplitei "positivi" per la presenza di rilievi ecografici indicativi di deposito di urato monosodico	28 (70.0%)	9 (22.5%)
Spot iperecogeni isolati	11 (39.3%)	8 (88.8%)
Aggregati	11 (39.3%)	1 (11.1%)
Tofi	7 (25.0%)	1 (11.1%)

ACIDO IALURONICO AD ALTO PESO MOLECOLARE (PM 1,500-2,000 KDA) NEL TRATTAMENTO DELL'OA SINTOMATICA DELL'ANCA - DATI DAL REGISTRO ANTIAGE A 8 ANNI

P118

G. Gigliucci, U. Massafra, S. Tormenta, M. Cassol, A. Migliore

San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Scopo del lavoro: L'obiettivo dello studio è quello di riportare i dati di efficacia a 8 anni della terapia con acido ialuronico (HA) ad alto peso molecolare (PM 1,3-3,6 Mdalton, 60 mg/4ml) nei pazienti con OA sintomatica dell'anca attraverso i dati del registro ANTIAGE.

Materiali e Metodi: 1072 pazienti di entrambi i sessi (età media 62 aa), affetti da OA sintomatica dell'anca sulla base dei criteri ACR (ACR2000), sono stati trattati mediante iniezioni intra-articolari ecoguidate, ripetute nel tempo, per un

periodo di follow-up di otto anni. I pazienti sono stati sottoposti ad iniezione intra-articolare ecoguidata ogni sei mesi e se la sintomatologia del paziente lo richiedeva l'iniezione poteva essere effettuata ogni tre mesi. Al basale e durante il follow-up eseguito trimestralmente per 8 anni, sono state valutate: VAS dolore (Scala Analogica Visiva 0-100 mm), Indice di Lequesne, Valutazione globale di malattia del malato (VGP) e del medico (VGM), e consumo di FANS nel mese precedente (giorni/mese).

Risultati: I pazienti sono stati suddivisi secondo 6 fasce di età: under 40; 40-50; 50-60; 60-70; 70-80; >80. L'analisi statistica dei cinque indici esaminati rispetto al basale ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa sin dalla prima osservazione al terzo mese e protratta in tutti i tempi indagati, in assenza di documentati effetti collaterali sistemici o locali. La VAS del dolore si è ridotta maggiormente a 96 mesi nella popolazione under 40 anni (riduzione del 46,3%). In merito all'indice di Lequesne il gruppo 60-70 ha mostrato a 96 mesi la riduzione maggiore 49,7% ma il gruppo 50-60 il valore numerico migliore. Il consumo di FANS in pazienti over 80 e 70-80 è risultato maggiore rispetto agli altri gruppi e i pazienti 70-80 hanno mostrato una riduzione nel consumo del 52,1%. I valori più alti di VGP sono presenti nella categoria over 80 seguiti dai pazienti 70-80, mentre il valore più basso è

stato riscontrato negli under 40 e nel tempo si assiste ad una progressiva riduzione più rapida dei valori per i pazienti di età inferiori a 70 anni. VGM presenta valori più alti al basale all'aumento delle fasce di età ed ha un trend di riduzione significativo stabile e parallelo nel tempo in tutte le altre fasce.

Conclusioni: Il trattamento appare efficace in tutte le categorie di pazienti suddivisi per età, confermando a 8 anni efficacia e sicurezza del trattamento intra-articolare con HA ad alto peso molecolare alla dose di 60mg/4ml, anche se sembrerebbe esserci un trend di maggiore efficacia nelle fasce di età tra i 50 e 70 aa.

Keywords: *Osteoartrosi anca, Terapia intra-articolare, Efficacia.*

DIFFERENZE DI GENERE NELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO INTRA-ARTICOLARE CON ACIDO IALURONICO AD ALTO PESO MOLECOLARE (PM 1,500-2,000 KDA) PER ARTROSI DELL'ANCA - DATI DAL REGISTRO ANTIAGE

P119

U. Massafra, G. Gigliucci, S. Tormenta, M. Cassol, A. Migliore
San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Scopo del lavoro: L'obiettivo dello studio è riportare le differenze di genere nei dati di efficacia della terapia con acido ialuronico (HA) ad alto peso molecolare (PM 1,3-3,6 Mdalton, 60 mg/4 ml) in pazienti con Osteoartrosi sintomatica di anca sulla base dei criteri ACR (ACR2000). Dati del registro ANTIAGE.

Materiali e Metodi: 1072 pazienti di entrambi i sessi (età media 62 aa), affetti da OA sintomatica dell'anca, sono stati trattati mediante iniezioni intra-articolari ecoguidate, ripetute nel tempo, per un periodo di follow-up di otto anni. I pazienti sono stati sottoposti ad iniezione intra-articolare ecoguidata ogni sei mesi e se la sintomatologia del paziente lo richiedeva l'iniezione poteva essere effettuata ogni tre mesi. Al basale e durante il follow-up eseguito trimestralmente per 8 anni, sono state valutate: VAS dolore (Scala Analogica Visiva 0-100 mm), Indice di Lequesne, Valutazione globale di malattia del malato (VGP) e del medico (VGM), e consumo di FANS nel mese precedente (giorni/mese). Nei pazienti selezionati sono state quindi valutate eventuali differenze di genere.

Risultati: Un totale di 1072 pazienti, 517 uomini (età media 61 anni) e 555 donne (età media di 63 aa), sono stati analizzati per differenze di genere e categorizzati per indice di massa corporea (BMI) in normopeso, sovrappeso e obesi. In tutti i gruppi entrambi i generi hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa di tutte le variabili a tutti i timepoints esaminati, con parametri migliori nei soggetti

obesi. Nei pazienti normopeso (395 pazienti) non sono state riscontrate differenze di genere statisticamente significative. Nel sottogruppo sovrappeso (487 pazienti) non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa di genere, ma le donne hanno mostrato un trend di minore riduzione dell'indice di Lequesne, ed un uso maggiore di FANS, mentre la VGP ha avuto una riduzione maggiore nelle donne e la VGM è risultata diminuire più rapidamente negli individui di sesso maschile. Nel sottogruppo obeso (190 pazienti) anche se non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa di genere, gli uomini hanno mostrato un valore VAS dolore più basso alla prima visita, una risposta progressivamente migliore dell'indice di Lequesne nel tempo ed una maggiore riduzione nel consumo dei FANS. Inoltre la VGP e la VGM nei maschi ha mostrato valori leggermente maggiori rispetto alle donne a tutte le visite.

Conclusioni: Il trattamento intra-articolare con HyalOne®/Hyalubrix® 60 in corso di OA sintomatica dell'anca sembrerebbe risultare efficace in entrambi i generi senza differenze statisticamente significative, eccetto una differenza di tendenza nella categoria degli individui di sesso maschile che risulterebbero avere una migliore risposta in base all'indice di Lequesne e un consumo minore di FANS rispetto alle donne.

Keywords: *Osteoartrosi anca, Terapia intra-articolare, Differenze di genere.*

MODULAZIONE DELLE CITOCINE INFIAMMATORIE PLASMATICHE IN PAZIENTI CON GONARTROSI DOPO TRATTAMENTO INTRARTICOLARE CON ACIDO IALURONICO ALTAMENTE PURIFICATO CON PESO MOLECOLARE COMPRESO TRA 800-1200 KDA

P120

I. Capparucci, P. Sestili, E. Barbieri

Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Urbino

Scopo del lavoro: Le infiltrazioni di acido ialuronico (HA) sono utilizzate nel trattamento conservativo dell'artrosi. Farmacologicamente è rilevante che frazioni a diverso peso molecolare di HA (basso pm: $\sim 0.8-1.2 \times 10^5$ Da; alto pm: $\sim 2 \times 10^6$ Da) esercitano funzioni biologiche specifiche ma non sempre coerenti in senso antinfiammatorio. Il presente studio è volto a determinare la modulazione di biomarker infiammatori plasmatici in soggetti con gonartrosi attraverso infiltrazioni di HA altamente purificato, con peso molecolare compreso tra gli 800 ed i 1200 kDa al fine di migliorare controllo ed efficacia del trattamento terapeutico.

Materiali e Metodi: I pazienti affetti da gonartrosi sono stati reclutati dopo aver firmato il consenso informato. I pazienti, età media 68 anni con lesioni condrali degenerative di 2°-3° Kellgren-Lawrence al ginocchio con +/- liquido sinoviale articolare (rispettivamente 14 e 15 pz) sono stati trattati con HA Regenyal Starter (32 mg/2 ml altamente purificato, pm tra 800-1200 kDa, T0=0d) e dopo 8 giorni con Regenyal Bio-Plus (75 mg/3 ml mg, pm 1M, 2M e 500 mila Da, T1=8d). Il disegno sperimentale prevedeva 40 settimane di follow-up (T2=90d) e almeno 5 visite cliniche. L'HA è stato di nuovo somministrato *via* intra-articolare, alle visite 4 e 5 dopo 180 e 188 giorni (T3=180d e T4=188d, Regenyal Starter e Regenyal Bio-Plus rispettivamente).

Prima e dopo il trattamento con HA Regenyal Starter (T0 e T1) sono stati valutati i markers infiammatori (citochine, chemochine e fattori di crescita) mediante un sistema di analisi

multipla (Bio-Plex Multiplex, Bio-Rad). Sono stati valutati ad ogni visita (T0, T1, T2, T3, T4, T5): lo spessore cartilagineo con tecnica ecografica standardizzata, il ROM mediante strumentazione isocinetica e il dolore su scala VAS.

Risultati e Conclusioni: I dati pre- post- trattamento infiltrativo con HA Regenyal Starter e Bio-Plus hanno evidenziato un marcato incremento del ROM progressivo, in modo proporzionale al decremento del dolore evidenziabile a 3 e 6 mesi (T2, T5), soprattutto nei pazienti che non presentavano aumento di liquido sinoviale, probabilmente a causa della maggiore rigidità iniziale dell'articolazione.

Dati preliminari sul confronto tra i livelli di citochine plasmatiche al basale (T0) rispetto al post infiltrazione di HA Regenyal Starter (T1) hanno permesso di evidenziare che diverse citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita erano significativamente diminuiti, in particolare: IL-1beta, IL-6, IL-8, MCP-1 e PDGFbb. I dati clinici ottenuti da questo studio indicano che la viscosupplementazione con la terapia Regenyal Starter e Bio-Plus favorisce la riduzione del dolore e il miglioramento della funzionalità del ginocchio.

Di particolare interesse è la significativa diminuzione di alcune citochine infiammatorie plasmatiche indotte dal trattamento con HA altamente purificato con 800-1200 kDa (Regenyal Starter). I dati sono particolarmente utili per il miglioramento del controllo e dell'efficacia del trattamento terapeutico.

Keywords: Cytokine, Gonarthrosis, Hyaluronic acid.

UN METODO PER LA CONTA DEI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO DIIDRATO NEL LIQUIDO SINOVIALE

P121

P. Montagna, R. Brizzolara, S. Soldano, M. Cutolo, M.A. Cimmino

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

Scopo del lavoro: La presenza di cristalli di pirofosfato di calcio diidrato (CPF) nel liquido sinoviale (LS) di articolazioni infiammate, è il fondamento per effettuare diagnosi di artropatia da deposizione di CPF (1). I CPF possono essere rinvenuti anche nel LS di articolazioni non infiammate, permettendo di formulare una diagnosi anche nelle fasi asintomatiche di malattia (2). L'analisi del LS e la conta dei CPF potrebbero essere d'aiuto nel valutare l'attività di malattia. Scopo dello studio è stato standardizzare la tecnica per la conta dei CPF nel LS.

Materiali e Metodi: Sono stati sottoposti ad artrocentesi del ginocchio 15 pazienti consecutivi (8 maschi) affetti da artropatia da deposizione di CPF diagnosticata secondo i criteri EULAR. I rispettivi LS sono stati sottoposti ad analisi citologica e conteggio dei cristalli. Per la conta, una goccia di LS è stata dispensata su un vetrino e analizzata con un microscopio

per luce polarizzata e compensata attraverso una visione continua. Per facilitare la conta il vetrino è stato diviso in 4 parti uguali con un pennarello e per ciascun campo veniva registrato sia il numero dei cristalli birifrangenti, sia dei non-birifrangenti. I LS sono stati divisi in 4 gruppi: LS con numero di cristalli <50, da 50 a 400, da 401 a 1200 e >1200. Due operatori valutavano separatamente 6 LS e ripetevano il conteggio dopo 24 ore.

Risultati: La conta ha richiesto un tempo medio di 60 minuti. La concordanza inter-osservatore era 0.68 (0.47-0.88) per la totalità dei cristalli di PFCD, 0.68 (0.50-0.85) per quelli birifrangenti e 0.60 (0.38-0.81) per i non-birifrangenti. La concordanza intra-osservatore era 0.48 (0.17-0.78) per il primo osservatore e 0.30 (0.14-0.74) per il secondo. In 7 pazienti l'artrocentesi è stata eseguita su un ginocchio infiammato. Il numero dei cristalli non correleva con il grado di in-

fiammazione ($r=0.41$; $p=0.19$), con la quantità di LS ($r=0.14$; $p=0.61$), con il numero di leucociti ($r=0.36$; $p=0.19$), con la percentuale di PMN ($r=0.25$; $p=0.37$), nè con la presenza di cristalli intracellulari ($r=0.31$, $p=0.27$). Le articolazioni con infiammazione attiva presentavano una maggiore quantità di LS [11 ml (10-20 ml) vs. 2 ml (1-10 ml), $p=0.03$] e una più alta percentuale di PMN [72% (0-94%) vs 12% (0-68%), $p=0.028$]. LS con cristalli intracellulari mostravano anche una più alta percentuale di PMN ($57.1\pm 34.3\%$ vs $3\pm 6\%$ $p=0.006$).

Conclusioni: I nostri risultati preliminari indicano che la conta dei CPF è meno affidabile della conta dei cristalli di

UMS, già descritta in un precedente lavoro (3) e inoltre richiede più tempo. La concordanza inter osservatore è più bassa per la conta dei cristalli non-birfrangenti rispetto a quelli birfrangenti.

Bibliografia

1. Pascual E. J Rheumatol. 1996; 35: 306-8.
2. Martinez A. Arthritis Rheum. 1995; 38: S 246.
3. Montagna P. Reumatismo. 2015; 67: 29-32.
- 4.

Keywords: Liquido sinoviale, Cristalli, Pirofosfato.

REPORT PRELIMINARE SULL'OSTEOARTROSI EROSIVA: VALUTAZIONE RADIOGRAFICA E CORRELAZIONI CLINICO-RADIOGRAFICHE IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI MONOCENTRICA

P122

F. Perrotta, A. De Socio, E. Lubrano di Scorpaniello

¹Università degli Studi del Molise, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Campobasso

Scopo del lavoro: L'artrosi erosiva (OAE) è ritenuta una variante aggressiva dell'artrosi (OA) delle mani, caratterizzata da una reazione infiammatoria locale e aspetti radiologici di erosioni ossee associate a neoformazione osteofitaria delle articolazioni interfalangee prossimali (IFP) e distali (IFD). Lo scopo di questo studio preliminare è quello di descrivere le caratteristiche radiografiche dei pazienti affetti da OAE in relazione ai parametri clinici e di laboratorio.

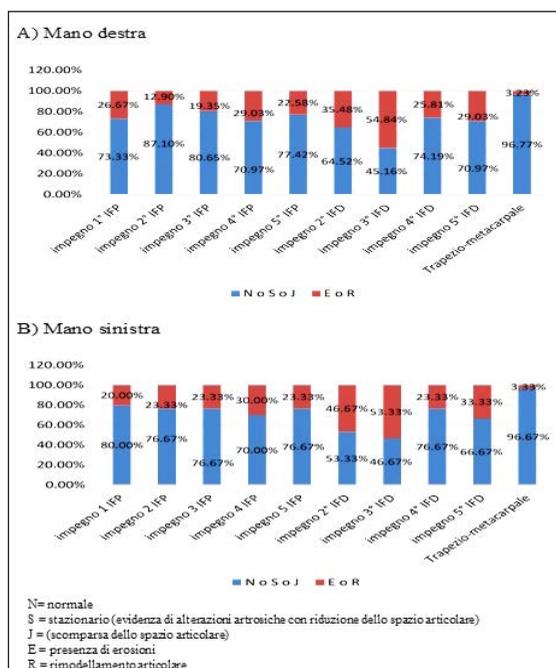
Tabella 1 - Correlazione (Spearman rho) tra l'impegno radiografico a le diverse variabili cliniche nei pazienti affetti da osteoartrosi erosiva.

	Osteofiti		Erosioni		Riduzione spazio art.	
	Spearman rho	P value	Spearman rho	P value	Spearman rho	P value
Età	0.32	0.05	0.15	n.s.	0.21	n.s.
Durata dei sintomi	0.33	0.04	0.33	0.04	0.31	n.s.
AD	0.11	n.s.	0.22	n.s.	0.01	n.s.
AT	0.40	0.01	0.05	n.s.	0.35	0.03
VAS dolore	0.37	0.02	0.34	0.04	0.23	n.s.
PtGA	0.04	n.s.	0.34	0.03	0.15	n.s.
HAQ	0.27	n.s.	0.22	n.s.	0.29	n.s.
Indice di Dreiser	0.38	0.03	0.43	0.01	0.29	n.s.
VES	-0.03	n.s.	-0.001	n.s.	-0.05	n.s.
PCR	-0.02	n.s.	-0.01	n.s.	-0.04	n.s.

AD: articolazioni dolenti; AT: articolazioni tumefatte; VAS: scala analogica visiva; PtGA: stato di salute globale; HAQ: health assessment questionnaire; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva.

Pazienti e Metodi: Dal 1 gennaio 2016 al 30 gennaio 2017 sono stati consecutivamente arruolati pazienti affetti da OAE, afferenti alla nostra unità di Reumatologia. I criteri di inclusione prevedevano il soddisfacimento dei criteri American College of Rheumatology (ACR) per l'OA delle mani e la presenza di ≥ 1 articolazione in fase "E o R" secondo Verbruggen-Veys. I criteri di esclusione comprendevano la presenza di altra malattia infiammatoria articolare, del fattore reumatoide

Figura 1 - Distribuzione delle alterazioni radiologiche secondo Verbruggen-Veys a livello della mano destra (A) e sinistra (B) nei pazienti affetti da OAE.



o degli anticorpi anti-peptidi citrullinati. Per ogni paziente sono stati raccolti i principali dati demografici e clinici tra i quali: la valutazione delle articolazioni dolenti e tumefatte (IFP, IFD e trapezio-metacarpale), la presenza di anchilosi articolare, la valutazione del dolore (VAS mm) e della salute globale (PtGA) su scala analogica visiva, la scala algo-funzionale di Dreiser e l'Health Assessment Questionnaire (HAQ). Sono stati inoltre collezionati i parametri di laboratorio VES, proteina C reattiva, fosfatasi alcalina ossea e vitamina D. Ogni paziente è stato sottoposto ad esame radiografico di entrambe le mani. Ogni radiografia è stata valutata in accordo alla scala di Kallman e allo score di Verbruggen-Veys.

Risultati: Durante il periodo dello studio 36 (M/F: 6/30) pazienti affetti da OAE sono stati arruolati. Di questi, 13 (31.1%) presentavano anchilosi delle IFP o IFD, mentre il 90% risultava essere non fumatore o ex fumatore. La figura 1 mostra la

distribuzione delle lesioni radiografiche nei pazienti con OAE. L'impegno articolare più severo (stadio "E" o "R") si riscontra più spesso a livello della II e III IFD. Inoltre veniva confermata la distribuzione simmetrica delle lesioni. In aggiunta, la presenza di osteofiti, erosioni e riduzione dello spazio articolare correlava significativamente con la durata dei sintomi, la scala di Dreiser, la VAS dolore ed il numero di articolazioni tumefatte (Tab. I). Nessuna correlazione è stata inoltre evidenziata con gli indici di flogosi o gli altri parametri di laboratorio.

Conclusioni: Il nostro studio preliminare ha confermato la presenza di un impegno funzionale e radiografico severo nei pazienti affetti da OAE legato alla presenza di alterazioni erosive e neo-produttive a livello articolare.

Keywords: *Osteoartrosi erosiva, Imaging, Valutazione clinica.*

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELL'ADERENZA TERAPEUTICA NEI PAZIENTE AFFETTI DA ARTROSI POLIARTICOLARE IN TERAPIA CON ZACHELASE®. STUDIO AREZO (ADERENZA ED EFFICACIA DELLO ZACHELASE NELL'OSTEOARTRITE) P123

L. Martin-Martin¹, S. Middei², S. Pasqualucci², M. De-Burgos-Mota¹

¹U.O.C. Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale; ²Studio Fenice, Genzano di Roma

Introduzione: L'artrosi è l'artropatia più frequente nell'uomo e colpisce più del 70% delle persone con più di 50 anni. Le raccomandazioni internazionali insistono che la terapia dell'artrosi deve abbinare alla terapia farmacologica con FANS altre terapie di tipo specialistico.

Molti studi hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXibs e dei FANS; devono essere utilizzati con cautela nei soggetti anziani, nelle patologie allergiche, durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione.

Tutti i FANS e COXibs sono controindicati nello scompenso cardiaco grave e nell'insufficienza renale. Tutti questi fattori riducono notevolmente l'aderenza terapeutica e, quindi, l'efficacia della stessa terapia. Numerosi nutraceutici hanno dimostrato un'efficacia paragonabile ai FANS con minore effetti collaterali.

Scopo dello Studio: Valutare l'efficacia e l'aderenza dei pazienti alla terapia con nutraceutici in una patologia cronica come l'artrosi ed in una popolazione ad alto rischio di scarsa aderenza terapeutica.

Materiale e Metodo: Sono stati selezionati 173 pazienti affetti da artrosi poliarticolare con un'età >50 anni e divisi due gruppi: Il primo gruppo (Gruppo Trattato) utilizzerà come unico anti-infiammatorio lo Zachelase, 1 bust al dì per 30 giorni e poi 1 bust a giorni alterni per altri 2 mesi; il secondo gruppo (Gruppo controllo) utilizzerà come unico anti-infiammatorio Dexibuprofene 300 mg dopo colazione e dopo cena per 30 giorni e poi 1 c al dì per altri 2 mesi.

All'atto dell'arruolamento (tempo 0) e alla fine della terapia

(tempo 3), le counselor specializzate in comunicazione hanno somministrato ai pazienti i questionari MORISKY sull'aderenza terapeutica e SF-36 sulla qualità della vita e verrà valutata la VAS del dolore.

Inoltre, sempre nei tempi 0 e 3 verranno valutati i seguenti parametri ematochimici: VES, PCR, GOT, GPT, Creatinina, Emocromo e Elettroforesi proteica.

L'arruolamento si è concluso il 30 aprile 2017 e quindi presentiamo i risultati preliminari dei primi 62 pazienti che hanno concluso lo studio.

Risultati: Dei 31 pazienti del gruppo trattato, 3 hanno abbandonato lo studio senza motivo e 6 hanno riferito scarsa efficacia della terapia; dei 31 pazienti del gruppo controllo 2 hanno abbandonato lo studio e 8 hanno presentato effetti collaterali (4 dispepsia, 2 aumento della pressione arteriosa e 2 rialzo dei valori della creatinina).

Non è emersa alcuna differenza fra il gruppo trattato ed il gruppo controllo nel confronto dei seguenti parametri: SF36, VAS del dolore, VES, PCR, funzionalità renale ed epatica e emocromo. I pazienti del gruppo trattato hanno mostrato una maggiore aderenza terapeutica (Morisky 7) contro una minore aderenza terapeutica del gruppo controllo (Morisky 5).

Conclusioni: I risultati preliminari del nostro studio suggeriscono un'aderenza terapeutica maggiore alla terapia con nutraceutici vs la terapia con FANS fra i pazienti anziani artrosici, a parità di efficacia. A completamento dello studio, sarà possibile confermare questi risultati.

Keywords: *Artrosi, Nutraceutici, Aderenza terapeutica.*

OSCURE ARTRALGIE, UNA DIAGNOSI DA RICORDARE NELL'AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA

P124

G. Dallagiacomà¹, S. Pieropan¹, F. Caldonazzi², G. Piacentini², A. Bordugo², M. Rossini¹

¹U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Verona; ²U.O.C. Pediatria, Università degli Studi di Verona

Scopo del lavoro: L'alcaptonuria è un disordine genetico raro caratterizzato dalla mancanza dell'enzima omogentisico 1,2 ossidasi che provoca alterazione nel metabolismo della tirosina con aumento dei livelli plasmatici dell'acido omogentisico (HGA) ossidato nella sua forma chiamata alcaptone ed escreto parzialmente nelle urine, conferendone il caratteristico colore scuro dopo l'esposizione all'aria. L'eccesso di acido omogentisico è causa di danni a livello dei tessuti connettivi; a livello muscoloscheletrico coinvolge le articolazioni assiali e periferiche dando luogo alla cosiddetta artropatia ocronotica, che spesso richiede interventi protesici. Importante può essere l'interessamento delle valvole cardiache, renale e prostatico. Generalmente i sintomi si manifestano dopo la terza decade di vita e spesso la diagnosi, anche se alcuni segni di malattia possono essere presenti fin dalla nascita, è di difficile formulazione. Al momento attuale non esistono terapie di comprovata efficacia. Si riporta il caso clinico nell'intento di focalizzare l'attenzione sugli elementi che possono portare ad una diagnosi tempestiva.

Materiali e Metodi: Maschio di 40 anni, per dolore articolare cronico alle spalle ed alle ginocchia, non a carattere infiammatorio, eseguiva, su consiglio ortopedico, una risonanza magnetica delle spalle con evidenza di marcate e avanzate alterazioni artrosiche, pertanto si sottoponeva ad intervento di artroscopia della spalla sinistra dove si riscontrava ocronosi della cartilagine. Veniva posto il sospetto di malattia confermato dall'analisi genetica e dal dosaggio dell'omogentisato urinario; quindi il pa-

ziente veniva inviato al nostro centro per stadiazione di malattia. All'obiettività presentava urine pigmentate, elice dell'orecchio caratteristica; in anamnesi si riportava intervento per calcolosi ureterale e renale. L'ortopedico dava indicazioni a posizionamento protesico. L'eco-color-doppler cardiaco evidenziava minimo inspessimento delle cuspidi aortiche e dei lembi mitralici; test da sforzo negativo. All'Uro-TC multipli calcoli ad entrambi i reni per cui si eseguiva trattamento percutaneo di litotrissia al rene di sinistra. Nel sospetto di amiloidosi secondaria si eseguivano biopsia delle ghiandole salivari minori e del grasso periumbelicale, risultate negative. Al paziente è stata proposta un programma di fisioterapia per l'aspetto articolare ed una terapia con nitosone a basso dosaggio con cui è dimostrata da recente letteratura la riduzione urinaria di acido omogentisico.

Risultati e Conclusioni: Questo caso rappresenta un avvincente esempio di diagnosi a partire dal riscontro di ocronosi in sede di intervento chirurgico. Rivedendo la letteratura, spesso tale patologia viene riscontrata dopo i 40 anni di età per problematiche di ambito reumatologico ed ortopedico (dolore cronico, artroscopia, ecc.). Nonostante l'età di diagnosi sia in trend di diminuzione, molti pazienti rimangono senza sapere di essere affetti da alcaptonuria. Speriamo che in futuro sia data maggiore attenzione a questa patologia nell'ambulatorio reumatologico per arrivare ad una diagnosi sempre più precoce.

Keywords: Alcaptonuria, Artrosi, Diagnosi precoce.

TAPENTADOLO PR IN MEDICINA INTERNA: ESPERIENZA CLINICA IN CORSIA OSPEDALIERA

P125

C. Checchetto, P. Pujatti

Ospedale Cazzavillan, Arzignano, Vicenza

Introduzione e scopo del lavoro: Il dolore cronico soprattutto nella popolazione anziana rappresenta uno dei problemi più rilevanti in materia di salute pubblica. Spesso misconosciuto o non adeguatamente trattato porta ad un decadimento precoce della qualità di vita e dell'autonomia del paziente. Le attuali opzioni terapeutiche farmacologiche e non permettono di gestire con successo anche i pazienti con età avanzata, purché si personalizzi la terapia e si operi nel rispetto dell'appropriatezza terapeutica. Tapentadolo PR, grazie al suo meccanismo d'azione duale, agonista dei recettori oppioidi μ (MOR) e inibitore della ricaptazione della noradrenalina (NRI), garantisce un'efficacia analgesica pari a quella degli oppioidi forti con un migliore profilo di tollerabilità. Scopo del nostro lavoro è stata la valutazione dell'efficacia e tollerabilità di tapentadolo PR in pazienti con dolore cronico non oncologico afferenti al nostro reparto di Medicina Interna.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico in aperto su pazienti ricoverati in Medicina per diverse patologie internistiche con dolore cronico nocicettivo somatico, neuropatico periferico o misto. Tapentadolo PR è stato somministrato alla dose iniziale di 100 o 200 mg/die personalizzando la terapia alle caratteristiche dei pazienti, tutti politrattati per patologie concomitanti e in trattamento farmacologico attivo. Durante il periodo di osservazione sono stati effettuati 4 controlli: visita basale (V0), visita a 3 giorni (V1), a 7 giorni (V2)

e contatto telefonico finale a 30 giorni (T3). L'endpoint primario prevedeva una percentuale di pazienti responder, ossia pazienti con una riduzione dell'intensità del dolore di almeno il 30% su scala numerica da 0 a 10 (NRS), pari all'80% del campione raccolto. Attraverso schede personali di autovalutazione fornite ad ogni paziente, abbiamo raccolto dati relativi all'intensità del dolore evocato e spontaneo (NRS), sollievo dal dolore su scala ordinale a 4 valori, qualità del sonno e valutazione dell'efficacia complessiva della terapia. Particolare attenzione è stata posta alla raccolta degli effetti collaterali.

Risultati: Sono stati ammessi 20 pazienti (10 M/10 F; età media 78,2 anni \pm 13,8; mediana 85,0 anni). Dopo 7 giorni l'85% dei pazienti è risultato responder al trattamento con una riduzione del dolore evocato del 39% e del dolore spontaneo del 42%. Tale rapida riduzione dell'NRS risulta statisticamente significativa ($p < 0,01$). Anche le analisi condotte sugli obiettivi secondari concordano con quanto ottenuto per l'endpoint primario.

Conclusioni: Tapentadolo PR è un analgesico rapido ed efficace nella gestione del dolore cronico, soprattutto se somministrato fin dall'inizio al dosaggio corretto per poi proseguire il trattamento con almeno 300 mg/die per 3 mesi. È ben tollerato e non interferisce con altri farmaci di comune uso nelle patologie croniche dell'anziano.

Keywords: Dolore cronico, Pazienti geriatrici, Tapentadolo.

VALUTAZIONE DENSITOMETRICA VERTEBRALE TRAMITE UNA NUOVA TECNOLOGIA ECOGRAFICA

P126

D. Gatti¹, M. Muratore², P. Pisani³, S. Casciaro³, O. Viapiana¹, L. Idolazzi¹, M. Rossini¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ²ASL Lecce, S.O. A. Galateo, U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce; ³Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce

Scopo del lavoro: Valutare la performance e la fattibilità nella pratica clinica, mediante comparazione con la tradizionale metodica Dual X-ray Absorptiometry (DXA), di una nuova tecnica ecografica per la diagnosi dell'osteoporosi vertebrale.

Materiali e Metodi: 146 pazienti di sesso femminile sono state reclutate presso 2 reparti di Reumatologia di due differenti Centri Clinici italiani, di cui uno del Nord Italia ed uno del Sud, secondo i seguenti criteri di arruolamento: età compresa tra 40 e 55 anni, indice di massa corporea (BMI) <30 kg/m², assenza di gravi difficoltà di deambulazione, prescrizione medica per una DXA lombare. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una convenzionale densitometria DXA delle vertebre lombari e ad una scansione ecografica dello stesso distretto anatomico. Per la realizzazione dell'esame densitometrico a raggi X sono stati utilizzati densitometri DXA (Hologic); per le scansioni ecografiche è stata utilizzata la tecnica Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS; Echolight Spa) (1, 2). L'accuratezza diagnostica delle indagini ecografiche è stata valutata quantitativamente tramite confronto diretto con i risultati DXA densitometrici (Bone Mineral Density, BMD).

Risultati: I valori di BMD stimati ecograficamente sono risultati in buon accordo con i corrispondenti ottenuti tramite DXA ($r=0.87$, $p<0.001$). La differenza media tra le stesse copie di valori è risultata trascurabile (0.006 ± 0.141 g/cm²; bias ± 2 SDS).

Conclusioni: Questi risultati preliminari indicano che il nuovo metodo ecografico per la valutazione densitometrica vertebrale ha una buona correlazione con l'attuale gold-standard diagnostico rappresentato dalla DXA, perlomeno su pazienti donne di età inferiore ai 55 anni. Questa nuova metodica ecografica, facilmente gestibile anche dal reumatologo, sembra quindi candidarsi all'utilizzo clinico, perlomeno per attività di screening, potendo contribuire in particolare alla diagnostica precoce dell'osteoporosi nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Casciaro S, et al. CCMBM 2015.
2. Conversano F, et al. UMB 2015.

Keywords: Osteoporosi, Colonna vertebrale, Densitometria.

DIAGNOSI ECOGRAFICA DELL'OSTEOPOROSI IN DONNE IN MENOPAUSA OTTENUTA SULLE VERTEBRE LOMBARI

P127

L. Cianferotti¹, F. Giusti¹, C. Fossi¹, M. Muratore², P. Pisani³, M.L. Brandi¹

¹S.O.D. Malattie del metabolismo Minerale ed Osseo CTO, AOU Careggi, Firenze; ²ASL Lecce, S.O. A. Galateo, U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce; ³Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce

Scopo del lavoro: Valutare l'applicabilità nella routine clinica di un'innovativa tecnologia ecografica per la diagnosi dell'osteoporosi sulla colonna vertebrale in diversi contesti ospedalieri.

Materiali e Metodi: È stato studiato un campione di pazienti donne in menopausa che avevano ricevuto una prescrizione medica per una densitometria DXA (Dual X-ray Absorptiometry) delle vertebre lombari e che verificavano i seguenti criteri di arruolamento: età 55-70 anni, indice di massa corporea (BMI) <30 kg/m², assenza di gravi difficoltà deambulatorie. Il reclutamento è durato 2 mesi ed è stato condotto contemporaneamente presso un Centro Clinico Universitario del Centro-Nord ed un Centro Clinico Ospedaliero del Sud Italia, arruolando complessivamente 114 pazienti. Su ciascuna paziente è stata eseguita una convenzionale densitometria DXA lombare (vertebre L1-L4; durata: circa 2 min 30 s) ed una scansione ecografica dello stesso distretto anatomico (durata: 80 s). Le immagini ecografiche acquisite ed i corrispondenti segnali ultrasonici grezzi, sono stati elaborati in maniera

completamente automatica da un algoritmo basato sulla nuova tecnica Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS; Echolight S.p.a.). L'accuratezza diagnostica delle indagini ecografiche è stata valutata quantitativamente tramite confronto diretto con i risultati DXA.

Risultati: Complessivamente, i valori di BMD (densità minerale ossea) stimati ecograficamente sul gruppo di pazienti considerato hanno mostrato un'elevata correlazione con i corrispondenti valori ottenuti tramite DXA ($r=0.86$, $p<0.001$) ed una limitata differenza media rispetto agli stessi (0.004 ± 0.121 g/cm², bias ± 2 SD). Non sono state riscontrate variazioni significative tra i risultati dei 2 centri clinici coinvolti.

Conclusioni: Grazie alla sua accuratezza ed alla rapidità d'uso, la nuova metodica è risultata efficacemente applicabile nella pratica clinica di routine in due contesti differenti, presentando le potenzialità per un'effettiva riduzione della durata degli esami senza l'impiego di radiazioni ionizzanti.

Keywords: Osteoporosi, Colonna vertebrale, Densitometria.

VALUTAZIONE DELLA AFFIDABILITÀ CLINICA DI UNA NUOVA TECNICA ECOGRAFICA PER LA DENSITOMETRIA FEMORALE IN USO PRESSO DUE CENTRI CLINICI

P128

C. Caffarelli¹, M.D. Tomai Pitinca¹, V. Francolini¹, E. Quarta², F. Conversano³, D. Martinelli³, S. Gonnelli¹

¹Policlinico Le Scotte, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, AOU, Siena; ²ASL Lecce, SO A. Galateo, UO di Reumatologia, San Cesario di Lecce; ³Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce

Scopo del lavoro: Valutare la performance e verificare l'applicabilità della tecnica Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) per l'analisi dello stato osseo del femore prossimale nella pratica clinica in 2 differenti contesti ospedalieri.

Materiali e Metodi: 102 pazienti donne di età <65 anni e indice di massa corporea (BMI) <30 kg/m², che non presentavano gravi difficoltà di deambulazione ed avevano una prescrizione medica per una DXA (Dual X-ray Absorptiometry) del femore prossimale, sono state complessivamente reclutate nello stesso periodo presso un Policlinico del Centro-Nord ed un Centro Clinico Ospedaliero del Sud Italia.

Ciascuna paziente è stata sottoposta ad un convenzionale esame DXA femorale (durata circa 2 min) e ad una scansione ecografica dello stesso sito tramite la nuova tecnica REMS (Echolight S.p.a.; durata: 40 s).

La nuova tecnica ecografica utilizza un algoritmo innovativo che identifica automaticamente le strutture ossee e le regioni di interesse all'interno di esse, determinando lo stato di salute delle ossa attraverso elaborazioni statistiche e spettrali sui cor-

rispondenti segnali ultrasonici grezzi (a radiofrequenza), i cui spettri vengono confrontati con specifici "spettri modello" di riferimento (1, 2). L'accuratezza diagnostica delle indagini ecografiche è stata valutata in comparazione con i risultati DXA.

Risultati: I valori di BMD (densità minerale ossea) ottenuti attraverso il nuovo approccio ecografico hanno mostrato una buona correlazione con i corrispondenti valori misurati tramite DXA sugli stessi pazienti ($r=0.86$; $p<0.001$), ed una differenza media molto contenuta rispetto agli stessi valori (0.026 ± 0.144 g/cm², bias ± 2 SD).

Conclusioni: L'elevata accuratezza della nuova tecnica ecografica, insieme alla rapidità della scansione ed alla completa automaticità dell'elaborazione dei dati, rende queste indagini assolutamente compatibili con le esigenze della routine clinica.

Bibliografia

1. Casciaro S, et al. UMB 2016.
2. Casciaro S, et al. CCMBM 2015.

Keywords: Osteoporosi, Femore prossimale, Densitometria.

EFFETTI DI 24 MESI DI TRATTAMENTO CON TERIPARATIDE CONFRONTATO CON RISEDRONATO SU NUOVE FRATTURE IN DONNE IN POST-MENOPAUSA CON OSTEOPOROSI SEVERA: UNO STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO, "DOUBLE-DUMMY"

P129

E. Filippi¹, D. Kendler², C. Zerbini³, L. Russo⁴, S. Greenspan⁵, V. Zikan⁶, A. Bagur⁷, J. Malouf⁸, P. Lakatos⁹, A. Fahrleitner-Pammer¹⁰, E. Lespessailles¹¹, S. Minisola¹², J.J. Body¹³, P. Geusens¹⁴, R. Moericke¹⁵, P. Lopez-Romero¹⁶, F. Marin¹⁶

¹Eli Lilly Italia Spa, Sesto Fiorentino; ²Division of Endocrinology, The University of British Columbia, Vancouver, Canada; ³Centro Paulista de Investigaçao Clínica, Sao Paulo, Brazil; ⁴Centro de Analises e Pesquisas Clínicas LTDA, Rio de Janeiro, Brazil; ⁵University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA; ⁶Third Department of Internal Medicine, General University Hospital, Prague, Czech Republic; ⁷Centro de Osteopatías Comlit, Buenos Aires, Argentina; ⁸Hospital Sant Pau, Barcelona, SPAIN; ⁹Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary; ¹⁰Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Graz, Austria; ¹¹CHR Orleans Hôpital de la Source, Orleans, FRANCE; ¹²Policlinico Umberto I, Rome, Italy; ¹³CHU Brugmann, ULB, Brussels, BELGIUM; ¹⁴Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ¹⁵Institut Präventive Medizin & Klinische Forschung, Magdeburg, Germany; ¹⁶Lilly Research Center, Europe, Madrid, Spain

Scopo del lavoro: Non sono disponibili studi clinici controllati, comparativi, che abbiano confrontato l'efficacia antifratturativa delle terapie anti-osteoporosi come obiettivo primario. Scopo di questo studio è di confrontare l'efficacia antifratturativa di teriparatide (TPTD) con risedronato (RIS) in donne in post-menopausa con osteoporosi severa.

Materiali e Metodi: Studio a due anni, randomizzato (1:1), doppio cieco, "double dummy". Abbiamo confrontato TPTD giornaliero (20 µg) sc con RIS settimanale (35 mg) per os in 1360 donne (età media [DS]: 72.1 [8.7] anni) con almeno 2 fratture vertebrali moderate o 1 severa e ridotta massa ossea. Era consentito l'uso precedente di farmaci per l'osteoporosi. L'obiettivo primario era l'incidenza di nuove fratture vertebrali dopo 2 anni, valutate mediante morfometria quantitativa. Obiettivi secondari erano le fratture cliniche, le fratture non vertebrali, altre fratture della colonna, la perdita di

peso, il dolore dorsale, la qualità della vita (EQ-5D) e la sicurezza.

Risultati: Una percentuale minore di pazienti nel gruppo TPTD, in confronto con RIS, ha avuto fratture a 2 anni (5.4% vs 12.0%, $p<0.0001$), e dopo 1 anno (3.1% vs 6.0%, $p<0.05$). Non vi sono state differenze tra gruppi sulle variazioni rispetto al basale di altezza, dolore dorsale e qualità di vita. Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo TPTD ha avuto almeno un episodio di ipercalcemia (8.8% vs 0.2%), iperuricemia (13.0% vs 3.3%) e ipomagnesiemia (5.2% vs 0.7%) (tutti $p<0.001$).

Conclusioni: Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi severa, il rischio di nuove fratture vertebrali e cliniche è stato significativamente ridotto nelle pazienti trattate con TPTD rispetto a quelle trattate con RIS.

Keywords: Osteoporosi, Teriparatide, Risedronato.

LA QUALITÀ DELL'OSSO, ANALIZZATA CON IL TRABECULAR BONE SCORE (TBS), NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P130

A. Casabella¹, M. Cutolo¹, A. Sulli¹, C. Serio², G. Botticella², L. Molfetta², S. Paolino¹, A.C. Trombetta¹, B. Ruaro¹

¹Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi di Genova, Genova;

²CROPO Centro di Ricerca per Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, Di.M.I. Università degli Studi di Genova, Genova

I Pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) possono presentare un aumento del rischio di ridotta massa ossea causata da disturbi multisistemici inclusi l'effetto della terapia, la riduzione dei livelli di vitamina D e l'inattività fisica (1). Il Trabecular Bone Score (TBS) è un indice ottenuto dall'esame densitometrico della assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) che fornisce indirettamente una valutazione della struttura microarchitetturale dell'osso trabecolare e permette di avere maggiori informazioni sulla qualità dell'osso (2).

Obiettivo: Lo scopo di questo studio è stato di valutare la qualità ossea utilizzando il TBS nei pazienti affetti da AR (una popolazione ad alto rischio) in supplementazione di Vitamina D da almeno 3 mesi.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 108 pazienti di sesso femminile affetti da AR (età media 61±8 anni) e 60 controlli sani di pari età (età media 64±11 anni).

La Densità minerale ossea (BMD, g/cm²) a livello del rachide lombare (L1-L4) è stata misurata mediante il densitometro DXA Lunar Prodigy. Il valore di TBS è stato calcolato su tutti gli esami densitometrici del rachide lombare utilizzando il TBS iN Sight Medimaps software (Lunar Prodigy). Valori di TBS > 1.350 score (L1-L4) sono stati considerati indicativi di normale struttura trabecolare ossea mentre valori di TBS < 1.200 score (L1-L4) di condizioni ossee ridotte. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al dosaggio sierico della 25 idrossivitamina D (25(OH)D).

Risultati: Nei pazienti affetti da AR si osservava una riduzione di massa ossea per 78 pazienti (80%); in particolare 52 in condizione di osteoporosi (53%) e 41 (42%) di osteopenia

significativamente più bassa rispetto al gruppo CNT. I valori di BMD sono risultati rispettivamente: rachide lombare: 0.862±0.194 g/cm² vs 1.240±0.932 g/cm²; Collo del femore: 0.668±0.141 g/cm² vs 0.845±0.164 g/cm²; Ward 0.486±0.221 g/cm² vs 0.657±0.106 g/cm²; Trocantere: 0.598±0.231 g/cm² vs 0.725±0.143 g/cm²; Femore Intero: 0.764±0.244 g/cm² vs 1.033±0.161 g/cm², p<0.001).

I valori di TBS a livello del rachide lombare sono risultati significativamente più bassi nei pazienti affetti da AR nei confronti del gruppo CNT rispettivamente: 0.904±0.148 score (L1-L4) vs 1.361±0.126 score (L1-L4), p<0.001. Infine I pazienti affetti da AR mostravano concentrazioni di 25(OH)D (18.4±1.3 ng/ml) significativamente inferiori a quelle del gruppo CNT (26.2±0.9 ng/ml; p<0.04) nonostante la terapia sostitutiva.

Conclusioni: Questo studio mostra come vi sia una diminuzione dei livelli TBS correlata di pari passo alla riduzione dei valori di BMD e la concentrazione sierica di 25(OH)D nei pazienti affetti da AR. Pertanto, il TBS potrebbe diventare uno strumento diagnostico nuovo e sicuro per la quantificazione della qualità dell'osso e il relativo stato osteoporotico, nelle malattie reumatiche infiammatorie sistemiche croniche, come la AR.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. *Autoimmun Rev.* 2011; 12: 84-7.
2. Avouac J, et al. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1871-8.

Keywords: Artrite reumatoide, Trabecular bone score, Vitamina D.

STUDIO ECOGRAFICO DELLE ARTICOLAZIONI E DELLE ENTESI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA OCROSONI: QUANTO È COMUNE IL COINVOLGIMENTO INFIAMMATOARIO?

P131

C. Toscano¹, V. Di Sabatino¹, A. Adinolfi¹, M. Bardelli¹, V. Picerno², E. Selvi¹, A. Santucci³, B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, G. Filippou⁴

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; ²Istituto Reumatologico Lucano, I.Re.L., Potenza;

³Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacologia, Università di Siena; ⁴Università di Ferrara

Scopo del lavoro: L'ocronosi, la manifestazione muscolo-scheletrica dell'Alcaptonuria (AKU), è caratterizzata dal coinvolgimento del rachide e delle grandi articolazioni che presentavano alterazioni simili all'osteartrosi. D'altra parte, sono stati descritti casi caratterizzati da un prevalente impegno infiammatorio. Lo scopo di questo studio è stato valutare la prevalenza delle alterazioni flogistiche a livello delle articolazioni periferiche e delle entesi in una coorte di pazienti affetti da AKU.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati tutti i pazienti affetti da AKU (con o senza manifestazioni di coinvolgimento articolare), consecutivamente giunti al nostro centro tra il 2014 e il 2016. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia

bilaterale delle seguenti articolazioni: metacarpo-falangee (MCF), interfalangee prossimali (IFP), radio/medio-carpica, gomiti, spalle, anche, ginocchia, caviglie, metatarso-falangee (MTF), i tendini flessori ed estensori delle dita/polso ed i tendini della caviglia. Inoltre sono state valutate le entesi dei tendini della cuffia dei rotatori, tricipite, quadricite, rotuleo e tendine d'Achille.

Per articolazioni e tendini dotati di guaina sono stati valutati: versamento, sinovite e segnale power Doppler (PD), mentre per le entesi sono state inclusi: il segnale PD, gli entesofiti e le calcificazioni. Le lesioni ecografiche sono state valutate utilizzando uno score dicotomico (presenza/assenza). Gli esami sono stati eseguiti da un operatore esperto, cieco ri-

spetto ai dati clinici, utilizzando un ecografo Esaote Mylab 70 dotato di sonde lineari ad alta frequenza.

Risultati: Sono stati arruolati 11 pazienti (6 donne) con un'età media pari a 57 anni ($SD \pm 11,50$). Per paziente, il numero medio di articolazioni con versamento era 3,9 (mediana 3, range 2-8), le sedi con sinovite 2,9 (mediana 2, range 2-7), mentre solo una media di 0,18 articolazioni presentava PD (mediana 0, range 0-2). Il numero medio di tendini con tenosinovite essudativa era 0,81 (mediana 2, range 0-3), mentre la prevalenza della tenosinovite proliferativa (media 0,54, mediana 0, range 0-2) e del segnale PD (media 0,27, mediana 0, range 0-2) era bassa. Infine, il numero medio di entesi con PD era 1,27 (mediana 1, range 0-7), mentre lo 0,63 (mediana 0, range 0-3) presentava entesofiti e una media di 4,27 (mediana 5, range 1-8) calcificazioni.

Conclusioni: L'artropatia in corso di ocronosi è caratterizzata da un diffuso danno articolare, considerato seconda-

rio alla degenerazione causata dalla deposizione dell'acido omogentisinico. I risultati di questo studio dimostrano che l'infiammazione articolare è comune in questi pazienti, in alcuni casi associata anche alla presenza di entesite periferica, confermando i risultati di precedenti studi (1).

La prevalenza e le caratteristiche delle manifestazioni flogistiche andrebbero, quindi, approfondite poiché potrebbero avere un ruolo predominante nella genesi del danno articolare, fornendo, inoltre, nuovi target terapeutici per questa patologia.

Bibliografia

1. Filippou G, Frediani B, Selvi E et al, Tendon involvement in patients with ochronosis: an ultrasonographic study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1785-6.

Keywords: *Ecografia, Ocronosi, Infiammazione.*

STRATEGIE DI MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CON DENOSUMAB IN PAZIENTI AFFETTE DA OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

P132

G. Muccari¹, A. Parrotta¹, E. De Luca², G. Gallo³

¹Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; ²Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro;

³Università Magna Graecia, Catanzaro; ⁴Università Magna Graecia, Catanzaro

Scopo del lavoro: L'osteoporosi è una patologia sistemica dello scheletro, caratterizzata da riduzione ed alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio fratture, la cui incidenza aumenta con l'età e nelle donne in post-menopausa. L'efficacia degli agenti antirassorbitivi e/o degli stimolanti l'osteoblastogenesi è limitata dalla scarsa aderenza al trattamento e da una inadeguata persistenza nel lungo termine con aumento consequenziale del rischio fratturativo.

L'obiettivo dello studio è di ottimizzare l'aderenza e la persistenza al trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa con lo scopo di migliorare l'efficacia terapeutica e la qualità di vita.

Materiali e Metodi: Sono stati studiate dal novembre 2013 al maggio 2017 n.193 pazienti di sesso femminile di cui n. 173 con bassa densità minerale ossea valutata con metodica DEXA e n. 20 in trattamento con inibitori dell'aromatasi per k mammario.

Tutte le pazienti sono state trattate con Denosumab 60 mg fl, 1 fl ogni 6 mesi sottocute, calcio in rapporto all'intake alimentare e vitamina D, supplementata in rapporto ai valori del dosaggio ematochimico.

30 pazienti assumevano Denosumab da 3 anni e 6 mesi, 70 da 2 anni e 6 mesi, 36 da 1 anno e 6 mesi, 30 da almeno 12 mesi, 27 da 6 mesi.

L'aderenza è stata definita come il rispetto della somministrazione semestrale ± 2 settimane. La persistenza è stata definita come la somministrazione di 2 fl all'anno per tutto il periodo

previsto. La compliance dei pazienti è stata migliorata attraverso una azione educativa con coinvolgimento del paziente, istruzione sull'uso del farmaco, sugli eventuali effetti indesiderati e sulla necessità di supplementazione di calcio e vitamina D, miglioramento dell'empowerment e dell'accessibilità dei controlli medici.

È stata focalizzata l'attenzione sul paziente nei primi 30 giorni dall'inizio della terapia ed è stato fornito uno schema scritto per i pazienti e i caregivers nonché la possibilità di un contatto telefonico con il centro prescrittore per eventuali necessità e/o richieste.

Non è stata eseguita una DEXA nel follow-up avendo fissato come end point secondario lo eventuale evento fratturativo di qualsiasi sito scheletrico.

Risultati: Tutti i pazienti hanno presentato aderenza completa al trattamento ed una persistenza costante nel tempo.

Nessuno dei pazienti ha presentato fratture nel periodo di osservazione.

Non sono stati segnalati effetti indesiderati.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono come il trattamento con farmaci a lungo intervallo di somministrazione sia associato ad una elevata aderenza e persistenza.

Il coinvolgimento del paziente nel suo percorso di cura e la disponibilità del prescrittore hanno influito sull'assunzione corretta e continua nel tempo del farmaco prescritto e sulla riduzione del rischio fratture.

Keywords: *Aderenza, Persistenza, Qualità di vita.*

UTILIZZO DI DENOSUMAB NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI PRE-MENOPAUSALE IN PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P133

L. Bogliolo¹, F. Motta¹, E. Romano¹, M. Mussa², R. Maserati², C. Montecucco¹, R. Caporali¹

¹S.C. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia;

²S.C. Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Scopo: Nei pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) vi è una prevalenza di osteoporosi fino al 21%, circa tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale. L'aumento dell'attività osteoclastica indotta dal virus, la disregolazione immunitaria, l'infiammazione cronica e l'effetto della terapia antiretrovirale si aggiungono ai noti fattori di rischio. Denosumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il ligando del Receptor Activator for Nuclear κB (RANK). Impedisce il legame tra RANK e RANK-ligando, con inibizione della maturazione degli osteoclasti e riduzione del riassorbimento osseo, ottenendo un miglioramento della densità minerale ossea (BMD) e riduzione del rischio fratturativo. Attualmente è approvato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in menopausa e negli uomini con aumentato rischio di fratture. Non vi sono studi riguardanti il profilo di efficacia e di sicurezza di denosumab nei pazienti con infezione da HIV. Riportiamo il caso di una giovane donna in età fertile affetta da HIV e osteoporosi fratturativa trattata con Denosumab.

Caso Clinico: Paziente di 38 anni, con pregresso disturbo dell'alimentazione, prolasso rettale condizionante stipsi ed epilessia nota dal 2007.

Non familiarità per fratture da fragilità, non fumatrice, non assume alcolici, Body Mass Index (BMI) 18,8, stabile. Nel 2008 diagnosi di infezione da HIV, con carica virale di 199088 copie/ml e linfociti T CD4 118/mcL (Tab. I); intrapresa terapia antiretrovirale prima con tenofovir/emtricitabina e atazanavir/ritonavir, poi più volte modificata. Dal 2010 carica virale costantemente soppressa e conta dei CD4 sopra i 400/mcL (Fig. 1).

A una densitometria ossea (DXA) del marzo 2014 riscontro di osteoporosi (T score colonna lombare -3,1); alla Rx rachide dorso-lombare riduzione dell'altezza dei somi della 9^a e dell'11^a vertebra dorsale; esami del metabolismo fosfo-calcico nei limiti di norma.

In considerazione dell'età fertile della paziente, previo consenso informato, viene iniziata terapia con denosumab 60 mg sottocute semestrale (maggio 2014). La terapia viene ben tollerata, salvo sensazione di nausea, astenia e artralgie alla prima somministrazione, poi risoltesi. Nei 36 mesi di follow-up non comparsa di nuove fratture. Al controllo DXA dopo 18 mesi di terapia T score vertebrale -2,6; in programma a 36

Tabella I

Marzo 2008 (pre-terapia antiretrovirale)	
HIV-RNA (Copies/ml)	199088
CD4+ lymphocytes count (Cells/uL)	118

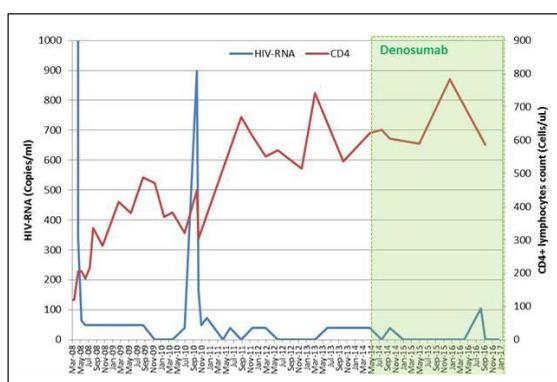


Figura 1

mesi. Agli esami di controllo la viremia da HIV si manteneva soppressa e la conta dei CD4 sempre superiore a 600/mcL. Non sono state rilevate complicanze infettive.

Conclusioni: La terapia con denosumab può essere un'opzione valida nel trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV adeguatamente controllata. Inoltre, può essere considerata nelle donne in età fertile in alternativa ai bifosfonati, grazie a un profilo farmacocinetico più favorevole, alla reversibilità dell'effetto farmacologico e all'assenza di accumulo a livello osseo.

Ulteriori studi sono necessari per determinarne il profilo di efficacia e sicurezza.

Keywords: Osteoporosi, HIV, Denosumab.

A PROPOSITO DI VITAMINA D

P134

G. Muccari¹, P. Gangemi¹, A. Parrotta¹, E. De Luca², G. Gallo²

¹Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro; ²Università Magna Graecia, Catanzaro

Scopo del lavoro: Fino a pochi anni fa l'unica azione riconosciuta della vitamina D era quella sull'apparato muscoloscheletrico. Ora sappiamo, invece, che si comporta come un ormone, ha ruoli ancora più importanti e decisivi per la salute, agisce in modo ubiquitario su quasi tutti gli organi ed apparati. Sono, pertanto consequenziali i danni che possono essere provocati da bassi livelli ematici specie in considerazione dell'aumento dell'età media della popolazione. La carenza di vitamina D, infatti, è molto diffusa soprattutto negli adulti e negli anziani. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare il grado di consapevolezza ed il livello di attenzione riguardo a questo fattore importante per la nostra salute attraverso la visualizzazione del numero di prelievi ematici eseguiti per il suo dosaggio.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti tutti i dati relativi ai prelievi ematici per il dosaggio della vitamina D eseguiti negli anni 2015 e 2016 per pazienti ambulatoriali presso il nostro laboratorio di analisi, inserito in un Hub di una regione meridionale e con una provincia di circa 363.000 abitanti. Sono stati eseguiti negli anni 2015 e 2016 n.8151 prelievi (1924 maschi e 6227 femmine) di cui 3886 nel 2015 (2954 femmine e 932 maschi) e 4265 nel 2016 (3234 femmine e 931 maschi). È stata dosata la 25 (OH) vitamina D totale (D2 +D3). Il dosaggio è stato eseguito con metodica di chemiluminescenza (CLIA) su siero. Sono stati considerati come intervalli di riferimento per il

livello di 25-idrossivitamina D: carenza <10 ng/ml; insufficienza 10-30 ng/ml; sufficienza 30-100 ng/ml; tossicità >100 ng/ml.

Risultati: 1156 (878 femmine e 278 maschi) presentavano valori di carenza; 4893 (3719 femmine e 1174 maschi) di insufficienza; 1851 (1488 femmine e 363 maschi) di sufficienza; 29 (13 femmine e 16 maschi) di tossicità. I valori di carenza, insufficienza, sufficienza e sovradosaggio sono risultati pressoché sovrapponibili sia nei 2 anni esaminati che in percentuali in ognuno dei due sessi.

Conclusioni: Dalla numerosità totale del campione è evidente un alto livello di attenzione nei confronti della vitamina D ed in modo particolare nella popolazione femminile con evidenza di un trend in aumento in soli 2 anni. I valori di carenza, pur presenti in un numero alto del campione, sono i meno numerosi, a sottolineare un aumento della corretta valutazione del "problema" vitamina D e dell'utilità della sua supplementazione. Il campione più rappresentato è quello con valori di insufficienza e ciò potrebbe indicare la necessità di una maggiore sorveglianza diagnostica dell'ipovitaminosi D e soprattutto di un adeguato monitoraggio terapeutico. Sono stati osservati dei casi di valori indicativi di tossicità, testimonianza di assunzione, sia pure in modo inadeguato, di vitamina D.

Keywords: Ormone, Prelievo ematico, Supplementazione.

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO MULTIMODALE SUL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME ALGODISTROFICA

P136

G. Muccari¹, A. Parrotta¹, E. De Luca², G. Gallo²

¹Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro; ²Università Magna Graecia, Catanzaro

Scopo del lavoro: La sindrome algodistrofica è una condizione patologica che colpisce prevalentemente sedi periferiche degli arti e la cui diagnosi è prevalentemente clinica. È caratterizzata da dolore che peggiora nel tempo tendendo alla cronicizzazione e da limitazione funzionale con ripercussioni negative sulle attività della vita quotidiana. Lo scopo del lavoro è stato di ottimizzare il trattamento, per migliorare la qualità di vita del paziente, attraverso associazione di terapia farmacologica, corretto apporto nutrizionale, riabilitazione e supporto psicologico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati n. 17 pazienti, 9 femmine e 8 maschi con interessamento della mano (7) e del piede (10). In anamnesi 16 pazienti avevano riportato un precedente trauma di varia gravità, 1 paziente non riusciva a ricordare alcun trauma o altro evento scatenante eventualmente correlato all'algodistrofia. L'algodistrofia è stata diagnosticata secondo i criteri di Budapest associati a imaging radiologico.

I pazienti sono stati tutti trattati con neridronato e.v. 100 mg ogni tre giorni per 4 volte nell'arco di 10 giorni, esecuzione di esercizi di mobilizzazione attiva volontaria guidata ed assistita con limitazione e controllo del carico in caso di interessamento del piede, eventuale uso di ausili di appoggio per la deambulazione, supporto psicologico. È stata dosata in tutti i pazienti la vit. D (25 OH) ed è stata supplementata in caso di carenza/insufficienza con somministrazioni proporzionali. È stato valutato l'intake alimentare del calcio e supplementato quando necessario. I risultati sono stati valutati in base al miglioramento

della qualità della vita, al ripristino della funzione articolare, alla riduzione/scomparsa del dolore ed edema dei tessuti molli, al controllo radiologico. La salute legata alla qualità della vita è stata valutata con lo Short Form Health Survey 36 (SF36) prima del trattamento e 3 e 6 mesi dopo l'intervento terapeutico, il dolore con scala NRS.

Risultati: Dopo 3 mesi 13 pazienti hanno mostrato buono o eccellente risultato. Tre pazienti hanno raggiunto una parziale remissione clinica ed 1 paziente presentava persistenza della sintomatologia ed evoluzione radiologica.

Dopo sei mesi 16 pazienti hanno presentato una completa remissione clinica, 1 è rimasto non responder. L'unico non responder era il paziente che non riusciva a ricordare anamnesticamente un evento scatenante e il cui intervento terapeutico era stato attuato tardivamente a causa del ritardo nella diagnosi.

Conclusioni: Questi dati confermano che l'integrazione di differenti approcci terapeutici come la terapia farmacologica, l'esercizio terapeutico, l'apporto nutrizionale ed il supporto psicologico è in grado di determinare un beneficio clinico significativo e persistente, migliorando la qualità della vita, eliminando il dolore e raggiungendo la remissione della disabilità causata dalla malattia. Un intervento precoce può determinare risultati migliori in termini di remissione della malattia e miglioramento della qualità della vita.

Keywords: Dolore, Qualità di vita, Trattamento multimodale.

VALUTAZIONE SIEROLOGICA E STUDIO DELL'AUTOFAGIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOARTROSI EROSIVA: CORRELAZIONI CLINICHE, LABORATORISTICHE E STRUMENTALI P137

C. Scirocco¹, F. Ceccarelli¹, M. Vomero¹, T. Colasanti¹, I.M. Rutigliano¹, C. Alessandri¹, M.L. Sorgi², F. Conti¹, G. Valesini¹
Policlinico Umberto I, Roma; ²Azienda Ospedaliera Universitaria S. Andrea, Roma

Scopo del lavoro: L'osteoartrosi (OA) è una artropatia cronica a carattere degenerativo; l'OA erosiva (OAE) rappresenta un subset peculiare di OA della mano, caratterizzata dalla presenza di erosioni. L'inquadramento di tale patologia è tuttora poco definito; non sono disponibili biomarcatori specifici, nella diagnosi e nel follow-up. Scopo del presente studio è stata la valutazione delle caratteristiche sierologiche, cliniche e strumentali di una coorte di pazienti affetti da OAE rispetto ad altri 2 gruppi: uno di pazienti affetti dalla forma non erosiva (OANE) ed un altro di soggetti affetti da artrite reumatoide (AR). In un sottogruppo di pazienti affetti da OAE, sono stati analizzati i livelli di espressione del marcatore di autofagia LC3 nelle cellule mononucleate del sangue periferico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati pazienti affetti da OAE, OANE e AR, i quali, nello stesso giorno, sono stati sottoposti a valutazione clinica, ultrasonografica e prelievo di sangue venoso periferico. La valutazione ecografica delle alterazioni flogistiche è stata condotta con l'applicazione di uno score semiquantitativo (0-3). La ricerca di FR (Fattore reumatoide), anti-CCP (anti-peptidi citrullinati) ed anti peptidi carbamiliati (anti-CarP) è stata eseguita con metodica ELISA; l'autofagia è stata studiata mediante valutazione dei livelli di espressione di LC3 a livello delle cellule mononucleate del sangue periferico, tramite Western blot.

Risultati: Sono stati arruolati 17 pazienti affetti da OAE, 36 pazienti affetti da OANE e 20 pazienti affetti da AR. I pazienti affetti da OAE avevano età e durata di malattia significa-

tivamente più alta rispetto ai pazienti affetti da AR ($P=0.03$; $P<0.001$) e presentavano valori di VAS (scala analogico-visiva) del dolore, indice algo-funzionale di Dreiser e numero di articolazioni dolenti significativamente più alti rispetto ai pazienti con OANE ($P=0.0004$; $P=0.01$; $P=0.001$).

Lo score della sinovite ecografica, a carico delle interfalangee prossimali (IFP), era sovrapponibile ai pazienti affetti da AR e significativamente più alto rispetto alla OANE ($P=0.003$); inoltre, lo score infiammatorio totale risultava significativamente più elevato nei pazienti con OAE rispetto all'OANE ($P=0.001$). Fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) ed anti-peptidi carbamiliati (anti-CarP) avevano una bassa prevalenza. Relativamente allo studio dell'autofagia, i livelli di espressione di LC3 erano sovrapponibili nei pazienti affetti da OAE e AR e più alti rispetto ai soggetti con OANE, sebbene tale dato non raggiungesse la significatività statistica.

Conclusioni: In conclusione, l'OAE appare come un fenotipo di OA complessivamente più severa rispetto alla forma non erosiva, con segni di flogosi. FR, anti-CCP, anti-CarP, biomarcatori in corso di AR, non sembrano svolgere ruolo analogo in corso di OAE. I soggetti con OAE sembrano presentare livelli di espressione di LC3 sovrapponibili a quelli identificati in corso di AR, suggerendo un possibile ruolo patogenetico da parte dell'autofagia in tale patologia.

Keywords: Artrosi erosiva, Ultrasonografia, Autofagia.

23 novembre 2017

EP1 - EP10

SESSIONE E-POSTER (1)

Moderatori:

S. Colafrancesco (Roma), G. Filippou (Ferrara)

MISURAZIONE DEGLI ANTICORPI IGA ANTI-BETA2GLICOPROTEINA I IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON LUPUS ERETEMATOSO SISTEMICO

EP1

R. Kumar¹, C. Nalli¹, C. Benigno², L. Andreoli¹, M. Fredi¹, F. Allegri¹, A. Montanelli¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹

¹Università degli Studi di Brescia; ²Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili, Brescia;

³Laboratorio Analisi Spedali Civili, Brescia; ⁴Università di Napoli Federico II, Napoli

Scopo del lavoro: Secondo i criteri classificativi SLICC del 2012, gli anticorpi IgA anti-beta2glicoproteina I (anti-β2GPI) sono utili per la classificazione per il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) insieme ai sottotipi IgG/IgM anti-β2GPI, IgG/IgM/IgA anti-cardiolipina (aCL) e anticoagulante lupico (LAC). Le IgA anti-β2GPI hanno una alta prevalenza in pazienti con LES e Sindrome da Antifosfolipidi (APS), inoltre, sono state associate alle manifestazioni cliniche trombotiche, alle comorbilità ostetriche nella APS primaria o secondaria a LES. Tali anticorpi possono essere patogenetici in quanto inducono la trombosi nei topi.

Tuttavia, gli anticorpi IgA anti-β2GPI non vengono testati routinariamente LES per una mancata standardizzazione delle metodiche o per la mancanza di evidenze chiare sul loro significativo clinico. Lo scopo del nostro lavoro era di ricercare la prevalenza e la associazione delle IgA anti-β2GPI ad eventi clinici aPL-correlati in pazienti con LES.

Materiali e Metodi: 332 pazienti con LES, 130 con APS, 109 con altre connettiviti reumatiche (CTD's) e 88 controlli sani (HC) sono stati valutati retrospettivamente per la presenza degli anticorpi IgG/IgM/IgA anti-β2GPI utilizzando una metodica ELISA, allestita nel nostro laboratorio. Inoltre, nei pazienti con LES è stata valutata anche la correlazione tra gli eventi trombotici e la presenza e titolo degli anticorpi IgA anti-β2GPI.

Risultati: Nei pazienti con LES, i sottotipi IgG/IgA/IgM anti-β2GPI erano presenti nel 30%/27%/17% rispettivamente, mentre nelle APS erano di 75%/49%/70%. In HC e CTD's,

invece, erano presenti solo nel 4% e 5% dei soggetti. Inoltre, la positività isolata per gli isotipi IgG, IgA e IgM della anti-β2GPI è stata trovata nel 12%, 13% e 5% dei soggetti con LES. Il 7.2% dei pazienti lupici mostrava una positività isolata per IgA anti-β2GPI in assenza di aCL e LAC. I livelli di IgA anti-β2GPI erano significativamente più elevati nei pazienti con LES e APS rispetto a HC e CTD's ($p < 0.0001$). Considerando i pazienti con positività isolata per anti-β2GPI, il 14.6% dei pazienti IgG positivi presentava eventi trombotici, come il 21% dei pazienti IgA positivi e il 6.3% dei pazienti IgM positivi. Eventi aPL-correlati sono stati riscontrati nel 26% di pazienti positivi e nel 14% dei pazienti negativi per IgA anti-β2GPI.

I livelli di anticorpi IgG e IgA anti-β2GPI erano significativamente elevati in pazienti con eventi trombotici (58/332) rispetto a quelli senza eventi (274/332) $p = 0.0003$ e $p = 0.024$, rispettivamente.

Conclusioni: Il nostro studio evidenzia la presenza di anticorpi IgA anti-β2GPI nel LES, che si presentano positivi anche isolatamente rispetto ai sottotipi IgG e IgM. Tale dato conferma la rilevanza clinica della misurazione di questi anticorpi durante la definizione diagnostica della malattia, in particolare in presenza di manifestazioni trombotiche.

Gli autori desiderano ringraziare il Dr. Filippo Sarra (INOVA) per la gentile collaborazione.

Keywords: LES, Anticorpi antifosfolipidi, IgA anti beta2glicoproteina.

QUALI SEDI ARTICOLARI DOVREMMO VALUTARE ECOGRAFICAMENTE PER LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATHIA PSORIASICA?

EP2

A. Zabotti¹, C.A. Sciré², M. Canzoni³, M. Piga⁴, G. Sakellariou⁵, A. Iagnocco⁶

¹Clinica di Reumatologia - ASUIUD Santa Maria della Misericordia, Udine; ²Clinica di Reumatologia - Università di Ferrara;

³ASL-Roma 1-4, Roma; ⁴Clinica di Reumatologia, Università di Cagliari; ⁵Clinica di Reumatologia - IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro: L'ecografia muscoloscheletrica svolge un ruolo sempre più importante nella diagnostica differenziale e nel monitoraggio della risposta nell'Artrite Psoriasica (AP). L'AP è una patologia eterogenea che coinvolge differenti domini sia articolari che extra-articolari e con peculiari manifestazioni cliniche. Considerate queste premesse c'è bisogno di uno score ultrasonografico (US) dedicato ad AP e non derivato (es. dall' Artrite Reumatoide). La recente Systematic Literature Review (SLR) sull'utilizzo dell'US in AP ha identificato 2 score US dedicati (i.e. 5TPD and PsA-Son). Questi score hanno dimostrato una buona sensibilità nell'identificare l'infiammazione articolare, ma non sono stati replicati in altre casistiche. Recentemente, la Società Italiana di Reumatolo-

gia ha promosso lo studio "Ultrasound in PSoriatic Arthritis TREATment -UPSTREAM study" con l'obiettivo di identificare eventuali predittori US e clinici di risposta al trattamento. L'obiettivo del presente studio è identificare le strutture anatomiche e i siti anatomici da includere per studi US diagnostici e prognostici in AP.

I risultati di questo lavoro sono alla base dello sviluppo del protocollo US dello studio UPSTREAM.

Materiali e Metodi: Considerati I risultati della SLR, un web-based ranking exercise è stato sviluppato con il fine di identificare le strutture (es. articolazioni, entesi, ecc.) e le sedi anatomiche (quali articolazioni, quali entesi, ecc.) da includere nel protocollo US dello studio UPSTREAM. Ogni item per

la struttura o per il sito anatomico è stato votato separatamente da un gruppo di esperti in US. Alla fine è stata stilata una classifica finale che considera i risultati ponderati per struttura e sito anatomico.

Risultati: Venti reumatologi, esperti in US, hanno partecipato al web-based ranking exercise. Gli items da votare erano: 7 entesi, 8 articolazioni, 10 tendini con guaina, 2 tendini senza guaina e 7 altre sedi tra sottocute e borse. Le strutture anatomiche con un più alto score erano rispettivamente: entesi, articolazioni, tendini con guaina, tendini senza guaina e per ultimo borse e sottocute. L'entesi del tendine di Achille, l'inserzione prossimale del tendine patellare e il tendine estensore sull'articolazione metacarpo-falangea erano i tre siti con il miglior

score pesato. I risultati complessivi globali per sito e struttura sono riportati in tabella I.

Conclusioni: Questo studio suggerisce quali strutture e sedi anatomiche studiare mediante US per la diagnosi e il monitoraggio della terapia nei pazienti con AP. I risultati hanno permesso lo sviluppo del protocollo US dello studio UPSTREAM e sono il punto di partenza per uno score dedicato. Questi dati confermano inoltre l'importanza della valutazione delle strutture extra-sinoviali in AP e la conseguente necessità di uno score US dedicato.

Keywords: *Ecografia muscoloscheletrica, Artrite psoriasica, Monitoraggio attività.*

SVILUPPO E VALIDAZIONE DI UNA PIATTAFORMA COMPUTERIZZATA PER IL TELEMONITORAGGIO INTENSIVO (TIGHT-CONTROL) DELL'ARTRITE REUMATOIDE E DELLE SPONDILOARTRITI: LA REUMATOLOGIA IN RETE

EP3

F. Salaffi, S. Farah, M. Carotti

Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione e scopi. L'ingresso dell'Information and Communication Technology (ICT) in Sanità e l'avvento delle tecnologie a basso costo hanno condizionato i tradizionali percorsi diagnostico-valutativi e decisionali del medico. Le linee di indirizzo, emanate dal Ministero della Salute, rappresentano la normativa per l'implementazione di servizi di telemedicina e il riferimento per una coerente progettazione ed impiego nell'ambito del SSN. In tale scenario nasce il progetto di telemonitoraggio rivolto ai pazienti con artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondiloartrite assiale (axial-SpA). Gli obiettivi sono molteplici e volti a sottolineare le opportunità offerte dal progetto. In particolare, si sono tenuti in considerazione i seguenti aspetti:

- 1) equità di accesso all'assistenza sanitaria;
- 2) migliore efficacia, efficienza, appropriatezza delle cure;
- 3) valorizzazione del centro reumatologico di riferimento);
- 4) contenimento della spesa;
- 5) creazione di una piattaforma multimediale per il telemonitoraggio, dotata di applicazioni volte a facilitare l'interazione con i pazienti;
- 6) promozione di una metodologia di "tailored tight-control" sempre più improntata ad un approccio personalizzato nella gestione terapeutica del paziente;
- 7) miglioramento del tasso di aderenza terapeutica.

Materiali e Metodi. La piattaforma Web-based avrà il ruolo di collettore delle informazioni condivise tra paziente e reumatologo, consentendone uno scambio veloce, interattivo e in tempo reale. Inoltre, sarà reso possibile al paziente un accesso ai dati personali mediante "card" (REUMA-CARD), con l'adozione di login e password riservate (Figura 1). Di seguito un elenco, dei requisiti e delle attività previste dal progetto (Tab. I). Particolare attenzione sarà dedicata alla creazione del modulo di telemonitoraggio/telemedicina, affinché le informazioni raccolte rispondano ai criteri di tracciabilità e completezza necessari al soddisfacimento dei

requisiti richiesti dagli enti regolatori. In particolare, saranno rese facilmente consultabili le singole schede relative ai criteri di eleggibilità al trattamento con farmaci biologici in ognuna delle patologie previste, formulate in accordo alle raccomandazioni nazionali (SIR) ed internazionali (EULAR, ACR, ASAS e GRAPPA).

Conclusioni: Si tratta di creare e valutare un modello organizzativo di telemedicina che garantisca un percorso di cura sicuro ed efficiente, atto a ottimizzare l'impiego delle risorse e rafforzare la collaborazione tra i diversi operatori sanitari, reumatologi e centri prescrittori. L'equità dell'accesso e la

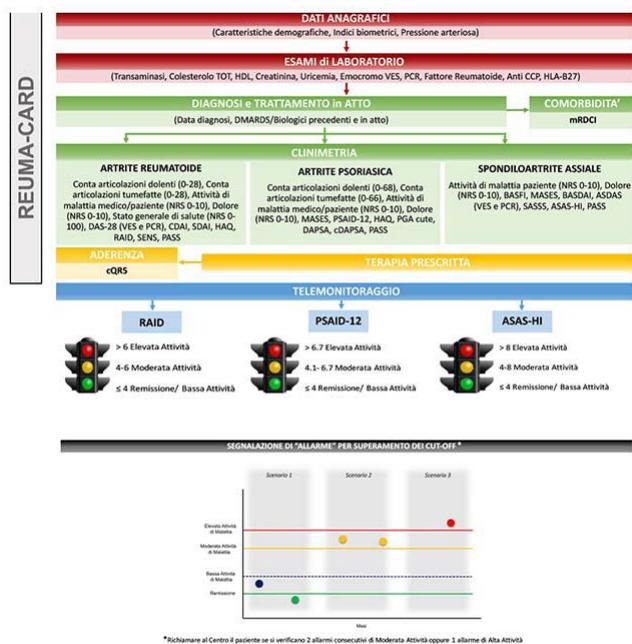


Figura 1 - Algoritmo telemonitoraggio e Gestione degli Alert.

Tabella I - Requisiti e attività previste del progetto.

ATTIVITA'	DETTAGLIO
Moduli di base	Il software è strutturato in maniera modulare, al fine di permettere, a posteriori, lo sviluppo e l'integrazione di nuove aree/patologie. In particolare, nella prima fase progettuale, è previsto lo sviluppo di tre moduli nell'area di reumatologia: AR, AP e Axial SpA
Gestione profili	Creazione di profili gerarchici secondo le esigenze individuate: <ul style="list-style-type: none"> • Amministratore di sistema • Supervisor • Responsabile Centro • Medico • Paziente • Regione Marche
Tracciamento delle visite	Ogni visita remota effettuata attraverso il sistema prevederà tutti gli elementi per poter essere univocamente identificata ed associata al medico di riferimento.
Telemonitoraggio	Il sistema comprende il modulo per le ePRO per ciascuna area patologica implementata. L'accesso sarà schedulato secondo una periodicità prestabilita e sarà accessibile al paziente a domicilio attraverso un proprio account attivato dal medico.
Integrazione con sistemi "mobile"	Nella seconda fase del progetto si prevede la creazione di un'apposita "App" per consentire al medico di effettuare le visite, nel centro di pertinenza o presso il domicilio del paziente, attraverso un tablet che possa operare in modalità offline. I dati raccolti verranno poi sincronizzati con il database centrale.
Integrazione con il sistema Regionale	E' prevista l'integrazione verso il sistema Regionale non appena verranno definite le specifiche dai comitati tecnici preposti. Secondo questa modalità sarà, quindi, possibile scambiare i dati per la piena interoperabilità.
Esportazione dati	In attesa dell'integrazione col sistema Regionale, i dati presenti nel sistema potranno comunque essere esportati nei formati più comuni (excel, pdf) per permettere l'elaborazione con strumenti esterni.
Report	Il sistema permetterà una serie di interrogazioni predefinite su dati per ottenere reportistiche utili allo svolgimento delle proprie mansioni. Ogni profilo avrà dunque accesso solo ai dati aggregati di propria pertinenza.
Dashboard	Attraverso il pannello di controllo il medico ha immediato accesso alle statistiche individuali, indicatori di attività e di esito, indici compositi, obiettivi cutoff ed altri dati aggregati.

disponibilità di una assistenza sanitaria qualificata in aree remote possono essere grandemente favorite dall'uso della telemedicina. I risultati attesi sono i seguenti:

- migliorare la qualità della vita del paziente;
- migliorare il tasso di aderenza alla terapia;
- ridurre il numero dei "flares" e quindi delle ospedalizzazioni;
- garantire una più razionale gestione del "Tight-control", introducendo la personalizzazione del follow-up;
- coinvolgere il MMG i familiari ed i caregivers;
- ridurre globalmente i costi sanitari.

Keywords: Telemonitoraggio, Tailored Tight Control, Artriti infiammatorie.

STUDIO MULTICENTRICO LAZIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE: ANALISI RETROSPETTIVA SULLE CARATTERISTICHE CLINICHE E RADIOGRAFICHE EP4

M. Chimenti¹, P. Conigliaro¹, F. Cedola¹, L. Navarini¹, F. Martina¹, G. Peluso¹, D. Birra¹, R. Scrivero¹, P. Sessa¹, M. Anzidei¹, P. Scolieri¹, G. Santoboni², P. Cardello², V. Bruzzese¹, E. Gremese¹, G. Valesini¹, G.D. Sebastiani¹, A. Afeltra¹, R. Perricone¹

¹UOC di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²Unità di Allergologia, Immunologia, Reumatologia; Dipartimento di Medicina; Università Campus Bio-Medico di Roma; ³Unità di Diagnostica per Immagini; Dipartimento di Medicina; Università Campus Bio-Medico di Roma; ⁴Istituto di Reumatologia e Scienze Affini Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Ago, Roma; ⁵Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ⁶Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche Oncologiche ed Anatomopatologiche - Università Sapienza di Roma; ⁷Medicina Interna e Reumatologia, Nuovo Regina Margherita, Roma; ⁸UOC Medicina Generale Polo, Ospedale Belcolle; ⁹UOC Radiologia Diagnostica ed Interventistica Ospedale Belcolle Viterbo; ¹⁰Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Background: Le SpA assiali sono un gruppo di patologie caratterizzate da infiammazione cronica a livello del rachide assiale. Le raccomandazioni EULAR suggeriscono l'impiego dell'imaging quale ausilio nella diagnosi e nel monitoraggio dell'attività di malattia e del danno strutturale.

Lo studio multicentrico si propone di valutare l'approccio diagnostico e terapeutico, la presenza di lesioni acute e croniche a livello del rachide nei pazienti affetti da SpA assiale.

Pazienti e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di pazienti con SpA assiale radiografica (SpA-Rad) in accordo ai criteri di NY modificati e non-radiografica (SpA-NRad) in accordo ai criteri ASAS afferenti a 6 centri reumatologici laziali che avessero eseguito una tecnica di imaging tra RX e/o RMN dal 1° gennaio 2010 al 1° aprile 2017.

L'analisi statistica è stata eseguita con i test T di Student o Mann-Withney per le variabili continue e con il test di Fisher per le variabili qualitative.

Risultati: Sono stati valutati 127 pazienti con età media di

44.8±14.9 anni, di cui 75 (59%) maschi. La durata media di malattia era pari a 7.5±8.9 anni e il ritardo diagnostico di 7.4±9 anni. I pazienti trattati con farmaco anti-TNF erano N:112/88.2%. Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate in Tabella I.

La radiografia del bacino è stata eseguita in 118 casi, ed in 90 casi (76.3%) è stata riscontrata una sacroileite radiografica. La radiografia della colonna è stata effettuata in 45 casi: sindesmofiti in 21 casi (46.7%). SpA-Rad era presente in 91 casi (77.1%), SpA-NRad in 27 casi (22.8%) su 118 radiografie eseguite. In 118 pazienti è stata eseguita una RMN bacino, da cui è emerso: edema osseo in 80 casi (67.8%), sclerosi subcondrale in 58 casi (49.1%), erosioni in 26 casi (22%), deposizione di tessuto adiposo in 15 casi (12.7%), ponti ossei con anchilosi in 10 casi (8.8%). La RMN della colonna è stata eseguita in 42 casi: sia l'edema osseo/osteite che la sclerosi dell'osso subcondrale sono stati osservati in 15 casi (35.7%), erosioni in 3 casi (7.1%), deposizione di tessuto osseo in 8 casi

	Totale SpA (N=127)	SpA-NRad (N=27)	SpA-Rad (N=91)
Età (anni)	44.8 ± 14.9	37.3 ± 16	47.1 ± 14
Sesso Maschile (n%)	75/59	14/51.8	53/58.2
BMI	24.5 ± 4.9	23.3 ± 2.8	25.5 ± 5.7
Familiarità IMID (n%)	25/19.7	4/14.8	18/19.8
HLA B27 (n%)	62/48.8	11/40.7	44/48.3
Fumo (n%)	20/15.7	3/11.1	12/13.2
Durata SpA (anni)	7.5 ± 8.9	3.2 ± 1.8	8.2 ± 9.1
Ritardo diagnostico (anni)	7.4 ± 9	2.5 ± 2.5	7.7 ± 9.7
Criteri di New-York	66/67.3	0/0*	65/100*
Criteri ASAS per SpA assiali	127/100	27/100	91/100
Manifestazioni Periferiche (n%)	59/46.4	20/74.1*	35/38.4*
Entesiti (n%)	34/26.7	8/29.6	22/24.1
Uveiti (n%)	25/19.7	3/11.1	20/22
Psoriasi (n%)	18/14.1	1/3.7	15/16.5
IBD (n%)	8/6.3	0/0	7/7.6
Comorbidità (n%)	55/43.3	14/51.8	39/42.8
PCR (mg/dL)	2.3 ± 5	4.5 ± 8*	1.7 ± 3.7*
ASDAS-PCR	2.4 ± 1.2	2.7 ± 1.5	2.4 ± 1
BASDAI	4 ± 2.7	5.3 ± 2.8 [†]	3.8 ± 2.6 [†]
FANS (n%)	86/67.7	17/62.9	65/71.4
Steroidi (n%)	32/25.2	8/29.6	21/23.1
csDMARDs (n%)	69/54.3	14/51.8	51/56
Anti-TNF (n%)	112/88.2	23/85.2	82/90.1
Durata terapia anti-TNF (mesi)	51.2 ± 37.1	51.2 ± 37.1	55 ± 38.6

(19%), ponti ossei/anchilosi in 10 casi (23.8%), spondilodiscite in 3 casi (7.1%).

Rispetto ai pazienti con SpA-Rad, quelli con SpA NRad avevano livelli maggiori di PCR (P=0.03), BASDAI (P=0.03) e maggiore prevalenza di manifestazioni periferiche (P=0.001) (Tab. I). I criteri di New-York erano soddisfatti con maggiore frequenza nei pazienti con SpA-Rad rispetto ai pazienti con SpA non-radiografica (p<0.0001).

Conclusioni: Lo studio ha evidenziato caratteristiche distinte in pazienti con SpA-Rad e SpA-NRad. Nella good clinical practice, l'imaging ha un ruolo determinante nella stadiazione e valutazione di queste patologie, così come appare essenziale l'utilizzo dei farmaci csDMARDs e anti-TNF nel controllo dell'attività di malattia e del processo infiammatorio.

Keywords: Spondiloartrite, Imaging, Manifestazioni radiografiche.

Dati espressi come media ± deviazione standard o numero assoluto e percentuale.

* P<0.0001, * P=0.03, † P=0.01, *P=0.001.

BMI: body mass index; IMID: Immune-Mediated Inflammatory Diseases; csDMARDs: conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Proteina C-Reattiva; PCR: Proteina C-Reattiva; IBD: Inflammatory Bowel Disease.

INDAGINE SPETTRALE, POWER DOPPLER E MEZZI DI CONTRASTO ECOGRAFICO NELLO STUDIO DELLA MEMBRANA SINOVIALE DEL GINOCCHIO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

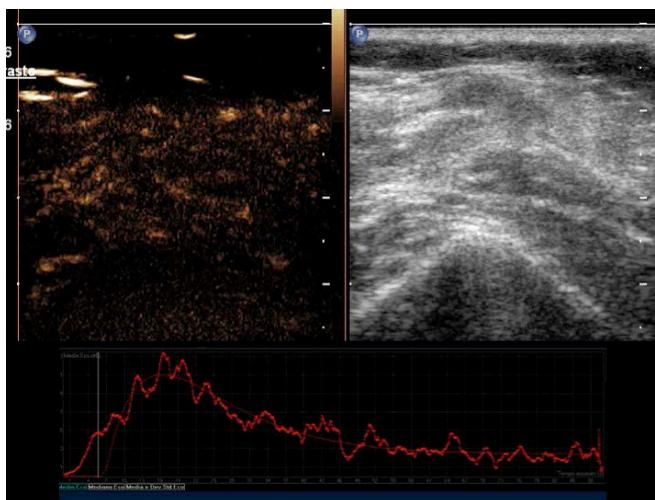
EP5

M. Carotti¹, F. Salaffi², M. Di Carlo², C. Tagliati¹, A. Giovagnoni¹

¹Clinica di Radiologia - Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi

Scopo del lavoro: La vascolarizzazione del panno sinoviale in corso di artrite reumatoide (AR) è strettamente correlata alla sua capacità invasiva e distruttiva. L'ecografia in scala di grigi non consente la diretta visualizzazione dell'attività della sinovite. Il power Doppler (PD) è capace di evidenziare l'aumentata vascolarizzazione della membrana sinoviale iperplastica e fornisce preziose informazioni riguardo l'entità della sinovite, la predittività di evoluzione e la risposta al trattamento. Lo studio Doppler e l'indagine spettrale caratterizzano i segnali di flusso a livello della membrana sinoviale ed il calcolo dell'indice di resistenza (IR) consente la distinzione fra flusso normale e patologico. I mezzi di contrasto (mdc) ecografici dimostrano una maggiore sensibilità nella valutazione della ipervascolarizzazione in una membrana sinoviale ispessita. L'impiego delle curve di "enhancement" contrastografico consente la caratterizzazione e quantificazione del flusso vascolare a livello del panno sinoviale. Scopo dello studio



è stato quello di verificare l'utilità dell'indagine spettrale, del PD e dei mdc ecografici nello studio della vascolarizzazione della membrana sinoviale del ginocchio reumatoide.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 18 pazienti con AR, suddivisi in accordo al metodo di Thompson modificato, in due gruppi: sinovite attiva (presenza di tumefazione, aumento di temperatura al termotatto e dolore) e sinovite inattiva (presenza della sola tumefazione oppure, in assenza di tumefazione, aumento di temperatura al termotatto e dolore). Le indagini sono state condotte con ecografo Philips iU22, dotato di modulo color-power Doppler, di software dedicato per la costruzione delle curve di "enhancement" contrastografico e trasduttore lineare da 5-12 MHz. Il PD è stato valutato a livello della borsa sovrarotulea. L'analisi spettrale è stata condotta a livello dei vasi a disposizione "mantellare" a livello del panno sinoviale. Nei flussi arteriosi è stato calcolato l'IR. A tutti i pazienti è stato somministrato il mdc. Sono state acquisite le curve di enhancement contrastografico con il relativo calcolo dell'area sottesa alla curva (AUC).

Risultati: L'esame PD ha evidenziato aumentati segnali di flusso in pazienti con sinovite attiva. In tali pazienti si sono rilevati IR più bassi (compresi tra 0,65-0,76) rispetto a quelli riscontrati nei pazienti con sinovite inattiva (compresi tra 0,87-1,12). Tali reperti possono essere considerati espressione, sia della neoangiogenesi che dell'iperemia flogistica a livello del panno. Le curve di "enhancement" contrastografico e il calcolo delle AUC hanno evidenziato valori dell'intensità del segnale e dell'area sottesa alle curve più bassi nei pazienti con sinovite inattiva (Fig. 1) rispetto a quelli con sinovite attiva (Fig. 2).

Conclusioni: I risultati ottenuti dall'indagine spettrale, dal PD e dall'esame con mdc appaiono correlabili all'impegno articolare valutato clinicamente. Tali risultati, seppur preliminari, supportano l'utilità di tale metodiche nella valutazione e quantificazione della sinovite in corso di AR.

Keywords: Ecografia, Sinovite, Mezzi di contrasto ecografici.

IL METODO DI SCORING "SIMPLIFIED EROSION AND NARROWING SCORE" (SENS): ACCETTABILITÀ E FATTIBILITÀ DELL'APPLICAZIONE SMART-SENS

EP6

F. Salaffi, M. Carotti, S. Farah

Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione e scopo: La radiologia convenzionale è la metodica di imaging di maggiore rilevanza nella pratica clinica quotidiana del reumatologo. Il Simple Erosion Narrowing Score (SENS) si propone come metodo di scoring radiologico semplice, affidabile e rapido. Tale sistema di scoring, basato sul metodo di Sharp modificato da van der Heijde, somma il numero di articolazioni con erosioni e quello con riduzione della rima articolare, valutando le stesse sedi articolari. Per fornire al reumatologo un utile supporto nel riconoscimento delle lesioni elementari in radiologia convenzionale e nell'applicazione del metodo SENS per la valutazione della progressione radiologica, abbiamo sviluppato un'applicazione, denominata "SMART-SENS APPLiCation" per piattaforme smartphone Android e iOS. Scopo del lavoro è quello di testare l'accettabilità e la fattibilità (semplicità d'uso) dell'APPLiCazione "SMART-SENS" in un gruppo di 126 reumatologi coinvolti in un programma di training, distribuito in cinque diverse sessioni.

Metodi: SMART- SENS APPLiCation è una web app Android e Ios sviluppata in ambiente Cordova in HTML5 Ccss3 e Javascript. Ad ognuno dei partecipanti è stato proposto un questionario costituito da 5 items, le cui possibili risposte sono state distribuite su una scala numerica a 11 livelli (0=totalmente in disaccordo; 10= totalmente d'accordo):

1. SMART-SENS è di facile utilizzo pratico.
2. SMART-SENS è di facile comprensibilità.
3. SMART-SENS è utile nella pratica clinica.
4. Mi ritengo soddisfatto dall'uso di SMART-SENS.
5. Ritengo che questi ausili tecnologici possano migliorare le capacità professionali.

Risultati: Complessivamente sono stati completati 111 questionari (88,1% del totale). Il 96% dei partecipanti al training ha ritenuto l'APPLiCazione "SMART-SENS" di facile utilizzo ed il 98% ha considerato la APP comprensibile. Nel 88% dei

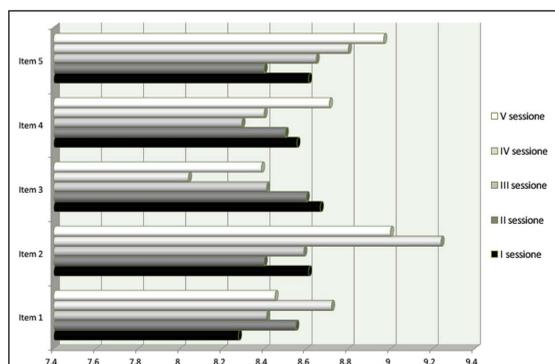


Figura 1 - Valori medi ottenuti nelle singole sessioni di training per ognuno dei 5 items del questionario.

casi "SMART-SENS APPLiCation" è stata considerata utile nella pratica clinica quotidiana, tanto da rendere soddisfatto il 96% dei fruitori.

In generale l'87% dei reumatologi ha ritenuto che l'impiego di questi strumenti tecnologici sia da considerare un utile ausilio nell'attività clinica quotidiana. Nella Figura 1 sono riportati i valori medi ottenuti nelle singole sessioni di training, per ognuno dei singoli item del questionario. I punteggi più elevati sono stati registrati per gli item 2 e 5.

Discussione: L'applicazione SMART-SENS ha dimostrato un'ottima accettabilità e fattibilità ed è stata ritenuta dalla totalità dei reumatologi semplice, facilmente comprensibile e di reale utilità nella pratica clinica quotidiana.

Keywords: SENS, Radiologia convenzionale, Progressione radiologica.

SUPPORTO MULTIMEDIALE DI APPRENDIMENTO (SMA) DELL'ESAME OBIETTIVO DEL MEDICO IN FORMAZIONE SPECIALISTICA IN REUMATOLOGIA

EP7

V. Campagnoli, G. Adami, E. Bertoldo, M. Abdel Jaber, I. Gavioli, I. Piazza, L. Idolazzi

Unità di Reumatologia, Università di Verona

Introduzione: Le fasi di apprendimento dell'obiettività articolare sono cruciali per il medico in formazione specialistica (MFS). La valutazione continuativa di agreement tra operatori, inoltre, diventa fondamentale per rendere uniforme la valutazione clinica del paziente quando è seguito da più operatori.

Scopo dello Studio: L'obiettivo dello studio è stata la verifica di MFS tramite verifica dell'agreement confrontato con gold standard nelle fasi precedenti e successive l'utilizzo del supporto stesso

Metodi: Sono stati coinvolti nello studio un medico con esperienza clinica e formazione specialistica (gold standard, GS) e cinque MFS con diversi livelli di esperienza clinica e categorizzati come principiante, intermedio e avanzato. Utilizzando una videocamera digitale, il GS ha creato un filmato didattico che presentasse il corretto esame obiettivo delle articolazioni oggetto dello studio.

Ha eseguito poi la valutazione delle articolazioni dolorabili e tumefatte un paziente volontario che aveva fornito il consenso a partecipare al training. I MFS hanno poi eseguito la medesima valutazione.

Gli esami obiettivi dei MFS sono state filmate come avvenuto per il GS. Ogni MFS ha poi avuto la possibilità di visionare il supporto multimediale di apprendimento (SMA) del GS singolarmente e lo hanno messo a confronto con il proprio esame senza limite di visualizzazioni.

È stato quindi chiesto al MFS di eseguire nuovamente l'esame obiettivo e di fornire una stima percentuale dell'agreement tra la seconda valutazione eseguita e quella del GS. Il

GS ha visionato tutti i filmati valutando l'esecuzione tecnica. Sono state quindi calcolate le K di Cohen tra GS e MFS pre e post valutazione, il miglioramento percentuale intraoperatore ed è stato confrontato l'agreement soggettivo e il livello di agreement stimato tramite le K di Cohen della valutazione successiva all'utilizzo del supporto multimediale

Risultati: Nella valutazione delle articolazioni dolorabili e tumefatte, gli MFS principianti, identificati rispettivamente come USR2 e USR3, hanno realizzato dei valori di K di Cohen pari a 0.59 e 0.68.

Tali valori sono risultati invariati nella valutazione post utilizzo di SMA. Per gli MFS intermedi (USR1 e USR6) i valori di K sono stati 0.74 e 0.81 preSMA e 0.88 e 0.78 post SMA. Per l'MFS avanzato le K pre e post SMA sono state rispettivamente 0.81 e 0.75. La valutazione delle K per quanto riguarda la correttezza tecnica d'esame non è stato per nessun operatore inferiore al livello di buono (in accordo con il grading fornito da Landis et al.

Tutti gli operatori tranne uno (USR5) hanno mantenuto o raggiunto il grado di massimo accordo ($k > 0.8$) dopo la visione l'utilizzo di SMA

Conclusioni: L'utilizzo di supporto multimediale può essere utile nella correzione dell'esecuzione tecnica e nel miglioramento di percezione di riscontri patologici nell'esame obiettivo, ma nelle prime fasi dell'apprendimento è verosimilmente necessario affiancare anche una verifica diretta.

Keywords: Esame obiettivo, Artrite reumatoide, Formazione.

Tabella I - K di Cohen tra gold standard e singoli operatori, divisi per concordanza dei segni clinici e omogeneità di esecuzione tecnica.

CONCORDANZA SEGNI CLINICI									
USR1 pre	USR2 pre	USR3 pre	USR5 pre	USR6 pre	USR1 post	USR2 post	USR3 post	USR5 post	USR6 post
0.74	0.59	0.68	0.81	0.81	0.88	0.59	0.68	0.75	0.78
ESECUZIONE TECNICA									
USR1 pre	USR2 pre	USR3 pre	USR5 pre	USR6 pre	USR1 post	USR2 post	USR3 post	USR5 post	USR6 post
0.96	0.75	0.73	0.65	0.96	1	0.85	0.96	0.77	1
OTTIMO	BUONO	BUONO	BUONO	OTTIMO	OTTIMO	OTTIMO	OTTIMO	BUONO	OTTIMO

UN CASO DI ENCONDROMATOSI IN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA

EP8

G. Tramontano¹, S. D'Angelo², M. Gilio¹, E. Scarano³, A. Padula¹, I. Olivieri¹

¹IReL - Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - AOR San Carlo, Potenza;

²IReL - Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - AOR San Carlo e Scuola di Dottorato in Scienza della Vita - UMG, Potenza;

³Dip. di Diagnostica per Immagini - AOR San Carlo, Potenza

Introduzione: Per encondromatosi si intende un gruppo di patologie benigne dello scheletro caratterizzate dalla presenza di tessuto cartilagineo ectopico all'interno dell'osso. Tra di esse, in particolare, la malattia di Ollier è caratterizzata dalla presenza di multiple lesioni dello scheletro appendicolare, più frequentemente di falangi e metacarpo, con distribuzione asimmetrica, visibili radiograficamente come aree osteolitiche ben definite con margini sclerotici che vanno in diagnosi differenziale con patologie benigne e maligne.

Case-report: Donna, 41 anni, familiarità per psoriasi, giunge alla nostra attenzione per la recente comparsa di dolore e tumefazione a carico delle IFP e MCF di entrambe le mani per cui assume terapia cronica con metilprednisone 4 mg al giorno con parziale beneficio. La radiografia delle mani mostra la presenza di "lacune geodiche" in corrispondenza delle falangi prossimali e distali e del carpo di entrambe le dita delle mani. Questo quadro viene confermato alla TC, dove si individuano "multiple lesioni lacunari ossee, a contorni sostanzialmente conservati, a carico dei polsi e delle mani" ed alla RM, che mostra la presenza di "alcune formazioni litiche con caratteristiche espansive, senza segni di interruzione della corticale, diffuse alle ossa del carpo, all'ulna distale, ai metacarpi e alle falangi, discretamente iperintense in T2 e sfumate ipointense in T1". A questo punto si decide di praticare scintigrafia ossea t.b. in cui si registra "una iperfissazione del tracciante a carico

di mani, carpi, gomiti, scapolo omerali, del soma di L5 e del versante laterale sinistro e destro di più somi del tratto cervicale del rachide riferibili a patologia infiammatorio degenerativa in fase di attività". A successivi controlli radiografici si rileva la presenza di lesioni osteolitiche anche a carico delle ossa del cranio. Sono risultati nella norma: proteinuria di Bence Jones, ALP, PTH, calcitonina, calcemia, fosforemia, ACE così come la radiografia torace e l'ecografia addome superiore ed inferiore. L'esame istologico è risultato non significativo per scarsità del campione.

Alla paziente è stata diagnosticata un'artrite psoriasica ed iniziata terapia con methotrexate e steroide. Attualmente la malattia infiammatoria articolare appare in remissione e lo steroide è stato sospeso. Per quanto riguarda le lesioni ossee, riferite ad un'encondromatosi multipla sebbene manchi la conferma istologica, non hanno mostrato modifiche nella forma e nelle dimensioni ai successivi controlli radiografici.

Conclusioni: In base alle nostre conoscenze, il caso descritto rappresenta il primo report di un'associazione tra encondromatosi e artrite psoriasica. Seppur rara, tale associazione deve essere considerata nella diagnosi differenziale del paziente con artrite di recente insorgenza e presenza di lesioni osteolitiche dello scheletro appendicolare.

Keywords: Encondromatosi, Osteolisi, Artrite Psoriasica.

PREVENZIONE DEL DANNO RENALE CORRELATO AL FENOMENO DI ISCHEMIA E RIPERFUSIONE DA PARTE DI UN AGENTE AD AZIONE INIBENTE L'ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO AVENTE DIMOSTRATA EFFICACIA DI TIPO ANTI-ARTRITICO

EP10

F. Fischetti, P. Durigutto, D. Sblattero, L. De Maso, P. Macor

Università degli Studi di Trieste

Premesse e scopo del lavoro: L'attivazione del Sistema del Complemento (SC) contribuisce allo sviluppo di danno infiammatorio in numerose condizioni patologiche di tipo immunomediato, così come in contesti di alterata perfusione ematica tissutale. Tale ultimo aspetto potrebbe avere rilevanza nel trattamento di forme connettivistiche con danno trombotico e vasculitico.

Scopo dello studio: Verificare l'eventuale effetto protettivo a livello di danno tissutale indotto dal fenomeno di ischemia e riperfusione (I/R) vascolare arteriosa da parte di un anticorpo umano single chain fragment ad azione inibente la componente C5 del SC selezionato da libreria fagica (scFv-HA-5), verificandone le associate potenziali attività di tipo terapeutico anti-artritico in modelli sperimentali animali *in vivo*.

Materiali e Metodi: Nel rispetto delle normative europee (86/609/EEC) ed italiane (D.L.116/92) sulla ricerca in ambito sperimentale animale, sono stati studiati, nel ratto (n=8 ani-

mali/gruppo, confrontati con altrettanti controlli, sottoposti a preventiva terapia infusiva con anticorpo umano aspecifico), i modelli di artrosinovite da immunizzazione con antigene esogeno, antigen-induced arthritis (AIA) e di I/R a livello renale (45 minuti stenosi selettiva di arteria renale) attraverso metodiche perfezionate presso i nostri laboratori. Gli anticorpi specifici scFv-HA-5 e quelli di controllo, sono stati iniettati in sede intra articolare, oppure infusi preventivamente via catetere endoarterioso trans-femorale, a dose predefinita di 0,5 mg. I parametri analizzati nell'ambito di entrambi i due modelli sono stati il dosaggio dell'attività mieloperossidasi (quale indice dell'infiltrato tissutale dei polimorfonucleati neutrofili), l'immunofluorescenza indiretta per verifiche di deposito dei componenti complementari, l'esame istomorfologico su tessuti rimossi a fine periodo di osservazione. Parametri specifici per singolo apparato hanno incluso la tumefazione articolare e citochine proinfiammatorie a livello sinoviale, la

creatininemia e il dosaggio della proteinuria delle 24 ore, dopo 24 e 96 ore da ischemia renale.

Risultati: scFv-HA-5, a differenza degli anticorpi aspecifici di controllo, portava a significativa riduzione, a breve e medio termine, della tumefazione articolare e della concentrazione sinoviale di citochine proinfiammatorie nel modello AIA. Lo stesso riduceva, 24 e 96 ore dopo la fase di I/R a livello renale, del 90% e del 75%, rispettivamente, l'incremento della proteinuria, con mantenuti normali livelli di creatininemia. In entrambi i modelli si osservavano riduzioni

significative dell'attività mieloperossidasi. Gli score quantitativi di danno istomorfologico confermavano una significativa prevenzione del danno in tutte e due le condizioni sperimentali analizzate.

Conclusioni: I presenti dati ulteriormente supportano l'ipotesi di una efficacia terapeutica di agenti ad azione inibente l'attivazione del SC nell'ambito di complicanze ischemiche vascolari associabili a malattie reumatiche immunomediate

Keywords: *Complemento, Ischemia ri-perfusione, Rene.*

24 novembre 2017

P139 - P158 SESSIONE POSTER 8
CASI DIFFICILI E RUOLO DELL'IMAGING

Moderatori:

E. Filippucci (Jesi, AN), C.A. Scirè (Ferrara),

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA SOMMINISTRAZIONE INTRATECALE DI RITUXIMAB PER IgG4-RELATED PACHIMENINGITE IPERTROFICA REFRAATTARIA

P139

C. Campochiaro¹, E. Della Torre¹, E. Bozzalla Cassione¹, L. Albano², S. Gerevini³, S. Bianchi-Marzoli⁴, G. Passerini⁵, E. Baldissera¹, E. Bozzolo¹, M. Lanzillotta¹, L. Rovati¹, M. Tresoldi¹, S. Acerno², L. Dagna¹

¹IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milano;

²IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Neurosurgery, Milano; ³IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Neuroradiology, Milano; ⁴Neuro-Ophthalmology Service, Department of Ophthalmology, Fondazione IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano;

⁵IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Department of Laboratory Medicine, Milano

Scopo del lavoro: L'interessamento meningeo rappresenta una manifestazione di difficile gestione della malattia da IgG4 (IgG4-RD) in quanto spesso resistente alle terapie sistemiche, verosimilmente per scarsa efficacia dei farmaci ev nell'agire sulle cellule B patogenetiche a livello del sistema nervoso centrale. Riportiamo il caso di una paziente affetta da IgG4-related pachimeningite resistente alle terapie sistemiche, trattata con successo con rituximab per via intratecale.

Materiali e Metodi: Nell'Aprile 2015, una giovane donna affetta da IgG4-RD (confermata istologicamente) con interessamento del palato e della mucosa nasale veniva valutata c/o la nostra struttura per progressivo calo del visus e cefalea frontale. Una Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) dimostrava pachimeningite diffusa ed edema cerebrale con erosioni ossee, ispessimento del setto nasale, tumefazione del palato duro e neurite ottica bilaterale. Gli esami di laboratorio mostravano incremento degli indici di flogosi, delle IgG sieriche e dei plasmoblasti circolanti. ANA, ANCA, anti-SSA e anti-SSB erano negativi. L'analisi del Liquido Cefalo-Rachidiano (LCR) mostrava bande IgG oligoclonali con incrementata produzione intratecale delle IgG totali e delle sottoclassi IgG1 e IgG4. Le indagini di microbiologia e di biologia molecolare erano negative per infezioni. La paziente veniva inizialmente trattata con 3 boli da 1 g di metilprednisolone, seguiti da terapia steroidea orale. Nell'Agosto 2015 la neuropatia ottica era però progredita bilateralmente. La RMN mostrava risoluzione delle lesioni del palato e del setto nasale, ma stabilità dell'ispessimento meningeo e dell'edema cerebrale. La paziente veniva pertanto trattata

con 2 infusione di rituximab da 1 g a distanza di 2 settimane l'una dall'altra. Nel dicembre 2015 la paziente veniva nuovamente ricoverata per crisi tonico-cloniche. La RMN era sostanzialmente immutata, ma i plasmoblasti circolanti risultavano reincrementati. Nel gennaio 2016 venivano eseguite biopsie del tessuto meningeo e cerebrale che confermavano la diagnosi di malattia da IgG4. Nel febbraio e nel marzo 2016 venivano effettuate 2 somministrazioni intratecali di rituximab secondo il protocollo adottato dal trattamento dei linfomi del SNC. Brevemente, dopo premedicazione con clorfeniramina, paracetamolo e metilprednisolone, sono stati iniettati, tramite puntura lombare, 40 mg di metilprednisolone e 25 mg di rituximab. La paziente ha osservato 24 ore di riposo dopo la procedura, durante le quali non si sono registrati eventi avversi. Nel marzo 2016 la paziente mostrava miglioramento del visus e la RMN confermava la riduzione dell'infiammazione meningeo ed un marcato miglioramento dell'edema cerebrale. L'analisi del LCR mostrava riduzione della sintesi intratecale di IgG, IgG1 e IgG4. Interessante, anche i plasmoblasti, le cellule B CD19+ e CD20+ erano depletate, dopo la somministrazione intratecale, non solo a livello del SNC ma anche nel siero. Nel settembre 2016, una nuova RMN mostrava ulteriore miglioramento.

Conclusioni: La somministrazione intratecale di rituximab potrebbe rappresentare una valida e sicura opzione terapeutica per i pazienti con IgG4-related pachimeningite resistente alle terapie sistemiche.

Keywords: IgG4-RD, Pachimeningite, Rituximab.

ANALISI ULTRASONOGRAFICA DELLE PRINCIPALI ALTERAZIONI UNGUEALI NELLA PATOLOGIA INFIAMMATORIA E DEGENERATIVA DELLE ARTICOLAZIONI INTERFALANGEE DISTALI

P140

L. Idolazzi¹, A. Zabotti², A. Batticciotto³, O. De Lucia⁴, P. Gisondi⁵, E. Errichetti⁶, A. Iagnocco⁷

¹U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Verona; ²Clinica Reumatologica, Ospedale Universitario Santa Maria

della Misericordia, Università di Udine; ³U.O.C. Reumatologia ASST Fatebenefratelli - Sacco, Ospedale Universitario L. Sacco, Milan;

⁴Divisione di Reumatologia ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ⁵Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Verona;

⁶Clinica Dermatologica, Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, Università di Udine; ⁷Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche - Reumatologia, Università degli Studi di Torino

Scopo dello studio: Il complesso unghia-entesi ricopre un ruolo importante nella patogenesi dell'artrite psoriasica (PSA) come è ormai noto da tempo. Allo stesso tempo il coinvolgimento ungueale è da sempre considerato un aspetto caratteristico della sola forma cutanea di malattia della patologia psoriasica. La PSA e la psoriasi (PSO) non sono le uniche patologie che vedono potenzialmente coinvolte le entesi e

la struttura articolare delle articolazioni interfalangee distali (IFD). Interessanti modelli sono quindi anche l'osteoartrosi (OA) polidistrettuale delle mani e, in misura minore, l'artrite reumatoide (AR).

Lo scopo dello studio è stato esplorare gli aspetti quantitativi e in parte qualitativi delle alterazioni articolari ed ungueali utilizzando l'ultrasonografia come metodica di riferimento.

Tabella II - Analisi post hoc per i valori di spessore di lamina e letto ungueale. Significatività considerata con $p < 0.05$.

	Lamina					Letto				
	PSO	PSA	AR	OA	Cont	PSO	PSA	AR	OA	Cont
PSO	-	0.99	<u>0.02</u>	0.99	<u>0.001</u>	-	0.99	<u>0.003</u>	<u>0.001</u>	0.15
PSA	0.99	-	<u>0.002</u>	0.99	<u>0.001</u>	0.99	-	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>	<u>0.002</u>
AR	<u>0.02</u>	<u>0.002</u>	-	0.06	0.06	<u>0.003</u>	<u>0.01</u>	-	0.69	0.12
OA	0.99	0.99	0.06	-	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>	0.69	-	<u>0.01</u>
Controlli	0.001	0.001	0.06	<u>0.001</u>	-	0.15	<u>0.02</u>	0.12	<u>0.01</u>	-

Differenze a livello morfologico, di vascolarizzazione, degli spessori ungueali e del letto ungueale sono state analizzate sia in patologie infiammatorie che in quelle degenerative.

Metodi: Sono stati valutati 203 pazienti in un'analisi multicentrica, con riferimento al complesso unghia - del secondo dito della mano dominante. La scansione è stata eseguita con sonde di almeno 18 MHz e con parametri definiti per garantire l'omogeneità del dato. Un breve training è stato eseguito per garantire la minimizzazione della variabilità interoperatore. I gruppi raggiungevano un potere statistico adeguato per le valutazioni quantitative e qualitative. L'analisi statistica è stata condotta tramite test di Pearson per le variabili categoriche e tramite ANOVA per le variabili continue.

Risultati: I gruppi di studio erano composti da pazienti affetti da PSO (31), PSA (51), AR (37), OA delle IFD (34) e un gruppo di soggetti sani di controllo (50). È emersa una differenza statisticamente significativa tra i pazienti affetti da PSO e PSA rispetto ai pazienti affetti da AR e i controlli. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pa-

zienti affetti da OA vs i pazienti che presentavano PSO o PSA. Per quanto riguarda il letto ungueale i gruppi PSO e PSA sono risultati statisticamente differenti rispetto alle altre condizioni patologiche e ai controlli (ad eccezione di PSO vs controlli) (Tabella). Simili differenze sono state osservate confrontando i parametri di alterazione morfologica del letto e della lamina tra i gruppi.

Conclusioni: I dati ottenuti da questo studio hanno permesso di esplorare in modo più completo il coinvolgimento del complesso unghia-entesi ponendo a confronto patologie infiammatorie e degenerative. La significatività ottenuta nella valutazione quantitativa indica che il coinvolgimento del complesso unghia-entesi è di per sé un fattore causante alterazioni ultrasonografiche della struttura ungueale. Tali alterazioni coinvolgono la struttura anatomica e la sua vascolarizzazione, costituendo un potenziale target per la diagnosi e il follow up terapeutico.

Keywords: *Ultrasonografia, Artrite psoriasica, Artrite reumatoide.*

CEFALEA IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE: DAL SOSPETTO DI VASCULITE ALLA DIAGNOSI DI MALATTIA DI MOYAMOYA

P141

G. Pistone, R. Daita, C. Arcuri, N. Catalano, S. Liuzza, C. Rinollo, G. D'Aguzzo, P. Vitale, A. Allotta, R. Mallaci Bocchio, M. Lo Monaco, S. Corrao

A.R.N.A.S. Civico Benfratelli Di Cristina, Palermo

Introduzione: La sindrome di Moyamoya è una malattia cronica cerebrovascolare occlusiva caratterizzata da stenosi progressive nella porzione terminale dell'arteria carotide interna e da un'anormale neovascolarizzazione collaterale che conferisce un aspetto "a nube di fumo di sigaretta" ('Moyamoya' in Giapponese).

La prevalenza della malattia di Moyamoya è di 1/32.000 nella popolazione generale Giapponese. In Europa è pari ad un decimo di quella nipponica. Nel mondo occidentale è quasi del tutto sconosciuta.

Sebbene l'eziologia non sia nota, recenti studi genetici hanno identificato come fattori implicati nella patogenesi polimorfismi del gene RNF213 [2] che codifica la proteina misterina/ring finger 213 (un'ATPasi coinvolta nello sviluppo vascolare).

Nella Moyamoya, l'intima della carotide prolifera all'interno del lume arterioso con progressive stenosi e trombosi arteriose. Colpisce due fasce di età: 10 anni e 30-45 anni con manifestazioni cliniche differenti: le convulsioni nei bambini, le emorragie intracraniche e la cefalea sono più frequenti negli

adulti; attacchi ischemici, inclusi i TIA, in entrambe le fasce d'età.

Caso clinico: Donna di 51 anni, in anamnesi emorragia temporale perippocampale, trattata chirurgicamente nel 2009. Nel 2013 diagnosi di Artrite Reumatoide sieropositiva per Fattore Reumatoide ed AntiCCP, trattata inizialmente con Idrossiclorochina e successivamente con MTX e Tocilizumab. Benessere clinico sino al febbraio 2016. A marzo 2016 comparsa di cefalea persistente, non responsiva alla terapia con paracetamolo.

Gli indici di flogosi risultavano nella norma. Precauzionalmente, si sospendeva Tocilizumab nell'ipotesi di cefalea iatrogena, senza beneficio.

Inoltre, nel sospetto di cefalea a genesi vasculitica, eseguiva TC encefalo risultata negativa anche per eventi cerebro-vascolari emorragici.

Vista la recrudescenza della artrite reumatoide e il persistere della cefalea nonostante la terapia con gabapentin, la paziente riassunse terapia con tocilizumab e MTX. Per il persistere

della cefalea, veniva eseguita Angio RMN encefalo che evidenziava arteria cerebrale media di dx esile, in alcuni tratti quasi non visibile, non apprezzabili le cerebrali anteriori e pericallosa, di cui si riconoscono alcune piccole frazioni, stenosi del sifone carotideo dx, quadro simil Moyamoya.

Nel gennaio 2017 ha eseguito PET cerebrale che ha confermato la diagnosi di Moyamoya. La paziente necessita di monito-

raggio semestrale con AngioRMN per l'eventuale trattamento chirurgico della patologia.

Conclusioni: La reumatologia impone l'inquadramento dei segni e dei sintomi in modo internistico, nell'intento di valutare il paziente in maniera olistica.

Keywords: *Sospetta vasculite, Cefalea in AR, Moyamoya.*

LA MALATTIA DI ERDHEIM-CHESTER COME POSSIBILE CAUSA DI PERICARDITE RECIDIVANTE

P142

A. Tomelleri, G. Cavalli, M. Tresoldi, L. Dagna

Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro: Segnalare la malattia di Erdheim-Chester come potenziale, seppur rara, causa di pericardite recidivante.

Materiali e Metodi: Un uomo di 62 anni si presenta in Pronto Soccorso riferendo dolore toracico e dispnea. Un'ecocardiogramma evidenzia la presenza di un versamento pericardico pre-tamponante, tale da necessitare il confezionamento chirurgico in urgenza di una finestra pleuro-pericardica.

La successiva raccolta anamnestica rivela che nell'anno precedente il paziente era stato ricoverato per due episodi simili e che era stata impostata in entrambi i casi una terapia con colchicina e FANS, ponendo diagnosi di pericardite idiopatica recidivante.

Il paziente viene pertanto sottoposto ad accertamenti laboratoristici, che escludono le principali patologie infettive e autoimmuni. Si decide quindi di eseguire una TAC total-body con mezzo di contrasto, che evidenzia la presenza di infiammazione pericardica, di fibrosi retro-peritoneale e di una massa pseudo-tumorale avvolgente l'atrio destro e il solco-atrioventricolare. Tali reperti portano a formulare un sospetto di malattia di Erdheim-Chester. Per confermare tale sospetto si

decide di realizzare una biopsia TAC-guidata del tessuto retroperitoneale.

Risultati: Lo studio istologico del materiale bioptico conferma la diagnosi di malattia di Erdheim-Chester. Inoltre, una scintigrafia ossea e una RMN dell'encefalo evidenziano anche i tipici coinvolgimenti scheletrici e dello spazio retro-orbitario. Viene quindi avviata una terapia con l'antagonista del recettore dell'interleukina-1, anakinra, con rapido beneficio clinico, mantenuto a controlli eseguiti a 3 e a 6 mesi.

Conclusioni: a malattia di Erdheim-Chester, una forma estremamente rara di istiocitosi non a cellule di Langerhans, ha una presentazione clinica estremamente variegata. Tra le sue possibili manifestazioni rientra anche il coinvolgimento pericardico, evidenziabile in circa il 40% dei pazienti. Il caso presentato dimostra come tale diagnosi possa essere presa in considerazione nelle forme di pericardite recidivante non responsive alle terapie anti-infiammatorie standard.

Keywords: *Pericardite recidivante, Malattia di Erdheim-Chester, Anakinra.*

UNA RARA CAUSA DI DOLORE ADDOMINALE E IPERTENSIONE: IMPORTANZA DELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

P143

V. Grosso, S. Rossi, C. Montecucco, R. Caporali

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

Introduzione: La mediolisi arteriosa segmentaria (SAM) è una vasculopatia non aterosclerotica, non ereditaria che interessa tipicamente le arterie di medio e piccolo calibro dell'aorta addominale e meno frequentemente di altri distretti. L'esordio dei sintomi può essere rapido e mimare una vasculite.

Caso clinico: Un uomo di 50 anni si presentava al PS del nostro ospedale per dolore addominale in mesogastrio, insorto dopo una scarica alvina e persistente da diverse ore. Alla raccolta anamnestica riferiva alcuni episodi d'insorgenza di un analogo dolore di minore intensità nelle ultime settimane, a risoluzione spontanea in alcune ore.

L'esame obiettivo generale risultava nella norma, l'addome era trattabile, dolente alla palpazione profonda in mesogastrio, con peristalsi presente.

L'esplorazione rettale non evidenziava tracce ematiche. Gli esami ematochimici di routine, compresi gli indici di flogosi e

le radiografie di torace e addome risultavano nella norma. La TC addome con mezzo di contrasto, richiesta per persistenza dei sintomi, riscontrava alterazioni delle arterie del distretto mesenterico, con ispessimento della parete simmetrico e concentrico, plurime stenosi e dilatazioni simil-aneurismatiche post-stenotiche, estese all'arteria renale di destra, al tronco celiaco e all'arteria mesenterica superiore e sue ramificazioni. Non si riscontravano calcificazioni delle arterie interessate (Fig. 1, 2).

Il paziente veniva ricoverato presso il reparto di chirurgia vascolare. Nel sospetto di vasculite venivano ripetuti gli indici di flogosi e l'autoimmunità completa, inclusi ANCA, risultati negativi. Le ricerche di HIV, HBV e HCV risultavano negative. Lo screening cardiovascolare mostrava lieve iperomocistemia ed eterozigosi per mutazione MTHFR. La funzionalità renale risultava normale in assenza di proteinuria ed ematuria.



Figura 1 - Angio-TC Arteria renale DX: multiple stenosi segmentali e una dilatazione focale simil-aneurismatica (freccia).



Figura 2 - Distretto mesenterico: tutte le arterie sono interessate da ispessimento della parete a volte simmetrico e concentrico come nell'arteria mesenterica superiore comprese le sue ramificazioni principali, una ramificazione con piccolo aneurisma, a volte occlusivo come il tronco celiaco con successiva dilatazione simil-aneurismatica in prossimità della sua ramificazione epatica e splenica (freccie).

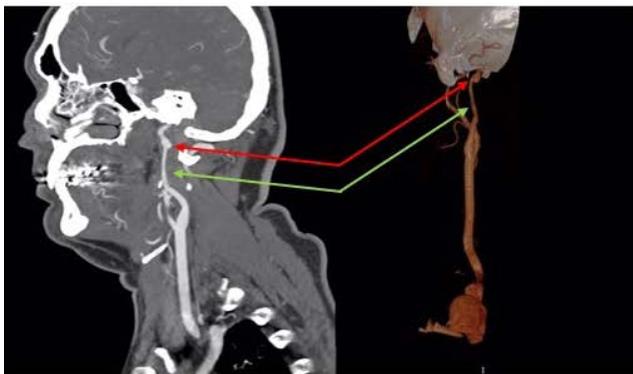


Figura 3 - Angio-TC con ricostruzione 3D. Corotide INT SX: ispessimento circonferenziale di parete (spessore di circa 2-3 mm) esteso fino a C1 per circa 40mm, determinante stenosi di circa 70% (ECST) (freccia verde); distalmente al tratto stenotico si segnala ectasia aneurismatica fusiforme eccentrica (freccia rossa).

L'anamnesi familiare era negativa per sindrome di Marfan e Ehlers-Danlos.

Lo studio angio-TC veniva esteso al distretto toracico e sovra-aortico con riscontro di un ispessimento circonferenziale di parete, determinante stenosi di circa 70% della carotide interna sinistra, con un'ectasia aneurismatica fusiforme eccentrica post-stenotica (Fig. 3).

La sintomatologia addominale migliorava spontaneamente con digiuno terapeutico. Durante il ricovero venivano riscontrati multipli episodi di rialzo pressorio, da ipertensione nefrovascolare da subocclusione dell'arteria renale di destra, trattati con doxazosina, amlodipina, ramipril e atenololo.

In considerazione dell'età d'esordio, della presentazione clinica e radiologica veniva posta diagnosi di SAM.

Il paziente veniva sottoposto a stenting endovascolare dell'arteria renale destra e della mesenterica superiore, con regressione dalla sintomatologia. Veniva successivamente iniziata terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel.

Il paziente è attualmente asintomatico, in attesa di valutazione di radiologia interventistica per correzione della stenosi della carotide interna sinistra.

Conclusioni: Questo caso clinico sottolinea l'importanza della diagnostica differenziale tra vasculiti e vasculopatie non infiammatorie nei pazienti con primo riscontro di lesioni stenotiche o aneurismatiche.

Keywords: Mediolisi, Vasculiti, Angio-TC.

ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY POSITIVITY IN IgG4-RELATED DISEASE. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE P144

E. Della Torre, M. Lanzillotta, C. Campochiaro, E. Bozzalla Cassione, E. Bozzolo, L. Dagna, A. Manfredi
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Aim: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a fibroinflammatory condition characterized by serum IgG4 elevation and tissue infiltration of IgG4-positive plasma cells. Substantial overlap between IgG4-RD and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides (AAV) exists in terms of organ involvement and histopathological features. A positive ANCA assay is regarded as a highly specific finding in favor of an ANCA-associated vasculitis, and generally influences away from a diagnosis of IgG4-RD. Recent reports, however, have raised the possibility that some patients with IgG4-RD are ANCA positive, thus suggesting reconsideration of the role of ANCA in the diagnostic workup. In the present work we aim to provide clinicians with tools for interpreting ANCA positivity in IgG4-RD patients through a unique case report and review of the literature.

Material and Methods: We describe the first case of concomitant biopsy-proven IgG4-RD and granulomatosis with polyangiitis (GPA), demonstrating anti-proteinase 3 ANCA of the IgG4 subclass in the patient's serum. We also reviewed the English literature for similar cases by interrogating Pubmed databases for the following search terms: "ANCA", "anti-neutrophil cytoplasmic antibody", and "IgG4 related diseases".

Results: A 51 years-old woman was referred for left exophthal-

mos due to lacrimal gland enlargement and increased serum IgG4 concentration. IgG4-RD was suspected and further imaging studies disclosed multiple pulmonary masses in the right lung. Histological analysis of the left lacrimal gland was diagnostic for IgG4-RD, but lung biopsy showed typical features of GPA. ANCA assay was positive for anti proteinase 3 (PR3) antibodies. Further immunofluorescence studies demonstrated anti PR3 antibodies of IgG1 and IgG4 subclass. Treatment with rituximab induced swift remission of both IgG4-RD and GPA manifestations. We identified eleven other reports of patients with IgG4-RD and positive ANCA in the English literature, seven cases with biopsy-proven IgG4-RD, and four cases in whom IgG4-RD was diagnosed presumptively.

Conclusions: The present work demonstrates that: 1) ANCA positivity in patients with biopsy-proven IgG4-RD should prompt the exclusion of a concomitant vasculitic process; 2) a positive ANCA does not exclude the diagnosis of IgG4-RD; 3) confirmation through immunoenzymatic assays of the ANCA specificity, clinical-pathological correlation, and histopathological evaluation remain crucial steps for the differential diagnosis between AAV and IgG4-RD.

Keywords: *Malattia IgG4 correlata, Vasculite, ANCA.*

SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA IN CORSO DI MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: DESCRIZIONE DI TRE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA P145

V. Signorini, G. Governato, E. Calabresi, A. Figliomeni, A. Tripoli, C. Tani, A. Della Rossa, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro: La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una complicanza rara, spesso fatale e misconosciuta di stati iperinflammatori sistemici come patologie reumatologiche, infezioni, o neoplasie. La MAS è una condizione più frequentemente riscontrata in età pediatrica, spesso legata a difetti genetici. Negli ultimi anni sono stati elaborati criteri classificativi sia per la MAS primitiva che secondaria: in particolare per la MAS in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e di Artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA).

Materiali e Metodi: Si descrivono tre casi clinici complicati dall'insorgenza della sindrome da attivazione macrofagica secondaria a patologia infiammatoria sistemica.

Risultati: Il primo caso tratta di una donna di 32 anni alla IX settimana di gravidanza affetta da LES; la paziente presentava febbre, artralgie, anemia, ipocomplementemia. Il secondo caso è una donna di 44 anni con diagnosi di morbo di Still dell'adulto subset sistemico caratterizzato da febbre, epatosplenomegalia e rash cutaneo. Infine il terzo caso tratta di una donna di 43 anni con dermatomiosite ad impegno cutaneo, muscolare e sistemico. Inizialmente veniva intrapresa terapia steroidea ad alte dosi senza però ottenere la completa remissione del quadro clinico e laboratoristico che sono invece andati incontro a peggioramento andando a delineare un quadro di MAS (diagnosi istologica su biopsia osteomidollare). Veniva quindi incrementata la terapia steroidea in associazione a terapia immunosoppressiva specifica per ciascuna patologia con graduale e lenta risoluzione

del quadro clinico. Pur trattandosi di patologie diverse, i tre casi hanno presentato alcune caratteristiche comuni quali una sintomatologia febbrile non responsiva ai comuni schemi terapeutici cortisonici della malattia di base, rialzo significativo degli indici di flogosi, iperferritinemia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, pancitopenia e citolisi epatica. Inoltre, in tutti i casi la MAS si è presentata nell'ambito di una riattivazione della malattia di base. L'iter diagnostico della MAS prevede l'esclusione di potenziali cause infettive e neoplastiche. In tutti e tre i casi gli accertamenti in tal senso sono risultati negativi.

Conclusioni: La MAS è una sindrome potenzialmente fatale che può complicare il decorso clinico di una patologia reumatica; in particolare è descritta nel 10-20% dei pazienti con malattia di Still dell'adulto e nello 0.9-4.6% dei pazienti con LES. Nei casi di MAS da noi trattati, in accordo con i dati della letteratura, la causa scatenante si è dimostrata una patologia autoimmune in fase di elevata attività clinico-laboratoristica. La presenza di febbre, sintomi costituzionali e alcune alterazioni degli esami ematochimici (quali iperferritinemia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia) devono essere considerati un campanello di allarme per la possibile presenza di una MAS associata a malattie autoimmuni sistemiche. Infatti, la diagnosi tempestiva di tale complicanza è il principale fattore prognostico positivo per il buon outcome di tali pazienti.

Keywords: *Attivazione macrofagica, Emofagocitosi, Diagnosi.*

MALATTIA IgG4-CORRELATA CON INTERESSAMENTO RENALE: EFFETTO DI UN TRATTAMENTO DI DEPLEZIONE LINFOCITARIA INTENSIFICATO

P146

G. Quattrocchio¹, A. Barreca², D. Roccatello¹¹SCDU Nefrologia e Dialisi, Torino; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Torino

La malattia IgG4-correlata è una patologia di recente identificazione, spesso ad interessamento multiorganico, caratterizzata da aumentati livelli sierici di IgG4, infiltrato tissutale di plasmacellule IgG4-positive e fibrosi storiforme. Il trattamento si basa sugli steroidi, ma recidive ed effetti collaterali a lungo termine sono frequenti. In questo lavoro presentiamo i dati clinici, radiologici ed istologici di 5 pazienti con malattia IgG4-correlata, istologicamente accertata, con coinvolgimento renale: 3 con nefrite tubulo-interstiziale (TIN) e 2 con fibrosi retroperitoneale (RPF). I pazienti sono stati trattati con un protocollo terapeutico di steroidi (3 boli ev di metilprednisolone, seguiti da prednisone per os a scalare in 4-6 mesi) associati a rituximab 375 mg/mq (4 somministrazioni ev settimanali +2 ulteriori somministrazioni ev a 1 e 2 mesi). In 4 pazienti sono state inoltre somministrate due dosi ev di ciclofosfamide (500-750 mg).

A 12 mesi nei pazienti con TIN l'eGFR è aumentato (da 9 a 24 ml/min/1.73 m²), il rapporto IgG/IgG4 è diminuito (da 3.236/665 a 706/51 mg/dl), i valori di C3/C4 sono aumentati

(da 49/6 a 99/27 mg/dl), i linfociti CD20 circolanti si sono ridotti (da 8.7% a 0.5%), i linfociti Treg circolanti sono diminuiti (da 7.2% a 2.9%). In tutti e 3 questi pazienti a 1 anno dalla diagnosi è stata ripetuta la biopsia renale che ha mostrato una netta riduzione dell'infiltrato interstiziale plasmacellulare con normalizzazione delle plasmacellule IgG4 positive e regressione della fibrosi storiforme. I pazienti con RPF hanno invece mostrato la quasi completa scomparsa del tessuto retroperitoneale negli studi con RMN / PET-TC.

Nella nostra casistica di pazienti con malattia IgG4-correlata aggressiva e coinvolgimento renale severo una terapia mirata a depletare le cellule B e a ridurre la produzione di anticorpi e citochine si è dimostrata efficace nel migliorare la funzionalità renale e i parametri immunologici, radiologici ed istologici a fronte di modesti effetti collaterali.

Keywords: Malattia IgG4-correlata, Nefrite tubulo-interstiziale, Fibrosi Retroperitoneale.

OSTEITE CRONICA MULTIFOCALE RICORRENTE (CRMO) NELL'ETÀ PEDIATRICA CON EVOLUZIONE IN SINDROME SAPHO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P147

M. Cristo¹, M. Piga¹, R.A. Podda², P. Mascia¹, A. Cauli¹, A. Mathieu¹¹Università degli Studi di Cagliari A.O.U. Cagliari, Monserrato; ²Pediatria Osp. Microcitemico AOB Cagliari

Introduzione: L'osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO) è una malattia autoinfiammatoria rara che può manifestarsi in maniera isolata o configurare il quadro complesso di Sindrome SAPHO (Sinovite, Acne, Pustolosi, Iperostosi ed Osteite). Quest'ultima rappresenta una sindrome rara caratterizzata dall'associazione variabile di manifestazioni osteoarticolari e dermatologiche. La CRMO rappresenta, pur in assenza di dermatosi, un criterio sufficiente per la diagnosi di SAPHO di cui è considerata la variante pediatrica.

Case Report: Maschio, 17 anni, nazionalità indiana, viene ricoverato presso il reparto di Reumatologia per un quadro clinico esordito all'età di 8 anni con dolori osteoarticolari diffusi, prevalenti al rachide, articolazioni coxofemorali e ginocchia, che in assenza di trattamento sarebbe drasticamente peggiorato nell'ultimo anno con artrite, marcata impotenza funzionale e impossibilità alla deambulazione autonoma. L'anamnesi familiare è muta così come l'anamnesi patologica remota. All'esame clinico presenta un deficit staturò-ponderale, dolore e tumefazione a carico delle ginocchia con contrattura antalgica in flessione e apressia. Gli esami ematici evidenziano un marcato incremento degli indici di flogosi (VES 72 mm/h PCR 117 mg/dl), negatività degli ANA, ENA, FR, anti-CCP e normalità dell'assetto ormonale. La tipizzazione HLA è negativa per B27. Le radiografie della colonna non rilevano peculiarità anormalità scheletriche. Dalle radiografie delle ginocchia emerge un quadro di osteolisi dei condili tibiali e delle epifisi femorali associate a iperostosi rotulea. L'ecografia delle ginocchia evidenzia un'entesite power-Doppler positiva dell'inserzione

rotulea dei tendini quadricipitali bilateralmente con edema dei tessuti molli periarticolari. Una RMN whole body mette in evidenza un'alterazione del segnale STIR a livello di multipli metameri della colonna dorso-lombare, delle sacroiliache, delle regioni trocanteriche e delle ginocchia con edema dei tessuti molli. La scintigrafia ossea evidenzia iperaccumulo del radiofarmaco nelle sedi sopracitate, ma anche a livello dell'articolazione sterno-claveare, configurando un quadro di osteite multifocale. Quest'ultimo reperto viene confermato con TC mirata che permette di evidenziare grossolane osteolisi delle sterno-claveare e dei trocanteri associate a iperostosi.

La biopsia ossea della regione trocanterica destra ha consentito di escludere forme neoplastiche/infettive e ha confermato un quadro di CRMO in fase cronica-tardiva.

Viene posta diagnosi di Sindrome SAPHO e impostato trattamento con DMARDs tradizionali in associazione a FANS con insufficiente risposta clinica per cui si somministra Etanercept 50 mg/settimana e Acido Zolendronico 5 mg con buona e pronta risposta.

Conclusioni: Questo caso clinico suggerisce la possibile evoluzione della CRMO in SAPHO in un paziente non trattato. La RMN whole body è utile nell'identificare contemporaneamente le diverse componenti osteoarticolari della sindrome SAPHO anche in sedi asintomatiche. La terapia combinata con farmaco anti-TNF α e bifosfonati si è dimostrata efficace nel controllo della sintomatologia.

Keywords: CRMO, SAPHO, RMN whole body.

UN CASO COMPLESSO DI IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE**P148****M. Riva¹, F. Bonomi², M.R. Pozzi¹**¹Ospedale San Gerardo, Reumatologia, Clinica Medica, Monza; ²Ospedale San Gerardo, Clinica Medica, Monza

Scopo: Caso di una paziente con CVID con una mutazione di CTLA-4 trattata con rituximab, abatacept ed infliximab. L'immunodeficienza comune variabile (CVID) è la più comune immunodeficienza in un gruppo eterogeneo di malattie con ipogammaglobulinemia. Difetti genetici responsabili sono identificati nel 2-10% dei casi 1. Il 20-67%2 dei pazienti può sviluppare complicanze: citopenia autoimmune, interstiziopatie polmonari, linfadenomegalie, granulomatosi, patologie infiammatorie intestinali, neoplasie; la terapia delle complicanze non è ben definita 2.

Materiali e Metodi: Donna di 45 anni affetta da CVID dal 1995, in terapia con immunoglobuline (Ig). Patologia complicata da: piastrinopenia autoimmune trattata nel 2005 con rituximab (RTX); anemia emolitica autoimmune resistente a steroide e Ig vena, trattata con 2 ciclo di RTX nel 2008; successive infezioni recidivanti del tratto respiratorio (Pseudomonas A ed Haemophilus, CMV) e gastroenterico (salmonellosi); anemia sideropenica secondaria a gastrite cronica atrofica; interstiziopatia granulomatosa linfocitica (GLILD) dall'esordio, trattata con steroide e migliorata con RTX; nel 2015 polmonite da CMV, per cui ancora in terapia con valganciclovir. Per peggioramento della GLILD nuovo ciclo di RTX, con stabilizzazione del quadro respiratorio, ma scarso effetto sulla piastrinopenia, linfadenomegalie addominali PET captanti e marcata splenomegalia. Peggioramento della diarrea, senza isolamento microbiologico: a febbraio 2016 pancolonscopia con regolare canalizzazione ed austratura mucosa rosea e lucente. Ad EGDscopia: cordoni varicosi biancastri e segni rossi dal 3 medio dell'esofago, ipotrofia della mucosa antra-

le e regolare austratura del duodeno; biopsie normali; varici esofagee da ipertensione portale da iperafflusso splenico. A giugno 2016 ricovero per acidosi metabolica: sintomatologia gastroenterica, aggravamento della leucoplastrinopenia e splenomegalia: a luglio 2016 4 ciclo di RTX con parziale miglioramento. A ottobre 2016 definita la presenza di mutazione monoallelica di CTLA-4. Alla colonscopia prima di Abatacept: pancolite IBD-like.

Risultati: Abatacept ben tollerato con normalizzazione della piastrinopenia, dell'anemia e riduzione della splenomegalia, ma inefficace sulle manifestazioni gastrointestinali, ulteriormente aggravate con diarrea, addominalgie, alterazioni dell'equilibrio acido-base e del bilancio idroelettrolitico, significativo calo ponderale per cui è stata ricoverata. All'esame endoscopico: severe lesioni della mucosa colica IBD-like; escluse complicanze infettive, in particolare CMV. Trattata con supporto nutrizionale parenterale, steroide e infliximab da febbraio 2017, con mantenimento di Abatacept. Già dopo la 3 somministrazione di infliximab miglioramento dell'alvo e delle addominalgie, parziale recupero del peso, normalizzazione di equilibrio acido-base, elettroliti, emocromo e risoluzione della splenomegalia.

Conclusioni: Paziente con CVID che, sebbene adeguatamente supplementata con Ig, ha sviluppato complicanze che hanno richiesto utilizzo di terapie con più farmaci biologici, in accordo con l'evidenza dei pochi casi clinici riportati in letteratura.

Keywords: Immunodeficienze, Mutazione di CTLA-4, Utilizzo biologici.

SINGOLARE ESORDIO DI ARTRITE PSORIASICA: UN CASO DIFFICILE**P149****D. Birra, G. Peluso, A. Musto, G. Nataello, G. Ferraccioli, E. Gremese***Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma*

Scopo del lavoro: Presentazione di un caso di artrite psoriasica con interessamento assiale e ascessi a livello prevertebrale.

Materiali e Metodi: Paziente di 76 anni giunto alla nostra osservazione per sintomatologia esordita 4 mesi prima caratterizzata da coxalgia e gonalgia dx. In anamnesi, lesioni cutanee palmo-plantari ed alterazioni distrofiche ungueali mai indagate ulteriormente. Alla Rx del bacino segni di coxartrosi dx e sclerosi delle sacro-iliache. Eseguiva infiltrazione con steroide e acido ialuronico dell'anca destra, senza beneficio. Un mese dopo compariva febbre fino a 39°C con peggioramento della sintomatologia artromialgica a carico del cingolo pelvico, calo ponderale ed alterazione della cenestesi generale. Si recava in pronto soccorso, con riscontro di leucocitosi neutrofila (GB 12860, di cui N 10140) e rialzo di PCR (26,1 mg/dl) per cui si poneva indicazione a ricovero. Nel sospetto di Polimialgia Reumatica febbrile paraneoplastica eseguiva TC total body, che evidenziava asimmetria dei pilastri diaframmatici con tumefazione ed ispessimento di quello di destra, nel cui contesto

si apprezza raccolta con segni di ascessualizzazione. L'approfondimento mediante RMN evidenziava "edema degli angoli anteriori di T5, T6, L1 ed L2, associato ad ispessimento ed infiammazione dei tessuti molli prevertebrali e edema infiammatorio dei muscoli otturatori di destra. Non segni di spondilodiscite". Venivano eseguite emocolture in corso di febbre, positive per Staphylococcus Aureus. Inoltre compariva artrite di ginocchio destro, per cui eseguiva artrocentesi, con esame colturale risultato positivo per S. Aureo. Negativi risultavano la Mantoux ed il Quantiferon. Iniziava pertanto terapia antibiotica con oxacillina.

Eseguiva inoltre Rx articolari che documentavano alterazioni osteoproduttive a livello sia della colonna che delle entesi dei tendini quadricipitale e rotuleo. Le lesioni cutanee ed ungueali venivano sottoposte all'attenzione dei dermatologi che ponevano diagnosi di psoriasi con onicopatia. L'insieme dei dati clinici e strumentali permetteva di porre diagnosi di Artrite Psoriasica esordita nel contesto di una batteriemia da

stafilococco con localizzazioni vertebrali di dubbia interpretazione. Infatti, da un lato l'edema osseo dei corpi vertebrali e dei muscoli otturatori appariva compatibile con spondiloartrite sieronegativa, in diagnosi differenziale con una forma di spondilite piogenica o di morbo di Pott, data la presenza di ascessi prevertebrali. Alla RMN di controllo eseguita dopo 4 settimane di terapia antibiotica si osservava aumento dell'edema a livello L1-L2, con enhancement in corrispondenza dei tessuti molli prevertebrali (T5-T6, L1-L2) coinvolgimento di entrambi gli ileopsoas e avvallamento di L2, non presente al controllo precedente.

Risultati: Veniva eseguita biopsia ossea con esame colturale. Gli esami per germi comuni e BK sono risultati negativi, mentre l'esame istologico ha evidenziato "rimaneggiamento osseo e edema dell'interstizio", come da spondiloartrite infiammatoria.

Conclusioni: L'integrazione tra clinica, laboratorio e reperto istopatologico ha permesso di interpretare un imaging da solo non conclusivo.

Keywords: Artrite psoriasica, Risonanza magnetica, Spondilodiscite.

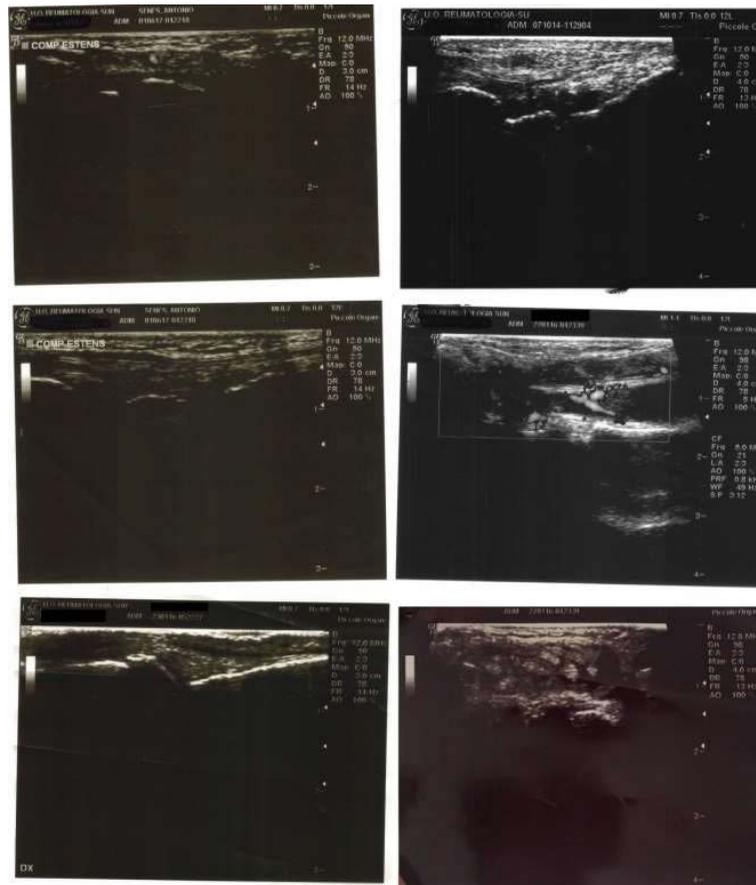
RS3PE E DIABETE MELLITO DI TIPO II: UTILITÀ DIAGNOSTICA DELL'ULTRASONOGRAFIA

P150

R. Ferrara, D. Capocotta, R. Irace, R. Tirri
Unicampania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione: La sinovite simmetrica sieronegativa remittente con pitting edema (RS3PE) è una rara sindrome ad esordio senile che colpisce >M, descritta nel 1985 da McCarty come una variante sieronegativa di Artrite reumatoide (AR) (1, 2), caratterizzata da poliartrite simmetrica acuta, edema impron-

tabile a mani e polsi e buona risposta agli steroidi entro 24/72 ore; può essere paraneoplastica, associata ad AR late, PMR, Diabete mellito (DM) tipo I e II (3, 4) e alla recente introduzione di terapia insulinica o di inibitori-DPP4 (5). L'impegno anatomico preminente è la tenosinovite degli estensori (6, 7).



Descriviamo l'associazione tra RS3PE e DM tipo II in un paziente in terapia insulinica da 5 anni, ed il ruolo dell'US per la diagnosi e il follow-up.

Case report: Presso l'Ambulatorio prime visite accedeva paziente M di anni 73. In anamnesi storia di trombosi venosa retinica, IA, DM tipo II da 10 anni (HbA1c:7.2%), terapia insulinica da 5 anni; riferiva da 2 settimane dolore e tumefazione a mani e polsi con limitazione funzionale e rigidità mattutina di circa 2 h, non responsivi a FANS; VES 91; PCR 62.2 mg/L, iperferritinemia (533 ng/ml <300); FR, ACPA, ANA e anti-ENA assenti; AST/ALT, uricemia, creatinemia, emocromo, urine, coprocultura, markers tumorali, profilo tiroideo nella norma. Rx mani e polsi: riduzione rime, osteofitosi e assenza di erosioni, Rx torace ed Ecografia addome nella norma. L'US di mani e polsi mostrava tenosinovite degli estensori del III e IV compartimento; sinovite radio-carpica dx e sx con PDW positivo; sinovite della II e III MCF dx, della II MCF sx e della II e III IFP mano dx; diffuso edema sottocutaneo al dorso della mano dx; assenza di erosioni. Sulla base dei dati clinici, bioumorali e strumentali si poneva diagnosi di RS3PE. Il paziente iniziava terapia con steroidi a basse dosi e Idrossiclorochina. Dopo 2 mesi: lieve dolorabilità articolare, scomparsa di edema a mani e piedi e

indici di flogosi normali. Si iniziava tapering dello steroide. Dopo 4 mesi, si registrava la completa remissione clinica, bioumorale ed ecografica; si sospendeva la terapia steroidea, si continuava quella con Idrossiclorochina.

Conclusioni: È necessario valutare la possibilità di RS3PE in pazienti che accedono per la prima volta ad un Ambulatorio di Reumatologia per poliartrite simmetrica sieronegativa età>50 a con DM tipo I e II in terapia insulinica o con i - DPPI4. Nel sospetto diagnostico e per il follow-up, l'US è una tecnica strumentale affidabile e di facile riproducibilità rispetto alla RMN (8).

Bibliografia

1. McCarty DJ. JAMA. 1985.
2. Hongbin Curr Rheum. 2015.
3. Naba Rq.M. American Journal. 2014.
4. Hideyuki Sakoda. 2011.
5. Kohta O. Diabetes Research. 2015.
6. Vikas Clin Rheum. 2005.
7. Klauser A. Arthritis Rheum. 2005.
8. Cantini Ann Rheum. 2000.

Keywords: RS3PE, Ultrasonografia, Diabete mellito.

MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: UNA RARA SINDROME PARANEOPLASTICA P151

D. Capocotta, R. Ferrara, R. Tirri

U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione: La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da febbre, artrite ed esantema maculopapulare evanescente. L'eziologia e la patogenesi restano sconosciute e la diagnosi, per la complessa fenomenologia clinica e l'assenza di segni patognomonic, richiede l'esclusione di patologie infettive, neoplastiche, ed autoimmuni.

Caso clinico: Nel febbraio 2017, una donna di 61 anni giungeva presso l'Ambulatorio delle Prime Visite per la comparsa

da circa 2 settimane di una sindrome esordita con faringodinia e caratterizzata successivamente da febbre intermittente (con picchi superiori ai 39 gradi), oligoartrite con decorso migrante-aggiuntivo a carico di piccole e grandi articolazioni, e rash cutaneo maculopapulare. All'anamnesi, colangite biliare primitiva e storia di artrite psoriasica (varietà mono-oligoarticolare) in remissione, trattata con FANS e iniezioni intrarticolari di steroide. Gli esami di laboratorio mostravano leucocitosi neutrofila (16.000/uL, 88%N), VES 103 mm/h,



PCR 102 mg/L, AST 65 U/L e ALT 128 U/L, iperferritinemia (412 ng/mL), LDH nella norma, e la sierologia per virus epatitici, di Epstein-Barr e Citomegalovirus era negativa. All'obiettività clinica si rilevava: oligoartrite asimmetrica; lesioni maculopapulari color rosa salmone, riferite dapprima evanescenti e coincidenti coi picchi febbrili, e poi fisse, localizzate sul tronco e la parte prossimale degli arti inferiori; assenza di linfonodi palpabili; organi ipocondriaci e torace nella norma. Con una diagnosi presuntiva di AOSD, in accordo ai criteri di Yamaguchi, si introduceva terapia orale con glucocorticoidi a medie dosi, sospendendo l'antibiototerapia suggerita dal MMG. Per escludere cause infettive e neoplastiche, fu avviato un esteso work-up diagnostico strumentale. L'ecografia addome mostrava una lesione epatica ipoecogena dai contorni irregolari, confermata alla TC total body, ma risultata priva di elementi patologici sospetti per neoplasia maligna. Le scansioni TC del collo documentavano una lesione ipodensa del lobo sinistro della tiroide, che alla PET con fluorodesossiglucosio (FDG) mostrava ipercaptazione (SUV max 5.5). La biopsia con ago sottile (FNAB) del nodulo tiroideo condusse alla diagnosi di carcinoma papillare tiroideo (PTC). Venne quindi

formulata la diagnosi di AOSD paraneoplastica secondaria a PTC. La terapia con glucocorticoidi portò alla rapida risoluzione e normalizzazione di tutti i parametri clinici e bio-umorali che avevano caratterizzato la sindrome. In conseguenza della rapida remissione clinica della AOSD, la tiroidectomia venne organizzata in tempi brevi.

Conclusioni: Il nostro caso rappresenta una rara contemporanea associazione tra AOSD e PTC. I dati della letteratura riportano la presenza di AOSD in corso di leucemie, linfomi, e tumori solidi di mammella, esofago, polmone, tiroide (1). Resta comunque controverso se questa associazione sia il risultato di una sindrome paraneoplastica o di una sovradiagnosi di una neoplasia occulta.

Bibliografia

1. Hofheinz K, et al. Adult onset Still's disease associated with malignancy-Cause or coincidence? *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45: 621-6.

Keywords: *Malattia di Still dell'adulto, Sindromi paraneoplastiche, Febbre di origine sconosciuta.*

UN CASO CINICO COMPLESSO DI SARCOIDOSI A LOCALIZZAZIONE EXTRA-POLMONARE

P152

G. Pettiti¹, G. Seminara², F. Serale², G. Gollè², N. Romeo²

¹Scuola di Specializzazione Reumatologia Università di Pavia; ²SSD Reumatologia ASO Santa Croce e Carle Cuneo

Scopo del lavoro: Descrivere il caso di un paziente (pz) maschio affetto da sarcoidosi esclusivamente extrapolmonare di difficile gestione.

Materiali e Metodi: Riportiamo il caso di un paziente di 52 aa con diagnosi nel 2009 di sarcoidosi a localizzazione midollare riscontrata dopo biopsia per MGUS. Nello stesso anno il pz era stato sottoposto ad intervento di plastica mitralica e by-pass coronarico ed era stata riscontrata tiroidite di Hashimoto e diabete tipo II. Nel 2010 per aumento di creatinina eseguita biopsia renale con riscontro di granulomi da sarcoidosi associata anche a coinvolgimento oculare. Iniziata terapia con steroide con scompenso diabetico, per cui proposta in altra sede nel 2012 terapia con Adalimumab sospesa dopo un mese per endocardite sottoposta a protesi meccanica. Proseguita terapia con basse dosi di steroidi e azatioprina 100 mg/die fino ad esecuzione di una scintigrafia ad emissione di positroni (PET) con riscontro di sospetta spondilodiscite D7-D10 (rifiutata la biopsia) pressoché asintomatica e di peri-aortite poi sottoposta ad endoprotesi. In settembre 2016 ricovero per shock settico da *Streptococcus Anginosus*, con ascesso dello psoas drenato. Da allora ricorrenti episodi febbrili, taluni seguiti da ricovero ospedaliero per stato di shock ma senza mai positività di emocolture. Nell'ultimo ricovero in aprile 2017 per stato febbrile persistente, aumento indici di flogosi e scadimento delle condizioni generali: eseguita biopsia vertebrale non diagnostica per processo patologico, esclusi processi infettivi in atto con emocolture, ecocardio, eco addome, Rx Torace. Nessuna risposta a prolungata te-

rapia antibiotica ad ampio spettro per cui eseguita PET, indicante processi flogistici periprotetici aortici, vertebrali dorsali e captazione della protesi valvolare mitralica. La scintigrafia con leucociti marcati ha però escluso presenza di focolai settici occulti.

Risultati: Dopo discussione collegiale si è interpretato il quadro clinico e radiologico come un raro caso di sarcoidosi ad impegno renale, midollare vertebrale, aortico e cardiaco. In considerazione delle co-morbidità (IRC con creat 3 mg/dl, diabete, episodi infettivi ricorrenti) con controindicazione ad alcuni farmaci e insuccesso precedente di altri, si è optato per utilizzo di micofenolato mofetile a dosaggio corretto per insufficienza renale, associato a dosi medio-basse di steroide e idrossiclorochina, con regressione completa dello stato febbrile e progressivo miglioramento delle condizioni generali e degli indici di flogosi sin dalle prime settimane di terapia.

Conclusioni: Si tratta di un caso clinico peculiare, caratterizzato da un coinvolgimento esclusivamente extrapolmonare di sarcoidosi e a livello di organi molto raramente coinvolti, quali reni e vertebre. Estremamente rara risulta in particolare l'associazione con aortite, evidenziata solo grazie ad esecuzione di PET. È stata necessaria tuttavia l'integrazione con scintigrafia con leucociti marcati per escludere un evento settico sovrapposto e consentire la scelta di una ulteriore terapia di fondo, condizionata dalle numerose comorbilità.

Keywords: *Sarcoidosi, Impegno extrapolmonare, Scintigrafia total body.*

CASO CLINICO: SINDROME DI KLIPPER-TRENAUNAY**P153****P. Muto, D. Sangari, A. Fiorenza, F. Marino, G. Girbino, M. Atteritano***Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Messina*

Una donna Caucasica di 67 anni giungeva alla nostra osservazione c/o la UOC di Reumatologia del Policlinico Universitario di Messina per dolore alle piccole articolazioni delle mani associate a grossolane formazioni nodulari delle stesse.

All'età di 20 anni varici venose complicate da sanguinamento sottoposte a intervento chirurgico di varicectomia. All'età di 40 aa riferisce iniziale comparsa di formazioni nodulari alle mani, motivo per il quale dopo visita specialistica Reumatologica venne posta diagnosi di Artrite Reumatoide e praticata terapia per diversi anni unicamente con FANS e dal novembre 2015 con Etanercept sospeso dopo pochi mesi per inefficacia. Episodio di Embolia polmonare.

Diabete Mellito II, ipertensione arteriosa, dislipidemia, e BPCO. Inoltre la sigra riferiva una gGT aumentata con valori sopra la norma mantenuti nel tempo.

La paziente si presentava in condizioni cliniche generali buone, orientata nel tempo e nello spazio, eupnoica in aria ambiente. Venivano obiettivate grossolane formazioni nodulari ai polsi e alle dita delle mani, angiomi cutanei al torace e alla mano sinistra, varici agli arti inferiori, asimmetria facciale simil-acromegalia.

La TC del torace mostrava: linfadenopatie calcificate.

Tra gli esami di laboratorio si rilevava una neutropenia (50%) e leucocitosi (43%), gGT 161 U/L, ANA 1:160 pattern granulare. L'esame radiologico delle mani mostrava importanti fenomeni appositivi ossei localizzati alle MCF, IFP, IFD maggiori alla mano destra.

Le alterazioni delle mani associate al dolore, all'ipertensione arteriosa, al diabete mellito e alla dislipidemia orientavano

verso una possibile artrite dismetabolica, ma la consistenza e il contenuto delle lesioni oltre alla mancanza di episodi di dolore acuto con associata tumefazione di una o più articolazioni, la negatività degli indici di flogosi, l'uricemia nella norma e il quadro radiologico non compatibile con una patologia artritica orientavano verso una diagnosi differenziale.

La presenza delle varici venose sanguinanti in età giovanile, gli angiomi cutanei, l'asimmetria del viso e l'episodio di embolia polmonare ci hanno orientato verso un quadro sindromico e nello specifico i criteri classificativi orientavano verso una diagnosi di sindrome angio-osteopertrofica o sindrome di Klippel-Trenaunay. La sindrome angio-osteopertrofica o sindrome di Klippel-Trenaunay è un disturbo congenito raro con prevalenza <1/1000000 a trasmissione multifatoriale/multigenica, caratterizzato da malformazioni a carico dei capillari, varici venose e ipertrofia ossea e dei tessuti molli. Questa sindrome è suscettibile a numerose complicanze come emorragie, tromboflebiti fino a casi di embolia polmonare.

Le cause non sono chiare perché le varie ipotesi avanzate non riescono a spiegare ogni manifestazione della sindrome.

È certamente presente una mutazione della proteina responsabile dell'angiogenesi identificata sul cromosoma 5, chiamato 'VG5Q', che produce una proteina che stimola la crescita dei vasi sanguigni.

In conclusione, una paziente con varici venose, angiomi cutanei e ipertrofia ossea deve almeno far sospettare la sindrome angio-osteopertrofica.

Keywords: *Varici venose, Linfadenopatie, Embolia polmonare.*

SINDROME MIELODISPLASTICA IN PAZIENTE CON POLIMIALGIA REUMATICA: CASUALITÀ O RELAZIONE CAUSALE?**P154****M. Vasile***Ospedale Israelitico, Roma*

I pazienti con malattie mielodisplastiche e mieloproliferative possono presentare malattie sistemiche autoimmuni. È noto anche come la polimialgia reumatica possa essere di natura paraneoplastica.

Qui riportiamo un caso di leucemia mieloide cronica mielomonocitica in paziente con storia clinica di polimialgia reumatica in cui la conoscenza del possibile nesso causale tra patologia infiammatoria cronica e patologia mielodisplastica ha suggerito l'approfondimento clinico di dati laboratoristici aspecifici, permettendo una corretta diagnosi della patologia ematologica subclinica.

Un paziente di 78 anni giungeva a visita reumatologica per dolori a carattere infiammatorio ai cingoli scapolare e pelvico, associati ad astenia e rigidità mattutina.

Gli esami ematochimici richiesti mostravano elevato incremento degli indici di flogosi e l'ecografia articolare confermava la presenza di versamento al cingolo pelvico. Venivano escluse eventuali secondarietà e veniva rilevata lieve anemia

macrocitica, lieve leucopenia e lieve piastrinopenia all'esame emocromocitometrico. Veniva richiesto un videat ematologico che non poneva indicazione ad eseguire accertamenti di secondo livello ma solo valutazioni seriali dell'emocromo. Veniva intrapresa terapia corticosteroidica con subitaneo miglioramento della sintomatologia.

Nonostante il miglioramento clinico della sintomatologia algica poliarticolare, i controlli ematochimici durante il follow up mostravano incremento graduale del volume corpuscolare medio dei globuli rossi, per cui si richiedeva nuovo videat ematologico. Per il peggioramento ulteriore dell'anemia, veniva effettuata biopsia midollare che mostrava un quadro compatibile con leucemia mielomonocitica cronica.

Il nostro paziente mostrava un quadro clinico compatibile con Polimialgia Reumatica. Malgrado l'accettabile risposta clinica alla terapia steroidea e le alterazioni aspecifiche e di grado lieve dell'esame emocromocitometrico, l'osservazione seriata dei parametri emocromocitometrici e l'esame di secondo li-

vello biotipico ha permesso di diagnosticare il quadro di leucemia mieloide cronica nel nostro paziente.

L'associazione tra PMR e sindromi mielodisplastiche è stata suggerita in letteratura, ma allo stato attuale i dati disponibili sono relativi a singoli casi, casistiche monocentriche retrospettive o piccole casistiche retrospettive condotte su data base nazionali, suggerendo la necessità di studi di coorte prospettici e multicentrici con un'ampia casistica, per valutare eventuali associazioni esistenti tra le due patologie. Sia che la

patologia infiammatoria cronica possa essere fattore di rischio di sviluppo della malattia mielodisplastica, sia che sia epifenomeno della stessa, questo caso ci conferma l'importanza sia dell'approfondimento clinico di alterazioni emocromocitometriche anche lievi nel paziente con patologie reumatiche che della collaborazione tra il reumatologo e gli altri specialisti.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Mielodisplasia, Esame emocromocitometrico.*

MONITORAGGIO STRUMENTALE DELLA QUALITÀ DEL SONNO NEI SOGGETTI FIBROMIALGICI

P155

L. Longato¹, G. Salis²

¹ASL Biella; ²Azienda Ospedaliera Cagliari

La sindrome Fibromialgica (SF) è una malattia caratterizzata da mialgie diffuse, rigidità muscolare, contratture, parestesie e facile affaticabilità e determina una pessima qualità di vita. Tra le ipotesi patogenetiche è riconosciuta l'alterazione della fase 4 del sonno non-REM quale elemento causale l'insorgenza della patologia. Alcuni studi hanno dimostrato la comparsa di SF in soggetti normali in seguito ad azione disturbante la fase 4 del ciclo del sonno ed inoltre studi di polisonnografia mostrano la presenza di onde di tipo alfa e meno sonno-REM quale principale alterazione del sonno. Scopo del lavoro è l'identificazione preliminare di elementi comuni di alterazione della qualità del sonno nei soggetti fibromialgici e l'eventuale miglioramento del ciclo del sonno e della dolorabilità diffusa tipica della fibromialgia dopo terapia di associazione di ansiolitico e tapentadolo.

Casistica: Sono state valutate 10 pazienti affette da SF in fase attiva di malattia che caratteristicamente riferivano un sonno non ristoratore e risveglio mattino astenico.

Materiali e Metodi: Per la valutazione del ciclo del sonno soggettivo è stato somministrato un questionario nel quale il soggetto segnala i risvegli notturni, la qualità del sonno e eventuali sogni o incubi, stanchezza al risveglio, persistenza di sonno al mattino e sonnolenza durante la giornata. Inoltre rilevazione si è utilizzato un braccialetto rilevatore della qualità e tipologia del sonno per effettuare una misurazione oggettiva del sonno. Il dispositivo utilizzato è il bracciale Jaw Bone

UP3 caratterizzato dalla presenza di accelerometri triassiali in grado di rilevare ogni movimento e posizione del corpo nei tre assi dello spazio e facilmente utilizzabile in quanto è da portare al polso come un braccialetto. Tale dispositivo utilizza uno specifico software connesso tramite il telefono via blue tooth. I pazienti indossavano per tre giorni e due notti il dispositivo-braccialetto al polso che permetteva una analisi dei dati al tempo 0 e al tempo I dopo circa due mesi dopo terapia. Un altro gruppo di soggetti che non soffriva né di malattie croniche né di fibromialgia né di disturbi del sonno è stato valutato con il dispositivo jaw bone e considerati gruppo di controllo.

Risultati: Soggetti con SF presentino netta riduzione quantitativa del sonno profondo e incremento del sonno leggero rispetto a soggetti di controllo e come la terapia riesca a migliorare sintomatologicamente la qualità del sonno e ridurre il dolore diffuso quando si migliora la fase di sonno profondo.

Conclusioni: I pz con SF hanno una alterazione della qualità del sonno in termini di riduzione quantitativa del sonno profondo che il dispositivo legge come assenza di attività muscolare autonoma e che un miglioramento di tale fase del sonno e riduzione del sonno leggero possa comportare miglioramento sintomatologico.

Keywords: *Fibromialgia, Qualità del sonno, Monitoraggio strumentale.*

GONARTRITE E "SACROILEITE" MONOLATERALE: QUALE DIAGNOSI?

P157

G. Tramontano¹, S. D'Angelo¹, M. Gilio², E. Scarano³, P. Leccese¹, I. Olivieri¹

¹IReL - Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - AOR San Carlo, Potenza; ²IReL - Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - AOR San Carlo e Scuola di Dottorato in Scienze della vita - UMG, Potenza; ³Dip. di Diagnostica per Immagini - AOR San Carlo, Potenza

Scopo del lavoro: La Malattia di Paget (MP), seconda malattia metabolica dell'osso per frequenza, è caratterizzata dalla presenza di aree localizzate di aumentato e disorganizzato turnover osseo associate ad aree di incremento dell'apposizione ossea. Dal punto di vista clinico può presentarsi in maniera del tutto asintomatica oppure con dolore, deformità, fratture patologiche e sordità. Quando la malattia interessa il bacino

può coinvolgere le articolazioni sacroiliache con conseguente fusione a seguito di distruzione cartilaginea e con un quadro radiologico che si avvicina a quello della spondilite anchilosante.

Case report: Uomo di 69 anni, con assenza di familiarità per patologie reumatiche, giunge alla nostra attenzione per gonartrosi sinistra ed aumento degli indici di flogosi. Il paziente rife-

risce lombalgia cronica e precedenti episodi di artrite a carico della prima metatarso-falangea di sin e del gomito sin. Per tale motivo si richiedono esami ematici e radiografie di ginocchia, rachide e bacino.

Al controllo successivo si rileva la presenza di incremento della PCR di quattro volte rispetto al valore normale, VES 27, incremento dell'uricemia, normalità di fattore reumatoide e anti-CCP. Le radiografie evidenziano "a carico dell'emibacino sx, alternanza di aree di addensamento e rarefazione, sclerosi con tendenza alla fusione della sacroiliaca sx" e "formazione di ponti ossei grossolani a carico del rachide lombare". Si pratica artrocentesi del ginocchio sin con analisi del liquido sinoviale che evidenzia la presenza di cristalli di urato monosodico.

La scintigrafia ossea total body evidenzia una captazione a carico dell'emibacino sinistro compatibile con MP.

A questo punto si pone diagnosi di MP monostotica, D.I.S.H. ed artropatia gottosa ed al paziente si consiglia terapia con allopurinolo.

Conclusioni: La MP nel 50% dei casi può coinvolgere lo scheletro assiale. D'altro canto la gotta rappresenta la più frequente causa di mono- oligoartrite e deve sempre essere sospettata in forme ad interessamento pauciarticolare.

L'artrite periferica, l'addensamento dell'articolazione sacroiliaca ed i ponti ossei potevano indurre ad un'errata diagnosi di spondiloartrite con manifestazioni assiali e periferiche. Un'attenta valutazione clinico-anamnestica ed un'accurata interpretazione dei reperti di imaging ha consentito il corretto inquadramento diagnostico.

Keywords: *Malattia di Paget, Spondiloartrite, Diagnosi differenziale.*

TERAPIA INFILTRATIVA CON PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP) IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: UNA NUOVA OPPORTUNITÀ P158

E. Celletti¹, G. Cannataro², E. Sabatini¹, B. Cardinali³, D. Mastrodicasa³, M. Toscano¹, A.R. Cotroneo², F. Cipollone¹

¹Istituto di Clinica Geriatrica Università G. d'Annunzio, Chieti; ²Istituto di Radiologia Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Chieti;

³Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche Università G. d'Annunzio, Chieti

Scopo del lavoro: Il plasma ricco in piastrine (PRP) è un prodotto di derivazione ematica, il cui razionale d'uso risiede nel fatto che le piastrine, rilasciando fattori di crescita, promuovono la riparazione tissutale ed influenzano il comportamento di altre cellule, modulando l'infiammazione e la neoformazione di vasi sanguigni. La terapia infiltrativa con PRP è frequentemente utilizzata per il trattamento delle patologie osteoarticolari croniche o post-traumatiche. In questo studio abbiamo voluto, invece, valutare l'effetto del PRP in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) in trattamento con farmaci di fondo (DMARDs) sintetici o biologici che presentavano, comunque, un interessamento infiammatorio a carico di un tendine o di una articolazione.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 8 pazienti (età media 41,5 tutti di sesso femminile) con diagnosi di PsA secondo i criteri CASPAR che erano così suddivisi: 2 pazienti con tendinite della cuffia dei rotatori (sovraspinato), 2 pazienti con tendinite dell'Achilleo, 3 pazienti con fascite plantare, ed 1 paziente con artrosinovite del ginocchio. La preparazione del PRP consiste nel prelievo di sangue venoso autologo che viene successivamente sottoposto a duplice centrifugazione e concentrato (sistema REGENLAB). I pazienti sono stati sottoposti ad infiltrazione ecoguidata (previo consenso informato) della sede interessata al tempo zero e dopo 1 e 2 settimane. Veniva inoltre effettuata una valutazione clinica, ecografica (US) e tramite risonanza magnetica (RMN), al momento della procedura e 6 mesi dopo. Il dolore e la funzionalità articolare

sono stati valutati utilizzando rispettivamente la scala VAS e le scale WOMAC, DASH, VISA-A o FADI, in relazione alla sede interessata da trattamento. Per la valutazione US sono stati utilizzati i criteri di scoring OMERACT e per quella RMN lo score PsAMRIS. Gli end-point primari dello studio sono stati la riduzione del dolore, il miglioramento della funzione fisica ed il miglioramento dell'infiammazione attraverso valutazione US ed RMN.

Risultati: Al follow-up eseguito a 6 mesi si è evidenziata una importante riduzione del dolore percepito dal paziente con una riduzione della scala VAS di circa il 50%. Anche le scale funzionali (WOMAC, DASH, VISA-A, FADI, secondo il segmento specifico trattato) hanno riportato un miglioramento complessivo. La riduzione dell'infiammazione dei tendini e dell'ipertrofia sinoviale del ginocchio sono stati dimostrati sia con le scale US, che con lo score per la RMN. In particolare il risultato più evidente è stato quello a carico del tendine d'Achille.

Conclusioni: Questo lavoro mostra i risultati preliminari di uno studio ancora in corso, e seppure riguardante un campione esiguo, fornisce degli interessanti spunti su un possibile utilizzo del PRP non solo nelle patologie degenerative e o post-traumatiche ma anche nel trattamento delle artropatie infiammatorie ed in particolare dell'artrite psoriasica.

Keywords: *Plasma ricco di piastrine, Artrite psoriasica, Terapia infiltrativa.*

24 novembre 2017

P159 - P178 SESSIONE POSTER 9

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, MALATTIE
REUMATICHE IN GRAVIDANZA E SINDROME
DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)**

Moderatori:

F. Ceccarelli (Roma), A. Zoli (Roma)

IMPATTO DEL COINVOLGIMENTO MUSCOLOSCHIELETRICO SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P159

E. Cipriano, F. Ceccarelli, F. Natalucci, C. Perricone, V.A. Pacucci, G. Capalbo, L. Massaro, F. Miranda, S. Truglia, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: Un'elevata percentuale (69-95%) di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è interessata da coinvolgimento muscoloscheletrico nel corso della malattia. Tale manifestazione è caratterizzata da un ampio range di presentazioni, variando da artralgie ad artriti erosive e/o deformanti. Inoltre il coinvolgimento articolare può significativamente influire sulla qualità di vita del paziente, rendendo più difficile l'accettazione della propria immagine e il rapporto con il prossimo. Scopo del presente studio è stato quello di valutare se il coinvolgimento articolare influisse negativamente sulla qualità di vita dei pazienti affetti da LES.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 240 pazienti (M/F 16/224, età mediana 48 anni IQR 18, durata di malattia mediana 13 anni IQR 20,75) affetti da LES (criteri ACR del 1997). I pazienti sono stati divisi in due gruppi: uno composto da pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare, l'altro composto da controlli.

Il primo comprendeva 107 pazienti ed il coinvolgimento articolare era inteso come almeno un'articolazione dolente al momento della visita, il secondo gruppo comprendeva pazienti affetti dal LES senza coinvolgimento articolare. A tutti i pazienti è stato somministrato il LupusQoL. L'attività di

malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2k ed ECLAM. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, conta delle articolazioni dolenti e tumefatte (0-28), ed è stato raccolto lo stato di salute generale secondo il paziente (GH 0-100).

Nei pazienti appartenenti al gruppo con coinvolgimento articolare è stato calcolato il DAS28.

Risultati: Nella tabella è riportata la mediana dei valori dei diversi item del LupusQoL.

Come riportato i valori di 7 degli 8 item risultano significativamente più bassi nei pazienti con coinvolgimento articolare rispetto ai controlli. Inoltre nei pazienti con manifestazioni muscoloscheletriche il DAS28 correlava significativamente con i valori relativi all'astenia ($P < 0,001$ $R = 0,45$), emotività ($P = 0,002$ $R = 0,35$) e percezione del proprio corpo ($P = 0,006$ $R = 0,33$).

Conclusioni: I risultati del presente studio evidenziano come il coinvolgimento articolare sia associato ad una peggiore qualità di vita nei pazienti affetti da LES, grazie all'impiego di un questionario specifico che consente di esaminare i domini coinvolti nella patologia.

Keywords: *Lupus, Manifestazioni articolari, Qualità di vita.*

LupusQoL (mediana, IQR)	LES e coinvolgimento articolare	CONTROLLI	P
Salute fisica	65,6 (37,37)	84,37 (34,3)	<0,0001
Dolore	75 (33,3)	91,66 (33,33)	<0,0001
Pianificazione	75 (50)	91,67 (25)	0,004
Relazioni interpersonali	75 (50)	100 (25)	0,001
Dipendenza dagli altri	75 (50,01)	75 (33,33)	Ns
Emotività	70,83 (29,22)	79,16 (32,29)	0,02
Percezione del corpo	55 (55)	88,75 (35)	<0,0001
Astenia	68,70 (37,48)	81,25 (33,95)	<0,0002

ENTHESEAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: AN ULTRASOUND STUDY

P160

A. Di Matteo¹, E. Filippucci¹, E. Cipolletta¹, J. Hurnakova^{2,3}, I. Satulu⁴, V. Lato¹, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Clinica Reumatologica, Jesi, Ancona; ²Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Praga, Czech Republic; ³Department of Pediatric and Adult Rheumatology, University Hospital Motol in Prague, Praga, Czech Republic; ⁴Rheumatology Department, Internal Medicine Clinic, Kalmar County Hospital, Kalmar, Sweden

- 1) Exploring by ultrasound (US) the prevalence and distribution of lower limb enthesal abnormalities in a cohort of systemic lupus erythematosus (SLE) patients, comparing the US features of SLE-enthesopathy with those of psoriatic arthritis (PSA) patients and of healthy subjects;
- 2) Investigating the clinical and serologic associations of SLE-enthesopathy.

We included 165 patients: 65 with SLE, 50 with PSA and 50 healthy subjects.

The physical examination and the US evaluation were performed in the same day by independent rheumatologists at the following anatomic sites: the patellar insertion of the quadriceps tendon, the proximal and distal insertions of the patellar tendon, the calcaneal insertion of the Achilles tendon and of the plantar fascia.

The US pathological findings were identified according to the definition of the OMERACT US Task Force. In the patients with SLE, US findings were correlated with clinical enthesitis. US enthesitis scores, based on the scoring system proposed by D'Agostino et al., were correlated with disease activity indices, routine serological parameters and concomitant treatments.

We scanned 1650 entheses: 650 in SLE patients, 500 in PSA patients and in 500 in healthy subjects. The prevalence and distribution of the US abnormalities detected in the three cohorts of patients is reported in Table I.

In the patients with SLE, the US examination revealed one or more US abnormalities in 117 out of 650 entheses (18%) and in at least one entheses of 44 out of 65 patients (67.7%). The highest burden of enthesopathy was found in the PSA

patients. There was no statistical difference between SLE patients and healthy subjects regarding the US finding indicative of enthesal structural damage (enthesophyte, erosion, calcification), whereas US findings of "active" enthesitis (Doppler signal, hypoechogenicity, enthesal thickening) were found significantly higher in SLE patients than in healthy subjects, especially at the patellar and Achilles tendon insertions.

There was a moderate correlation ($r=0.32$, $p=.0001$) between clinical enthesitis and the presence of at least one US enthesal pathological findings, which increased when clinical enthesitis was correlated only with positive PD ($r=.38$, $p=.0001$).

D'agostino enthesitis score correlated with age ($p=.005$, $\beta=.33$) and SLEDAI 2-k ($p=.002$, $\beta=.40$). PD signal correlated with age ($p=.01$, $\beta=.30$), SLEDAI 2-k ($p=.01$, $\beta=.33$) and BILAG-MS ($p=.009$, $\beta=-.35$).

This study revealed a considerable burden of enthesal abnormalities in SLE patients, especially at the patellar and Achilles tendon entheses.

The US pattern of "active" enthesitis was the most frequently detected, whereas US findings indicative of enthesal structural damage were comparable to those of the healthy subjects group and significantly lower than in the PSA patients. Entesal involvement in SLE patients correlated with high disease activity (as documented by SLEDAI 2-k) and with more severe musculoskeletal involvement, as evaluated by MS-BILAG.

Keywords: Entesi, Ecografia muscoloscheletrica, Impegno muscoloscheletrico.

	Quadriceps enthesis			Patellar superior pole enthesis			Patellar inferior pole enthesis			Achilles enthesis			Plantaris fascia enthesis			SUM		
	SLE	PsA	HEALTHY	SLE	PsA	HEALTHY	SLE	PsA	HEALTHY	SLE	PsA	HEALTHY	SLE	PsA	HEALTHY	SLE	PsA	HEALTHY
thickening	12 (9.2%)	33 (33.0%)	7 (7.0%)	11 (8.5%)	33 (33.0%)	5 (5.0%)	25 (19.2%)	42 (42.0%)	8 (8.0%)	12 (9.2%)	24 (24.0%)	10 (10.0%)	7 (5.4%)	30 (30.0%)	4 (4.0%)	67	162	34
hypoechogenicity	3 (2.3%)	14 (14.0%)	4 (4.0%)	6 (4.6%)	8 (8.0%)	1 (1.0%)	26 (20.0%)	30 (30.0%)	3 (3.0%)	10 (7.7%)	21 (21.0%)	8 (8.0%)	4 (3.1%)	7 (7.0%)	2 (2.0%)	49	80	18
Doppler signal	4 (3.1%)	12 (12.0%)	0	11 (8.5%)	14 (14.0%)	0	26 (20.0%)	26 (26.0%)	2 (2.0%)	8 (6.2%)	16 (16.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	49	69	2
enthesophyte	7 (5.4%)	28 (28.0%)	10 (10.0%)	3 (2.3%)	11 (11.0%)	2 (2.0%)	3 (2.3%)	13 (13.0%)	1 (1.0%)	6 (4.6%)	24 (24.0%)	6 (6.0%)	2 (1.5%)	17 (17.0%)	4 (4.0%)	21	93	23
erosion	4 (3.1%)	6 (6.0%)	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.5%)	10 (10.0%)	0	1 (0.8%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	7	22	4
calcification	8 (6.2%)	18 (18.0%)	9 (9.0%)	3 (2.3%)	8 (8.0%)	3 (3.0%)	11 (8.5%)	27 (27.0%)	5 (5.0%)	6 (4.6%)	18 (18.0%)	9 (9.0%)	3 (2.3%)	10 (10.0%)	5 (5.0%)	31	81	31
SUM	38	111	30	34	76	13	91	139	20	44	113	33	17	68	16	224	507	112

DYSREGULATION OF ENDOCANNABINOID SYSTEM IN PLASMA AND PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

P161

L. Navarini¹, P. Mozetic², D.P.E. Margiotta¹, F. Basta¹, S. Saracini¹, F. Piscitelli³, T. Bisogno^{2,3}, M. Maccarrone², A. Afeltra¹

¹Unit of Allergy, Immunology, Rheumatology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico, Rome;

²Unit of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico, Rome;

³Endocannabinoid Research Group, Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council, Pozzuoli, Napoli

Aims: Endocannabinoid (eCB) system comprises a spectrum of endogenous lipid mediators (eCBs), like N-arachidonylethanolamine (anandamide, AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), along with their specific G protein-coupled type-1 (CB1R) and type-2 (CB2R) cannabinoid receptors, and the proteins responsible for eCBs biosynthesis (for 2-AG DAGLα and DAGLβ) and inactivation (for 2-AG MAGL). Recent studies demonstrated a pivotal role of eCBs in immune system homeostasis. Particularly, AEA and the eCB-like molecule N-palmitoylethanolamine (PEA) seem to have anti-inflammatory properties, while 2-AG exhibits both pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. CB2R, more expressed in immune cells than CB1R, seems to have an important role in mediating the effects of eCBs on immune system. The aim of this study is to investigate the role of eCB system in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and matched healthy subjects.

Methods: 20 patients with SLE and 20 healthy subjects (HS) were enrolled from outpatients clinic of Campus Bio-Medico University of Rome. Every SLE patient was positive for anti-dsDNA antibodies and/or exhibited hypocomplementemia with or without hypergammaglobulinemia, ENA or aPL positivity. None of them was treated with biological therapy at the time of enrollment nor with steroid bolus in the previous six months, while treatment with conventional immunosuppressants was allowed. SELENA-SLEDAI and BILAG were used to assess disease activity and SDI as damage index. AEA, 2-AG and PEA levels were quantified in plasma of SLE patients and healthy controls by using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Peripheral blood mono-

nuclear cells (PBMCs) were isolated using Ficoll-Paque (GE Healthcare). Gene transcription of CB1R, CB2R, DAGLα, DAGLβ, NAPE-PLD, MAGL and FAAH (Life Technologies) in PBMCs were quantified by real time PCR and their protein expression by Western Blot. DAGLα activity in PBMCs was assessed by a highly sensitive radiometric assay by using 1-[¹⁴C]oleoyl-2-Arachidonoylglycerol (XX Ci-mol-1, St. Louis, MO, USA) as the substrate.

Results: characteristics of SLE patients and HS are summarized in table I.

Plasma levels of 2-AG were significantly increased in SLE (5.3±3.2 pmol/ml) patients compared to HS (3.2±1.3 pmol/ml, p=0.0059), while no differences were found in AEA and PEA concentrations. In SLE patients, we found a decrease of CB2R gene transcription in PBMCs compared to healthy controls (p<0.05), while no differences were found in other genes transcription between the two groups. Protein expression analysis of DAGL shows a significant increase of protein in SLE PBMCs compared to PBMCs of healthy donors. Instead, the protein expression analysis of MAGL and CB2R shows comparable proteins levels between the two populations analyzed. DAGLα activity is increased in SLE compared to controls (p=0.032).

Conclusions: We demonstrated, for the first time, an alteration of eCB system in SLE patients, particularly regarding 2-AG and its biosynthetic pathways.

Keywords: Endocannabinoids, Cannabinoid receptors, Lipid mediators.

	SLE (n=20)	HC (n=20)
Age (years)	37.25±7.12	36.19±6.13 (p= ns)
Anti-dsDNA positivity(%)	80	0
Anti-dsDNA (UI/mL)	43.7±101.49	
Low C3 (%)	75	0
C3 (g/l)	0.76±0.19	
Low C4 (%)	45	0
C4 (g/dl)	0.11±0.05	
Hypergammaglobulinemia (%)	50	0
No prednisone (%)	20	100
Prednisone ≤ 5 mg (%)	35	0
Prednisone > 5 mg (%)	45	0
Immunosuppressants (%) / HCQ (%)	60 / 80	0 / 0
SELENA-SLEDAI	6.95±5.26	
BILAG A (%) / B (%)	15 / 55	
SDI	0.7±1.08	
CRP (mg/dl)	1.35±3.9	

LE MICROPARTICELLE ENDOTELIALI SONO AUMENTATE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEFRITE LUPICA

P162

F. Miranda, C. Barbati, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

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

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune che si presenta con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, la cui patogenesi è parzialmente conosciuta. Il LES è caratterizzato da alterazioni sia nell'immunità innata che adattativa, con conseguente perdita di tolleranza immunologica e produzione di autoanticorpi. La nefrite lupica (LN) è una delle manifestazioni più severe del LES e si associa ad aumentata morbilità e mortalità. La biopsia renale ad oggi, rappresenta ancora uno strumento di fondamentale valore diagnostico e prognostico per la LN. Urge, pertanto, l'identificazione di biomarcatori che permettano di discriminare, in modo non invasivo, i pazienti affetti da LN attiva dai pazienti con LN inattiva.

Inizialmente considerate solo detriti cellulari, le Microparticelle, vescicole extracellulari rilasciate da cellule e piastrine in modo costitutivo, durante l'attivazione e la morte cellulare, rifletterebbero lo stato delle cellule che le hanno generate e servirebbero come potenziali marcatori di malattia. Nei pazienti con LES e malattia attiva, recenti studi hanno dimostrato aumentati livelli plasmatici di MPs di origine endoteliale (EMPs) e successiva riduzione dopo adeguato trattamento. Lo scopo di questo studio è stato analizzare i livelli plasmatici e urinari delle EMPs in una coorte di pazienti affetti da LES, con e senza coinvolgimento renale e nei controlli sani.

I pazienti affetti da LES sono stati arruolati consecutivamente e confrontati con controlli sani (HC) di pari età e sesso. Le

MPs sono state isolate da plasma e urine e successivamente analizzate utilizzando la citometria a flusso. Sono stati impiegati anticorpi contro marcatori di superficie delle cellule endoteliali (CD31 + CD41-) e l'Annexina V per identificare la fosfatidilserina esposta.

Sono stati studiati 60 pazienti (55F: 5M, età 41,7±9,6 Y durata della malattia 149±112 mesi) e 29 HC. Ventotto pazienti avevano un coinvolgimento renale. Il numero totale di MPs plasmatiche era inferiore nei pazienti rispetto ai HC (p=0.001). Al contrario, non esistevano differenze significative nei livelli di EMPs tra i due gruppi. Quando i pazienti sono stati divisi in base al coinvolgimento renale, i pazienti con LN attiva avevano livelli plasmatici inferiori di EMPs rispetto ai pazienti con LN inattiva (p=0,01), mentre i pazienti con LN inattiva avevano livelli più alti di EMP rispetto ai HC (p=0,002). I livelli urinari di EMPs erano più elevati nel LES e nei pazienti con LN rispetto ai HC.

Le EMPs circolanti sono state considerate potenziale biomarcatore di attivazione e danno endoteliale in diverse patologie autoimmuni; elevati livelli di EMPs sono stati riportati in pazienti con vasculiti ed associati a malattia attiva; al contrario i nostri risultati mostrano aumentati livelli ematici e plasmatici di EMPs in pazienti con LN in remissione, suggerendo un potenziale ruolo delle EMPs nella LN.

Keywords: EMPs, Nefrite lupica, SLE.

VALUTAZIONE DEL LINGUAGGIO PRAGMATICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P163

C. Pirone¹, F. Ceccarelli¹, B. Mazzotta¹, C. Perricone¹, L. Massaro¹, C. Mina², A. Mascolo³, F.R. Spinelli¹, A. Alessandri¹, G. Valesini¹, C. Conti¹

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

²Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma;

³Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo dello studio: L'impegno neuropsichiatrico rappresenta una frequente manifestazione in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e può manifestarsi con la comparsa di disturbi cognitivi i cui domini maggiormente affetti sono attenzione, abilità visuospatiali (AVS) e funzioni esecutive (FE). A tutt'oggi non sono disponibili in letteratura dati relativi al coinvolgimento del dominio del linguaggio pragmatico (LP), inteso come l'uso pratico del linguaggio nella vita quotidiana. Abbiamo dunque valutato, mediante uno studio trasversale, la prevalenza di alterazioni del LP in una coorte di pazienti con LES e l'associazione fra alterazioni del LP e le manifestazioni clinico/laboratoristiche di malattia.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 40 pazienti consecutivi affetti da LES (criteri ACR 1987) senza coinvolgimento neurocognitivo, e 30 controlli sani appaiati per età, sesso e scolarità. I pazienti sono stati sottoposti a:

- 1) valutazione neurocognitiva globale mediante Mini Mental State Examination (MMSE),
- 2) valutazione neurocognitiva specifica per i domini di memoria, attenzione, AVS, FE e LP,
- 3) valutazione dello stato ansioso/depressivo mediante questionari autosomministrati (BDI, scala di Zung).

Il LP è stato valutato mediante la Batteria sul Linguaggio dell'Emisfero Destro "Santa Lucia" (BLED), un test che comprende l'analisi dei sub-reattivi: umorismo, richieste, inferenze, metafore scritte e figurate. Le principali caratteristiche clinico/laboratoristiche (inclusi indici di danno e di attività di malattia) sono state raccolte su formato elettronico. I risultati dei test sono stati normalizzati ed è stata eseguita analisi statistica univariata e multivariata.

Risultati: Non sono state evidenziate disfunzioni dello stato cognitivo globale nella popolazione dei pazienti studiati

(MMSE media±DS=29.3±1.2, valori normali =24-30). Alterazioni del dominio della memoria venivano identificate nel 20% dei pazienti, delle FE nel 17.5% e delle AVS nel 7.5%. Non si evidenziava alcuna correlazione fra stato ansioso/depressivo e disturbi cognitivi.

La prevalenza di alterazioni del LP risultava significativamente più elevata (45%) rispetto a quella dei domini della memoria, FE ed AVS (P=0.0002, P=0.0002, P<0.000001, rispettivamente). Umorismo, metafore figurate e inferenze risultavano essere i sub-reattivi della BLED più frequentemente alterati (52.5%, 50%, 40%, rispettivamente). Si evidenziava inoltre un'associazione significativa fra deficit mnesico e alterazioni dell'umorismo (P=0.03), e fra com-

promissione delle AVS e, rispettivamente, metafore scritte (P=0.03) e richieste (P=0.04).

Conclusioni: Il presente studio rappresenta il primo tentativo di valutazione del LP in pazienti con LES e suggerisce come l'alterazione della componente critica ed emotiva del linguaggio, il linguaggio pragmatico, rappresenti un evento frequente nei pazienti con LES. L'associazione fra alterazioni di sub-reattivi del LP e le alterazioni degli altri domini cognitivi potrebbe essere giustificata da un meccanismo patogenetico comune o da un'interdipendenza delle suddette funzioni.

Keywords: *Lupus neuropsichiatrico, Disturbi cognitivi, Linguaggio pragmatico.*

REALIZZAZIONE DI UN'APPLICAZIONE WEB PER L'ATTRIBUZIONE DEGLI EVENTI NEUROPSICHIATRICI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P164

A. Bortoluzzi¹, C.A. Scirè¹, L. Carli², F. Conti³, G. De Marchi⁴, S. De Vita⁴, A. Doria⁵, G. Ferraccioli⁶, M. Fredi⁷, E. Gremese⁶, A. Mathieu⁸, M. Mosca², M. Padovan¹, M. Piga⁸, A. Tincani⁷, P. Tomietto⁹, S. Truglia³, M. Zen⁵, S. Zappatini¹⁰, M. Govoni¹

¹Department of Medical Science, Section of Rheumatology, University of Ferrara, Cona, Ferrara; ²Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ³Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome; ⁴Rheumatology Clinic, University of Udine; ⁵Division of Rheumatology, University of Padova; ⁶Division of Rheumatology and Internal Medicine, Catholic University of the Sacred Heart, Roma; ⁷Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Spedali Civili and University of Brescia; ⁸Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Cagliari and AOU University Clinic, Cagliari; ⁹Internal Medicine, AOU Ospedali Riuniti di Trieste; ¹⁰Advice Pharma Group s.r.l., Parma

Background: Gli eventi neuropsichiatrici (NP) nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) rappresentano una sfida diagnostica e terapeutica. La fenomenologia dell'interessamento NP nel lupus comprende manifestazioni cliniche eterogenee. Nel 1999 l'American College of Rheumatology (ACR) ha prodotto un sistema nomenclativo e classificativo di riferimento per 19 sindromi NP (12 per il SNC e 7 per il SNP) osservabili nel LES. La classificazione ACR, considerata una pietra miliare nell'approccio al LESNP, ci ha fornito per ciascuna sindrome criteri di definizione, diagnosi ed esclusione. Tuttavia per la maggior parte di questi eventi NP, la mancanza di specificità e l'estrema variabilità di prevalenza hanno reso difficile e articolato il processo di attribuzione. Nel tentativo di risolvere la complessità dell'approccio al LESNP, il Gruppo di studio Italiano ha sviluppato e validato un nuovo modello di attribuzione degli eventi NP.

Scopo del lavoro. Descrivere un'applicazione web per il LESNP basata sull'algoritmo di attribuzione sviluppato dal gruppo di studio della Società Italiana di Reumatologia (SIR).

Metodi: Nell'applicazione si ripropongono i passaggi definiti nel processo di attribuzione che prevede 4 item per ciascun evento NP:

- 1) epoca dell'evento rispetto alla diagnosi di LES;
- 2) tipo di evento (maggiore vs minore);
- 3) presenza di fattori confondenti;
- 4) presenza di fattori favorenti (per i passaggi 3 e 4 sono state generate liste ad hoc per ogni singolo evento NP). A ciascun item è assegnato uno score numerico (variamente ponderato).

Lo score finale è a sua volta associato ad un valore % che esprime la probabilità che l'evento NP selezionato sia correlato, non correlato o di incerta attribuzione.

Risultati: Con il contributo SIR e GSK abbiamo sviluppato uno strumento open-access, web-based, facile da usare per

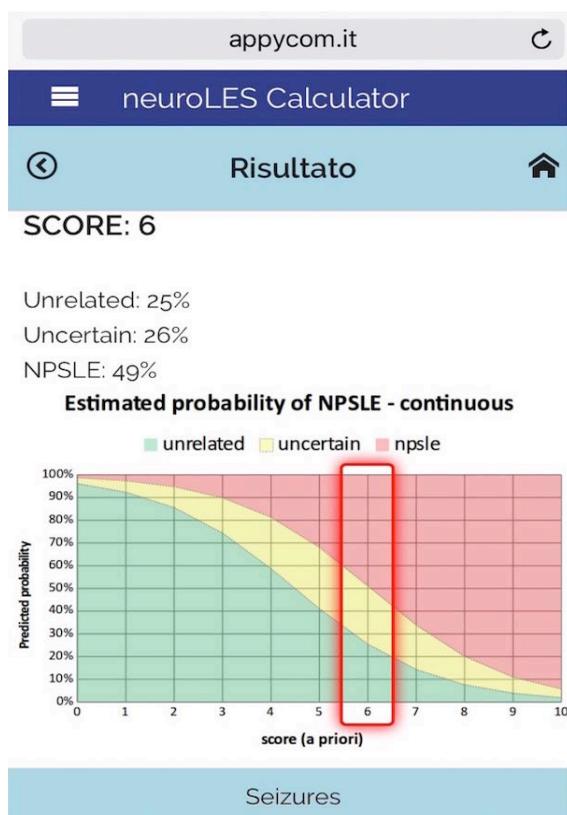


Figura 1 - Esempio di utilizzo della app per il LESNP:

analizzare i singoli eventi NP in pazienti con LES. Inserendo nell'applicazione i dati richiesti per ciascun item, direttamente "from bench to bedside", è possibile ottenere il dato di attribuzione. Per ciascun evento sono restituiti graficamente, attraverso la realizzazione di una sorta di "carta del rischio", i valori percentuali corrispondenti alla probabilità che l'evento sia categorizzato come LESNP, incerto o non correlato (si veda l'esempio riportato in figura 1).

Lo score globale che meglio identifica un evento NP (primo o successivo nella storia del paziente) come attribuibile al LES si ottiene per valori $> 0 = a 7$ (sensibilità 87.9%, specificità 82.6%).

L'applicazione elettronica per il LESNP è semplice da usare e non sono stati riscontrati errori tra gli score calcolati manualmente e quelli ottenuti dall'applicazione.

Conclusioni: Abbiamo sviluppato la prima applicazione specificamente progettata per visualizzare e analizzare i singoli eventi NP osservati nel LES. Lo sviluppo di applicazioni elettroniche di facile utilizzo permette di semplificare l'uso di questi strumenti di approccio diagnostico al LES-NP in situazioni non specialistiche. L'applicazione è disponibile al sito <http://appycom.it/app/neuroles/>

Keywords: Applicazione, Web, Lupus neuropsichiatrico.

MICROPARTICLES FROM SLE PATIENTS ARE A SOURCE OF INTERFERON-ALPHA P165

F. Miranda, C. Barbati, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

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

Objectives: Systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototype of systemic autoimmune disorders. In the late 1970s, increased serum levels of interferon (IFN) were shown for the first time to be significantly associated with SLE and to correlate with disease activity. IFN alpha is a pleiotropic cytokine that can affect multiple cell types involved in lupus. Plasmacytoid dendritic cells have a special role in the production of IFN and are the main sources of serum interferon. IFN has the potential to dramatically influence the development, progression, and pathogenesis of SLE as it can influence the function and activation state of most major immune cell subsets and function as a bridge between innate and adaptive immunity. Lupus-prone mouse models, indicates that the type I interferon system may play a pivotal role in the pathogenesis of several lupus and associated clinical features, such as nephritis, neuropsychiatric and cutaneous lupus. Circulating microparticles (MPs) are ubiquitous in the blood of healthy individuals. These MPs play an active role in coagulation and intercellular communication and assist in activation or suppression of the immune system, depending on their parental cell origin. Changes in the concentration and/or composition of circulating MPs have been described in various autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA) systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE). For SLE, the reported microparticle-related changes remain somewhat inconclusive.

To better understand the role of MPs in SLE patients, we analyzed the presence of interferon alpha on MPs surface.

Methods: MPs were isolated from citrate-treated plasma; blood cells were removed by two steps of centrifugation process (2500 g for 15 min at 20 C two time). The resulting platelet-poor-plasma (PPP), was analyzed by flow cytometry with specific antibody against IFN alpha.

Results: 20 consecutive SLE patients (10 with active lupus nephritis) and 10 sex- and age-matched healthy control subjects were included in the study. We found that MPs from SLE patients carry on their surface IFN alpha. Moreover, the percentage IFNalpha + MPs was higher in SLE patients and in lupus nephritis patients than in HC, but there was not significant difference between patients with and without renal involvement.

Conclusions: The results of the present study show for the first time the presence of IFN alpha on MPs surface. We may assume that INF+ MPs derive from dendritic cells. In lupus nephritis patients the increased recruitment of dendritic cells was at tubular interstitial level, with subsequent IFN alpha local production. Interestingly, MPs (containing RNA and DNA) could stimulate type I IFN production in plasmacytoid dendritic cells and MPs releasing.

Keywords: Microparticelle, Nefrite lupica, Interferone alpha.

RETINAL MICROVASCULAR DENSITY IN PATIENTS AFFECTED BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: AN OCT ANGIOGRAPHY STUDY P166

P. Conigliaro¹, M. Cesareo², E. Ciuffoletti², G. Aloe², C. Canofari¹, G. Alvaro², A.G. Salandri², M.S. Chimenti¹, R. Perricone¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

²Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Objective: Quantitative measurements based on optical coherence tomographic angiography (OCTA) may have value in managing retinopathy but also correlate with visual outcome and mirror systemic involvement in connective tissue diseases. Aim of this study was to evaluate retinal microvasculature us-

ing OCTA and reveal abnormal vascular signals in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

In a prospective cross-sectional study, OCTA was used to examine the eyes of participants with SLE and the eyes of healthy subjects from November 20, 2015, to May 20, 2017.

Density maps based on superficial retinal layer and deeper retinal layer images were generated.

Methods: Both eyes of each participant were examined by means of a 6-mm OCTA scan. Vessel density, based on a map with vessels of 1-pixel width was measured. The size of the foveal avascular zone was calculated automatically.

Results: A total of 36 eyes from 18 participants with SLE (16 women/2 men; mean [SD] age, 50.4 [2.6] years) and 36 healthy eyes from 18 participants without autoimmune diseases (16 women/2 men; mean [SD] age, 45.7 [1.8] years) were imaged. All participants were white.

The eyes from SLE patients had a lower mean [SD] superficial whole en face density (50.1[0.7] vs 52.4[0.4]%, $p=0.03$), superficial foveal density (33.2[1.2] vs 36.4[0.8] %, $p=0.03$), and superficial parafoveal density (51.8[0.8] vs 55.6[0.5] %, $p=0.0005$) compared with healthy eyes. Moreover, The eyes from SLE patients had a lower mean [SD] deep foveal density (30.5[1.3] vs 36.6[1] %, $p=0.01$) compared with healthy eyes. A negative correlation was demonstrated in SLE between age and superficial whole en face density ($p=0.0002$, $r=-0.6$), superficial foveal density ($p=0.002$, $r=-0.5$), superficial parafoveal density ($p=0.002$, $r=-0.5$), deep whole en face density ($p=0.005$, $r=-0.5$), and deep parafoveal density ($p=0.001$, $r=-0.5$).

A negative correlation was demonstrated in SLE between superficial whole en face density and both SLEDAI ($p=0.04$, $r=-0.4$) and SLICC ($p=0.01$, $r=-0.5$). SLEDAI correlated inversely also with parafoveal thickness ($p=0.03$, $r=-0.4$) while SLICC with superficial parafoveal density ($p=0.01$, $r=-0.4$), deep whole en face density ($p=0.02$, $r=-0.4$), and deep parafoveal density ($p=0.007$, $r=-0.5$).

A positive correlation was also found between hydroxychloroquine (HCQ) cumulative dose or duration treatment with superficial parafoveal density ($p=0.007$, $r=0.5$ and $p=0.001$, $r=0.6$). Cumulative dose of HCQ correlated positively also with deep whole en face density and deep parafoveal density ($p=0.03$, $r=0.4$ and $p=0.02$, $r=0.4$).

Best-corrected visual acuity in SLE positively correlated with superficial whole en face density, superficial parafoveal density, deep whole en face density, and deep parafoveal density ($p<0.0001$, $r=0.7$ for all correlations). A negative correlation was found with fovea thickness ($p=0.01$, $r=-0.5$).

Conclusions: Vessel density measured by OCTA provides a quantitative metric of capillary network that correlates with age, best-corrected visual acuity and clinical features as SLE disease activity and damage accrual.

Keywords: LES, Occhio, Angio-OCT.

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEL LES: TRADUZIONE, ADATTAMENTO CULTURALE E VALIDAZIONE DELLO SLAQIT

P167

C. Tani¹, R Vagelli¹, C. Stagnaro¹, L. Carli¹, V. Lorenzoni², F. Drago¹, A. Della Rossa¹, G. Turchetti², M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Scopo del lavoro: Lo SLAQ (systemic lupus erythematosus activity questionnaire) è un questionario che valuta l'attività di malattia nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES); si tratta di uno strumento di autosomministrazione da parte del paziente sviluppato e validato in lingua inglese. Lo SLAQ è costituito da 3 sotto-scale: NRS, PGA e SLAQscore. Gli scopi del presente lavoro sono stati la traduzione in italiano, l'adattamento culturale e la successiva validazione della versione italiana di tale strumento: SLAQit.

Materiali e Metodi: Per la traduzione e l'adattamento culturale del questionario sono state seguite le raccomandazioni esistenti (1). SLAQit è stato testato in un primo gruppo di 35 pazienti consecutivi affetti da LES per valutarne il grado di accettabilità, comprensione e fattibilità nella pratica clinica (studio pilota). Consistenza interna, validità esterna e validità test-retest sono state valutate sulla coorte intera di pazienti arruolati consecutivamente durante visite di controllo e/o ricovero.

Risultati: Sono stati arruolati 135 pazienti, 91.8% donne con età media di 43.1±14 anni e una durata media di malattia di 15.3±9 anni. L'attività di malattia è risultata globalmente bassa (mediana SLEDAI 2, range 0-18) con prevalenza di manifestazioni attive articolari (15%), cutanee (12%), renali (8%). Oltre la metà dei pazienti arruolati (53.3%) presentava almeno un danno d'organo (mediana SLICC/DI 2, range 1-8).

Lo studio pilota ha dimostrato un tasso di risposta del 99%, buona comprensione del questionario e fattibilità nella routine clinica (tempo medio impiegato nella compilazione 4.6±2.3 minuti). È stata riscontrata una buona consistenza interna tra le tre compo-

nenti del questionario (SLAQscore, NRS, PGA; alfa=0.79). Lo SLAQit ha dimostrato ottima affidabilità (test-retest alfa>0.8). NRS e PGA hanno dimostrato inoltre una forte correlazione positiva con l'attività di malattia valutata dal medico con SLEDAI ed ECLAM ($p=0.002$ and $p<0.001$ rispettivamente), mentre nell'elenco dei sintomi attribuibili ad attività di malattia (SLAQscore) le risposte dei pazienti tendevano a sovrastimare l'attività rispetto agli indici del medico. Abbiamo riscontrato un accordo significativo tra il giudizio globale di attività di malattia da parte del medico (valutata in termini di intensificazione/cambiamento della terapia) e le due componenti PGA e NRS.

Conclusioni: La versione italiana dello SLAQ (SLAQit) è uno strumento affidabile e valido per l'autovalutazione dell'attività di malattia da parte del paziente; è di facile compilazione ed utilizzabile nella pratica clinica come strumento di screening per il rilevamento da parte del paziente di nuovi sintomi che possono meritare approfondimenti durante la visita con il medico. Il rilevamento di alcune discrepanze tra giudizio del paziente e del medico evidenziano come la visione della malattia sia diversa dai due punti di vista.

Bibliografia

1. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 1417-32.

Keywords: Attività di malattia, SLAQ, PROMS.

VALUTAZIONE DELLA RISERVA OVARICA IN PAZIENTI AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO CASO-CONTROLLO

P168

V. Pacucci¹, F. Ceccarelli¹, V. D'ambrosio², E. Bruno¹, V. Orefice¹, C. Aliberti², F.R. Spinelli¹, C. Perricone¹, S. Truglia¹, F. Miranda¹, G. Perrone², A. Giancotti², C. Alessandri¹, G. Valesini¹, F. Conti¹

¹Lupus Clinic, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. Reumatologia, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma;

²Dip. Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, U.O.C. Ginecologia-Ostetrica, Policlinico Umberto I, Sapienza

Scopo del lavoro: Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è più frequente nelle donne in età fertile, con un rapporto femmine-maschi 9:1. Tale predilezione è riconducibile agli effetti degli ormoni sessuali sul sistema immunitario. Oltre all'aspetto ormonale, altri fattori possono interferire con una ridotta fertilità, fra questi: ipovitaminosi D, anticorpi inducenti ooforite o terapia con agenti chemioterapici gonadotossici. Tra le metodiche per la valutazione della riserva ovarica, oltre ai livelli ormonali, le linee guida della Società di medicina riproduttiva suggeriscono la conta dei follicoli antrali (AFC) ultrasonografica, di entrambe le ovaie, durante la prima fase follicolare del ciclo mestruale. Un valore di AFC inferiore a 4 (dalla combinazione delle due ovaie) è altamente specifico (73-97%) di scarsa riserva ovarica.

Materiali e Metodi: Nel presente studio caso-controllo, sono state arruolate in modo consecutivo pazienti affette da LES in età fertile, con età inferiore ai 45 anni, non sottoposte durante la storia di malattia a trattamento con Ciclofosfamida. Come popolazione di controllo, sono state arruolate donne sane in età fertile. Per tutti i pazienti sono stati registrati i dati demografico/anamnestici su data-base dedicato ed i parametri laboratoristici, comprensivi di autoanticorpi (ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-Cl, anti-beta2GPI, LAC). L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2k ed il danno cronico mediante indice SDI. Le pazienti ed i controlli sani sono stati sottoposti ad ultrasonografia transvaginale eseguita da un singolo operatore, mediante ecografo modello

Samsung Elite USS-WS8EL4U/WR, nel periodo compreso fra il secondo ed il settimo giorno del ciclo mestruale, allo scopo di eseguire la conta follicolare in accordo con le linee guida della Società di medicina riproduttiva.

Risultati: Sono state arruolate 18 pazienti affette da LES in età fertile, con età inferiore ai 45 anni (mediana dell'età 35 anni, IQR 6.75; mediana della durata di malattia 9 anni, IQR 10.25) e 6 controlli sani appaiati per età. Quattro pazienti (22.2%) erano affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Le pazienti presentavano un valore medio di SLEDAI-2k pari a 2.5 ± 1.5 e, 3 pazienti, un valore di SDI=1. La mediana della AFC nelle pazienti con LES era pari a 13, con un valore di IQR di 11.7; tali valori erano significativamente inferiori rispetto ai controlli sani (mediana 22.5, IQR 10.5; $P=0.03$). Una condizione di insufficienza ovarica si registrava solo nel gruppo delle pazienti (2 donne, 11.1%).

Conclusioni: Ad oggi diversi studi sono stati condotti al fine di valutare la fertilità e la riserva ovarica nelle pazienti affette da LES con risultati contrastanti. Tuttavia nessuno studio ha mai utilizzato l'AFC come indice quantitativo di riserva ovarica. Il nostro studio condotto su una coorte monocentrica di donne affette da LES mostra una AFC significativamente ridotta nelle pazienti rispetto ai controlli sani, a suggerire una compromissione della riserva ovarica.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Riserva ovarica, Fertilità.*

DEFICIT DI RESOLVINA D1 PLASMATICA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P169

L. Navarini, D.P.E. Margiotta, M. Vadacca, M. Lo Vullo, P. Di Noi, C. Mazzuca, A. Afeltra

Unità di Allergologia, Immunologia, Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro: Gli acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PU-FAs), come l'acido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA; 22:6n-3), sono prevalentemente contenuti nel pesce ed esibiscono in vivo e in vitro molte funzioni anti-infiammatorie. Grazie all'intervento di due lipo-ossigenasi (LOX-15 e LOX-5), il DHA può essere metabolizzato a resolvine della serie D (RvD1), maresine e protectine, che sono molecole in grado di stimolare la risoluzione dei meccanismi dell'infiammazione. Gli specialized pro-resolving mediators (SPMs), ed in particolare la RvD1, sono in grado di ridurre la chemotassi e la migrazione transendoteliale dei neutrofilo, di aumentare il clearing delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi, di inibire l'attività dei linfociti T helper 17 e di indurre la formazione di linfociti T regolatori. Numerosi studi, sia sull'uomo che su modelli animali, hanno tentato di studiare l'effetto della supplementazione di n-3 PUFAs nel lupus eritematoso sistemico (LES) ma con risultati controversi.

Il presente studio di propone di valutare eventuali differenze nella concentrazione plasmatica di RvD1 nei pazienti affetti da LES rispetto a soggetti sani (CTR).

Metodi: 30 pazienti affette da LES classificato secondo i criteri SLICC 2012 sono stati arruolati consecutivamente presso la Lupus Clinic dell'U.O.C. di Immunoreumatologia del Policlinico Campus Bio-Medico di Roma; tutti i pazienti erano sierologicamente attivi (cioè esibivano anti-dsDNA positività e/o ipocomplementemia con o senza ipergammaglobulinemia, aPL positività o anti-Sm positività). La popolazione di CTR era costituita da 30 soggetti sani appaiati per sesso ed età. Nessun paziente era stato tratto con farmaci biologici nella storia di malattia e non aveva ricevuto boli di steroidi nei 6 mesi precedenti; solo il trattamento con corticosteroidi per os e con immunosoppressori era ammesso. L'attività di malattia è stata valutata mediante SELENA-SLEDAI, mentre il danno irreversibile è stato valutato mediante lo SDI. La quantificazione

dei livelli plasmatici di RvD1 è stata effettuata con kit ELISA commerciale (Ann Arbor, Michigan, Stati Uniti).

Risultati: Non vi era differenza statisticamente significativa tra le età nei due gruppi (LES 42.5±9.4 anni, CTR 43.8±7.8, p=ns). Tra i pazienti con LES, 63% esibiva ipocomplementemia C3, 40% ipocomplementemia C4, 63% aveva anti-dsDNA positività; 40% assumeva <5 mg di prednisone, 33% assumeva tra 5 e 7.5 mg di prednisone o equivalenti, 27% assumeva >7.5 mg di prednisone o equivalenti; 73% assumeva immunosoppressori e 73% assumeva idrossiclorochina. Il SELENA-SLE-

DAI nella popolazione affetta da LES era 5.8±5.4; lo SDI era 0.8±1. I livelli plasmatici di RvD1 si sono dimostrati significativamente ridotti nel LES (46.52±16.84 pg/ml) rispetto ai CTR (69.81±30.90 pg/ml, p=0.0043).

Conclusioni: Questo studio per la prima volta dimostra un deficit di livelli plasmatici di RvD1 nel LES. Ulteriori analisi sono richieste per valutare l'impatto di tale alterazione nell'immunopatogenesi di questa patologia

Keywords: Resolvine, Mediatori lipidici, n-3 PUFAs.

TRATTAMENTO CON BELIMUMAB DEI PAZIENTI AFFETTI DA LES CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: RISPOSTA PRECOCE VALUTATA MEDIANTE ULTRASONOGRAFIA

P170

L. Massaro, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, F. Morello, C. Perricone, F. Miranda, S. Truglia, V. Orefice, I.M. Rutigliano, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Dip.to di Medicina Interna e Specialità Mediche - Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

Belimumab (BLM), anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro B-lymphocyte stimulator (BLyS), è attualmente l'unico farmaco biologico approvato per il trattamento dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in fase attiva, non responsivi alle terapie convenzionali. Dati dai trials clinici randomizzati e dagli studi osservazionali hanno dimostrato la sua efficacia in particolare sulle manifestazioni articolari.

La risposta al BLM è stata dimostrata anche utilizzando il DAS28. Ad oggi, non vi sono dati sulla risposta al BLM in termini di sinovite, valutata mediante l'ultrasonografia (US). Nel presente studio longitudinale di 6 mesi, è stata valutata la risposta al BLM di pazienti affetti da LES con prevalente coinvolgimento articolare, utilizzando gli indici clinimetrici e l'US.

Venivano valutati prospetticamente i pazienti affetti da LES che iniziavano BLM nel periodo compreso tra agosto 2013 e dicembre 2016. La presente analisi veniva poi ristretta ai pazienti che iniziavano BLM per il coinvolgimento articolare. Venivano effettuate una completa valutazione clinica completa e ultrasonografica al basale (T0), dopo 3 (T3) e 6 mesi (T6), registrando l'attività di malattia globale (SLEDAI-2K) e l'attività del coinvolgimento articolare (DAS28). La valutazione US veniva condotta su 12 articolazioni (I-V metacarpofalangee, I-V interfalangee prossimali, polsi e ginocchia bilateralmente), registrando alterazioni infiammatorie (versamento, ipertrofia sinoviale e segnale power Doppler) in accordo alle definizioni OMERACT.

Veniva applicato uno score semi-quantitativo (0=assente, 1=lieve, 2=moderato, 3=severo) e, dalla somma dei singoli score, si otteneva lo score totale (0-216).

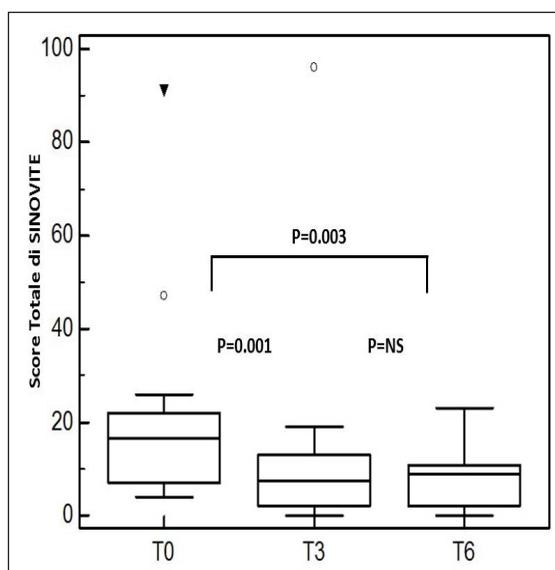
Dei 35 pazienti affetti da LES che iniziavano BLM, 14 (14 F; età media±DS 48.4±8.6 anni; durata media di malattia±DS 255.4±124.2 mesi) venivano trattati per il prevalente coinvolgimento articolare.

Al basale, i valori medi di DAS28±DS erano pari a 4.5±1.1, i valori medi di SLEDAI-2K±DS erano pari a 6.1±1.5 e il dosaggio giornaliero medio di prednisone±DS era pari a 7.8±3.5 mg. Dopo 3 mesi di trattamento, si osservava una riduzione statisticamente significativa del DAS28 medio (3.1±0.8 vs 4.5±1.1, P=0.007) e dello SLEDAI-2K medio (3.5±2.1 vs

6.1±1.5, P=0.003) rispetto al basale. La dose media giornaliera di prednisone si riduceva significativamente al T6 (4.7±1.4 vs 7.8±3.5 mg, P=0.03) mentre la restante terapia rimaneva stabile nei 6 mesi. Si osservava una riduzione statisticamente significativa dello score US totale al T3 rispetto al T0 (13.7±24.4 vs 22.2±22.6, P=0.001). Questo risultato si manteneva dopo 6 mesi in 12 pazienti (85.7%) con una differenza statisticamente significativa rispetto al basale (7.9±6.6 vs 22.2±22.6, P=0.003) (Fig. 1).

I risultati del presente studio dimostrano l'efficacia, valutata mediante gli indici clinimetrici, del BLM sulle manifestazioni articolari in corso di LES, confermando i dati già riportati in letteratura. Per la prima volta, è stata dimostrata una risposta precoce al trattamento con BLM mediante la riduzione dello score totale di sinovite dopo 3 mesi di terapia.

Keywords: Belimumab, LES, Coinvolgimento articolare.



I FATTORI RELATI ALLA QUALITÀ DELLA VITA E LA SINDROME METABOLICA NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO P171

D. Margiotta, F. Basta, M. Vadacca, L. Navarini, L. Arcarese, F. Pignataro, A. Afeltra
Università Campus Bio-Medico di Roma

Introduzione: I pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presentano un'umentata prevalenza di Sindrome Metabolica (MeS). Nella popolazione generale, le singole componenti della MeS come obesità e insulino-resistenza, e, secondo alcune evidenze, la MeS di per sé, sono associate ad una riduzione della Health related Quality of Life (QoL). La compromissione della QoL è stata ampiamente dimostrata nel LES. Nel presente studio abbiamo valutato l'associazione tra MeS e fattori relati alla QoL come depressione, fatigue, qualità del sonno e attività fisica.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio cross-sectional con valutazione retrospettiva dell'attività di malattia, danno, esposizione terapeutica. Abbiamo escluso pazienti con diagnosi neuro-psichiatriche e/o relativa terapia in atto. La MeS è stata definita secondo i criteri IFD. In tutti i pazienti sono stati esplorati i fattori di rischio cardiovascolari, l'attività di malattia con il SELENA-SLEDAI, il danno con lo SDI e i flares con lo SFI. La qualità della vita è stata quantificata mediante il MOS-SF36. Abbiamo utilizzato i seguenti strumenti: Beck Depression Inventory (BDI) per la depressione, Facit-Fatigue, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) per valutare l'attività fisica, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) per valutare le patologie del sonno.

Risultati: Abbiamo reclutato 90 pazienti con LES di sesso femminile. La prevalenza di MeS era di 26.6% e di obesità di 35.5%. I pazienti lupici con MeS presentavano una riduzione significativa degli scores SF36 relativi alle summary components mentale e fisica rispetto ai pazienti senza MeS (p 0.01 and p 0.04). Le componenti individuali di SF36 significativamente ridotte nella MeS erano Mental Health, Physical Role e Social Role (p<0.01, p<0.05, p<0.05). L'entità dei sintomi depressivi (BDI score) era significativamente maggiore e il Facit-Fatigue significativamente ridotto nei pazienti lupici con MeS (p<0.001, p<0.01). La maggior parte dei pazienti lupici con MeS rispetto a quelli senza MeS era fisicamente inattivo secondo lo score IPAQ categoriale (p<0.01). Nell'analisi logistica multivariata, i fattori relati alla MeS nel LES, considerando gli aspetti di QoL, erano il numero di flares nell'ultimo anno, avere uno score BDI>13 (almeno sintomi depressivi moderati), essere fisicamente inattivi.

Conclusioni: La HR-QoL sembra essere compromessa nei pazienti lupici con MeS, specialmente nelle componenti mentali. I pazienti lupici con MeS presentano frequentemente sintomi depressivi e fatigue e sono spesso fisicamente inattivi.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, Qualità della vita, Sindrome metabolica.

INCIDENZA DI NEOPLASIE MALIGNI E FATTORI DI RISCHIO IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO P172

M. Taraborelli¹, C. Genitori², I. Cavazzana³, M. Fredi³, A. Tincani^{2,3}, P. Calzavara-Pinton^{2,4}, F. Franceschini³

¹U.O. Medicina, ASST Franciacorta, Presidio Ospedaliero di Chiari, Brescia; ²Università degli Studi di Brescia;

³U.O. Reumatologia, ASST Spedali Civili di Brescia, Presidio Ospedaliero Spedali Civili di Brescia;

⁴U.O. Dermatologia, ASST Spedali Civili di Brescia, Presidio Ospedaliero Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro: Valutare l'incidenza di neoplasie maligne (NM), con un'attenzione particolare a quelle cutanee, e i possibili fattori di rischio in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Materiali e Metodi: Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche di tutti i pazienti affetti da LES seguiti presso il nostro centro. Sono stati raccolti i dati demografici, le caratteristiche cliniche e sierologiche, la terapia, l'attività di malattia all'esordio secondo lo SLEDAI-2K, l'indice di danno secondo lo SDI all'ultima valutazione, la diagnosi di eventuale NM dopo l'esordio del LES. L'incidenza delle diverse NM è stata confrontata con quella riportata nella popolazione generale locale per gruppi di sesso ed età calcolando il tasso di incidenza standardizzato (SIR) con un intervallo di confidenza del 95%. Le caratteristiche dei pazienti con e senza NM o con una specifica NM sono state confrontate tramite analisi univariata e multivariata. Sono stati considerati significativi valori di p<0.05.

Risultati: In una coorte di 511 LES (92% di sesso femminile, 95% caucasici) con età media alla diagnosi 31 anni ±13 e follow-up mediano 12 anni (range 1-40), seguiti regolarmente tra il 1972 e il 2016 abbiamo osservato 51 pazienti (9.9%)

Tabella I - Tasso di incidenza standardizzato (SIR) per diverse NM in 511 LES rispetto alla popolazione generale locale.

Sede	Casi osservati	Casi attesi	SIR	IC95%
Qualsiasi	51	42.78	1.19	0.89-1.55
Mammella	5	13.87	0.36	0.13-0.79
Utero	9	1.71	5.26	2.56-9.65
Ovaio	1	1.32	0.75	0.03-3.73
Tiroide	6	2.31	2.59	1.05-5.4
Polmone	4	1.65	2.42	0.77-5.84
Fegato	1	0.76	1.31	0.06-6.48
Vie biliari	1	0.32	3.12	0.15-15.41
Rene	1	0.82	1.22	0.06-6.01
Tube digerente	5	5.06	0.98	0.36-2.1
Sistema ematopoietico	4	1.43	2.79	0.88-6.74
Sistema nervoso	2	0.48	4.16	0.69-13.77
Melanoma	3	1.13	2.65	0.67-7.22
Altri tumori cutanei	11	6.48	1.54	0.78-2.75

con una diagnosi di NM. Il carcinoma cutaneo basocellulare è risultato la NM più frequente (19% delle NM). L'incidenza di NM nei LES è risultata lievemente aumentata rispetto alla popolazione generale locale (Tab. I). Abbiamo osservato al contrario una ridotta incidenza di NM mammarie e un'incidenza aumentata di NM a carico di cervice uterina, tiroide, polmone, vie biliari, sistema nervoso e ematopoietico (Tab. I). L'età avanzata alla diagnosi di LES è risultata associata alla maggior parte delle NM ($p < 0.0001$) eccetto il melanoma e la presenza di depressione ($p: 0.02$) alle neoplasie non cutanee. Nei pazienti con NM è stato osservato uno SDI più elevato ($p: 0.03$) alla fine del follow-up, anche dopo aver escluso il punteggio legato alla NM. La terapia immunosoppressiva

non è risultata avere un impatto significativo sullo sviluppo di NM. Non sono state osservate differenze nelle caratteristiche sierologiche e nella durata di malattia nei pazienti con e senza tumore.

Conclusioni: I pazienti affetti da LES presentano un rischio lievemente aumentato di sviluppare NM, con una distribuzione delle varie NM diversa rispetto alla popolazione generale. Il carcinoma basocellulare è la NM più frequente. Pazienti con età avanzata alla diagnosi di LES, affetti da depressione o con malattia/comorbidità significative sembrano a maggior rischio di sviluppare una NM.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Tumori, Cute.*

PERCORSO IDEALE IN GRAVIDANZA ED ESITO GRAVIDICO NELL' ARTRITE REUMATOIDE

P173

L. Andreoli¹, A. Bortoluzzi², V. Ramoni³, M. Padovan², G. Carrara⁴, M. Govoni², A. Tincani¹, C.A. Scirè²

¹Università di Brescia; ²Università di Ferrara; ³IRCSS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴Società Italiana di Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro: Con i progressi terapeutici degli ultimi decenni, l'obiettivo di un buon esito della gravidanza in corso di artrite reumatoide (AR) appare raggiungibile. Tuttavia, la gestione della paziente con AR prima, durante e dopo la gravidanza deve essere effettuata seguendo specifiche raccomandazioni (1). Questa analisi si propone di valutare l'aderenza al percorso di riferimento di gestione diagnostica, farmacologica e follow-up in donne affette da AR, e l'effetto dell'aderenza al percorso sull'esito della gravidanza.

Materiali e Metodi: I dati sono stati estratti dalle banche dati sanitarie della Regione Lombardia nel periodo compreso tra 1/1/2004 e 31/12/2013. Le pazienti con AR sono state identificate attraverso il codice di esenzione 006.714.0. Tra queste sono state selezionate donne di età compresa tra i 18 e i 51 anni. Il concepimento è stato calcolato in maniera approssimata a partire dalla data del parto o aborto.

Sono stati costruiti 7 indicatori di qualità di percorso:

- 1) esecuzione esami ematochimici screening;
- 2) esecuzione di esami radiologici muscoloscheletrici pre-concepimento;
- 3) test anti-fosfolipidi pre-gravidanza;
- 4) test ANA, anti-ENA (anti-Ro/SSA);
- 5) Non esposizione / wash out MTX-LEF;
- 6) No esposizione a farmaci biologici;
- 7) controlli reumatologici di follow-up.

Questi 7 indicatori sono stati poi sintetizzati in 3 indicatori di percorso:

- 1) percorso diagnostico;
- 2) percorso terapeutico;
- 3) follow-up.

L'esito gravidico è stato definito sulla base dei DRG di parto complicato o aborto. La relazione tra indicatori di qualità e indicatori di percorso ed esito gravidico è stato analizzato mediante modelli logistici grezzi e aggiustati per età e comorbidità, e i risultati presentati come odds ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

Risultati: Sono state identificate 443 gravidanze di pazienti con AR, con età mediana di 34 (IQR 31-37), durata mediana di malattia al concepimento di 3.8 anni (IQR 1.83-6.19), 157 (35.4%) delle quali con esito sfavorevole (parto con complicanze, aborto).

Tabella 1 - Odds ratio di esito gravidico negative (in grassetto OR statisticamente significative).

Indicatore	OR(IC95%) grezzo	OR(IC95%) aggiustato*
Esami ematochimici	1.01 (0.48-2.09)	0.99 (0.47-2.11)
Imaging	1.1 (0.73-1.64)	1.09 (0.72-1.65)
Test anti-fosfolipidi	0.55 (0.36-0.82)	0.56 (0.37-0.85)
Test ANA o anti-ENA	0.58 (0.39-0.87)	0.64 (0.42-0.96)
No MTX/LEF pre o durante gravidanza	0.52 (0.32-0.86)	0.52 (0.31-0.86)
No BIO in gravidanza	Non calcolabile	Non calcolabile
Visite reumatologiche periodiche	0.92 (0.62-1.38)	0.85 (0.56-1.28)
Step diagnostico	1.05 (0.47-2.31)	1.05 (0.46-2.38)
Step terapeutico	0.49 (0.30-0.80)	0.48 (0.29-0.80)
Step visite follow-up	0.92 (0.62-1.38)	0.85 (0.56-1.28)
Percorso ideale	0.64 (0.41-1.01)	0.59 (0.37-0.95)
Popolazione generale	Reference	Reference
Percorso ideale	0.94 (0.63-1.4)	0.89 (0.57-1.37)
Non percorso ideale	1.46 (1.16-1.84)	1.48 (1.12-1.95)

* Aggiustato per età e comorbidità

L'incremento o il decremento del rischio per chi soddisfa i diversi indicatori di qualità e i diversi step del percorso sono riportati in tabella 1. Il confronto di chi effettua il percorso ideale o meno rispetto alla popolazione generale sono riportati in tabella 1.

Conclusioni. L'aderenza alle raccomandazioni per la gestione ottimale della gravidanza in corso di AR evidenziano che indicatori del percorso diagnostico e terapeutico si associano ad un ridotto rischio di esito gravidico negativo. Effettuare il percorso ideale riporta il rischio a quello atteso per una popolazione di controllo. Tali risultati supportano la necessità e l'efficacia della corretta gestione della gravidanza nelle pazienti con AR.

Bibliografia

1. Götestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.

Keywords: *Artrite reumatoide, Qualità delle cure, Gravidanza.*

RUOLO DEGLI STEROIDI FLUORINATI NEL TRATTAMENTO DEL BLOCCO CARDIACO CONGENITO AUTOIMMUNE: RISULTATI DI UNA META-ANALISI

P174

A. Hoxha, E. Mattia, M. Favaro, A. Calligaro, T. Del Ross, M. Tonello, A. Ruffatti

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

Scopo del lavoro: Non ci sono attualmente linee guida per il trattamento del blocco cardiaco congenito (BCC) da autoanticorpi anti-SSA/SSB. Gli steroidi fluorinati, in considerazione del loro effetto anti-infiammatorio a livello del nodo atrio-ventricolare e del miocardio, sono stati ritenuti un approccio logico per trattare il BCC. Tuttavia, l'incertezza sulla loro efficacia e il rischio di tossicità materno-fetale ad essi associato inducono dei dubbi sul loro uso nel trattamento del BCC. Al fine di valutare l'efficacia degli steroidi fluorinati nel trattamento del BCC abbiamo condotto una meta-analisi.

Materiali e Metodi: Studi osservazionali prospettici e retrospettivi sono stati selezionati dai database scientifici Pubmed, Scopus, Cochrane Library e EMBASE, da due investigatori in modo indipendente (AH, EM). Sono stati considerati solo i lavori che valutavano l'outcome del BCC in pazienti trattati con steroidi fluorinati versus la sola osservazione. Le stime dell'effetto aggregato sono state ottenute utilizzando un modello a effetto casuale. Dei 210 studi valutati, 9 studi (8 retrospettivi ad uno prospettico), per un totale di 796 pazienti, hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Per ogni studio è stato costruito un tavolo 2x2 basato sul trattamento con steroidi fluorinati e la sola osservazione in rapporto all'outcome primario: la soprav-

vivenza e agli outcomes secondari: la progressione del BCC, la regressione/stabilità del BCC, la necessità di posizionare pacemaker e lo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando Review Manager 5.3.

Risultati: La stima dell'effetto aggregato per la sopravvivenza nei pazienti trattati con steroidi fluorinati (n=334) era 0,92 (95% IC 0,58-1,45) al confronto con quelli non trattati (n=396), con una eterogeneità tra i studi ($I^2=0\%$, $p=0,6$). Le analisi dei sottogruppi non hanno dimostrato un'efficacia della terapia steroidea rispetto alla sola osservazione per quel che concerne la progressione del BCC (0,64 [95% IC 0,24-1,69]), la regressione/stabilità del BCC (1,56 [95% IC 0,59-4,12]), il posizionamento di pacemaker (0,8 [95% IC 0,5-1,26]) e lo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa (0,96 [95% IC 0,58-1,56]).

Conclusioni: I dati provenienti da questa meta-analisi dimostrano che la terapia con steroidi fluorinati non ha un'efficacia superiore rispetto alla sola osservazione nel migliorare gli outcomes del BCC.

Keywords: Blocco cardiaco congenito, Anti-SSA/Ro, Steroidi fluorinati.

SICUREZZA DELL'ESPOSIZIONE PRE-CONCEZIONALE A SECUKINUMAB IN UNA SERIE DI CASI DI PAZIENTI AFFETTE DA ARTROPATHIA PSORIASICA

P175

M. Meroni, M. Parodi, P. Rossi, P. Stobbione

A.O. Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Introduzione: L'artropatia psoriasica (PsA) colpisce spesso donne in età fertile. Secukinumab è un anticorpo monoclonale anti-interleuchina 17A in grado di contrastare la progressione e limitare i sintomi di psoriasi cutanea, artrite psoriasica e spondilite anchilosante. Non vi sono, eccetto un contributo, dati riguardo il suo utilizzo in gravidanza (1). Scopo del nostro lavoro è stata la valutazione dell'outcome materno/fetale nelle gravidanze di pazienti esposte a secukinumab.

Materiali e Metodi: Abbiamo raccolto retrospettivamente, in un periodo osservazionale di 8 mesi, tutte le pazienti con PsA afferenti a 5 grandi centri del Nord Italia esposte a secukinumab nel periodo pre-concezionale.

Riguardo le madri, abbiamo considerato: età, durata di malattia e durata dell'esposizione a secukinumab; presenza di complicanze gestazionali. A livello fetale: outcome; sesso (M/F); peso alla nascita; tipo di parto (vaginale: V, taglio cesareo: TC); APGAR a 1 e 5 minuti dal parto (APGAR1, APGAR5).

Risultati: Sono state osservate 6 gravidanze, di cui 1 tuttora in corso. L'età delle pazienti in esame è risultata di 336 ± 131 mesi; la durata di malattia, 62 ± 27 mesi; l'esposizione preconcezionale a secukinumab, 46 ± 9 settimane; quella post-concezionale, 7 ± 2 settimane. Non vi sono stati aborti, né complicanze gestazionali di rilievo. Due gravidanze si sono concluse pretermine (ma superiori alle 38 settimane), 3 con TC programmato. Sono nati 3 M e 2 F (peso 3010 ± 40 g, gestazione

38 ± 2 settimane); gli APGAR complessivi sono stati maggiori di 8, salvo un APGAR1 di 6 di un nato con TC (APGAR5, 10).

Discussione: La casistica in esame, sebbene limitata, rappresenta la prima serie di casi riportati di gravidanza avvenuta in corso di esposizione a secukinumab. I dati tuttora a disposizione, a causa della loro esiguità, non consentono di collocare il farmaco tra quelli consentiti in caso di gravidanza (rientra attualmente nella categoria B dell'FDA) (2). Gli studi sperimentali su primati non indicano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (3). La casistica di Warren et al. (1) (84 gravidanze), non ha rivelato malformazioni congenite, né complicanze gestazionali maggiori: il dato da noi raccolto è in linea con tale riscontro. Secukinumab, in conclusione, pare essere un farmaco sicuro per le donne in età fertile, anche nel caso in cui venga assunto a ridosso della gravidanza (o nelle primissime fasi di essa).

Bibliografia

1. Warren R, et al. P2134. The 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress 2016, Vienna, Austria. Reference ID: 3690066 - FDA.
2. Cosentyx® Core Data Sheet. Version 1.1. Released Feb 27th, 2015.

Keywords: Artrite psoriasica, Secukinumab, Gravidanza.

PERSISTENZA DELLA REMISSIONE DOPO SOSPENSIONE DEL CORTISONE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P176

L. Nalotto, F. Ometto, M. Zen, M. Gatto, M. Larosa, F. Saccon, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria

U.O.C. Reumatologia, Dipartimento Dimed, Ospedale Universitario di Padova

Scopo del lavoro. Valutare la persistenza della remissione dopo la sospensione del cortisone in una coorte di pazienti caucasici affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) e individuare possibili fattori predittivi di riacutizzazione di malattia.

Materiali e Metodi. I criteri di inclusione dello studio erano i seguenti:

- 1) diagnosi di LES secondo la classificazione dell' American College of Rheumatology (ACR);
- 2) etnia caucasica;
- 3) SLEDAI-2K clinico =0 al momento della sospensione del cortisone;

- 4) sospensione del trattamento avvenuta tra il 2010 e il 2015;
- 5) almeno tre visite reumatologiche all'anno tra gennaio 2010 e dicembre 2015.

Abbiamo misurato l'attività di malattia con l'indice "SLE Disease Activity Index-2000" (SLEDAI-2K). La riacutizzazione di malattia è stata definita in base ai criteri del Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI. Il danno d'organo è stato misurato con lo SLICC Damage Index (SDI).

Per individuare i possibili fattori predittivi di riacutizzazione di malattia, abbiamo analizzato le seguenti variabili: sesso, età, età al momento della sospensione del cortisone, dura-

Tabella I - Demographic and clinical variables in all patients and according to flares during the follow-up. Diseases e features over the patients' diseases course are reported.

	Non flares	Flares	p Value
No patients	79	24	-
Female, No (%)	68 (86.07%)	22 (91.67%)	0.372
Age, years, mean ± SD	45 ± 10.97	42.67 ± 11.09	0.977
Age at PDN-withdrawal, years, mean ± SD	39.78 ± 11.5	37.21 ± 9.93	0.55
Disease duration, years, mean ± SD	18.34 ± 8.42	19.17 ± 9.26	0.854
Duration of corticosteroid therapy, months, mean ± SD	128.97 ± 87.9	138.17 ± 96.3	0.946
	1	6	
Duration of clinical remission before PDN-withdrawal, months, mean ± SD	36.37 ± 34.59	27.8 ± 29.86	0.697
Cumulative dose of PDN, g, mean ± SD	22.52 ± 15.55	23.02 ± 15.59	0.871
Time to flare, months, mean ± SD	-	22.33 ± 11.92	-
SLEDAI-2K=0 at PDN-withdrawal, No (%)	15 (18.99%)	2 (8.33%)	0.218
Positive anti-ds-DNA abs, No (%)	64 (81.01%)	22 (91.67%)	0.218
Low C3/C4, No (%)	44 (55.7%)	17 (70.83%)	0.186
Skin rashes, No (%)	22 (27.85%)	12 (50%)	0.043
Arthritis, No (%)	50 (63.29%)	19 (79.17%)	0.147
Serositis, No (%)	14 (17.72%)	2 (8.33%)	0.266
Glomerulonephritis, No (%)	52 (65.82%)	13 (54.17%)	0.300
Neuropsychiatric manifestations, No (%)	6 (7.59%)	3 (12.5%)	0.35
Haematological involvement, No (%)	15 (18.99%)	9 (37.5%)	0.060
Concomitant immunosuppressive treat, No (%)	39 (49.37%)	10 (41.67%)	0.335

PDN: prednisone; SD: standard deviation; g: grams; SLEDAI-2K: SLE Disease Activity Index-2000; SDI: SLICC/American College of Rheumatology Damage Index; abs: autoantibodies.

Tabella II - Predictors of flare. Results of multivariate logistic regression analysis.

Variables	Full Model		Final Model*	
	OR (95% C.I.)	p value	OR (95% C.I.)	p value
Positive anti-ds-DNA abs	4.32 (0.69-27)	0.118	3.99 (0.71-22.37)	0.116
Low C3/C4	2.5 (0.68-9.17)	0.166	2.45 (0.83-7.24)	0.105
SLEDAI-2K=0 at PDN-withdrawal	0.96 (0.12-7.78)	0.970	-	-
Haematological involvement	3.83 (1.18-12.44)	0.026	3.06 (1.01-9.27)	0.048
Articular involvement	1.96 (0.56-6.82)	0.293	-	-
Cutaneous involvement	2.25 (0.77-6.58)	0.139	2.76 (1.01-7.58)	0.048
Serositic involvement	0.27 (0.05-1.52)	0.138	-	-
Renal involvement	0.7 (0.24-2.06)	0.515	-	-
Constant		0.004		0.001

* Variables included according to stepwise backward selection. abs: autoantibodies; SLEDAI-2K: SLE Disease Activity Index-2000; PDN-w: prednisone withdrawal; SDI: SLICC/American College of Rheumatology Damage Index; abs: autoantibodies.

ta di malattia, durata della terapia corticosteroidica, durata della remissione prima della sospensione del cortisone, dose cumulativa di cortisone, intervallo di tempo tra sospensione del cortisone e riacutizzazione, SLEDAI-2K=0 (clinico e sierologico) alla sospensione del cortisone, positività degli anticorpi anti-DNA nativo, riduzione di C3 e/o C4, tipo di manifestazioni prevalenti nel corso della malattia, concomitante terapia con idrossiclorochina e con immunosoppressori al momento della sospensione del cortisone. Abbiamo effettuato un'analisi di regressione logistica multivariata, considerando come covariate tutte le variabili con una $p < 0,30$ all'analisi univariata.

Risultati. La coorte analizzata includeva complessivamente 400 pazienti di cui 103 (25,75%) soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio. Tra questi, 90 (87,38%) erano donne. La durata media di malattia era $18,53 \pm 8,59$ mesi. La durata dell'intervallo di tempo tra la sospensione del cortisone e la riacutizzazione è stata $22,33 \pm 11,92$ mesi. Durante il follow

up si sono verificate 24 riacutizzazioni di malattia (23,3%) di cui 9 articolari, 8 renali, 3 cutanee, 2 ematologiche, 1 neurologica e 1 sierositica. All'analisi multivariata, l'interessamento ematologico e cutaneo di malattia sono risultati essere fattori predittivi indipendenti di riacutizzazione di malattia con $OR=3,06$ (95% CI 1,01-9,27), $p=0,048$ e $OR=2,76$ (95% CI 1,01-7,58), $p=0,048$ rispettivamente. L'interessamento ematologico e cutaneo si associano ad un aumento del rischio di riacutizzazione grave, ma non in modo significativo: rispettivamente $OR=4,21$ (95% CI 0,74-23,9), $p=0,086$ e $OR=4,64$ (95% CI 1,78-27,64), $p=0,073$.

Conclusioni. La sospensione del cortisone nei pazienti affetti da LES in remissione clinica si associa a riacutizzazione di malattia in 1/4 dei casi dopo un periodo medio di circa 2 anni. Questi pazienti devono essere pertanto attentamente e strettamente monitorati.

Keywords: Cortisone, Sospensione, Riacutizzazione.

EFFICACIA DELLE IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA AD ALTE DOSI ASSOCIATA A CICLOSPORINA IN DUE CASI DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESPRESSIONE CLINICA SEVERA ASSOCIATI A MALATTIA DI KIKUCHI-FUJIMOTO P177

G. De Marchi, L. Quartuccio, M. Bond, S. Zandonella, S. De Vita

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata - Clinica di Reumatologia, Udine

Scopo del lavoro: Descriviamo due casi di LES ad impegno d'organo maggiore complicati all'esordio da malattia di Kikuchi-Fujimoto trattati con successo con immunoglobuline endovena alte dosi e ciclosporina.

Caso clinico 1: Una donna marocchina di 39 anni veniva accolta per iperipressia e linfadenopatia laterocervicale e ascellare dolenti; durante il ricovero comparivano artralgie e parotidomegalia. Le indagini istologiche mostravano una linfadenite necrotizzante "variante lupica" e contestualmente emergevano leucolinfopenia, ANA 1:640 punteggiato, anti-ENA SSA/SSB, positività di Lupus Anticoagulant, test di Coombs diretto e fattore reumatoide. Durante terapia steroidea (2 mg/kg eq PD) la paziente presentava una severa miocardite (BAV 1° evoluto in 72 ore a BAV completo con bradisistolia e instabilità emodinamica, CKMB 62 ng/ml e cTnI 25 ng/ml al picco). Veniva impostata terapia con boli di 6-metilprednisolone da 1 gr/die e IGIV alte dosi (0,4 mg/kg/5 gg; 6 cicli totali), associate dal 2° ciclo a ciclosporina 3 mg/kg con remissione persistente a partire dal 3° mese (ultimo follow-up mese + 60).

Caso clinico 2: Un uomo marocchino di 39 anni si presentava con poliartralgie, febbre remittente, calo ponderale, rash malare, linfadenopatia laterocervicale dolente, sindrome nefrosica (proteinuria 4 gr, GR 390/uL e cilindriuria al sedimento), ANA 1:5120 omogenei, anti-dsDNA >600 UI/ml, anti-cardiolipina IgG 25 UI/ml e C3 40 mg/dl. L'esame istologico del linfonodo ascellare mostrava una linfadenite granulomatosa necrotizzante, mentre la biopsia renale rilevava una glomerulonefrite lupica classe IVG-A secondo ISN/RSP 2003, con indice attività 2/24 e cronicità 0/12. Si impostava terapia con

6-metilprednisolone 40 mg/die + micofenolato 3 gr + idrossiclorochina. Dopo 6 settimane si osservava flare articolare, pericardite, proteinuria 6 gr/die e neutropenia moderata (N 630/uL). Si eseguiva un bolo di 6-MP 1 gr complicato dalla comparsa di FA persistente; si impostava pertanto TAO + prednisone 1 mg/kg/die + ciclofosfamida orale 1,5 mg/die ma a distanza di un mese compariva neutropenia severa febbrile (N<10/uL) e recidiva di pericardite. Si optava per terapia con IGIV alte dosi, associata dal 3° ciclo a ciclosporina 3 mg/kg, osservando risposta completa renale dal IV ciclo, assenza di flare e normalizzazione del complemento (ultimo follow-up mese +13).

Conclusioni: L'associazione fra malattia di Kikuchi e LES è ben nota ma la prognosi è generalmente buona e raramente sono stati descritti casi ad impegno d'organo life threatening all'esordio (1). Non vi sono ad oggi raccomandazioni di trattamento. I casi descritti dimostrano l'efficacia dell'IGIV in associazione a ciclosporina sia sulla linfadenite che sulle manifestazioni d'organo severe, compresa la glomerulonefrite lupica classe IV, ove tali terapie rappresentano la IV e V linea di trattamento nelle attuali linee guida (2). Tale regime terapeutico potrebbe rappresentare, in caso selezionati, la terapia di prima scelta.

Bibliografia

1. Dumas G. Medicine. 2014; 93: 372-82.
2. Bevrá HH et al. Arthritis Care Res. 2012; 64: 797-808.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, Kikuchi, Immunoglobuline endovena.

MALATTIE REUMATICHE E GRAVIDANZA: ESPERIENZA DI UN AMBULATORIO DEDICATO **P178****F. Motta¹, V. Ramoni¹, B. Vitolo¹, A. Milanese¹, F. Beneventi², S. Quaglini³, R. Caporali¹, C. Montecucco¹**¹Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Unità di Reumatologia, Pavia;²Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Unità di Ginecologia e Ostetricia, Pavia;³Università di Pavia, Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione, Pavia

Scopo del lavoro: La gravidanza è caratterizzata da variazioni immunologiche ed ormonali che giocano un ruolo importante nel decorso delle malattie reumatiche. Nelle donne con malattie autoimmuni sistemiche è stata per anni sconsigliata per l'elevato rischio materno-fetale. Oggi siamo consapevoli che la pianificazione della gravidanza in un periodo di quiescenza della malattia con terapie compatibili con la stessa è la base per un buon outcome materno-fetale. Fondamentali sono il counselling pre-concezionale e la presa in carico delle gestanti in ambulatori dedicati, con gestione multidisciplinare.

Abbiamo valutato l'outcome ostetrico delle gravidanze seguite prospetticamente presso un ambulatorio dedicato in rapporto alla diagnosi e lo abbiamo confrontato con quello delle gravidanze anamnestiche delle stesse pazienti.

Materiali e Metodi: Pazienti con diagnosi di malattia autoimmune sistemica posta prima della gravidanza che abbiano avuto almeno una gravidanza seguita prospetticamente presso l'ambulatorio dedicato. Sono state valutate le complicanze ostetriche e l'esito gestazionale stratificato per gruppo di diagnosi.

Risultati: Tra il 2005 ed il 2016 sono state visitate 862 donne. Sono state incluse nello studio 201 pazienti seguite prospetticamente durante 261 gravidanze. Le pazienti erano affette da 19 diverse patologie reumatiche presenti singolarmente o in associazione tra loro. Le diagnosi più rappresentate sono state: connettivite indifferenziata (UCTD) (72 pazienti, 33.03%), artrite reumatoide (33, 15.14%), lupus eritematoso sistemico (LES) (22, 10.09%), spondilite anchilo-

sante (14, 6.42%), artropatia psoriasica (12, 5.5%), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) (10, 4.59%). Le pazienti erano prevalentemente caucasiche (92.03%), con età media al concepimento di 34 anni (range 18.3-45.7); 19 sono ricorse a tecniche di procreazione medicalmente assistita. Sono state valutate le complicanze ostetriche: alterazioni flussimetriche, rottura prematura di membrane, disordini ipertensivi, diabete gestazionale, ipotiroidismo e ritardo di crescita intrauterino sono state le più frequenti. L'età gestazionale media è stata di 38.24 settimane (range 26.71-41.29) con una frequenza di prematurità più elevata nelle pazienti con APS (55%), LES (39%) e UCTD (19%), riscontrata anche nelle due gravidanze delle pazienti affette da connettivite mista e sclerosi sistemica. Per ciascuna gravidanza è stato valutato l'outcome finale: esito favorevole (parto) o esito sfavorevole (aborto/morte fetale endouterina/interruzione volontaria di gravidanza). Il confronto tra tutte le gravidanze prospettiche e quelle anamnestiche ha mostrato una differenza significativa ($p < 0.001$) riguardo gli esiti positivi pregressi e prospettici, a favore delle gravidanze seguite prospetticamente, indipendentemente dalla diagnosi materna.

Conclusioni: Il counselling pre-concezionale e lo stretto follow up multidisciplinare in gravidanza sono fondamentali per un miglior outcome materno-fetale nelle pazienti con malattie reumatiche.

Keywords: *Malattie reumatiche, Gravidanza, Ambulatorio dedicato.*

24 novembre 2017

P179 - P199

SESSIONE POSTER 10

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO,
MALATTIE REUMATICHE IN GRAVIDANZA
E SINDROME DA ANTICORPI
ANTIFOSFOLIPIDI (2)**

Moderatori:

A. Soriano (Reggio Emilia), F.R. Spinelli (Roma)

IL DISEASE ACTIVITY SCORE 28 (DAS28) NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA A CARICO DELL'APPARATO MUSCOLOSCELETRICO IN PAZIENTI CON LES: CORRELAZIONE CON PERCEZIONE DEL DOLORE, DISABILITÀ E RIDOTTA QUALITÀ DELLA VITA P179

M. Congia, M. Piga, J. Pilia, A. Mathieu, A. Cauli

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

Background: Le manifestazioni muscoloscheletriche (MS) di tipo infiammatorio interessano il 70-90% dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e sono associate a riduzione della qualità della vita. Diversi score sono stati proposti per la valutazione clinimetrica di queste manifestazioni.

Obiettivo: Valutare la performance del DAS 28 nei pazienti con LES e manifestazioni MS.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente i dati di 116 pazienti (età $46,9 \pm 13,7$ anni, durata di malattia $14,8 \pm 13,7$ anni; 6 Maschi) affetti da LES. Sono state registrate le manifestazioni cliniche attive del LES. Per ogni paziente è stato calcolato l'indice DAS28 (con VES e PCR) e ne è stata valutata la correlazione con il BILAG (MS-BILAG), la VAS (0-100 mm) dolore paziente, l'HAQ, i domini PCS, MCS e BP dello score SF36v2. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il test t di Student e l'indice di correlazione di Pearson. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati: È stato possibile calcolare il DAS28 su 108 pazienti. Il DAS28ves medio era $2,4 \pm 1,2$, e il DAS28pcr era $2,8 \pm 1,1$. Considerando il BILAG score 12 pazienti presentavano una malattia articolare severa (MS-BILAG=A), 4 una malattia moderata (MS-BILAG=B), 18 una malattia lieve (MS-BILAG=C) e 82 nessuna attività di malattia MS (MS-BILAG=D). Il DAS28pcr e DAS28ves non mostravano differenze statisticamente significative nei pazienti con MS-BILAG=A-B e con MS-

BILAG=C (MS-BILAG=A-B $4,8 \pm 0,8$ vs $4,58 \pm 1,2$, $p=0,54$; MS-BILAG=C $2,9 \pm 0,6$ vs $3,2 \pm 0,8$, $p=0,24$), mentre nei pazienti con MS-BILAG=D il DAS28ves è risultato statisticamente più alto rispetto al DAS28pcr ($2,38 \pm 0,079$ vs $1,9 \pm 0,68$; $p=0,0001$). Usando MS-BILAG=A-B come gold standard per la definizione di manifestazioni articolari attive moderate-gravi, il DAS28pcr si è rivelato più sensibile e specifico rispetto al DAS28ves (sens: 100% vs 87,5%, spec: 78% vs 88%). Sia i valori di DAS28ves e DAS28pcr mostravano una correlazione positiva statisticamente significativa con i valori di VASdol (DAS28ves: $r=0,602$, $p<0,001$; DAS28pcr: $r=0,565$, $p<0,001$) e HAQ (DAS28ves: $r=0,53$, $p<0,0001$; DAS28pcr: $r=0,58$, $p<0,0001$), e una correlazione negativa con i valori dei domini BP (DAS28ves: $r=-0,55$, $p<0,0001$; DAS28pcr $r=-0,49$, $p<0,0001$), PCS (DAS28ves: $r=-0,52$, $p<0,0001$; DAS28pcr: $r=-0,52$, $p<0,0001$) e MCS (DAS28ves $r=-0,30$, $p=0,0027$; DAS28pcr $r=-0,37$, $p=0,0002$).

Conclusioni: Il DAS28 si è rivelato uno strumento semplice e utile a quantificare il coinvolgimento articolare nei pazienti con LES. Il DAS28pcr mostra una specificità maggiore rispetto al DAS28ves nel riconoscere le forme attive moderate-gravi. L'attività di malattia articolare valutata attraverso il DAS28 risulta correlata con maggiore percezione di disabilità dolore e ridotta qualità della vita in pazienti con LES.

Keywords: Muscoloscheletrico, Clinimetria, Lupus.

VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA P180

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

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

Background: Nel 1999 l'American College of Rheumatology ha definito le sindromi neuropsichiatriche riscontrabili nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) di cui 7 sono a carico del Sistema Nervoso Periferico (SNP): disturbi autonomici, mononeuropatia, miastenia gravis, neuropatia cranica, plessopatia, polineuropatia e sindrome di Guillain Barré. A causa dell'elevata eterogeneità delle manifestazioni cliniche e della mancanza di metodi standardizzati di valutazione, i dati di prevalenza e i fattori demografici e immunologici associati al coinvolgimento del SNP nel LES (SNP-LES) risultano ampiamente variabili tra i diversi studi.

Obiettivi: Obiettivo di questo studio è descrivere le caratteristiche demografiche, immunologiche e terapeutiche del SNP-LES in una coorte monocentrica.

Metodi: È stata condotta un'analisi retrospettiva di 420 pazienti con LES seguiti in un centro di terzo livello di Reuma-

tologia tra il 2000 e il 2017 al fine di individuare i pazienti con SNP-LES. I pazienti sono stati classificati come affetti da una patologia del SNP sulla base delle manifestazioni cliniche confermate da una valutazione specialistica neurologica e dagli esami strumentali (Elettroencefalografia, Risonanza Magnetica).

Risultati: L'analisi retrospettiva ha permesso di individuare 36 casi (29 pazienti, di cui 4 uomini) con SNP-LES, con età media di esordio delle manifestazioni neurologiche di $49,0 \pm 11,3$ anni, circa 10 anni dopo l'età media di insorgenza del LES (39,1 anni). In 8 pazienti (27,6%) la compromissione neurologica era presente all'esordio del LES. Quattordici casi (38,9%) erano polineuropatie, 14 mononeuriti (38,9%), 7 (19,4%) neuropatie craniche e 1 (2,8%) neuropatia autonoma. Non sono state individuate sindromi di Guillain-Barré, miastenia gravis o plessopatie. In 20 casi (55,5%) il coinvol-

gimento del SNP si associava al coinvolgimento del SNC. Le comorbidità più spesso associate erano rappresentate da ipertensione arteriosa (15 casi, 41,7%) e dislipidemia (12 casi, 33,3%). In concomitanza con la manifestazione neurologica oltre la metà dei pazienti presentava un'elevata attività di malattia lupica (valutata come SLEDAI-2K >6 in 20 casi, 55,5%). In 26 casi (72,2%) era presente ipocomplementemia, positività anti-dsDNA in 15 (41,7%) e anti-Ro/SSA in 19 (52,8%).

Le manifestazioni lupiche più frequentemente associate erano osteoarticolari (23 casi, 63,9%), nefropatiche (11 casi, 30,5%) ed ematologiche (7 casi, 19,4%). L'analisi della gestione terapeutica ha dato risultati ampiamente variabili, dall'utilizzo isolato di integratori neurotrofici e sintomatici

alla combinazione con corticosteroidi e immunosoppressori, suggerendo la necessità di definire l'eziologia del danno neurologico e la sua eventuale attribuzione alla malattia di base per un corretto approccio terapeutico.

Conclusioni: Nella nostra coorte monocentrica il coinvolgimento del SNP ha presentato una prevalenza del 6,9%, configurandosi come una sindrome comune, che può aggravare l'iter terapeutico e prognostico del paziente. Una migliore conoscenza delle sue caratteristiche può essere di valido aiuto nella comprensione della patogenesi e nella definizione dell'atteggiamento terapeutico.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Neurolupus, Sistema nervoso periferico.*

ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) IN TERAPIA CON BELIMUMAB: VALUTAZIONE DELLA FATIGUE E DELLA QUALITÀ DI VITA ATTRAVERSO L'ANALISI DI PATIENTS REPORTED OUTCOMES (PROS) P181

A. Parma, E. Elefante, L. Carli, F. Balestri, R. Vagelli, C. Stagnaro, A. Delle Sedie, C. Tani, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro: Valutare l'andamento della fatigue e la qualità di vita in una coorte monocentrica di pazienti con LES in terapia con Belimumab attraverso l'analisi di PROs.

Materiali e Metodi: Studio osservazionale prospettico in cui sono stati arruolati pazienti con LES (secondo i criteri classificativi ACR 1997) che abbiano iniziato terapia con Belimumab dal 2013 al 2017, con un follow-up minimo di 6 mesi.

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati clinici (età alla diagnosi, durata di malattia, SLEDAI), laboratoristici (C3, anti-dsDNA) e PROs (FACIT, SF-36, LupusQoL) al baseline e, poi, ai mesi 3, 6, 9, 12, 18, 24 di terapia.

Risultati: Sono stati arruolati 23 pazienti (F:M 23:0) con età media al momento dell'analisi di 41,8 anni (21-58), età media alla diagnosi di 29,8 anni (14-55) e durata media di malattia pre-Belimumab di 10,7 anni (2-26). Al baseline tutte presentavano positività degli Ac anti-nucleo e anti-dsDNA; 15/23 (65,2%) erano positive per anti-SSA, 8/23 (34,8%) per anti-fosfolipidi, 7/23 (30,4%) per anti-SSB, infine 13% delle pazienti risultavano positive per anti-Sm e anti-RNP. Il 65,2% delle pazienti assumevano HCQ. Terapie immunosoppressive concomitanti erano presenti nel 47% dei casi (MTX 26,1%, MMF 8,7%, AZA 17,3%). La dose media di steroidi assunta al baseline è risultata di 7,3 mg/die (0-20).

I dati hanno evidenziato un miglioramento dell'attività di malattia, valutata attraverso lo SLEDAI, già dopo 3 mesi dall'inizio della terapia (SLEDAI 8 vs 4,9 a T3; p= 0.005).

In merito alla fatigue è stato osservato, già dopo 6 mesi di terapia, un aumento significativo dei valori del FACIT (p=0.006).

La valutazione dell'impatto sulla qualità di vita mediante l'SF-36 ha mostrato a partire dai 12 mesi di terapia, un miglioramento delle componenti mentali (SF-36 MCS 44,16 vs 48,51 a T12; p=0.005) e della socialità (SF-36 SF 58,33 vs 82,95 a T12; p=0.005); è stato registrato anche un aumento della vitalità e della componente emotiva che tuttavia non raggiungono la significatività statistica.

I dati dei LupusQoL hanno mostrato già dopo 6 mesi, un miglioramento della salute emotiva (LupusQoL EH 70,57 vs 82,03 a T6 p=0.01); e, dal dodicesimo mese un miglioramento nella capacità di pianificare (LupusQoL PL 67,14 vs 87,11 a T12; p=0.02) e una riduzione nella sensazione di essere di peso agli altri (LupusQoL BTO 52,44 vs 71,19 a T12; p=0.01).

Conclusioni: In conclusione, da tali dati preliminari si evince che in corso di terapia con Belimumab, si assiste non solo ad un miglioramento dei parametri clinici di malattia ma anche della stanchezza, della qualità della vita e dell'impatto emotivo della malattia. In particolare, si è osservato, un miglioramento della partecipazione sociale, della capacità di pianificare attività e una riduzione della sensazione di essere di peso agli altri.

Keywords: *LES, Belimumab, Patient reported outcomes.*

ANALISI REAL-LIFE DELL'EFFICACIA DI BELIMUMAB SULLE MANIFESTAZIONI ARTICOLARI NEL LES: FOCUS SUL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE P182

E. Elefante, A. Parma, L. Carli, F. Balestri, R. Vagelli, C. Stagnaro, A. Delle Sedie, C. Tani, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro: Valutare l'andamento della malattia, del dolore e della limitazione funzionale in una coorte monocentrica di pazienti con LES ed impegno articolare in terapia con Belimumab.

Materiali e Metodi: studio osservazionale prospettico su pazienti affetti da LES che abbiano iniziato terapia con Belimumab dal 2013 al 2017. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati clinici (conta articolare, SLEDAI, DAS28), sierologici (C3, anti-dsDNA) e Patient Reported Outcomes (SF-36, LupusQoL) al baseline e ai mesi 3, 6, 9, 12, 18, 24 di terapia.

Risultati: Sono stati arruolati 23 pazienti di sesso femminile, età media 41,8 anni (21-58) e durata media di malattia pre-Belimumab 10,7 anni (2-26). Al baseline tutte le pazienti presentavano Ac anti-nucleo e anti-dsDNA positivi; 15/23 (65,2%) anti-SSA, 8/23 (34,8%) anti-fosfolipidi, 7/23 (30,4%) anti-SSB e una minoranza di pazienti risultavano positive per anti-Sm e anti-RNP. Tre (13%) avevano una sindrome di Sjogren associata e 3 (13%) una sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi. La maggior parte delle pazienti era in terapia al momento dell'arruolamento con Idrossiclorochina (65,2%) e/o con Methotrexate (26,1%). La dose media di steroidi all'ingresso dello studio era 7,3 mg (0-20).

L'introduzione della terapia con Belimumab è stata motivata prevalentemente dall'attività di malattia a livello articolare (78,3%) e cutaneo (52,2%); il 39,1% dei pazienti presentava inoltre sintomi costituzionali e il 21,7% manifestazioni ematologiche. I pazienti arruolati presentavano al baseline

uno SLEDAI medio di 8 (4-13). Dall'analisi dei dati nei pazienti con impegno articolare è emerso che i pazienti sono andati incontro ad un miglioramento dell'attività globale di malattia già dopo tre mesi dall'inizio del Belimumab (SLEDAI baseline 8 vs 4,9 a T3; $p=0.005$) e hanno presentato una significativa riduzione del DAS28 a 12 mesi di terapia (DAS28 baseline 3,1 vs 2,1 a T12; $p=0.01$). Inoltre, i pazienti hanno presentato un incremento dei valori di C3 ($p=0.002$) a partire dal sesto mese. È stato registrato un miglioramento dei PROs riguardanti il dolore e la salute fisica. In particolare, è emersa una significativa riduzione del dolore fisico, sia nel LupusQoL ($p=0.02$) che nell'SF-36 ($p=0.02$), e un aumento della salute fisica valutata dal LupusQoL ($p=0.02$). Il dominio dell'attività fisica dell'SF-36 è migliorato significativamente già dal terzo mese ($p=0.01$). Inoltre, si è riscontrata una riduzione significativa ($p=0.01$) della dose media giornaliera di prednisone, già dal nono mese di terapia (7,3 mg al baseline vs 4,9 mg a T9).

Conclusioni: Tali dati di real-life confermano che il Belimumab è efficace sulle manifestazioni articolari del LES; in particolare, il miglioramento dell'attività di malattia e la riduzione della dose media giornaliera di steroide si associano ad un significativo e rapido miglioramento della percezione della salute fisica, ad una riduzione del dolore e ad un miglioramento funzionale del paziente.

Keywords: LES, Belimumab, Patient reported outcomes.

APPLICATION OF THE DORIS ALGORITHM FOR THE DEFINITION OF DISEASE REMISSION OVER A 2-YEAR PERIOD IN A COHORT OF ITALIAN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS P183

F. Dall'Ara¹, L. Andreoli¹, F. Migliorati¹, G. Armentaro¹, M. Fredi¹, M. Taraborelli¹, M. Frassi¹, F. Franceschini¹, S. Calza², A. Tincani¹

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

²Biostatistics Unit, Department of Translational and Molecular Medicine, University of Brescia

Objective: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is characterized by a fluctuating course. To achieve sustained remission is the ultimate goal of maintenance treatment. However remission is difficult to define in SLE. In 2014, an international Task Force named DORIS proposed four definitions of remission. Aim of this study was to evaluate the performance of the DORIS algorithm in comparison to the remission status as defined by clinical judgement.

Material and Methods: Monocentric retrospective study. Among all SLE patients followed at the Lupus Clinic between 2014 and 2016, we enrolled patients fulfilling the SLICC 2012 criteria who were visited at least once in 2016 and who had at least 5 biannual medical examinations in the previous 2 years. Remission according to DORIS was defined as a clinical-SLEDAI (cSLEDAI) score equal to zero and Physician

Global Assessment (PGA) <0.5. Remission Off treatment: corticosteroids and immunosuppressant-free patients with antimalarials allowed; Remission On treatment: antimalarials and/or daily dose of corticosteroids <5 mg and/or immunosuppressants and/or biologics drugs. "Clinical" remission was defined as the absence of any increase in corticosteroids dosage or any change in immunosuppressants.

Results: 85 SLE patients were enrolled for this study (95.3% female, mean age 44 years). 21.2% of patients were in remission in all the 5 time-points, vice versa 23.5% of patients never got into remission. 55.3% of patients satisfied DORIS criteria for remission at least in one time-point. Mean duration of DORIS remission was 9 months. In 169 (39.8%) visits there was a disagreement between DORIS and Clinical definition of Remission:

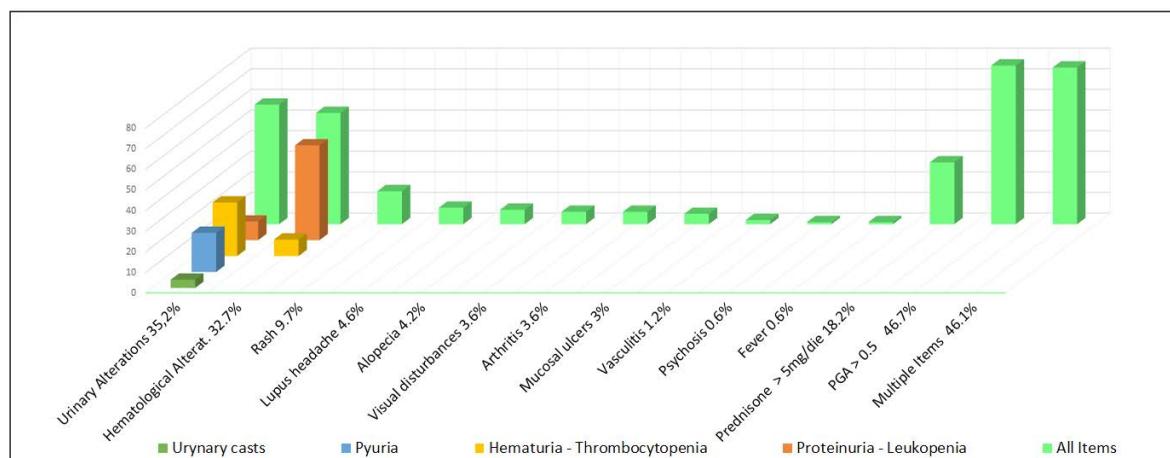


Figure 1 - Items that are responsible of disagreement between DORIS and Clinical definition of Remission.

- a) in 2.4% remission according to DORIS but no clinical remission;
 b) 97.6% clinical remission but not according to DORIS.
 The reasons for discordant results were respectively:
 a) self-management of steroids dosage and precautionary increase of steroids in the suspect of a flare;
 b) cSLEDAI >0 in 73.9%, PGA >0.5 in 46.7%, daily prednisone >5 mg in 18.2%.

The cSLEDAI items that most contributed to the score were urinary and hematological alterations (as reported in figure 1). In 30 visits (16 patients) a clinical definition of remission was given despite a daily prednisone dose higher than 5 mg.

Conclusion: Nearly 40% of the visits displayed a disagreement between “clinical” and DORIS remission. This may be

attributable mainly to a different approach in evaluating patients: longitudinal in clinical remission and cross-sectional by DORIS. As compared to “clinical” remission, DORIS definition:

- 1) may fail to recognize patients with a chronic stable steroid treatment at medium dosage, due to persistent low disease activity;
- 2) is less sensitive because of PGA being used as a dichotomous variable with a low threshold;
- 3) is likely to be scored different than zero because of urinary and hematological alterations.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Disease remission, Doris.

MENOPAUSA PRECOCE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

P184

V. Orefice¹, F. Ceccarelli¹, V.A. Pacucci¹, E. Bruno², C. Perricone¹, S. Truglia¹, F. Miranda¹, F. Morello¹, L. Massaro¹, L. Novelli¹, F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, G. Perrone², G. Valesini¹, F. Conti¹

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

²Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica che colpisce prevalentemente donne in età fertile; come noto, gli estrogeni svolgono un ruolo chiave nella patogenesi della malattia. Relativamente all'età d'insorgenza della menopausa nelle donne affette da LES, i dati disponibili sono controversi. Scopo primario del presente studio trasversale è stato quello di valutare l'età della menopausa in una coorte di pazienti affette da LES. Inoltre, abbiamo valutato la presenza di eventuali fattori di rischio associati ad una menopausa precoce.

Materiali e Metodi: Nel presente studio sono state arruolate in modo consecutivo pazienti affette da LES in accordo con i criteri ACR del 1997. Per tutte le pazienti sono stati registrati dati demografici, manifestazioni di malattia, comorbidità, terapie farmacologiche. Per quanto concerne il danno cronico, esso è stato valutato mediante l'indice SLICC Damage

Index (SDI), dal cui punteggio è stato escluso l'item relativo alla menopausa precoce. Tutte le pazienti sono state invitate a compilare un questionario dedicato, ed in accordo con lo stato mestruale, sono state classificate in: menopausa (amenorrea ≥ 12 mesi in donne con età <45 anni); menopausa precoce (amenorrea ≥ 12 mesi in donne con età <45 anni; premenopausa (donne con cicli regolari al momento della valutazione). Come controlli sani, sono state valutate 27 donne in menopausa non affette da patologie autoimmuni.

Risultati: Abbiamo valutato 104 pazienti (mediana 44.0 anni, IQR 16.7; durata mediana di malattia 8.0 anni, IQR 13). Al momento della valutazione 34 (32.7%) riferivano uno stato di menopausa, che risultava spontanea nel 73.5%, chirurgica nel 20.6% e iatrogena nel 5.9% (2 pazienti trattate con Ciclofosfamide). L'età mediana dell'insorgenza della menopausa era pari a 48 anni (IQR 10) significativamente più bassa rispetto

a quella dei controlli (50 anni, IQR 4; P=0.002). Nello specifico, 12 pazienti (35%) avevano presentato una menopausa precoce non-chirurgica: il confronto con le pazienti con menopausa fisiologica mostrava una frequenza significativamente più elevata di ipocomplementemia (54.5% vs 37.5%, P=0.02), positività per anti-Sm (18.2% vs 0%, P=0.0001), anti-RNP (18.2% vs 6.2%, P=0.01), anti-cardiolipina (63.6% vs 43.8%, P=0.007), e presenza di danno cronico (45.4% vs 25%, P=0.004). Inoltre, le pazienti con menopausa precoce presentavano una storia di sovrappeso (BMI>25) più frequente (54.5% vs 18.7%, P=0.001) e familiarità per menopausa precoce (27.3% vs 6.2%, P=0.001).

Conclusioni: I risultati del presente studio evidenziano un'età alla menopausa significativamente più bassa nelle pazienti affette da LES, rispetto ai controlli.

Inoltre, nel 35% delle pazienti si registrava una menopausa precoce: oltre a fattori di rischio tradizionali quali storia di sovrappeso e familiarità, tale condizione risultava significativamente associata a fattori legati alla malattia, quali positività per differenti specificità auto-anticorpali inclusi gli anti-fosfolipidi, ipocomplementemia e presenza di danno cronico.

Keywords: *Lupus eitematoso sistemico, Menopausa, Fertilità.*

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD INTERESSAMENTO EMATOLOGICO: STUDIO PRELIMINARE CASO-CONTROLLO IN UN FOLLOW-UP DI DUE ANNI

P185

F. Crisafulli¹, L. Andreoli², F. Franceschini³, M. Frassi³, M. Fredi³, C. Nalli³, A. Tincani²

¹ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Università degli Studi di Pavia;

²ASST Spedali Civili di Brescia, Università Degli Studi di Brescia; ³ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro: Descrivere e confrontare le caratteristiche sierologiche, l'attività di malattia e l'approccio terapeutico in un gruppo di pazienti LES con interessamento ematologico rispetto a pazienti LES senza tale interessamento.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi 14 pazienti affetti da LES con interessamento ematologico e 14 senza tale interessamento (età media 35.6 e 34.9 anni rispettivamente), seguiti per almeno due anni dall'esordio dell'interessamento ematologico (casi) o dall'esordio del LES (controlli). I criteri di inclusione e di esclusione sono riportati nella tabella I. Nel gruppo

dei pazienti con LES ematologico, al momento dell'esordio, 8 presentavano leucopenia, 7 linfopenia, 7 piastrinopenia e 1 anemia emolitica; 6 pazienti presentavano interessamento multiplo. Per ciascun caso è stato selezionato un controllo corrispondente per sesso, età alla diagnosi (± 3 anni) e anno di esordio (variabilità di ± 5 anni) che durante tutta la storia di malattia non abbia presentato interessamento ematologico.

Risultati: Al t0 non sono emerse differenze statisticamente significative tra il consumo del complemento, la positività degli anticorpi anti-dsDNA e degli anticorpi antifosfolipidi nei due

Tabella I - Criteri di inclusione e di esclusione.

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Criteri classificativi ACR 1997/SLICC 2012	Corticosteroidi ≥ 15 mg/die **
Anemia emolitica e/o	Micofenolato, ciclofosfamida o farmaci biologici **
Leucopenia ($\geq 4.000/\text{mm}^3$)* e/o	Methotrexate, azatioprina o inibitori della calcineurina ***
Linfopenia ($\geq 1.000/\text{mm}^3$)* e/o	Disordini linfoproliferativi
Trombocitopenia ($\geq 100.000/\text{mm}^3$)*	Infezione attiva da HIV e/o HBV e/o HCV

*in almeno due occasioni

** al momento della prima manifestazione ematologica

*** da meno di tre mesi dalla prima manifestazione ematologica

Tabella II - Confronto al T0.

	CASI (n=14)	CONTROLLI (n=14)	Chi ² (Yates' correction)	p Value
Consumo C3/C4	11	11	0	1
dsDNA	9	12	0.037	0.848
SLEDAI mediana (quartili)	5 (4.00-7.50)	8 (5.50-9.25)	-	-
ENA	10	2	7.583	0.006
SSA	6	0	5.417	0.020
SSB	1	0	1.040	0.308
Sm	1	1	0.00	1.00
RNP	3	2	0.248	0.619
aPL	9*	8*	0.170	0.680

*su 13 pazienti

Tabella III - Terapia.

	CASI (n=14)	CONTROLLI (n=14)	Chi ² (Yates' correction)	p Value
Immunosoppressori	6	5	0.150	0.699
0 IS	8	9	0.150	0.699
1 IS	3	3	0.000	1.000
2 IS	3	2	0.243	0.622
Steroide orale t0	12	13	0.373	0.541
<7,5 mg/die	5	4	0.170	0.680
7,5-25 mg/die	6	8	0.034	0.853
>25 mg/die	3	2	0.248	0.619
Steroide orale t24	13	12	0.373	0.541
<7,5 mg/die	11	10	0.190	0.663
7,5-25 mg/die	3	4	0.195	0.658
>25 mg/die	0	0	-	-

gruppi; la positività degli anti-ENA, anti-SSA/Ro in particolare, è risultata maggiore nel gruppo con interessamento ematologico (p Value 0.006 e 0.02 rispettivamente). In entrambi i gruppi al t24 emerge una riduzione dell'attività di malattia calcolata mediante SLEDAI e una riduzione dei titoli degli anti-dsDNA rispetto ai valori dell'esordio (p Value casi 0,044; p Value controlli 0,056). Per quanto riguarda le strategie terapeutiche, tra i due gruppi non sono emerse differenze tra la

dose di corticosteroidi per os somministrata al t0 e al t24 né tra il numero di immunosoppressori utilizzati durante i due anni di follow-up; in entrambi i gruppi al t24 risulta ridotta rispetto a quella iniziale. All'interno del gruppo con interessamento ematologico, abbiamo assistito a una remissione completa in 5/14 (35.7%) pazienti, ad una remissione parziale (intesa come normalizzazione di almeno una delle linee cellulari coinvolte) in 2/14 (14.3%) pazienti e ad una mancata remissione in 7/14 (50%) pazienti; stratificando per il singolo interessamento ematologico, la piastrinopenia ha presentato il tasso di remissione più elevato, pari al 71% (5/7 pazienti). Al termine del follow-up, nessuno dei pazienti con leuco-linfopenia ha sviluppato infezioni severe od opportunistiche.

Conclusioni: I nostri dati permettono di confermare quanto già noto in letteratura riguardo l'associazione tra gli ENA (Ro in particolare) e l'interessamento ematologico. Dati discordanti emergono per quanto riguarda gli anticorpi antifosfolipidi (notoriamente associati alla piastrinopenia): nella nostra casistica, infatti, non è emersa alcuna differenza tra i due gruppi; questo potrebbe essere dovuto alla limitata numerosità campionaria. Dal confronto delle terapie emerge come i LES con interessamento ematologico non abbiano ricevuto dosi maggiori di steroidi per os o un maggior numero di farmaci immunosoppressori rispetto ai controlli.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Interessamento ematologico, Studio caso controllo.*

CONFRONTO TRA LA PERFUSIONE EMATICA PERIFERICA MISURATA NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, FENOMENO DI RAYNAUD PRIMARIO E SOGGETTI SANI

P186

B. Ruaro, A. Sulli, S. Paolino, C. Pizzorni, F. Goegan, V. Tomatis, J. Alsheyyab, M. Cutolo

Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

Scopo dello lavoro: Numerosi articoli hanno dimostrato che la perfusione ematica (PE) periferica è ridotta nei pazienti con fenomeno di Raynaud primario (FRP) (1-3), mentre pochi lavori hanno valutato la perfusione periferica nel lupus eritematoso sistemico (LES) (4,5). Lo scopo di questo studio è stato studiare la PE periferica in diverse aree della cute delle mani e del viso nei pazienti con LES, FRP e soggetti sani (CNT).

Materiali e Metodi: Sono stati valutati 14 pazienti con LES (criteri ACR) (6) senza fenomeno di Raynaud (età media in anni 51±14DS, durata media della malattia 7±4 anni), 14 pazienti con FRP (criteri di LeRoy) (7) (età media 53±21 anni, durata media del Raynaud 6±5 anni) e 14 CNT (età media 53±17 anni). La PE è stata valutata con il laser speckle contrast analysis (LASCA) a livello dei polpastrelli, delle aree periunguali, del dorso e del palmo di entrambe le mani. La PE è stata misurata in unità di perfusione (PU) (1). Tutti i farmaci vasodilatatori erano stati sospesi almeno tre settimane prima di effettuare la misurazione della perfusione.

Risultati: Sia i pazienti con LES, sia quelli con FRP, hanno mostrato una PE più bassa dei CNT a livello del polpastrello (mediana 113, 84, 187 PU, rispettivamente; p<0,0001 per entrambi); periunguale (mediana 102, 72, 143 PU rispettivamente; p=0,05 LES vs CNT, p=0,0002 FRP vs CNT), dorsale (mediana 73, 60, 122 PU rispettivamente; p=0,001 LES vs CNT, p=0,0001 FRP vs CNT), e del palmo (media 93, 74, 117

PU rispettivamente; p<0,0001 per entrambi). Al contrario, i tre gruppi presentavano valori di PE simili a livello del volto (mediana 145, 147, 125 PU rispettivamente; p=0,4 LES vs CNT e FRP vs CNT). Tuttavia, i pazienti affetti da LES presentavano valori più elevati di PE rispetto ai pazienti con FRP in tutte le aree della mano (polpastrello p=0,03, palmo p=0,02, periunguale p=0,006, dorso p=0,05), ma non a livello della faccia (p=0,9).

Conclusioni: I nostri dati dimostrano che sia i pazienti affetti da LES (senza fenomeno di Raynaud), sia quelli con FRP presentano una perfusione periferica più bassa a livello della mano rispetto ai controlli, risultando tuttavia i pazienti affetti da FRP meno perfusi di quelli con LES. Il valore clinico di questa osservazione è in fase di valutazione.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1174-80.
2. Ruaro B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1181-5.
3. Rosato E, et al. *Rheumatology.* 2009; 36: 2257-63.
4. Anania C, et al. *Lupus.* 2012; 21: 815-20.
5. de Leeuw K, et al. *Lupus.* 2008; 17: 1010-1017.
6. Petri M et al. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2677-86.
7. LeRoy EC, et al. *Clin Ex Rheumatol.* 1992; 10: 485-8.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Fenomeno di Raynaud, Perfusione periferica.*

USO OFF-LABEL DEI BIOLOGICI NELLE CONNETTIVITI, L'ESPERIENZA SU SINGOLO CENTRO

P187

G. Orsolini¹, C. Crowson^{2,3}, O. Viapiana¹, M. Rossini¹, K. Moder²

¹Università di Verona, Unità di Reumatologia; ²Mayo Clinic, Division of Rheumatology, Rochester, USA;

³Mayo Clinic, Division of Biomedical Statistics and Informatics, Rochester, USA

Scopo del lavoro: Le malattie del tessuto connettivo (CTD) includono diverse entità patologiche di tipo autoimmune. Il trattamento farmacologico delle forme refrattarie ai trattamenti standard può portare ad intraprendere terapie non convenzionali adottando farmaci, quali i biologici, usati in altre patologie affini. I dati in letteratura sono spesso contrastanti e dati da case report o piccoli studi in aperto, lo studio si è prefissato di raccogliere delle esperienze real-life dei pazienti della Reumatologia della Mayo Clinic di Rochester (USA).

Metodi: È stata condotta una ricerca nelle cartelle elettroniche per individuare i pazienti con diagnosi di CTD e la prescrizione di farmaci biologici (escluso rituximab). Tutte le cartelle selezionate automaticamente sono poi state controllate manualmente e sono stati raccolti i dati.

Risultati: Sono stati inclusi 122 pazienti con CTD, alcuni di loro avevano quadri di overlap con altre patologie reumatiche autoimmuni con indicazione al trattamento con farmaci biologici. Sono state fatte inoltre delle subanalisi, in particolare

considerando il gruppo con le tre CTD maggiormente rappresentate (n=72) ovvero lupus eritematoso sistemico, connettiviti indifferenziate e miositi idiopatiche infiammatorie. In questa popolazione etanercept era il biologico più usato (55%), la durata media del trattamento era 0.8±1.1 anni. Il 12% ebbe conseguentemente un flare di malattia, un altro 12% infezioni maggiori e un 17% reazioni allergiche. Come ragione della sospensione vi fu un 44% di fallimenti primari, un 11% di perdita di efficacia, un 31% di eventi avversi minori e 14% di maggiori. Nessuna variabile analizzata era in grado di predire la durata del trattamento.

Conclusioni: Lo studio è retrospettivo, ma i dati scoraggiano l'uso dei biologici, soprattutto degli anti-TNF α , nelle CTD. Possono ancora essere considerati in casi strettamente selezionati dopo fallimento delle linee convenzionali e sotto stretto controllo.

Keywords: Biologici, Off label, Connettiviti.

ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA LIVELLI DI BODY MASS INDEX (BMI) E CARATTERISTICHE DI MALATTIA IN UNA COORTE PROSPETTICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P188

M. Concas, A. Zedda, E. Mascia, I. Platè, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli

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

Scopo dello studio: In diverse patologie infiammatorie sistemiche è stata osservata una reciproca correlazione tra il body mass index (BMI) e le caratteristiche cliniche di malattia.

Lo scopo del presente studio è valutare la distribuzione dei valori di BMI e la loro associazione con le caratteristiche cliniche di malattia in una inception cohort monocentrica di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES).

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i dati di una coorte monocentrica di 38 pazienti con recente diagnosi di LES (mediana (IQR) 0 (0-1) mesi), in accordo con i criteri ACR del 1997. Al momento dell'arruolamento (T0) sono stati registrati i seguenti dati: demografici, manifestazioni di malattia categorizzate secondo i criteri ACR del 1997, BMI, European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Visual Analogic Scale per la qualità di vita complessiva del paziente (VAS-QoL), dati sierologici, indici di flogosi, trattamento prescritto. Dopo 12 mesi (T1) sono stati rivalutati i seguenti parametri: BMI, ECLAM, VAS-QoL, dose cumulativa di steroide. È stata eseguita un'analisi uni- e multivariata (tramite regressione multipla) per lo studio dell'associazione dei valori di BMI al T0 e di modifiche del BMI dopo 12 mesi con caratteristiche cliniche di malattia.

Risultati: Nella tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche al basale dell'intera corte di studio. La mediana (IQR) dei valori di BMI al T0 era di 20,8 (18.8-25.0). In

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche al basale.

	Coorte di studio (n=38)
Dati demografici	
Femmine, n (%)	35 (92)
Età alla diagnosi, mediana (IQR) anni	40.8 (33.2-50.8)
Intervallo diagnosi-arruolamento, mediana (IQR) mesi	0 (0-1)
Criteri ACR del '97	
Rash malare, n (%)	7 (18)
Rash discoide, n (%)	6 (15,7)
Fotosensibilità, n (%)	13 (34,2)
Aftosi orale, n (%)	8 (21)
Sirosiste, n (%)	19 (50)
Alterazioni Neurologiche, n (%)	0 (0)
Alterazioni Renali, n (%)	8 (21)
Alterazioni Ematologiche, n (%)	24 (63)
Positività per ANA, n (%)	38 (100)
Alterazioni immunologiche, n (%)	33 (87)
Indici di Flogosi	
VES, mediana (IQR)	25.5 (14.8-64.5)
PCR, mediana (IQR)	3.9 (0.6-12.2)
Indici Clinimetrici	
ECLAM, mediana (IQR)	4.0 (3.0-5.0)
VAS QoL, mediana (IQR)	50.0 (20.0-60.0)
BMI, mediana (IQR)	20.8 (18.8-25.0)

accordo con la classificazione della World Health Organization, 5 (13,1%) pazienti sono risultati sottopeso, 24 (63,2%) normopeso, 7 (18,4%) sovrappeso e 2 (5,3%) obesi. All'analisi univariata, il BMI registrato al T0 è risultato correlato positivamente con l'età di diagnosi (ρ : 0.335, 95%CI: 0.0398 to 0.0171; $p=0.0398$); mentre un'associazione negativa è stata registrata con l'ECLAM (ρ : -0.476, 95%CI -0.691 to -0.185; $p=0.0025$) e con la presenza di manifestazioni ematologiche (median (IQR) 19.2 (18.2-22.7) vs 22.9 (20.9-26.2); $p=0.0110$). All'analisi multivariata si è confermato statisticamente significativo esclusivamente il dato riguardante la correlazione negativa tra BMI e attività di malattia al T0 (R -0.3754 SD 0.3059; $p=0.0202$).

Al T1 è stato registrato un incremento significativo della me-

diana dei valori di BMI (mediana (IQR) BMI 20.8 (18.8-23.2) al T0 vs 22.6 (20.3-26.2) al T1; $p=0.0007$), con una distribuzione delle diverse categorie di BMI sostanzialmente invariata rispetto al T0; ad eccezione che per una riduzione del numero di pazienti in sottopeso a favore di quello dei pazienti normopeso.

Conclusioni: Nella coorte studiata è stata osservata una ridotta frequenza di pazienti obesi ed una correlazione significativa tra maggiori livelli di attività di malattia e più bassi valori di BMI. È stato inoltre registrato un incremento lieve, ma significativo, dei valori di BMI durante i primi 12 mesi, in assenza di un incremento della quota dei pazienti normopeso.

Keywords: LES, BMI, Disease activity.

POSSIBILE RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA AUTOIMMUNE SISTEMICA IN SEGUITO A VACCINAZIONE ANTI-MENINGOCOCCICA: DUE CASI CLINICI

P189

F. Angelotti, R. Capocchi, P. Migliorini, A. Tavoni

U.O. Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro: Sulla base delle attuali linee guida la maggior parte delle vaccinazioni effettuate nella popolazione sana può essere usata in sicurezza anche in pazienti affetti da patologie autoimmuni. Dal 2015 la regione Toscana ha intrapreso un'estesa campagna vaccinale anti-meningococcica, dati i molteplici casi d'infezione che si sono verificati. Vogliamo segnalare due casi di riacutizzazione di malattia autoimmune sistemica insorti in seguito a vaccinazione anti-meningococcica.

Pazienti: Abbiamo osservato due casi clinici. Due donne, entrambe di 36 anni, affette da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in remissione clinica e sierologica. Il primo caso era clinicamente controllato con basse dosi di steroide ed idrossiclorochina, il secondo con basse dosi di steroide, farmaco anti-malarico e micofenolato mofetile. Entrambe le pazienti hanno effettuato vaccino coniugato anti-meningococco C.

Risultati: La prima paziente ha effettuato immunoprofilassi con vaccino coniugato anti-Neisseria meningitidis di gruppo C (Menjugate). 10 giorni dopo la somministrazione, la paziente ha presentato metrorraggia e porpora, associate al dato sierologico di severa piastrinopenia (conta piastrinica 5000/mcl). È stato effettuato trattamento con steroidi ad alte dosi ed immunoglobuline endovena secondo schema immunomodulante (400 mg/kg/die per 5 giorni) con buona risposta clinica e sierologica (conta piastrinica 150.000/mcl dopo una settimana). Nel secondo caso, la paziente ha effettuato vaccino coniugato

tetravalente (Menveo). Un mese dopo la somministrazione, ha sviluppato progressiva anemia (Hb nella norma un mese prima della somministrazione, 12 g/dl il mese successivo, 9 g/dl a sei mesi e 6.5 g/dl ad undici mesi), impegno renale (proteinuria/24 ore 484.5 mg a tre mesi dalla somministrazione e 1079 mg a cinque mesi) e cutaneo (rash malare, alopecia). È stata quindi trattata con corticosteroidi ad alte dosi, infusione di anticorpo monoclonale anti-CD20 (dose totale 2 g) ed eritropoietina settimanale, con buona risposta clinica e biomorale.

Conclusioni: I vaccini coniugati anti-meningococco C sono costituiti da oligosaccaridi di Neisseria meningitidis; per tale natura antigenica, sono considerati a basso rischio nei pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche. Tuttavia abbiamo osservato due casi di LES in remissione che hanno presentato riacutizzazione clinica e sierologica in seguito a somministrazione di tale vaccinazione consigliata. Sulla base della correlazione temporale tra i due eventi, non è totalmente escludibile un possibile legame tra questi. Secondo la nostra opinione, l'effettuazione delle vaccinazioni in pazienti affetti da malattie autoimmuni non può prescindere da un'adeguata valutazione specialistica precedente la somministrazione e da un successivo stretto controllo clinico e sierologico.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, Vaccinazioni, Meningococco.

UN CASO DI SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE DAL DECORSO INUSUALE

P190

M. Miceli, G. Provenzano

Centro di Reumatologia - Ospedali Riuniti, Palermo

Scopo dello studio: Descrivere il caso di una paziente affetta da connettivite indifferenziata (UCTD) con successivo sviluppo di leucemia mieloide acuta ed infine di sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS).

Materiali e Metodi: Donna di 42 anni con esordio a 23 anni di un quadro clinico caratterizzato da fenomeno di Raynaud, artromialgie diffuse, febbre continuo-remittente, dimagrimento, linfadenopatie cervicali ed inguinali, rash cuta-

neo. Gli esami non mostravano alterazioni di rilievo tranne ANA positività. Fu posta diagnosi di UCTD, intrapresa terapia steroidea e con idrossiclorochina, con lunghi periodi di benessere alternati a ciclica ripresa della febbre e delle mialgie trattate con cicli di prednisone. A 32 anni insorgenza di leucemia mieloide acuta sottoposta a chemioterapia con remissione completa e successivo follow-up ematologico negativo. Dai 35 anni la paziente ha sviluppato alvo diarroico ricorrente in assenza di altri sintomi sistemici, sottoposta a workup gastroenterologico esaustivo con esclusione di celiachia, malattia infiammatoria intestinale, linfoma intestinale. A 42 anni ricomparsa di febbre continuo-remittente (fino a 39°C), di multiple linfadenomegalie e sudorazioni notturne per cui la paziente è stata ricoverata. Gli esami mostravano una lieve leucopenia. Escluse patologie infettive (retrovirus, virus epatotropi maggiori e minori, esami colturali negativi) è stata considerata la presenza di un processo linfoproliferativo maligno: la TC total-body ha confermato la presenza di linfonodi sovra e sottodiaframmatici (diametro massimo 2.5 cm) ma l'esame PET è risultato negativo. L'esame istologico ha infine evidenziato la presenza di «parenchima linfonodale ad architettura parzialmente sovvertita per espansione diffusa della paracorticale» indicativo di processo linfoproliferativo atipico, non conclusivo per linfoma. Alla luce di tale riscontro è stata considerata l'ipotesi della ALPS: l'esame citofluorimetrico del sangue periferico ha confermato la pre-

senza di una percentuale di linfociti T double negative >1.5% e lo studio genetico una mutazione FAS.

Risultati: La diagnosi di ALPS è stata confermata alla luce dei due criteri maggiori e di un criterio accessorio in accordo ai nuovi criteri diagnostici. È stata intrapresa terapia con Prednisone 1 mg/kg/die per os con remissione della febbre, riduzione della diarrea e delle linfadenomegalie.

È stata inoltre associata terapia con micofenolato come steroid sparing.

Conclusioni: La ALPS è una patologia linfoproliferativa caratterizzata da un'alterata omeostasi dei linfociti causata da un difetto genetico dei meccanismi di apoptosi. Esordisce tipicamente in età pediatrica, ma può manifestarsi più tardivamente. Il decorso della nostra paziente sottolinea la stretta relazione/sovrapposizione tra patologia reumatologica ed ematologica. In questo ambito la ALPS può essere considerata un modello paradigmatico.

Bibliografia

1. Oliveira et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010; 116: e35-e40.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, Sindrome linfoproliferativa, ALPS.*

ASCITE REFRATTARIA IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E STORIA DI TERATOMA OVARICO: UN CASO DI SINDROME PSEUDO-PSEUDO MEIGS

P191

M. Miceli, G. Provenzano

Centro di Reumatologia - Ospedali Riuniti, Palermo

Scopo del lavoro: Descrivere un caso di sindrome pseudo-pseudo Meigs (PPMS) in una donna affetta da lupus eritematoso sistemico (LES).

Materiali e Metodi: Donna di 40 anni affetta da LES, con esordio all'età di 33 anni, iniziale prevalente interessamento articolare, positività ANA, anti-ds-DNA, anti-Sm, trattata con Idrossiclorochina. Dopo 2 anni comparsa di proteinuria in range non nefrosico e conferma istologica di glomerulonefrite lupica classe II, trattata con prednisone 1 mg/kg/die (dose iniziale) + micofenolato mofetile (MFM) 1 gr/die, sospeso dopo 5 anni per stabilità della funzione renale e scomparsa della proteinuria. All'età di 39 anni riscontro di teratoma cistico maturo ovarico asportato in laparoscopia. Dopo 3 mesi insorgenza di versamento ascitico massivo associato a minimo versamento pericardico (non emodinamicamente significativo) e riduzione dei livelli sierici di complemento. Paziente sottoposta a ripetute paracentesi ed esami del liquido peritoneale che ne rivelano il carattere essudativo, con assenza di cellule atipiche e negatività delle colture. Il dosaggio dei markers oncologici ha evidenziato incremento del CA125 (4xN) ma ecografia pelvica e TC torace e addome hanno escluso la presenza di una recidiva della patologia ovarica. È stata ripresa terapia con MFM 1,5 gr/die + prednisone 0,5 mg/kg a scalare con normalizzazione della complementemia, assenza di altri segni di attività della connettivite, persistenza dell'ascite con

sporadico ricorso a paracentesi evacuative. Dopo un anno e mezzo, è stata sospesa terapia con MFM (efficacia solo parziale) ed iniziata azatioprina 100 mg/die con iniziale riduzione del versamento ascitico.

Risultati: La refrattarietà dell'ascite, la concomitanza di effusione pericardica, gli elevati livelli di CA125 in presenza di negatività del workup oncologico ed assenza di altre patologie ovariche o neoplastiche, sono suggestive di PPMS.

Conclusioni: La PPMS è stata descritta da Tjalma nel 2005 ed in letteratura sono stati riportati solo 8 casi. A differenza della sindrome di Meigs e dalla pseudo-Meigs, nella PPMS l'ascite non è associata né a masse ovariche benigne né tumori maligni d'altra origine. Nel nostro caso l'ascite è comparso dopo l'asportazione del teratoma ovarico e la valutazione strumentale ha escluso la presenza di altre masse ovariche. La eziopatogenesi di questa condizione è sconosciuta. Nel nostro caso è possibile ipotizzare che lo stress chirurgico abbia innescato un processo infiammatorio della sierosa peritoneale con alterazione della sua permeabilità. La PPMS può essere una rara manifestazione di LES e dovrebbe essere considerata nella diagnostica differenziale dell'ascite in associazione o meno ad altre manifestazioni sierosittiche.

Keywords: *Ascite refrattaria, Pseudo-pseudo Meigs, Teratoma ovarico.*

AFTOSI ORO-GENITALE IN CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA INSORTA IN ETÀ GIOVANILE: UN CASE REPORT

P192

C. Cosso, E. Gotelli, M. Ghio, M. Cutolo

U.O.C. Clinica Reumatologica, Policlinico San Martino, Genova

Una donna di 25 anni, di circa 55 kg, con diagnosi di Behçet posta all'età di 15 anni sulla base di aftosi orale, di ulcere genitali e di artralgie, giungeva alla nostra osservazione dal pronto soccorso per severo peggioramento delle lesioni vaginali, con importante ulcera ad aspetto infetto, astenia, dolorabilità osteo-muscolare diffusa e difficoltà alla deambulazione. All'esame obiettivo, si riscontrava fenomeno di Raynaud in fase ischemica a tutte le dita, importante lesione ulcerativa vaginale, multiple afte al cavo orale, metacarpofalangee e scapolo-omerale dolenti alla mobilizzazione e livedo reticularis ai quattro arti.

La paziente era in terapia steroidea a basso dosaggio (prednisone 5 mg/die) da circa un mese associata a colchicina 1 g/die ormai da 10 anni, in assenza di periodi liberi dalle lesioni alle mucose interessate e con ricorrenti riacutizzazioni della sintomatologia. Veniva impostata terapia con prednisone 5 mg/die a rilascio modificato, metronidazolo 500 mg x 4 e medicazioni locali comprensive di anestetico e venivano richiesti esami ematochimici con tipizzazione HLA, anticorpi anti-nucleo, anti-DNA nativo ed anti-antigeni nucleari estraibili, radiografia del torace, spirometria e videocapillaroscopia. Dai referti,

risultava per due volte positività ad alto titolo (oltre 1:640) degli anticorpi anti-nucleo con pattern speckled, negatività per la ricerca dell'allele B51, negatività per gli altri auto-anticorpi richiesti e per gli indici di flogosi in presenza di aumento policlonale delle gammaglobuline, nessun aspetto fibrotico polmonare alla radiografia, test di funzionalità respiratoria nella norma e videocapillaroscopia negativa per lo scleroderma pattern in presenza di numerosi depositi di emosiderina. Veniva quindi impostata terapia con idrossiclorochina 200 mg/die e prednisone RM rapidamente ridotto a 1 mg/die, sospendendo gradualmente la colchicina. Si assisteva quindi a progressiva guarigione delle lesioni oro-genitali con scomparsa delle artralgie e del fenomeno di Raynaud. Non sussistendo i criteri diagnostici per SLE, MCTD, SSc, PM/DM, RA, SS o Behçet, veniva quindi posta diagnosi di connettivite indifferenziata. In follow-up da circa 6 mesi, non si documenta più alcuna sintomatologia, fenomeno di Raynaud compreso, con riduzione del titolo degli anticorpi anti-nucleo (oltre 1:320) sempre a pattern speckled.

Keywords: Raynaud, Connettivite, Mucosite.

EPIDEMIOLOGY OF VASCULAR PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES SYNDROME

P193

C. Nalli¹, G. Pascariello¹, A. Zentilin¹, E. Raffetti², L. Andreoli¹, C. Gasparotti³, M. Magoni³, C. Scarcella³, F. Donato², A. Tincani¹¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; ²U.O. Igiene e Sanità Pubblica, ASST Spedali Civili, Brescia;³Agenzia di Tutela della Salute di Brescia/Brescia Health Protection Agency, Brescia

Objective: Antiphospholipid Syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of thrombotic and/or obstetrical manifestations and antiphospholipid antibodies (aPL). In 2006 were published the Sapporo criteria for APS but by now no epidemiological study on this disease were performed. Incidence and prevalence of primary APS (PAPS) are still unknown.

The aim of this study was to evaluate the prevalence during the

year 2013 and incidence for the period 2011-2015 of vascular PAPS in the adult population of a defined area, Valtrompia valley, using multiple sources. Valtrompia is a 40 kilometers-long prealpine valley in northern Italy. The population in 2013 was 101.477 inhabitants. The only easy access to the valley is from Brescia, the main city of the province. This valley is a cul-de-sac area without any other comfortable and practicable access. Therefore, this valley is ideal for epidemiological studies. In

Table 1 - Coinvolgimento renale.

Valori medi	Coinvolgimento renale (4/17 pz, 24%)	Non coinvolgimento renale (13/17 pz, 76%)
C3 (vn 80-160 mg/dl)	67	98
C4 (vn 10-40 mg/dl)	9	19
IgG totali (vn 700-1600 mg/dl)	1722	1826
IgG4 (0-140 mg/dl)	536	620
Eosinofili (n/mm ³)	2540*	378*

*p<0.05

Table II - Pazienti con ipocomplementemia all'esordio.

	Esordio				Follow-up (1 anno)		
	Organi coinvolti	C3 (mg/dl) vn 80-160	C4 (mg/dl) vn 10-40	IgG4-RD RI	C3 (mg/dl) vn 80-140	C4 (mg/dl) vn 10-40	IgG4-RD RI
Paziente 1	Pancreas, polmone	43	4	12	93.8	20.1	2
Paziente 2	Pancreas, rene, linfonodi, ghiandole salivari	0	0	12	77	14	2
Paziente 3	Linfonodi, rene	26.2	0.7	6	84	17.3	1
Paziente 4	Polmone, linfonodi, ghiandole salivari	70	3	12	103	18	4
Paziente 5	Ghiandole parotidi, occhio	75	9	4	144	19	3
Valore medio		42.8	3.4	9.2	100	17.6	2.8

addition, the only Rheumatology referral tertiary Center of the province is located in Brescia.

This project was funded by the Italian Society of Rheumatology with the SIR bursary 2015 for "Progetti di ricerca nell'ambito delle malattie reumatiche a carattere cronico infiammatorio, ad esclusione della valutazione clinica degli effetti dei farmaci" and was approved by the local Ethical Committee.

Methods: We identified adult subjects of 18-50 years old living in Valtrompia. Patients with thrombotic events were identified by two sources:

- 1) hospital demission code using key words (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, ischemic stroke);
- 2) patients with defined diagnosis of vascular PAPS already followed by the Rheumatology tertiary Center in Brescia.

Results: We identified 47 patients with venous events during 2011-2015. 27/47 (57%) were tested for aPL, 4/27 (15%)

positive. Regarding arterial events, 36 patients had stroke and 33/36 (92%) were tested for aPL, 4/33 (12%) positive. Finally, 64 patients with myocardial infarction (IMA): only 14/64 (22%) were tested for aPL, 2/14 (14%) positive. Table 1 shows incidence of vascular PAPS. Prevalence was 35.4 (CI 95% 20.6-59.6) per 100.000 inhabitants in 2013.

Conclusions: Preliminary results of this study showed that PAPS is a rare disease and accurate epidemiological studies are necessary to better characterized patients. Another point is that aPL were not routinely tested in young subjects with vascular events, especially in patients with myocardial infarction. Results will be updated, we are going to recall patients never tested for aPL during the hospital admission.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, Epidemiology, Vascular manifestations.

DOSE AGGIUSTATE DI EPARINA E SWITCH TERAPEUTICI MIGLIORANO L'ESITO DELLA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI. STUDIO PROSPETTICO DI COORTE

P194

M. Favaro¹, A. Hoxha¹, M. Tonello¹, A. Calligaro¹, T. Del Ross¹, E. Mattia¹, A.T. Ruffatti², C. Infantolino², A. Ruffatti¹

¹Unità di Reumatologia - Dipartimento di Medicina - DIMED - Università di Padova;

²Unità di Ostetricia e Ginecologia - Azienda Università, Padova

Scopo del lavoro: Dai primi anni ottanta, le perdite fetali ricorrenti sono correlate alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) e costituiscono uno dei criteri clinici di classificazione.

Le pazienti in gravidanza con APS dovrebbero ricevere trattamenti personalizzati. Tuttavia, non esistono ancora definite strategie di trattamento per la gestione delle gravidanze nella APS. Abbiamo disegnato uno studio prospettico di coorte per

valutare l'efficacia e la sicurezza di diverse strategie di trattamento nelle pazienti affette da APS.

Materiali e Metodi: Sono state seguite 127 gravidanze consecutive tra il 1999 e il 2016 in 96 pazienti, età media 36 (range 25-47). Ottantasette (68,5%) sono state trattate con eparina profilattica a basso peso molecolare (LMWH) + basse dosi di aspirina (LDA) (gruppo I), 40 (31,5%) con dose terapeutica di LMWH + LDA (gruppo II). Sono state utilizzate dosi ag-

Tabella I - Caratteristiche cliniche e di laboratorio delle donne sottoposte allo switch terapeutico in seguito a complicazione gravidiche e il loro outcome gravidico.

Pazienti	Età	Caratteristiche cliniche	Caratteristiche di laboratorio	Motivo dello switch	SG allo switch	Nati vivi	Sexo	SG	Peso (%)	Apparal 5° min	Complicanze neonatali
switch terapeutico dal gruppo II al protocollo di alto rischio *											
SZ	31	Preclampsia severa	Triplice aPL	Modesta preclampsia	26	si	F	31	48	8	Infezione polmonare
FC	40	trombosi	Triplice aPL	Trombosi acrale microangiopatia	30	si	M	33	50	9	no
BA	37	trombosi	Triplice aPL	Modesta preclampsia	24	si	M	35	60	9	no
BS	34	trombosi	Triplice aPL	preclampsia	26	si	M	33	75	7	RDS, iperbilirubinemia, PDA
DAA [^]	28	trombosi	Triplice aPL	preclampsia	26	si	M	35	60	NR	no
FF	36	Preclampsia severa	Triplice aPL	IUGR, anidramnios	23	si	F	37	10	10	ipoglicemia
Switch dal gruppo I al gruppo II											
FR†	35	MF at 30 WG	Singola aPL	IUGR	27	si	F	34	25	10	RDS
ML	38	MF at 24 WG	Triplice aPL	IUGR	27	si	M	34	10	NR	RDS

* consiste in terapia con low molecular heparin+ low dose aspirin+ plasmaexchange settimanale/immunoassorbimento+ immunoglobuline ev ogni 15 giorni ;[^] presenza del fattore V di Leiden in eterozigosi; † presenza del fattore II di eterozigosi; SG: settimane di gestatazione; aPL: anticorpi antifosfolipidi; MF : morte fetale; PDA: patent ductus arteriosus; RDS: respiratory distress syndrome

giustate di LMWH, aumentate in gravidanza con l'incremento del peso corporeo materno. L'outcome primario fu considerato la nascita di neonati vivi; gli outcomes secondari furono le complicanze materne e/o fetali e/o neonatali e la necessità di incrementare la terapia (switch).

Risultati: Non vi è stata alcuna differenza significativa nel tasso di nati vivi tra il gruppo I e il II. C'è stata una significativa maggiore prevalenza delle complicanze materne nel gruppo II rispetto al gruppo I ($p=0.0005$), mentre nessuna differenza è stata riscontrata per quanto riguarda le complicanze fetali. I neonati del gruppo II avevano un'età gestazionale e un peso alla nascita significativamente inferiori ($p=0.0001$ e $p=0.0005$) rispetto al gruppo I. Inoltre, presentavano un si-

gnificativo tasso di complicanze neonatali ($p=0.01$) dovuto alla prematurità. Come illustrato nella tabella 6 pazienti del gruppo II sono passati ad una terapia con protocollo di rischio superiore (LMWH + LDA terapeutico + plasma-exchange/ immunoassorbimento + immunoglobulina intravenosa) e due pazienti del gruppo I sono passati al gruppo II; tutti conclusi con la nascita di neonati vivi.

Conclusioni: Nel complesso, usando le dosi di LMWH aggiustate e passando da un grado di terapia a quello superiore, quando emerge una complicanza materno fetale, si giunge ad un tasso più elevato di nati viva nei pazienti APS.

Keywords: Anticorpi antifosfolipidi, Gravidanza, Terapia.

IMPORTANZA DELLA VISITA PRECONCEZIONALE PER LA GESTIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA MATERNA IN CORSO DI GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P195

C. Benigno¹, L. Andreoli², L. Antolini², G. Parma², C. Nalli², M. Fredi², R. Reggia², M.G. Lazzaroni², M. Filippini², M. Taglietti², R. Gorla², L. Costa¹, F. Caso¹, R. Scarpa¹, A. Del Puente¹, F. Ramazzotto², S. Zatti², A. Lojaco², S. Calza², A. Tincani²

¹Università Federico II di Napoli; ²Università di Brescia Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro: L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'importanza che la visita preconcezionale ha sulla frequenza di flare in una coorte di pazienti affette da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) seguite presso un ambulatorio congiunto di reumatologi e ginecologi per la gravidanza nelle malattie reumatiche. La visita preconcezionale, volta alla stratificazione del rischio nella singola paziente e alla modifica delle terapie in corso, ha l'obiettivo di pianificare la migliore strategia di gestione della malattia materna in gravidanza.

Pazienti e Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo

in pazienti con LES in gravidanza, seguite dal 1987 al 2016. Sono state considerate tutte le gravidanze giunte all'ambulatorio, sia quelle precedute da una visita preconcezionale sia quelle che giungevano per la prima volta già in corso di gravidanza. È stata valutata l'attività di malattia attraverso il calcolo dello SLEDAI 2K nei 12 mesi precedenti la gravidanza e dello SLEDAI nei tre trimestri di gravidanza. Sono state poi analizzate in dettaglio le gravidanze che mostravano un flare durante la gestazione.

Risultati: Sono state analizzate 96 gravidanze in 70 donne (età

media 30,7) e suddivise in due gruppi: gravidanze senza flare: gruppo A=91 (94,8%) e gravidanze con flare: gruppo B=5 (5,2%). È stato documentato un flare nei 12 mesi precedenti il concepimento in 12 (12,5%) gravidanze [gruppo A: 9 (9,9%); gruppo B: 3 (60%)]. Gli aborti spontanei si verificavano in 7 (7,3%) gravidanze [gruppo A: 7 (7,7%); gruppo B: 0 (0%)]. Settantasette (80%) donne del gruppo A aveva fatto la visita preconcezionale. Analizzando il gruppo B è emerso che le 3 pazienti che erano giunte al nostro centro alla visita preconcezionale avevano avuto un flare nei 12 mesi precedenti, per cui veniva consigliato loro di posticipare la gravidanza, mentre le altre 2 erano arrivate presso il nostro centro già in corso di gravidanza. Le pazienti che hanno sperimentato un flare in corso di gravidanza presentavano un'attività di malattia più elevata e maggiore frequenza di flare nei 12 mesi precedenti la gravidanza. Non è invece emersa alcuna differenza tra i 2 gruppi per altre variabili riguardanti fattori di rischio e terapie utilizzate in gravidanza.

Conclusioni: In questa casistica monocentrica di gravidanze seguite prospetticamente in pazienti con LES, i flare di malattia si sono verificati poco frequentemente (5%), probabilmente come effetto della visita preconcezionale che è stata effettuata nell'80% dei casi. Le donne con LES devono essere informate sull'importanza della visita preconcezionale volta alla stratificazione del rischio, all'adozione della terapia più appropriata ed al posticipo della gravidanza ad un momento di remissione stabile di malattia, premessa necessaria per prevenire l'insorgenza di flare in corso di gravidanza.

Keywords: Gravidanza, Lupus eritematoso sistemico, Visita preconcezionale.

Tabella I - Caratteristiche pazienti.

Caratteristiche	Totale gravidanze (n=96)	Gruppo A (n=91)	Gruppo B (n=5)	P Value
Età media \pm DS	30,7 \pm 5	30,7 \pm 5,08	31,6 \pm 3,5	p= 0,691
aPL positività	39 (40,6%)	37 (40,6%)	2 (40%)	p= 1
Triplice positività aPL	11 (11,5%)	10 (11%)	1 (20%)	p= 0,463
Nefrite lupica	34 (35,4%)	33 (36,3%)	1 (20%)	p= 0,652
Fumo	32 (33,3%)	32 (35,2%)	0 (0%)	p= 0,165
Tiroidite autoimmune	7 (7,3%)	6 (6,6%)	1 (20%)	p= 0,320
Iipertensione arteriosa	15 (15,6%)	15 (16,5%)	0 (0%)	p= 1
Trombofilia congenita	18 (18,7%)	17 (18,7%)	1 (20%)	p= 1
Flare nei 12 mesi precedenti	12 (12,5%)	9 (9,9%)	3 (60%)	p= <0,05
SLEPDAI I trimestre \geq 4	25 (26%)	22 (24,2%)	3 (60%)	p= 0,075
SLEPDAI II trimestre \geq 4	19 (19,8%)	14 (15,4%)	5 (100%)	p= <0,05
SLEPDAI III trimestre \geq 4	14 (14,6%)	11 (12,1%)	3 (60%)	p= <0,05
Visita preconcezionale	77 (80%)	74 (81,3%)	3 (60%)	p= 0,256
Aborti spontanei (precoce+tardivo)	7 (7,3%)	7 (7,7%)	0 (0%)	p= 1
parto pretermine \geq 34w e <37w	19 (20%)	18 (19,8%)	1 (20%)	p= 1
parto pretermine < 34w	2 (2,1%)	2 (2,2%)	0 (0%)	p= 1
Acido acetilsalicilico a basso dosaggio	89 (93%)	84 (92,3%)	5 (100%)	p= 1
Idrossiclorochina	67 (70%)	64 (70,3%)	3 (60%)	p= 0,622
Azatioprina	18 (18,7%)	16 (17,6%)	2 (40%)	p= 0,234
Ciclosporina	12 (12,5%)	10 (11%)	2 (40%)	p= 0,116

STUDIO DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME OSTETRICA DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA

P196

S. Truglia¹, A. Capozzi², S. Mancuso¹, S. Recalchi², C. De Carolis³, C. Alessandri¹, A. Longo², R. Misasi², M. Sorice², G. Valesini¹, F. Conti¹

¹Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; ³Ginecologia e ostetricia, Azienda Ospedaliera San Giovanni dell'Addolorata, Roma

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune caratterizzata da trombosi arteriose e/o venose, aborti ricorrenti o perdita fetale, e anticorpi antifosfolipidi (aPL) circolanti. Secondo i criteri classificativi, la diagnosi di APS richiede la combinazione di almeno un criterio clinico ed uno laboratoristico. Nella pratica clinica è possibile trovare pazienti con segni clinici di APS che risultino persistentemente negativi alla ricerca degli aPL con test convenzionali e per i quali è stato proposto il termine di "APS-sieronegativa" (SNAPS). Alcuni studi hanno dimostrato come nei pazienti con SNAPS è possibile rilevare la presenza degli aPL attraverso l'utilizzo di immunostaining su cromatografia su strato sottile (TLC) o anticorpi diretti contro altri fosfolipidi o proteine del plasma tra cui gli anti-annessina V, o contro complessi tra i quali gli anti-cardiolipina/vimentina (CL/Vim) e gli anti-protrombina/fosfatidilserina (PT/PS).

In questo studio descriviamo le caratteristiche cliniche e di laboratorio di una coorte monocentrica di pazienti affette da SNAPS ostetrica.

Sono state arruolate 40 pazienti consecutive, seguite presso il nostro ambulatorio che presentavano caratteristiche cliniche

Tabella I - Caratteristiche cliniche dei pazienti con SNAPS ostetrica.

Caratteristiche n (%)	SN-APS ostetriche (n=24)
Altre malattie autoimmuni	
LES	3 (12,5)
LED	2 (8,33)
Tiroidite autoimmune	0 (0,0)
Patologia gravidica	
Morte fetale	8 (32)
Nascita pretermine	0
Polibortività	16 (66,66)
Manifestazioni non-criterio	
Livido reticularis	6 (25)
Plastringopenia	3 (12,5)
Cefalea	4 (16,66)
Epilessia	0

compatibili con una diagnosi di APS ostetrica, ma persistentemente negative alla ricerca degli aPL con i test convenzionali; 24 di queste pazienti sono state seguite nel follow-up. Le 24 pazienti con SNAPS ostetrica, tutte caucasiche, avevano un'età media di 34 anni (range 27-42) e nessuna aveva presentato manifestazioni trombotiche. Le caratteristiche cliniche delle pazienti sono riportate in Tabella I.

I risultati ottenuti hanno dimostrato come, ripetendo la ricerca degli autoanticorpi in almeno 2 determinazioni a distanza di 12 settimane, 16 pazienti (67%) siano risultate positive agli aCL ricercati con la TLC.

Inoltre si è visto come 10 pazienti (42%) siano risultate positive agli anti-CL/vim, 5 (21%) agli anti-annessina V, 3 (13%) agli anti-PT/PS. Solo una paziente è risultata positiva agli anti-CL di classe IgA e nessuna agli anti-beta2glicoproteina I di classe IgA.

Questi risultati dimostrano che con diversi approcci metodologici è possibile identificare gli aPL in più del 50% delle pazienti con SNAPS ostetrica, questo ha notevoli conseguenze dal punto di vista diagnostico, prognostico e terapeutico.

Keywords: APS, SNAPS, Nuove metodologie.

IL TRATTAMENTO CON 17BETA-ESTRADIOLO MODULA L'ESPRESSIONE GENICA DI IFN ALPHA E IL RILASCIO DI BLYS SOLUBILE IN UNA LINEA CELLULARE MIELOIDE UMANA

P198

M. Beggio¹, A. Ghirardello¹, R. Luisetto², A. Cappon¹, M. Gatto¹, E. Iori¹, E. Faggini¹, L. Iaccarino¹, A. Doria¹

¹Università degli Studi di Padova - Dipartimento di Medicina - DIMED, Padova;

²Università degli Studi di Padova - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche - DISCOG, Padova

Scopo del lavoro: Il lupus eritematoso sistemico (LES) ha un'elevata prevalenza nel sesso femminile, indicando un ruolo fondamentale degli ormoni sessuali nella patogenesi e nella progressione della malattia. Gli estrogeni infatti modulano l'espressione genica di citochine, quali Interferon α (IFN α) e B Lymphocyte Stimulator (BLyS), che risultano altamente espresse nei pazienti affetti da LES, rispetto ai soggetti sani. Scopo dello studio è stato valutare gli effetti in vitro del trattamento con 17 β -estradiolo (E2) sull'espressione genica di IFN α e BLyS e il rilascio di BLyS solubile in una linea cellulare mieloide umana.

Materiali e Metodi: Monociti umani della linea cellulare U937 e macrofagi-derivati U937, sono stati trattati con dosi crescenti di E2 in veicolante 2% Etanolo (EtOH) (0,1nM, 1nM, 10nM e 100nM) e raccolti per l'estrazione dell'RNA totale dopo 6, 24 e 48 ore di trattamento. Le cellule trattate con EtOH, ad ogni tempo analizzato, sono state considerate come controllo. L'espressione genica di BLyS ed IFN α è stata quantificata mediante tecnica di Real-Time PCR, utilizzando GAPDH come gene "reference". I primers sono stati utilizzati alla concentrazione finale di 100 nM. I dati sono stati analizzati con il metodo 2⁻ddCt

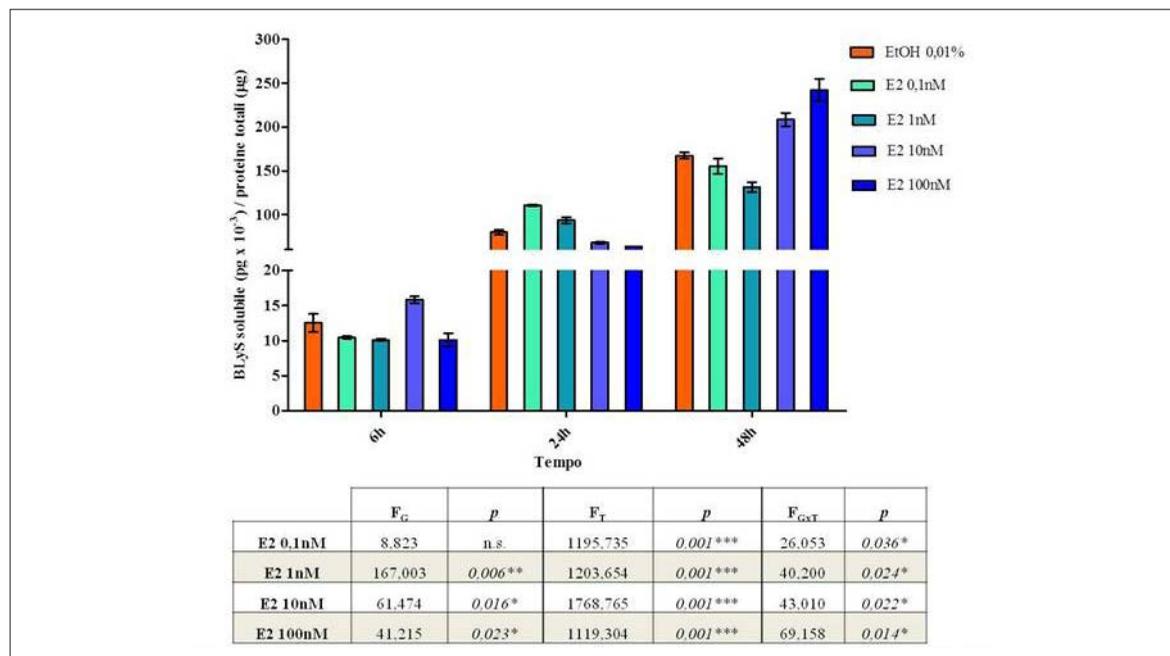


Figura 1 - Concentrazione di BLYS solubile (media \pm Dev. St.) nel sumatante di monociti U937 trattati con E2. F_G = Effetto del trattamento con E2; F_T = Tempo; F_{GxT} = Effetti del trattamento con E2 x Tempo. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

Figura 2 - Espressione genetica di *IFN α* in monociti U937 dopo trattamento con E2. Alle cellule di controllo (EtOH 0.01%) è stato attribuito Fold Change = 1. I dati sono rappresentativi di tre esperimenti indipendenti. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. La significatività statistica è stata attribuita per $p < 0,01$. ** $p < 0,001$.

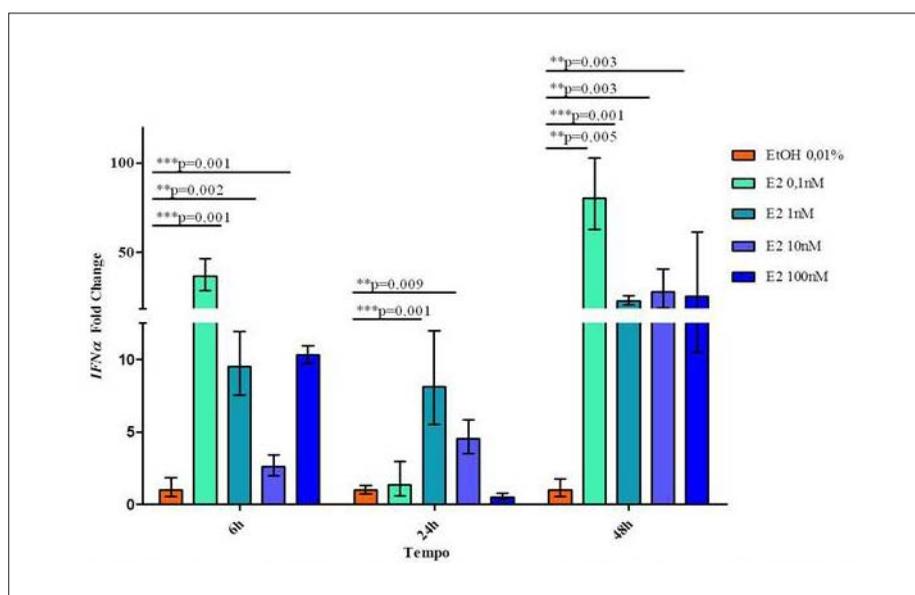
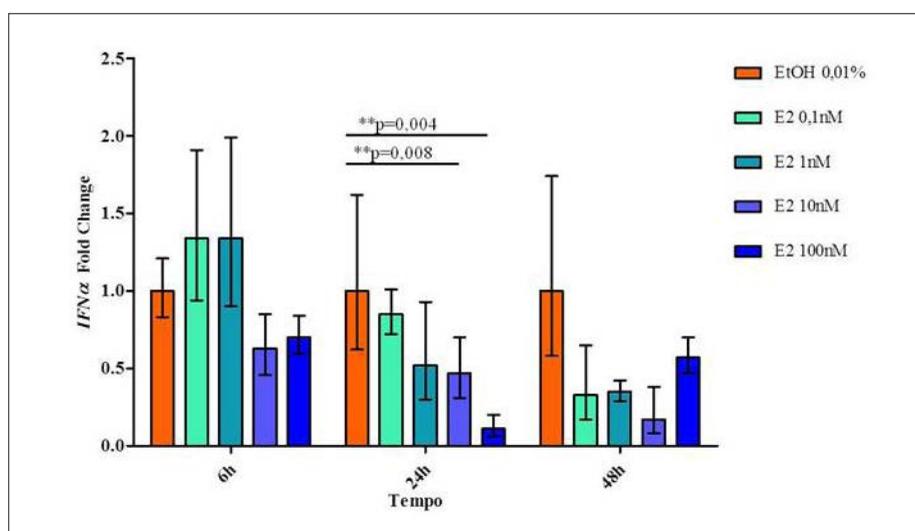


Figura 3 - Espressione genetica di *IFN α* in macrofagi U937 dopo trattamento con E2. Alle cellule di controllo (EtOH 0.01%) è stato attribuito Fold Change = 1. I dati sono rappresentativi di tre esperimenti indipendenti. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. La significatività statistica è stata attribuita per $p < 0,01$. ** $p < 0,001$.



(Livak et al., 2001) e l'analisi statistica eseguita con il software REST-384[®] versione 2, usando il Pair Wise Fixed Reallocation Randomisation Test[®] (Pfaffl et al., 2002). Ai medesimi tempi di trattamento sono stati raccolti i surnatanti cellulari per valutare BLYS proteina solubile, mediante kit ELISA commerciale (R&D System). I livelli di BLYS sono stati normalizzati per la quantità di proteine totali nel surnatante, misurata mediante il metodo Bradford, ed analizzati statisticamente mediante analisi multivariata per misure ripetute.

Risultati: In entrambi i fenotipi cellulari, il trattamento con E2 non ha indotto un cambiamento dell'espressione genica di BLYS, ai vari tempi e dosi di trattamento analizzati ($p = n.s.$). La proteina BLYS era costitutivamente rilasciata in forma solubile sia dai monociti che dai macrofagi, e il trattamento con E2 ha indotto un maggior rilascio di BLYS a partire da 10nM e alle 48 ore di trattamento (Fig. 1). Il trattamento con E2 ha

indotto: nei monociti una up-regolazione dell'espressione genica di IFN α a partire da 6 ore di trattamento (Fig. 2), nei macrofagi una down-regolazione tempo-dipendente, statisticamente significativa alle due dosi più elevate dopo 24 ore dal trattamento (Fig. 3).

Conclusioni: L'induzione di IFN α data da un trattamento a breve termine con E2, conferma il ruolo primario degli estrogeni nella modulazione delle citochine coinvolte nell'immunità innata, con effetti differenti dipendenti dal fenotipo cellulare. In questo modello in vitro, la scarsa modulazione di BLYS da parte di E2, suggerisce che la risposta agli estrogeni dell'immunità adattativa sia primariamente regolata da uno specifico milieu citochinico.

Keywords: 17-beta estradiolo, Interferon alpha, B Lymphocyte Stimulator.

TROMBOSI RICORRENTI IN PAZIENTE CON LINFADENITE TUBERCOLARE E CONNETTIVITE**P199****P. Moscato, R. Cioffi, A. Merchionda, G. Loi, P. Perna***Azienda Ospedaliera Universitaria Salerno*

Scopo del lavoro: La stretta connessione tra infiammazione e coagulazione, rappresentata dall' ipercoagulabilità è un dato emergente nella letteratura (1-3). Sono stati descritti casi di complicanze vascolari in corso di infezione da *M. tuberculosis* (1, 2) ed un incremento delle proteine di fase acuta della flogosi associate ad ipercoagulabilità (2).

Materiali e Metodi: In questo report descriviamo il caso di una donna di 55 anni con sindrome coronarica acuta trattata con angioplastica percutanea coronarica (PTCA) con posizionamento di stent medicato sulla coronaria sinistra in corso di terapia anticoagulante con warfarin sodico e duplice terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel.

La paziente presentava una storia clinica di patologia vascolare pluridistrettuale: pregressa angioplastica coronarica e posizionamento di stent medicato sulla coronaria destra ed arteriopatía obliterante periferica ai quattro arti trattata con stents. All'EO linfadenomegalia laterocervicale. Esami ematocchimici: presenza ad alto titolo di: ANA, anti-ENA, anti ds-DNA, ed ACA, LAC. Rx torace: nodulo calcifico di circa 1 cm al polmone sinistro. TC polmonare: numerose linfadenomegalie in sede laterocervicale, subclaveare mediastinica, presentanti elevata attività metabolica alla PET. Biopsia di linfonodo laterocervicale: presenza di cellule epitelioidei e giganti compatibili con granuloma non necrotizzante (linfadenite tubercolare). L'infezione da *M. tuberculosis* veniva poi confermata con ELISPOT. Venne posta anche diagnosi di connettivite indifferenziata.

Risultati: Fu intrapresa terapia antitubercolare combinata per sei mesi, terapia anticoagulante associata alla duplice antiaggregazione assieme alla statina ad alte dosi. Dopo i primi tre mesi di terapia venne aggiunto MTX ed al quinto mese la pa-

ziente fu sottoposta ad intervento di rivascularizzazione con bypass aortocoronarico (BPAC) per l'evidenza angiografica di malattia trivasale.

Dopo la BPAC e dall'inizio della terapia immunosoppressiva la paziente non presentò altri eventi tromboembolici,

Conclusioni: Questo caso clinico suggerisce una possibile associazione tra patologia tubercolare, connettivite e trombosi. In questo caso lo stimolo infiammatorio associato all'infezione tubercolare e la connettivite indifferenziata avevano portato ad uno stato di trombofilia acquisita sostenuto anche dalla presenza degli anticorpi antifosfolipidi. Il ruolo patogenetico della patologia infiammatoria ed autoimmune della paziente verrebbe supportato dall'assenza di recidive tromboemboliche dopo l'eradicazione dell'infezione tubercolare e dopo l'inizio dell'appropriata terapia immunosoppressiva.

Bibliografia

1. Naithani R, Agrawal N, Choudhary VP. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007; 18: 377-80.
2. Robson SC, White NW, Aronson I, Woollgar R, Goodman H, Jacobs P. Acute phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol*. 1996; 93: 943-9.
3. Mosca M., Virdis A, Tani C., Ghiandoni L., Versari D., Duranti E, D'Ascanio A, Solvetti A., Taddei S., Bombardieri S. Vascular reactivity in patient with underdifferentiated connective tissue disease Atherosclerosis. 2008; 06: 021.

Keywords: *Trombosi, Tuberculosis, Connettivite.*

24 novembre 2017

P200 - P221 SESSIONE POSTER 11
MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatore:
M. Bardelli (Siena)

TRAIETTORIE DI EVOLUZIONE CLINICA DELLA SINDROME ANTI-SINTETASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO DI COORTE

P200

F. Furini¹, C.A. Scirè¹, F. Iannone², I. Cavazzana³, F. Franceschini³, R. Neri⁴, A. Doria⁵, E. Bartoloni⁶, M. Giannini², L. Quartuccio⁷, S. Parisi⁸, S. Barsotti⁴, R. Pellerito⁹, G. Paolazzi¹⁰, N. Pipitone¹¹, M. Sebastiani¹², A. Manfredi¹², E. Fusaro⁸, S. Scarpato¹³, C. Selmi¹⁴, N. del Papa¹⁵, C. Cosso¹⁶, M. Benucci¹⁷, E. Bravi¹⁸, M. Romano¹⁹, G. Emmi²⁰, F. Conti²¹, A. Iuliano²², P. Tomietto²³, I. Olivieri²⁴, F. Salaffi²⁵, A. Ghirardello⁵, A. Belotti Masserini²⁶, A. Batticciotto²⁷, P.P. Sainaghi²⁸, M. Govoni¹, L. Cavagna¹⁹

¹UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna Università di Ferrara; ²Dipartimento Interdisciplinare di Medicina e Unità operativa di Reumatologia, Università di Bari; ³Unità Operativa di Reumatologia, Università e Azienda Ospedaliera Spedali Civili Brescia; ⁴Divisione di Reumatologia Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa; ⁵Dipartimento di Medicina, Divisione di Reumatologia Università di Padova; ⁶Unità Operativa di Reumatologia Dipartimento di Medicina Università di Perugia; ⁷Clinica di Reumatologia Dipartimento di Medicina e Scienze biologiche, Ospedale Santa Maria della Misericordia Udine; ⁸Dipartimento di Reumatologia, Città della Salute e della Scienza Università di Torino; ⁹Divisione di Reumatologia, Ospedale Mauriziano Torino; ¹⁰Unità di Reumatologia Ospedale Santa Chiara, Trento; ¹¹Unità di Reumatologia Dipartimento di Medicina interna Ospedale Santa Maria IRCCS Reggio Emilia; ¹²Unità di Reumatologia Università di Modena e Reggio Emilia Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; ¹³U.O. di Reumatologia ASL di Salerno; ¹⁴Divisione di Reumatologia ed Immunologia Clinica Ospedale Humanitas Rozzano, Milano; ¹⁵U.O.C. Reumatologia Azienda Ospedaliera Gaetano Pini Università degli Studi di Milano; ¹⁶Divisione di Reumatologia Clinica Dipartimento di Medicina Interna Università di Genova-Marco Cimmino, Divisione di Reumatologia clinica Dipartimento di Medicina Interna Università di Genova; ¹⁷Unità di Reumatologia Azienda Sanitaria di Firenze Ospedale San Giovanni di Dio Firenze; ¹⁸Unità di Reumatologia Ospedale Guglielmo di Saliceto Piacenza; ¹⁹Divisione di Reumatologia, Università e IRCCS Policlinico S. Matteo Pavia; ²⁰Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Firenze; ²¹Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Interna e Medicina Specialistica-Reumatologia Università Sapienza Roma; ²²U.O.C. di Reumatologia Ospedale San Camillo Forlanini Roma; ²³Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste; ²⁴Dipartimento di Reumatologia della Lucania Ospedale San Carlo di Potenza e Madonna delle Grazie di Matera; ²⁵Dipartimento di Reumatologia Ospedale C. Urbani Jesi Università delle Marche; ²⁶ASST Bergamo Ovest, UOC Medicina, Ospedale di Treviglio; ²⁷Rheumatology Unit, Luigi Sacco University Hospital, Milan; ²⁸Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale UPO, Novara; Division of Internal Medicine, Immunorheumatology Unit, AOU Maggiore della Carità, Novara

Scopo del lavoro: La Sindrome Anti-Sintetasi (SAS) si caratterizza per la triade clinica: artrite, miosite ed interstiziopatia polmonare. Alcuni pazienti (pz) esordiscono con tutte e tre le manifestazioni (forma completa) mentre altri con una o due manifestazioni e nel corso del follow-up possono evolvere o meno in forma completa. Lo scopo del lavoro è quello di identificare le diverse traiettorie di malattia sulla base dell'esordio clinico.

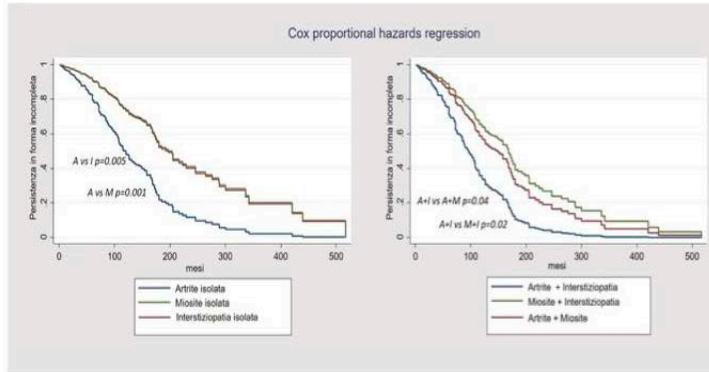
Materiali e Metodi: Sono stati analizzati 580 pz dello studio AENEAS, studio retrospettivo di coorte multicentrico-internazionale, che include pazienti con positività di anticorpi anti-sintetasi (AAS) ed almeno una manifestazione clinica tipica (miosite, artrite o interstiziopatia polmonare), reclutati da centri reumatologici. Sono state raccolte retrospettivamente caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche. L'analisi ha valutato il rischio di progressione delle forme incomplete verso la forma completa, confrontando i diversi pattern di esordio in modo univariato e aggiustato per potenziali confondenti, attraverso modelli di sopravvivenza di Cox.

Risultati: Sono stati analizzati 580 pz: 79 (13.6%) con forma completa e 501 (86.4%) incompleta, di cui: artrite isolata 129 (25.8%), artrite e interstiziopatia 49 (9.8%), artrite e miosite 65 (12.9%), interstiziopatia isolata 106 (21.2%), miosite isolata 90 (17.9%), miosite e interstiziopatia 62 (12.4%). 423 (72.9%) pz erano positivi per Jo-1 vs 148 (25.5%) positivi per altri AAS mentre 6 (1.6%) presentavano associazione di due anticorpi. 175/501 (35%) pz evolvevano in SAS completa. L'influenza delle variabili demografiche, cliniche

Tabella I

	HR univariato (CI 95%)	P	HR multivariato (CI 95%)	P
Eta' esordio (anni)	1.02 (1.01-1.03)	0.000	1.01 (1.01 -1.04)	0.00
Ritardo diagnostico (mesi)	0.995(0.991-0.998)	0.009	0.99 (0.98-0.99)	0.00
Sesso F vs M	1.24 (0.85-1.80)	0.25	1.07 (0.71-1.61)	0.72
Solo Artrite all'esordio	Riferimento	/	Riferimento	/
Solo Interstiziopatia all'esordio	0.55 (0.32-0.95)	0.032	0.42 (0.23-0.77)	0.005
Solo Miosite all'esordio	0.47 (0.29-0.76)	0.002	0.41 (0.25-0.70)	0.001
Artrite+Miosite all'esordio	1.12 (0.72-1.73)	0.6	0.77 (0.47-1.26)	0.31
Miosite+Interstiziopatia all'esordio	0.65 (0.35-1.18)	0.16	0.61 (0.31-1.18)	0.15
Artrite+ Interstiziopatia all'esordio	1.98 (1.22-3.20)	0.005	1.48 (0.87-2.53)	0.15
JO1	Riferimento	/	Riferimento	/
PL7	0.85 (0.49-1.48)	0.57	1.12 (0.63-2.08)	0.69
PL12	0.42(0.19-0.91)	0.028	0.92 (0.40-2.08)	0.84
EJ	1.4 (0.57-3.42)	0.460	1.00 (0.36-2.82)	0.99
OJ	1.23 (0.30-5.01)	0.765	0.90 (0.21-3.79)	0.88
Associazione AAS	1.66 (0.73-3.76)	0.225	2.34 (0.97-5.64)	0.056
Anti-Ro/SSA	0.99 (0.73-1.34)	0.97	0.92 (0.66-1.29)	0.66
Sierologia positiva per FR e/o ACCP	1.38 (1.00-1.91)	0.049	1.14 (0.80-1.62)	0.46
Febbre	1.24 (0.91-1.68)	0.16	1.18 (0.85-1.63)	0.32
Fenomeno di Raynaud	1.03 (0.76-1.38)	0.841	1.00 (0.72-1.39)	0.98
Mani da meccanico	1.43 (1.04-1.95)	0.024	1.44 (1.03-2.02)	0.033

Figura 1



(includere le manifestazioni di accompagnamento) e sierologiche sulla progressione delle forme incomplete, analizzata con modelli univariati e multivariati è riportata in tabella 1. I rischi di evoluzione aggiustati per i diversi pattern di esordio sono riportati in figura 1.

Conclusioni: Questa analisi conferma come l'esordio con artrite sia uno dei fattori principali di evoluzione verso forme complete, anche indipendentemente dall'assetto anticorpale e da altri fattori di confondimento. Tali risultati supportano il ruolo centrale del reumatologo nella gestione multidisciplinare del paziente con SAS.

Keywords: *Sindrome antisintetetica, Anticorpi anti-sintetasi, Evoluzione clinica.*

EFFICACIA DELLE IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA NEL TRATTAMENTO DELLA DISFAGIA REFRATTARIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

P201

M. Giannini¹, M.L. Fiorella², D. D'Abbicco³, A. Amati⁴, A. Lia⁴, F. Girolamo⁴, F. Cacciapaglia¹, F. Iannone¹

¹Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Medicina, U.O. Reumatologia Universitaria, Bari;

²Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed organi di senso, Clinica Otorinolaringoiatrica, Policlinico, Bari;

³Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Chirurgia Marinaccio; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed organi di senso, Neurologia, Policlinico

Introduzione: La Polimiosite (PM) e la Dermatomiostite (DM) sono malattie infiammatorie sistemiche che interessano la muscolatura striata scheletrica ed altri organi. L'infiammazione muscolare dell'ipofaringe e del primo tratto dell'esofago ne compromette la motilità causando disturbi della deglutizione. La terapia di PM/DM si basa essenzialmente sull'impiego di steroidi e immunosoppressori, tuttavia l'impegno esofageo si rivela spesso refrattario alle terapie standard.

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia e la sicurezza delle immunoglobuline endovena (IVIg) nel trattamento della disfagia refrattaria in pazienti affetti da PM/DM trattati con terapie convenzionali per almeno 3 mesi.

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 17 pazienti (15 F), 8 DM, 9 PM secondo i criteri di Bohan e Peter, trattati con prednisone (dose media di 20 mg/day) ± Methotrexate (15 mg/wk) o Azatioprina (100 mg/day) per almeno 3 mesi, senza beneficio sulla disfagia. Tutti i pazienti hanno ricevuto una somministrazione di IVIg alla posologia di 2 g/kg in un solo giorno ogni due mesi per 3 cicli. Al baseline e prima di ogni infusione, sono stati effettuati: dosaggio dei livelli di creatinofosfochinasi (CK), Manual Muscle Test su 12 distretti muscolari (MMT12); per la valutazione della disfagia, Eating Assessment Tool (EAT), positivo per uno score maggiore o uguale a 3, Three-oz Swallow Test (3oST) e fibrolaringoscopia (FEES) con determinazione del deficit propulsivo e del ristagno di bolo liquido e solido. L'analisi statistica è stata condotta mediante il Test T-Student e il Chi-square test.

Risultati: Al baseline, tutti i pazienti avevano un EAT score maggiore o uguale a 3 (score medio: 16.2±9); in 3 pazienti il 3oST per i solidi era positivo, in un solo paziente era positivo il 3oST per i liquidi. I livelli di CK erano lievemente aumentati (474±720 UI/L), l'MMT12 era 4.45±0.35. Abbiamo osservato un significativo miglioramento dell'EAT score dopo la prima somministrazione di IVIg (9±8, p=0.006) con un'ulteriore riduzione dello score dopo la seconda (7.4±8, p=0.007) ed un mantenimento del risultato dopo la terza (7.6±8, p=0.008). Alla FEES, abbiamo rilevato un miglioramento del deficit propulsivo, una risoluzione del ristagno solido ed una parziale risoluzione di quello liquido. L'MMT12 ha mostrato un progressivo incremento dopo ogni dose fino ad uno score di 4.86±0.16 dopo la terza (p=0.001). Infine, dopo la terza somministrazione, 3 pazienti hanno sospeso la terapia steroidea, i rimanenti 12 hanno raggiunto un dosaggio minimo di 5 mg/day di prednisone (p=0.04).

Conclusioni: In accordo con la letteratura, i nostri risultati evidenziano un significativo effetto delle IVIg sulla disfagia oltre ad un effetto steroid-sparing e sul recupero della forza muscolare. Sebbene siano necessari studi su una più ampia coorte di pazienti ed un follow-up più lungo, il nostro studio corrobora l'utilità delle IVIg nel trattamento delle miositi, in particolare nelle forme ad impegno esofageo resistenti ai trattamenti standard.

Keywords: *Miopatie infiammatorie, Disfagia refrattaria, Immunoglobuline endovena.*

STUDIO DI VALIDAZIONE DELL'ECOGRAFIA DEL PROFILO PLEURICO COME STRUMENTO DI VALUTAZIONE DELLE ILD IN CORSO DI SINDROME DI SJOGREN PRIMATIVA: CORRELAZIONI CON LO SCORE DI WARRICK

P203

F. Ferro¹, A. Bulleri², A. Delle Sedie¹, E. Elefante¹, N. Luciano¹, S. Barsotti³, E. Cioffi¹, M. Mosca¹, C. Baldini¹

¹U.O. Reumatologia, AOUP, Pisa; ²U.O. Radiologia, AOUP, Pisa; ³Dipartimento di Biotecnologie Mediche Università di Siena

Scopo del lavoro: L'ecografia polmonare è una tecnica emergente per la diagnosi precoce di interstiziopatia polmonare (ILD) in corso di sindrome di Sjögren primitiva (pSS). Gli studi di validazione dell'ecografia delle irregolarità pleuriche (PI-US) nei confronti della TC torace ad alta risoluzione (HRCT) sono scarsi e condotti utilizzando score tomografici qualitativi o semiquantitativi difficilmente riproducibili. Scopo di questo studio è stato quello di validare la PI-US in corso di ILD utilizzando come score radiografico di riferimento lo score di Warrick, già ampiamente validato nelle fibrosi polmonari primitive e secondarie ad altre Connettività Sistemiche.

Pazienti e Metodi: Da una coorte monocentrica di 395 pazienti con pSS sono stati selezionati 17 soggetti ILD+ e 28 ILD- sottoposti ad indagini TC nell'ambito di uno screening linfoproliferativo o per altre comorbidità.

L'ecografia pleurica è stata condotta da unico operatore, utilizzando MyLab25 (Esaote) con sonda lineare da 5 cm e 10 Mhz e uno score semiquantitativo da 0 a 2 assegnato in base al grado di severità delle irregolarità pleurica per ogni campo polmonare esplorato; sono stati inoltre calcolati score totali e parziali per campo (in particolare score parziali per i campi postero-inferiori). Le HRCT dei pazienti arruolati nello studio sono state valutate da un secondo operatore, radiologo esperto in interstiziopatie polmonari, attribuendo lo score di Warrick ai pazienti ILD+.

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 45 pazienti (40 F: 5 M), con età media di 59±13 anni, durata del follow-up di 6,5±6 anni, 37/45 positivi per anti-Ro/SSA. Dei 17 pazienti ILD+, 11 hanno mostrato lesioni tomografiche (TC) compatibili con "non specific interstitial pneumonia" (NSIP) e 6 con "usual interstitial pneumonia" (UIP). Lo score PI-US medio totale è risultato statisticamente più alto nei pazienti ILD+ rispetto ai pazienti ILD- (50±26 vs 24±17, p<0,001), analogamente allo score PI-US medio limitato ai campi postero-inferiori (20±9 vs 8±7, p<0,001).

È emersa una correlazione altamente significativa tra lo score di Warrick e lo score PI-US totale (r=0,813, p<0,001), così come tra lo score di Warrick e lo score PI-US postero-inferiore (r=0,914, p<0,001) e tra i due score PI-US (r=0,855, p<0,001).

Conclusioni: La stretta correlazione tra lo score di Warrick e gli score PI-US rendono l'ecografia del profilo pleurico una metodica promettente per la valutazione non invasiva dell'impegno polmonare in corso di pSS. Studi futuri chiariranno se la limitazione ai soli campi polmonari inferiori possa essere altrettanto efficace, permettendone una esecuzione più rapida e quindi applicabile come metodica di screening nella pratica clinica ambulatoriale.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Ecografia polmonare, Interstiziopatia polmonare.*

DETERMINAZIONE DEI 3 ISOTIPI DEL FATTORE REUMATOIDE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: POSSIBILE RUOLO PROGNOSTICO PER MANIFESTAZIONI EXTRA-GHIANDOLARI DI MALATTIA

P204

E. Marcucci¹, A. Alunno¹, F. Carubbi^{2,3}, G.M.C. La Paglia¹, E. Valentini¹, M.C. Leone¹, A.F. Bonifacio¹, E. Bartoloni¹, F. Luccioli¹, R. Gerli¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; ²ASLI Avezzano Sulmona L'Aquila,

Dipartimento di Medicina, L'Aquila; ³Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila, L'Aquila

Scopo del lavoro: La positività per il fattore reumatoide (FR) è un riscontro molto frequente in corso di sindrome di Sjögren primaria (pSS), tuttavia nella pratica clinica la determinazione di tutti e 3 gli isotipi non viene comunemente impiegata. Pertanto, pazienti che risultano FR- potrebbero tuttavia presentare un altro isotipo e pertanto essere misconosciuti. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare qualora la determinazione contemporanea dei 3 isotipi di FR possa essere d'aiuto al clinico nella stratificazione dei pazienti affetti da pSS.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 87 pazienti affetti da pSS in accordo ai criteri Americani-Europei del 2002 e il FR IgG, IgA ed IgM è stato valutato mediante ELISA. Sono stati raccolti i dati clinici e sierologici dei pazienti e analizzati in relazione alla positività per uno, due o tutti e tre gli isotipi.

Risultati: La positività per tutti e 3 gli isotipi di FR è stata riscontrata in 64 degli 87 pazienti (73%). 8 pazienti (9%) presentavano un solo isotipo (IgG o IgA) mentre 9 pazienti (10%) ne presentavano 2 (IgG + IgA o IgG + IgM). 6 pazienti (7%) non mostravano nessuno dei 3 isotipi. È interessante

notare come l'impegno del sistema nervoso periferico (SNP) e l'impegno gastrointestinale fossero significativamente più prevalenti nei pazienti totalmente sieronegativi rispetto ai pazienti con 1, 2 o 3 isotipi (p<0,0001). La regressione logistica binaria ha confermato tale riscontro rivelando un odds ratio di 15 (p=0,01) nei pazienti sieronegativi relativamente alla presenza di impegno SNP. Inoltre, l'impegno renale si riscontrava esclusivamente nei pazienti con un solo isotipo positivo ma non nei pazienti sieronegativi o con 2 e 3 isotipi (p=0,0002).

Conclusioni: La determinazione dei 3 isotipi di FR sembrerebbe utile nella pratica clinica in quanto i pazienti negativi per tutti e 3 sono quelli a maggiori rischio di presentare impegno SNP e GI mentre quelli con un solo isotipo presentano più frequentemente impegno renale. Studi su casistiche più ampie potranno chiarire l'esistenza di eventuali associazioni con altre manifestazioni cliniche.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Fattore reumatoide, Manifestazioni sistemiche.*

RANTES/CCL5: UN POSSIBILE MARCATORE SPECIFICO DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJOGREN PRIMARIA P205

M. Orlandi¹, I. Puxeddu², C. Baldini², S. Guiducci¹, E. Romano¹, F. Ferro², M. Mosca², M. Matucci Cerinic¹

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, SOD Reumatologia, Firenze;

²Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro: L'interstiziopatia polmonare (ILD) rappresenta una grave complicanza della Sindrome di Sjogren primaria (pSS). In termini di morbilità e mortalità. Ad oggi non esistono marcatori sierici diagnostici o predittivi di ILD in corso di pSS. Lo scopo di questo studio sperimentale è stato l'identificazione di nuovi marcatori sierici di ILD nei pazienti con pSS. L'identificazione di markers sierici di ILD in pSS potrebbe avere un ruolo diagnostico, prognostico e terapeutico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 46 pazienti; 26 pazienti affetti da (pSS) secondo i criteri AECG 2002, di cui 9 presentavano ILD. Il gruppo di controllo comprendeva 20 pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) secondo i criteri ACR/EULAR 2013, di cui 11 con ILD e 32 volontari sani.

Mediante test ELISA sono stati valutati i livelli sierici di alcune citochine coinvolte nella patogenesi di ILD: RANTES/CCL5 che recluta i linfociti T, IL-8/CXCL 8 che recluta i neutrofili e MCP-1 /CCL2 che recluta i monociti. Lo studio ha inoltre studiato alcuni marcatori di danno alveolare e fibrosi polmonare: Krebs Von Den Lungen-6/KL-6 e Catelicidina/LL-37.

Risultati: I livelli sierici di RANTES nei pazienti affetti da

pSS ed ILD sono emersi significativamente più alti rispetto ai pazienti con pSS senza ILD ($p=0,002$) ma anche rispetto ai controlli sani ($p=0,04$). Inoltre i livelli di RANTES sono risultati significativamente più alti nei pazienti con pSS ed ILD rispetto ai pazienti affetti da SSc ($p=0,0017$). Il confronto tra i pazienti con pSS ed ILD e pazienti affetti da SSc con ILD ha mostrato una tendenza alla significatività ($p=0,07$). I livelli sierici di KL-6 nei pazienti affetti da pSS ed ILD sono significativamente più alti rispetto ai pazienti senza ILD ($p=0,001$) ma anche rispetto ai controlli sani ($p=0,007$).

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece trovata confrontando i livelli sierici di IL-8/ CXCL 8, MCP-1/ CCL2 e LL-37 tra i diversi gruppi in esame.

Conclusioni: Questo studio pilota ha dimostrato non solo che RANTES è un marcatore sierico di ILD ma che è specifico per ILD in corso di pSS. KL-6 si è dimostrato essere un marcatore sierico di ILD ma con significato aspecifico di danno polmonare.

Keywords: Sindrome di Sjogren, Interstiziopatia, Marcatori sierici.

ISTOLOGIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN, ASSOCIAZIONE CON GLI ASPETTI CLINICI E DI LABORATORIO P206

S. Colafrancesco¹, F. Arienzo¹, B. Cerbelli², C. Giordano², C. D'amati², R. Priori¹, G. Valesini¹

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

²Dipartimento di Radiologia, Oncologia e Scienza Patologiche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: La biopsia delle ghiandole salivari minori (GSM) effettuata in pazienti con Sindrome di Sjögren (SS) rappresenta uno strumento utile non solo a scopo diagnostico ma anche prognostico. Il riconoscimento di centri germinativi (CG), mediante staining in Ematossilina Eosina (EE) ed Immunostochimica (IHC) [per linfociti T, B e cellule follicolari dendritiche (CFD)], è importante in virtù della possibile associazione con lo sviluppo di linfoma. Il Focus Score (FS) valuta l'entità dell'impegno ghiandolare, tuttavia non fornisce informazioni in merito agli aspetti qualitativi degli infiltrati quali: entità, struttura e localizzazione. Scopo di questo lavoro è ricercare la presenza di associazioni tra gli aspetti istologici delle GSM e le caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pazienti ed inoltre, valutare l'utilità di parametri istologici diversi dal FS e dai CG, per caratterizzare i pazienti.

Materiali e Metodi: Sono state raccolte le caratteristiche cliniche e di laboratorio di pazienti con SS (AECC) afferenti presso la nostra Sjögren Clinic e sottoposti a biopsia delle GSM. Su sezioni di GSM, sono stati effettuati staining sequenziali in EE ed IHC [polyclonal rabbit anti-CD3 (linfociti T); monoclonal mouse anti-CD20 (linfociti B); monoclonal mouse anti-CD21 (CFD)]. Le immagini sono state raccolte mediante Zeiss Axio Scan ed analizzate (ZEN software) come

Caratteristiche cliniche	Numero (%)
Sesso (M/F)	4/49
Età media alla diagnosi (media±DS, anni)	54.9±12.1
Xerofthalmia	47/53 (88.6)
Xerostomia	47/53 (88.6)
Tumefazione ghiandole salivari	16/53 (30.1)
Artrite	8/53 (15)
Linfoma	0/53 (0)
Porpora	2/53 (3.7)
Coinvolgimento del SNP e/o SNC	1/53 (1.8)
Pancreatite	1/53 (1.8)
Caratteristiche di laboratorio	
ANA	39/53 (73.6)
Anti-Ro/SSA	17/53 (32.1)
Anti-La/SSB	14/53 (26.4)
Ipergammaglobulinemia	18/53 (33.9)
Fattore Reumatoide	10/53 (19)
Leucopenia	8/53 (15)
Ipocomplementemia	6/53 (11.3)
Componente monoclonale	8/53 (15)
Crioglobulinemia	2/53 (3.7)

segue: calcolo del FS, area media dei foci, percentuale di infiltrazione, presenza di foci segregati in aree B e T (SF), CG e presenza di lesioni linfocitoidali (LELs).

Risultati: Sono state analizzate 53 GSM (Tabella). Il FS è risultato correlare con la percentuale di infiltrazione ($p < 0.001$) così come con la presenza di SF ($p = 0.005$), CG ($p = 0.02$) e LELs ($P = 0.005$). L'area media dei foci e la percentuale di infiltrazione correlavano con la presenza di SF ($p = 0.0002$ e $p < 0.001$, rispettivamente), CG ($p = 0.0004$ e $p < 0.001$, rispettivamente) e LELs (entrambi $p < 0.001$). La presenza di SF correlava con i CG e LEL ($p < 0.001$). La positività per ANA si associava con la presenza di SF ($p = 0.029$, OR=5.7 CI=1.1-28.8), la tumefazione delle ghiandole salivari con la presenza di CG ($p = 0.043$, OR=4, CI=1.1-15).

Conclusioni: Alla luce della associazione con CG e LEL, il FS sembrerebbe rappresentare uno strumento utile nel ri-

specchiare il rischio di linfoma. Le caratteristiche qualitative degli infiltrati (foci segregati, percentuale di infiltrazione e area media dei foci) appaiono strettamente correlate tra loro. Analogamente al FS, l'associazione di queste caratteristiche con la presenza di CG e LEL ne sostiene l'importanza anche a scopo prognostico, suggerendo come anch'esse dovrebbero essere prese in considerazione durante una valutazione istologica di routine. La mancanza di una correlazione tra parametri istologici e caratteristiche cliniche/laboratorio suggerirebbe una debole associazione tra istologia e specifici fenotipi di malattia. Fa eccezione la relazione tra CG e tumefazione delle ghiandole salivari che conferma il link di entrambi con il rischio di linfoma.

Keywords: Ghiandole salivari, Istologia, Centri germinativi.

PREVALENZA E SIGNIFICATO DEGLI ANTICORPI ANTI-PROTEINE CARBAMILATE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P207

A.F. Bonifacio¹, A. Alunno¹, F. Carubbi^{2,3}, H. Bang⁴, O. Bistoni¹, P. Studenic⁵, G. Steiner⁵, R. Gerli¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ²ASL1 Avezzano Sulmona L'Aquila, Dipartimento di Medicina, L'Aquila; ³Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila; ⁴Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany; ⁵Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine 3, Medical University Vienna

Scopo del lavoro: La carbamilazione è una modifica post-traslazionale delle proteine tale per cui un residuo aminoacidico di lisina viene convertito in omocitrullina. Analogamente alla citrullinazione, uno dei principali stimoli alla carbamilazione è il fumo di sigaretta. Gli anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-carP) sono stati ampiamente studiati in corso di artrite reumatoide ma i dati disponibili in corso di sindrome di Sjögren primaria (pSS) sono scarsi e ottenuti con kit ELISA home-made. Lo scopo di questo studio è stato valutare la prevalenza degli anti-CarP in pazienti con pSS utilizzando un saggio ELISA specifico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 87 pazienti affetti da pSS in accordo ai criteri Americani-Europei del 2002 e gli anticorpi anti-CarP sono stati valutati mediante saggio ELISA basato sull'utilizzo della vimentina mutata carbamilata in posizione 7. Per indagare l'eventuale effetto degli amminoacidi vicini, la carbamilazione è stata alternativamente inserita anche in posizione 2 ('peptide inverso'). Sono stati raccolti i dati clinici e sierologici dei pazienti e analizzati in relazione agli anticorpi anti CarP.

Risultati: Gli anticorpi anti-CarP sono stati identificati in 4 pazienti con pSS (5%) e in tutti e 4 l'antigene era la vimentina mutata carbamilata ma in nessun caso il peptide inverso. I pazienti positivi per gli anti-CarP presentavano maggior prevalenza di leucopenia ($p = 0,01$) e tumefazione parotidea ($p = 0,03$) ma sorprendentemente, nessuno dei pazienti con anti-CarP presentava impegno articolare ($p = 0,03$) rispetto ai pazienti con anti-CarP negativi. Inoltre nessuno dei pazienti anti-CarP positivi era attuale o ex fumatore.

Conclusioni: Il nostro studio ha valutato per la prima volta gli anticorpi anti-vimentina mutata carbamilata in corso di pSS dimostrando che la positività per questa tipologia di anti-CarP non si associa con l'impegno articolare e con il fumo in questa patologia. Viceversa, i pazienti che presentano tali anticorpi presentano leucopenia e tumefazione parotidea. Gli anti-CarP potrebbero avere un ruolo nella stratificazione dei pazienti affetti da pSS e verosimilmente sono indotti da fattori diversi dal fumo di sigaretta.

Keywords: Sindrome di Sjogren, anti-CarP, leucopenia.

PREVALENZA, ASSOCIAZIONI CLINICHE E CROSS-REATTIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTI-SACCAROMYCES CEREVISIAE IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P208

M.C. Leone¹, A. Alunno¹, F. Carubbi^{2,3}, O. Bistoni¹, R. Gerli¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; ²ASL1 Avezzano Sulmona L'Aquila, Dipartimento di Medicina, L'Aquila; ³Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila

Scopi dello studio: Il *Saccharomyces cerevisiae* è un lievito comunemente usato nell'industria alimentare. Molteplici studi hanno confermato il ruolo degli anticorpi diretti verso il fosfopeptidomannano di parete del *S. cerevisiae* (ASCA) come

marker per la malattia di Crohn (MC) ma sono stati altresì identificati in pazienti affetti da patologie autoimmunitarie sistemiche e organo specifiche. Sebbene il significato patogenetico degli ASCA in corso di patologie autoimmunitarie non

sia stato ancora chiarito, uno dei meccanismi possibili è quello del mimetismo molecolare del peptidomannano di parete con autoantigeni. Ad oggi gli ASCA non sono stati mai valutati in corso di pSS, pertanto lo scopo di questo studio è stato valutare gli ASCA IgG ed IgA in tale patologia ed identificarne il possibile ruolo patogenetico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 104 pazienti affetti da pSS in accordo ai criteri Americani-Europei e 30 controlli sani (HD) comparabili per sesso ed età. Gli ASCA IgG+IgA sono stati valutati su siero mediante metodica screen dot. Le sottopopolazioni T linfocitarie circolanti sono state determinate in campioni appaiati di sangue venoso periferico mediante citofluorimetria. La sequenza aminoacidica del fosfopeptidomannano di parete del *S. cerevisiae* e autoantigeni specifici per la pSS (Ro/SSA 52kD e 60kD, La/SSB) sono stati confrontati mediante il database del National Center for Biotechnology Information (NCBI) con lo strumento Basic Local Alignment Search Tool (BLAST).

Risultati: Gli ASCA sono risultati positivi in 5 dei 104 pazienti con (4.8%). Nessuno dei pazienti pSS ASCA+ presentava MC o altre patologie autoimmunitarie che potessero giustificare la positività di tali anticorpi. I pazienti ASCA+ presentavano più frequentemente una riduzione delle frazioni C3 e C4 del complemento, una maggior prevalenza di manifestazioni pol-

monari, articolari e cutanee ($p < 0,05$). L'analisi in regressione logistica binaria ha dimostrato che i pazienti ASCA+ hanno un'odds ratio di 14 ($p = 0,006$) relativamente alla presenza di manifestazioni cutanee. Tutti i pazienti ASCA+ ma solo il 39% dei pazienti ASCA- presentano contemporaneamente anticorpi anti-Ro52, anti-Ro60 e anti-La ($p = 0,01$). Non sono state riscontrate differenze delle sottopopolazioni T cellulari circolanti nei pazienti ASCA+ rispetto ai pazienti ASCA-. Il mannano di superficie del *S. cerevisiae* presenta una notevole similarità con gli autoantigeni Ro/SSA 52kD, 60kD e La/SSB. La più alta analogia è stata riscontrata allineando la sequenza del mannano con Ro60/SSA.

Conclusioni: Il nostro studio ha valutato per la prima volta gli ASCA IgG+IgA con una metodica altamente specifica in un'ampia coorte di pazienti affetti da pSS. In particolare, gli ASCA identificano uno specifico sottogruppo di pazienti caratterizzati da un quadro clinico e sierologico peculiare caratterizzato da ipocomplementemia, manifestazioni cutanee, anticorpi anti-Ro52, anti-Ro60 e anti-La. Tale riscontro, in associazione all'elevata similarità del mannano di superficie di *S. cerevisiae* suggerisce un possibile ruolo patogenetico mediante mimetismo molecolare degli ASCA in corso di pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, ASCA, Manifestazioni cutanee.*

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

P209

C. Gelardi, G. Danieli, D. Menghini, P. Cardinaletti, M.G. Danieli, A. Gabrielli

Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche Molecolari, Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro: Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) comprendono un eterogeneo gruppo di malattie acquisite del muscolo caratterizzate da infiammazione del muscolo stesso documentata tramite esame istologico della biopsia muscolare. Le più frequenti forme idiopatiche sono la poli-miosite (PM), la dermatomiosite (DM). L'interessamento polmonare con comparsa di interstiziopatia (interstitial lung disease, ILD) nei pazienti affetti da MII aggrava fortemente la morbilità e la mortalità. Attraverso il nostro studio abbiamo analizzato retrospettivamente l'incidenza, le caratteristiche cliniche e la risposta al trattamento di ILD in un gruppo di pazienti con PM e DM.

Materiali e Metodi: Sono state analizzate 91 cartelle di pazienti con PM e DM diagnosticata in accordo con i criteri di Bohan e Peter. Sono stati esclusi i pazienti con miosite da corpi inclusi o miosite necrotizzante. Attraverso un protocollo standardizzato abbiamo raccolto i dati demografici, clinici e sierologici. Abbiamo registrato le morti e accertato la relativa causa.

Risultati: Lo studio ha incluso 38 pazienti con DM, 28 con PM, 13 con miosite associata a neoplasia e 12 con miosite associata a malattia del tessuto connettivo (CTD). ILD è stata

diagnosticata in 31 pazienti (31.9% del totale): 9 in pazienti con PM (32.1%), 8 in pazienti con DM (21.1%), 4 in pazienti con miosite associata a neoplasia (30.8%) e 10 in pazienti con miosite associata a CTD (83.3%). Tutti i pazienti mostravano un pattern restrittivo alla spirometria con ridotta diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO). Alla HRTC del torace 4 pazienti mostravano opacità tipo vetro smerigliato e 16 fibrosi associate a perdita di volume polmonare e bronchiectasie da trazione. All'esordio, 19 pazienti su 53 (35%) hanno risposto alla sola terapia con glucocorticoidi. Nella maggior parte dei pazienti è stato necessario aggiungere un immunosoppressore. Nel 36.5% dei casi si è verificata una morte correlata a ILD. Questa percentuale è superiore alla mortalità documentata nell'intera casistica con MII (23%).

Conclusioni: Nonostante il miglioramento delle terapie a disposizione, la ILD in corso di PM e DM rimane una complicazione grave con riduzione significativa della sopravvivenza e della qualità di vita dei soggetti. I pazienti che presentano ILD in corso di PM/DM necessitano di una terapia più aggressiva rispetto ai pazienti con sola miopatia.

Keywords: *Miositi, Interstiziopatia polmonare, Mortalità.*

PREVALENZA DEGLI AUTOANTICORPI E LORO ASSOCIAZIONE CON IL FENOTIPO CLINICO NEI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

P210

S. Barsotti^{1,2}, B. Marchini³, E. Cioffi¹, C. Cardelli¹, A.G. Tavoni³, A. Tripoli¹, C. Giovanetti¹, M. Mosca¹, P. Migliorini³, R. Neri¹

¹U.O. Reumatologia - Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche - Università di Siena;

³U.O. Immunoallergologia Clinica - Università di Pisa

Scopo del lavoro: Negli ultimi anni il numero degli anticorpi miosite specifici (MSA) e miosite associate (MAA) identificati è cresciuto esponenzialmente e numerosi kit commerciali sono stati messi a punto per la loro determinazione. Scopo del nostro lavoro è descrivere la prevalenza il pattern autoanticorpale e le associazioni clinico sierologiche in una coorte monocentrica di pazienti con MII.

Metodi: Sono stati analizzati dati di 59 pazienti consecutivi con MII (41 F, 18 M) con un'età alla diagnosi media di 55,7±14,2 anni. 35 pazienti erano affetti da polimiosite (PM), 21 da dermatomiosite (DM), 2 da miosite a corpi inclusi (MCI), 1 DM giovanile e 1 miopatia necrotizzante (MN). Cinque pazienti (3 DM e 2 PM) erano affetti da miosite paraneoplastica. Abbiamo acquisito dati sull'impegno sistemico (costituzionale, cutaneo, muscolare, articolare, esofageo, polmonare, cardiaco) ed associazione con neoplasie. I sieri sono stati testati in immunoblot (Autoimmune Inflammatory Myopathies 16-Ag – Euroimmune-Lubeck DE) per Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2 alpha, Mi-2 beta, TIF1g, MDA5, NXP2, SAE1, SRP, Ro-52, Ku, PM-Scl.

Risultati: Positività anticorpale è stata riscontrata in 36 pazienti (23 PM, 12 DM, 1 DM giovanile). Nessuna positività in MCI e MN (Tabella).

I pazienti con antisintetasi erano 13 tra cui 8 Jo-1, 3 PL-7, 2 PL-12. Tre dei cinque pazienti positivi per Mi2a avevano anche positività per Mi2b. Tra i 5 pazienti con miosite paraneoplastica, positività anticorpale era presente in 2 PM (Tif1g e Ku) e in 1 DM (Mi2a).

La positività per Jo-1 si associa alla maggior presenza di sintomi costituzionali ($p=0,013$), muscolari ($p<0,001$) e polmonari ($p=0,019$). SRP si associa con un maggior sintomatologia muscolare ($p=0,05$). La positività per antisintetasi e SRP si associa inoltre a valori degli enzimi muscolari statisticamente più alti, in particolare per CPK (rispettivamente $p=0,006$ e $p=0,041$).

L'interessamento cutaneo con papule di Gottron e rash eliotropo è associato a positività per Mi2a (rispettivamente $p=0,042$

Anticorpo	PM (35)	DM (21)	Dm giovanile (1)
Antisintetasi	12	1 (Pl-7)	0
SRP	3	1	0
Tif-1g	1	5	0
Mi2a	0	5	0
Mi2b	0	3	0
NXP-2	0	0	1
MDA5	1	0	0
Ro-52	9	3	0
Pm/Scl	2	2	0
Ku	2	0	0

e $p=0,017$), mentre Mi2b si associa al solo rash eliotropo ($p=0,017$). Anche positività di Tif-1 gamma si associa con rash eliotropo ($p<0,001$).

Riguardo ai MAA, Ro-52 era positivo in 12 casi di cui 5 associati a Jo-1. La positività per Ku (solo in PM) si associa con la presenza di artrite ($p=0,017$).

Conclusioni: I risultati del nostro lavoro consentono di confermare come la positività per MSA e MAA si associ a distinti subset di malattia. A differenza di quanto riportato in precedenza, nella nostra casistica TIF1g non correla con la presenza di neoplasie ma con rash eliotropo. Studi su casistiche più ampie e multicentriche potranno stabilire meglio l'associazione tra positività autoanticorpali e specifici subset di malattia, potenzialmente caratterizzati da una diversa risposta alle terapie.

Keywords: Anticorpi miosite specifici, Fenotipo, Correlazioni cliniche.

UTILIZZO DELLA TERAPIA DOMICILIARE CON IMMUNOGLOBULINE E IALURONIDASI PER VIA SOTTOCUTANEA NELLE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE: UNA POSSIBILE ALTERNATIVA PER I PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA ENDOVENOSA

P211

E. Calabresi, L. Bazzichi, A. Delle Sedie, R. Neri, S. Barsotti, O. Mazzarella, M. Mosca

Spedale Santa Chiara, Unità Operativa Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro: La terapia con immunoglobuline endovenose è utilizzata in malattie reumatologiche (patologie rare) sia come terapia immunoregolatoria, sia a dose sostitutiva per la frequente associazione di ipogammaglobulinemia primitiva o iatrogena. Il suo mantenimento è gravato da importanti costi terapeutici, utilizzo di risorse ospedaliere o ambulatoriali in regime di Day hospital, con conseguente perdita di giornate lavorative da parte del paziente e necessità di monitoraggio medico e infermieristico a cadenza mensile. Lo scopo del lavoro è stato quello

di passare a terapia con immunoglobuline per via sottocutanea i pazienti che per varie motivazioni (ad es. lavoro, domicilio) presentavano una scarsa compliance alle infusioni mensili endovenose e di documentarne tolleranza ed efficacia rispetto alla precedente terapia, in analogia all'esperienza neurologica.

Materiali e Metodi: I pazienti coinvolti nello studio, in terapia cronica con immunoglobuline endovenose, sono passati a terapia con immunoglobuline sottocute (IgG 100 mg/ml), un'unità a doppio flaconcino costituita da un flaconcino di immunoglo-

Tabella 1 - RIX=Rituximab, 6MP=Methylprednisolone, Aza=Azathioprine, Ig sc=Subcutaneous immunoglobulin, Ig -ev=Intravenous immunoglobulin, CFX=Cyclophosphamide, MMF=Mycophenolate mofetil, Cya=Cyclosporine, UCTD=Undifferentiated connective tissue disease.

Patient	Age	Diagnosis	Current therapy	Past therapy	First injection	Dose	Adverse effects
AV	20	Necrotizing vasculitis Hypogammaglobulinemia	RTX 6 MP (4 mg/day) Ig sc Aza 75 mg/die	Ig ev CFX MMF 6MP (8g)	05/2016	0.4g/Kg/ month	none
LB	77	Dermatomyositis	Cya 6MP (8 mg/day) Plasmapheresis RTX Ig sc	Ig ev 6MP (9 g)	04/2017	2g/Kg/ month	none
BS	62	Myositis Ocular myasthenia	Aza 6MP (4mg/day) IgG sc	Ig ev 6MP (5 g)	01/2017	2g/Kg/ month	none
PC	40	Overlap Syndrome (SS/SLE/Myositis)	RTX 6MP (2 mg/die) MMF (2gr/die) Ig sc	6MP (1 gr) MTX Ig ev	12/2016	2g/Kg/ month	none
AS	60	UCTD Myositis Ocular myasthenia	MTX 6 MP (4 mg/day)	Ig ev 6 MP (2.5 g)	03/2017	2g/Kg/ month	Edema at the injection site
NL	50	SLE Hypogammaglobulinemia	RTX 6MP (2 mg/die) HCQ	Ig ev 6MP(35g) CFX Cya MTX	03/2017	0.4g/Kg/ month	none
ML	67	Dermatomyositis	MTX HCQ 6MP (2mg) Ig sc	6MP (4g) CFX (2 gr) Ig ev	03/2017	2g/Kg/ month	none
TM	70	Polymyositis	MTX 6MP (4 mg/die) Ig sc	6 MP (2gr) CFX Ig ev	04/2017	2g/Kg/ month	Headache nausea vomiting

bulina umana normale (immunoglobulina 10% o IG 10%) ed un flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) somministrate attraverso una pompa infusionale. I pazienti sono stati sottoposti ad adeguato training medico e infermieristico durante le prime tre infusioni, effettuate a distanza di una settimana ciascuna ed a posologia crescente (5 g, 10 g, 20 g). Ai pazienti sono stati inoltre descritti i sintomi ai quali devono

porre particolare attenzione al domicilio ed è stato consegnato un questionario di gradimento. Sono stati trattati otto pazienti, 6 dei quali in terapia a dosaggio immunomodulante (0.4 g/kg x 5 giorni al mese) e 2 a dosaggio sostitutivo (0.4 mg/kg x 1 giorno al mese). Il primo gruppo è costituito da: 2 Dermatomiositi, 1 Polimiosite, 1 Overlap Syndrome LES/SS/polimiosite, 2 polimiositi con miastenia oculare sieronegativa, mentre il secondo gruppo da 1 vasculite necrotizzante ed 1 LES (Tab I).

Risultati: La terapia con immunoglobuline per via sottocutanea è stata ben tollerata da 6 pazienti, 1 paziente ha presentato edema localizzato nel sito di iniezione durante la prima infusione, rapidamente reversibile, mentre 1 paziente ha sospeso la terapia in seguito a insorgenza di nausea e malessere il giorno seguente all'infusione. I pazienti hanno riferito di preferire la terapia sottocute rispetto a quella endovenosa, inoltre l'efficacia terapeutica si è mantenuta nonostante lo switch farmacologico.

Conclusioni: Come nell'esperienza neurologica, il passaggio a terapia domiciliare con immunoglobuline sottocute ha permesso di migliorare la compliance alla terapia, liberare risorse, ridurre i costi diretti ed indiretti legati all'ospedalizzazione o alla terapia infusionale ambulatoriale e conseguenti alla perdita di giornate di lavorative. Non si sono verificate inoltre riacutizzazioni di malattia e gli eventi avversi sono stati di lievi e reversibili.

Keywords: Immunoglobuline, Terapia, Sottocutanea.

VALUTAZIONE DELLA DISFAGIA E DEL SUO IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA MEDIANTE PATIENT REPORTED OUTCOME (PRO) NEI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA (MII)

P212

S. Barsotti^{1,2}, A. Tripoli¹, E. Cioffi¹, C. Cardelli¹, C. Giovanetti¹, M. Mosca¹, R. Neri¹

¹U.O. Reumatologia - Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche - Università di Siena

Scopo del lavoro: La disfagia è un sintomo comune e disabilitante nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica (MII). Le metodiche strumentali utilizzate per lo studio della disfagia non consentono di valutarne l'impatto sulla qualità della vita (QOL) che può essere valutata con questionari PRO. Scopo del presente studio è valutare la presenza di disfagia nei pazienti con MII mediante l'MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) e l'eat assessment tool 10 (EAT10).

Pazienti e Metodi: Sono stati arruolati 48 pazienti consecutivi (12 M, 36 F) con età media di 61,9±9,5 anni affetti da MII (26 polimiosite, 19 dermatomyosite, 3 MCI) seguiti presso il nostro centro tra gennaio 2015 e marzo 2017. Sono stati valutati dati epidemiologici (sesso, età e subset di malattia). Ai pazienti sono stati somministrati i questionari MDADI e EAT-10. Il primo consiste in 20 domande suddivise in una domanda globale e 3 gruppi (emozionale, funzionale e fisico), con un punteggio da 0 (fortemente in disaccordo) a 5 (fortemente in accordo). È previsto uno score totale che varia da 0 (nessuna

difficoltà) a 100 (severa difficoltà). L'EAT-10 è composto da 10 domande con un punteggio da 0=nessun problema a 4=problema severo. Non sono previste sottoscale e lo score totale varia da 0 a 40.

Risultati: Utilizzando il questionario MDADI disfagia era presente in 24 MII (50%). Lo score totale medio era 9,15±12,76 (min 0 - max 52). In particolare, tra i pazienti con disfagia, 13 avevano una disabilità lieve, 6 media, 5 grave. Nessun paziente presentava una disabilità totale. Le sottoscale in cui i pazienti riferivano maggior difficoltà erano quella fisica (media 0,55±0,75) ed emozionale (media 0,49±0,72), mentre nella sottoscala funzionale era riportata una difficoltà minore (media 0,26±0,48). Utilizzando l'EAT10 i pazienti con disfagia risultavano 18 (37,5%) con uno score medio di 7,5±10,9. La correlazione tra il punteggio globale di EAT10 e MDADI è molto alta (p<0,001)

Tutti pazienti con MCI presentavano disfagia con valori maggiori rispetto alle altre MII in modo statisticamente significativa

tivo sia nell'MDADI (singole sottoscale e totale) $p < 0,001$ che nell'EAT10 $p < 0,001$. I pazienti con PM hanno una tendenza a presentare più frequentemente difficoltà deglutitorie rispetto alle DM (anche se non in modo statisticamente significativo). **Conclusioni:** Sebbene nessun paziente presenti una disabilità completa, nella nostra coorte la disfagia valutata con questionari PRO varia dal 37,5 al 50% con difficoltà soprattutto nella area fisica ma anche nell'area emozionale. L'utilizzo di

questionari validati PRO autosomministrati può essere utile sia nei trial che nella routine clinica in quanto capace sia di stimare l'impatto della disfagia sulla disabilità sia di fornire un dato "quantitativo" utilizzabile nel followup dei pazienti per valutare l'efficacia della terapia.

Keywords: *Patient reported outcome, Disfagia, Qualità di vita.*

RAPIDA EFFICACIA DELLE ALTE DOSI DI IMUNOGLOBULINE E METHOTREXATE AB INITIO NELLA MIOSITE INDOTTA DA STATINE: DUE CASI DI MIOSITE ANTI-HMG-COA REDUTTASI POSITIVE A CONFRONTO E ANDAMENTO DEL TITOLO ANTICORPALE P213

S. Zandonella Callegher, L. Quartuccio, I. Giovannini, S. De Vita
ASUIUD, Udine

Le statine sono tra i farmaci più prescritti; mialgie e miopatie reversibili sono tra gli effetti collaterali noti, in casi più rari possono causare miosite autoimmune non reversibile alla sospensione del trattamento e necessitante terapia immunosoppressiva. L'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi è il bersaglio di tali farmaci. Nel presente case-report descriviamo due casi di miosite associata all'uso di statine, con particolare attenzione alla terapia somministrata e alle variazioni del titolo anticorpale.

Una donna di 77 anni è stata trasferita nel nostro reparto con quadro di ipotrofia e deficit di forza 1/5 MRC ai quattro arti, mialgie, decondizionamento fisico fino all'allettamento, rash cutaneo al decollettè e CPK 13171 UI/L. In anamnesi diabete mellito tipo II e assunzione di atorvastatina per oltre un anno, poi sospesa per riscontro di CPK aumentato, senza tuttavia miglioramento clinico. EMG e biopsia muscolare compatibili con polimiosite; positività degli anticorpi anti-HMG-CoA reduttasi 298.7 UI/L. La pz è stata trattata con boli di MP 1 g x 3 e primo ciclo di IVIG senza sostanziali variazioni cliniche e laboratoristiche, pertanto il secondo ciclo di IVIG è stato somministrato dopo 14 giorni, mentre i successivi ogni 30 giorni, procedendo con decalage dello steroide e avviando in associazione Methotrexate 10 mg/settimana. All'ultimo follow-up a +6 mesi dall'avvio della terapia, eseguiti 5 cicli di IVIG, si presentava clinicamente nettamente migliorata con ripresa dell'autonomia, forza muscolare 5/5 MRC ai 4 arti, indici di citonecrosi normalizzati e titolo anticorpale di 33.3

UI/L (limite 20 UI/L). Un uomo di 79 anni è stato ricoverato per ipotrofia e deficit di forza 2/5 MRC ai quattro arti, disfagia e CPK 6181 UI/L. In anamnesi diabete mellito tipo II e assunzione di atorvastatina per circa 3 anni con progressione del danno muscolare nonostante la sospensione da oltre un anno. All'EMG segni di sofferenza miopatica; alla RMN muscolare segni di atrofia, sostituzione fibro-adiposa ed edema muscolare; alla biopsia muscolare miopatia necrotizzante; anticorpi anti-HMG-CoA reduttasi 320 UI/L. Avviato PN 50 mg/die a scalare, cicli di IVIG, (il secondo a +23 gg, i successivi ogni 30 giorni) e Methotrexate fino a 20 mg/settimana. All'ultimo follow-up a +4 mesi dall'avvio della terapia, al quarto ciclo di IVIG, mostrava importante miglioramento clinico, forza muscolare 4/5 MRC ai 4 arti, CPK in riduzione a 1540 UI/L, anti-HMG-CoA reduttasi 246 UI/L.

In entrambi i casi è stato escluso coinvolgimento polmonare e cardiaco, eseguito screening paraneoplastico negativo.

L'uso di IVIG ad alte dosi ripetute inizialmente ad intervallo ravvicinato e del Methotrexate ha risolto in tempi rapidi due quadri clinici molto compromessi di miosite indotta da statina, con notevole risparmio di steroide. L'efficacia clinica correla con l'andamento del titolo degli autoanticorpi anti-HMG-CoA reduttasi, supportando i dati preliminari della letteratura che suggeriscono un possibile ruolo patogenetico di tali autoanticorpi.

Keywords: *Mmiosite, Statine, Anti-HMGCoa reduttasi.*

SINDROME DI SJÖGREN IN PAZIENTI MASCHI: SIAMO DI FRONTE ALLA STESSA MALATTIA? P214

A. Paglionico, D. Birra, G. Peluso, V. Varriano, G. Lugli, G. Ferraccioli, E. Gremese

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini. Università Cattolica del Sacro Cuore. Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Scopo del lavoro: La sindrome di Sjogren è una patologia reumatologica caratterizzata da sindrome secca a livello delle mucose; talvolta si può associare a interessamento extraghiandolare ed è caratterizzata da elevato rischio di evoluzione in linfoma. Solitamente si presenta nel sesso femminile, con un rapporto femmine: maschi che può giungere fino a 16:1.

Scopo dello studio è valutare le caratteristiche dei pazienti maschi con Sindrome di Sjogren in una coorte monocentrica.

Materiali e Metodi: Nella nostra coorte monocentrica di 347

pazienti con sindrome di Sjogren primario e secondario, sono state valutate le caratteristiche di malattia, l'interessamento extraghiandolare e le caratteristiche di laboratorio nei pazienti di sesso maschile e femminile.

Risultati: I 12 pazienti di sesso maschile (3.5%) risultavano sovrapponibili alle pazienti di sesso femminile per età, con un'uguale ripartizione tra Sindrome di Sjogren primaria e secondaria. Non vi erano differenze circa l'interessamento ghiandolare, con percentuali comparabili di xerostomia e

xeroftalmia tra i due gruppi, mentre per quanto riguarda l'interessamento extraghiandolare si osservava una maggiore incidenza di episodi di parotidomegalia ($p=0.03$) e un maggior numero di episodi di porpora ($p=0.06$) e di interessamento renale ($p=0.09$), sebbene questi ultimi non statisticamente significativi. Inoltre, sebbene non vi fosse differenza tra la presenza di artrite tra i due gruppi, si è visto che nei maschi vi era una minore incidenza di artralgie ($p<0.001$).

A fronte della maggiore incidenza di parotidomegalia, nei maschi non si è osservato nessun caso di linfoma, a fronte di 15 casi nelle donne (4.5%, $p<0.001$). Sul versante laboratoristico i pazienti maschi avevano più spesso positività anticorpale per il fattore reumatoide IgA ($p=0.03$) e un rialzo della beta2 mi-

croglobulina ($p=0.002$), con velocità di eritrosedimentazione mediamente più bassa ($p=0.027$).

Conclusioni: Nella nostra casistica, come emerso anche in altre corti, si osserva nei pazienti maschi un interessamento da malattia più severo in alcuni distretti extramucosali, con un maggior numero di episodi di parotidomegalia e un trend per la porpora cutanea e l'interessamento renale. Questo lascia supporre una malattia più aggressiva nel sesso maschile, che però tuttavia nella nostra casistica sembra presentare un minor rischio di evoluzione a linfoma.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Sesso maschile, Fattori di rischio.*

DATI PRELIMINARI SULL'UTILIZZO DELLA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA NEI PAZIENTI CON MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA P215

V. Pedini, I. Savore, D. Menghini, P. Cardinaletti, M.G. Danieli, A. Gabrielli

Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti Ancona

Scopo del lavoro: La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è una metodica recente, utilizzata con particolare interesse per la diagnosi precoce del coinvolgimento cardiaco in corso di miopatia infiammatoria idiopatica (MII), in particolare modo per individuare la presenza di edema, infiammazione e fibrosi. Le aree che mostrano late gadolinium enhancement (LGE) corrispondono a zone di necrosi dei miociti o di fibrosi miocardica. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare in una coorte di pazienti con IIM la presenza di segni di edema del miocardio e di LGE di miocardio e/o pericardio.

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato nel nostro studio sei pazienti (2 maschi, 4 femmine; 5 PM, 1 DM) con miopatia infiammatoria idiopatica, diagnosticata secondo i criteri di Bohan e Peter. Tutti i pazienti sono stati studiati con RMC, eseguita dallo specialista presso il nostro centro. Tre pazienti erano sintomatici per dispnea, mentre gli altri erano asintomatici. Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad ecocardiogramma con riscontro in due pazienti di discinesia lieve del ven-

tricolo destro e negli altri di riduzione dello strain longitudinale globale sinistro, marker precoce di disfunzione sistolica.

Risultati: Nella nostra casistica in nessun paziente abbiamo documentato segni di edema del miocardio, mentre in tutti i pazienti eccetto una è stato rilevato LGE, in due del pericardio, in uno del miocardio, in due di entrambi (pericardio+miocardio). LGE era localizzato nello strato epicardico ed intramiocardico, risparmiando il sub endocardio.

Conclusioni: Il coinvolgimento cardiaco è una delle principali cause di morte nei pazienti con MII e il suo riconoscimento è spesso difficile. La risonanza magnetica cardiaca è un utile mezzo per identificare il coinvolgimento cardiaco silente nei pazienti con PM/DM, ma ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo di questa metodica nell'algoritmo diagnostico delle MII e le sue correlazioni con dati clinico-laboratoristici.

Keywords: *Risonanza magnetica cardiaca, Miositi, Coinvolgimento cardiaco.*

DERMATOMIOSITE EDEMATOSA ED EMORRAGICA: UNA PECULIARE ASSOCIAZIONE DI DUE RARE MANIFESTAZIONI DELLA MALATTIA P216

A. Tripoli¹, S. Barsotti², C. Baldini¹, L. Bazzichi¹, M. Mosca¹

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

Scopo del lavoro: Le forme particolarmente attive di dermatomiosite (DM) possono, talvolta, portare ad edema generalizzato del sottocute; più raramente può insorgere miosite emorragica. Entrambe queste forme di malattia sono molto rare. Scopo del lavoro è descrivere il primo caso di DM sia edematosa che emorragica.

Materiali e Metodi: Uomo di 77 anni veniva ricoverato d'urgenza presso il nostro reparto per comparsa improvvisa di rash cutaneo, ipostenia muscolare, edema diffuso dell'emisoma superiore con notevole incremento ponderale (12 kg in pochi giorni). La TC del torace escludeva una sindrome da compressione cavale superiore. Il paziente presentava rash eliotropo, papule di Gottron ed emorragie subungueali alle mani, rash eritematoso del tronco, severa disfagia e importante deficit di

forza alla muscolatura prossimale. Gli esami di laboratorio mostravano notevole rialzo degli enzimi di necrosi muscolare (CPK oltre 8000 U/l), aumento degli indici di flogosi, leucopenia con spiccata linfopenia, piastrinopenia, positività degli anticorpi anti TIF1gamma. Veniva diagnosticata DM.

Durante il decorso clinico insorgevano improvvisamente vistosi ematomi a carico dei muscoli adduttori delle cosce e del dorso, in assenza di cause traumatiche, con anemia acuta (Hb 5,4 g/dl); l'angio TC rilevava emorragie multiple a carico dei muscoli ileo-psoas bilaterali e adduttori della coscia sx.

Il paziente veniva sottoposto a molteplici emotrasfusioni e per la DM veniva trattato con boli di 6MP (500 mg per 3 giorni) e immunoglobuline ev. Dopo una iniziale risposta sia clinica che laboratoristica, al decalage dello steroide, il paziente pre-

sentava peggioramento clinico della disfagia e dell'ipostenia, incremento dell'edema sottocutaneo e severa piastrinopenia (20000) con nuovo rialzo delle CPK. Veniva quindi eseguito un secondo ciclo di Ig ev e incrementata la dose di steroide a 100 mg/die in assenza di risposta clinica. Veniva pertanto introdotta terapia aferetica trisettimanale e iniziate infusioni di rituximab (500 mg/settimana per 4 infusioni). Con tale terapia il paziente mostrava brillante risposta clinica e laboratoristica. **Conclusioni:** La DM è una malattia che solo raramente si associa ad edema del tessuto sottocutaneo, che può arrivare fino allo stato anasarco, in questo caso si parla di variante edematosa della malattia, di cui sono descritti circa 20 casi in letteratura

medica. Ancora più rara è l'eventualità che in corso di dermatomiosite si verifichi un'emorragia muscolare. La patogenesi di tali forme non è chiara e si ipotizza che la causa sia un'aumentata permeabilità capillare su base infiammatoria, con il danno capillare che può portare anche al sanguinamento dei vasi. Nessun caso descritto di DM mostra associazione delle due varianti edematosa ed emorragica che, come nel nostro paziente, denota una forma particolarmente aggressiva di malattia con impegno esofageo e cutaneo particolarmente severi.

Keywords: *Dermatomiosite, Edema sottocutaneo, Emorragia muscolare.*

UNA INSOLITA ASSOCIAZIONE FRA SINDROME DI SJOGREN E SACROILEITE P217

D. Birra, G. Peluso, A. Paglionico, V. Varriano, G. Ferraccioli, E. Gremese

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Scopo del Lavoro: La sindrome di Sjogren è una patologia autoimmune caratterizzata da xerostomia e xeroftalmia che spesso si presenta in overlap con malattie come l'Artrite Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistemico o Sclerosi sistemica. Allo stato attuale non sono descritti casi di associazione tra sindrome di Sjogren e Spondiloartrite assiale. Pertanto scopo del lavoro è la valutazione della prevalenza di sacroileite in una coorte di pazienti affetti da Sindrome di Sjogren (SS) con caratteristico dolore lombare infiammatorio.

Metodi: 378 pazienti affetti da sindrome di Sjogren secondo i criteri classificativi del 2002 e 2012 afferenti al nostro ambulatorio sono stati considerati nello studio. I pazienti che lamentavano lombalgia con caratteristiche infiammatorie da più di 3 mesi sono stati sottoposti a RMN del bacino per studio delle articolazioni sacroiliache.

Risultati: 15(4%) pazienti presentavano dolore lombare infiammatorio. In tutti questi pazienti è stata eseguita RMN del bacino per sacroiliache, positiva per sacroileite in 3 casi, permettendo di porre diagnosi di Spondiloartrite non-radiografica, secondo i criteri ASAS. Tutte e tre le pazienti erano donne, età 48,6±4,5, durata di malattia (10,6±6,6), presentavano xerostomia e xeroftalmia e positività del test di Shirmer e BUT. La biopsia delle ghiandole salivari era positiva in due pazienti su tre. Dal punto di vista immunologico si evidenziava positività degli ANA e degli anti-SSa in tutti e tre i casi, degli anti-SSb in due. Due pazienti presentavano positività del Fattore Reumatoide, ma nessuna aveva positività degli anti-CCP. Alla elettroforesi proteica, due pazienti presentavano ipergammaglobulinemia, in assenza di picco monoclonale. Tutte e tre le pazienti presentavano leucopenia, in atto o pregressa, in assenza di anemia o piastrinopenia. La VES era elevata in due pazienti, con PCR costantemente normale in tutti e tre i casi. L'esordio della sindrome di Sjogren ha preceduto l'esordio della sacroileite in tutti i casi e non sono state riscontrate artrite periferica, dermatite o psoriasi cutanea e nessuna delle pazienti aveva presentato artralgie o artrite periferica nel decorso della malattia. La RMN del bacino ha evidenziato sacroileite asimmetrica in due casi, con erosioni e versamento all'anca concomitante, mentre nel terzo caso è stata osservata una sacroileite di alto grado bilaterale, sospetta anche per patologia eteroformativa, motivo per cui la paziente ha eseguito anche un esame PET-TC che confermava la diagnosi di sacroileite ed escludeva la patologia neoplastica. La tipizzazione HLA è risultata positiva per il B27 in un solo caso (Tab. I).

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e laboratoristiche dei pazienti con sacroileite e SS.

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Età	53	44	49
Esordio di malattia	2008	2012	1999
Xerostomia	0	1	1
Xeroftalmia	1	1	1
Biopsia (n° di foci infiammatori)	4-5	0 (Sclerosi ghiandolare)	1-2
Linfoma	0	1	0
Ipergammaglobulinemia	1	0	1
IgG (mg/dL)	1911	837	2260
IgA (mg/dL)	202	98	239
IgM (mg/dL)	97	17	122
C3 (mg/dL)	85	94	135
C4 (mg/dL)	14	21	18
ANA	1:160	1:160	1:2560
FR (UI/mL)	97	0	38
ACPA	0	0	0
SSa/Ro Ab (U/mL)	164	56	107
SSb/La Ab (U/mL)	107	0	5000
Globuli Bianchi (x10 ⁹ /L)	3,4	3,5	3,1
Hb (g/dL)	12,6	13,1	13
Plt (x10 ⁹ /L)	239	279	167

ANA: Anticorpi antinucleo; **FR:** Fattore reumatoide; **ACPA:** Anti Peptide Ciclico Citrullinato; **Hb:** Emoglobina; **PLT:** Piastrine.

In tutti e tre i casi è stata cominciata terapia con FANS, con buona risposta sulla sintomatologia clinica e sul controllo dei sintomi.

Conclusioni: Sebbene rara, può esistere un'associazione tra Sindrome di Sjogren e sacroileite. Pertanto, quando un paziente con sindrome di Sjogren presenta un caratteristico dolore lombare infiammatorio, è appropriata l'esecuzione di una RMN per valutare la presenza di sacroileite.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Spondiloartriti, Sacroileite.*

ANALISI DEI COSTI CORRELATI AL TRATTAMENTO DI MIOPATIE INFIAMMATORIE P218 E NEUROPATIE CRONICHE IMMUNO-MEDIATE CON IMMUNOGLOBULINE PER VIA SOTTOCUTANEA. RISULTATI DI UNO STUDIO OPEN-LABEL

C. Vacchi, M. Sebastiani, A. Manfredi, G. Cassone, F. Campomori, C. Ferri

Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Introduzione: Le immunoglobuline endovena (IgEv) rappresentano un'opzione di trattamento rilevante in diverse patologie immuno-mediate come le malattie infiammatorie muscolari idiopatiche (MIMI), le neuropatie croniche immuno-mediate (NCIM), patologie ematologiche autoimmuni, Lupus Eritematoso Sistemico, vasculiti e alcune patologie autoimmuni organo-specifiche. Il trattamento con IgEv è gravato da alti costi e richiede assistenza ospedaliera. La terapia domiciliare con immunoglobuline sottocute (IgSc) attualmente disponibile potrebbe ridurre significativamente i costi e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Scopo dello studio Eseguire un confronto dei costi di un trattamento con IgSc o IgEv in un gruppo di pazienti affetti da MIMI o NCIM.

Metodi: Abbiamo valutato prospetticamente 6 pazienti consecutivi (le caratteristiche cliniche, demografiche e terapeutiche dei pazienti sono riassunte nella tabella). Tutti erano stati trattati con IgEv (dosaggio di 2g/kg al mese, dosaggio mensile medio di 143 g) con buona risposta clinica e biomorale. Dopo un trattamento della durata media di 49,8 mesi, tutti i pazienti hanno iniziato terapia con IgSc al dosaggio di 10 g due volte a settimana (80 g mensili). Abbiamo eseguito follow-up con valutazione clinica e biomorale, anche tramite quantificazione della forza muscolare con Medical Research Council (MRC) score e la valutazione dei sintomi sensitivi con INCAT Sensory Score. I costi delle due terapie sono stati confrontati escludendo i costi indiretti (morbilità,

perdita di produttività, trasporto, assistenza ospedaliera).

Risultati: In 5/6 pazienti abbiamo osservato stabilità delle condizioni cliniche e biomorali dopo un follow-up medio di 17,5 mesi, in particolare in termini di MRC score nei pazienti con ipostenia muscolare e di INCAT score nei pazienti con sintomi sensitivi. Inoltre, il trattamento con IgSc è stato ben accettato e preferito rispetto alle IgEv da tutti i pazienti. Una paziente ha dovuto interrompere la terapia dopo due settimane per la comparsa di lesioni cutanee emorragiche a livello del sito di iniezione (nella stessa paziente il trattamento con IgEv era stato interrotto per crisi ipertensive durante l'infusione). I costi diretti associati alle IgEv ammontavano a 252 € per 5 g di immunoglobuline (7,056 € mensili, considerando un protocollo di 2 g/kg al mese e un peso corporeo di 70 kg), mentre quelli associati alle IgSc (20 g a settimana) ammontavano a 6,400 € mensili, con un risparmio di 656 € al mese e 7,872 € all'anno. Nella nostra casistica, il risparmio annuale era di 9,686,40 € a paziente (da 86,486.40 € a 76,800 €, per le IgEv e le IgSc rispettivamente).

Conclusioni: La nostra esperienza suggerisce che lo shift dal trattamento con IgEv a quello con IgSc nei pazienti con MIMI e NCIM è possibile, permette di risparmiare sui costi, è sicuro e ben accettato dai pazienti. Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'efficacia del trattamento di queste patologie con IgSc in prima linea.

Keywords: Immunoglobuline sottocute, Miosite, Economia.

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche, demografiche e terapeutiche dei 6 pazienti.

Paziente	Genere/Età (anni)	Diagnosi	Trattamenti concomitanti	Durata del trattamento con IgEv (mesi)	Dosaggio mensile di IgEv (g)	Peso corporeo (kg)	Effetti Avversi	Durata del trattamento con IgSc (mesi)	Effetti Avversi
1	M/77	PCID (EGPA)	MP 4mg MTX 15mg/week PG 225mg/day	125	156	78	0	4	0
2	F/65	Miosite (PM)	MTX 10mg/week	18	98	49	0	13	0
3	F/56	NASM (vasculite)	MP (4mg) GB (1600mg)	12	130	65	0	7	0
4	M/64	NASM (VC)	0	40	160	80	0	30	0
5	F/63	Miosite (PM)	MP (8mg)	68	158	79	Picco ipertensivo	0,5	Lesioni emorragiche a livello del sito di iniezione
6	M/67	PCID (UCTD)	PG (525mg)	36	156	78	0	51	0
	Età media 65,3 anni; Range 63 - 77			Durata media: 49,8 mesi; Range: 12 - 125	Dosaggio mensile medio: 143 g Range: 98 - 160 g	Peso corporeo medio 71,5 kg, Range 49 - 80		Follow-up medio di 17,5 mesi; Range 4 - 51	

F, femmina; M, maschio; PCID: polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante; EGPA: granulatosi eosinofila con poliangioite; PM: polimiosite; NASM: neuropatia assonale sensitivo-motoria; VC: vasculite crioglobulinemica; UCTD: connettivite indifferenziata; MP: metilprednisolone; MTZ: metotressato; GB: gabapentin; PG: pregabalin.

TERAPIA COMBINATA PER PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE SEVERE P219**P. Cardinaletti, V. Pedini, C. Gelardi, G. Danieli, M.G. Danieli, A. Gabrielli***Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche Molecolari, Università Politecnica delle Marche e Ospedali Riuniti, Ancona*

Scopo del lavoro: Le miopatie infiammatorie idiopatiche presentano determinate caratteristiche: ipostenia della muscolatura prossimale, incremento dei valori sierici delle creatinfosfochinasi (CPK) e reperti elettromiografici e istologici tipici. Le strategie terapeutiche disponibili prevedono l'utilizzo di corticosteroidi, di immunosoppressori e delle immunoglobuline endovena (IVIg)/sottocute (SCIg). Tuttavia la gestione terapeutica spesso può essere difficoltosa data la refrattarietà al trattamento.

Presentiamo i dati relativi a 12 pazienti con nuova diagnosi di dermatomiosite (DM) e polimiosite (PM) sottoposti a terapia con immunosoppressori e trattamento sequenziale con immunoglobuline per via endovenosa e sottocutanea.

Pazienti e Metodi: 12 pazienti con PM/DM, diagnosticate secondo i criteri di Bohan e Peter, in forma severa, definita come in base alla presenza di: refrattarietà alla terapia cortisonica e immunosoppressiva; dipendenza allo steroide; complicanze gravi come sindrome della testa cadente o disfagia. I glucocorticoidi utilizzati comprendono prednisone per os, o metil-prednisolone endovena, associati a micofenolato mofe-

tile è stato utilizzato al dosaggio di 30 mg/kg/die (massimo 2g/die). Le immunoglobuline sono state somministrate tramite una metodica sequenziale basata su un periodo di sei mesi di IVIg seguite da un ulteriore periodo di mantenimento di un 12-18 mesi con SCIg.

Risultati: Tutti i pazienti, eccetto uno, hanno ottenuto la remissione associata a miglioramento dei valori di CPK, MRC e Rankin-score modificato. Tutti i pazienti inoltre hanno ridotto le dosi giornaliere di glucocorticoide, uno di loro lo ha interrotto. Un paziente refrattario al trattamento, è stato sottoposto a trattamento con rituximab, con beneficio.

Conclusioni: IVIg e SCIg costituiscono un trattamento efficace e sicuro per pazienti con DM/PM, possiedono inoltre un ruolo importante nel ridurre la terapia steroidea. In molti casi l'associazione immunosoppressore/immunoglobuline ha determinato un notevole miglioramento delle condizioni clinico-laboratoristiche, permettendo il mantenimento di una condizione di remissione stabile.

Keywords: *Miositi, Terapia combinata, Immunoglobuline.*

UN CASO DI DERMATOMIOSITE INDOTTO DA IDROSSICLOROCHINA P220**E. Sabatini, E. Celletti, P. Amerio, M. Toscano, F. Cipollone***Ospedale SS. Annunziata, Chieti*

Introduzione: La dermatomiosite è una connettivite a patogenesi autoimmune ed eziologia ignota verosimilmente multifattoriale che interessa la cute e la muscolatura scheletrica, nelle forme più gravi può interessare anche il polmone il quadro comune è quello di una pneumopatia interstiziale. Più frequentemente colpisce soggetti di sesso femminile. La terapia si avvale dell'uso di corticosteroidi e di immunosoppressori (methotrexate, azatioprina e ciclofosfamide). La patogenesi è multifattoriale e nella maggior parte dei casi non è possibile identificare l'agente scatenante, esistono delle rare forme indotte dall'utilizzo di terapie farmacologiche.

Materiali e Metodi: Una paziente di 57 anni giungeva alla nostra osservazione a gennaio 2013, inviata in consulenza dalla Medicina del Lavoro per una sospetta artrite sieronegativa. Presentava da circa un anno artralgie a carico delle piccole articolazioni delle mani con tumefazione locale soprattutto al risveglio e rigidità mattutina significativa di circa un'ora, assumeva steroide (metilprednisolone 4 mg/die) con beneficio clinico.

Riferiva inoltre verosimile fenomeno di Raynaud a carico delle mani per cui eseguiva Videocapillaroscopia con il riscontro di alterazioni micro-angiopatiche di grado lieve-moderato (fenomeno di Raynaud primitivo). Gli esami ematici documentavano incremento degli indici di flogosi e positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA), pertanto ci si orientava verso una diagnosi di Connettivite indifferenziata. Si consigliava screening oculistico con fondo dell'occhio e a luglio 2013 iniziava

terapia con idrossiclorochina 400 mg/die e metilprednisolone 8 mg/die. Dopo circa 3 mesi tornava a controllo riferiva miglioramento delle artralgie ma presentava lesioni cutanee eritematose e rilevate a carico delle superfici estensorie delle articolazioni delle mani (papule di Gottron) associata ad astenia intensa con faticabilità muscolare e riscontro di aumento delle CPK, positività degli ANA e degli ENA.

Risultati: Alla luce delle evidenze della letteratura si sospettava la comparsa di una dermatomiosite indotta da idrossiclorochina. Si consigliava pertanto la sospensione di Idrossiclorochina e veniva mantenuta la sola terapia steroidea 8 mg/die per circa 1 mese quando rivalutata la paziente si confermava la diagnosi di Dermatomiosite utile anche il quadro videocapillaroscopico. Si consigliava pertanto di incrementare il dosaggio dello steroide a 16 mg/die ed introduzione di terapia di azatioprina con progressivo beneficio.

Conclusioni: Verosimilmente, l'introduzione della terapia di fondo con idrossiclorochina, ha fatto sì che la connettivite indifferenziata evolvesse celermente verso un quadro di Dermatomiosite conclamato. Alla sospensione della stessa infatti non c'è stata una regressione della patologia. La paziente è seguita tutt'ora, presso il nostro Centro presenta un quadro di dermatomiosite in fase di remissione clinico-laboratoristica grazie alla terapia con azatioprina e steroide a basso dosaggio.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, Idrossiclorochina, Dermatomiosite.*

RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-AQP5 IN PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: BIOMARKERS DI ATTIVITÀ DI MALATTIA?**P221**

A. Rinaldi, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, S. Lopriore, G. Laselva, O. Magazzino, F. Iannone, G. Lapadula
Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Dipartimento d'Emergenza e Trapianto d'Organo, Bari

Scopo dello studio: La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia sistemica autoimmune caratterizzata da infiltrazione linfocitaria delle ghiandole salivari e lacrimali con conseguente disfunzione secretiva immuno-mediata. Nel meccanismo molecolare che governa la secrezione salivare è implicata l'aquaporina 5 (AQP5), piccola proteina integrale di membrana che consente il passaggio di acqua o di piccoli soluti attraverso la formazione di un poro acquoso altamente selettivo a livello della membrana apicale delle cellule acinari delle ghiandole salivari.

In tale studio è stata effettuata la ricerca di anticorpi anti-AQP5 nei sieri dei pazienti affetti da SS primaria e il loro possibile ruolo di biomarker di attività di malattia.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 36 pazienti affetti da SS, diagnosticata secondo i criteri American-European Consensus Group (AECG) e 8 individui sani come controlli (CTR). Tutti i pazienti sono stati valutati per età, sesso, durata di malattia, attività di malattia espressa secondo ESSDAI (EULAR SS Disease Activity Index) e ESSPRI (EULAR SS Patient Reported Index), presenza di ANA, anti-SSA, anti-SSB, Fattore Reumatoide, crioglobulinemia, valori di VES, PCR, C3, C4, ipergammaglobulinemia, vitamina D, DAS28, terapia concomitante con pilocarpina e steroide, comorbidità oncologiche, manifestazioni ematologiche, renali, articolari e cutanee.

L'ELISA kit per AQP5, saggio immunoenzimatico con metodo a sandwich, è stato utilizzato per la misura quantitativa dell'AQP5 nei campioni di sangue venoso precedentemente raccolti. (Cloud-Clone, Katy, Texas, USA).

Risultati: Inizialmente è stata valutata la prevalenza degli an-

ti-AQP5 nei sieri di SS e di CTR. Da tale analisi è emerso che la mediana (25°-75° percentile) dei livelli di anti-AQP5 risultava 0,76 (0,33-1,14) ng/ml nei pazienti SS e 0,95 (0,84-1,11) ng/ml nei CTR e la differenza non risultava statisticamente significativa.

Successivamente un valore cut-off per anti-AQP5 pari a 0,92 ng/mL è stato calcolato tramite costruzione della curva ROC e identificazione in tale curva del punto caratterizzato dalla più elevata accuratezza. In 11/36 (30,5%) SS i livelli di anti-AQP5 erano maggiori di 0,92 ng/mL.

In seguito i pazienti SS sono stati stratificati a seconda dell'attività di malattia (ESDDAI >14, elevata attività; ESSDAI <5 per bassa attività). La differenza dei titoli anticorpali di anti-AQP5 tra i SSp e i CTR era statisticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura).

Infine, dall'analisi dei pazienti SS suddivisi a seconda della positività o meno degli anti-AQP5 un'associazione statisticamente significativa è emersa tra gli anti-AQP5 e ESSDAI ($p < 0,014$), ESSPRI ($p < 0,043$), ipergammaglobulinemia ($p < 0,02$), VES ($p < 0,008$), manifestazioni cutanee ($p < 0,008$) e manifestazioni renali ($p < 0,006$).

Conclusioni: L'anti AQP5 può essere considerato un biomarker di attività di malattia, progressione e variabilità clinica. Tale osservazione è di notevole interesse, non solo ai fini della comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono alla patogenesi della SS primaria, ma anche del miglioramento del management clinico-diagnostico e terapeutico del paziente affetto da tale patologia.

Keywords: *Sjogren, Antiacquaporina 5, Biomarker.*

24 novembre 2017

P222 - P241 SESSIONE POSTER 12
SCLERODERMIA (1)

Moderatori:

C. Bruni (Firenze), R.D. Grembiale (Catanzaro)

VALUTAZIONE DELLO STRAIN LONGITUDINALE GLOBALE TRAMITE SPECKLE-TRACKING COME PREDITTORE PRECOCE DI DISFUNZIONE SISTOLICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI SCLERODERMICI

P222

C. Fischetti¹, A. Ferrarini¹, L. Zuliani¹, F. Guerra³, G. Stronati³, P. Fraticelli¹, M.G. Danieli^{1,2}, A. Capucci³, A. Gabrielli^{1,2}

¹Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero Universitaria-Ospedali Riuniti;

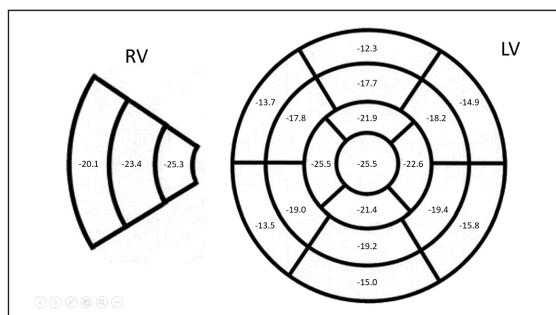
²Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³Clinica di Cardiologia ed Aritmologia, Azienda Ospedaliero Universitaria-Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro: La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia cronica caratterizzata da danno microvascolare, disregolazione del sistema immunitario e progressiva fibrosi della cute e degli organi interni come il polmone, il tratto gastrointestinale ed il cuore. In ambito cardiologico, lo strain longitudinale globale (GLS), ottenuto mediante speckle tracking bidimensionale, si sta dimostrando un predittore precoce di disfunzione subclinica ventricolare destra e sinistra, comunemente non rilevata dall'ecocardiografia standard. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare lo strain longitudinale globale mediante speckle-tracking, nei pazienti SSc rispetto a controlli sani.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 51 pazienti SSc (M/F 8/43, 18 variante cutanea diffusa/33 variante cutanea limitata, età media 54±16 anni) e 51 controlli simili per età e sesso. Per ciascun soggetto è stato eseguito un esame ecocardiografico standard secondo le linee guida vigenti. Lo speckle-tracking bidimensionale, derivato dal longitudinal strain rate globale e segmentario è stato poi confrontato tra i casi ed i controlli. Inoltre, per ciascun paziente sono state raccolte informazioni sulla variante clinica di malattia, subset anticorpale, durata di malattia, coinvolgimento degli altri organi interni e sui fattori di rischio cardiovascolare.

Risultati: La valutazione del GLS del ventricolo sinistro e del ventricolo destro ha evidenziato valori significativamente alterati nei pazienti con SSc rispetto ai controlli sani. Utilizzando -20% come cut-off per GLS, i pazienti con SSc avevano un rischio aumentato di 3,5 volte per la compromissione subclinica della funzione sistolica del ventricolo sinistro e un rischio aumentato di 4.1 volte per il ventricolo destro rispetto



ai controlli corrispondenti all'età e al sesso (OR 3,5; 95% CI 1,1-16,2; $p=0,032$). La riduzione del GLS nei pazienti SSc è omogenea e diffusa per entrambi i ventricoli, senza segmenti significativamente più coinvolti rispetto ad altri e un gradiente preservato apice-base e epicardio-endocardio.

Conclusioni: I parametri dell'ecocardiogramma tradizionale sono inefficaci nel rilevare la compromissione sistolica subclinica, mentre un GLS ridotto è più frequente nei pazienti con SSc ed è significativo per entrambi i ventricoli. Poiché la disfunzione GLS sembra simile in entrambe le camere cardiache, i nostri risultati potrebbero essere spiegati da una fibrosi miocardica diffusa e progressiva piuttosto che da alterazioni delle pressioni arteriose polmonari secondarie al coinvolgimento polmonare di malattia.

Keywords: Sclerosi sistemica, Global longitudinal strain, Fibrosi miocardica.

STATO NUTRIZIONALE E COMPOSIZIONE CORPOREA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P223

D. Capocotta, G. Guarino, F. Danzo, C.P. Romano, F. Masini, G. Marino, A. Gentile, L.E. Adinolfi, G. Cuomo

U.O.C. Medicina Interna, Università della Campania, Napoli

Razionale: Nella Sclerosi sistemica è stato ritrovato una riduzione dell'indice di massa corporea (BMI) e/o peso corporeo. Non sono noti i dati sulla composizione corporea in pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc).

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la composizione corporea in pazienti affetti da SSc mediante impedenziometria, lo stato nutrizionale mediante BMI e le eventuali correlazioni con caratteristiche epidemiologiche e cliniche.

Materiali e Metodi: Sono stati reclutati 25 soggetti (donne) (età media 45.2±12.2; abitudine tabagica 4/21) affetti da SSc consecutivamente arruolati dal novembre 2010 al febbraio 2011 afferenti all'ambulatorio dell'U.O. di Reumatologia

della SUN e inviati all'ambulatorio di Nutrizione Clinica del Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica della SUN. Come gruppo di controllo sono stati considerati undici soggetti sani appaiati per sesso ed età (età media 41.5±5.3; abitudine tabagica 2/9), reclutati dal personale infermieristico del Dipartimento.

Lo stato nutrizionale è stato valutato utilizzando il BMI e la composizione corporea è stata valutata con bioimpedenziometria (Akern, Italy). Metodica di facile esecuzione e non invasiva. Sono state ricercate, inoltre, le correlazioni con attività di malattia, severità gastrointestinale, subset di malattia, profilo autoanticorpale, score cutaneo.

Risultati: In tabella sono riportate le correlazioni dei valori del BMI tra pazienti e controlli.

La bioimpedenziometria ha evidenziato una Fat Free Mass (FFM) (componente metabolicamente attiva della massa libera da grasso) ridotta nei pazienti rispetto ai controlli (46.8 ± 7.6 vs 53.6 ± 6.3 rispettivamente; $p=0.01$). Inoltre, con lo stesso strumento è stato rilevato un metabolismo basale più basso nei pazienti rispetto ai controlli: 1462 ± 145 vs 1720 ± 169 calorie ($p=0.001$). Non sono state ritrovate statisticamente significative le correlazioni tra FFM e metabolismo basale con le caratteristiche cliniche dei pazienti.

Conclusioni: Questo studio ha dimostrato alterazioni della composizione corporea nei pazienti affetti da SSc. Di recente Caporali et al. (1), hanno evidenziato un'alterazione dello stato nutrizionale di pazienti di SSc legato verosimilmente a un impegno gastro-intestinale. Nei nostri pazienti nonostante la presenza di un apparente buono stato nutrizionale l'uso della bioimpedenziometria ha rivelato una differente composizione corporea, una minore quota di massa muscolare, nei pazienti rispetto ai controlli, correlato, in parte, al coinvolgimento

BMI (Kg/altezza in m ²)	Pazienti (n%)	Controlli (n%)	P
Sottopeso	0	0	-
Normopeso	11 (44%)	4 (36%)	ns
Sovrappeso	8 (32%)	4 (36%)	ns
obeso	6 (24%)	3 (27%)	ns

muscolo-scheletrico dalla sclerosi sistemica (aumento del catabolismo muscolare e/o scarso apporto di nutrienti a causa di fenomeni di malassorbimento). Il riscontro precoce di tali alterazioni potrebbe essere utile per inserire i soggetti a rischio in programmi di riabilitazione fisica.

Bibliografia

1. Caporali et al. Clin Nutr 2012.

Keywords: Sclerosi Ssystemica, Impedenziometria, Stato nutrizionale.

FIBROCI TI CIRCOLANTI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO IN VITRO

P224

R. Brizzolara¹, P. Montagna¹, S. Soldano¹, A.C. Trombetta¹, P. Contini², V. Smith³, B. Ruaro¹, A. Sulli¹, S. Paolino¹, C. Pizzorni¹, M. Cutolo¹

¹Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, IRCCS San Martino, Genova; ²Divisione di Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

³Dipartimento di Reumatologia, Università Ospedale di Ghent, Università di Ghent, Genova

Scopo del lavoro: In condizioni fisiologiche e/o patologiche, caratterizzate da processi di riparazione tissutale e fibrosi (ad es. la sclerosi sistemica, SSc), l'importanza dei fibrociti circolanti è dovuta alla capacità di queste cellule di migrare nei tessuti (tramite interazione CXCR4/CXCL12) e differenziare in fibroblasti/miofibroblasti, inducendo fibrosi (tramite produzione di proteine di matrice) (1, 2). I fibrociti esprimono in superficie molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (HLA-DP, -DQ, and -DR) e si ritiene possano esercitare effetti immunoregolatori (3).

Lo scopo di questo lavoro è stato di isolare i fibrociti da cellule del sangue periferico di soggetti SSc e soggetti sani, e identificarli tramite analisi citofluorimetrica, utilizzando specifici marcatori quali l'antigene comune leucocitario CD45, la proteina del collagene I (COL I), il recettore per le chemochine CXCR4 e la molecola HLA-DR (2).

Metodi: I campioni sono stati raccolti da 11 pazienti SSc (trattati solo con farmaci vasodilatatori) e da 5 soggetti sani (CNTs), a un tempo basale (t0). Inoltre, le cellule da sangue periferico (PBMCs) di 9 pazienti SSc, sono state coltivate su piastre Petri coattate con fibronectina ("homing") (4). Le cellule non aderenti sono state rimosse e dopo un tempo standard di 8 giorni (t8), le cellule aderenti sono state staccate con trattamento a freddo in EDTA 0.05%. L'identificazione dei fibrociti al t0 e al t8 è stata effettuata tramite analisi al FACS (fluorescence-activated cell sorter analysis), con anticorpi monoclonali anti-CD45, anti-COL I, anti-CXCR4 and anti-HLA-DR.

Risultati: L'analisi al FACS ha dimostrato che, al t0, tra la po-

polazione di cellule CD45+, la percentuale di fibrociti, identificati come tripli positivi (CD45+, COL I+, CXCR4+), era di $1.0 \pm 1.2\%$ negli SSc e di $0.4 \pm 0.3\%$ nei CNTs. Inoltre, l'espressione di HLA-DR sui fibrociti, sia negli SSc che nei CNTs è risultata bassa anche se differente ($22.1 \pm 21.1\%$ e $7.1 \pm 6.1\%$, rispettivamente).

I fibrociti si presentavano aderenti e con una morfologia affusolata. Di interesse, l'analisi al FACS al t8, ha dimostrato un aumento della percentuale di fibrociti SSc (CD45+, COL I+, CXCR4+) fino al $52.8 \pm 27.1\%$, rispetto al t0. Inoltre, anche l'espressione di HLA-DR+ sui fibrociti SSc è risultata molto aumentata ($90.1 \pm 22.7\%$), rispetto al t0.

Conclusioni: Al tempo basale, i fibrociti SSc, identificati come CD45+, COL I+ e CXCR4+, erano presenti in bassa percentuale, tuttavia dopo 8 giorni di coltura sono aumentati più di 50 volte e la loro espressione di HLA-DR è salita al 68%. Ulteriori valutazioni sono in corso per confrontare il fenotipo dei fibrociti di pazienti SSc rispetto a quello di fibrociti di soggetti sani.

Bibliografia

1. Chesney J, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1997; 94: 6307-12.
2. Bucala R. Mol Med. 2015; 21: S3-S5.
3. Blakaj and Bucala. Fibrogenesis & Tissue Repair. 2012; 5: S6.
4. Pilling D, et al. J Immunol Methods. 2009; 351: 62-70.

Keywords: Fibrociti, Scleroderma, Fibrosi.

IL COINVOLGIMENTO POLMONARE NELLE CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE (UCTD): UNA PROSPETTIVA REUMATOLOGICA

P226

A. Riccardi¹, R. Irace¹, I. Di Stefano¹, S. Fasano¹, M. Bocchino², A. Sanduzzi²

¹Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ²Università Federico II, Napoli

Scopo dello studio: Gli studi finora pubblicati sull' interstiziopatia polmonare (ILD) nelle UCTD derivano da pazienti ammessi ad Unità di Pneumologia. Tale studio prospettico è stato intrapreso per indagare la presenza di coinvolgimento polmonare in pazienti ammessi ad un'Unità di Reumatologia e con diagnosi di UCTD.

Materiali e Metodi: Novanta pazienti con diagnosi di "stable" UCTD sono stati consecutivamente arruolati dal 1 Gennaio 2013 al 31 Gennaio 2016. Ogni paziente è stato sottoposto ad esame fisico, indagini ematochimiche di routine, determinazione degli anticorpi antinucleo, ecocardiografia B-mode e prove di funzionalità respiratoria. Inoltre, i pazienti che hanno sottoscritto un ulteriore consenso, sono stati sottoposti a tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRCT). Ogni paziente è stato rivalutato annualmente per manifestazioni cliniche, indagini di laboratorio e prove di funzionalità polmonare. Inoltre, i pazienti con ILD rilevata alla HRCT al basale e quelli in cui si registrava un peggioramento alla spirometria, sono stati invitati a sottoporsi ad HRCT ed ecocardiogramma B-mode.

Risultati: La tabella I sintetizza le principali caratteristiche cliniche, laboratoristiche, fisiologiche e radiologiche dei 90 pazienti arruolati. Otto pazienti (8.8%) riferivano dispnea di grado II all'anamnesi.

Di questi, 5 presentavano crepitii inspiratori basali bilaterali, una capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) che variava dal 42 al 61% del valore predetto e ILD alla HRCT con un pattern di polmonite interstiziale non specifica (NSIP). Gli altri 3 pazienti presentavano una cardiopatia ipertensiva, che giustificava i sintomi riferiti. Gli 82 pazienti asintomatici non presentavano segni rilevanti all'esame fisico, in 30 di essi si registrava una DLCO <80% (<70% in 10 casi).

Diciotto su 30 presentavano una causa nota di riduzione della DLCO (fumo di sigaretta, malattia vascolare polmonare, malattia polmonare ostruttiva cronica). Nei restanti 12 pazienti si registrava una riduzione della DLCO non spiegata da nessun'altra causa. Trentaquattro degli 82 pazienti accettarono di sottoporsi ad HRCT, che evidenziava NSIP-ILD in 3 casi. I pazienti con HRCT-ILD al basale sono stati trattati con azatioprina e, dopo un follow-up da 1 a 2 anni, hanno mostrato una stabilizzazione della funzione polmonare [vale a dire, delta della capacità vitale forzata (FVC) e delta DLCO <10%] e nessuna progressione dell'estensione radiologica. Otto dei 12 pazienti asintomatici con valori alterati di DLCO al basale hanno presentato stabilizzazione e 4 miglioramento della DLCO (vale a dire valori >15% del basale).

Conclusioni: Otto dei 90 pazienti affetti da "stable" UCTD presentavano ILD con una prevalenza dell'8.8%. Una più alta percentuale di tali pazienti (13.3%) presentava una riduzione della DLCO non spiegata da nessuna condizione. Da un punto di vista fisiopatologico, il riscontro di una riduzione isolata della DLCO potrebbe riflettere la presenza di ILD preradiografica o malattia vascolare polmonare precocardiografica.

Keywords: Connettiviti indifferenziate, Interstiziopatia polmonare, HRCT.

Tabella I - Caratteristiche cliniche, laboratoristiche, fisiologiche e radiologiche dei 90 pazienti arruolati.

Caratteristiche cliniche e demografiche	
Femmine, n (%)	81 (90%)
Età, anni, mediana (range)	40 (33-48)
Durata di malattia dal primo sintomo, anni, mediana (range)	6 (5-11)
Fumatori	22 (24.4%)
Artralgie/Artrite, n (%)	59 (65.5%)
Fenomeno di Raynaud, n (%)	47 (52.2%)
Xerostomia e/o xerofalmita, n (%)	40 (44.4%)
Sindrome del tunnel carpale, n (%)	21 (25.9%)
Crepitii bibasali inspiratori	5 (5.5%)
PAPs stimata > 40 mmHg	1 (1.1%)
Disfunzione ventricolare sinistra	24 (26.6%)
Dispnea, n (%)	8 (8.8%)
Indagini di laboratorio	
Anticorpi antinucleo, n (%)	90 (100%)
Anti-SSA positività, n (%)	17 (18.8%)
VES=30mm/h e/o PCR>1mg/dl, n (%)	18 (20%)
Ippocomplementemia, n (%)	14 (15.5%)
Leucopenia, n (%)	5 (5.5%)
Linfopenia, n (%)	2 (2.2%)
Trombocitopenia, n (%)	1 (1.2%)
Caratteristiche fisiologiche e radiologiche	
FVC<80%, n (%)	1 (1.1%)
TLC<80%, n (%)	1 (1.1%)
FEV ₁ /FVC<70%	1 (1.1%)
DLCO<80%, n (%)	35 (38.8%)
DLCO<70%, n (%)	17 (18.8%)
ILD at HRCT, n (%)	8 (8.8%)

VES. Velocità di eritrosedimentazione;

PCR. Proteina C reattiva;

FVC. Capacità vitale forzata;

TLC. Capacità polmonare totale;

FEV₁/FVC. Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo/FVC

PRECOCE RICONOSCIMENTO DEL DANNO MIOCARDICO IN PAZIENTI ASINTOMATICI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA MEDIANTE GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN VENTRICOLARE DESTRO

P227

G. Pagano Mariano¹, M. Rao², F. Calabrese¹, R. Caminiti¹, M. Caminiti¹

¹Unit Rheumatology - Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria;

²Cardiology Department - Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

L'ipertensione arteriosa polmonare è una complicanza della SSc, si manifesta nel 5-10% dei pz, influenza negativamente la prognosi e la qualità di vita. Tale complicanza è caratterizzata da aumento della pressione a livello del circolo polmonare, causato da progressivo ispessimento della parete dei vasi. In una fase più avanzata del danno vascolare si ha dispnea per sforzi moderati, a riposo con conseguente disfunzione ventricolare dx. Le nuove metodiche ecocardiografiche, tra cui lo strain imaging (SI) hanno reso lo studio della funzione ventricolare più preciso ed accurato. Lo Speckle Tracking Echocardiography (2DSTE) è una tecnica ad ultrasuoni non invasiva, angolo indipendente, che consente di valutare la deformazione miocardica regionale e globale durante il ciclo cardiaco.

Scopo del lavoro: Valutazione, mediante l'utilizzo del 2DSTE, di possibili alterazioni della deformazione ventricolare dx quale espressione di un coinvolgimento miocardico in pz. asintomatici affetti da SSc.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 15 pz (10 F, 5 M, età media 32±6 anni) sottoposti a esame ecocardiografico standard e mediante Speckle Tracking Echocardiography (2DSTE). Al momento dell'arruolamento tutti i pz presentavano conservati indici di funzione sistolica, in assenza di significative patologie valvolari; il confronto è stato eseguito con 12 soggetti sani comparabili per età, sesso, pressione arteriosa. È stato utilizzato un ecografo ViVid 7 (GE Vingmed Ultrasound) dotato di software per lo studio dello Speckle Tracking. Sono stati valutati i seguenti parametri di strain bidimensionale: strain longitudinale del ventricolo dx regionale e globale (GLS%).

Risultati: La frazione di eiezione è risultata normale in tutti i

pz. Il confronto dei parametri valutati con 2 DSTE ha mostrato valori significativamente ridotti di strain longitudinale globale medio destro GLS% (-9,01±3,01 vs -19,8±3,2, P<0,01) nei pz con SSc rispetto ai soggetti sani. Gli indici di funzione diastolica (in particolare il rapporto E/E' indicativo delle pressioni di riempimento ventricolare sx) evidenziano un'alterazione lieve del rilasciamento nei pazienti con SSc. Gli altri indici non hanno messo in rilievo differenze significative, in particolare non differenze significative del TAPSE. Tutti i pz affetti da SSc presentavano valori normali di pressione polmonare misurati indirettamente dal Doppler campionato sul rigurgito tricuspoidale. Sebbene lo studio sia ancora in corso, il campione arruolato di piccole dimensioni, questi dati preliminari depongono per una significativa compromissione delle fibre longitudinali causata dalla fibrosi endomiocardica.

Conclusioni: Nei pz affetti da SSc, con normali valori di pressione polmonare all'esame ecocardiografico standard, l'alterazione della funzione longitudinale con la metodica del 2DSTE, può essere indicativa di un danno miocardico tanto maggiore quanto più importante è la riduzione del valore di SL% dx. Un prolungato follow-up ecocardiografico è necessario per definire il valore prognostico di tali indici di deformabilità che potrebbero essere impiegati in aggiunta ai parametri ecocardiografici standard nella valutazione precoce di un coinvolgimento miocardico in pz asintomatici.

Keywords: Sclerodermia, Ipertensione arteriosa polmonare, Global longitudinal strain.

CORRELAZIONE FRA I LIVELLI DI CALPROTECTINA FECALE ED INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA

P228

C. Caimmi¹, P. Caramaschi¹, A. Venturini¹, E. Bertoldo¹, L. Frulloni², M. Rossini¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Università di Verona; ²U.O.C. di Gastroenterologia, Università di Verona

Scopo del lavoro: L'interstiziopatia polmonare rappresenta una delle principali cause di morte in pazienti affetti da sclerosi sistemica. Dati definitivi su fattori di rischio e patogenesi non sono ancora disponibili. Scopo del lavoro è stato indagare la correlazione fra flogosi intestinale e coinvolgimento polmonare interstiziale (ILD).

Materiali e Metodi: 129 pazienti affetti da sclerosi sistemica sono stati inclusi in questo studio. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica, esami ematochimici di routine, spirometria e dosaggio della calprotectina fecale. Per l'analisi multivariata i valori di calprotectina sono stati divisi in tre categorie (<100, 100-275, >275 microg/g) vista la distribuzione non normale della variabile.

Risultati: La tabella riassume le caratteristiche della popolazione oggetto dello studio, rappresentata prevalentemente da

sogetti affetti da forma cutanea limitata. L'ILD era presente nel 27.7% dei casi. Nell'analisi univariata i livelli di calprotectina correlavano positivamente con l'età (p<0.001), lo score di Medsger relativo al coinvolgimento del tratto gastrointestinale (GI) (1) (p=0.049), i valori della creatinina sierica (p=0.039), della VES (p=0.024) e della PCR (p=0.006); è stata poi osservata una correlazione negativa con i valori assoluti della capacità vitale forzata (FVC) (p=0.034) e con la concentrazione dell'albumina sierica (p=0.010). Inoltre i pazienti con ILD, nota diverticolosi del grosso intestino o in trattamento con inibitori della pompa protonica (PPI) presentavano più alti livelli di calprotectina (p=0.001, p=0.011 e p=0.001; rispettivamente). Il riscontro di aumentati valori di calprotectina nei pazienti con ILD si è confermato anche nell'analisi multivariata correggendo per età, abitudine tabagica, positività degli anticorpi anti-Scl70,

subset cutaneo di malattia, livelli di creatinina, durata di malattia, diverticolosi del colon e uso di PPI ($p=0.012$, $OR_{95\%}$ 3.3, 1.3-8.5). Il dato si è confermato anche limitando l'analisi ai pazienti con valori <275 microg/g (cutoff indicativo di aumentato rischio di sovracrescita batterica intestinale) (2).

Conclusioni: Questo lavoro mostra che pazienti con ILD presentano livelli di calprotectina fecale maggiori rispetto a pazienti senza coinvolgimento polmonare. Questa correlazione potrebbe essere spiegata dal noto rapporto fra reflusso gastroesofageo e ILD, sebbene la correzione per la terapia con PPI dovrebbe aver risolto questa ambiguità. È anche possibile che l'aumento della calprotectina rifletta un più grave coinvolgimento GI e quindi sia un marker di malattia più aggressiva, caratterizzata da impegno pluriviscerale; è interessante notare che il dato si è confermato anche eliminando i pazienti con valori di caproectina indicativi di sovracrescita batterica. Intrigante è la possibilità che la flogosi intestinale sia espressione di un'alterazione del microbiota, che può rappresentare un trigger di attivazione immunitaria.

Bibliografia

1. Marie I, et al. Autoimmunity reviews. 2015.
2. Medsger TA. Clin Exp Rheumatol. 2013.

Keywords: Sclerodermia, Interstiziopatia polmonare, Calprotectina fecale.

Tabella I - Descrizione della popolazione.

Età	63,4 (12,6)
Sesso (M)	22 (15,6%)
Durata di malattia	13,3 (7,2)
Variante cutanea diffusa	44 (31,2%)
Positività degli anticorpi anti-Scl70	36 (25,5%)
mRSS§	8 (7)
Score di Medsger per il tratto GI §	1 (1)
Score di Medsger totale §	5 (3)
ILD	39 (27,7%)
Ipertensione arteriosa polmonare	12 (8,5%)
FVC (% sull'atteso)	102 (23)
DLCO (% sull'atteso)	67 (21)
DLCO\AV (% sull'atteso)	75 (21)
Fumo (attivo o pregresso)	55 (38%)
Calprotectina (ug/g)§	77 (157)
	<100 ug\g
	71 (55%)
Calprotectina categorica	100-275 ug\g
	39 (30,3%)
	>275 ug\g
	19 (14,7%)
Uso di PPI	92 (67,6%)

Legenda: § mediana (IQR); mRSS: modified Rodnan skin score; Medsger GI: punteggio dello score di severità sec. Medsger per il tratto gastrointestinale; Medsger totale: punteggio totale di severità di malattia sec. Medsger; FVC: capacità vitale forzata; DLCO: diffusione del CO; DLCO\AV: diffusione del CO corretta per il volume alveolare; PPI inibitori di pompa protonica

IDENTIFICAZIONE DI UNA SOTTOPOPOLAZIONE CD8- DI LINFOCITI CD4 CITOTOSSICI ESPANSA NEI PAZIENTI CON MALATTIA IGG4-CORRELATA E RESPONSIVA ALLA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI

P229

E. Bozzalla Cassione, E. Della Torre, C. Sciorati, M. Lanzillotta, L. Rovati, G. Balzano, P.G. Arcidiacono, M. Falconi, L. Dagna, A. Manfredi

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo: La Malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è stata associata a una popolazione di linfociti CD4+ citotossici (CTLs). I CTLs sono linfociti CD4+ effector/memory (TEM) caratterizzati in citometria dall'espressione di CD8 e di SLAMF7. I CTLs, aumentati in corso di malattia attiva e ridotti dopo rituximab, sono considerati implicati nella patogenesi di IgG4-RD. Al fine di supportare un ruolo patogenetico dei CTLs in IgG4-RD è necessario dimostrare una loro riduzione anche con terapie non B depletanti altrettanto efficaci. Qui analizziamo le alterazioni delle sottopopolazioni di linfociti CD4 memoria nei pazienti con IgG4-RD in corso di terapia steroidea, trattamento di prima linea che non modifica le conte periferiche di linfociti B e T.

Materiali e Metodi: Diciotto pazienti con IgG4-RD attiva confermata istologicamente sono stati studiati alla diagnosi e a 6 mesi di terapia con prednisone (0.6-1 mg/kg die a scalare in 6 mesi). L'attività di malattia, è stata valutata attraverso l'IgG4-RD Responder Index (RI). La citometria è stata utilizzata per studiare i linfociti T CD4 memoria (CD4+CD45Ro+), le cellule CD4+TEM (CD4+CD45Ro+CD27-CD62L-) e i CTLs (CD4+CD45Ro+CD27-CD62L-SLAMF7+). I CTLs sono poi ulteriormente studiati per la loro espressione di CD8. Diciotto controlli sani (CS) appaiati per età e sesso sono stati utilizzati come gruppo di controllo.

Risultati: Non sono state riscontrate differenze nel numero di cellule CD4+TEM tra i pazienti con IgG4-RD in fase attiva e i CS, né in numero assoluto né in percentuale sulle cellule T

memoria ($p=0.6$). I pazienti con IgG4-RD in fase attiva hanno presentato un'espansione di CTLs circolanti rispetto ai CS sia in numero assoluto che percentuale sulle CD4+TEM ($p=0.01$). Il numero di CTLsCD8+ circolanti nei pazienti con IgG4-RD non è risultato significativamente diverso da quello dei CS. Al contrario, il numero di CTLsCD8- è risultato incrementato rispetto ai CS sia in valore assoluto che percentuale sulle CD4+TEM (p value=0.0008). Dopo 6 mesi di terapia 15 pazienti hanno raggiunto una remissione completa (IgG4-RD RI<3) e 3 pazienti una remissione parziale (riduzione ≥ 2 punti con IgG4-RD RI ≥ 3). La terapia steroidea non ha avuto effetti sulla popolazione totale di CD4+TEM al contrario dei CTLs, fortemente ridotti. In particolare, la sottopopolazione di CTLsCD8+ non ha subito variazioni, mentre vi è stata una riduzione selettiva della sottopopolazione CTLsCD8-, in numero assoluto e percentuale sulle CD4+TEM. (p value=0.004 rispetto al basale). Inoltre, i valori di CTLsCD8- sono tornati a valori comparabili ai CS (p value=0.2) e hanno seguito il trend di riduzione dell'IgG4-RD RI.

Conclusioni: Il nostro lavoro identifica una sottopopolazione di CTLs CD8- espansa nei pazienti con IgG4-RD, che correla con l'attività di malattia e selettivamente ridotta dalla terapia steroidea. Distinguere le sottopopolazioni CD8- e CD8+ è importante, essendo la seconda nota emergere con infezioni virali croniche comuni come quelle da CMV.

Keywords: Malattia IgG4 correlata, Linfociti T CD4+ citotossici.

ARTHRALGIAS ARE PREDICTIVE FACTORS OF FOOT INVOLVEMENT EVALUATED BY ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A PROSPECTIVE STUDY P230

F. Masini, E.M. Frongillo, F. Danzo, C.P. Romano, L.E. Adinolfi, G. Cuomo
U.O.C. Medicina Interna - Università Della Campania, Napoli

Background: Foot problems can be a major source of morbidity and disability in patients with SSc. Arthralgia is common in SSc and is poorly understood. It is usually attributed to mechanical factors resulting from fibrosis and tendon friction (1). Musculoskeletal ultrasonography (MSUS) can identify and characterize subclinical synovial inflammation and joint damage with higher precision than X-rays (2, 3).

Objective: Our study was devoted to identify the presence and to confirm the persistence of subclinical synovial inflammation, utilizing MSUS.

Methods: Forty-five consecutive patients who had a first MSUS between December 2016 were included in the study. They underwent a second MSUS after six months, May 2017. The study included 40 SSc patients (38 female), age ranged from 22 to 78 years (median 57); 9 (20%) with diffuse SSc, 20 (44%) were antientromere antibodies positive and 15 (335%) anti-Scl70 antibodies positive.

Results: At first clinical examination 28 patients had arthralgias at metatarsophalangeal level without any symptom or sign of inflammatory arthritis, 4 patients presented calcinosis. At MSUS examination 2 patients presented osteophytes, 1 patient joint effusion, no patients presented synovitis or erosions.

After six months the patients were evaluated by the same physician. All 40 patients underwent a second MSUS. Metatarsophalangeal explored joints and tendons were evaluated for the presence of synovial fluid and synovial hypertrophy on grey

scale and synovitis/tenosynovitis on power Doppler ultrasonography (PDUS) signal according to OMERACT definition criteria (4). MSUS identified inflammation in a high proportion of patients: tenosynovitis (in 12/40, 30%), and synovitis (in 12/40, 30%) were the most common followed by joint effusion (in 5/40, 10%). 28 (70%) patients had ultrasonography alterations, only 1 of them had not arthralgia at baseline. Arthralgia was found as predictive factor of foot involvement (HR 8,02; 95% CI 1.28-15.7).

Conclusion: This prospective study identifies arthralgia as predictor of foot MSUS alterations in patients with SSc.

Bibliografia

1. Blocka KL, et al. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 874-84.
2. Farrant JM, et al. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. *Skeletal Radiol.* 2007; 36: 269-79.
3. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2434-41.
4. Wakefield RJ, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005; 32: 2485-7.

Keywords: Systemic sclerosis, Foot involvement, Arthralgias.

CHARACTERIZATION OF DIGITAL ULCERS AND BLOOD PERFUSION BY LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS P231

S. Barsotti^{1,2}, A. Della Rossa¹, V. Venturini¹, L. Amanzi¹, S. Bilia¹, A. d'Ascanio¹, M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia - Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Objective: The presence of digital ulcers (DUs) represents a major burden in patients with systemic sclerosis (SSc). Laser speckle contrast analysis (LASCA) is a novel technique that can identify ischaemic patterns in the finger and in DU areas. The objective of the present study is to evaluate blood perfusion in fingers and DUs of patients with SSc.

Methods: From February 2016 to March 2017, 22 consecutive SSc with DUs at fingertip were enrolled: M:F=2:20; 15 limited cutaneous SSc (lcSSc) and 7 diffuse cutaneous SSc (dcSSc) with a mean age of 57 ± 15.2 years.

The cohort was composed by LASCA, was used to assess the blood flow in fingers affected by DUs, unaffected fingers, DU area, peri-ulcer area and the same area of unaffected finger. DUs were defined ischaemic if their value was <-20% compared to the same area of unaffected fingers.

A DU was defined as infected if there were local signs of infection (swelling, severe pain, erythema) and the treatment

with major vasoactive drugs (iloprost, bosentan, sildenafil) were collected.

Results: The analysis of blood perfusion showed that patients with dcSSc had a lower blood flow compared to patients with lcSSc, both at the fingers affected by DUs (48.8±28.5 vs 90.2±44.8 p=0.038) and at the unaffected fingers (52.2±21.1 vs 81.9±35.3 p=0.048), but no statistical differences between fingers with DUs and unaffected fingers were observed.

The area of DUs was significantly less perfused compared to peri-ulcer area (60.3±15.1 vs 84.1±21.0 p<0.001), while no differences were observed between DUs area compared to similar area of unaffected fingers. Eight DUs were ischaemic, with a lower DU/unaffected fingers ratio compared to non-ischaemic DU (-677.7±1599.6 vs 41.0±22.3 p=0.023). These DUs presented a lower blood perfusion compared to the periulcer area (p=0.021). Six DUs showed local signs of infection and presented a blood perfusion higher than the non-in-

fected one (198.0 ± 112.2 vs 103.3 ± 66 $p=0.023$). The treatment with bosentan and iloprost was associated with higher blood perfusion in the unaffected fingers (respectively $p=0.002$ and $p=0.001$) but no changes at level of DU area or at the finger with DUs were observed. Sildenafil was not associated with significant differences in blood perfusion.

Conclusions: LASCA may be useful to study DUs in patients with SSc and may help in the classification of pattern of blood

perfusion in patients affected by DUs. The treatment with vasoactive drugs was not associated to an higher blood flow in the DU area. Additional data are needed to identify the possibility of classifying DUs according to blood perfusion and to identify the prognostic value of blood perfusion on DU healing and on the effects of vasoactive treatments.

Keywords: Laser doppler, Ulcere, Perfusion.

VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE EMATICA PERIFERICA CON IL LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS NEI PAZIENTI CON FENOMENO DI RAYNAUD TRATTATI CON AMINAPHTONE: STUDIO PROSPETTICO A SEI MESI

P232

B. Ruaro, S. Paolino, C. Pizzorni, M. Patanè, E. Gotelli, M. Cutolo, A. Sulli

Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

Scopo del lavoro: L'aminaphtone è un farmaco vasoattivo, recentemente utilizzato per trattare il fenomeno di Raynaud (FR), che sembra concorrere alla regolazione della produzione di endothelina-1 (1, 2). Lo scopo dello studio è stato quello di valutare in una coorte di pazienti affetti da FR la variazione della perfusione ematica (PE) periferica e dei sintomi clinici, durante sei mesi di trattamento con aminaphtone.

Metodi: Quarantasei pazienti con FR attivo sono stati arruolati nel mese di novembre 2015 (11 pazienti con FR primario, e 35 con FR secondario a sclerosi sistemica). L'aminaphtone è stato somministrato alla dose di 75 mg due volte al giorno. I pazienti erano in regime farmacologico stabile da almeno due mesi e lo hanno mantenuto nei sei mesi di follow-up. La PE è stata misurata con il laser speckle contrast analysis (LASCA) a livello dei polpastrelli, delle aree periungueali, del dorso e del palmo delle mani e del volto (3, 4). La valutazione è stata effettuata al basale (T0), dopo quattro (T4), dodici (T12) e ventiquattro (T24) settimane di trattamento. Il Raynaud condition score (RCS), la frequenza/die e la durata degli attacchi sono stati valutati agli stessi tempi (5). Sono stati valutati come gruppo di controllo anche 46 pazienti con FR attivo (10 FR primari e 36 FR secondari a sclerosi sistemica), al T0 e al T24.

Risultati: Da T0 a T12 è stato osservato un incremento progressivo statisticamente significativo della PE in tutte le aree cutanee ($p<0,001$). Da T12 a T24 non è stata osservato un ulteriore incremento della PE. Da T0 a T12 è stata osservata

una riduzione progressiva statisticamente significativa anche del RCS ($p<0,0001$), della frequenza degli attacchi e della durata del FR ($p<0,0001$), mentre non vi sono state ulteriori variazioni significative da T12 a T24. Non sono state osservate differenze della risposta clinica tra pazienti con FR primario e secondario ($p=0,4$). Nel gruppo di controllo non è stata osservata nessuna variazione statisticamente significativa della PE da T0 a T24. La somministrazione di aminaphtone è stata interrotta in 2 pazienti per cefalea.

Conclusioni: Questo studio dimostra che il trattamento con aminaphtone migliora rapidamente la PE periferica e i sintomi legati al fenomeno di Raynaud, mantenendo la sua efficacia fino a sei mesi, anche nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. Questi risultati preliminari dovrebbero essere confermati da uno studio clinico randomizzato e controllato, anche per valutare il ruolo di aminaphtone nel trattamento/prevenzione delle complicanze cliniche correlate alla sclerosi sistemica.

Bibliografia

1. Parisi S, et al. Am J Int Med. 2015; 3; 204-9.
2. Salazar G, et al. Eur J Pharmacol. 2016; 782: 59-69.
3. Ruaro B, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1181-5.
4. Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 569-71.
5. Pope J. Arthritis Care Res. 2011; 63: S98-111.

Keywords: Sclerosi sistemica, Perfusion periferica, Aminaphtone.

DENSITÀ MINERALE OSSEA E TRABECULAR BONE SCORE IN PAZIENTI AFFETTE DA SCLEROSI SISTEMICA

P233

A. Corrado, A. Mele, A. Trotta, R. Colia, S. Di Bello, F.P. Cantatore

Clinica Reumatologica - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università degli Studi di Foggia

Scopo dello studio: I dati disponibili relativi alla relazione tra Sclerosi Sistemica (SSc) ed alterazioni del metabolismo osseo sono molto discordanti. La densità minerale ossea (BMD) valutata mediante densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X (DEXA), pur rappresentando il parametro

quantitativo fondamentale ai fini diagnostici, non fornisce alcuna informazione relativa alla microstruttura ossea, elemento essenziale nel determinare la resistenza dell'osso. Il Trabecular Bone Score (TBS) è un nuovo parametro strutturale ottenibile utilizzando la metodica DEXA, ed è correlato alla mi-

crostruttura ossea ed alla qualità dell'osso, indipendentemente dalla BMD. Lo scopo dello studio è valutare le differenze relative alla BMD e al TBS in due subsets di pazienti con SSc e di analizzare la relazione con i parametri del metabolismo fosfo-calcico e la composizione della massa corporea.

Pazienti e Metodi: Sono state reclutate 64 donne in post-menopausa, affette da SSc secondo i criteri EULAR 2013 e suddivise in due gruppi in base al tipo interessamento cutaneo secondo la classificazione di Leroy - forma cutanea diffusa (dSSc) e limitata (ISSc).

Per ogni paziente sono stati valutati i parametri clinico-laboratoristici della malattia, i trattamenti, l'indice di massa corporea (BMI), calcio e fosforo sierici, fosfatasi alcalina, osteocalcina, paratormone (PTH), 25OH-Vitamina D (25OHD). Con metodica DEXA sono stati inoltre valutati i seguenti parametri: BMD colonna e femore, TBS, composizione della massa corporea (massa magra, massa grassa, contenuto minerale osseo totale).

Risultati: Nelle pazienti con ISSc la BMD al femore ed alla colonna ed il contenuto minerale osseo totale erano significativamente più elevati rispetto alle pazienti con dSSc ($p<0,04$ e $p<0,01$); tuttavia il TBS era significativamente più bas-

so ($p<0,03$). Nelle pazienti con ISSc i valori medi di massa grassa erano significativamente più alti rispetto alle pazienti con dSSc, mentre il BMI era lievemente maggiore ma senza significatività statistica. I livelli di 25OHD erano significativamente più alti nel gruppo ISSc ($p<0,05$), ma nessuna differenza tra i due gruppi è stata osservata riguardo agli altri parametri del metabolismo fosfo-calcico.

Conclusioni: I dati riportati evidenziano che nella forma cutanea limitata di SSc i valori di BMD sono maggiori rispetto alla forma diffusa, tuttavia la qualità ossea (TBS) sembra essere ridotta. Valori più elevati di contenuto minerale totale osseo e dei livelli sierici di 25OHD potrebbero essere tra i fattori in grado di contribuire all'aumento della BMD nelle pazienti con ISSc, ma ulteriori approfondimenti sono necessari per identificare le possibili cause di una ridotta qualità ossea a fronte di valori più elevati di BMD, tra cui il possibile effetto di sostanze prodotte dal tessuto adiposo, considerato che a parità di BMI la massa grassa osservata nel gruppo ISSc era maggiore rispetto alla forma dSSc.

Keywords: Sclerosi sistemica, Densità minerale ossea, Trabecular bone score.

TRATTAMENTO COMBINATO CON RITUXIMAB/ MICOFENOLATO MOFETILE NELLA SCLEROSI SISTEMICA CON SEVERO INTERESSAMENTO POLMONARE E CUTANEO

P234

P. Faggioli¹, A.M. Lurati², A.G. Gilardi¹, K. Re², A. Tamburello¹, A. Laria², M.G. Marrazza², D. Mazzocchi², L. Castelnovo¹, A. Mazzone^{1,2}

¹Medicina Interna Reumatologia ASST Ovest Milanese, Legnano; ²Reumatologia ASST Ovest Milanese, Magenta

Scopo del lavoro: Numerosi dati presenti in letteratura hanno confermato l'efficacia del trattamento off label con rituximab (RTX) in associazione con micofenolato mofetile (MFM) nella Sclerosi sistemica (SSc) con severo interessamento polmonare e cutaneo, non responsiva a trattamento convenzionale con ciclofosfamide (CTX). È stata valutata l'efficacia di tale trattamento RTX+MFM in una piccola coorte di pazienti sclerodermici seguiti durante un follow up (FU) di 12 mesi.

Materiali e Metodi: Previo parere del CE sono stati arruolati nel 2015-2016 complessivamente 12 pazienti (6M/6F) (età media/ds anni 51,7±10.1 range 49-72) affetti da sclerosi sistemica (9 DSSc scl70+/3LSSc) con una durata media di malattia di 8,3 anni (range 5-11) con coinvolgimento polmonare (HRTC alveolite in più del 30% del parenchima associato a fibrosi), dlco <70% (m/ds 60.7±22 range 49-86) ed esteso interessamento cutaneo MRss (m/ds 25,6±7,6 range 35-10); si riscontravano valori medi di paps di 31.1±6,8 mm Hg e una performance al test del commno dei 6 minuti (6MWT) del 67,3±9.9. 8/12 pz erano stati precedentemente trattati con ciclofosfamide CTX (6 gr) senza miglioramento.

Tutti i pz sono stati trattati simultaneamente con RTX 1gr gg/1/5-6 mesi e MFM 1g/die con rivalutazione intermedia a 6 e 12 mesi. La terapia è stata ben tollerata e priva di eventi avversi

Risultati: Nonostante l'esiguità del campione è stata condotta una analisi statistica (SPSS) che ha permesso di ottenere

solo dei trend di significatività al test T di Student. In particolare al FU a 12 mesi si assisteva a un sensibile miglioramento della DLCO rispetto ai valori basali (60.7%±22 vs 76%±11.8 $p<0.004$), della fibrosi cutanea al MRss (25,6±7,6 vs 22.8±6.8 $p<0.003$), dei valori medi di pressione polmonare (mmHg 31.1±6,8 vs 29,1±4,9 $p<0.02$), si riscontrava anche un miglioramento nelle performance del 6MWT (67%±9.9 vs 76%±4,7 a 12 mesi $p<0.001$) v grafico. laHRCT ha mostrato la scomparsa dei segni di alveolite attiva in tutti i pz, persistendo in 5 pz segni radiologici di fibrosi (pattern Honey combing e brochiectasie da trazione) limitati alle basi polmonari. Nessun pz ha sviluppato ulcere digitali o interessamento renale da SSc. Un miglioramento soggettivo sulla componente algica e artritica è stato riportato nell'80% dei pz (VAS basale 8 vs 4 a 12 mesi).

Conclusioni: Nonostante l'esiguità del numero dei pazienti trattati, i dati preliminari riportati documentano che l'associazione RTX/MFM nei pazienti affetti da SSc con severo impegno d'organo, potrebbe costituire una valida alternativa al trattamento convenzionale con i comuni immunosoppressori (talora poco efficace). Stante l'esiguità del campione è possibile esprimere solo dei trend statistici che supportano l'efficacia di tale terapia, sono sicuramente necessari ulteriori studi a conferma del dato.

Keywords: Rituximab, Micofenolato, Fibrosi.

PRODUZIONE DI SOSTANZA P E VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN CELLULE MONONUCLEATE DI SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P235

A. Corrado, E.R. Sanpaolo, R. Colia, A. Mele, F.P. Cantatore

Clinica Reumatologica - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro: Varie citochine sono implicate nella patogenesi di diversi aspetti clinici legati alla fibrosi e al danno endoteliale tipici della Sclerosi Sistemica (SSc). Alcuni dati indicano che la sostanza P (SP) possa agire in maniera autocrina/paracrina regolando la vasocostrizione o le risposte infiammatorie e immunologiche. Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e la Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) potrebbero essere coinvolte nella patogenesi del danno microvascolare e nella disregolazione della produzione di matrice extra-cellulare. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'espressione di SP, VEGF e MCP-1 in pazienti con SSc e la loro relazione con le manifestazioni cliniche della malattia. **Pazienti e Metodi:** Sono stati reclutati 34 pazienti affetti da SSc che soddisfacevano i criteri EULAR 2013 e classificati come forma cutanea limitata (lSSc) o diffusa (dSSc) secondo i criteri di Leroy. Come gruppo controllo sono stati reclutati 28 soggetti sani comparabili per età e sesso. Per ogni paziente sono state valutate le caratteristiche cliniche, inclusi il coinvolgimento viscerale e l'estensione della sclerosi cutanea, la presenza di ulcere digitali (DU) e il profilo auto-anticorpale. Cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) sono state isolate sia dai soggetti affetti da SSc che dai soggetti del gruppo controllo e poste in coltura. La sintesi e l'espressione di SP, VEGF, MCP-1 sono state valutate mediante ELISA nel sovrantante delle colture ed RT-PCR rispettivamente, e sono state correlate con le principali manifestazioni cliniche della malattia.

Risultati: I livelli di mRNA e la sintesi di SP e VEGF erano significativamente più alti nei pazienti con SSc rispetto ai controlli sani ($190,55 \pm 59,1$ pg/mL vs $128,85 \pm 69,8$ pg/mL e $422,31 \pm 149,4$ pg/mL vs $309,25$ pg/mL rispettivamente, $p < 0,05$). Tra i pazienti con SSc, i livelli di SP e VEGF erano significativamente più alti nella forma diffusa rispetto alla forma limitata e correlavano positivamente con la durata di malattia. Non sono state rilevate differenze nella sintesi ed espressione di MCP-1 tra il gruppo SSc e il gruppo controllo ($507,17 \pm 153,9$ pg/mL vs $481,2 \pm 118,2$ pg/mL). La produzione di VEGF correlava negativamente con la prevalenza delle DU, mentre non è stata osservata alcuna correlazione tra produzione di citochine, coinvolgimento viscerale e profilo autoanticorpale.

Conclusioni: Questi dati preliminari evidenziano che SP e VEGF sono iper-espressi in PBMCs di soggetti con SSc e sono correlati con l'estensione dell'interessamento cutaneo, mentre solo il VEGF presenta una correlazione negativa con la prevalenza delle DU. L'esatto ruolo giocato da tali citochine nella patogenesi del danno vascolare e della fibrosi nella SSc e la loro relazione con le anomalie immunitarie caratteristiche della malattia non è completamente chiaro e i dati disponibili sono contrastanti. Ulteriori studi in vitro e in vivo potrebbero meglio definire il ruolo di SP e VEGF nella patogenesi della SSc.

Keywords: Sclerosi sistemica, VEGF, Substance P.

L'APPROCCIO RIABILITATIVO MOTORIO-RESPIRATORIO NELLA SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO CASO-CONTROLLO PER CONFRONTO DI EFFICACIA TRA AUTOTRATTAMENTO DOMICILIARE, TERAPIA ESEGUITA IN REGIME DI RICOVERO E AMBULATORIALE

P236

I. Cavazzana¹, G. Guerin¹, E. Belloni¹, C.M. Antonioli², A. Malvicini², A. Tincani^{1,3}, F. Franceschini¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; ²U.O. Fisioterapia, Recupero e rieducazione funzionale, Istituto Clinico Città di Brescia; ³Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro: Confrontare l'efficacia di tre trattamenti riabilitativi effettuati in regime ambulatoriale, in regime di ricovero e come autotrattamento domiciliare in pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc). **Pazienti e metodi:** sono stati inclusi 21 pazienti affetti da SSc e divisi in tre gruppi di trattamento. I pazienti erano accoppiati per variante cutanea, età d'esordio e durata di malattia. **Disegno dello studio:** Gruppo A "ambulatoriale": 2 settimane di fisioterapia in regime ambulatoriale e 2 settimane di esercizi eseguiti a domicilio (seguendo un manuale teorico-pratico sviluppato "ad hoc" e consegnato al termine delle sedute fisioterapiche). Gruppo B "autotrattamento": 4 settimane di esercizi eseguiti a domicilio, dopo addestramento da parte del fisioterapista tramite il manuale teorico pratico. Gruppo C "ricovero": 2 settimane di fisioterapia in regime di ricovero. Fisioterapia ambulatoriale: una seduta al giorno (durata: 1 ora), per due settimane

consecutive di 5 giorni, includenti massaggio connettivale, neuroconnettivale, esercizi di mobilizzazione attiva e passiva per gli arti e mobilizzazione della gabbia toracica. Autotrattamento: mobilizzazione attiva e passiva per gli arti, mobilizzazione della gabbia toracica, automassaggio e stretching del volto. Fisioterapia in regime di ricovero: stesso programma della fisioterapia ambulatoriale associato a terapia occupazionale. Strumenti di valutazione: i pazienti sono stati valutati con una visita basale (T0), dopo due settimane (T1) e dopo quattro settimane (T2), tramite Rodnan Skin Score (RSS), test di funzionalità della mano (Hamis) e test del cammino (6MWT) e compilazione di questionari validati per la SSc: HAQ, SF-36, e St-George respiratory questionnaire (SGRQ). Il gruppo A è stato comparato con il gruppo B a 4 settimane (T2) e con il gruppo C a 2 settimane (T1).

Risultati: i pazienti del gruppo A rispetto al gruppo B hanno mostrato un miglioramento significativo nei parametri di elasticità cutanea (RSS) (p:0.035), funzionalità della mano (HAMIS mano destra e sinistra: p:0.04 e p:0.02, rispettivamente), distanza percorsa in metri al test del cammino (p:0.03) e nel questionario HAQ (in particolare la variante sclerodermica diffusa migliorava maggiormente rispetto alla variante limitata).

Non si è ottenuto alcun miglioramento nel questionario SF-36 e nella funzionalità respiratoria (SGRQ).

Dal confronto tra gruppo A e gruppo C non si sono ottenuti risultati significativamente diversi.

Conclusioni: Un significativo miglioramento della tensione cutanea, della funzione manuale e delle attività quotidiane si può ottenere anche solo dopo 4 settimane di trattamento ambulatoriale (gruppo A) o in regime di ricovero (C). La presenza attiva del fisioterapista ha un ruolo importante nell'indurre significativi miglioramenti strutturali e funzionali. Dato l'elevato costo del regime di ricovero e la non superiorità in termini di efficacia rispetto al trattamento ambulatoriale, sarebbe auspicabile lo svolgimento di attività riabilitativa assistita in regime ambulatoriale da svolgere per periodi più prolungati.

Keywords: Sclerosi sistemica, Riabilitazione, rodnan skin score.

PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E PSORIASI. STUDIO PILOTA DI ASSOCIAZIONE

P237

L. Magnani, G. Bajocchi, I. Chiarolanza, C. Caruso, C. Salvarani
 ASMN Reggio Emilia

Scopo: La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da una risposta immunologica che è guidata, principalmente, dai linfociti T helper (Th) soprattutto Th1 e Th17. La Sclerosi sistemica (SSc) è un disordine infiammatorio cronico in cui, allo stesso modo, Th1 e Th17 sembrano avere un ruolo rilevante. Studi di genomica (GWAS) applicati alla SSc hanno dimostrato una associazione con il gene PSORS1C1, il quale è anche associato ad una maggiore suscettibilità per lo sviluppo di psoriasi.

Metodi: Abbiamo arruolato 180 pazienti consecutivi seguiti presso il nostro centro, da aprile 2014 ad aprile 2016. Sono stati considerati pazienti con diagnosi di SSc secondo i criteri ACR/EULAR del 2013, pazienti con forme localizzate di sclerodermia con diagnosi basata su biopsia cutanea e pazienti che soddisfano i criteri VEDOSS [4]. Alla prima visita e durante il follow-up è stata ben indagata la presenza di psoriasi e la sua eventuale comparsa nonché la familiarità in parenti di primo grado. Le forme dubbie sono state inviate al dermatologo per certificare o escludere la diagnosi.

Risultati: Undici pazienti con diagnosi di SSc su 180 (6.1%) avevano una diagnosi dermatologica di psoriasi e 23 pazienti (12.7%) avevano una familiarità per psoriasi in un parente di primo grado. Abbiamo calcolato il Body Mass Index (BMI) per tutti i pazienti, tranne uno; il 50% dei pazienti aveva un BMI >20 (media 23.7). Una diagnosi di sindrome metabolica era presente in 3 degli 11 pazienti, e nei 10 in cui avevamo dati

a sufficienza abbiamo valutato il rischio cardiovascolare (CV) che mediamente si attestava sull'11.5%. Infine, 3 pazienti su 11 (27.2%) avevano un'artrite psoriasica (secondo i criteri CASPAR). In tutti gli 11 pazienti il modified Rodnan Skin Score (mRSS) era curiosamente basso, con un valore medio di 0.5, probabilmente solo relato alla distribuzione dei diversi sottotipi di SSc: limitata cutanea (5 pz), Morfea (3 pz), Very Early Systemic Sclerosis (2 pz) e diffusa cutanea (1 pz). Gli autoanticorpi maggiormente isolati sono stati gli anti-centromero (5/11), seguiti da pazienti con la sola positività degli antinucleo in assenza di specificità ENA (4/11) ed infine dai due pazienti in cui abbiamo isolato gli anti-Topoisomerasi I. Durante i due anni di follow-up, 2 pazienti su 11 hanno sviluppato ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e 2 pazienti interstiziopatia polmonare (ILD).

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che i pazienti con SSc abbiano una probabilità doppia di sviluppare la Psoriasi. La presenza contemporanea delle due malattie si caratterizza per un aumento del rischio cardiovascolare. Nonostante questi dati debbano essere confermati da studi di coorte di maggiori dimensioni, essi sono in linea con precedenti lavori di ricerca che dimostrano un curioso overlap patogenetico tra le due malattie, in cui, i Th17 giocano un ruolo da protagonisti.

Keywords: Sclerodermia, Psoriasi, IL-17.

GESTIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: DALL'AMBULATORIO MULTIDISCIPLINARE CARDIO-REUMATOLOGICO ALLA STANDARDIZZAZIONE DI UN PERCORSO DEDICATO

P238

A. Spinella¹, F. Lumetti¹, F. Coppi², R. Rossi², M. Colaci¹, C. Ferri¹, D. Giuggioli¹

¹Scleroderma Unit, U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena;

²U.O.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Introduzione: La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia cronica del tessuto connettivo caratterizzata da disfunzione vascolare e fibrosi. La malattia cardiovascolare in corso di SSc è di entità variabile e si associa a prognosi infausta, tuttavia, in

letteratura vi sono poche evidenze riguardanti l'identificazione precoce e la gestione ottimale di tale complicanza.

Scopo del lavoro: Valutare l'attività svolta dall'ambulatorio cardio-reumatologico nel corso degli ultimi 12 mesi al fine di

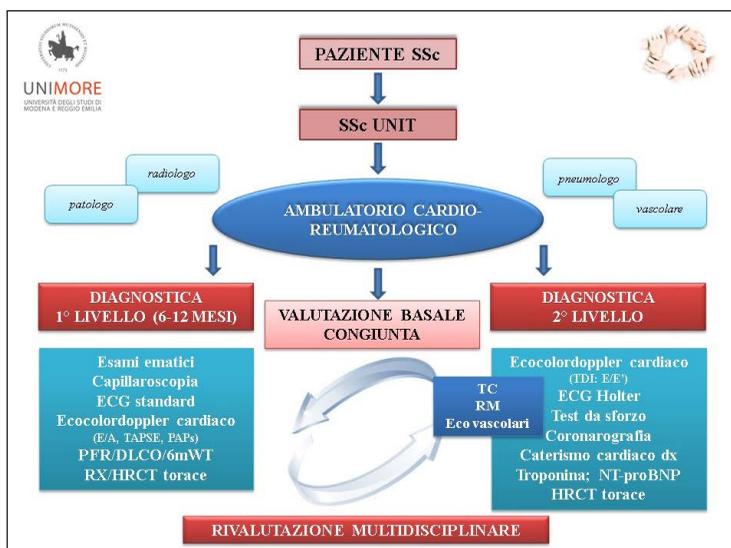


Figura 1

ottimizzare e standardizzare il percorso diagnostico-terapeutico per la gestione della malattia cardiovascolare nella SSc.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente 350 pazienti affetti da SSc (L/D 45/305, M/F 42/308, età media 50.8 ± 14.7 anni, durata media di malattia 10.9 ± 7.0) seguiti presso la nostra SSc Unit e nel contesto dell'ambulatorio multidisciplinare cardio-reumatologico. Parametri esaminati: anamnesi; esame fisico generale e reumatologico; terapie assunte in passato e/o in corso; esami ematochimici, con particolare attenzione agli indici di flogosi (VES, PCR), funzionalità epatica e renale, acido urico, CPK, dosaggio di vitamina D, esami immunologici, NT-pro-BNP, dosaggio di troponina e D-dimero; capillaroscopia; ECG standard; ECG Holter; parametri ecocardiografici; prove di funzionalità respiratoria; tomografia assiale computerizzata del torace ad alta risoluzione; laddove clinicamente indicato: test da sforzo; coronarografia; cateterismo cardiaco destro; risonanza magnetica cardiaca; tomografia computerizzata coronarica; ecografia carotide bidimensionale; ecodoppler dell'arteria brachiale; pulse wave velocity carotido-femorale.

Risultati: Nel corso degli ultimi 12 mesi sono stati valutati con screening di 1° livello circa 300 pazienti presso l'ambulatorio cardio-reumatologico (visita cardiologica e reumatologica, ECG standard, ecocardiogramma, prove di funzione respira-

torica, imaging toracico). Tra gli esami di 2° livello sono stati eseguiti circa 30 ECG Holter e 15 procedure di cateterismo cardiaco. Nei casi selezionati sono state eseguite, quali indagini di 3° livello, RM cardiaca, TC coronarica ed ecografie dei distretti vascolari (30). Tempo medio intercorso tra la richiesta e la visita presso l'ambulatorio multidisciplinare 10 ± 5 gg, 20 ± 12 gg per eseguire gli esami di 1° livello e per quelli di 2° livello 25 ± 15 gg. Percorso cardio-reumatologico illustrato in Fig. 1.

Conclusioni: L'attività dell'ambulatorio cardio-reumatologico ha consentito di ottimizzare lo screening cardio-polmonare determinando una diminuzione dei tempi di attesa e una diagnosi precoce delle complicanze grazie alla realizzazione di un percorso dedicato. L'utilizzo di test diagnostici non invasivi e algoritmi di screening consente di stratificare il rischio, instaurare i protocolli terapeutici più adeguati e perseguire un iter diagnostico-terapeutico finalizzato al miglioramento dell'outcome, della qualità di vita dei malati sclerodermici e, quindi, della performance. L'elaborazione di una carta del rischio cardiovascolare e la standardizzazione di una metodologia d'indagine rappresenterebbero strumenti ulteriori per la gestione ottimale dei pazienti.

Keywords: Sclerosi sistemica, Malattia cardiovascolare, Ambulatorio multidisciplinare.

DALLA SCLERODERMIA LOCALIZZATA ALLA SCLEROSI SISTEMICA: UNA POSSIBILE EVOLUZIONE

P239

E. Cocchiara, C. Esposito, F. Lumetti, A. Spinella, M. Colaci, D. Giuggioli, C. Ferri

Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, U.O.C di Reumatologia, Scleroderma Unit, Modena

Introduzione: La Sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da fibrosi cutanea e viscerale. La Scleroderma Localizzata (LoS), nota anche come Morfea, è una fibrosi limitata a cute e sottocute, con possibile coinvolgimento delle strutture sottostanti. SSc e LoS possono condividere alcuni aspetti, come quelli istopatologici, la presenza di

autoanticorpi e i sintomi sistemici, principalmente il fenomeno di Raynaud (FR). In questa ottica possono rappresentare due estremi dell'ampio spettro di malattia.

Obiettivi: Scopo del nostro studio è quello di valutare l'evoluzione da LoS a SSc nella nostra casistica di pazienti sclerodermici.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente 330 pazienti rispondenti ai criteri SSc-ACR/EULAR 2013. L'insorgenza di LoS precedente la diagnosi di SSc è stata valutata in base alla documentazione medica, alle caratteristiche clinico-laboratoristiche e strumentali, ai sintomi presenti all'esordio e durante il follow-up.

Risultati: Sei pazienti (1.5%) presentavano una storia di LoS precedente alla diagnosi di SSc. Tutti i pazienti erano donne con età media all'insorgenza della LoS di 43.5 ± 17.9 e l'intervallo tra la diagnosi di LoS e SSc era di 18 mesi (range 7-156). La biopsia cutanea, eseguita in tutti i pazienti, mostrava la presenza di un infiltrato infiammatorio aspecifico, deposizione di fibre collagene e sclerosi del derma. In tutti i pazienti il FR era il primo sintomo extra-cutaneo, precedendo la LoS in 2/6 pazienti. La LoS si manifestava come chiazze di sclerosi cutanea ad arti, tronco e volto. La SSc veniva classificata come limitata in 5/6 pazienti e sine scleroderma in 1/6. Dopo l'insorgenza della SSc 2/6 pazienti presentavano ulcere digitali, 1/6 esofagopatia, 1/6 interstiziopatia polmonare. La capillaroscopia evidenziava un SSc pattern in 5/6 pazienti. L'ANA positività veniva rilevata in tutti i pazienti con anti-ENA in 4/6 (2 ACA, 1 anti-Sc170, 1 anti-U1RNP); tale positività veniva osservata

in 3/6 pazienti prima dell'insorgenza di SSc. Non era riferita esposizione a tossici o fumo di sigaretta; la tireopatia autoimmune era la comorbidità più frequente. Nessun trattamento locale veniva praticato per la LoS ma solamente steroidi a basso dosaggio.

Conclusioni: LoS e SSc sono due entità cliniche che possono condividere alcuni aspetti. Per definizione la LoS è caratterizzata dall'assenza di sclerodattilia, FR, ulcere digitali e alterazioni capillaroscopiche tipiche della SSc. L'interessamento viscerale è osservato poco frequentemente e l'evoluzione verso SSc costituisce un evento eccezionale, con pochi casi descritti negli adulti.

La presenza del FR e dell'ANA osservati prima dell'insorgenza di SSc si possono considerare come red flags di evoluzione da LoS a SSc. Nella nostra casistica la SSc preceduta dalla LoS sembra essere caratterizzata da una più alta prevalenza di sintomi vasculopatici rispetto alle complicanze fibrotiche. Un attento monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti con LoS è pertanto raccomandato per identificare precocemente la possibile evoluzione verso la SSc.

Keywords: Sclerosi sistemica, Localizzata, Evoluzione.

TRATTAMENTO LONG-TERM CON RITUXIMAB: UPDATE DELLA NOSTRA ESPERIENZA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P240

F. Lumetti, A. Spinella, M. Colaci, E. Cocchiara, C. Esposito, D. Giuggioli, C. Ferri

Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, U.O.C di Reumatologia, Scleroderma Unit, Modena

Introduzione: La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia cronica su base autoimmune del tessuto connettivo caratterizzata da microangiopatia e da deposizione di tessuto fibroso a livello di cute e di organi interni. Il trattamento della SSc rappresenta una sfida clinica continua anche in virtù dei complessi processi patogenetici determinanti alterazioni vascolari, fibrotiche ed immunologiche mediate da linfociti T e B. Alcuni dati preliminari suggeriscono che Rituximab (RTX) possa essere utilizzato in modo efficace nei pazienti affetti da SSc.

Scopo del lavoro: Scopo del presente studio è valutare l'efficacia e gli effetti a lungo termine di RTX nella nostra casistica di pazienti SSc.

Materiali e Metodi: Una serie di 15 pazienti SSc (M/F 6/9, età media 52.7 ± 17.9 anni, durata media della malattia 10.3 ± 7.1 anni, subset cutaneo L/D 5/10) sono stati trattati con uno o più cicli di RTX (4 infusioni settimanali, 375 mg/m^2). In tutti i pazienti la terapia con RTX veniva ripetuta ogni 6 mesi per un totale di 2-6 cicli. L'assessment clinico-sierologico dei pazienti, incluse l'autovalutazione della qualità di vita con HAQ e la valutazione tramite scala visuo-analogica (VAS), veniva eseguito ogni 6 mesi per un periodo medio di follow-up corrispondente a 42 ± 24 mesi.

Risultati: Dopo i primi 6 mesi di trattamento con RTX, l'estensione della sclerosi cutanea misurata con il modified Rodnan skin score (mRSS) risultava migliorata in modo significativo (da 17.3 ± 10.4 a 13.4 ± 7.6 ; $p < 0.01$) e si manteneva stabile al termine del follow-up (13.3 ± 8.1 ; $p = 0.009$). L'efficacia di RTX sulla sclerosi cutanea si è dimostrata più evidente nei

pazienti con subset diffuso di malattia ($n=10$), evidenziando una diminuzione significativa del mRSS dopo i primi 6 mesi (da 24.2 ± 5.1 a 18.1 ± 4.7 ; $p = 0.006$) e alla fine del follow-up (18.0 ± 6.0 ; $p = 0.005$). Ulteriormente, è stato osservato un miglioramento di altre manifestazioni cutanee tipiche della malattia, in particolare della melanodermia (12/12 pts), del prurito (11/13 pts) e delle calcinosi (3/6 pts). Inoltre, l'artrite si è rivelata responsiva al trattamento con RTX rivelando una significativa riduzione delle articolazioni dolenti e tumefatte in 12/13 pazienti.

La fibrosi polmonare presente in 12/15 pazienti si è mantenuta stabile durante tutto il follow-up. Tali dati sono stati ulteriormente rafforzati dal miglioramento espresso in termini di benessere soggettivo in tutti i casi esaminati (HAQ da 1.45 ± 0.49 a 0.98 ± 0.38 , VAS da 64.5 ± 18.5 a 37.5 ± 8.6). Infine, non sono stati osservati effetti collaterali significativi.

Conclusioni: I risultati scaturiti dal nostro studio rafforzano i precedenti dati della letteratura che hanno dimostrato l'efficacia di RTX nei pazienti SSc, unitamente al suo profilo di sicurezza. L'attività terapeutica di RTX, in grado di down-regolare l'espressione delle B-cellule, potrebbe spiegare i suoi effetti benefici su alcune manifestazioni cliniche della SSc, in particolare il miglioramento della sclerosi cutanea e del coinvolgimento articolare e la possibile stabilizzazione della fibrosi polmonare.

Keywords: Sclerosi sistemica, Rituximab, Trattamento long-term.

UNA PANNICULITE CON EOSINOFILIA

P241

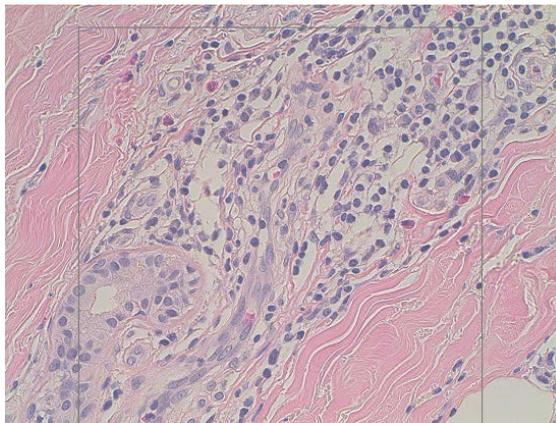
S. Lombardi, S. Simeoni, C. Bonetti, M.T. Trevisan, R. Colombari, C. Capra

ULSS 9 - Ospedale G. Fracastoro San Bonifacio, San Bonifacio, Verona

Scopo del lavoro: Presentare un caso clinico di ipereosinofilia e ispessimento dei tessuti molli trattato con successo con terapia steroidea e immunosoppressiva.

Materiali e Metodi: AM, maschio di 57 anni, si è presentato alla nostra attenzione per comparsa, da circa 6 mesi, di tumefazione dura a livello degli arti, ad andamento centripeto, con interessamento soprattutto di gambe e regione distale di avambracci, accompagnata da disestesie alle mani (sindrome del tunnel carpale secondaria), artralgie e rigidità articolare. Agli esami bioumorali significativa ipereosinofilia. All'anamnesi: dislipidemia, esotossicosi alcolica (circa 1 l di vino/die) e tabagica (30 sigarette/die), intensa attività fisica per motivi lavorativi (agricoltore). All'esame obiettivo evidente, soprattutto a livello della superficie estensoria delle gambe, ispessimento dei tessuti molli con cute eritematosa e anelastica. Agli esami bioumorali da noi eseguiti riscontro di eosinofilia (1300/mmc), aumento indici aspecifici di flogosi (VES 71 mm/h, PCR 35 mg/l), ipergammaglobulinemia policlonale (27%), lieve aumento anticorpi anticitrullina (ACCP 30 UA/ml), elevata glicemia a digiuno (103 mg/dl); non patologici: FR, ANA, anti ENA, ANCA, C3, C4, CPK totali, indagini in ambito parassitologico, allergologico e professionale (eseguita anche consulenza presso medicina del lavoro per esposizione a prodotti utilizzati in agricoltura).

Nei limiti di norma: Rx torace, Ecografia addome (epatosteatosi), Ecocardiogramma, EGDS, colonscopia. È stato eseguito esame biptico con riscontro di dermatite perivascolare ed interstiziale con infiltrato flogistico comprendente linfo-istociti, plasmacellule e granulociti eosinofili associata a panniculite settale senza vasculite (quadro compatibile con acrosclerosi con ipereosinofilia); nel materiale istologico non era purtroppo compresa la fascia che avrebbe permesso diagnosi di certezza. Sulla base del complesso clinico, escluse altre ipotesi differenziali, è stata posta diagnosi di verosimile fascite eosinofila. Il paziente è stato trattato con prednisone, partendo da 40 mg/die, da ridurre progressivamente, e con Methotrexate



sc (15 mg/settimana), off label, iniziato dopo circa 4 mesi per sindrome plurimetabolica e comparsa di aspetto cushingoide. Nel corso degli anni successivi si è assistito alla regressione completa del quadro clinico e alla normalizzazione di tutti esami bioumorali.

Lo steroide è stato ridotto molto rapidamente fino a dosaggio minimo e definitivamente sospeso entro due anni, il methotrexate è stato sospeso dopo oltre tre anni, a un anno di follow-up non si è registrato relapse di malattia.

Risultati e Conclusioni: La fascite con ipereosinofilia o fascite eosinofila o sindrome di Shulman è una rara patologia dovuta ad infiammazione del connettivo con evoluzione fibrotica coinvolgente la fascia muscolare ed i tessuti sovrastanti. Il nostro caso ci sembra interessante per la brillante risposta clinica alla terapia steroidea, rapidamente ridotta, in associazione a methotrexate mantenuto per un tempo maggiore.

Keywords: Eosinofilia, Panniculite, Fascite.

24 novembre 2017

P242 - P257 SESSIONE POSTER 13
SCLERODERMIA (2)

Moderatori:

L. Cantarini (Siena), E. Zaccara (Milano)

FOOT INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A SINGLE-CENTRE REPORT

P242

D. Ruta, M.E. Frongillo, C.P. Romano, L.E. Adinolfi, G. Cuomo

U.O.C. Medicina Interna - Università degli Studi della Campania, Napoli

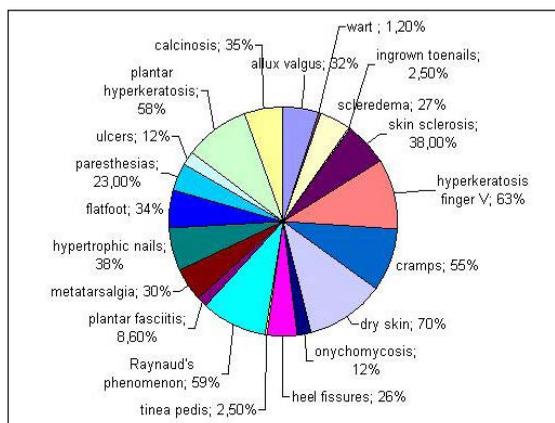
Background: Foot involvement can be a source of morbidity and disability in patients with systemic sclerosis (SSc). Some studies have previously reported severity, echographic and radiographic manifestations of foot involvement in SSc (1, 2).

Objectives: The aim of our study was to assess the nature and prevalence of foot problems in patients with SSc reporting a single centre experience.

Methods: A podiatrist and a rheumatologist assessed 81 (76 female) consecutive patients attending our SSc outpatient clinic. The mean age was 50 years (range 21-70). Thirteen (16%) had diffuse cutaneous SSc with a median disease duration from Raynaud's Phenomenon of 5 years (range 3-19); 68 (84%) had limited cutaneous SSc with a median disease duration of 11.5 years (range 1-41). The overall median disease duration was 11 years (range 1-41). Thirty (37%) were anticentromere antibodies positive, thirty five (43%) anti-scl70 antibodies positive. The two investigators evaluated the presence of the following features: colour changes, pain, previous ulceration, current ulceration, pre-ulceration (discoloration and thinning of the skin), toenail changes, hyperkeratosis, calcinosis, onychomycosis, dry skin, skin sclerosis, warts, scleredema, flatfoot. The presence of paresthesias, cramps, metatarsalgia were also investigated.

Results: The diagram reports the prevalence of foot manifestations in the 81 SSc patients.

Most SSc patients suffer from symptoms related to their feet, particularly dry skin (70%), hyperkeratosis (plantar 58%, finger V 6%), Raynaud's phenomenon (59%), cramps (55%). No statistically significant differences were found between diffuse and limited SSc groups.



Conclusions: Conclusion: Our study suggests that, in patients with SSc, foot problems are common and potentially disabling. A careful assessment of the feet should always be performed in these patients, in order to identify problems at an early stage.

References

1. La Montagna G, et al. Semin Arthritis Rheum. 2002.
2. Sari-Kouzel H, et al. Rheumatology (Oxford). 2001.

Keywords: Systemic sclerosis, Podiatrist, Foot involvement.

SERUM TRYPTOPHAN AND KYNURENINE LEVELS ARE ALTERED IN SSC AND SHOW DISTINCT CLINICAL AND AUTOANTIBODY ASSOCIATIONS SUGGESTING POTENTIAL ROLE IN PATHOGENESIS

P243

C. Campochiaro¹, S.D. Lytten², S. Nihtyanova¹, V.H. Ong¹, L. Dagna³, C.P. Denton¹

¹Royal Free Hospital, Centre for Rheumatology and Connective Tissue Diseases - UCL, London, United Kingdom;

²Sera Dia Logistics Benediktenwandstr, München, Germany; ³IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Rheumatology, Immunology, Allergy and Rare Diseases, Milan

Aim of work: The enzyme Indoleamine dioxygenase (IDO) degrades Trp into Kyn and is induced by IFN-gamma/IL-1. The Trp pathway may play an important role in immune regulation. We measured serum level of Kyn, Trp and Kyn/Trp ratio in SSc and explored clinical and ANA associations.

Methods: 97 SSc pts and 10 healthy controls (HC) were recruited and serum levels of Kyn, Trp and Neo were measured. Kyn/Trp ratio was calculated. Serial serum samples, collected on three separate occasions over the patients' follow-up were available for 40 of the study subjects, while the remaining 57 had samples collected on only one occasion. Associations between disease characteristics and biomarker levels were assessed using mixed effects models. As very few samples were

collected within the first 6 months from disease onset and for easier interpretation of results, time was centered at 12 months and all estimates and fixed effect comparisons of biomarker levels were done for this time point of the disease.

Results: Kyn mean levels were 1.3 μmol/L (95%CI 0.7,2.0) in HCs. They were significantly higher among SSc, in lcSSc 0.8 μmol/L higher (p=0.036) and in dcSSc 1.1 μmol/L higher (p=0.003). ARA+pts had significantly higher mean Kyn levels (2.7 μmol/L; 95%CI 2.4,3.0), compared to ACA+pts and ATA+pts (0.6 μmol/L, p=0.034 and 0.9 μmol/L, p=0.001 respectively).

Mean Trp level in HCs was 59.2 μmol/L(95%CI52.8,65.6). Compared to HCs, SSc Trp levels were significantly reduced

(by 8.5 $\mu\text{mol/L}$ in lcSSc, $p=0.020$ and 13.4 $\mu\text{mol/L}$ in dcSSc, $p<0.001$). Difference between the two subsets was significant ($p=0.009$). Trp levels were lowest among ARA+pts (45.2 $\mu\text{mol/L}$), followed by ATA+(48.4 $\mu\text{mol/L}$) and ACA+(52.8 $\mu\text{mol/L}$), with significant difference between ACA+ and ARA+ ($p=0.001$). Mean Kyn/Trp ratio for HCs was 22.6 $\mu\text{mol/mmol}$ (95%CI 2.8,42.4).

This was significantly lower than SSc (lcSSc 44.1 $\mu\text{mol/mmol}$, $p=0.056$ and dcSSc 56.8 $\mu\text{mol/mmol}$, $p=0.002$) with a difference between the two subsets of 12.7 $\mu\text{mol/mmol}$ ($p=0.039$). ARA+pts had a higher ratio (62.9 $\mu\text{mol/mmol}$) compared to

ATA+ and ACA+ (difference of 22.1 and 22.3 respectively $p=0.002$). On average, there was no significant change of Kyn, Trp or Kyn/Trp over time.

Conclusions: These data suggest dysregulation in tryptophan metabolism that could influence immune cell function and fibrosis in SSc. This may be particularly relevant in the dcSSc subset, and in ARA+ patients. As well as being of pathogenetic relevance, stability of these analytes over time may make these markers of Trp metabolism useful in SSc stratification.

Keywords: Scleroderma, Autoantibody, Tryptophan.

ESTENSIONE E PROGRESSIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI SCLERODERMICI ANTI-SCL70 POSITIVI CON DIVERSA FORMA CUTANEA

P244

E. Zanatta¹, P. Polito¹, F. Ometto¹, A. Martini², M. Favaro¹, E. Pigatto¹, L. Punzi¹, F. Cozzi¹

¹U.O.C. di Reumatologia - Dipartimento di Medicina DIMED, Padova; ²Clinica Medica V - Dipartimento di Medicina DIMED, Padova

Scopo del lavoro. La grande variabilità evolutiva che caratterizza la sclerosi sistemica (SSc) rende fondamentale definire la prevalenza e la progressione degli impegni d'organo nei diversi subset di malattia. La positività dell'anticorpo specifico anti-Scl70 si associa classicamente alla forma cutanea diffusa di SSc; esiste tuttavia una popolazione di pazienti con positività anti-Scl70 e forma cutanea limitata.

Scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza e l'estensione dell'interstiziopatia polmonare (ILD) in una popolazione di sclerodermici anti-Scl70 positivi e forma cutanea limitata (Scl70-ISSc) vs diffusa (Scl70-dSSc). È stata poi valutata la progressione funzionale e radiologica della ILD nei due subset di SSc in un follow-up a lungo termine (14±10 anni).

Materiali e Metodi: Lo studio è stato condotto in 110 pazienti sclerodermici con specificità anticorpale anti-Scl70, 52 affetti dalla forma cutanea limitata di SSc e 58 dalla diffusa. Sono stati valutati gli indici spirometrici (FVC e DLCO) e la

HRCT, all'esordio dell'ILD e all'ultimo follow-up. L'estensione dell'ILD è stata distinta in $<$ e $>$ del 20%. Variazioni della FVC e della DLCO superiori rispettivamente al 10 e 15% sono state ritenute significative. Il tempo tra l'esordio della SSc e la comparsa della ILD è stato definita come "scleroderma free ILD". È stata infine considerata l'eventuale terapia immunosoppressiva. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati unpaired e paired T-test e il test chi quadrato (è stata ritenuta significativa $p<0.005$).

Risultati: I due gruppi di pazienti erano paragonabili per età e durata di malattia (Tab. I). L'insorgenza dell'ILD è risultata più precoce nei pazienti con forma diffusa rispetto alla limitata, con una maggior prevalenza dell'impegno polmonare nel primo gruppo ($p<0.0001$). Inoltre al basale l'estensione dell'ILD alla HRCT era significativamente maggiore e gli indici spirometrici più compromessi nei pazienti con Scl70-dSSc. Al termine del follow up questi pazienti presentavano un decremento significa-

Tabella I - Caratteristiche demografiche e ILD in 110 pazienti sclerodermici anti-Scl70 positivi.

	Forma limitata (n=52)	Forma diffusa (n=58)	p
Età (anni)	56 ± 14	56.9 ± 15	0.28
Durata di malattia (anni)	14 ± 10	15 ± 9	0.793
mRSS	4 ± 2.9	17.7 ± 5.8	<0.0001
ILD	25 (51%)	48 (85.7%)	<0.0001
ILD > 20% (HRCT)	2 (4%)	31 (55.4%)	<0.0001
SSc Free ILD (anni)	6.9 ± 8.8	2.4 ± 3.6	0.025
FVC <80%	6 (13%)	22 (40.7%)	0.002
FVC basale (%)	100 ± 4	83.8 ± 2	0.0002
DLCO basale (%)	73.21 ± 2.86	62.8 ± 2.8	0.029
Δ FVC >10%	2 (4.4%)	19 (36.5%)	<0.0001
Δ DLCO > 15%	1 (2%)	16 (30.2%)	<0.0001

ILD interstitial lung disease; mRSS Modified Rodnan Skin Score.

I valori corrispondono a numero (%) e media ± DS.

tivo degli indici spirometrici rispetto ai pazienti con Scl70-ISSc. Considerando i soli pazienti con ILD <20%, è stata evidenziata una riduzione significativa degli indici spirometrici nei pazienti con dSSc ($p=0.0004$ per FVC e $p=0.03$ per DLCO), mentre tale variazione è risultata non significativa nei pazienti con ISSc, nonostante i pazienti con dSSc fossero stati trattati con farmaci immunosoppressori in una maggior percentuale di casi (84% vs 36%). Per quanto riguarda la progressione dell'ILD alla HRCT, l'89% dei pazienti che presentavano un peggioramento radiologico apparteneva al gruppo Scl70-dSSc.

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che tra i pazienti anti-Scl-70 positivi la ILD presenta una diversa prevalenza e progressione in quelli con forma cutanea diffusa rispetto alla limitata. In particolare i pazienti con ILD<20% al basale mostrano una diversa progressione della ILD a seconda del subset cutaneo di malattia. Questo dato può avere importanti risvolti nella scelta della terapia della SSc.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, SCL70, Forma cutanea.*

EFFETTO DISEASE MODIFYING DELL' ILOPROST IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA (ScS) E POSSIBILE RUOLO DI CXCL4

P245

K. Stefanantoni¹, I. Sciarra¹, M. Vasile¹, R. Palazzo², L. Frasca², G. Valesini¹, V. Ricciari¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - U.O.C. di Reumatologia - Sapienza Università di Roma;

²Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Pre-clinica e Clinica dei Farmaci, Roma

Scopo del lavoro: L'Iloprost è una prostaglandina di sintesi indicata per la terapia delle ulcere digitali attive (UD) e per il Fenomeno di Raynaud (FR) severo nella Sclerosi Sistemica (ScS) ed è coinvolta nella regolazione dell'espressione genica, della fibrosi e dell'infiammazione. CXCL4 o PlateletFactor4, è una chemochina-CXC di 70 kDa, i cui livelli nella ScS sembrerebbero essere più elevati nei pazienti con malattia early diffuse e sembrerebbero correlare con il mRSS e la presenza di ipertensione arteriosa polmonare (IAP). Lo scopo di questo studio è stato valutare l'effetto dell'Iloprost sulle manifestazioni vascolari della ScS, sull'attività di malattia e sui livelli sierici di CXCL4 al baseline (T0), dopo 1 mese (T1), dopo 3 mesi (T3) e dopo 6 mesi (T6) di terapia.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 30 pazienti (M/F =1/29; età media =58.2 anni; durata media di malattia =12.8 anni) con diagnosi di ScS secondo i criteri ACR/EULAR del 2013. A T0, T1, T3 e T6 del trattamento con Iloprost ai dosaggi standard, sono stati valutati la VAS del FR, il numero delle UD, l'EuropeanSclerodermaStudy Group Activity Index (EScSGAI), i livelli sierici del CXCL4, misurati mediante un kit ELISA disponibile in commercio (Human CXCL4/PF4 R&D SYSTEMS®) ed è stata eseguita una completa valutazione clinica, strumentale e di laboratorio.

Risultati: Per quanto riguarda la VAS del FR, abbiamo trovato rispetto al baseline un aumento statisticamente significativo ($p=0.04$) a T3, corrispondente al periodo invernale più fred-

do, ed una diminuzione significativa a T1 e T6 rispetto a T3 ($p=0.0008$).

Lo stesso trend è stato evidenziato per il numero delle UD attive mentre l'EScSGAI ha mostrato una significativa riduzione a T6 rispetto a T3 ($p=0.03$). Per quanto riguarda CXCL4, abbiamo riscontrato livelli sierici significativamente più elevati nei pazienti affetti da ScS rispetto ad un gruppo di controlli sani ($p=0.047$). Negli 11 pazienti con i più alti livelli di CXCL4 al basale rispetto alla media dei controlli sani (CXCL4>25,000 pg/ml), abbiamo trovato che 7 di questi presentavano un significativo miglioramento a T6 dell'EScSGAI ($p=0.015$) ed una significativa riduzione dei valori di CXCL4 a T3 ($p=0.043$) che persisteva a T6, sebbene non raggiungendo la significatività. Infine abbiamo trovato livelli basali di CXCL4 significativamente più elevati nei pazienti con durata di malattia inferiore ai 60 mesi ($p=0.05$) e nei pazienti con versamento pericardico ($p=0.037$) mentre erano significativamente ridotti nei pazienti con storia di UD ($p=0.049$) e coinvolgimento esofageo ($p=0.008$).

Conclusioni: Il nostro studio conferma l'efficacia dell'Iloprost sulle manifestazioni vascolari della ScS ed evidenzia ulteriori effetti sull'attività di malattia e, in un particolare sottogruppo di pazienti, sulle concentrazioni di CXCL4, un'importante chemochina coinvolta nella patogenesi della ScS.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Iloprost, CXCL4.*

GASTRIC ANTRAL VASCULAR ECTASIA (GAVE) E SCLEROSI SISTEMICA: UN CASO CLINICO

P246

A. Musto, G. Berardi, G. Canestrari, G. Marino, S. Bosello, G. Peluso, G. Ferraccioli, E. Gremese

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Background: L'ectasia vascolare gastrica antrale è un evento raro e misconosciuto, spesso associato a malattie epatiche, renali e cardiache ma anche a connettivopatie. Nella sclerosi sistemica il GAVE rientra tra le complicanze legate alle altera-

zioni vascolari dovute alla malattia (1.8-22.3%).

Case report: Paziente di 61 anni affetto da sclerodermia dal 1996, diagnosticata nel 2008 come sindrome CREST. Dal 2013 peggioramento del coinvolgimento cutaneo e disfigia

per cibi solidi. Nel 2014 comparsa di anemia iporigenerativa interpretata inizialmente come secondaria al malassorbimento correlato alla patologia di base per cui effettuava terapia marziale suppletiva senza beneficio.

Per il peggioramento dell'anemia veniva sottoposto a trasfusioni di sangue sempre più frequenti, eseguiva un aspirato midollare che mostrava un midollo normocellulare, con eritrociti e granulopoiesi presenti e normomaturanti ed una quota plasmacellulare pari al 6% compatibile con un quadro midollare di gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS). Ricoverato presso la nostra U.O.C. si eseguiva EGDS che documentava una vasta lesione a manicotto in sede antrale prepiloricale di verosimile natura discariocinetica stenosante il lume su cui si eseguivano biopsie multiple (16 prelievi), il cui esame istologico documentava aspetti di tipo iperplastico-polipoide ma non classificava la lesione come localizzazione né di carcinoma né di patologia linfoproliferativa. La TC Total Body eseguita per escludere la patogenesi neoplastica confermava l'ispessimento prepiloricale substenosante con estensione al canale pilorico e al versante duodenale. Rivalutata la lesione con i radiologi, si poneva il sospetto di lesione post-infiammatoria. Si dimetteva il paziente senza effettuare laparoscopia esplora-

tiva in considerazione delle comorbidità, della residua capacità del paziente di alimentarsi e dell'assenza di episodi di vomito. Comparivano successivamente episodi di melena, dispepsia con ripienezza precoce e calo ponderale e necessità di trasfusioni a giorni alterni. Si sottoponeva pertanto il paziente a laparoscopia diagnostico-terapeutica (effettuata gastrectomia subtotale con ricostruzione secondo Roux). Il pezzo operatorio evidenziava in regione antrale una neoformazione crateriforme ulcerata del diametro di cm 4.

Microscopicamente in sede sottomucosa era evidente una proliferazione di grosse formazioni vascolari di media e piccola taglia a parete fibrosa, con teleangectasie di vasi a parete ialina. La diagnosi istologica era pertanto quella di malformazione arterovenosa. Attualmente il paziente è in remissione, ha valori di emoglobina intorno a 13 g/dl e prosegue il follow-up reumatologico.

Conclusioni: La diagnosi di GAVE deve essere considerata nei pazienti con sclerosi sistemica e anemia refrattaria, ponendola in diagnosi differenziale con neoplasie e linfomi associati al tratto intestinale (GALT) che possono mimarne il quadro.

Keywords: Gave, Sclerosi sistemica, Anemia.

CORRELAZIONI TRA DANNO MICROANGIOPATICO E COINVOLGIMENTO D'ORGANO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA E "LATE" PATTERN ALLA VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE

P247

C. Pizzorni, A. Sulli, A.C. Trombetta, S. Paolino, B. Ruaro, M. Ghio, E. Alessandri, M. Cutolo

Laboratorio di Ricerca e Divisione di Reumatologia, Dipart. di Med. Interna e Spec. Mediche, Università Studi di Genova

Scopo del lavoro: Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare prospetticamente le possibili correlazioni tra l'estensione del danno microangiopatico e la compromissione d'organo in una coorte di pazienti affetti da SSC mostranti il pattern microangiopatico 'Late', in un intervallo di tempo di 5 anni (T5).

Metodi: Sono stati arruolati 23 pazienti (pz) di età media 64 ± 12 anni e durata media di malattia 7.7 ± 7.6 anni, affetti da SSC con "Late" pattern alla VCP. L'interessamento d'organo è stato valutato mediante manometria esofagea, spirometria con test di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), tomografia computerizzata ad alta definizione, ecocardiografia Doppler con stima della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs), ecografia Doppler renale con calcolo degli indici di resistenza delle arterie renali (IR), Rodnan skin score, valutazione di ulcere digitali (UD) attive, microangiopathy evolution score (MES) e conta del numero assoluto di capillari (NC) per millimetro lineare (1, 2).

Le terapie assunte risultavano molteplici, come da comune pratica clinica nel nostro centro.

Risultati: Al T0 21 pz mostravano lcSSc (91%), 2 pz dcSSc (9%), 9 pz UD (39%), 17 pz ipomotilità esofagea (74%), 11 pz interstiziopatia polmonare (48%), 2 pz coinvolgimento renale (9%); nessun paziente presentava ipertensione arteriosa polmonare (IAP) o coinvolgimento cardiaco. Al T5 15 pz mostravano lcSSc (65%), 8 pz dcSSc (35%), 11 pz nuove UD (48%), 21 pz ipomotilità esofagea (91%), 22 pz interstiziopatia polmonare (96%), 7 pz coinvolgimento renale (30%). Infine, 2 pz mostravano IAP (9%) e 3 pz coinvolgimento cardiaco (13%).

Durante il periodo di osservazione di 5 anni si è osservato una diminuzione progressiva del NC ($p < 0.0001$), della capacità vitale forzata (FVC) ($p = 0.0001$) e della DLCO ($p < 0.0001$), così come un aumento di IR ($p < 0.0001$), numero totale di UD ($p < 0.0001$) e MES ($p = 0.01$). La PAPs è risultata significativamente aumentata solo al T5 rispetto ai valori basali ($p = 0.03$). La progressiva diminuzione del NC è risultata positivamente correlata nel tempo con il peggioramento dei valori di FVC e DLCO ($r = 1$, $p = 0.02$, e $r = 0.94$, $p = 0.03$, rispettivamente) e correlata negativamente con l'aumento degli IR arterie renali ($r = -0.91$, $p = 0.03$), coinvolgimento renale e cardiaco ($r = -0.97$, $p = 0.03$ per entrambi), numero totale UD ($r = -1$, $p = 0.02$), valori di PAPs ($r = -0.94$, $p = 0.03$) e MES ($r = -0.83$, $p = 0.05$). Non si è riscontrata alcuna differenza significativa tra NC e pazienti con ACA e anti-Scl70.

Conclusioni: La gravità del danno microangiopatico e la graduale riduzione della densità capillare correlano con il progressivo coinvolgimento d'organo nei pazienti con SSC anche all'interno di una coorte di pazienti con stabilizzato pattern microangiopatico "Late" in un follow-up di cinque anni. Il NC risulta un biomarker efficiente e di facile valutazione in relazione alla severità clinica della malattia.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. *Rheumatology*. 2004; 43: 719-26.
2. Sulli A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 885-7.

Keywords: Sclerodermia, Capillaroscopia periungueale, Numerosità capillare.

VALUTAZIONE DELLA MICROARCHITETTURA OSSEA MEDIANTE TRABECULAR BONE SCORE (TBS) E CORRELAZIONE CON IL DANNO D'ORGANO IN UNA COORTE DI PAZIENTI SCLERODERMICI

P248

S. Paolino¹, E. Gotelli¹, A. Sulli¹, B. Ruaro¹, M. Ghio¹, C. Pizzorni¹, E. Alessandri¹, V. Tomatis¹, C. Serriolo², M. Molfetta², M. Cutolo¹, A. Casabella¹

¹Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology Department of Internal Medicine, University of Genova;

²Osteoporosis, Bone and Joint Disease Research Center, CROPO Department of Internal Medicine, University of Genova, Genova

Background: La Sclerosi Sistemica (SSc) è una rara patologia autoimmune del tessuto connettivo caratterizzata da un' aumentata sintesi e deposizione di matrice extracellulare a livello della cute e degli organi interni ed alterazioni del microcircolo (1). Diversi studi considerano la SSc fattore di rischio per osteoporosi, ma ancora pochi sono i dati relativi alla qualità dell'osso nella SSc (2). Il Trabecular bone score (TBS) è stato proposto quale misura indiretta della qualità del tessuto osseo (3).

Obiettivo dello studio: Valutare la microarchitettura ossea nei pazienti SSC e le correlazioni con la severità di malattia e la microangiopatia. **Metodi:** Sono state arruolate nello studio 23 donne SSC (età media 63.2±12.8 SD anni, durata media di malattia 92.8±66 SD mesi, durata media del fenomeno di Raynaud 142.6±126.1 SD mesi). La valutazione della severità di malattia è stata valutata con la scala di severità Medsger (4). La densità minerale ossea [Bone Mineral Density (BMD)] è stata misurata a livello del rachide lombare e femorale con il densitometro Lunar Prodigy. Il valore del TBS è stato estralato indirettamente dalla valutazione DXA del rachide utilizzando il software TBS iNsight Medimaps. La videocapillaroscopia (VCP) ha classificato la microangiopatia in pattern capillaroscopici e il microangiopathy evolution score (MES) (5, 6). Mediante il FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) è stato valutato il rischio di frattura a 10 anni a livello del femore e dei principali siti scheletrici a rischio di frattura da fragilità.

Risultati: È stata osservata una correlazione positiva tra il TBS e il Medsger's general organ score ($r=0.5$; $p=0.01$). È risultata positiva la correlazione tra il TBS e il modified Rodnan

skin score (mRss) ($p=0.01$). Suddividendo i pazienti in due gruppi in relazione al mRss è stato osservato che nel gruppo con mRss >15 il TBS è risultato maggiore rispetto al gruppo con mRss <15 (1.255 ± 0.08 vs 1.163 ± 0.03 ; $p=0.01$). Non sono emerse correlazioni tra i pattern VCP/MES ed il TBS o la BMD ma solo una correlazione, attesa, fra il MES e il coinvolgimento cutaneo (mRss) ($p=0.05$). Infine, emerge che FRAX nei principali siti scheletrici a rischio di frattura da fragilità correla positivamente con il coinvolgimento renale ($p=0.04$) e polmonare ($p=0.04$) mentre il FRAX a livello femorale solo con il coinvolgimento polmonare ($p=0.04$).

Conclusioni: Lo studio dimostra nei pazienti SSC una correlazione tra severità di malattia ed alterazioni della qualità dell'osso. Il TBS correla con il coinvolgimento cutaneo; il coinvolgimento renale e polmonare con un aumentato rischio di frattura.

Bibliografia

1. Varga J, Abraham D. J Clin Invest. 2007; 117: 557-67.
2. Loucks J, Pope JE. Semin Arthritis Rheum. 2005; 34: 678-82.
3. Silva BC, et al. J Bone Miner Res. 2014; 29:518-30.
4. Medsger TA, et al. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21 (3 Suppl. 29): S42-6.
5. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2008;67:885-7.
6. Cutolo M, et al. J Rheumatol. 2000; 27; 155-60.

Keywords: Trabecular bone score, Scleroderma, Attività di malattia.

L'IMPORTANZA DELLA CAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE E DEGLI ANTICORPI SPECIFICI PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI SCLEROSI SISTEMICA IN PAZIENTI AFFETTI DA FENOMENO DI RAYNAUD

P249

M. Vasile, K. Stefanantoni, I. Sciarra, C. Angelelli, V. Riccieri

Dip. di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro: Il Fenomeno di Raynaud (FR), insieme agli anticorpi antinucleo (ANA) e alle puffy fingers, è uno dei segni sentinella della cosiddetta "Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis" (VEDOSS). A questi si sommano alcune alterazioni identificabili con la Video-Capillaroscopia (VC). Lo scopo di questo studio è quello di descrivere gli aspetti VC rilevati in una coorte di pazienti VEDOSS all'esordio, valutarne l'eventuale evoluzione al follow-up ed indagare la possibile correlazione tra tali anomalie, il pattern autoanticorpale e le caratteristiche cliniche.

Materiali e Metodi: Durante uno screening ambulatoriale per FR, abbiamo identificato 57 pazienti che soddisfacevano

i criteri per una diagnosi VEDOSS (tutte di sesso femminile; età media =52 anni) e li abbiamo sottoposti ad un regolare follow-up annuale. Tutti i pazienti, al basale e ai follow-up, hanno eseguito VC e contestualmente sono stati registrati i principali parametri clinici e di laboratorio. Alla VC i pazienti sono stati classificati come "normali", "con alterazioni minime aspecifiche" "con alterazioni evidenti non caratterizzabili" o con "scleroderma pattern"; in quest'ultimo caso il pattern è stato descritto come "iniziale", "attivo" o "avanzato" come stabilito dalla letteratura.

Risultati: Il follow-up medio della nostra coorte è stato di 45 mesi.

Sedici pazienti (28%) hanno soddisfatto nel tempo i criteri per la ScS, con un follow-up medio di 42 mesi al momento della diagnosi (range 13-60).

L'esame VC basale ha evidenziato la più frequente presenza di specifici pattern capillaroscopici di tipo sclerodermico in quei pazienti VEDOSS che avrebbero poi sviluppato ScS, rispetto ai pazienti rimasti VEDOSS (81% vs 46%, $p=0.02$). Anche nel follow-up annuale di questi pazienti è stata confermata una maggiore progressione del danno microvascolare nei soggetti che hanno sviluppato ScS rispetto a quelli rimasti VEDOSS (50% vs 18%, $p=0,01$).

Inoltre i pazienti VEDOSS che hanno successivamente soddisfatto i criteri ACR/EULAR del 2013 sono risultati tutti positivi per autoanticorpi specifici, quali anti-Centromero (ACA) o anti-TopoisomerasiI (TopoI), rispetto ai pazienti rimasti VEDOSS (100% vs 63%, $p=0,004$). Al momento della diagnosi di ScS i pazienti ACA positivi presentavano un FR da più tem-

po rispetto ai pazienti positivi per anti-TopoI (151 mesi vs 67 mesi, $p=0,02$).

Conclusioni: In questo studio abbiamo dimostrato come nei pazienti VEDOSS la presenza alla diagnosi di pattern capillaroscopici considerati specifici per la ScS, si associ significativamente con l'evoluzione verso una forma conclamata di malattia. Abbiamo anche confermato che anticorpi specifici (ACA e anti-TopoI) si associano alla progressione verso la ScS.

I nostri dati sembrano quindi confermare il ruolo della VC, in particolare di specifici pattern capillaroscopici, come utile strumento per la diagnosi precoce di ScS. Confermano anche il valore predittivo della VC nell'identificare quei soggetti a rischio di transizione da una forma sospetta ad una definita di ScS.

Keywords: VEDOSS, Capillaroscopia, Autoanticorpi.

GASTRIC ANTRAL VASCULAR ECTASIA COME ESORDIO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA

P251

P. Polito, M. Felicetti, E. Zanatta, F. Ometto, M. Tonello, E. Pigatto, L. Punzi, F. Cozzi

Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro: La Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) è una rara condizione caratterizzata da dilatazione dei piccoli vasi dell'antro gastrico, che può manifestarsi clinicamente con sanguinamento gastrointestinale.

Si associa a diverse patologie, tra cui cirrosi epatica, insufficienza renale cronica, ipertensione arteriosa, diabete mellito e, più raramente, connettiviti, tra le quali la sclerosi sistemica (SSc).

Materiali e Metodi: Partendo dal caso clinico descritto, abbiamo condotto una review sistematica della Letteratura dal 1966 ad oggi, usando come mesh terms "scleroderma", "systemic sclerosis", "watermelon stomach" e "gave". Abbiamo selezionato solo gli articoli che riportavano casi di GAVE sincrona o precedente la diagnosi di SSc.

Risultati: Case report. Donna di 64 anni, con anamnesi recente positiva per multipli sanguinamenti gastrointestinali richiedenti ricovero, giungeva alla nostra attenzione a dicembre 2016 per recidiva di melena e anemizzazione acuta (Hb 7.9 g/dL), tale da richiedere supporto trasfusionale. Veniva sottoposta a esofagogastroduodenoscopia che documentava multiple angiodisplasie con segni attivi di sanguinamento: veniva posta diagnosi di GAVE e impostato trattamento con sedute di argon plasma coagulation, una seduta di ablazione con radiofrequenza e infusioni di sandostatina, con beneficio.

Le manifestazioni cliniche, le indagini bioumorali e strumentali escludevano le condizioni più frequentemente associate a GAVE. L'anamnesi e l'esame obiettivo permettevano di rile-

vare la recente comparsa del fenomeno di Raynaud, un'artrite delle piccole articolazioni delle mani e sclerodattilia. Le indagini reumatologiche di primo livello mostravano fattore reumatoide e anti-CCP negativi, ANA positivi, senza specificità anti-ENA; mentre la videocapillaroscopia evidenziava uno scleroderma pattern active.

Veniva posta diagnosi di GAVE secondaria a SSc e, come approfondimento, veniva eseguito dosaggio degli anticorpi specifici anti-RNA polimerasi III (anti-RNA-polIII), risultati positivi.

In Letteratura abbiamo individuato 11 pubblicazioni che riportano casi di GAVE concomitante o antecedente la diagnosi di SSc. Compreso il corrente caso, sono stati individuati complessivamente 21 pazienti, 14 dei quali descritti in maniera dettagliata. Si tratta di 12 donne e 2 uomini, di età media 62.57 ± 11.26 anni, con forma cutanea limitata in 9 casi su 14, diffusa in 5, 4 pazienti con specificità anticorpale anticentromero, 2 con l'anti-RNApolIII, nessuno con antiSc170, i restanti ANA positivi senza specificità.

Conclusioni: La GAVE può essere una manifestazione precoce della SSc e talora ne precede la diagnosi. In presenza di GAVE sine causa apparente andrebbe sempre esclusa una connettivite. La positività degli ANA anti-RNApolIII conferma che questi caratterizzano pazienti sclerodermici con impegni viscerali severi.

Keywords: Sclerodermia, Gastric antral vascularectasia.

SCLERODERMA LIKE: ANALISI DEL PROFILO DI ESPRESSIONE GENICA, CORRELAZIONE CON IL QUADRO CLINICO, IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI WERNER

P252

G. Pagano Mariano¹, F. Calabrese¹, M. Cuzzola², R. Caminiti¹, M. Caminiti¹

¹Unit Rheumatology - Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria;

²Laboratorio CTMO - Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

La sindrome di Werner (WE) è una rara sindrome ereditaria (gene WRN cromosoma 8p11-12) caratterizzata da invecchiamento precoce (cataratta bilaterale, bassa statura, incanutimento, voce stridula, ulcere arti inferiori, fibrosi cutanea). La prevalenza in Giappone e Sardegna è di 1/50.000. L'esordio avviene tra i 20 e i 30 anni. La sindrome presenta alcuni elementi in comune con la sclerosi sistemica ovvero la presenza di ulcere cutanee e sclerosi cutanea. Assenti il f. di Raynaud e autoimmunità. (Negativi ANA, Scl 70, anti RNA pol III). Scopo del lavoro: A) identificare il biomarker molecolare immune mediante l'applicazione del "Profilo di espressione genica multitrascrizionale" (GEP). B) confrontare il profilo immune dei pazienti WE con due gruppi di soggetti (anziani, giovani).

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 3 pazienti maschi affetti da WE, età media 45 anni (range 35-54). Tutti presentavano le caratteristiche cliniche già descritte.

Per ciascun soggetto arruolato nello studio sono stati analizzati i biomarker serici dell'autoimmunità e valutata la capillaroscopia. Per lo studio del GEP, 15 ml di sangue periferico sono stati prelevati ai pazienti WE, a 4 maschi sani, adulti e giovani (età media 22 anni), a 2 maschi sani, adulti e anziani (età media 72 anni).

Le cellule nucleate (PBNC) di tutti i campioni di sangue sono state utilizzate per estrarre RNA messaggero. Il GEP è stato eseguito in accordo alla procedura Applied Biosystems utilizzando lo strumento 7900 FAST-RQ PCR. Il gene 18 S era

il gene endogenous, il pool di PBNC, separate dai campioni di sangue venoso dei soggetti giovani, è stato utilizzato come calibratore. Assumendo che il livello di espressione del calibratore è uguale a 1, i geni dei soggetti WE e anziani sono stati considerati down-espressi o up-espressi per valori < o > 1, rispettivamente.

Risultati: Nei pazienti affetti da sindrome di WE la determinazione degli autoanticorpi risultava negativa. La capillaroscopia mostrava anomalie capillaroscopiche aspecifiche: ectasie ansa afferente Fig. 1). La pathway delle citochine coinvolte nella risposta cellulare autoimmune mediata dai linfociti T-helper 17, risultava non essere attivata né nei pazienti WE né nei soggetti anziani (Tab. I). Ma in entrambi si osservava up espressione dei geni NRLP3 (inflammasome), IL18, IL10. Tutti i pazienti WE presentavano up-regolazione dei geni coinvolti nel processo pro-fibrotico, tranne IL-4 era up-espressa nel paziente WE 3.

Conclusioni: Il profilo multitrascrizionale genico nei soggetti con WE (età media 45aa) coincide con quello dei soggetti anziani sani di controllo (età media 72 aa), caratterizzato da elevati livelli di citochine sieriche proinfiammatorie e profibrotiche. Si ipotizza, che anche lo stato di infiammazione cronica contribuisca a determinare l'invecchiamento precoce nei soggetti affetti dal WE.

Keywords: Scleroderma like, S. di Werner, Gene expression profile.

Trascritti genici	WE 1	WE 2	WE 3	soggetti giovani	Anziano (68 anni)	Anziano (78 anni)
IL17	0.4	0.7	0.8	1	2	1.4
IL12A	3.4	36	19.3	1	6	2
IL1beta	6	5	33	1	5	1.4
IL6	0.2	0.2	1	1	2	0.3
TGFbeta	6	12	10	1	2	10
IL23	5	2.3	6.4	1	2.5	1.4
Pathway pro-infiammatoria Thelper 1						
Trascritti genici	WE 1	WE 2	WE 3	soggetti giovani	Anziano (68 anni)	Anziano (78 anni)
CASP1	19	0.5	34.6	1	0.5	3.4
ICOS	2.7	3.5	27.5	1	23	3.2
IFN gamma	0.22	0.3	25	1	7	2.7
IL10	16.5	7.3	4.5	1	4	9
IL18	5.5	6	15	1	5	5
IL2	2.7	2	5.4	1	0.7	2.5
NRLP1	2	2	49	1	2.6	31
NRLP3	9	5	7	1	4.2	12
TNFalfa	3	0.4	3	1	5	3
Pathway pro-fibrotica						
Trascritti genici	WE 1	WE 2	WE 3	soggetti giovani	Anziano (68 anni)	Anziano (78 anni)
FOXP3	10.5	6	70	1	5	1.5
CTFG	23	18	10	1	6	0.18
ICAM1	21	25	6	1	14	2
IL15	13	11	12	1	30	2
IL8	47	36	23	1	20	6
LCK	12	8	8.3	1	50	16
IL4	2.3	2.2	7	1	0.2	0.2



NUOVI BIOMARCATORI SIERICI DI SCLEROSI SISTEMICA E DI FIBROSI POLMONARE: UNO STUDIO DI PROTEOMICA

P253

M. De Santis¹, A. Ceribelli¹, N. Isailovic¹, E. Generali¹, G.M. Guidelli¹, M. Caprioli¹, C. Selmi^{1,2}

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

²Dipartimento BIOMETRA, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Lo scopo del lavoro è di identificare nuovi biomarcatori sierici specificamente associati alla Sclerosi Sistemica (SSc) ed alla risultante fibrosi polmonare, utilizzando l'analisi proteomica.

Materiali e Metodi. È stato analizzato il siero di 6 pazienti affetti da SSc, di cui 3 con fibrosi polmonare, e di 4 controlli sani. L'analisi proteomica è stata effettuata mediante SOMAscan, Soma Logic, Inc. (Boulder, CO, USA) che permette di valutare 1300 proteine.

Risultati e Conclusioni. Sono state identificate 14 proteine con espressione sierica significativamente diversa tra SSc e controlli sani, il cui range di concentrazione non era in sovrapposizione tra pazienti e controlli. Altre 6 proteine differenziavano in maniera altrettanto specifica i pazienti sclerodermici con e senza fibrosi polmonare. La maggior parte di queste proteine è coinvolta nel-

la formazione della matrice extracellulare, adesione cellulare, angiogenesi, reclutamento, attivazione e signalling di linfociti e neutrofili e quindi potenzialmente nella patogenesi della malattia. È stata inoltre confermata l'IFN signature della malattia e riscontrata un'iperattivazione del pathway di IL-1 β e IL-22.

In conclusione, l'analisi proteomica del siero dei pazienti con SSc ha consentito di individuare potenziali biomarcatori specifici di malattia e di fibrosi polmonare in corso di SSc di cui sarà studiata l'utilità a fini diagnostici e prognostici dopo conferma su larga scala con tecniche a più larga diffusione come l'ELISA e di cui sarà interessante studiare il potenziale coinvolgimento nella patogenesi di malattia, considerando soprattutto la possibilità di sviluppare farmaci biologici o small molecule.

Keywords: Biomarcatori, Proteomica, Fibrosi polmonare.

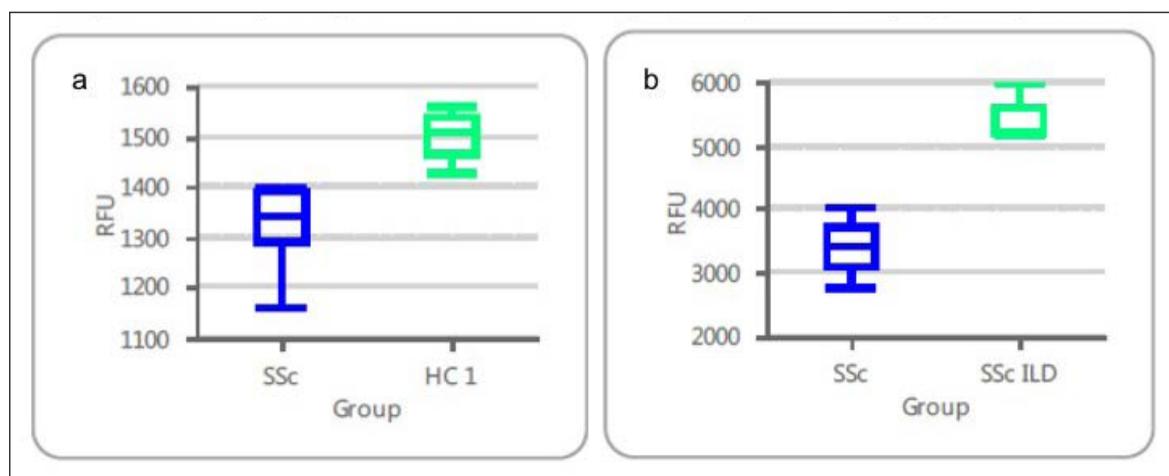


Figura 1 - Box-plot di proteine coinvolte in: a) signaling di IL-1; b) signaling di IL-22

PATTERN ECOGRAFICI DEL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: CONFRONTO CON SOGGETTI SANI E PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P254

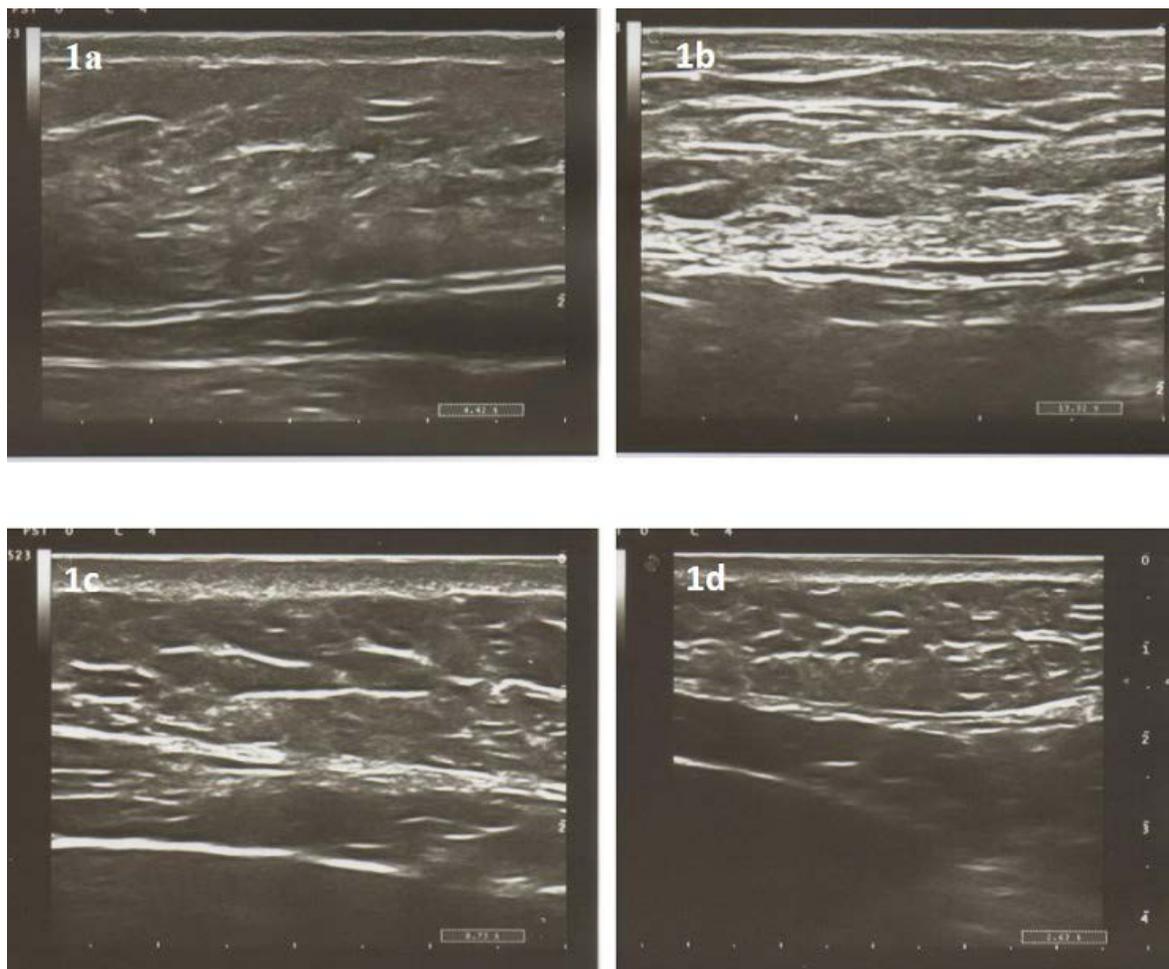
C. Rotondo, R. Fanizzi, M.G. Anelli, C. Scioscia, M. Giannotta, L. Dinoia, F. Cacciapaglia, G. Laselva, G. Lopalco, G. Lapadula, F. Iannone

Università degli Studi A. Moro - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari

Scopo del lavoro: La sclerosi sistemica (SSc) e l'artrite reumatoide (AR) sono entrambe patologie infiammatorie croniche e sistemiche, che coinvolgono il tessuto connettivo. Entrambe sono dovute a disregolazione del sistema immunitario, sebbene ognuna presenta un differente pathway infiammatorio ed eziopatogenetico. Il tessuto adiposo è riconosciuto come un organo che secreta numerose citochine e si suppone svolga un

importante ruolo nella regolazione dello stato infiammatorio. Pochi dati sono pubblicati sul coinvolgimento del tessuto adiposo sottocutaneo nei pazienti con sclerosi sistemica e artrite reumatoide.

L'obiettivo dello studio è di caratterizzare, mediante ecografia del tessuto adiposo, gli spessori del tessuto adiposo sottocutaneo (totale (sWFT), superficiale (SSWFT), profondo (IsWFT))



e del tessuto adiposo viscerale (vWFT) nei pazienti con SSc (pz-SSc), con differente BMI, confrontandoli con i pazienti con AR (pz-AR) e i soggetti sani (HC).

Pazienti e Metodi: Sono stati arruolati 42 SSc-pz, 57 AR-pz e 12 HC. Le valutazioni ecografiche del WFT sono state effettuate con sonda lineare da 7,5 MHz, lungo la linea xifo-ombelicale: sWFT (distanza tra il margine profondo dell'epidermide e margine superficiale della linea alba), SsWFT (zona lobulare superficiale del sWFT), IsWFT (sWFT-SsWFT), vWFT (distanza tra margine profondo della linea alba e linea peritoneale).

Risultati: Nessun soggetto arruolato presentava sindrome metabolica. I pz-AR hanno vWFT più spesso ($15,6 \pm 7,6$ mm) rispetto ai pz-SSc ($10,8 \pm 5,8$ mm) e i HC ($10,1 \pm 3,8$ mm) ($p=0,001$). In particolare, i pz-AR sovrappesi hanno vWFT più spesso dell'88% dei sovrappesi HC, e i pz-AR obesi hanno il vWFT 87% più spesso degli obesi HC. Mentre i pz-SSc sovrappeso hanno vWFT del 22% più spesso dei sovrappesi HC, e i pz-SSc obesi hanno vWFT più spesso del 16% degli obesi HC. Una correlazione positiva è stata osservata tra misure del WFT e BMI nei pz-AR e HC ($p<0,05$); nessuna correlazione, invece, è stata osservata nei pz-SSc.

In tutti i pz-SSc sono stati riscontrati differenti pattern ecografici di WFT (Fig. 1a, Fig. 1b) caratterizzati da riarrangiamento della normale struttura del sWFT (HC fig.1c; pz-AR Fig. 1d). Tali alterazioni strutturali sono caratterizzate dall'assenza di lobuli adiposi, rimpiazzati da aree ipoeogene (Fig. 1a) (attribuibili in prima ipotesi a edema) o da linee e spots iperecogeni (Fig. 1b) (attribuibili in prima ipotesi a fibrosi), e sono, inoltre, indipendenti dal subset cutaneo limitato o diffuso.

Conclusioni: Sia nella SSc che nell'AR sono state riscontrate alterazioni del WFT. Nell'AR sembra esserci un aumento volumetrico del WFT, probabilmente dovuto a iperattività indotta dallo stato infiammatorio cronico. Nella SSc il WFT è alterato nella struttura, con una fase edematosa e una fibrotica, indipendentemente dal subset cutaneo. È ipotizzabile un coinvolgimento del sWFT nei processi patogenetici della SSc. Se tali riscontri fossero confermati all'esame istologico, l'ecografia del WFT sarebbe un importante mezzo per identificare, il più precocemente possibile, le fasi di attività dell'SSc.

Keywords: Ecografia del tessuto adiposo, Sclerosi sistemica, Tessuto adiposo sottocutaneo.

CARENZA DI VITAMINA D E CORRELAZIONE CON MULTIPLI PARAMETRI CLINICI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: UN'ANALISI RETROSPETTIVA PER POSSIBILI SVILUPPI FUTURI

P255

A. Trombetta¹, V. Smith², E. Gotelli¹, M. Ghio¹, S. Paolino¹, C. Pizzorni¹, A. Vanhaecke², B. Ruaro¹, A. Sulli¹, M. Cutolo¹

¹Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Università di Genova;

²Dipartimento di Reumatologia, Ospedale universitario di Ghent, Università di Ghent, Ghent, Belgium

Scopo del lavoro: Valutazione dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) e correlazione di questi ultimi con multipli parametri clinici in pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc). Valutazione dell'efficacia della terapia sostitutiva orale.

Materiali e Metodi: Sono stati reclutati 154 pazienti affetti da SSc, in tutte le stagioni dell'anno. Le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono state valutate usando LIAISON 25-OH (Diasorin, Italia). Inoltre sono stati eseguiti: la valutazione dell'attività di malattia secondo Medsger (DSS), la videocapillaroscopia periungueale (VCP) e tutti gli esami strumentali contemplati dalle linee guida internazionali (1). È stata valutata l'eventuale assunzione di farmaci, incluso il colecalciferolo orale. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati test non parametrici.

Risultati: La concentrazione media di 25(OH)D era di 18,7±9 ng/ml (<20 classificata come carenza). È stata osservata una differenza statisticamente significativa tra le concentrazioni sieriche di 25(OH)D nelle diverse stagioni (inverno: 14,6±7,8 ng/ml, primavera: 17,2±7,9 ng/ml, estate: 21,43±10 ng/ml, autunno: 20,2±10 ng/ml; p=0,032) (Fig. 1).

Inoltre è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa con la presenza/assenza di alterazioni fibrotiche polmonari bi-basali alla TC del torace (rispettivamente 16,1±8 ng/ml e 20±10 ng/ml; p=0,04) (Fig. 1B). I parametri DSS che correlavano con le concentrazioni sieriche di 25(OH)D erano: sistema vascolare periferico (p=0,03), rene (p=0,02), apparato gastrointestinale (p=0,05) (Fig. 1C, 1D, 1E). Non è stata os-

servata nessuna correlazione significativa con l'incidenza di ulcere digitali, la quale risultava strettamente correlata con i pattern capillaroscopici (p<0,0001).

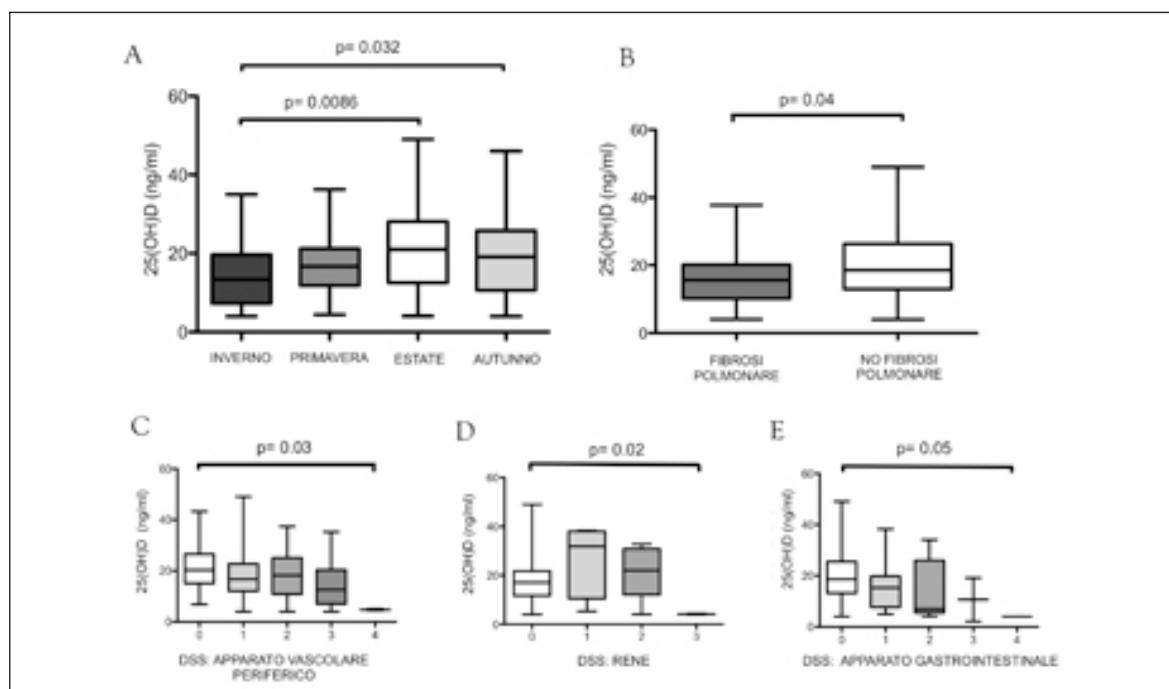
È interessante notare come non sia stato riscontrato nessun effetto del trattamento con colecalciferolo orale (Dibase 1000 UI al giorno per almeno 6 mesi) sulle concentrazioni sieriche di 25(OH)D (valori rispettivamente di 18,8±10 ng/ml nei pazienti trattati e 18,7±9 ng/ml nei pazienti non trattati; p=0,81).

Conclusioni: La carenza di 25(OH)D sierica è risultata correlata con il coinvolgimento polmonare avanzato e con i parametri della scala DSS secondo Medsger: sistema vascolare periferico, rene, apparato gastrointestinale. Inoltre, nei pazienti SSc, l'ipovitaminosi D varia con la stagionalità. La supplementazione con dosi standard di colecalciferolo orale non è risultata efficace nell'aumentare le concentrazioni sieriche di 25(OH)D. Pertanto, per la terapia sostitutiva, dovrebbe essere valutato l'uso di alti dosaggi di colecalciferolo o di una esposizione controllata ai raggi ultravioletti.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6: 578-87.
2. Medsger TA, Jr et al. J Rheumatol. 1999; 26: 2159-67.
3. Tangpricha V, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1082-93.

Keywords: Sclerosi sistemica, Vitamina D, Terapia.



PSICOLOGIA CLINICA IN OSPEDALE. ESPERIENZA DI SOSTEGNO PSICOLOGICO AL PAZIENTE REUMATICO

P256

N. Romeo¹, M. Anfossi², G. Falco², P. Rachino¹, G. Seminara¹, F. Serale¹, G. Gollè¹, G. Pettiti³

¹S.S.D. Reumatologia A.S.O. Santa Croce e Carle, Cuneo; ²Servizio Psicologia Ospedaliera A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo;

³Scuola di Specializzazione Reumatologia Università di Pavia

Scopo del lavoro: Componenti principali nell'esperienza dei pazienti (pz) affetti da malattie reumatiche sono il dolore, la limitazione funzionale e, in particolare nella Sclerosi Sistemica, le modifiche corporee. L'iter diagnostico può essere lungo e tortuoso, alimentando angosce e sensazioni di incomprendimento. Se dare un nome al problema stabilisce chiarezza su patologia, cure e prognosi, apre la strada ad un intreccio vitalità che modifica abitudini, obiettivi, valori ed immagine di sé. L'intervento psicologico si inserisce nella cura per prevenire, riconoscere ed alleviare il disagio connesso alla malattia, aiutando i pz ad attivare le risorse disponibili per affrontare la crisi e ristabilire la continuità esistenziale.

Materiali e Metodi: Grazie alla collaborazione fra SSD Reumatologia e Servizio di Psicologia Ospedaliera dall'autunno 2016 è stato avviato per i malati reumatici un progetto di sostegno psicologico e presa in carico integrata. Chi su suggerimento dello specialista o per propria richiesta ha fruito del servizio è stato indirizzato ad uno o più dei seguenti percorsi:

- Sostegno psicologico/psicoterapia individuale attraverso l'EMDR.
- Percorsi individuali/di gruppo con finalità educative, riabilitative e di sostegno in co-conduzione con il terapeuta occupazionale.
- Percorsi di mindfulness.
- Colloqui congiunti con il reumatologo per la comunicazione di bad news.

Risultati: Nel primo semestre, sono state effettuate 118 consulenze a 37 persone con le seguenti patologie: fibromialgia (22) sclerodermia (10) artrite reumatoide (4) vasculite (1). I

servizi più proposti sono stati sostegno psicologico/psicoterapia individuali (74 colloqui), seguiti da interventi congiunti con il terapeuta occupazionale (27 colloqui in gruppo e 17 individuali). Sono stati inoltre realizzati due percorsi di gruppo incentrati sulla mindfulness. Durante i colloqui è stata valutata per ciascuno la problematica prevalente. Gli aspetti maggiormente disturbanti sono risultati dolore e limitazioni concrete (14) seguiti da difficoltà di accettazione della malattia (9), eventi stressanti/traumatici (8) criticità familiari (5) e comorbidità con patologie psichiatriche (1). Colpisce la frequente associazione fra problemi reumatici e trauma psichico. Sebbene un'interpretazione definitiva sia prematura è possibile ipotizzare che stress e traumi rientrino fra i fattori predisponenti alcune patologie ad eziologia complessa. Il trauma inoltre assorbe gran parte delle risorse di chi lo subisce, ostacolando il difficile processo di accettazione di una condizione cronica.

Conclusioni: I primi dati mostrano l'importanza della consulenza psicologica per il miglioramento della qualità della vita nel percorso terapeutico del pz reumatico e in particolare in quello affetto da sclerosi sistemica. I pazienti riferiscono dopo la presa in carico una aumentata comprensione ed accettazione della diagnosi e di sentirsi più capaci di prefigurare per sé scenari futuri realistici, modificando, se necessario, lo stile di vita. Infine, l'EMDR ha favorito la rielaborazione di sofferenze ed eventi traumatici pregressi che, quando presenti, interferivano con la gestione di malattia e cura.

Keywords: Sclerosi sistemica, Percorso terapeutico, Supporto psicologico.

UN CASO COMPLICATO DI IPERTENSIONE POLMONARE IN PAZIENTE AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA LIMITATA

P257

E. Cavallaro, L. Quartuccio, M. Bond, E. Di Poi, S. De Vita

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Donna, 63 anni. Dal 2005, comparsa di sclerosi cutanea limitata, xerostomia, fenomeno di Raynaud ed esofago sclerodermico. Positività ANA granulare alto titolo, antiSSA, FR. La capillaroscopia dimostrava un pattern sclerodermico tardivo. Posta diagnosi di overlap sclerosi sistemica limitata - Sindrome di Sjogren, veniva trattata con cicli di plasmateresi per l'impegno cutaneo. Nel 2007, compariva interstiziopatia polmonare per cui avviava ciclofosfamide ev, con completa regressione della sclerosi cutanea e non progressione dell'impegno polmonare, poi micofenolato 2 gr/die in mantenimento con quadro stazionario. Alla spirometria, stabile dal 2007 al 2015, lieve sindrome restrittiva e riduzione del DLCO; alle hrTC torace dal 2007 al 2015, lieve progressione dell'interstiziopatia. Alle ecocardiografie annuali: alterato rilasciamento diastolico, PAPs nei limiti. Dall'autunno 2015, si verificava

un aggravamento della dispnea fino a NYHA III, con necessità di ossigenoterapia. Spirometria invariata eccetto che per calo brusco di DLCO (31->18%), hrTC invariata. Ricoverata presso il nostro reparto, si riscontrava incremento di BNP, in assenza di segni di scompenso.

Eseguiva coronarografia ed angio-TC normali. Sottoposta a cateterismo dx nonostante PAPs ecocardiografica 35 mmHg, si documentava ipertensione polmonare post-capillare di grado severo (PAPm 42 mmHg, WP 31). Impostata la terapia dello scompenso, eseguiva inoltre cardio-RM, che mostrava un ventricolo sx normale eccetto che per piccola area di fibrosi intramiocardica basale. Per discrepanza dei dati clinici e strumentali, si ripeteva cateterismo dx, che confermava una severa ipertensione polmonare postcapillare (WP 34 mmHg), ma con incremento di DPG (9 mmHg) e RVP (4,24 UW).

Clinicamente, dopo un iniziale miglioramento, si assisteva ad un peggioramento della dispnea, per cui ripeteva TC torace e spirometria, invariati. Ricoverata nuovamente, si decide di ripetere cateterismo cardiaco, che stavolta dimostra una WP 5 mmHg, DPG 19 mmHg, PVR 11,4 UW. A questo punto, i dati emodinamici, alcuni aspetti radiologici (ispessimenti settali, linfadenomegalie, versamento pleurico) nonché la difficoltà nel rilevare una WP corretta, pongono il sospetto di una malattia veno-occlusiva polmonare (PVOD). Tuttavia la revisione delle precedenti TC e di una nuova TC perfusionale da parte di un radiologo esperto, concludeva per una lieve progressione del quadro interstizipatico, mentre escludeva una PVOD. La nostra interpretazione è stata quella di una possibile coesistenza di interstiziopatia polmonare in evoluzione, per cui è

stato incrementato il dosaggio di micofenolato a 3 gr/die, e di ipertensione polmonare combinata, con normalizzazione della WP successivamente all'avvio della terapia dello scompenso. È stata cautamente avviata terapia specifica per la PAH con vasodilatatori a breve emivita (sildenafil) e poi con macitentan, con miglioramento clinico.

Conclusioni: nell'iter diagnostico dell'ipertensione polmonare in corso di connettiviti sistemiche è necessaria l'integrazione dei dati clinici, funzionali, radiologici ed emodinamici, da parte di un team multidisciplinare dedicato coordinato dal reumatologo.

Keywords: *Iipertensione polmonare, Sclerosi sistemica, Cate-terismo cuore destro.*

24 novembre 2017

P261 - P277 SESSIONE POSTER 14
VASCULITI SISTEMICHE (1)

Moderatori:

A. Bortoluzzi (Cona, FE), L. Cavagna (Pavia)

UN'AUMENTATA FREQUENZA DI CELLULE NK E NKT POSITIVE PER NKG2D CARATTERIZZA I SOGGETTI AFFETTI DALLA MALATTIA DI BEHÇET P261

M. Bonacini¹, A. Soriano², E. Calò¹, A. Zerbini¹, L. Cimino³, F. Muratore^{2,4}, L. Fontana³, M. Parmeggiani¹, C. Salvarani^{2,4}, S. Croci¹

¹Unità di Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia;

²Unità di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia; ³Unità di Immunologia Oculare,

Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia; ⁴Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia

Scopo del lavoro: La malattia di Behçet (BD) è una rara vasculite dei piccoli vasi di natura infiammatoria. È una malattia sistemica cronica con danno multiorgano e manifestazioni cliniche differenti come uveite, ulcere orali o genitali. L'etiologia della patologia è ignota. La diagnosi è basata su evidenze cliniche e attualmente non sono disponibili marcatori di laboratorio.

L'obiettivo di questo studio è quello di identificare un marcatore circolante capace di discriminare i pazienti BD dai soggetti sani.

Materiali e Metodi: Sono state ottenute cellule mononucleate dal sangue periferico (PBMC) da 40 soggetti BD con diagnosi effettuata secondo le linee guida ISGB del 1990 e da 15 soggetti sani, di sesso ed età comparabile, inseriti come controllo. La frequenza di cellule Natural Killer (NK), T Natural Killer (NKT) e T esprimenti il recettore attivatore NKG2D è stata analizzata mediante citofluorimetria utilizzando gli anticorpi anti-CD3, anti-CD56 e anti-NKG2D (NK: CD56+CD3neg; NKT: CD56+CD3+; T: CD56negCD3+). Il potenziale citotossico delle cellule NK è stato valutato in citofluorimetria determinando la percentuale di cellule esprimenti il marcatore di degranolazione dei linfociti CD107a, dopo incubazione con cellule K562, bersaglio ottimale per la loro attivazione. L'analisi statistica è stata condotta con il test Mann-Whitney a due code. La correlazione tra le frequenze di cellule positive per NKG2D e CD107a è stata valutata mediante test di

Spearman. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $P < 0,05$.

Risultati: Una frequenza significativamente più elevata di cellule NK NKG2D+, NKT NKG2D+, T NKG2D+, è stata riscontrata all'interno dei rispettivi subset cellulari nei pazienti BD rispetto ai soggetti sani ($< 0,001$). La successiva analisi ROC ha evidenziato che la valutazione della frequenza di cellule NKT NKG2D+ permetteva di discriminare nel miglior modo i pazienti BD dai soggetti sani ($AUC = 0,7385$; $P = 0,0071$). In particolare una frequenza superiore al 75% identificava i pazienti BD con una sensibilità di 38,5% e una specificità di 93,3%. Il saggio di citotossicità ha evidenziato nei pazienti BD una frequenza significativamente più elevata di cellule NK CD107a+ rispetto ai soggetti sani. È stata inoltre osservata una correlazione tra le percentuali di cellule NK positive per NKG2D e CD107a nei pazienti BD ($r = 0,3573$; $P = 0,0255$).

Conclusioni: I risultati rivelano per la prima volta un possibile coinvolgimento del recettore NKG2D nella patogenesi del BD. Inoltre, abbiamo identificato un maggiore potenziale citotossico delle cellule NK nei pazienti BD. È possibile speculare che le cellule NK e NKT dei pazienti BD siano più predisposte a rispondere a segnali di stress quando esposti sulla superficie di cellule tissutali, inducendo la ciclicità dell'autoinfiammazione.

Keywords: Malattia di Behçet, Cellule NK, NKG2D.

EFFETTI DEL PREDNISONE SULLE SOTTOPOPOLAZIONI B LINFOCITARIE NEI PAZIENTI CON MALATTIA IgG4-CORRELATA P262

M. Lanzillotta¹, E. Della Torre¹, R. Milani², E. Bozzalla Cassione¹, L. Rovati³, A. Berti¹, C. Campochiaro¹, L. Dagna¹

¹Unità di Medicina Interna ad Indirizzo Immunologico Clinico, Milano;

²Unità di Immunoematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Milano; ³Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro: La Malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una condizione fibro-infiammatoria caratterizzata dall'elevazione delle IgG4 sieriche e da numerose plasmacellule IgG4+ nei tessuti colpiti. IgG4-RD risponde prontamente alla terapia steroidea ma il meccanismo d'azione dei glucocorticoidi in questo contesto rimane sconosciuto. Recenti studi sull'efficacia di rituximab in IgG4-RD hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di plasmablasti circolanti e l'attività di malattia, suggerendo un ruolo patogenetico di questa particolare popolazione di linfociti B. Scopo del presente lavoro è analizzare gli effetti della terapia con prednisone sulle sottopopolazioni B linfocitarie nei pazienti con IgG4-RD.

Materiali e Metodi: Cinquanta pazienti con diagnosi di IgG4-RD sono stati valutati mediante indagini cliniche, ematologiche e radiologiche all'esordio di malattia e dopo sei mesi di trattamento con glucocorticoidi. L'IgG4-RD Responder In-

dex (IgG4-RD RI) è stato utilizzato come indice biomorale dell'attività di malattia. I linfociti B totali, i plasmablasti, i linfociti B naive (BN), i linfociti B memoria (BM) e le plasmacellule sono stati identificati mediante citometria a flusso su sangue periferico come cellule, rispettivamente, CD19+, CD19+CD20-CD27+CD38+bright, CD19+CD20+CD27-CD38+, CD19+CD20+CD27+CD38- e CD38+CD138+. I dati ottenuti in citometria sono stati confrontati con una popolazione di controllo di 15 soggetti sani sovrapponibili per età e sesso. Venticinque pazienti sono stati trattati con prednisone orale al dosaggio di 0.5-1 mg/kg, progressivamente scalato. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando i test di Mann-Whitney e di Wilcoxon.

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 50 pazienti con diagnosi definitiva di IgG4-RD in fase attiva e varie manifestazioni d'organo. Alla diagnosi, il valore mediano delle IgG4 sieriche

era 308 mg/dL (range 181-477 mg/dL) e quello dell'IgG4-RD RI era 6 (range 6-9.7). Il valore mediano di PBL nei pazienti con IgG4-RD era 2815 cell/mL (range 1385-5738), significativamente più alto rispetto ai controlli sani (mediana 580 cell/mL) ($p=0.0001$); il numero di BN era significativamente ridotto rispetto ai controlli).

Dopo 6 mesi di trattamento con prednisona tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento clinico-radiologico (IgG4-RD RI mediano 2 (range 1-2)). Il valore mediano di IgG4 sieriche si è ridotto a 184 mg/dL (range 90 - 227).

Il valore mediano di plasmablasti circolanti si è ridotto a 340 cell/mL (range 180-1360 cell/ml, paired $p<0.05$) normalizzan-

dosi. A seguito della terapia steroidea, si è assistito inoltre ad una riduzione significativa delle BN, mentre non sono state riscontrate variazioni statisticamente significative dei valori di BM e cellule B totali.

Conclusioni: La remissione clinica indotta dai glucocorticoidi nella IgG4-RD si accompagna ad una riduzione selettiva delle conte di plasmablasti circolanti, senza influire sui linfociti B totali e sulle BM. Questi risultati suggeriscono un possibile ruolo patogenetico dei PBS in IgG4-RD e supportano una loro utilità come biomarcatore di attività di malattia.

Keywords: *IgG4 related disease, Plasmablasti, B cell.*

PERIOARTITE CRONICA: OUTCOME E DECORSO DI 14 PAZIENTI

P263

F. Cianci, A. Musto, F. Parisi, E. Gremese, G. Ferraccioli

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background: La fibrosi retroperitoneale (FR), costituisce, con l'aneurisma infiammatorio dell'aorta (AIA) e la fibrosi retroperitoneale perianeurismatica (FRP), il continuum di malattia delle Periaortiti Croniche (PC). Escluse le forme secondarie a neoplasie, farmaci o infezioni, una parte delle forme 'idiopatiche' rientra nelle manifestazioni della Malattia da IgG4. Inoltre, una quota di pazienti con PC può presentare anche una periaortite toracica Takayasu-like, suggerendo una forma di vasculite dei grandi vasi sistemica. La PC può anche essere associata ad altre malattie autoimmuni e presenta di solito un andamento cronico-recidivante.

Scopo del lavoro: Descrizione di una casistica di 14 pazienti con PC valutati presso il nostro centro tra il 2009 ed il 2015. Materiali e Metodi

Di 14 pazienti (M/F=12/2, età media alla diagnosi 61.2 ± 13.3 anni) con riscontro in imaging (TC o RM) di PC sono state prese in considerazione le caratteristiche cliniche, gli esami di laboratorio e strumentali e le terapie somministrate (Tab. I). 1 paziente ha ricevuto successivamente diagnosi di neoplasia (6.6%) e 1 di Sindrome di Erdheim-Chester.

Risultati: Di 12 pazienti con PC, il 25% aveva storia di esposizione a beta-bloccanti ed il 66.6% al fumo di sigaretta; 5 pazienti su 12 (41.6%) presentavano una forma aneurismatica (AIA o FRP). 8 pazienti (66.6%) hanno presentato sintomatologia sistemica, e 7 (58.3%) coinvolgimento ureterale mono o bilaterale, con insufficienza renale acuta (AKI) e posizionamento di stent pielo-ureterale in 5 e 5 pazienti, rispettivamente. Le strutture vascolari più frequentemente coinvolte sono risultate essere la vena cava inferiore ed i vasi renali (arterie e vene), in 4 e 4 pazienti, rispettivamente. La PET all'esordio è risultata positiva in 8 pazienti su 8, evidenziando in 2 casi (16.6%) il coinvolgimento dell'aorta toracica e dei suoi rami. Il 50% dei pazienti è inoltre risultato positivo per ANA a pattern finemente punteggiato. A tutti i pazienti è stata somministrata terapia steroidea (dose media 0.83 ± 0.29 mg/kg PDN-equivalente) e a 6 terapia immunosoppressiva con methotrexate o ciclofosfamide.

La PET eseguita in 11 pazienti entro 12 mesi dall'inizio della terapia è risultata negativa nel 91.6% dei casi. Nei primi 24 mesi di follow-up (FU mediano 27 mesi) si sono verificati tre episodi di recidiva.

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche e biochimiche dei pazienti.

	Pazienti (%)
N° pazienti	12
Sesso, n° donne (%)	2 (16.6%)
Età al riscontro (anni)	61.2 ± 13.3
Follow up (mesi)	30.3 ± 24.6
Storia di fumo	8 (66.6%)
ANA+	6 (50%)
PCR all'esordio	35.1 ± 34.1
Sintomatologia sistemica all'esordio	8 (66.6%)
Febbre	8 (66.6%)
Astenia	4 (33.3%)
Calo ponderale	2 (16.6%)
Dolore all'esordio (totale)	9 (56.2%)
Dolore lombare	6 (50%)
Dolore al fianco	3 (25%)
Dolore addominale	6 (50%)
Coinvolgimento di altre strutture vascolari	6 (50%)
Coinvolgimento ureteri	7 (58.3%)
AKI all'esordio	5 (41.6%)

La dose media di steroide a 24 mesi è di 8.8 ± 3.8 mg PDN-eq/die e l'eGFR medio di 67.5 ± 11.3 ml/min (nessun paziente con eGFR <30 ml/min); lo stent ureterale è stato rimosso in 4 casi su 5.

Conclusioni. La FR è una patologia rara e dal decorso sostanzialmente benigno, che deve essere differenziata dalle forme secondarie e da altre patologie rare o associate. Se non riconosciuta o non adeguatamente può condurre ad insufficienza renale terminale o a complicanze vascolari. Le forme con interessamento dell'aorta toracica potrebbero sottendere subset di malattia con patogenesi differente.

Keywords: *Fibrosi retroperitoneale, PET-TC, Periaortite.*

RUOLO DELL'OSSIGENAZIONE EXTRA-CORPOREA A MEMBRANA (ECMO) NELLA GESTIONE DELL'EMORRAGIA ALVEOLARE SECONDARIA A VASCULITE ANCA-ASSOCIATA

P264

P. Delvino, S. Monti, S. Balduzzi, C. Montecucco, R. Caporali
Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

Scopo del lavoro: L'emorragia alveolare diffusa (EAD) è tra le manifestazioni cliniche più severe in corso di vasculiti ANCA-associate (VAA). L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) è un ausilio rianimatorio volto al supporto degli scambi gassosi durante insufficienza respiratoria refrattaria. Sebbene la coesistenza di un evento emorragico severo ne rappresenti una controindicazione relativa, l'ECMO viene adoperata con successo in un numero crescente di EAD. Nelle VAA, essa permette il sostegno della funzionalità polmonare, fornendo alla terapia immunosoppressiva il tempo necessario per esplicare i propri effetti. Scopo del nostro lavoro è descrivere l'efficacia dell'ECMO in due casi di EAD secondaria a VAA.

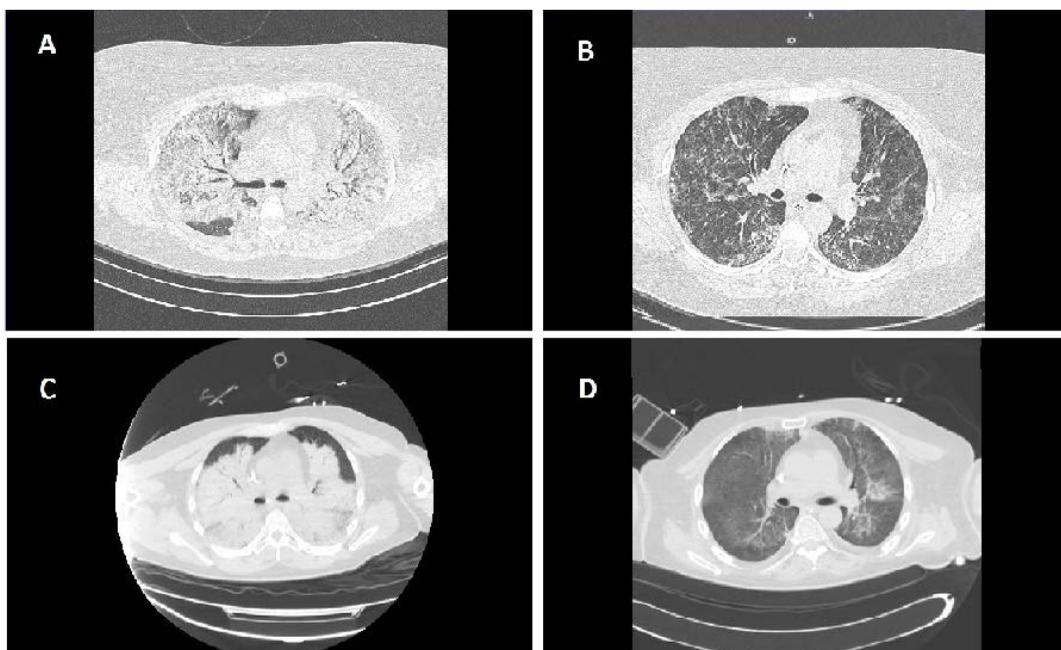
Materiali e Metodi: *Caso 1:* donna di 45 anni, affetta da poliangioite microscopica esordita con artrite, iperpiressia ed emottisi, per le quali veniva ricoverata in Malattie Infettive e sottoposta ad antibioticoterapia senza efficacia clinica. Alla HRCT torace riscontro di diffusa alterazione polmonare a vetro smerigliato bilaterale, compatibile con ARDS. Dato il quadro di anemizzazione ed insufficienza respiratoria severa, si trasferiva la paziente in Terapia Intensiva, dove si avviava ventilazione meccanica, senza beneficio, per cui si posizionava ECMO veno-venosa e si somministravano boli steroidei. Alla luce del riscontro su BAL di campioni francamente ematici e della positività per anti-PR3, nel sospetto di EAD secondaria a VAA, si avviava ciclo di plasma-exchange e ciclofosfamide ev secondo schema EUVAS, con miglioramento degli scambi gassosi e rimozione del presidio in sesta giornata (Fig. A, B). *Caso 2:* uomo di 47 anni con EAD insorta durante recidiva di granulomatosi con poliangioite in corso di terapia di

induzione per quadro di glomerulonefrite rapidamente progressiva. Dopo quarta infusione di ciclofosfamide, insorgenza di ematemesi e melena, per cui il paziente accedeva in Pronto Soccorso, dove effettuava rx torace, con riscontro di addensamenti micronodulari diffusi. Alla EGDS evidenza di abbondante materiale ematico in tutto il tratto digestivo superiore, senza franche lesioni sanguinanti. Non potendo escludere emorragia di pertinenza respiratoria, si eseguiva HRCT torace, che mostrava diffusi addensamenti polmonari confluenti, compatibili con EAD. Il paziente veniva trasferito in Terapia Intensiva e sottoposto a ventilazione invasiva, senza beneficio, per cui si posizionava ECMO veno-venosa. Si impostava terapia di salvataggio con boli di steroide e rituximab (375mg/m²/settimana per 4 settimane), con risoluzione del sanguinamento, miglioramento degli scambi gassosi e svezzamento dal presidio in quattordicesima giornata dopo due infusioni di rituximab (Fig. C, D).

Risultati: In entrambe le situazioni cliniche l'ECMO ha permesso il supporto della funzione polmonare, il controllo del sanguinamento, il miglioramento del quadro radiologico polmonare, con svezzamento dalla circolazione extracorporea e successiva estubazione.

Conclusioni: Nella nostra piccola casistica l'ausilio con ECMO, si è dimostrato salvavita in caso di EAD condizionante insufficienza respiratoria refrattaria, senza complicanze emorragiche rilevanti.

Keywords: Vasculiti ANCA-associate, Emorragia alveolare diffusa, ECMO.



AIF-1 NELLA POPOLAZIONE GENERALE SARDA E NEI PAZIENTI SARDI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

P265

M. Angioni¹, M. Piga¹, F. Paladini², S. Lai³, C. Carcassi⁴, R. Sorrentino², A. Cauli¹, A. Mathieu¹

¹Università di Cagliari, Dip.to Scienze Mediche o Sanità Pubblica, Unità di Reumatologia, Monserrato;

²Università di Roma La Sapienza, Dip.to Biologia Biotecnologie C. Darwin, Roma; ³Centro Trapianti Regionale, Ospedale R. Binaghi, Asl 8, Cagliari; ⁴Università di Cagliari, Dip.to Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Unità di Genetica Medica, Cagliari

Scopo: La Malattia di Behçet (MB) è una vasculite caratterizzata da una suscettibilità genetica maggiormente, ma non esclusivamente, associata all'allele HLA-B51 e altri geni della regione HLA in linkage disequilibrium (LD) tra loro a configurare un aplotipo esteso (B*51-DRB1*11). In Sardegna è stato identificato un aplotipo ancestrale B*51-DRB1*04 che non associa con un'umentata suscettibilità alla malattia.

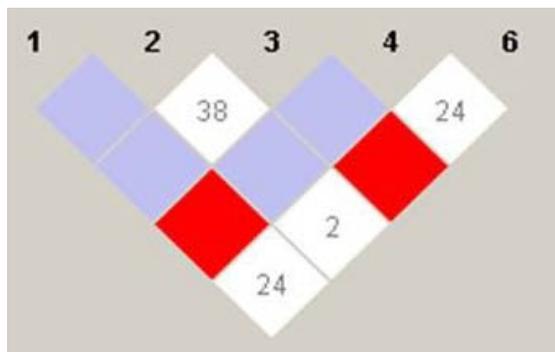
AIF-1 (Allograft inflammatory factor-1) è un gene della regione HLA di classe III, che codifica per una proteina coinvolta nella risposta infiammatoria.

Scopo di questo studio è analizzare, nella popolazione sarda, l'associazione di alcuni SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) descritti nella sequenza del gene AIF-1 con la suscettibilità alla MB.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati nello studio 64 pazienti sardi affetti da MB (frequenza fenotipica B51: 40.6%), 49 controlli sani random (B51: 12.1%) e 42 donatori sani di midollo osseo B51 positivi della popolazione sarda. Usando come fonte lo dbSNP database del NCBI, abbiamo applicato come filtro nella ricerca dei polimorfismi AIF-1 da studiare la presenza esclusiva in Homo Sapiens e che fossero stati precedentemente validati: rs2269475 (C/T), rs13195276 (C/T), rs4711274 (A/G), rs2736182 (A/G) - mutazione missense, rs13195276 (C/T), rs2259571 (T/G). Lo SNP genotyping è stato effettuato mediante tecnologia TaqMan su DNA genomico estratto da sangue intero.

La distribuzione dei SNP nelle coorti in esame è stata effettuata mediante Chi-square test considerando statisticamente significativi valori di $p < 0.05$ dopo correzione di Bonferroni. L'analisi dell'aplotipo e Linkage Disequilibrium (LD) è stata effettuata col software HaploView.

Risultati: I singoli polimorfismi studiati: rs2269475 (C/T), rs13195276 (C/T), rs4711274 (A/G), rs2736182 (A/G) - mutazione missense, rs13195276 (C/T), non hanno mostrato alcuna differenza di distribuzione tra le popolazioni in esame, sia per quanto riguarda la frequenza allelica che quella fenotipica.



Il polimorfismo rs2259571 (T/G), ha mostrato un aumento statisticamente significativo (Chi-square 8,32, DF 1; $p=0.003$) della frequenza fenotipica della variante T nella popolazione generale (91.4%) rispetto ai malati (72.1%), in assenza di una riduzione significativa della variante G che pur è risultata in LD con il gene B51 in maniera indipendente dalla condizione di malattia (Behçet B51+ 78.3% Controlli Sani B51+ 86.5%). La frequenza fenotipica delle varianti T/G non ha mostrato significative differenze quando si è confrontato la popolazione sana di controllo B51- con i pazienti B51-. Nessuna differenza è stata rilevata per la frequenza allelica.

Lo studio è stato esteso all'analisi degli aplotipi estesi dei singoli SNPs di AIF-1 analizzati per nessuno dei quali è stata identificata una differente distribuzione nelle popolazioni in esame (Figura).

Conclusioni: Nessuno degli SNPs di AIF-1 analizzati in questo studio è risultato associato ad un'umentata suscettibilità genetica alla MB in Sardegna. Degno di nota è che rs2259571 (G) si presenta in LD con il B51 seppur in maniera indipendente dallo stato di malattia.

Keywords: Behçet, HLA, Genetica.

SWITCHING FROM ORIGINATOR INFlixIMAB TO BIOSIMILAR CT-P13: EFFICACY AND SAFETY IN A COHORT OF PATIENTS AFFECTED WITH BEHÇET'S DISEASE

P266

V. Venerito¹, G. Lopalco¹, L. Cantarini², A. Vitale², O.M. Lucherini², F. Cacciapaglia¹, M.G. Anelli¹, M. Nivuori¹, I. Maisak¹, G. Galeazzi², G. Lapadula¹, F. Iannone¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari;

²Centro di Ricerca sulle Malattie Autoinfiammatorie e sulla Malattia di Behçet, Università degli Studi di Siena

Aim of the study: The purpose of the present study was to describe our experience with biosimilar Infliximab (IFX) CT-P13 in patients affected with Behçet's disease (BD), who were switched from originator Infliximab.

Methods: Retrieved data including demographic character-

istics and clinical manifestations were collected. All patients met the ISG and/or ICBT classification criteria for Behçet's Disease. In order to evaluate disease activity, the BD current activity form (BDCAF) has been evaluated at the last follow up under originator IFX before starting biosimilar and three

month after switching to CT-P13. The occurrence of adverse events was also recorded.

Results: Thirteen caucasian adult BD patients (mean age 39.77 ± 2.07 years) with a mean disease duration of 12.54 ± 1.17 years, underwent IFX treatment for a period of 109.85 ± 12.90 months. After 106.92 ± 12.86 months of treatment with originator IFX, all of them were switched to CT-P13 biosimilar IFX. After 3 months follow up, none of them discontinued CT-P13 biosimilar IFX treatment. Mean decrease of BDCAF was 0.15 ± 0.10 , showing a trend towards improvement after switching, without statistical difference (mean BDCAF pre

and post switch were 0.31 ± 0.13 and 0.15 ± 0.10 respectively; $p=0.16$). During the follow up period, CT-P13 IFX was well tolerated in all patients and no adverse events occurred.

Conclusions: Despite the short follow up period, these data suggest that switching patients affected with Behçet's Disease from originator IFX to CT-P13 seems to be safe not leading to a relapse of symptoms. Although encouraging, these results need to be confirmed over a longer follow up period and on larger cohorts of patients.

Keywords: Behçet's disease, Biosimilars, Infliximab.

A PRELIMINARY COMPARATIVE STUDY ABOUT COMMON ERAP1 POLYMORPHISMS DISTRIBUTION IN BEHÇET'S DISEASE AND ANKYLOSING SPONDYLITIS ITALIAN PATIENTS

P267

M.C. Padula^{1,2}, P. Leccese¹, E. Pellizzieri², S. D'Angelo¹, A.A. Padula¹, C. Palazzi¹, N. Lascaro¹, I. Olivieri^{1,3}, G. Martelli²

¹The Rheumatology Institute of Lucania (IReL) and the Rheumatology Department of Lucania, Potenza/Matera;

²Department of Science, University of Basilicata, Potenza; ³Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Aim: ERAP1 gene encodes the endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 protein, the enzyme that trims peptides for efficient binding to class I major histocompatibility complex (MHC). Several common SNPs (single nucleotide polymorphisms), resulting in altered enzymatic activity, are associated with the susceptibility to rheumatic diseases, such as Behçet's disease (BD) and Ankylosing Spondylitis (AS). The aim of our study was to genotype the most significant non-synonymous ERAP1 SNPs rs2287987 (p.Met349Val), rs30187 (p.Lys528Arg), rs17482078 (p.Arg725Gln) and rs27044 (p.Arg730Glu) and develop a comparative study about variants distribution in BD and AS Italian patients.

Materials and Methods: A total of 21 BD patients, 18 AS patients and 10 healthy controls was recruited. Genomic DNA was isolated from subjects whole blood by standard procedures and screened for ERAP1 tagSNPs by in vitro PCR and direct sequencing. Upstream in silico analysis was conducted for target-specific primers design; NCBI Primer-Blast tool was applied for this purpose. Downstream computational analysis was also carried out, by querying Blast software for gene variant analysis, compared to NCBI Reference Sequence (NG_027839.1).

Results: About tag SNPs genotyping we recognized that: a) within BD patients group rs2287987 was found in 26% of cases; rs30187 in 58% of cases; rs17482078 and rs27044 respectively in 38% of cases and 64% of cases; b) within AS patients cohort we observed the following frequency: 17% for rs2287987 and rs17482078; 78% for rs30187 and 56% for rs27044.

Within the healthy controls group, we found that rs2287987 and rs17482078 were completely absent, while rs30187 and rs27044 frequencies were respectively equal to 33% and 50%.

Conclusions: A different distribution of the most significant ERAP1 coding variants within our BD and AS patients groups was found. We interestingly observed that ERAP1 p.Arg725Gln variation (rs17482078) frequency is higher within BD patients group compared with AS patients group. According to the literature, this SNPs is associated with BD risk, but the same is protective against AS. However, future genetic studies are required for identifying other naturally-occurring variations; their disease association need to be tested in larger case-control studies in order to confirm our preliminary findings.

Keywords: ERAP1, Behçet disease, Ankylosing spondylitis.

GENETICA DELLA MALATTIA DI BEHÇET: I RISULTATI DELLA GENOTIPIZZAZIONE DI UN PANNELLO DI POLIMORFISMI DI SUSCETTIBILITÀ IN UN GRUPPO DI PAZIENTI ITALIANI

P268

M.C. Padula^{1,2}, P. Leccese¹, C. Amato², R. Giuzio², E. Pellizzieri², S. D'Angelo¹, M. Gilio¹, A.A. Padula¹, I. Olivieri^{1,3}, G. Martelli²

¹The Rheumatology Institute of Lucania (IReL) and the Rheumatology Department of Lucania, Potenza/Matera;

²Department of Science, University of Basilicata, Potenza; ³Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Scopo: Gli studi di associazione Genomewide (GWASs) sono diventati uno strumento significativo per l'analisi di polimorfismi noti nella patogenesi dei disturbi complessi, come la malattia di Behçet (MB). Il fenotipo clinico relativo a quest'ultima

patologia è caratterizzazione da variabilità significativa tra diversi pazienti e popolazioni; il contributo genetico potrebbe in parte spiegare tale variabilità. Sono stati, infatti, recentemente condotti studi GWASs in diversi gruppi etnici, tra cui popula-

zioni turche, giapponesi, cinesi, coreane e iraniane: varianti geniche, soprattutto polimorfismi del singolo nucleotide (SNPs), di tipo HLA e non HLA, sono state identificate come loci di rischio per la MB. Il presente studio ha l'obiettivo di indagare lo stato di mutazione di diversi geni correlati alla MB, al fine di descrivere la loro frequenza in un gruppo di pazienti italiani. **Materiali e Metodi:** Un gruppo di 50 pazienti affetti da MB secondo i criteri ISG, le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate in tabella I, è stato reclutato e genotipizzato. Il DNA genomico è stato isolato dal sangue intero dei pazienti mediante procedure standard. Una fase preliminare di primer design in silico è stata eseguita mediante software NCBI Primer-Blast e finalizzata alla coverage dei più significativi tagSNPs correlati alla MB precedentemente riportati in letteratura: rs27044 e rs17482078 del gene ERAP1, rs76546355 di HLAB-51:01, rs4713242 di HLA-F-AS1, rs1518111 e rs1800872 di IL10, rs17810546 di IL12A, rs17375018 di IL23R, rs924080 di IL23R-IL12RB2, rs7616215 di CCR1, rs7574070 e rs7572482 di STAT4, rs2617170 di KLRC4, rs9517668 e rs3825427 di UBAC2. Le coppie di primers sono state utilizzate in specifiche reazioni di amplificazione in vitro (PCR), i cui prodotti sono stati visualizzati mediante elettroforesi su gel di agarosio, sequenziati e sottoposti ad analisi bioinformatiche mediante NCBI-Blast.

Risultati: Dalla genotipizzazione è emerso che i polimorfismi rs1800872 e rs1518111 di IL10 sono stati identificati rispettivamente 40 (80% dei casi) e 26 volte (52% dei casi). L'rs7616215 di CCR1 è stato riscontrato in 39/50 pazienti (78%), l'rs7574070 di STAT4 in 35/50 pazienti (70%), l'rs9517668 di UBAC2 in 34/50 pazienti (68%), l'rs2617170 di KLRC4 in 33/50 (66%) mentre l'rs27044 di ERAP1 è stato individuato in 32/50 pazienti (64%).

Conclusioni: I risultati del presente studio hanno mostrato un'elevata frequenza degli SNPs correlati alla MB nel gruppo

Demographics	BD patients, n=50
Age, years	45.5
Men, %	25
Female, %	25
Clinical manifestations, %	
Oral ulcers, %	100
Genital ulcers, %	62
Skin disease, %	84
Ocular involvement, %	62
Neurologic involvement, %	38
Vascular involvement, %	19
Joint manifestations, %	32

di pazienti italiani analizzati, a supporto del ruolo di tali polimorfismi nella suscettibilità alla patologia. A causa della ridotta dimensione del campione, non è stata individuata alcuna correlazione specifica tra i tagSNPs e il fenotipo clinico. Studi futuri, da condurre su gruppi di pazienti fenotipicamente ben definiti e controlli, sono necessari per meglio delineare il contributo genetico allo sviluppo del fenotipo clinico e l'eventuale esistenza di manifestazioni cliniche differenziali correlate a specifici tagSNPs o cluster di polimorfismi.

Keywords: Genotyping, Behçet disease, TagSNPs.

DIFFERENZE TRA IL PAZIENTE GIOVANE E ANZIANO AFFETTO DA VASCULITE ANCA-ASSOCIATA: COMORBILITÀ E MORTALITÀ A LUNGO TERMINE P269

A. Berti¹, M. Felicetti², R. Padoan², G. Brunori³, F. Schiavon², G. Paolazzi⁴

¹San Raffaele Scientific Institute, Milano; ²Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Padova;

³Nefrologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁴Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento

Scopo del lavoro: L'età è un fattore che influisce sulle complicanze e la mortalità nei pazienti con vasculite (AAV) associata agli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA). Scopo dello studio è quello di analizzare le differenze in termini di funzionalità renale, mortalità globale, complicanze infettive, comorbilità metaboliche e cardiovascolari nei pazienti con diagnosi di AAV prima e dopo i 65 anni di età.

Materiali e Metodi: I dati demografici, clinici e biomorali dei pazienti con una diagnosi clinica di AAV e confermata all'algoritmo EMA, sono stati retrospettivamente raccolti da due medici in ognuno dei due centri, dal gennaio 1996 fino al gennaio 2017. Sono stati esclusi i pazienti con >25% dei dati mancanti al follow-up e i pazienti con diagnosi di granulomatosi eosinofila con poliangioite. La coorte è stata stratificata in base all'età alla diagnosi in pazienti giovani adulti con età <65 anni (young patients, YP) e pazienti anziani (elderly patients, EP, ≥65 anni).

Risultati: Dei 114 pazienti inclusi, 83 presentavano un follow-up di almeno 2 anni (58 YP vs 25 EP) con una durata di

malattia significativamente maggiore negli YP che negli EP (rispettivamente 55 [32-100] vs 44 [18-59] mesi, p<0.05). Complessivamente, l'86,1% (68 pazienti) del gruppo EP e il 62,9% (22 pazienti) del gruppo YP avevano diagnosi di granulomatosi con poliangioite (GPA), i restanti di poliangioite microscopica (MPA). Alla diagnosi, fra i due gruppi non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di Birmingham-Vasculiti-Activity-Score (BVAS/v3), frequenza di glomerulonefrite ed emorragia alveolare. Il pattern ANCA differiva significativamente (YP vs EP; anti-protenasi 3 [PR3] 67,5% vs 26,5%, anti-mieloperossidasi [MPO] 19,5% vs 59,8%, p<0.001).

Gli indici di funzionalità renale sono risultati significativamente più compromessi nel gruppo EP rispetto a quello YP: creatinina sierica 1,8 mg/dL [1.2-3.4] vs 1,1 mg/dL [0,8-2.3], p<0.05; tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) 39.2 [21.0-68.1] vs 72.1 [56.3-100.5], p<0.005; insufficienza renale (eGFR<60ml/min/1.73 m²) 67.6% vs 43.0%, p<0.05.

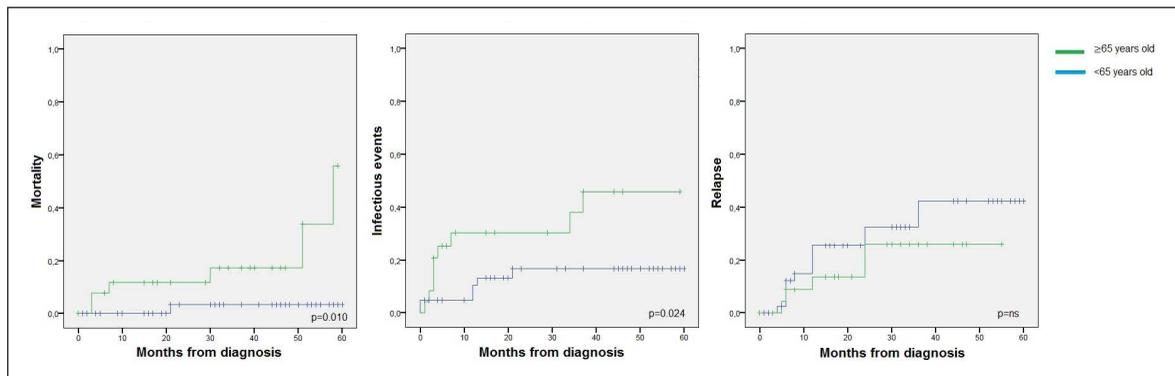


Figura 1 - Kaplan-Meier curves of mortality, infectious events and relapse within 5 years of follow-up in our cohort of patients with AAV.

A 2 anni, la creatinina sierica (YP 1,0 mg/dL [0,85-1,31], EP 1,2 mg/dL [1,1-2,2]) e la frequenza di insufficienza renale sono risultate significativamente ridotte rispetto al basale in entrambi i gruppi ($p < 0,05$). Il tasso di insufficienza renale di stadio V, ipertensione, sindrome coronarica acuta o ictus, diabete mellito, tumori solidi o ematologici e Vasculitis Damage Index non differivano nei due gruppi, mentre il tasso di scompenso cardiaco è risultato essere più frequente in EP (0,0% vs 8,3%, $p < 0,05$).

Nel corso del follow-up, le infezioni severe e la mortalità glo-

bale sono risultate significativamente più elevate nel gruppo EP rispetto al gruppo YP (Mantel-cox log-rank test, rispettivamente $p < 0,05$ e $p < 0,01$), mentre le riacutizzazioni di vasculite sono risultate pressoché sovrapponibili (Figura).

Conclusioni: Lo scompenso cardiaco è l'unica complicanza cardiovascolare o metabolica più frequentemente osservata nei pazienti anziani, che però hanno tassi di infezione e mortalità globale più elevati.

Keywords: ANCA, Comorbidità, Mortalità.

STUDIO PROSPETTICO SULLA QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET E CORRELAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA

P270

J. Sota¹, C. Fabiani², A. Vitale¹, D. Rigante³, G. Emmi⁴, D. Bacherini⁵, G. Lopalco⁶, S. Guerriero⁷, S. Gentileschi¹, R. Franceschini⁸, B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, F. Iannone⁶, G.M. Tosi⁸, L. Cantarini¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease and Rheumatology-Ophthalmology Collaborative, Siena;

²Department of Ophthalmology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano; ³Institute of Pediatrics, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma; ⁴Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Firenze; ⁵Department of Surgery and Translational Medicine, Eye Clinic, University of Florence, Firenze;

⁶Interdisciplinary Department of Medicine, Rheumatology Unit, University of Bari; ⁷Department of Ophthalmology and Otolaryngology, University of Bari; ⁸Ophthalmology and Neurosurgery Department, University of Siena

Scopo del lavoro: Esaminare l'impatto della malattia di Behçet (MB), dell'attività di malattia valutata mediante Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF), e delle singole manifestazioni di malattia sui vari aspetti della qualità di vita valutati tramite il questionario Short-Form (SF)- 36; abbiamo, inoltre, studiato le differenze nello scadimento della qualità della vita in base alle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.

Materiali e Metodi: È stato somministrato il questionario SF-36 a 23 controlli sani ed a 37 pazienti affetti da MB che consecutivamente si presentavano nei nostri ambulatori in diversi momenti di attività di malattia. Le sottocategorie dello SF-36, in numero di 8, sono state sottoposte ad analisi statistica al fine di individuare eventuali differenze tra gruppi e sottogruppi di pazienti nonché correlazioni con l'attività di malattia e la best corrected visual acuity.

Risultati: Confrontati con i controlli sani, i pazienti affetti da MB mostravano uno score significativamente più basso

in tutte le 8 sottocategorie dello SF-36, ad esclusione della salute mentale e del ruolo emotivo. I soggetti di sesso femminile mostravano uno scadimento della qualità della vita inferiore rispetto ai pazienti di sesso maschile. L'attività di malattia calcolata mediante il BDCAF mostrava una inversa correlazione con il funzionamento fisico ($r = -0,68$, $p < 0,0001$), il dolore fisico ($r = -0,68$, $p < 0,0001$), il ruolo fisico ($r = -0,64$, $p < 0,0001$), la vitalità ($r = -0,64$, $p < 0,0001$), la salute generale ($r = -0,64$, $p < 0,0001$), la funzione sociale ($r = -0,50$, $p = 0,0002$), la salute mentale ($r = -0,48$, $p = 0,0004$), il ruolo emotivo ($r = 0,40$, $p = 0,003$).

Le manifestazioni mucosali, muscolo-scheletriche e quelle relative all'impegno del sistema nervoso centrale rappresentavano i principali fattori clinici ad influenzare negativamente la qualità della vita nei pazienti con MB.

Per quanto riguarda il coinvolgimento oculare, la panuveite comprometteva la funzionalità fisica in maniera significativamente maggiore rispetto alle altre espressioni di malattia

a livello oculare ($p=0.0002$). La best-corrected visual acuity era inversamente correlata col funzionamento sociale, ($r=-0.53$, $p<0.0001$), il ruolo fisico ($r=-0.48$, $p<0.0001$), il dolore corporeo ($r=-0.46$, $p=0.02$), e la salute mentale ($r=-0.43$, $p<0.0001$).

Conclusioni: I pazienti con MB mostravano una qualità della vita inferiore rispetto ai CS, soprattutto tra i pazienti di sesso femminile; il declino della qualità della vita è stretta-

mente correlato con l'attività di malattia se considerata nella sua globalità, mentre il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, delle mucose e dell'apparato muscolo scheletrico possono influenzare in maniera indipendente determinate sottocategorie dello SF-36. Tra le manifestazioni oculari legate alla MB, la panuveite si è dimostrata essere quella maggiormente in grado di incidere negativamente sulla qualità della vita dei pazienti.

INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE 1 SIERICO (sICAM-1) QUALE INDICATORE DI DANNO CARDIOVASCOLARE NELLA SINDROME PERIODICA LEGATA AL RECETTORE DEL TUMOR NECROSIS FACTOR (TRAPS)

P271

A. Vitale¹, V. Pucino², O.M. Lucherini¹, L. Obici³, G. Matarese⁴, L. Cantarini¹

¹U.O.C. Reumatologia - Centro di ricerche sulle Malattie Autoinfiammatorie sulla Malattia di Behçet, Siena; ²Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli; ³Amyloidosis Research and Treatment Center, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Napoli

Scopo del lavoro: La sindrome legata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS) è una patologia autoinfiammatoria a carattere autosomico dominante caratterizzata da febbre ricorrente con manifestazioni infiammatorie a carico di vari organi e apparati. La patologia, che può essere indotta da mutazioni a bassa o alta penetranza, è stata talora associata anche ad un incremento del rischio cardiovascolare che potrebbe manifestarsi con un'accelerazione del processo aterosclerotico, un'aumentata incidenza dell'infarto miocardico acuto e delle trombosi arteriose. Abbiamo pertanto valutato il ruolo del serum Intercellular Adhesion Molecule 1 (sICAM-1) quale molecola eventualmente coinvolta nel danno cardiovascolare della sindrome TRAPS.

Materiali e Metodi: Abbiamo dosato sICAM-1 mediante tecnica ELISA in 39 campioni provenienti da 27 pazienti TRAPS (20 con mutazioni ad alta penetranza e 7 a bassa penetranza); abbiamo inoltre dosato sICAM-1 in 33 controlli sani.

Risultati: sICAM-1 si è dimostrato essere significativamente più espresso nei pazienti TRAPS che nei controlli sani ($p=0.0017$). In base alla penetranza delle mutazioni, sICAM-1 era significativamente più espresso sia nei pazienti portatori di alte penetronze ($p=0.0067$) che di basse penetronze ($p=0.0146$), mentre non vi erano differenze significative tra questi due gruppi di pazienti ($p=0.21$). Inoltre, sICAM-1 era significativamente più espresso nei pazienti TRAPS che nei controlli sani a prescindere dalla durata di malattia ($p=0.0081$) e dalla presenza di amiloidosi sistemica reattiva ($p=0.0036$). Al contrario, i pazienti con siero amiloide A(SAA) e proteina

C reattiva (PCR) aumentata mostravano livelli di sICAM significativamente maggiori rispetto ai controlli sani ($p=0.0066$ e $p=0.0092$, rispettivamente), mentre ciò non avveniva nei pazienti con SAA e PCR negative ($p=0.06$ e $p=0.12$, rispettivamente).

Inoltre, i pazienti maschi mostravano livelli di sICAM significativamente incrementati rispetto ai controlli sani di sesso maschile ($p=0.0108$), mentre ciò non avveniva tra le pazienti di sesso femminile e i controlli sani dello stesso sesso ($p=0.1269$). Ad ogni modo, non erano riscontrate differenze tra pazienti maschi e femmine ($p=0.26$). Non vi erano differenze tra pazienti trattati e non trattati con anti-TNF o anti-interleuchina (IL)-1 ($p=0.25$), come pure non vi erano differenze in base all'indice di massa corporea ($p=0.72$).

Conclusioni: Poiché livelli elevati di sICAM sono stati già riscontrati in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, i nostri risultati supportano l'ipotesi di un incremento del rischio aterosclerotico anche nella sindrome TRAPS. Inoltre, poiché elevate livelli di PCR e SAA costituiscono di per sé un fattore di rischio cardiovascolare, il significativo aumento di sICAM nei soli pazienti con incremento di questi marcatori infiammatori costituiscono un ulteriore elemento a supporto dell'incremento del rischio cardiovascolare. Inoltre, le terapie ad oggi attuate, sebbene efficaci dal punto di vista clinico e biomorale, sembrano non ridurre i livelli di sICAM-1.

Keywords: *Rischio cardiovascolare, Malattie autoinfiammatorie, Terapia.*

EFFICACIA E SICUREZZA DI ANAKINRA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECETTORE DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE (TRAPS) COMPLICATA DA INSUFFICIENZA RENALE SEVERA

P272

S. Gentileschi¹, D. Rigante², A. Vitale¹, J. Sota¹, B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, L. Cantarini¹

¹Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ²Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Scopo del lavoro: Descrivere l'efficacia e il profilo di sicurezza di anakinra nel trattamento di una paziente affetta da sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS), complicata da insufficienza renale di grado severo.

Materiali e Metodi: Abbiamo raccolto retrospettivamente le informazioni cliniche e terapeutiche relative a una paziente di 59 anni affetta da TRAPS, malattia auto-infiammatoria auto-somica dominante capace di determinare amiloidosi reattiva se non trattata adeguatamente.

Discussione: Descriviamo il caso di una paziente affetta da TRAPS complicata da insufficienza renale di grado severo associata ad amiloidosi reattiva, la cui gravità richiedeva il trattamento con l'antagonista recettoriale umano ricombinante dell'interleuchina-1 anakinra. Dopo una risposta non soddi-

sfacente al dosaggio convenzionale (100 mg/die) si procedeva ad un incremento progressivo della posologia prima a 150 mg/die e successivamente a 200 mg/die ottenendo una risoluzione completa di tutte le manifestazioni cliniche legate alla sindrome TRAPS, la normalizzazione degli esami bioumorali ed un calo significativo della proteinuria. Successivamente è stato possibile ridurre gradualmente il dosaggio, riportandolo a quello standard, tuttora assunto dalla paziente.

Conclusioni: La somministrazione di anakinra ad alti dosaggi in una paziente affetta da TRAPS complicata da amiloidosi reattiva, non ha indotto alcun evento avverso nonostante l'insufficienza renale di grado severo, dimostrandosi altresì efficace nel controllare le manifestazioni cliniche di malattia.

Keywords: TRAPS, Amiloidosi, Anakinra.

A SNAPSHOT ON THE ON-LABEL AND OFF-LABEL USE OF THE INTERLEUKIN-1 INHIBITORS IN ITALY AMONG RHEUMATOLOGISTS AND PEDIATRIC RHEUMATOLOGISTS: A NATIONWIDE MULTI-CENTER RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

P273

A. Vitale¹, S. Gentileschi¹, C. Fabiani², B. Frediani¹, M. Galeazzi¹, L. Cantarini¹, "Gruppo di Studio", delle Malattie Autoinfiammatorie

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surge, Siena;

²Department of Ophthalmology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano

Aim of the study: Interleukin (IL)-1 inhibitors have been suggested as possible therapeutic options in a large number of old and new clinical entities characterized by an IL-1 driven pathogenesis. Our aim was to perform a nationwide snapshot of the on-label and off-label use of anakinra (ANA) and canakinumab (CAN) for different conditions both in children and adults.

Materials and Methods: We retrospectively collected demographic, clinical, and therapeutic data from both adult and pediatric patients treated with IL-1 inhibitors from January 2008 to July 2016.

Results: 526 treatment courses given to 475 patients (195 males; 280 females) were evaluated. ANA was administered in 421 (80.04%) courses, CAN in 105 (19.96%). Sixty-two (32.1%) patients had been treated with both agents. IL-1 inhibitors were employed in 38 different indications (37 with ANA, 16 with CAN). Off-label use was more frequent for ANA than CAN ($p < 0.0001$). ANA was employed as first-line biologic approach in 323 (76.7%) cases, while CAN in 37 cases (35.2%). IL-1 inhibitors were associated with corticosteroids in 285 (54.18%) courses and disease modifying an-

tirheumatic drugs in 156 (29.65%). ANA dosage ranged from 30 to 200 mg/day (or 1.0-2.0 mg/kg/day) among adults and 2 to 4 mg/kg/day among children; regarding CAN, the most frequently used posologies were 150 mg every 8 weeks, 150 mg every 4 weeks and 150 mg every 6 weeks. The frequency of failure was higher among patients treated with ANA at a dosage of 100 mg/day than those treated with 2 mg/kg/day ($p = 0.03$). Seventy-six patients (14.4%) reported an adverse event (AE) and 10 (1.9%) a severe AE. AEs occurred more frequently after the age of 65 compared to both children and patients aged between 16 and 65 ($p = 0.003$ and $p = 0.03$, respectively).

Conclusions: IL-1 inhibitors are mostly used off-label, especially ANA and during adulthood. The high frequency of good clinical responses suggests that IL-1 inhibitors are used with awareness of pathogenetic mechanisms; adult health care physicians generally employ standard dosages, while pediatricians are more frequently prone in using a weight-based posology. Dose adjustments and switching between different anti-IL-1 agents showed to be effective treatment strategies. Our data confirm the good safety profile of IL-1 inhibitors.

IgG4/IGE RATIO COME POTENZIALE BIOMARKER NEL FOLLOW-UP DELLA MALATTIA IgG4-CORRELATA (IgG4-RD)

P274

R. Capecchi¹, F. Angelotti¹, F. Petrelli¹, M.F. Egidi², D. Giannese², D. Moroni², U. Boggi³, C. Lombardo³, R. Neri⁴, I. Puxeddu¹, A. Tavoni¹, P. Migliorini¹

¹U.O. Immunologia Clinica e Allergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa;

²U.O. Nefrologia, Trapianti e Dialisi, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ³U.O. Chirurgia Generale e Trapianti, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ⁴U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro: La malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una patologia fibroinfiammatoria a eziologia sconosciuta che può coinvolgere uno o più organi. Risponde solitamente alla terapia steroidea ma le ricadute (relapse) sono frequenti. Grande interesse riveste l'individuazione di biomarker per il follow-up di malattia. Scopo del lavoro è presentare l'IgG4/IgE ratio come possibile marker di relapse e di risposta alla terapia.

Materiali e Metodi: Abbiamo seguito in follow-up post-terapia 11 pazienti con diagnosi di IgG4-RD (secondo Umehara 2012). I pazienti sono stati trattati con steroide, inizialmente 3 boli di 6MP 500 mg/die, seguiti da lento de'calage fino a mantenimento (dose media 7 mg di prednisone). Nella fase di induzione è stato utilizzato alternativamente Rituximab (RTX) 1 g in 2 infusioni a distanza di 15 gg, Ciclofosfamide (CXT) in boli secondo schema EuroLupus o Methotrexate (MTX) come DMARDs; in un caso è stato utilizzato Tamoxifene.

I pazienti sono stati rivalutati a distanza di 12 mesi dall'inizio della terapia, per 5 di questi è stato possibile ottenere valutazioni intermedie a 3, 6 e 9 mesi. Sono stati raccolti indici di flogosi, emocromo con formula, isotipi, sottoclassi IgG, complemento e imaging. È stato calcolato l'IgG4-Related Disease Responder Index ed è stata valutata la risposta alla terapia e eventuale relapse in base agli outcome descritti in letteratura (Della-Torre 2015, Zachary 2016).

Risultati: Nella popolazione descritta 9 pazienti hanno risposto alla terapia e 4 hanno avuto relapse durante i 12 mesi di

follow-up. Non sono state osservate remissioni nel periodo in esame. Tra i parametri valutati, solo l'IgG4/IgE ratio ha mostrato di correlare sia con la risposta al farmaco sia con le ricadute, indipendentemente dalla terapia effettuata: nei pazienti responder tale indice è risultato più basso rispetto ai non-responder in maniera statisticamente significativa ($p=0,0424$). Allo stesso modo, chi ha avuto un relapse presentava un rapporto IgG4/IgE significativamente maggiore rispetto agli altri pazienti ($p=0,0485$).

Conclusioni: l'IgG4/IgE ratio è un indice proposto in letteratura per identificare una avvenuta risposta all'immunoterapia specifica nei pazienti atopici. Tale rapporto potrebbe esprimere lo stato dello switch isotipico del paziente da IgE a IgG4. Nella IgG4-RD è riportato un aumento di IgE totali nel siero e di recente le IgE sono state indicate come biomarker di risposta in pazienti trattati con Rituximab. Tra i marcatori proposti, il dosaggio di plasmablasti circolanti appare correlato a riacutizzazione di malattia, ma la sua esecuzione è riservata a laboratori specialistici. L'IgG4/IgE ratio potrebbe rappresentare uno strumento utile e di facile utilizzo identificando un subset di pazienti più refrattari alle terapie o con ripresa di malattia in maniera più accessibile e meno costosa rispetto a metodiche di citofluorimetria. Sono necessari studi più ampi per confermarne il potenziale ruolo di biomarker di risposta alla terapia.

Keywords: IgG4-RD, biomarker, IgG4 / IgE ratio.

L'IMPATTO DELL'UVEITE SULLA QUALITÀ DELLA VITA: UNO STUDIO PROSPETTICO CONDOTTO IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO TERZIARIO REUMATOLOGICO-OFTALMOLOGICO

P275

C. Fabiani¹, A. Vitale², I. Orlando², M. Capozzoli³, F. Rana³, R. Franceschini³, J. Sota², B. Frediani², M. Galeazzi², G.M. Tosi³, L. Cantarini²

¹Department of Ophthalmology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano;

²Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surg, Siena;

³Ophthalmology and Neurosurgery Department, University of Siena

Scopo dello studio: Valutare l'impatto dell'uveite non infettiva sulla qualità di vita (QdV) utilizzando il questionario Short Form (SF)-36.

Materiali e Metodi: 80 pazienti consecutivi affetti da uveite non infettiva (UNI) e 23 controlli sani (CS) hanno compilato in maniera prospettica il questionario SF-36. Le due principali componenti dello SF-36 (Componente Fisica e Componente Mentale) e i punteggi delle 8 sottocategorie sono stati statisticamente analizzati al fine di valutare eventuali differenze tra pazienti e CS e di identificare possibili correlazioni tra le varie sottocategorie del SF-36 e le caratteristiche cliniche e demografiche della coorte in studio.

Risultati: I pazienti affetti da UNI mostravano una riduzione statisticamente significativa dello score inerente la Componente Fisica ($p<0.0001$) rispetto ai CS.

Al contrario, non erano identificate differenze statisticamente significative per quanto concerne la Componente Mentale ($p=0.97$).

In merito a ciascuna delle sottocategorie dello SF-36, i pazienti con UNI dimostravano un decremento significativo della funzionalità fisica ($p=0.008$), del ruolo fisico ($p=0.003$), del dolore corporeo ($p=0.0001$), della salute generale ($p<0.0001$) e della funzione sociale ($p=0.01$).

La funzione fisica era significativamente ridotta nei pazienti

con uveite anteriore acuta se rapportati ai pazienti affetti da panuveite ($p=0.003$). Nessuna differenza è stata trovata tra i pazienti con impegno unilaterale e i pazienti con coinvolgimento bilaterale così come tra i pazienti con uveite idiopatica e i pazienti con malattie sistemiche associate o tra i pazienti con e senza attività oculare recente o attuale.

Nessuna correlazione è stata trovata tra la best corrected visual acuity (BCVA) e le sottocategorie del SF-36. Per quanto riguarda le differenze di genere, il funzionamento fisico ($p=0.02$), il dolore corporeo ($p=0.004$) e la funzione sociale

($p=0.02$) erano significativamente ridotti nei pazienti maschi rispetto alle femmine.

Conclusioni: La QdV risulta significativamente compromessa dalla UNI, soprattutto per quanto riguarda i domini fisici, la salute generale e la funzione sociale. L'uveite anteriore acuta compromette maggiormente il funzionamento fisico rispetto alla panuveite. Ad ogni modo, le UNI sembrano influire sulla QdV indipendentemente dalla presenza dell'attività infiammatoria, dalla compromissione visiva o dalla compresenza di una malattia a carattere.

RAPIDITÀ E DURATA DELL'EFFICACIA DI GOLIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE REFRATTARIA ASSOCIATA ALLA MALATTIA DI BEHÇET

P276

C. Fabiani¹, J. Sota², D. Rigante³, A. Vitale², G. Emmi⁴, L. Vannozzi⁵, R. Franceschini⁶, D. Bacherini⁵, B. Frediani², M. Galeazzi², M. Tosi⁶, L. Cantarini²

¹Department of Ophthalmology, Humanitas Research Center, Rozzano, Milano; ²Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases, Behçet's Disease Clinic and Rheumatology-Ophthalmology Collabora, Siena; ³Institute of Pediatrics, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; ⁴Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Firenze; ⁵Department of Surgery and Translational Medicine, Eye Clinic, University of Florence, Firenze; ⁶Ophthalmology Unit of the Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena

Scopo del lavoro: Valutare l'efficacia dell'anticorpo monoclonale umano ad azione anti-tumor necrosis factor(TNF) golimumab (GOL) nel trattamento dei pazienti affetti da uveite multiresistente associata alla malattia di Behçet (MB) e nel controllo globale dell'attività di malattia valutata mediante il Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) quale strumento clinimetrico attualmente più utilizzato.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati in maniera retrospettiva i dati clinici di 5 pazienti (per un totale di 8 occhi coinvolti) affetti da uveite associata alla MB resistente alle terapie convenzionali e con almeno 2 recidive di flogosi intraoculare durante i precedenti 12 mesi. I pazienti arruolati hanno ricevuto GOL al dosaggio standard di 50 mg ogni 4 settimane e nessuno dei pazienti ha ricevuto tale terapia come prima linea biologica.

Risultati: A 12 mesi di follow-up è stato ottenuto un completo controllo dell'infiammazione oculare in 7 occhi su 8 (87.5%). Il numero di riacutizzazioni oculari nei 12 mesi precedenti all'inizio di GOL era di 11 episodi; nei dodici mesi successivi si

riscontrava un solo episodio di uveite. Al baseline, l'esame fluoroangiografico riscontrava la presenza di vasculite retinica in 4 occhi mentre dopo 3 mesi di trattamento si riscontrava la risoluzione della vasculite retinica in tutti gli occhi. La best-corrected visual acuity al baseline e a 12 mesi di follow-up era in media di 6.93 ± 4.34 e 7.32 ± 3.87 rispettivamente. Il punteggio medio del BDCAF era di 7.00 ± 2.44 all'inizio della terapia con GOL, 5.4 ± 1.67 dopo 3 mesi di follow-up e 4.2 ± 1.78 al termine dello studio. Quanto al profilo di sicurezza, nessun evento avverso era riportato durante l'intero periodo di follow-up.

Conclusioni: Nel presente studio si riporta la casistica più ampia ad oggi disponibile su pazienti affetti da uveite associata alla MB e trattata con GOL. I risultati ottenuti suggeriscono una notevole efficacia di GOL nel controllare l'infiammazione oculare sia in termini di riduzione della frequenza con cui gli attacchi di uveite si presentano, sia nell'ottenere una tempestiva risoluzione della vasculite retinica attiva nella MB. Inoltre, la riduzione del BDCAF conferma anche l'efficacia di GOL sulle altre manifestazioni connesse alla MB.

SINDROME DI BEHÇET ASSOCIATA A SINDROME MIELODISPLASTICA: CASO CLINICO

P277

D.A. Filippini¹, S. Cantoni², L. Belloli¹, E. Bruschi¹, V. Campanella¹, C. Casu¹, M. Muscarà¹, E. Schito¹, E. Verduci¹, O.E. Epis¹

¹S.C. Reumatologia - ASST Grande Ospedale Metropolitano, Milano; ²S.C. Ematologia - ASST Grande Ospedale Metropolitano, Milano

Caso clinico: Uomo di 51 anni. Giunge alla nostra osservazione nel 2015 per artrite di caviglia sinistra ed artralgie a polsi e ginocchia esordite durante un episodio di faringodinia intensa, trattata dal Curante con antibiotico. Vengono prescritti esami nel sospetto di un'artrite reattiva e prednisone come terapia che il paziente il paziente ha assunto fino all'estate 2016 a

dosaggi variabili (per automedicazione e su indicazione del Curante). Il paziente si perde al follow up fino a marzo 2017, quando torna a visita presso il nostro ambulatorio per tumefazione dolente eritemato-violacea al terzo inferiore della gamba sinistra (che viene interpretato come eritema nodoso) e dolore alla caviglia sinistra. Dall'anamnesi raccolta emer-

gono: episodi ricorrenti di afta orale, più spesso singola (che riferiva presenti nel 2015 prima di iniziare la terapia steroidea e poi ripresentatisi dall'autunno 2016), artralgie episodiche a polsi e ginocchia.

Il quadro clinico orienta per Sindrome di Behçet; gli esami di laboratorio mostrano anemia normocitica in peggioramento (nel 2015 Hb 12), nel marzo 2017 Hb 10.4. Il paziente lamenta dispnea da sforzo ed astenia ingravescente negli ultimi 2 anni, associata a vertigini, che condizionano le attività della vita quotidiana. Si programma ricovero per approfondimento delle cause di anemia e nel frattempo si prescrivono prednisone 25 mg/die e colchicina 1 c/die, con scomparsa dell'eritema nodoso, dell'aftosi orale e delle artralgie. Tra gli esami di laboratorio prescritti l'HLA B 51 risulta positivo.

Viene ricoverato a maggio con Hb 7.4, GB 2,67 e pst 80000. Dagli accertamenti eseguiti si escludono sanguinamenti attivi, gli esami di autoimmunità risultano negativi, si evidenzia anemia emolitica Coombs negativa, si esclude emoglobinuria parossistica notturna, si escludono infezioni in atto e neoplasie solide.

Il paziente viene sottoposto a trasfusioni di emazie concen-

trate. La biopsia osteo-midollare conduce ad una diagnosi di sindrome mielodisplastica. Sono tuttora in corso le indagini citogenetiche. Nell'attesa dell'esito della BOM è stato sottoposto a boli di metilprednisolone (0,5 g/die evX5 gg) e poi prednisone 50 mg/die. Miglioramento della piastrinopenia (>100000), aumento transitorio dei GB (con neutrofilia), nessun effetto sull'anemia.

Attualmente effettua emotrasfusioni periodiche in attesa della precisa definizione terapeutica della sindrome mielodisplastica. In anamnesi familiare il padre deceduto circa 10 anni fa era affetto da sindrome mielodisplastica.

Il nostro rappresenta un caso di sindrome di Behçet manifestatosi insieme alla sindrome mielodisplastica.

Una precoce individuazione della sindrome mielodisplastica risulta importante nei pazienti con malattie autoimmuni, al fine di poter evitare che alcuni farmaci immunodepressori usati nelle malattie autoimmuni possano contribuire in maniera determinante al peggioramento della sua prognosi.

Keywords: *Behçet, Myelodysplastic syndrome, Anemia.*

24 novembre 2017

P279 - P294 SESSIONE POSTER 15
VASCULITI SISTEMICHE (2)

Moderatori:

A. Tavoni (Pisa), C. Vitali (Anzano del Parco, CO)

GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE: ESPRESSIONE CLINICA E LONG-TERM OUTCOME DI FENOTIPI DIVERSI DI MALATTIA

P279

C. Baldini¹, F. Ferro¹, E. Elefante¹, E. Calabresi¹, M. Latorre², V. Seccia³, S. Galimberti⁴, I. Puxeddu⁵, M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia, AOUP, Pisa; ²U.O. Pneumologia, Pisa; ³U.O. ORL, Pisa; ⁴U.O. Ematologia, Pisa;

⁵U.O. Immunologia Clinica, Pisa

Scopo del lavoro: La Granulomatosi eosinofila con poliangite è un'entità a ponte tra le vasculiti ANCA associate e le sindromi ipereosinofile. Recentemente è stata enfatizzata la possibilità di distinguere due subsets di malattia diversi: uno dominato dalle manifestazioni vasculitiche e l'altro legato all'eosinofilia ematica e tissutale. Scarsi sono però ad oggi i dati sulla prevalenza e l'espressione clinica di questi due fenotipi. Scopo del lavoro è stato quindi quello di descrivere frequenza, modalità di presentazione clinica e long-term outcome dei due sottogruppi di pazienti con espressione vasculitica ed ipereosinofila.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi nello studio 66 pazienti in follow-up presso il nostro centro dal 1999 ad oggi raccogliendone dati epidemiologici, demografici, clinici, biomorali e di outcome a lungo termine (remissione, recidiva, danno). In accordo con i criteri proposti da Cottin et al. il fenotipo vasculitico (i.e EGPA) è stato definito dalla positività degli ANCA, dalla presenza di manifestazioni vasculitiche documentate istologicamente (o loro surrogato) o dalla presenza di mononeurite multipla; il fenotipo ipereosinofilo (i.e HASM) dalla presenza di manifestazioni sistemiche extra-polmonari legate a infiltrazione eosinofila.

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 66 pazienti (33 M: 33F, età =59±14 aa, follow-up=8±6 aa, prevalenza ANCA 40,9%). Di essi: 49 (66,2%) hanno presentato un fenotipo EGPA e 17 (25,8%) un fenotipo HASM. I due gruppi non hanno mostrato differenze significative di genere, età alla diagnosi

o durata di malattia. Dal punto di vista clinico oltre alle manifestazioni vasculitiche e/o ai loro surrogati ed alla mononeurite multipla previsti dai criteri, nei pazienti con EGPA è risultato più comune l'impegno articolare (37/49 vs 8/17, p=0.04), mentre l'impegno miocardico è risultato più frequente nei pazienti HASM (6/49 vs 9/17, p=0,001). Nessuna differenza significativa è emersa nel confronto delle altre manifestazioni cliniche, nella valutazione dell'attività di malattia all'esordio (BVAS) e nella presenza di fattori prognostici negativi (FFS). Dal punto di vista laboratoristico non sono state osservate differenze tra i due gruppi nel picco di eosinofili (6716±5214 vs 6176±4064, p=n.s.). Relativamente agli outcome nessuna differenza tra i due gruppi è emersa in termini di remissione, danno (VDI) e mortalità. I pazienti con EGPA hanno mostrato tuttavia maggiore tendenza alla recidiva (21/49 vs 3/17, p=0.06) ed hanno potuto sospendere la terapia immunosoppressiva di mantenimento meno frequentemente dei pazienti con HASM (12/49 vs 10/17, p=0,02).

Conclusioni: I risultati dello studio confermano la diversa espressione clinica della granulomatosi eosinofila con poliangite nei due diversi sottogruppi di malattia e sembrano indicare una diversa tendenza alla recidiva nei pazienti con fenotipo HASM. Il dato può indicare la necessità di adottare strategie terapeutiche diverse nella terapia di mantenimento dei due subsets di pazienti.

Keywords: EGPA Iipereosinofilia, ANCA.

TOCILIZUMAB NELLE ARTERITI GIGANTOCELLULARI: ANALISI RETROSPETTIVA IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 12 PAZIENTI

P280

E. Cavallaro, L. Quartuccio, S. Zandonella, G. De Marchi, S. De Vita

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Scopo del lavoro: Analisi dei dati di efficacia e sicurezza, in una casistica monocentrica di pazienti affetti da vasculite gigantocellulare (GCA) trattati con tocilizumab.

Materiali e Metodi: È stata svolta un'analisi retrospettiva nei pazienti, con diagnosi di GCA, trattati nel nostro Centro con tocilizumab. È stato riportato un giudizio clinico di efficacia in termini di remissione clinica e assenza di recidive.

Risultati: Sono stati inclusi 12 pazienti, di età media all'esordio di (±DS) 68,9 anni (±7,1). Il follow up medio dall'esordio era di 37,05 (±28,16) mesi. Un paziente è deceduto 13 mesi dopo la sospensione di tocilizumab per sepsi. I pazienti sono stati trattati con tocilizumab per una durata media di 9,6±7,4 mesi. La dose media di steroide alla diagnosi era di 56,5±20,3 mg/die prednisone. 1 paziente (1/12, 8,3%) era naive alle terapie con immunosoppressori, 9/12 (75%) pazienti avevano ricevuto un trattamento con methotrexate, sospeso in 6/9 (66,7%) pazienti per inefficacia (3/12; 25%)

o per eventi avversi (3/12; 25%). In tutti i pazienti trattati con methotrexate l'efficacia era stata parziale o nulla. Si sono verificati eventi avversi (EA) in 5/9 (55,6%) pazienti, 1/5 (20%) severo, 4/5 (80%) lievi. 6/12 (50%) pazienti erano stati trattati con ciclofosfamide, sospesa in 2/6 (33,3%) casi per raggiunta dose cumulativa massima, in 4/6 (66,7%) casi per inefficacia. Si sono verificati 4/6 (66,7%) EA, 3/4 (75%) lievi, 1/4 (25%) severo. L'avvio di tocilizumab è stato motivato in 3/12 (25%) pazienti dall'intolleranza alle altre terapie, in 8/12 (66,7%) pazienti dall'inefficacia delle terapie tradizionali. In un paziente è stato il farmaco di prima linea. Il dosaggio iniziale è stato di 162 mg/sett in 5/12 (41,7%) pazienti, di 8 mg/kg/4 settimane in 7/12 (58,3%) pazienti. 4/12 (33,3%) pazienti hanno interrotto il trattamento dopo una durata media (±DS) di 9±4,7 mesi, in 3/4 (75%) pazienti nell'ambito di protocollo di studio, in un paziente (1/4, 25%) per evento avverso (leucopiastrinopenia). La dose me-

dia di prednisone all'avvio di tocilizumab era di 15,8 mg die (DS \pm 7,4), all'ultimo follow up in terapia con tocilizumab era di 2,0 mg die (\pm 3,0).

La PCR media (\pm DS) all'avvio del trattamento era di 14,9 \pm 11,6 mg/die, all'ultimo controllo in tocilizumab era di 3,4 \pm 4,6 mg/die. In 6/12 (50%) pazienti si sono verificati EA, 5/6 (83,3%) di grado lieve (mielotossicità, rash cutaneo, infezioni del tratto respiratorio superiore, ipogammaglobulinemia), 1/6 (16,7%) di grado moderato (leucopiatrinopenia). In nessuno dei pazienti della nostra casistica si sono

verificate recidive in corso di terapia e in 11/12 (91,7%) pazienti, tocilizumab è stato valutato come efficace in termini di remissione clinica.

Conclusioni: I dati della nostra casistica, nei limiti della scarsa numerosità del campione, supportano il buon profilo di sicurezza e la notevole efficacia in termini di remissione in assenza di recidive e di risparmio dello steroide.

Keywords: Vasculite gigantocellulare, Tocilizumab, Casistica monocentrica.

METHOTREXATE AS INDUCTION OF REMISSION THERAPY FOR LOCALIZED MANIFESTATIONS OF IGG4-RELATED DISEASE P281

L. Rovati¹, E. Della Torre¹, M. Lanzillotta¹, E. Bozzalla Cassione¹, E. Bozzolo¹, C. Canevari¹, M. Falconi^{1,2}, L. Dagna^{1,2}

¹Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Objective: Medium to high dose glucocorticoids represents the treatment of choice for inducing remission in IgG4-related disease (IgG4-RD) patients. However, clinicians might prefer alternative equally effective drugs in clinical settings where long-term corticosteroids treatment is contraindicated, such as diabetes or osteoporosis. We recently reported the efficacy of methotrexate in maintaining glucocorticoids induced IgG4-RD remission. In the present work we aim to evaluate the efficacy of methotrexate as induction of remission therapy in selected cases of mild and localized IgG4-RD complicated by clinical scenarios that might advise against corticosteroids treatment.

Methods: Five patients with active untreated IgG4-RD were started on oral or subcutaneous methotrexate (up to 15-20 mg/week). Efficacy of methotrexate in inducing remission was assessed at 6 months by 18F-FDG PET/CT scan and by measuring the IgG4-RD Responder Index (RI) and circulating plasmablasts. Partial response (PR) corresponded to an improvement of the IgG4-RD RI >2 points. Complete response (CR) corresponded to an IgG4-RD RI score <3.

Results: All patients were males with a mean age of 67 years (range 53-78).

Two had pancreatic involvement; one had lymph node enlargement; one had pancreatic and lymph node involvement; one had pancreatic, aortic, submandibular gland and lymph node involvement. Patients with pancreatic involvement pre-

sented with increased serum amylases or abdominal discomfort; none had obstructive jaundice; all had overt diabetes.

The mean IgG4-RD RI, serum IgG4 concentration and plasmablasts counts at baseline were 8 (6-15), 483 mg/dL (136-983) and 3336/mL (330-9330 /mL), respectively. All patients had increased 18F-FDG uptake on PET/CT scan within the affected organs. After 6 months of methotrexate, Patients 1, 2, and 3 were on CR with improved or normalized PET/CT findings, serum IgG4 and plasmablasts levels. Patient 5 achieved PR, showing improved 18F-FDG-PET/CT findings, normal plasmablasts level, but stable serum IgG4 concentration; after 10 months of methotrexate, persistence of disease activity prompted the introduction of glucocorticoids.

Methotrexate was stopped in Patient 4 after 5 months because of nausea and vomiting; at 6 months he showed persistently increased plasmablasts count and 18F-FDG uptake on PET/CT, thus requiring a rescue therapy with glucocorticoids. (Tab. I).

Conclusions: In localized forms of IgG4-RD with mild manifestations, methotrexate represents a promising alternative strategy for inducing disease remission, especially in the presence of contraindications to glucocorticoids.

Keywords: IgG4-related disease, Methotrexate, Remission therapy.

	Patient #1 (M, 78)		Patient #2 (M, 67)		Patient #3 (M, 70)		Patient #4 (M, 61)		Patient #5 (M, 53)	
	Type 1 AIP, aortic, submandibular gland, lymph node involvement		Type 1 AIP		Type 1 AIP, lymph node involvement		Type 1 AIP		Lymph node involvement	
	Pre-Treatment	6 months (MTX 20 mg/week)	Pre-Treatment	6 months (MTX 15 mg/week)	Pre-Treatment	6 months (MTX 15 mg/week)	Pre-Treatment	6 months (MTX 15 mg/week)	Pre-Treatment	6 months (MTX 20 mg/week)
IgG4-RD RI	15	2 (CR)	6	2 (CR)	9	1 (CR)	6	NA	6	3 (PR)
IgG4 (mg/dL)	498	313	586	324	221	157	136	NA	973	819
PBs/mL	2520	250	940	470	3560	130	330	880	9330	0
18F-FDG-PET/CT	Increased FDG activity in all affected organs except pancreas	Decreased FDG activity in submandibular glands; negative in all the other organs	Increased FDG activity in pancreatic head and tail	Partial reduction in pancreatic FDG activity	Increased FDG activity in pancreas and hilar lymph nodes	Negative in all the involved organs	Increased FDG activity in pancreatic head and body	Markedly increased FDG activity in pancreatic head and body	Increased nodal FDG activity	Decreased nodal FDG activity, but not dimensional reduction of the lymph nodes

Abbreviations: M, male; AIP, autoimmune pancreatitis; MTX, methotrexate; PDN, prednisone; IgG4-RD RI, IgG4-related disease responder index; PBs, plasmablasts; 18F-FDG, fluorodeoxyglucose; PET/CT, positron emission tomography/CT scan; CR, complete response; PR, partial response; NA, not available.

APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLE VASCULITI PRIMITIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: L'ESPERIENZA MONOCENTRICA DI UN GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

P283

G. Cassone¹, M. Sebastiani¹, A. Manfredi¹, F. Campomori¹, L. Picchetto², A. Zini², C. Ferri¹

¹Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena;

²Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, NOCSAE, Modena

Scopo del lavoro: La diagnosi di vasculite isolata del sistema nervoso centrale (VISNC) è complessa, per la sua rarità, le manifestazioni cliniche e radiologiche aspecifiche e per la difficoltà di procedere alla biopsia cerebrale, considerata il gold standard diagnostico. Le VISNC presentano un elevato tasso di mortalità e disabilità, pertanto richiedono un approccio diagnostico-terapeutico corretto e tempestivo. Scopo del lavoro è descrivere l'approccio diagnostico-terapeutico di un gruppo multidisciplinare in pazienti con sospetta VISNC.

Materiali e Metodi: A partire dal 2015 sono stati prospetticamente analizzati tutti i pazienti inviati per sospetta VISNC afferenti alla Stroke UNIT del nostro centro. Tutti i pazienti presentavano ictus cerebri recidivante nonostante doppia terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico e clopidogrel) ed avevano eseguito risonanza magnetica ed angiografia cerebrale. I casi venivano discussi collegialmente da un gruppo multidisciplinare comprendente reumatologi, neurologi e neuroradiologi dopo aver escluso altre patologie di origine infiammatoria, neurologica, infettiva, neoplastica o metabolica.

Risultati: In 24 mesi venivano valutati 17 pazienti: una diagnosi di vasculite veniva esclusa in 5 casi, in 6 veniva diagnosticata una vasculite dei grossi vasi con impegno del SNC, mentre in 6 pazienti (M/F 2/4; età media 58 anni) veniva evidenziata una VISNC.

I sintomi clinici più frequenti all'esordio di malattia erano parestesie, deficit cognitivi, disartria ed emiparesi. Gli anticorpi antinucleo erano presenti solo in un caso (Tabella).

L'angiografia mostrava alterazioni arteriose di tipo occlusivo con aree di stenosi ad andamento intermittente associate a di-

latazioni più o meno marcate con aspetto tipico a "corona di rosario". I distretti più frequentemente colpiti sono riportati in tabella.

Una terapia immunosoppressiva veniva introdotta in tutti i pazienti e la risposta clinica considerata un criterio ex-juvantibus aggiuntivo per la diagnosi di VISNC.

La terapia comprendeva prednisione ad alto dosaggio (500 mg per 3 giorni consecutivi, seguiti da 1 mg/kg/die per almeno due mesi, poi a dosi decrescenti), ciclofosfamide come terapia di induzione della remissione e micofenolato mofetile come mantenimento. La risposta era rapida in tutti i pazienti eccetto uno, con recupero del quadro cognitivo o motorio in 5 casi, mentre nell'ultimo caso la mancanza di risposta ha indotto all'esecuzione di biopsia cerebrale. In un paziente si assisteva ad una riesacerbazione di malattia alla riduzione dello steroide sotto i 25 mg/die di prednisione, con recupero al successivo incremento a 1 mg/kg.

Conclusioni: In assenza di biopsia cerebrale, la diagnosi di VISNC si basa sulla presenza di manifestazioni cliniche e radiologiche suggestive dopo l'esclusione di altre malattie sistemiche e vascolari; la risposta alla terapia immunosoppressiva può costituire un ulteriore elemento a supporto della diagnosi di VISNC. Un approccio multidisciplinare è indispensabile per ottenere un corretto inquadramento diagnostico e l'inizio tempestivo di una terapia adeguata, riservando la biopsia cerebrale solo a casi selezionati.

Keywords: Vasculite, Sistema nervoso centrale, Approccio multidisciplinare.

Età/Sesso	Tempo intercorso tra l'esordio clinico e la diagnosi (mesi)	Esordio	Localizzazione	Lesioni ischemiche	Autoimmunità	Outcome
54/M	1	disartria, deficit cognitivi	ACM	No	Neg	Recidiva e successiva remissione
34/F	10	alterazioni visive, cefalea, parestesie monolaterali	ACM	No	Neg	Remissione
79/M	3	disartria	ACM, AB	Si	Neg	Recidiva
61/F	8	parestesie monolaterali, atassia	ACP, AV, ACI	Si	ANA	Remissione
53/F	1	emiparesi	ACM, ACP, ACA, AV, AB	Si	Neg	Remissione
67/F	1	stato confusionale, deficit cognitivi, afasia motoria	ACM, ACP, ACA, ACI	Si	Neg	Remissione

Legenda: M=maschio; F=femmina; ACM=arteria cerebrale media; AB=arteria basilare; ACP=arteria cerebrale posteriore; AV=arteria vertebrale; ACI=arteria carotide interna; ACA=arteria cerebrale anteriore; Neg=negativa; ANA=anticorpi anti-nucleo.

CORRELAZIONI TRA ALTERAZIONI COAGULATIVE E DECORSO CLINICO IN UN PAZIENTE AFFETTO DA VASCULITE PRIMITIVA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

P284

F. Angelotti¹, R. Capecchi¹, C. Pizzanelli², I. Pesaresi³, N. Cecconi⁴, P. Migliorini¹, A. Tavoni¹

¹U.O. Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ²U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero

Universitaria Pisana, Pisa; ³U.O. Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa;

⁴U.O. Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro: Le vasculiti primitive del SNC (PCNSV) rappresentano un gruppo eterogeneo di disturbi caratterizzati da infiammazione delle strutture vascolari dell'encefalo e del midollo spinale. Il monitoraggio dei pazienti affetti da PCNSV è clinico-strumentale, poiché gli esami di laboratorio sono generalmente nella norma. Scopo di questo lavoro è valutare le potenzialità di fattori e indici di coagulazione come biomarker nelle PCNSV.

Materiali e Metodi: Abbiamo osservato l'andamento nel tempo di quadro clinico, indici di flogosi, emocromo con formula, indici di funzionalità epatica e renale, profilo coagulativo e neuroimaging tramite RM encefalo ed Angio-RM in una paziente affetta da PCNSV durante un follow up di 28 mesi. I parametri della coagulazione analizzati sono: aPTT, PT, fibrinogeno, fattore VIII (FVIII), fattore di von Willebrand (vWF) Ag e attività, Proteina C, Proteina S, AT-III, PAI-1 antigene e attività.

Risultati: La paziente, con diagnosi angiografica di PCNSV dal 2014, è stata sottoposta a controlli periodici presso il nostro Centro. All'esordio di malattia la paziente è stata trattata con 6MP ad alte dosi e ciclofosfamide ev fino alla dose totale di 7 g. A termine del ciclo infusionale (Settembre 2015) le condizioni cliniche appaiono migliorate e l'aPTT è nei limiti della norma (31.40"). Inizia terapia di mantenimento con 6MP 4 mg/die, Azatioprina 50 mg/die e Cardioaspirina. Nei controlli successivi (Settembre 2015 e Giugno 2016) il quadro clinico strumentale è stazionario; si osserva invece un progressivo accorciamento dell'aPTT: 26" a Febbraio 2016,

24" a Giugno 2016. Nel novembre 2016 la paziente presenta una riacutizzazione clinica, correlata ad evoluzione del quadro RM. In questa occasione si riscontra ulteriore accorciamento dell'aPTT (23").

Nel corso dei controlli altri due parametri coagulativi sono risultati persistentemente elevati, FVIII e vWF Ag, con correlazione inversa tra vWF e aPTT. Gli altri parametri biomorali valutati sono risultati nella norma.

Conclusioni: nel caso clinico descritto abbiamo osservato una correlazione tra alterazioni di alcuni parametri coagulativi e l'evoluzione clinica e strumentale di una PCNSV.

Il progressivo accorciamento dell'aPTT descritto si è accompagnato alla modifica di FVIII e vWF ag che ne giustificano l'alterazione. È noto in letteratura (Cellucci T, Rheumatology 2012) che vWF può essere un biomarker nelle PCNSV pediatriche. Sia vWF che FVIII sono espressione di danno endoteliale e possono rappresentare quindi un valido strumento nella diagnosi e follow up delle vasculiti cerebrali. Tuttavia il loro dosaggio è riservato a laboratori specialistici. L'aPTT risulta essere un indice più accessibile ed economico, pertanto di più facile utilizzo nel monitoraggio dei pazienti affetti da PCNSV. Tale esame potrebbe perdere di sensibilità come biomarker in caso di terapie anticoagulanti (es. terapia eparinica). Sono necessari studi più ampi per confermare il potenziale ruolo di biomarker dell'aPTT e degli altri fattori della coagulazione nelle PCNSV.

Keywords: Vasculite primitiva del SNC, aPTT, Coagulazione.

MALATTIA DI BEHÇET: DALLA DILATAZIONE DELL'ARTERIA POLMONARE ALLA DIAGNOSI

P286

M. De Andres¹, M Mulè², S Siringo¹, G D'amico³, S Tropea¹, A Russo¹, Y Dal Bosco⁴, P Santonocito¹, E Battaglia¹

¹Arnas Garibaldi, Catania; ²Centro Diagnostica Cardiovascolare, Paternò; ³Ospedale Castiglione Prestianni, Bronte;

⁴Università degli Studi di Medicina e Chirurgia, Catania

Introduzione: La dilatazione dell'arteria polmonare è causata per la maggior parte dei casi da cardiopatie congenite. Le cause acquisite includono infezioni quali tubercolosi, sifilide, ipertensione arteriosa polmonare, embolismo polmonare cronico, tumore polmonare. Altra causa, seppur rara, è la malattia di Behçet, malattia infiammatoria cronica caratterizzata da aftosi orale e genitale, lesioni cutanee ed oculari nonché da complicanze vascolari arteriose e/o venose. L'aneurisma arterioso è solitamente associato a trombosi del tratto aneurismatico o in altri segmenti arteriosi; singolo o più frequentemente multiplo, colpisce le arterie polmonari nel 30% dei casi ma è più frequente a livello dell'aorta addominale (41%) pur potendo interessare ogni vaso di grosso e medio calibro.

Materiali e Metodi: Descriviamo il caso di una donna di 43

anni inviata da collega cardiologo per riscontro occasionale durante esame ecocardiografico, eseguito di routine, di dilatazione dell'arteria polmonare. Confermata dalla successiva RMN cardiaca, in assenza di segni diretti o indiretti riferibili a shunt sistemico polmonare o fistola av e di ipertensione polmonare, il collega suggeriva una nostra valutazione nel sospetto di malattia di Behçet. Dalla raccolta anamnestica si evidenziava ipertensione arteriosa in terapia farmacologica, diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali, psoriasi cutanea, artroprotesi dell'anca per osteonecrosi della testa del femore, diagnosi pregressa di Morbo di Crohn trattato con steroidi e mesalazina. Rivalutata contestualmente da altro specialista gastroenterologo, questi, alla luce della mancata evidenza di lesioni della mucosa ileale, per la presenza di vasta ulcera a

stampo nel sigma e di alcune erosioni del retto, metteva in dubbio la diagnosi di MICI avanzando anch'egli il sospetto di Behçet. La paziente riferiva storia di aftosi orale recidivante, artralgie alle mani con saltuaria tumefazione articolare ed un pregresso episodio di eritema nodoso risolto con terapia steroidea. La presenza dell'aplotipo B51 e la positività del pathology test ci permetteva pertanto di formulare la diagnosi di malattia di Behçet e di impostare terapia, in accordo con il gastroenterologo, con methotrexate in associazione a steroidi con dosaggio a scalare data l'intolleranza alle tiopurine.

Conclusioni: Il coinvolgimento polmonare nella malattia di Behçet è raro con una prevalenza inferiore a 5%. L'aneurisma dell'arteria polmonare è la sua forma più comune seguita da trombosi dell'arteria, infarto polmonare ed interstiziopatia. In

un'elevata percentuale di casi si riscontra emottisi di varia entità anche massiva e letale, rappresentando quindi una delle principali cause di morte. La terapia immunosoppressiva deve essere pertanto impostata precocemente per favorire la regressione della dilatazione arteriosa e dell'associata trombosi limitandone quindi le conseguenze.

Il caso clinico riportato dimostra l'importanza di una collaborazione plurispecialistica che ci ha infatti permesso di giungere ad una diagnosi da manifestazioni non tipiche della malattia e di approcciarci tempestivamente alla terapia al fine di evitare le eventuali complicanze.

Keywords: *Malattia di Behçet, Dilatazione arteria polmonare, Emottisi.*

PREDISPOSIZIONE GENETICA HLA-CORRELATA ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON ANTI-TNFALFA IN DUE FRATELLI AFFETTI DA ARTERITE DI TAKAYASU: CASO CLINICO

P288

M. Facchinetti, P. Ostuni

Ospedale S. Antonio, Padova

Introduzione: L'eziologia dell'arterite di Takayasu (AT) è ancora poco nota. L'origine autoimmune rappresenta l'ipotesi principale, suggerendo una risposta immune abnorme verso antigeni sconosciuti presenti sulle pareti vasali delle arterie coinvolte. Anche il contributo della genetica è considerato rilevante nella patogenesi ed è supportato dall'associazione con specifici pattern HLA. In Giappone ed in altri paesi asiatici l'allele B5, e in particolare con il sottotipo B52, è stato associato ad una prognosi peggiore. Altri possibili alleli di suscettibilità sono B39, DRB1*0405 e alleli non HLA, legati all'espressione di citochine (IL6 e TNFalfa). La maggior parte degli studi su famiglie con soggetti affetti da AT riguarda pazienti asiatici.

Case report: Descriviamo il caso di una donna italiana di 32 anni e del suo giovane fratello, entrambi affetti da AT con un quadro clinico simile. All'esordio, entrambi presentavano carotidodinia, astenia, una diversa pressione arteriosa tra i due arti superiori, valori elevati di VES e PCR. Le indagini strumentali confermavano la diagnosi: l'ecodoppler arterioso e la PET-TAC mostravano nei due casi un severo coinvolgi-

mento delle carotidi, delle arterie succlavie e di diversi tratti dell'aorta. I due fratelli venivano inizialmente trattati con dosi medio-alte di steroide (nel secondo caso con boli endovena) e methotrexate, con beneficio parziale e transitorio. Successivamente si iniziava pertanto terapia con infliximab, associata alla terapia standard, con rapida remissione della malattia. Nel primo caso, la vasculite è quiescente da almeno tre anni. Una recente PET-TAC evidenziava la scomparsa pressoché completa dell'ipercaptazione dei vasi coinvolti in entrambi i casi. I due fratelli condividono l'aplotipo HLA-B52, che è associato a vasculite severa in diversi studi, e anche altri alleli (DRB1-14 e DRB1-16) che possono essere correlati alla malattia.

Conclusioni: Questo caso familiare può contribuire a sottolineare l'importanza della componente genetica nella patogenesi della AT e l'efficacia della terapia anti-TNFalfa nei pazienti affetti da questa vasculite.

Keywords: *Arterite di Takayasu, Predisposizione genetica, Terapia anti-TNFalfa.*

POLIANGIOITE MICROSCOPICA ASSOCIATA A CONSUMO DEL C3: DESCRIZIONE DI DUE CASI

P289

A. Volpe¹, R. Bortolotti¹, A. Berti², M. Felicetti³, P. Veniero¹, A. De Gaetano¹, G. Brunori¹, G. Paolazzi¹

¹APSS, Trento; ²Ospedale San Raffaele, Milano; ³Università di Padova

Scopo del lavoro: Negli ultimi anni è emersa l'importanza del complemento nelle vasculiti ANCA-associate (AAV). Recenti studi (Chen 2015, Manenti 2015, Fukui 2016) hanno identificato un subset di pazienti con attivazione della via alternativa del complemento che si contraddistingue per bassi livelli di C3 sierico, anemia emolitica microangiopatica (MAHA), piastrinopenia e microangiopatia trombotica all'istologia renale. Questi pazienti presentano una cattiva prognosi renale e quoad

vitam. Scopo di questo lavoro è segnalare 2 casi consecutivi di poliangioite microscopica (MPA) con le caratteristiche di questo subset.

Materiali e Metodi: Nel corso del 2016-2017 sono stati osservati 2 pazienti affetti da MPA secondo l'algoritmo EMA (Watts 2007), entrambi con consumo di C3, piastrinopenia e MAHA (Tab. I).

Risultati: I pazienti presentavano una forma di vasculite esor-

Tabella 1 - Principali caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio dei pazienti descritti.

	1° caso	2° caso
Sesso	F	F
Età, anni	47	75
Diagnosi	MPA	MPA
BVAS	16	18
Impegno renale	RPGN	RPGN
Creatinina basale (mg/dl)	6.5	12.6
Proteinuria basale (g/24h)	1.2	1.4
Impegno polmonare	Alveolite emorragica	Alveolite emorragica
ANCA (specificità)	MPO	MPO
Biopsia renale	Non effettuata	Non effettuata
sC3 (vn 0.9-1.6 g/l)	0.46	0.64
sC4 (vn 0.14-0.35 g/l)	0.20	0.28
Emoglobina (nadir, g/dl)	8.0	8.6
Piastrine (nadir, x10 ⁹ /L)	64	61
Schistociti (x1000)	11-12	20
Aptoglobina (g/l)	<0.078	<0.078
LDH (vn 90-240 U/l)	398	334
Terapia	Cyc-steroidi plasma exchange	Cyc-steroidi plasma exchange
Funzione renale all'ultima visita (mesi di follow-up)	ESRD (8)	ESRD (4)

MPA: poliangiote microscopica; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; RPGN: Rapidly progressive glomerulonephritis; ANCA: anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilii; MPO: mieloperoxidasi; sC3: livelli sierici di C3; sC4: livelli sierici di C4; LDH: lattico-deidrogenasi; Cyc: ciclofosfamide; ESRD: end stage renal disease

dità con grave sindrome pneumo-renale e contraddistinta sul piano sierologico da positività per ANCA-MPO. Il coinvolgimento renale si è espresso con glomerulonefrite rapidamente progressiva con proteinuria e sedimento attivo; l'impegno polmonare era indicativo di alveolite emorragica all'indagine TAC. Entrambi i casi sono stati sottoposti a trattamento massimale secondo gli attuali standard: steroide a boli, ciclofosfamide per via e.v. e plasma exchange. Si osservava in entrambi i casi l'evoluzione favorevole del quadro polmonare, mentre la nefropatia progrediva con necessità di trattamento dialitico (Tab. 1).

Conclusioni: Questi casi confermano le recenti segnalazioni di un subset di pazienti, la cui frequenza è stimata tra il 15-35%, con AAV in cui l'attivazione della via alternativa del complemento si associa a nefropatia scarsamente responsiva ai comuni trattamenti immunosoppressivi. La presenza di consumo del C3, piastrinopenia e MAHA rappresentano i dati ematocimici di rilievo unitamente agli indici di danno renale. Il complemento sembra quindi giocare un ruolo patogenetico preminente anche nelle forme di microangiopatia trombotica associate a vasculiti; sarà interessante valutare l'efficacia in questi casi di terapie mirate sull'attività del complemento.

Keywords: Vasculiti anca-associate, Complemento, Micropoliangiote microscopica.

CASE-REPORT: ARTERITE DI HORTON TRATTATA CON ANTI TNF ALFA IN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA

P290

G. Tramontano¹, S. D'angelo¹, M. Gilio², A. Padula¹, P. Leccese¹, I. Olivieri¹

¹IReL - Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - AOR San Carlo, Potenza;

²Ire L - Dip. di Reumatologia della Regione Basilicata - AOR San Carlo e Scuola di Dottorato in Scienze della Vita - UMG, Potenza

L'arterite gigantocellulare (GCA) è una vasculite dei grossi vasi che può essere associata a significative complicanze come cecità, ictus e aneurisma o dissezione aortica. In letteratura sono stati descritti dei rari casi di concomitanza di GCA e artrite psoriasica (PsA). La terapia steroidea resta la prima scelta nel trattamento della GCA. Alcuni farmaci sono stati utilizzati in qualità di risparmiatori di steroide, tra di essi vanno menzionati methotrexate, inibitori del TNF alfa (in particolare infliximab ed adalimumab), tocilizumab (recentemente autorizzato da AIFA), abatacept e ustekinumab. Sebbene gli inibitori del TNF alfa siano stati talvolta utilizzati nel suo trattamento, sono stati anche descritti alcuni casi di coesistenza di GCA e PsA trattati con questi farmaci.

Case-report: Uomo, 51 anni con PsA mutilante insorta circa 20 anni prima e trattata esclusivamente con steroide topico e FANS a causa di una scarsa compliance del paziente. Per la comparsa di intensa cefalea, claudicatio masticatoria, dolore al cuoio capelluto e disturbi visivi si consigliano RM encefalo (non significativa) e eco-color-doppler TSA e delle arterie temporali che mostra la presenza "halo sign" bilateralmente.

Agli esami ematici si rileva una VES di 120 ed una PCR 20 volte superiore al valore normale. Si fa diagnosi di GCA e si intraprende terapia steroidea con prednisone 75 mg al giorno. La patologia risponde bene a queste dosi di steroide ma in contemporanea si verificano un peggioramento della psoriasi, la comparsa di cataratta bilaterale ed il cedimento di L1 nonostante terapia con bisfosfonato e colecalciferolo. La riduzione dello steroide al di sotto dei 25 mg non risulta possibile per peggioramento del quadro oculare. Pertanto, si decide di iniziare terapia con adalimumab 40 mg ogni 14 giorni. Il paziente pratica tale terapia da 9 mesi con progressivo miglioramento del quadro oculare (confermato anche dalla fluorangiografia) e con riduzione progressiva dello steroide (attualmente pratica 12.5 mg/die di prednisone).

Conclusioni: L'utilizzo di adalimumab nel nostro paziente affetto da GCA e PsA ha consentito un buon controllo di entrambe le patologie risultando essere una valida opzione terapeutica.

Keywords: Arterite di Horton, Artrite psoriasica, anti-TNFalfa.

ARTERITE DI TAKAYASU E SINDROMI MIELODISPLASTICHE CON EVOLUZIONE LEUCEMICA: DUE CASI CLINICI

P291

A. Musto, F. Cianci, F. Parisi, S. Bosello, F. Biscetti, G. Ferraccioli, E. Gremese

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Background: L'arterite di Takayasu è una rara forma di vasculite dei grandi vasi che colpisce prevalentemente l'aorta con le sue diramazioni principali e il circolo polmonare. Interessa principalmente giovani donne di età compresa tra 10 e 40 anni. In letteratura sono noti 7 casi di associazione della vasculite di Takayasu con le sindromi mielodisplastiche (MDS) ad evoluzione leucemica. Manifestazioni autoimmuni in corso di MDS si presentano nel 10-18.5% dei pazienti, come artrite, connettivopatie e vasculiti che tuttavia risparmiano generalmente i grandi vasi.

Case 1: Paziente di 40 anni, con febbre intermittente (picco quotidiano sino a 39°C) associata ad artrite di caviglia, noduli sottocutanei ed ulcere vaginali. Esclusa la presenza di infezioni in atto o pregresse riconducibili al quadro clinico, effettuava agoaspirato midollare che evidenziava quota mieloide immatura CD117/CD13/CD33, negativa per CD34, con evidenze di displasia della serie granulocitaria e biopsia osseomegallare che compatibile con una forma iperplastico/reattiva legata alla flogosi sistemica non escludendo tuttavia una SMD unilineare. Gli esami immunologici risultavano nella norma con elevazione degli indici di flogosi.

Alla luce dell'imaging radiologico (angioTC) si poneva diagnosi di arterite di Takayasu di tipo II A. Si iniziava terapia steroidea ad alte dosi e terapia di fondo con micofenolato mofetile con raggiungimento di remissione. Sette mesi dopo compariva Leucemia Mielomonocitica Acuta inv(16), t(8;21) (NPM1 positiva). Si sospendeva pertanto terapia con micofe-

nolato e l'ematologo curante iniziava chemioterapia di induzione secondo protocollo AML12. Attualmente la paziente è in attesa di trapianto di midollo osseo, in remissione per la patologia vasculitica.

Caso 2: Paziente di 40 anni con astenia, tosse stizzosa, ortopnea e dolore addominale. Posta diagnosi di arterite di Takayasu di tipo II B (angioTC). Iniziata terapia steroidea ad alte dosi, si dimostrava multiresistente alle terapie con farmaci immunosoppressori (methotrexate, azatioprina, infliximab, leflunomide, etanercept e ciclofosfamide). In corso di screening per iniziare terapia con adalimumab si riscontrava un sospetto nodulo vasculitico polmonare (HRTC torace) per cui veniva intrapresa terapia con boli di steroide con scomparsa della lesione. Tre anni dopo la diagnosi di vasculite compariva leucemia mieloide cronica con traslocazione t(9;22) per cui veniva intrapresa terapia con imatinib, con sviluppo di resistenza per cui ha effettuato switch alla terapia con nilotinib con raggiungimento di remissione. Per il peggioramento della patologia vasculitica si iniziava terapia con tocilizumab che la paziente prosegue ancora oggi, con raggiungimento della remissione.

Conclusioni: La patogenesi cellule-T mediata sia nelle MDS che nell'arterite di Takayasu e la loro associazione suggerisce la presenza di comuni anomalie nel pattern autoimmune alla base di entrambe le patologie.

Keywords: Arterite di Takayasu, Sindromi mielodisplastiche, Evoluzione leucemica.

CASO CLINICO DI PAZIENTE DI 58 ANNI CON STORIA DI GLOMERULONEFRITI PARAINFETTIVE RECIDIVANTI POILITRATTATE, IMPORTANTE IMMUNODEFICIENZA IATROGENA COMPLICATA DA PNEUMOCISTOSI DISSEMINATA CRONICIZZATA, E RECENTE DIAGNOSI DI VASCULITE ANCA-RELATA

P292

M. Bond, L. Quartuccio, S. Sacco, E. Cavallaro, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

Paziente di 58 anni, seguito presso altro Centro dal 2011 per glomerulonefrite (GN) recidivante, sempre a seguito di episodi infettivi minori, interpretata come vasculite crioglobulinemica HCV-negativa, e trattata nel corso degli anni con corticosteroidi, plasmateresi, ciclofosfamide (CFM), Rituximab e ciclosporina. A gennaio 2016 pneumocistosi polmonare (febbre persistente, incremento dell'LDH ed isolamento di Pneumocistis su BAL), trattata con cotrimossazolo per 14 giorni.

A marzo 2016, il paziente è stato preso in carico dal nostro Centro: si presentava febbrile nel contesto di una grave immunodepressione iatrogena (CD4+ 90/mmc, IgG 90 mg/dL), con un Cushing iatrogeno, asintomatico dal punto di vista respiratorio, ma con incremento di PCR e LDH, e presenza di oocisti su campioni di sangue e di urina (pneumocistosi disseminata; reperto che, in letteratura, è descritto solo come dato autoptico). Veniva quindi sospesa la CFM che ancora stava assumen-

do oralmente, veniva ridotto lo steroide, e si avviava terapia con cotrimossazolo endovena ed anidulafungina, monitorando i livelli di B-Dglucano ematici. In seguito a riletture delle due biopsie renali precedenti e vista la storia clinica del paziente, la GN recidivante veniva interpretata come para-infettiva e le crioglobuline (confermate in tre determinazioni e poi stabilmente negative) come un epifenomeno transitorio. Si rendeva quindi prioritario minimizzare il rischio infettivo del paziente, per cui si eseguivano cicli mensili di IVIG suppletive senza avviare alcuna terapia immunosoppressiva.

Il paziente proseguiva terapia con cotrimossazolo (ancora in corso), con normalizzazione del B-Dglucano solo dopo 12 mesi di terapia ma con persistenza di oocisti circolanti (impossibile la sospensione del trattamento nonostante una progressiva normalizzazione dei livelli di CD4+ e delle IgG).

Ad inizio 2017 comparivano una modesta neuropatia sensitivo-

motoria agli arti inferiori e lesioni cutanee diffuse istologicamente suggestive per una vasculite dei piccoli vasi, con consensuale positività degli ANCA PR-3 ad alto titolo (254 UA/mL) e con quadro renale ancora stabile. Veniva pertanto formulata diagnosi di granulomatosi con poliangioite. Posti di fronte alla difficile scelta di iniziare o meno una terapia immunosoppressiva in un paziente ad alto rischio di infezione e di potenziale riattivazione renale, sono stati avviati cicli di immunoglobuline endovena ad alte dosi sotto strettissimo monitoraggio clinico-laboratoristico con risoluzione della neuropatia e delle lesioni cutanee e stabilità del titolo degli ANCA.

Conclusioni:

- 1) Come nel caso di HCV, anche altre infezioni croniche possono determinare la comparsa di malattie autoimmuni, in soggetti predisposti.
- 2) Nei pazienti trattati con immunosoppressori, deve essere monitorato nel tempo il livello di IgG, CD4+ e della LDH e un incremento dell'LDH deve far sospettare una possibile infezione da PCP.

Keywords: Vasculiti, ANCA, Nefrite.

EVIDENZE PRE-CLINICHE DELL'ATTIVITÀ IMMUNOMODULATORIA DI TUFTSIN-PHOSPHORYLCHOLINE RISPETTO AL CORTISONE IN CAMPIONI DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE A CELLULE GIGANTI

P293

S. Croci¹, M. Bonacini¹, F. Muratore^{2,3}, A. Caruso², A. Fontana⁴, L. Boiardi², A. Soriano^{2,5}, A. Cavazza⁶, L. Cimino⁷, L. Belloni¹, M. Parmeggiani¹, M. Blank^{8,9}, Y. Shoenfeld^{8,9}, C. Salvarani^{2,3}

¹Unità di Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia;

²Unità di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia; ³Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia; ⁴Unità di Chirurgia Vascolare, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia; ⁵Campus Bio-Medico, Università di Roma; ⁶Unità di Anatomia Patologica, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia;

⁷Unità di Immunologia Oculare, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia; ⁸Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel; ⁹Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv Israel

Scopo del lavoro: La Tuftsin-Phosphorylcholine (TPC) è una nuova molecola che ha mostrato effetti immunomodulatori in modelli murini di patologie autoimmuni, ma ad oggi non vi sono dati sull'uomo. L'obiettivo di questo studio è di valutare gli effetti della TPC in vitro su campioni di pazienti con sospetto di arterite a cellule giganti (GCA).

Materiali e Metodi: Gli effetti della TPC sono stati determinati in vitro sulle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) e su biopsie di arteria temporale (TAB) ottenuti da 6 pazienti, naïve da terapia, sottoposti a biopsia per sospetta GCA. L'arteria è risultata infiammata in 3 pazienti (gruppo GCA) e normale negli altri 3 che hanno avuto diversa diagnosi (gruppo controllo). La TPC è stata fornita dalla TPCera (Gerusalemme, Israele). Il dexametasone è stato utilizzato come trattamento di riferimento. Per mimare lo stato infiammatorio, le PBMC sono state attivate con biglie CD3/CD28 per 48 ore. La vitalità cellulare è stata valutata con saggio WST-1. Per studiare gli effetti della TPC nei tessuti, le TAB sono state divise in frammenti uguali e poste in mezzo di coltura con TPC o dexametasone in matrigel per 5 giorni. I livelli di 18 citochine sono stati quantificati nei surnatanti delle TAB e delle PBMC attivate con CD3/CD28 mediante Procarta Plex Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg cytokine panel. I dati sono stati normalizzati rispetto alle cellule/TAB non trattate. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il Column statistics one-sample t test.

Risultati: I surnatanti delle PBMC attivate con CD3/CD28 e trattate con TPC hanno mostrato livelli significativamente più bassi di IL-1 β , IL-9, IL-12(p70), IL-13 (decremento >80%), IL-2, IL-5, IL-6, IL-17A, IL-21, IL-23, IFN γ , TNF α , GM-CSF (decremento 60-75%) e di IL-18, IL-22, IL-27. Nelle PBMC del gruppo GCA e del gruppo di controllo si sono osservati effetti simili ad eccezione di IL-17A, i cui livelli sono diminuiti significativamente solo nelle PBMC del gruppo GCA. IL-1 β , IL-13, IL-17A, IL-18 erano rilevabili solo nei surnatanti delle TAB infiammate e la TPC ne ha ridotto significativamente i livelli.

IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, TNF α erano misurabili nei surnatanti di tutte le TAB. La TPC ha ridotto i livelli di IL-6, mentre non ha modificato i livelli di IL-2, IL-5, IL-10 e TNF α . TPC e dexametasone hanno mostrato effetti simili sulla produzione di citochine sia nelle TAB sia nelle PBMC attivate con CD3/CD28. Nelle PBMC non attivate, la TPC e il dexametasone hanno ridotto di poco la vitalità cellulare.

Conclusioni: Il trattamento in vitro con la TPC ha ridotto in modo simile al dexametasone la produzione di molte citochine sia nelle PBMC sia nelle TAB, supportando ulteriori studi per validare il potenziale uso della TPC nel trattamento delle malattie autoimmuni.

Keywords: Arterite a cellule giganti, Tuftsin-Phosphorylcholine, Immunomodulazione.

DILATAZIONE AORTICA IN PAZIENTI CON VASCULITI PRIMITIVE DEI GRANDI VASI: UNO STUDIO LONGITUDINALE CASO-CONTROLLO UTILIZZANDO LA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI/TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA **P294**F. Crescentini¹, F. Muratore^{1,2}, L. Spaggiari¹, G. Pazzola^{1,2}, G. Boiardi¹, N. Pipitone¹, C. Salvarani^{1,2}¹Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS, Reggio Emilia; ²Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia

Scopo del lavoro: Valutare il diametro aortico ed eventuali fattori predittivi di dilatazione utilizzando la FDG-PET/TC in una coorte di pazienti con vasculiti dei grandi vasi (VGV) seguiti in maniera longitudinale e confrontati con una coorte di controllo.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da VGV sottoposti ad almeno due PET/TC tra il 01/2008 e il 05/2015. Il primo e l'ultimo esame sono stati rivalutati da un medico radiologo e uno di medicina nucleare. Il diametro aortico è stato misurato a 3 differenti livelli: aorta ascendente, toracica discendente e sotto-renale. Sono stati definiti patologici diametri aortici >4 cm per l'aorta ascendente, >=4 cm per la toracica discendente e >=3 cm per la sotto-renale. La captazione aortica di FDG è stata valutata utilizzando una scala semi-quantitativa 0-3 ed è stata riportata come negativa (grado 0-1) o positiva (grado 2-3). I pazienti con esordio prima dei 50 anni sono stati classificati come arteriti di Takayasu (AT), mentre quelli sopra i 50 anni come arteriti a cellule giganti (ACG). 29 pazienti affetti da linfoma confrontabili per età e sesso e sottoposti ad almeno due PET/TC sono stati selezionati come controlli.

Risultati: Sono stati inclusi 93 pazienti con VGV, il 53% di nuova diagnosi e il rimanente 47% con una mediana di malattia di 34 mesi. Alla prima PET/TC, la media (DS) dei diametri dell'aorta toracica discendente era significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli [28.07(4.40) vs 25.60(3.59)

mm, p=0.012]. All'ultima PET/TC, dopo una mediana di 31 mesi, i pazienti rispetto ai controlli avevano diametri maggiori a carico dell'aorta ascendente [35.41(5.54) vs 32.97(4.11) mm, p=0.029], della toracica discendente [28.42(4.82) vs 25.72(3.55) mm, p=0.007] e presentavano più frequentemente dilatazioni aortiche [19% vs 3%, p=0.023]. Fattori predittivi significativi di dilatazione erano il sesso maschile [OR 7.27, p=0.001] e i diametri aortici alla prima PET/TC a livello dell'aorta ascendente [OR 2.03, p<0.001], toracica discendente [OR 1.57, p<0.001] e sotto-renale [OR 1.25, p=0.005]. La positività della PET/TC, l'attività di malattia e l'incremento degli indici di flogosi alla prima PET/TC non rappresentavano fattori di rischio di dilatazione aortica. In base all'età d'esordio il 56% dei pazienti sono stati classificati come ACG e il 44% come AT. Rispetto ai pazienti con AT, quelli con ACG avevano diametri aortici maggiori a qualsiasi livello sia alla prima che all'ultima PET/TC. Non vi erano differenze nella proporzione di pazienti con dilatazione aortica (all'ultima PET/TC 23% nelle ACG vs 15% nelle AT, p=0.306).

Conclusioni: I pazienti con VGV hanno un rischio aumentato di sviluppare dilatazioni aortiche rispetto ai controlli. Fattori predittivi significativi di dilatazione sono il sesso maschile e il diametro aortico al basale. La positività della PET/TC non è associata ad un incremento del rischio di dilatazione.

Keywords: Vasculiti dei grandi vasi, Aneurismi, PET/TC.

24 novembre 2017

EP11 - EP20 SESSIONE E-POSTER (2)

Moderatori:

G. Biasi (Siena), C. Perricone (Roma)

ANALISI COMPARATA DEI PRINCIPALI SOFTWARE OPEN SOURCE PER L'ANALISI E LA POST-PROCESSAZIONE DI IMMAGINI DICOM (DIGITAL IMAGING AND COMMUNICATIONS IN MEDICINE) IN REUMATOLOGIA EP11

F. Salaffi, S. Farah, M. Carotti, A. Giovagnoni
 Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione e scopo: La maggior parte dei software commerciali disponibili per la visualizzazione e l'elaborazione di immagini DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine) ha costi onerosi e un numero ristretto di licenze. DICOM è uno standard che definisce i criteri per la comunicazione, la visualizzazione, l'archiviazione e la stampa di informazioni di tipo biomedico, quali ad esempio immagini radiologiche. L'obiettivo della ricerca è stato quello di comparare i numerosi software Open Source (OSS) disponibili per l'analisi e la post-processazione di immagini DICOM, valutandone gli aspetti tecnologici, funzionali e quelli riguardanti l'usabilità.

Metodi: Dei 40 OSS, esaminati e testati, ne sono stati selezionati 12. Le valutazioni tecnologiche riguardavano: comunità open-source, database, installazione, personalizzazione (grafica); le valutazioni funzionali concernevano: gestione struttura, database medico (codice ICD) e cartella elettronica; le valutazioni sull'usabilità erano riferite ad: accessibilità, user-interface e documentazione.

Risultati: Nella Tabella I sono riportati i risultati della valutazione comparativa. OsiriX e RadiAnt DICOM Viewer sono risultati i più performanti in ambito reumatologico. Osirix, rilasciato per i soli sistemi Apple, in accordo alle normative europee americane ed a quelle FDA è un visualizzatore di immagini mediche compatibile con lo standard DICOM. Esso permette di importare numerosi altri formati non medicali, compreso JPEG, AVI e QuickTime. Osirix è un sistema completo, sia come visualizzatore d'immagini che come workstation PACS. Permette la visualizzazione 2D e 3D delle immagini (Fig. 1) con estensione alle sequenze temporali e temporali-funzionali utili nei rilevamenti diagnostici dinamici, come cardio-TC e cardio-PET-TC, il 3D volume rendering, la fusione di immagini PET-CT e la ricostruzione multiplanare. RadiAnt DICOM Viewer per piattaforme Windows è stato progettato per una efficiente ottimizzazione delle risorse. È possibile impiegarlo in un sistema multiprocessore e multicore, ma anche su una macchina single-core con soli 512 MB di RAM. Fornisce strumenti di base per la manipolazione e misurazione delle immagini di pratica utilità, quali: sistema di spostamento e zoom molto fluido, regolazio-



Figura 1 - Ricostruzione 3D di una spalla in paziente con Artrite Reumatoide.

ne di luminosità e contrasto, modalità negativa, impostazioni predefinite della finestra per la TC (polmoni, ossa, etc.), possibilità di ruotare o capovolgere (orizzontale e verticale) le immagini, misurazioni di lunghezza, ROI circolari/ellittiche con valori medi, minimi e massimi (es. valori di densità in Unità Hounsfield in TC) e calcolo dell'area, misurazioni di angoli (angolo di Cobb), strumento penna per disegnare a mano libera.

Conclusioni: La diagnostica per immagini riveste un ruolo fondamentale negli algoritmi diagnostici, nelle valutazioni prognostiche e nei protocolli terapeutici in reumatologia. L'impiego di OSS come OsiriX e RadiAnt DICOM Viewer consente la corretta analisi e la post-processazione delle immagini DICOM. La semplicità di installazione, di predisposizione del lato server e l'aggiornatissima comunità alle spalle ne garantiscono, inoltre, sostegno e sviluppo nel tempo.

Keywords: DICOM, Viewer Open Source, Reumatologia.

PROGRAM	Data Import				Data Export			Metadati			2D viewer				3D Viewer							Support			Platform			Usability		Final Judgement				
	Image	Set	Series	Directory	Image	Series	Anonymization	Image	Study	Windowing	CLUT	Histogram	Info	Measures	Annotations	Slice scrolling	MIPR	CPR	MIP	VR	CLUT	SSD	Documents	Wiki	Forum	Source Code	Windows	Linux	Macintosh		GUI	Simplicity	Rapidity	
3D SLICER	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	8	7	6	7
AMIDE			X			X						X	X			X	X		X		X			X	X	X	X	X	X	X	6	5	6	6
IMAGE J	X		X		X					X		X	X	X	X	X							X	X		X	X	X	X	X	5	5	6	5
IN VESALIUS	X	X	X	X	X	X										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	8	7	6	7
IRAD	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X								X	X				X	6	8	8	8
MADENA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X						X	6	6	7	7	
MAYAM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	8	9	8	9
MANGO	X		X				X	X			X	X	X	X	X	X							X			X	X	X	X	5	6	6	6	
MITO	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X		X	X	X			8	9	8	9	
OSIRIX	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10	10	10	10	
RADIANT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X			9	8	9	9	
VOLVIEW	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	9	8	8	9	

Tabella I - Comparazione dei principali software Open Source per l'analisi e la post-processazione delle immagini DICOM.

LA TERAPIA INFILTRATIVA ECOGUIDATA IN REUMATOLOGIA – L'ARTO INFERIORE EP12

M. Di Carlo¹, A. Di Matteo¹, D. Roia¹, G. Smerilli¹, E. Cipolletta¹, S. Farah², E. Filippucci¹, M. Carotti³, F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi;

²II Dipartimento di Ingegneria della Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³Clinica di Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro: Per il reumatologo clinico, la terapia infiltrativa intra-articolare e peri-articolare rappresenta un'importante opzione terapeutica nella pratica clinica quotidiana. Le infiltrazioni di steroide sono una prassi consolidata ormai da decenni. Nonostante le infiltrazioni siano comunemente utilizzate per le grandi articolazioni, come ginocchio o anca, per alcuni tipi di interessamento flogistico, come ad esempio la dattilite in corso di artrite psoriasica, possono essere il primo e talvolta risolutivo approccio terapeutico, anche sulla base di quanto suggerito dalle raccomandazioni internazionali. L'armamentario di farmaci disponibili per le infiltrazioni articolari si è espanso notevolmente nel corso degli ultimi anni, prevalentemente per l'artrosi, considerando l'ampio numero di sostanze attualmente disponibili per la viscosupplementazione. Si sono inoltre affacciate sulla scena nuove possibilità di trattamento di derivazione autologa come il platelet rich plasma e le cellule provenienti dalla frazione stromale-vascolare del tessuto adiposo.

L'ecografia articolare ha accresciuto il significato della terapia infiltrativa, permettendo al reumatologo un intervento estremamente specifico verso il bersaglio individuato. Ancor prima dell'utilità terapeutica, il ruolo dell'ecografia è fondamentale anche per il suo valore diagnostico, permettendo di definire raccolte fluide articolari o dei tessuti molli. L'artrocentesi ecoguidata è una manovra estremamente precisa rispetto a quella condotta alla cieca.

L'obiettivo di questo E-Poster è quello di mostrare gli approc-

ci infiltrativi ecoguidati, laddove possibile preceduti da artrocentesi, a livello delle principali sedi dell'arto inferiore.

Materiali e Metodi: Sono stati collezionati video esemplificativi delle principali sedi articolari, tendinee e le entesi dell'arto inferiore più comunemente coinvolte da processi patologici di competenza reumatologica con indicazione alla terapia infiltrativa ecoguidata.

Risultati:

Sono stati selezionati video esemplificativi delle seguenti sedi anatomiche:

- Anca - articolazione coxofemorale, regione trocanterica;
- Ginocchio - recesso sottoquadricipitale, borsa gastrocnemiosemimembranosa;
- Caviglia - articolazione tibiotarsica;
- Piede - borsa retrocalcaneare, fascia plantare, articolazioni metatarsofalangee.

Conclusioni: Questa rassegna video riassume le principali possibilità d'intervento con infiltrazioni ecoguidate, applicabili quotidianamente sulle più comuni patologie di pertinenza reumatologica a carico dell'arto inferiore.

Rispetto alle manovre condotte unicamente sulla base dei reperti anatomici, l'utilizzo in tempo reale della guida ecografica aumenta le possibilità diagnostiche in termini di aspirazione del liquido sinoviale, e quelle terapeutiche in termini di corretta somministrazione locale di sostanze terapeutiche.

Keywords: Ecografia, Infiltrazioni, Terapia ecoguidata.

LA TERAPIA INFILTRATIVA ECOGUIDATA IN REUMATOLOGIA - L'ARTO SUPERIORE

EP13

M. Di Carlo¹, A. Di Matteo¹, D. Roia¹, G. Smerilli¹, E. Cipolletta¹, S. Farah², E. Filippucci¹, M. Carotti³, F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi;

²II Dipartimento di Ingegneria della Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³Clinica di Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro: Per il reumatologo clinico, la terapia infiltrativa intra-articolare e peri-articolare rappresenta un'importante opzione terapeutica nella pratica clinica quotidiana. Le infiltrazioni di steroide sono una prassi consolidata ormai da decenni. Nonostante le infiltrazioni siano comunemente utilizzate per le grandi articolazioni, come ginocchio o anca, per alcuni tipi di interessamento flogistico, come ad esempio la dattilite in corso di artrite psoriasica, possono essere il primo e talvolta risolutivo approccio terapeutico, anche sulla base di quanto suggerito dalle raccomandazioni internazionali. L'armamentario di farmaci disponibili per le infiltrazioni articolari si è espanso notevolmente nel corso degli ultimi anni, prevalentemente per l'artrosi, considerando l'ampio numero di sostanze attualmente disponibili per la viscosupplementazione. Si sono inoltre affacciate sulla scena nuove possibilità di trattamento

di derivazione autologa come il platelet rich plasma e le cellule provenienti dalla frazione stromale-vascolare del tessuto adiposo. L'ecografia articolare ha accresciuto il significato della terapia infiltrativa, permettendo al reumatologo un intervento estremamente specifico verso il bersaglio individuato. Ancor prima dell'utilità terapeutica, il ruolo dell'ecografia è fondamentale anche per il suo valore diagnostico, permettendo di definire raccolte fluide articolari o dei tessuti molli. L'artrocentesi ecoguidata è una manovra estremamente precisa rispetto a quella condotta alla cieca.

L'obiettivo di questo E-Poster è quello di mostrare gli approcci infiltrativi ecoguidati, laddove possibile preceduti da artrocentesi, a livello delle principali sedi dell'arto superiore.

Materiali e Metodi: Sono stati collezionati video esemplificativi delle principali sedi articolari, tendinee e le entesi

dell'arto inferiore più comunemente coinvolte da processi patologici di competenza reumatologica con indicazione alla terapia infiltrativa ecogui data.

Risultati: Sono stati selezionati video esemplificativi delle seguenti sedi anatomiche:

- Spalla - borsa subacromiondeltoidea, capo lungo del bicipite;
- Gomito - epicondilo laterale;
- Polso - articolazione radiocarpica ed intercarpica, tunnel carpale;
- Mano - articolazione trapeziometacarpale, articolazione metacarpofalangea, tendini flessori delle dita.

Conclusioni: Questa rassegna video riassume le principali possibilità d'intervento con infiltrazioni ecogui date, applicabili quotidianamente sulle più comuni patologie di pertinenza reumatologica a carico dell'arto superiore.

Rispetto alle manovre condotte unicamente sulla base dei reperi anatomici, l'utilizzo in tempo reale della guida ecografica aumenta le possibilità diagnostiche in termini di aspirazione del liquido sinoviale, e quelle terapeutiche in termini di corretta somministrazione locale di sostanze terapeutiche.

Keywords: *Ecografia, Infiltrazioni, Terapia ecogui data.*

MALATTIA IgG4-CORRELATA: POSSIBILE UTILITÀ DELL'IPOCOMPLEMENTEMIA NEL FOLLOW-UP

EP14

C. Nalli¹, E. Marta², B. Lucca², M. Scarsi³, G. Gregorini², P. Airò¹, A. Tincani¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia; ²U.O. Nefrologia ASST Spedali Civili di Brescia;

³U.O. di Medicina Generale Ospedale di Valcamonica, Esine

Scopo del lavoro: La malattia IgG4-correlata è una malattia sistemica caratterizzata da un possibile coinvolgimento multi-organo ad opera di un processo di fibrosi con infiltrazione di linfociti T e plasmacellule IgG4-positive. Gli organi target classici sono pancreas, ghiandole salivari e lacrimali, retroperitoneo, polmoni, reni, colecisti e prostata. È frequentemente presente linfadenopatia polistazionale. A causa della notevole variabilità degli organi coinvolti, le possibili presentazioni cliniche sono molteplici e questo rende difficile in alcuni casi il riconoscimento della malattia. La presenza di ipocomplementemia è stata descritta nel 30-40% dei casi e sarebbe più frequente nei pazienti con coinvolgimento renale. La valutazione del complemento potrebbe essere un aiuto importante per valutare l'evoluzione della malattia, prevenendone possibili recidive. Abbiamo quindi riesaminato retrospettivamente la nostra esperienza.

Tabella I - Incidence rates of anti phospholipid antibody syndrome per 100.000 inhabitants in Valtrompia in adult population (18-49 years) between 2011 and 2015. The 95% confidence intervals (CIs) are reported in parenthesis.

	INCIDENCE	
	Number of cases	Incidence (95% CI) per 100,000
OVERALL		
Males + Females	9	3.7 (1.7-7.1)
Males	5	4.0 (1.3-9.4)
Females	4	3.4 (0.9-8.8)
VENOUS THROMBOSIS		
Males + Females	4	1.7 (0.5-4.3)
Males	1	0.8 (0.0-4.5)
Females	3	2.6 (0.5-7.5)
STROKE/ICTUS		
Males + Females	4	1.7 (0.5-4.3)
Males	3	2.4 (0.5-7.1)
Females	1	0.9 (0.0-4.8)
IMA		
Males + Females	1	0.4 (0.0-2.3)
Males	1	0.8 (0.0-4.5)
Females	0	-

Materiali e Metodi: La casistica comprende 17 pazienti (pz), 14 maschi e 3 femmine di età media 61.3 anni (range: 44-86 anni), seguiti e inquadrati presso tre diverse Unità Operative. L'attività di malattia è stata valutata con l'IgG4-Related Disease Responder Index (IgG4-RD RI).

Risultati: Gli organi più frequentemente coinvolti erano le ghiandole salivari in 10 pz (scialoadenite cronica e struttura ghiandolare pseudonodulare), pancreas in 4 pz (pancreatite e pseudotumor pancreatici), retroperitoneo in 4 pz (fibrosi retroperitoneale). Altre manifestazioni (noduli polmonari, pseudotumor orbitario, artrite e nefrite interstiziale) erano presenti, non contemporaneamente, in 7 pz. Oltre all'aumento delle IgG totali (valore medio all'esordio 1798 mg/dL) e della sottoclasse IgG4 (valore medio all'esordio 598 mg/dL) abbiamo riscontrato anche spiccata ipereosinofilia in 4/17 pz (tutti con coinvolgimento renale, Tabella I). Inoltre abbiamo osservato un marcato aumento delle IgE totali negli unici due pz in cui sono state testate, uno con coinvolgimento renale e uno linfonodale e polmonare. L'ipocomplementemia era presente all'esordio della malattia in 5 pz (29%), le cui caratteristiche sono mostrate in Tabella II. Non c'era associazione dell'ipocomplementemia con alcun particolare interessamento di organo. In 4/5 pz dopo terapia steroidea i livelli sierici delle frazioni complementari si sono progressivamente normalizzati, parallelamente alla riduzione dell'attività di malattia. In un caso (pz 5) si è reso necessario l'impiego di Rituximab (due infusioni da 1 g) e Micofenolato Mofeltile (4 g/die) per il persistere di attività di malattia nonostante la terapia steroidea impostata. Non abbiamo osservato nessun flare di malattia durante il follow-up.

Conclusioni: Nella nostra casistica, l'ipocomplementemia è presente nel 29% dei casi all'esordio con riduzione di entrambe le frazioni. Considerata l'associazione tra terapia, normalizzazione della complementemia e risposta clinica, il dosaggio delle frazioni complementari sembra rivestire un ruolo importante anche per il follow-up dei pazienti, così come il valore delle IgE totali. L'ipereosinofilia potrebbe invece caratterizzare il coinvolgimento renale.

Keywords: *Sindrome da iper IgG4, Complemento, IgG4-RD Responder Index.*

QUANTIFICAZIONE DELLA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE ASSOCIATA ALLA SINDROME DI SJÖGREN

EP15

A. Ariani¹, M. Silva², I. Martín Garrido³, O. Martín Segarra³, D. Santilli¹, F. Mozzani¹, J.M. Luque Pinilla², N. Sverzellati³, P. Guisado Vasco²

¹U.O. Medicina Interna, Reumatologia, Parma; ²U.O. Radiologia, Università di Parma;

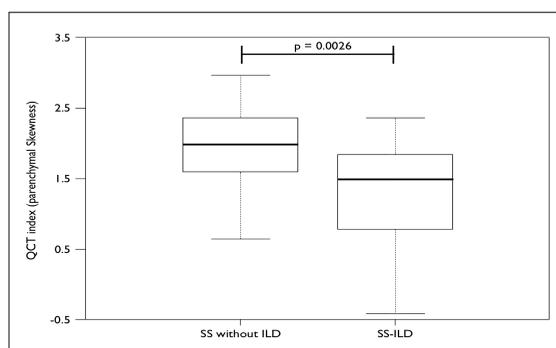
³Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Madrid, Spain

Scopo del lavoro: L'interstiziopatia (IP) è la più frequente forma di danno polmonare nei pazienti con sindrome di Sjögren (SS). Dal momento che la clinica, l'autoimmunità ed i test di funzionalità polmonare non identificano sufficientemente tale complicanza, la TC del torace è l'esame di riferimento. Alcuni Autori (Taouli 2010, Wells 2008) hanno proposto punteggi semi-quantitativi (SQCT) per valutare la IP associata alla SS. Tuttavia queste metodiche sono gravate da variabilità inter/traosservatore e richiedono notevole esperienza.

L'utilizzo di programmi gratuiti (come OsiriX o Horos) permette una analisi quantitativa (ed osservatore-indipendente) delle TC torace (QCT) onde valutare la presenza e gravità della IP. Tali algoritmi, applicati in soggetti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e sclerosi sistemica (SSc), hanno fornito incoraggianti risultati (Best 2008, Ariani 2017). Scopo di questo studio è verificare se la QCT: A) correla con la SQCT; B) permetta di individuare pazienti con IP associata a SS.

Materiali e Metodi: In questo studio retrospettivo sono stati selezionati pazienti affetti da SS (secondo i criteri ESGCC) e con TC torace effettuata per qualunque motivo. Ogni TC è stata esaminata da due radiologi esperti che hanno effettuato una SQCT, per consenso, dell'IP. Un terzo operatore, in cieco, ha effettuato la QCT della IP onde ottenere parametri quantitativi (indici QCT). Infine, sono stati raccolti dati anamnestici, laboratoristici e laddove possibile i valori di capacità vitale forzata (FVC) e di diffusione di CO (DLco). Gli indici QCT, la presenza di IP ed i punteggi SQCT sono stati confrontati tramite test di Mann-Withney e test per ranghi di Spearman. La capacità discriminante della QCT è stata verificata tramite curva ROC.

Risultati: Sono stati arruolati 55 pazienti; il 24% (13/55) presentavano IP. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative di età, durata di malattia, sesso, autoimmunità e FVC tra i pazienti con e senza IP. La DLco è statisticamente



minore nei soggetti con IP (61% vs 83%; $p=0.024$). La maggior parte degli indici QCT mostra una correlazione di grado medio (ρ tra 0.33 e 0.49) con la SQCT ($p<0.05$). Gli Indici QCT hanno diversa distribuzione nei due sottogruppi (esempio in figura). L'analisi della curva ROC mostra che tra tutti gli indici QCT, quello con miglior capacità discriminante la presenza di IP, è la simmetria (AUC 0.81; $p<0.0001$).

Conclusioni: La QCT in pazienti con SS è utile nell'identificare i soggetti con IP. La correlazione osservata con la SQCT, suggerisce che la QCT possa assumere un ruolo di rilievo nella gestione dei pazienti con SS pari a quello che riveste in altre condizioni patologiche caratterizzate da IP (IPF e SSc). Infatti, una valutazione operatore indipendente della gravità della IP associata alla SS, può consentire di identificare quei soggetti in cui una terapia antifibrotica abbia un favorevole rapporto rischio-beneficio.

Keywords: Fibrosi polmonare, TC quantitativa, Sindrome di Sjögren.

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA TORACICA IN CORSO DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: DEFINIZIONE DI UN CUT-OFF INDICATIVO DI UN IMPEGNO SIGNIFICATIVO

EP16

M. Tardella¹, M. Di Carlo¹, M. Carotti², E. Filippucci¹, W. Grassi¹, F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi;

²Clinica di Radiologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro: Nella sclerosi sistemica l'interessamento polmonare è la principale causa di decesso, per cui condiziona significativamente la prognosi. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) del polmone è la tecnica con maggiore sensibilità nella determinazione della presenza e dell'entità dell'interstiziopatia polmonare (ILD). L'esposizione a radiazioni ionizzanti è tuttavia la maggiore limitazione nel ripetere periodicamente tale indagine. Nel corso degli ulti-

mi anni, l'utilizzo dell'ecografia per lo studio del parenchima polmonare è diventato un campo d'interesse crescente, anche alla luce del riscontro di una buona correlazione tra i rilievi ecografici e quelli radiologici.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare il numero di linee-B polmonari ecografiche indicative di ILD significativa nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Materiali e Metodi: Pazienti consecutivi con diagnosi di

sclerosi sistemica sono stati sottoposti a valutazione clinica, HRTC polmonare, ecografia polmonare, prove di funzionalità respiratoria e determinazione della DLco. Sono stati esclusi i pazienti affetti da scompenso cardiaco e/o malattia pleurica o polmonare diversa da ILD. È stato applicato lo score di Warrick alla HRTC polmonare da un radiologo esperto in malattie polmonari. L'ecografia polmonare è stata eseguita da un reumatologo esperto e all'oscuro dei dati clinici ed ecografici dei pazienti esaminati. L'ecografia è stata condotta su 14 spazi intercostali (LIS): per ognuno di essi è stato contato il numero di linee-B visualizzate. Lo score totale è stato ottenuto dalla somma dei linee-B presenti nei 14 LIS. L'ecografia polmonare è stata comparata alla HRCT analizzando la area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC), utilizzando il limite di 7 allo score di Warrick come criterio per la presenza di interstipatia significativa.

Risultati: Quaranta pazienti hanno completato lo studio. La correlazione tra lo score ecografico e quello HRTC è risultata eccellente (Spearman's rho: 0.958, $p=0.0001$). L'analisi delle curve ROC ha mostrato un limite di 10 linee B totali indicativo di interessamento interstiziale significativo, con un likelihood ratio positivo pari a 12.46. Inoltre la correlazione tra lo score ecografico e la DLco è risultata eccellente ($p<0.001$).

Conclusioni: Il rilievo di un score ecografico polmonare superiore a 9 in pazienti con sclerosi sistemica è predittivo della presenza di ILD significativa. L'utilizzo di uno score ecografico polmonare nel follow-up del paziente con sclerosi sistemica può essere uno strumento efficace per la determinazione del timing adeguato nell'esecuzione della HRTC.

Keywords: Sclerosi sistemica, Interstipatia polmonare, Ecografia polmonare.

UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA NELLA COLLABORAZIONE TRA DERMATOLOGO E REUMATOLOGO. DATI PRELIMINARI LOMBARDO - PIEMONTESE DEL PROGETTO PSA DISCOVERY EP17

A. Batticciotto¹, C. Franchi², E. Bellis³, M. Venturini⁴, S. Parisi⁵, O. De Lucia⁶, E. Bruschi⁷, N. Boffini⁸, L. Callegari⁹, M. Caprioli¹⁰, M. Filippini¹¹, M. Frigato¹², M. Parodi¹³, N. Vaso¹⁴

¹U.O.C. Reumatologia, ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano; ²U.O.C. Dermatologia, I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ³U.O. Reumatologia, Ospedale Mauriziano di Torino; ⁴U.O. Dermatologia ASST Spedali Civili di Brescia; ⁵S.C. Reumatologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁶Divisione e Cattedra di Reumatologia ASST Gaetano Pini, CTO, Milano; ⁷S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ⁸U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁹U.O. Radiologia Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; ¹⁰Servizio di Reumatologia IRCCS - Humanitas, Rozzano; ¹¹U.O.C. Reumatologia ASST Spedali Civili di Brescia; ¹²U.O.C. Medicina Generale Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova; ¹³SSD Reumatologia Ospedale Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ¹⁴U.O.C. Medicina Interna IRCCS Policlinico San Donato, San Donato

Scopo del lavoro: La psoriasi è una patologia immunome-diata cronica recidivante che nel 30 % dei casi può avere un coinvolgimento articolare, l'artropatia psoriasica (PsA). In circa l'80% dei casi il coinvolgimento cutaneo precede di alcuni anni l'insorgenza di quello articolare, pertanto il dermatologo può rivestire un ruolo cruciale nella diagnosi precoce della PsA. Numerosi gli studi che nell'ultimo decennio hanno dimostrato il ruolo patogenetico della flogosi a livello delle entesi quale *primum movens* della patologia spondiloartritica e l'utilità dell'ultrasonografia (MSUS) nell'evidenziare precocemente alterazioni caratteristiche sia artritiche che entesitiche. Pertanto, scopo del nostro studio è stato quello di valutare con MSUS pazienti affetti da psoriasi cutanea selezionati da specialisti Dermatologi attraverso il questionario PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool), con l'obiettivo di saggiare l'utilità della metodica nella diagnostica precoce di PsA. **Materiali e Metodi:** In 13 centri dermatologici lombardo-piemontese, 120 pazienti consecutivi (età media: 55 anni; età media di insorgenza della psoriasi: 36 anni) affetti da psoriasi a placche, senza una precedente diagnosi di PsA ed in terapia con farmaci sistemici (methotrexate, ciclosporina, acitretina) o fototerapia sono stati sottoposti dal dermatologo curante al questionario PEST per la valutazione del coinvolgimento articolare. I pazienti con PEST positivo (score mag 3/5) sono stati inclusi nel progetto di studio ed inviati a valutazione ecografica reumatologica. Il protocollo di studio ecografico prevedeva la valutazione articolare del II, III, IV e V dito delle mani secondo linea guida EULAR e delle entesi secondo lo score validato GUESS + PD. Per tutti i pazienti è stato

utilizzato lo stesso ecografo di ultima generazione con sonda ad alta frequenza (Logiq R7 sonda lineare 4,2-13MHz).

Risultati: 96 dei 120 pazienti valutati presentavano un PEST score positivo e quindi sono stati sottoposti ad esame ultrasonografico. La valutazione MSUS unita alla sintesi anamnestica dermatologica ha permesso di porre diagnosi di PsA secondo i criteri CASPAR oppure secondo i criteri ASAS 2010 nel 63,5% (61/96) dei pazienti esaminati. Di questi solo il 38,4% dei pazienti era già in terapia dermatologica con csDMARD (29,5% con MTX, 8,9% con CYS).

Conclusioni: Il 63,5% di pazienti affetti da psoriasi cutanea selezionati per una valutazione ultrasonografica reumatologica attraverso il questionario PEST, presentava un quadro anamnestico ed ecografico compatibile con la diagnosi di PsA. Tale dato evidenzia, ancora una volta, l'importanza della collaborazione tra il Dermatologo e il Reumatologo per giungere ad una diagnosi precoce di PsA ed al fine di instaurare il prima possibile una terapia condivisa mirata a preservare l'integrità funzionale articolare di tali pazienti.

Gruppo PsA Discovery: Altomare A., Altomare G., Barbagallo T., Brianti P., Cagni A.E., Carrera C.G., Cattaneo A., Cestone E., Colombo E., Costanzo A., Dapavo P., De Filippi C., Gaiani F., Gattoni M., Malagoli P., Mola F., Motolese A., Ortoncelli M., Pazzini C., Pella P., Prestinari F., Regazzini R., Rossotto G., Savoia P., Strippoli D.L., Tiberio R., Zanca A.

Keywords: Psoriasi, Artrite Psoriasica, Ecografia Muscolo-scheletrica.

APREMILAST: IL FUTURO NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA**EP18**G.F. Miceli¹, G. Malara²¹Policlinico Universitario G. Martino, Messina; ²A.O. Papardo, Messina

Introduzione e Obiettivo: Apremilast (APR), è una "small molecule" che inibisce selettivamente la fosfodiesterasi-4 (PDE-4) e con meccanismo intracellulare modula il rilascio di mediatori pro e anti-infiammatori. L'apremilast, è stato recentemente approvato in Italia per il trattamento della psoriasi (PsO) ed artrite psoriasica (PsA) dell'adulto.

L'intento degli autori è valutare l'efficacia e sicurezza dell'Apremilast, inibitore della PDE-4.

Materiali e Metodi: 30 pazienti con PsA moderato-severa sono stati sottoposti a trattamento con apremilast fra dicembre 2016 e febbraio 2017. Dei venti, sette avevano controindicazioni al trattamento con biologici (due per tubercolosi (TBC) latente, uno per pregressa epatite B, il resto per recenti neoplasie). Dieci erano già stati sottoposti con scarso beneficio a terapia con Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) tra cui ciclosporina, metotrexato, leflunomide, salazopirina ma non biologici. I restanti erano naïve a biologici e DMARDs.

Al fine di valutare, il grado di attività della malattia e il miglioramento in corso di terapia con apremilast, al basale (Tab. I), dopo 4 settimane e dopo 24 settimane, a tutti i pazienti sono stati somministrati i seguenti questionari: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) VAS dolore e indice di Ritchie modificato. Mentre gli score, Psoriasis Asses-

sment Score Index (PASI), Dermatology Life Quality Index (DLQI) nonché l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) avevano l'intento di rilevare rispettivamente il grado di severità delle lesioni cutanee ed il disagio psicologico causato dalla malattia. È stata inoltre effettuata una valutazione ecografica con ecografo GE medical System Venue 40, al fine di evidenziare danno articolare al basale come pure modificazioni e/o miglioramento di suddette alterazioni articolari dopo 24 settimane di trattamento con inibitore della PDE-4.

Risultati: Nei 30 soggetti trattati con apremilast, è stato possibile mettere in evidenza un rapido riduzione del dolore articolare (valutato con il VAS dolore) già alla seconda settimana di trattamento ed un precoce miglioramento dell'impegno articolare come evidenziato dagli score BASDAI, BASFI.

Al momento non sono stati registrati rilevanti effetti indesiderati o interruzione della terapia.

Conclusioni: L'efficacia di apremilast è stata ampiamente valutata in numerosi studi di fase 2 e 3. Questi studi ha messo in evidenza l'elevata efficacia nonché l'alto profilo di sicurezza dell'apremilast sia nella psoriasi che nell'artrite psoriasica.

I risultati preliminari positivi ottenuti dalla nostra esperienza di real-life setting sembrerebbero confermare quanto visto negli studi clinici.

Keywords: Artrite psoriasica, Apremilast, Small molecules.

	ETA'	BMI	BASDAI	BASFI	VAS DOLORE
Media al basale	50,12	19,73	9,52	6,93	80,71

FATTORI DETERMINANTI IL RAGGIUNGIMENTO DELLA "COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL" (CDC) IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EARLY TRATTATI SECONDO LA STRATEGIA DEL TREAT TO TARGET**EP19**

A.L. Fedele, L. Petricca, B. Tolusso, S. Alivernini, C. Di Mario, G. Di Sante, G. Ferraccioli, E. Gremese

Istituto di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Scopo del lavoro: Valutare nella pratica clinica quotidiana delle Early Arthritis Clinic (EAC) l'effettiva possibilità e le conseguenze del raggiungimento della "comprehensive disease control" (CDC), intesa come conseguimento contemporaneo della remissione clinica, funzionale e radiologica, obiettivo fondamentale del trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR).

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati nello studio 349 pazienti affetti da Artrite Reumatoide early (ERA) con durata di malattia inferiore a 12 mesi, che soddisfacevano i criteri classificativi del 2010. I soggetti con durata dei sintomi inferiore a 3 mesi sono stati definiti come "very early" (VERA). La durata media del follow-up (FU) è stata 38.2±32.8 mesi, e i pazienti sono stati seguiti secondo la strategia del "treat-to-target".

Al baseline e poi ogni 3 mesi sono state registrate le variabili del core data set ACR/EULAR. All'esordio e poi annualmente le radiografie di mani e polsi sono state esaminate secondo il "modified Total Sharp score" (mTSS). Annualmente è stato considerato il raggiungimento della CDC (DAS28-PCR <2.6, HAQ<0.5 e una variazione rispetto al basale del mTSS <0.5).

Risultati: Al dodicesimo mese di FU 148 pazienti (42.4%) affetti da ERA raggiungevano la CDC, mentre al momento dell'ultima osservazione 228 soggetti (65.3%) conseguivano questo obiettivo.

I pazienti che raggiungevano la CDC ad un anno di FU erano più giovani (p=0.05), in una percentuale più elevata di sesso maschile (p=0.004), e normopeso (body mass index, BMI <25) (p=0.003), e avevano una durata di malattia più breve,

comprendendo un maggior numero di VERA (p=0.01), rispetto ai soggetti che non raggiungevano un adeguato controllo di malattia. Non sono state osservate differenze per quanto riguarda la positività autoanticorpale e la presenza di erosioni all'esordio tra le due coorti analizzate.

Le variabili che sono emerse come predittori indipendenti della CDC al 12° mese di FU sono una durata di malattia inferiore a 3 mesi [OR (95%CI): 1.97 (1.23-3.14)] e un BMI normale [OR (95%CI): 2.05 (1.32-3.21)].

Nella nostra coorte, 105 pazienti affetti da ERA (30.1%) sono stati trattati nel corso del FU con farmaci biotecnologici (biological disease modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs). Tali farmaci venivano iniziati con minore frequenza nei soggetti in CDC, sia dopo 12 mesi (p=0.003), che al momento dell'ultima osservazione (p<0.0001).

Nell'analisi multivariata le variabili significativamente associate alla terapia con bDMARDs nel tempo sono risultate il non conseguimento della CDC al 12° mese di FU [OR (95%CI): 2.69 (1.59-4.57)] e un BMI >25 [OR (95%CI): 2.05 (1.23-3.42)].

Conclusioni: Il contemporaneo raggiungimento del controllo dei sintomi, dell'arresto della progressione radiografica e dell'assenza di disabilità è un target conseguibile nella pratica clinica quotidiana nelle EAC.

Avere una VERA ed essere normopeso sono le due variabili associate ad una probabilità elevata di conseguire una remissione "profonda", anche con un minor impiego di farmaci biotecnologici.

Keywords: Remissione, Artrite reumatoide early, Treat to target.

IL QUESTIONARIO DETECTION OF ARTHRITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (DETAIL): SVILUPPO E VALIDAZIONE PRELIMINARE DI UN NUOVO STRUMENTO PER IDENTIFICARE LA PRESENZA DI UNA SPONDILOARTRITE IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

EP20

M. Di Carlo¹, M.M. Luchetti², D. Benfaremo³, E. Di Donato¹, P. Mosca³, S. Maltoni⁴, A. Benedetti³, A. Gabrielli², W. Grassi¹, F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche, Jesi;

²Clinica Medica - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³Clinica di Gastroenterologia - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche, Ancona;

⁴U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva - Ospedale di Senigallia - ASUR Marche, Senigallia

Scopo del lavoro: La presenza di una spondiloartrite (SpA) è la manifestazione extra-intestinale più comune nei pazienti affetti da una malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI), includendo dal 4% al 23% dei soggetti affetti. Nonostante questa conosciuta relazione, nonostante la disponibilità di criteri classificativi precisi e di tecniche di imaging sofisticate, in

alcune casistiche il ritardo diagnostico è ancora di 8-11 anni. Gli strumenti di referral sono inoltre prevalentemente focalizzati sull'interessamento assiale, mentre è noto come l'interessamento delle articolazioni periferiche sia lo scenario clinico dominante.

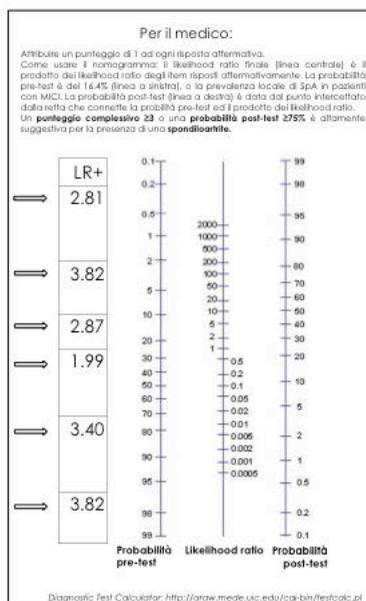
Lo scopo di questo lavoro è quello di realizzare e valutare in

Il questionario DETECTION of Arthritis in Inflammatory bowel diseases (DETAIL)

Se è affetto da una malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn o rettocolite ulcerosa) e se un medico non Le ha mai diagnosticata una artrite, Le chiediamo di rispondere a queste semplici domande:

	Si	No
1. Ha mai avuto le dita (piedi e/o mani) e/o altre articolazioni dolenti e tumefatte senza un'apparente motivazione?		
2. Ogni tanto un intero dito delle mani o dei piedi si gonfia e sembra una salsiccia?		
3. Ha dolore ai calcagni?		
4. Ha mai avuto dolore lombare per un periodo di almeno tre mesi, non imputabile ad un trauma?		
5. Ha dolore lombare al mattino al risveglio e/o dopo il riposo e che migliora con l'esercizio fisico?		
6. Si sveglia di notte a causa del dolore lombare?		

Grazie



via preliminare un nuovo questionario di screening autosomministrato, chiamato DETECTION of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL), per individuare precocemente la presenza di manifestazioni caratteristiche delle SpA in pazienti affetti da MICI.

Materiali e Metodi: La realizzazione del questionario DETAIL è partita con l'individuazione di tutti gli item già esistenti per il referral reumatologico dei pazienti con MICI. Oltre ai modelli dedicati alle SpA associate alle MICI, sono stati considerati anche gli strumenti disponibili per lo screening della artrite psoriasica. Dopo l'eliminazione degli item doppi o ridondanti, è stata generata una lista di 30 domande/affermazioni. Questa lista è stata poi inviata a 95 specialisti (55 reumatologi, 21 gastroenterologi e 19 internisti) a cui è stato richiesto di attribuire, su una scala di Likert a 4 punti, l'importanza di ogni singolo item. Sono stati inclusi nel questionario gli item considerati abbastanza rilevanti/rilevanti dal almeno il 70% degli esperti. Il questionario finale, composto da sei item (Figura), è stato poi somministrato a 128 pazienti affetti da MICI. Attraverso l'analisi bayesiana, per ogni item è stato determinato il likelihood ratio positivo (LR+).

Risultati: In questa coorte trasversale di 128 pazienti (72 uomini - 56.3%, 56 donne - 43.7%), 77 affetti da morbo di Crohn, 51 da rettocolite ulcerosa, il questionario DETAIL ha permesso la diagnosi di SpA, secondo i criteri ASAS, in 21 soggetti (16.4%). L'interessamento più frequente è stato il coinvolgimento articolare periferico (16 pazienti, 12.5%). Applicando l'analisi bayesiana, il LR+ più elevato è stato rilevato nell'item 2 (LR+ 3.82), che esplora la dattilite, e negli item 6 (LR+ 3.82) e 5 (LR+ 3.40), riguardanti il dolore lombare infiammatorio. Entesite (item 3 - LR+ 2.87) e sinovite periferica (item 1 - LR+ 2.81) hanno dati risultati simili, mentre l'item 4, riguardante la durata del dolore lombare ha dato il LR+ minore (1.99).

Conclusioni: La presenza di tre su sei item con risposta affermativa si traduce in una probabilità post-test di essere affetti da una SpA $\geq 75\%$ per ogni possibile scenario e rappresenta il cut-off per l'invio al reumatologo. La disponibilità della app rende la compilazione e l'interpretazione del questionario estremamente rapide.

Keywords: Spondiloartriti, MICI, Referral.

INDICE AUTORI

A

Abdel Jaber M., 411, 447
 Abignano G., 102, 115
 Abriola P., 238
 Acerno S., 451
 Adami G., 198, 426, 447
 Addimanda O., 364, 379
 Adinolfi A., 193, 194, 256, 436
 Adinolfi L.E., 513, 518, 527
 Afeltra A., 13, 98, 302, 444, 467, 472, 474
 Affaitati G., 380
 Airò P., 414, 565
 Albano L., 451
 Alessandri A., 14, 468
 Alessandri C., 10, 12, 45, 50, 153, 259, 285, 286, 341, 378, 396, 418, 419, 420, 423, 425, 440, 465, 468, 470, 472, 473, 484, 493
 Alessandri E., 67, 530, 531
 Aliberti C., 472
 Alivernini S., 51, 52, 125, 275, 416, 424, 568
 Allegrì F., 442
 Allotta A., 392, 452
 Aloe G., 470
 Aloisi T., 411
 Alsheyyab J., 486
 Alten R., 374
 Altobelli A., 378, 396
 Alunno A., 40, 42, 44, 270, 372, 500, 502
 Alvaro G., 470
 Amanzi L., 518
 Amati A., 499
 Amato C., 544
 Amato G., 377
 Amato P., 382
 Amerio P., 510
 Andersson M., 347
 Andreoli E., 397
 Andreoli L., 96, 98, 154, 442, 475, 483, 485, 490, 492
 Anelli M.G., 53, 60, 356, 511, 534, 543
 Anfossi M., 537
 Angelelli C., 531
 Angelini F., 424
 Angelotti F., 488, 549, 556
 Angioni M., 543
 Antivalle M., 90, 126, 257, 357, 369
 Antolini L., 492
 Antonelli S., 409
 Antonioli C.M., 521
 Anzide M., 444
 Anzini M., 295
 Arcarese L., 474
 Arcidiacono P.G., 221, 517
 Arcuri C., 392, 452
 Argolini L.M., 394, 409
 Ariani A., 261, 566
 Arienzo F., 501
 Arioli G., 397, 410

Armentaro G., 483
 Armuzzi A., 125
 Arru D., 415
 Artusi C., 394, 409
 Astorri D., 228, 373
 Atteritano M., 461
 Atzeni F., 90, 126, 185, 187, 188, 299, 387
 Ausili M., 428

B

Bacchini E., 261
 Bacherini D., 177, 546, 550
 Baggio C., 195
 Bagnato G.F., 91, 102
 Bagur A., 435
 Bajocchi G., 522
 Balan M., 80
 Balata F., 414
 Balbo V., 322
 Baldi C., 386
 Baldini C., 40, 43, 231, 500, 501, 507, 553
 Baldissera E., 98, 451
 Balduzzi S., 236, 542
 Balestri F., 482, 483
 Balzano G., 221, 517
 Bandinelli F., 422
 Bang H., 42, 502
 Bannert B., 386
 Baraliakos X., 62, 346
 Barbati C., 10, 12, 50, 153, 286, 418, 419, 420, 468, 470
 Barbieri F., 132, 430
 Barchiesi S., 113
 Bardelli M., 386, 436
 Barreca A., 456
 Barsotti S., 74, 231, 271, 498, 500, 504, 505, 507, 518
 Bartoloni E., 40, 42, 98, 270, 372, 498, 500
 Bartosiewicz I., 285
 Bascherini V., 364
 Basta F., 13, 467, 474
 Battaglia E., 556
 Batticciotto A., 90, 126, 257, 357, 369, 387, 394, 451, 498, 567
 Bauer L., 62
 Bauhammer J., 271
 Bazzani C., 184, 185, 187, 369, 400
 Bazzichi L., 381, 504, 507
 Beattie S., 407
 Becciolini A., 56, 91, 184, 185, 186, 199, 376, 377
 Beggio M., 494
 Bellando-Randone S., 40, 110, 116
 Bellis E., 567
 Bellisai F., 364
 Bellisario V., 336
 Belloli L., 550
 Belloni E., 521, 560

- Belluzzi E., 196
Belotti Masserini A., 498
Benaglio F., 244, 376, 386
Benedetti A., 569
Beneventi F., 479
Benfaremo D., 569
Benigno C., 442, 492
Benini C., 198, 359, 380
Benucci M., 368, 377, 393, 422, 498
Benvenuto R., 52, 416
Berardi G., 529
Bergmans P., 338
Bergnerr R., 271
Bernardi G., 410
Bernardi L., 373
Bernardini N., 78, 352
Bertani A., 359
Bertero T., 96
Berti A., 142, 220, 221, 222, 234, 236, 248, 540, 545, 557
Berti L., 397
Bertolazzi C., 271
Bertoldi L., 186
Bertoldo F., 359, 401, 447, 516
Berzi A., 387
Besson F.L., 137
Betti S., 403
Bettoni D., 369, 400
Bianchi E., 152
Bianchi G., 170
Bianchi L., 78, 352
Bianchi-Marzoli S., 451
Biancone L., 57, 80, 353
Biasi D., 426
Biggioggero M., 56, 186, 187
Bilia S., 74, 518
Birbara C.A., 335
Birra D., 78, 224, 258, 444, 457, 506, 508
Bisaccia F., 238
Biscetti F., 258, 424, 559
Bisogno T., 467
Bistoni O., 42, 44, 270, 502
Bitto A., 102
Blanco F.J., 295
Blank M., 560
Bley T.A., 137
Blini V., 409
Blockmans D., 137
Bobbio Pallavicini F., 402
Bocchino M., 515
Boddi M., 110
Bodini F.C., 261
Body J.J., 435
Boffini N., 567
Boggi U., 549
Bogliolo L., 438
Boiardi G., 561
Boiardi L., 560
Bombardieri S., 40
Bonacini M., 540, 560
Bonali C., 385, 422
Bond M., 222, 234, 406, 478, 537, 559
Bonella F., 271
Bonetti C., 525
Bongiovanni S., 257, 387
Bonifacio A.F., 500, 502
Bonifati C., 78, 352
Bonomi F., 457
Bootz F., 386
Bordugo A., 433
Borghi C., 375
Borgiani P., 14
Bortolotti R., 185, 401, 411, 557
Bortoluzzi A., 96, 246, 367, 469, 475
Bosello S.L., 71, 73, 104, 224, 529, 559
Botsios C., 371, 373
Botticella G., 436
Bottiglieri P., 364
Bovolenta M., 64
Bozzalla Cassione E., 221, 451, 455, 517, 540, 554
Bozzolo E., 221, 451, 455, 554
Bradley J., 408
Brandi M.L., 434
Braun J., 62
Bravi E., 261, 498
Breda S., 96, 101
Brizzolara R., 70, 430, 514
Brouwer E., 137
Brucato A.L., 96, 98
Bruni C., 110
Bruno C., 349, 393
Bruno E., 472, 484
Brunori G., 222, 234, 236, 545, 557
Bruschi E., 550, 567
Brussino L., 342
Bruyn G.A., 256
Bruzzeze V., 444
Bucci R., 60, 242, 253
Buda S., 409
Buffa A., 375
Bugatti S., 48, 244, 376, 386
Bui L., 52, 125, 416
Bulfoni M., 268
Bulleri A., 500
Buono R., 404
Buratto C., 397
Burge R., 343
Buscetta G., 417
- C**
- Caccavale R., 78, 352
Cacciapaglia F., 53, 356, 499, 511, 534, 543
Cadoni M.L., 24
Cafaro G., 372

- Caffarelli C., 435
Caimmi C., 426, 516
Calabrese E., 57, 80, 353, 516, 533
Calabresi E., 455, 504, 553
Calamia V., 295
Caldonazzi F., 433
Callegari L., 567
Calligaro A., 476, 491
Calò E., 540
Calza S., 96, 483, 492
Calzavara-Pinton P., 474
Caminiti M., 516, 533
Caminiti R., 516, 533
Campagnoli V., 447
Campanella V., 550
Campochiaro C., 98, 221, 451, 455, 527, 540
Campomori F., 359, 509, 555
Canazza S., 410
Canestrari G.B., 71, 73, 104, 258, 529
Canevari C., 221, 554
Cangemi I., 190, 401
Cannataro G., 463
Canofari C., 57, 80, 88, 353, 470
Cantarini L., 143, 175, 177, 178, 181, 182, 232, 255, 365, 543, 546, 547, 548, 549, 550
Cantatore F.P., 98, 98519, 521
Cantoni S., 550
Canzona A., 313
Canzoni M., 385, 422, 442
Capalbo G., 45, 465
Capecchi R., 488, 549, 556
Capocotta D., 458, 459, 513
Caporali R., 26
Caporali R., 91, 98, 185, 187, 188, 234, 236, 244, 376, 381, 386, 438, 453, 479, 542
Capozzi A., 259, 418, 493
Capozzoli M., 175, 549
Cappa V., 96
Capparucci I., 430
Cappella M., 330
Cappellazzo G., 94
Cappon A., 494
Capra C., 525
Caprioli M., 415, 534, 567
Capucci A., 513
Caramaschi P., 261, 516
Carboni V., 78, 352
Carcassi C., 543
Cardamone G., 355
Cardelli C., 504, 505
Cardello P., 444
Cardillo T., 403
Cardinaletti P., 503, 507, 510
Cardinali B., 463
Carini C., 98
Carletto A., 56, 184, 377, 399, 426
Carli L., 152, 469, 471, 482, 483
Carrier H., 343
Carlino G., 60, 242, 253
Carotti M., 128, 351, 367, 376, 443, 445, 446, 563, 564, 566
Carrara G., 26, 105, 188, 194, 246, 256, 358, 367, 475
Carru C., 415
Carubbi F., 40, 42, 44, 500, 502
Caruso A., 560
Caruso C., 522
Casabella A., 436, 531
Casciano F., 378
Casciaro S., 434
Casilli O., 60, 253
Caso F., 364, 492
Cassol M., 428, 429
Cassone G., 16, 134, 379, 509, 555
Castañeda Sanz S., 271
Castellino G., 348
Castelnovo L., 520
Castiglioni I., 221
Casu C., 550
Catalano N., 392, 452
Cattalini M., 328
Cauli A., 8, 94, 190, 401, 481, 487, 543
Cavagna L., 271, 498
Cavallaro E., 59, 226, 360, 406, 537, 553, 559
Cavalli G., 453
Cavazza A., 560
Cavazzana I., 474, 498, 521
Cazzola M., 397
Ceccarelli E., 286
Ceccarelli F., 10, 12, 14, 45, 50, 78, 96, 105, 153, 285, 341, 352, 377, 378, 396, 418, 419, 420, 423, 425, 440, 464, 465, 468, 470, 472, 473, 484
Ceconi N., 556
Cedola F., 57, 80, 353, 444
Celletti E., 380, 390, 463, 510
Cerbelli B., 501
Ceribelli A., 355, 415, 534
Cerra C., 26
Ceri S., 134, 379
Cesareo M., 470
Cesselli D., 268
Chakravarty E., 150
Chartier M., 374
Checchetto C., 433
Cheleschi S., 295, 393
Chen L., 403
Chen YC., 406
Cherobin G., 362
Chessa E., 94, 481
Chiapparoli I., 402
Chiarolanza I., 522
Chighizola C.B., 98
Chimenti M.S., 57, 78, 80, 88, 188, 352, 353, 444, 470
Chinotti A., 387, 391
Chiostri M., 110
Chiovaro V., 392
Cianci F., 541, 559

- Cianferotti L., 434
Ciccacci C., 14
Ciccia F., 118
Cimaz R., 96, 322
Cimino L., 177, 540, 560
Cimmino M.A., 105, 132, 137, 430
Cioffi E., 252, 500, 504, 505
Cioffi G., 82, 240
Cioffi R., 344, 496
Cipollone F., 380, 390, 428, 463, 466, 510, 564
Cipriano E., 45, 465
Cirillo M.T., 363
Ciuffoletti E., 470
Clark E., 137
Coates L.C., 348
Cocchiara E., 523, 524
Codullo V., 101, 271
Colaci M., 522, 523, 524
Coladonato L., 356
Colafrancesco S., 178, 501
Colasant G., 390
Colasanti T., 10, 12, 45, 50, 153, 286, 341, 418, 419, 423, 440
Colia R., 519, 521
Colombari R., 525
Colombo E., 414, 415
Concas M., 487
Congia M., 8
Congia M., 94, 481
Conigliaro P., 57, 80, 88, 98, 188, 353, 444, 470
Conti C., 468
Conti F., 10, 12, 14, 45, 50, 153, 259, 281, 285, 286, 341, 377, 378, 396, 418, 419, 420, 423, 425, 440, 465, 468, 469, 470, 472, 473, 484, 493, 498
Contini P., 514
Conversano F., 435
Convertini P., 238
Coppi F., 522
Cornec D., 142, 220, 248
Corradini M., 410
Corrado A., 98, 519, 521
Corrao S., 392, 452
Corti M.C., 371
Corvaglia S., 375
Cosso C., 490, 498
Costa L., 364, 492
Costanzo A., 355
Cotroneo A.R., 463
Cottone M., 207
Coudsy B., 338
Cova E., 101
Covelli M., 242
Cozzi F., 75, 102, 228, 528, 532
Cravero F., 361
Crescentini F., 561
Crisafulli F., 154, 485
Cristiani B., 362
Crocchi S., 540, 560
Crotti C., 56, 184, 186, 199
Crotti F., 387, 391
Crowson C., 142, 220, 487
Cucca F., 100
Cuomo G., 513, 518, 527
Cutolo M., 67, 70, 98, 132, 212, 335, 430, 436, 486, 490, 514, 519, 530, 531, 536
Cuzzola M., 533
- D**
- D'Abbicco D., 499
D'Abrosca V., 338, 340, 389, 411
D'Aguanno G., 392, 452
D'Amati C., 501
D'Ambrosio V., 472
D'Amico M.E., 246, 367, 556
D'Angelo S., 37, 56, 98, 180, 238, 338, 448, 462, 544, 558
d'Ascanio A., 74, 518
D'Onofrio F., 60, 242, 253
Dagna L., 221, 451, 453, 455, 517, 527, 540, 554
Daita R., 392, 452
Dal Bosco Y., 556
Dalbeni A., 82
Dall'Ara F., 98, 483
Dallagiacoma G., 433
Damiani A., 393, 422
Damjanov N., 194, 256
Daniel A., 115
Danieli M.G., 503, 507, 510, 513
Danzo F., 513, 518
Daperno M., 361
Dartizio C., 380
Dascanio F., 91, 361
Dasgupta B., 137
Davies O., 62
De Andres M., 556
De Bono S., 406, 407, 408
De Carolis C., 493
De Fanti A., 330
De Gaetano A., 557
De Gennaro E., 261
De La Torre I., 406
De Lorenzis E., 71, 73, 104, 258
De Luca E., 437, 439
De Lucia O., 188, 394, 451, 567
De Marchi G., 59, 469, 478, 553
De Maso L., 448
De Palma A., 181, 393, 295
De Peyrecave N., 62
De Santis M., 415, 534
De Simone C., 78, 352
De Socio A., 86, 431
De Stefano L., 402
De Vita S., 40, 41, 59, 222, 226, 268, 354, 358, 360, 406, 469, 478, 506, 537, 553, 559
De Vlam K., 338

De Waure C., 73
 De-Burgos-Mota M., 432
 Degli Esposti L., 409
 Dejaco C., 137
 Del Duca E., 78, 352
 Del Galdo F., 102, 115
 Del Papa N., 498
 Del Puente A., 364, 492
 Del Ross T., 476, 491
 Delbrück C., 271
 Delicha E.M., 344
 Della Casa G., 134, 379
 Della Rossa A., 74, 455, 471, 518
 Della Torre E., 221, 451, 455, 517, 540, 554
 Delle Sedie A., 256, 385, 422, 482, 483, 500, 504
 Delozier A., 407
 Delvino P., 402, 542
 Denton C.P., 527
 Desider G., 420
 Dessi M., 190
 Di Bello S., 519
 Di Carlo M., 351, 367, 376, 392, 445, 564, 566, 569
 Di Donato E., 569
 Di Franco M., 188, 285, 341
 Di Girolamo M., 359
 Di Loreto C., 268
 Di Mario C., 51, 52, 416, 568
 Di Matteo A., 392, 428, 466, 564
 Di Poi E., 96, 406, 472, 537
 Di Sabatino V., 256, 436
 Di Sante G., 51, 52, 416, 568
 Di Stefano I., 515
 Diamantopoulos A.P., 137
 Dickson C., 403
 Dinoia L., 188, 534
 Direskeneli H., 137
 Distler J., 101
 Ditto M.C., 90, 126, 257, 357, 369, 387, 405
 Donati V., 43
 Donato F., 490
 Doria A., 3, 98, 228, 312, 373, 387, 469, 477, 494, 498
 Dougado M., 406
 Dougados M., 407
 Draghessi A., 367, 392
 Drago F., 471
 Drescher E., 406
 Drott U., 271
 Duca I., 378, 425
 Dudler J., 386
 Duftner C., 137
 Duga S., 355
 Durigutto P., 448

E

Edwards C.J., 335
 Egidi M.F., 549
 Elbez Y., 374

Elefante E., 43, 231, 252, 482, 483, 500, 553
 Emanuele D., 393
 Emery P., 406
 Emmi G., 143, 175, 177, 182, 232, 255, 271, 498, 546, 550
 Ena S., 415
 ENG S., 115
 Epis O., 385, 422
 Epis O.E., 550
 Epis O.M., 397
 Erre G.L., 24, 190, 414, 415, 417
 Errichetti E., 358, 451
 Esposito C., 523, 524
 Esposito M., 78, 352

F

Fabbroni M., 365
 Fabiani C., 143, 175, 177, 232, 255, 546, 548, 549, 550
 Fabro C., 41, 268
 Facchinetti M., 91, 557
 Faggin E., 494
 Faggioli P., 520
 Faggioli S., 421
 Fahrleitner-Pammer A., 435
 Fais S., 285
 Fakhouri W., 409
 Falappone P.C.F., 60, 253
 Falco A., 44
 Falco G., 537
 Falconi M., 221, 517, 554
 Fanizzi R., 188, 534
 Farah S., 351, 443, 446, 563, 564
 Farina I., 378
 Farina N., 240
 Farinato N., 410
 Fasano S., 515
 Fassio A., 198, 354, 359, 380
 Fava C., 82
 Favalli E.G., 56, 91, 184, 185, 186, 187, 201, 218, 368, 377
 Favaro M., 75, 98, 476, 491, 528
 Favero M., 84, 195, 196, 362
 Fedele A.L., 51, 52, 190, 379, 416, 568
 Fedeli U., 371
 Federici F., 416
 Federico F., 52, 125
 Felicetti M., 222, 228, 234, 236, 411, 532, 545, 557
 Fernandez-Moreno M., 295
 Ferraccioli F., 418
 Ferraccioli G., 51, 52, 71, 73, 104, 125, 190, 224, 258, 275, 416, 424, 457, 469, 506, 508, 529, 541, 559, 568
 Ferranti, M., 75
 Ferrara R., 458, 459
 Ferrari C., 330
 Ferrarini A., 113, 513
 Ferrera A., 102
 Ferri C., 141, 379, 509, 522, 523, 524, 555

- Ferri F., 134
Ferro F., 40, 43, 231, 500, 501, 553
Figliomeni A., 455
Filipp E., 343, 435
Filippini D.A., 550
Filippini M., 387, 391, 492, 567
Filippou G., 193, 194, 256, 436
Filippucci E., 256, 385, 392, 394, 422, 428, 450, 466, 564, 566
Fineschi I., 393
Finucci A., 50, 153, 378, 418, 419
Finzel S., 386
Fioravanti A., 295, 393
Fiorella M.L., 499
Fiorenza A., 363, 461
Fioretto B.S., 69
Fischetti C., 113, 513
Fischetti F., 448
Fitzgerald O., 336
Fleischmann R., 336
Flex A., 424
Flipo R.-M., 150
Floris A., 8, 94, 481, 487
Flynn A., 150
Foa R., 153
Fontana A., 560
Fontana L., 540
Fonti G., 88
Förger F., 150
Fornaro M., 253
Fossi C., 434
Foti R., 98, 184, 346, 347, 377
Fox T., 347
Fracassi E., 399, 426
Frallonardo P., 105, 196
Francesca M., 396
Franceschini F., 96, 442, 474, 483, 485, 498, 521
Franceschini R., 175, 177, 546, 549, 550
Franchi C., 567
Francolini V., 435
Frasca L., 529
Frassi M., 328, 483, 485
Fraticegli P., 113, 513
Fredi M., 442, 469, 474, 483, 485, 492
Fredi M., 96
Frediani B., 35, 143, 175, 177, 181, 182, 232, 255, 365, 436, 546, 548, 549, 550
Frigato M., 567
Friso L., 228, 373
Frongillo E.M., 518, 527
Frulloni L., 516
Furini F., 105, 271, 379, 498
Fusaro E., 91, 187, 261, 357, 377, 399, 405, 498
- Gabrielli A., 98, 113, 503, 507, 510, 513, 569
Gaich C., 407
Gaillez C., 346
Galeazzi G., 543
Galeazzi M., 29, 38, 91, 143, 175, 177, 178, 181, 182, 194, 232, 255, 295, 364, 365, 374, 386, 393, 436, 546, 548, 549, 550
Galeotti L., 410
Galimberti S., 553
Gallivanone F., 221
Gallo G., 437, 439
Galluzzo M., 88
Galossi A., 78, 352
Galozzi P., 75, 195, 289, 294
Galuppi E., 378
Ganau A., 414
Gandh K., 348
Gandolfo S., 268
Gangemi S., 102
Gangemi P., 439
Garofalo T., 259
Gasparini S., 392
Gasparotti C., 490
Gatti D., 82, 198, 240, 354, 359, 380, 401, 426, 434
Gatto M., 228, 477, 494
Gavioli I., 447
Gelardi C., 503, 510
Generali E., 98, 355, 415, 534
Genitori C., 474
Genovese M., 403
Gentile A., 513
Gentileschi S., 143
Gentileschi S., 175, 181, 232, 255, 546, 548
Gerardi M.C., 90, 126, 188, 257, 357, 369, 387
Gerevini S., 451
Gerli R., 40, 42, 44, 98, 270, 273, 372, 500, 270, 502
Gerosa M., 96, 98
Gerratana E., 363
Geusens P., 344, 435
Ghio M., 67, 490, 530, 531, 536
Ghirard R., 410
Ghirardello A., 494, 498
Giacomelli R., 40
Giamberardino M.A., 380
Giancotti A., 472
Giani T., 322
Giannelli R., 403
Giannese D., 549
Giannini M., 53, 242, 271, 498, 499
Giannitti C., 364
Giannotta M., 53, 534
Gianolli L., 221
Gigante L., 258
Gigante M.R., 51, 52, 416, 418
Gigliucci G., 428, 429
Gibaldi A.G., 520
Gilio M., 338, 448, 462, 544, 558
Giollo A., 82, 184, 198, 240, 380, 399
- G**
- Gabba A., 8
Gabini M., 362

Giordano C., 501
 Giovagnoni A., 376, 445, 563
 Giovanetti C., 504, 505
 Giovannini I., 59, 226, 406, 506
 Girbino G., 461
 Girolamo F., 499
 Girolimetto N., 364
 Gisondi P., 451
 Giuggioli D., 108, 522, 523, 524
 Giulia C., 252
 Giunta A., 206
 Giurlanda A., 393
 Giusti F., 434
 Giuzio R., 544
 Gladman D.D., 335, 335, 336, 343, 335, 336, 343
 Goegan F., 486
 Gollè G., 390, 460, 537
 Gomez-Reino J.J., 335
 Gonnelli S., 435
 Gonzalez-Gay M.A., 271
 Gorla R., 184, 185, 187, 369, 400, 492
 Gossec L., 338, 348
 Gotelli E., 490, 519, 531, 536
 Gottlieb A., 343
 Governato G., 455
 Govoni M., 19, 91, 96, 98, 193, 246, 271, 367, 378, 379, 469, 475, 498
 Graceffa D., 78, 352
 Grassi W., 392, 394, 428, 466, 566, 569
 Greco E., 88
 Green L., 115
 Greenspan S., 435
 Greenwald M., 406
 Gregorini G., 565
 Grembiale R.D., 349, 393
 Gremese E., 51, 52, 71, 73, 78, 104, 125, 188, 224, 258, 275, 338, 352, 379, 416, 418, 424, 444, 457, 469, 506, 508, 529, 541, 559, 568
 Grossi V., 422
 Grosso V., 187, 453
 Guarino G., 513
 Guella A., 411
 Guerini G., 521
 Guerra F., 513
 Guerriero S., 175, 177, 546
 Guerrini G., 246, 367
 Guidelli G.M., 415, 534
 Guidi L., 125
 Guiducci S., 69, 110, 116, 501
 Guisado Vasco P., 566

H

Hall S., 335, 344
 Hardfeldt J., 53
 Heitzmann J., 374
 Helmer E., 150

Hermann K.G., 62
 Hitaj J., 88
 Hoepken B., 62, 336
 Hoffman G., 248
 Hoxha A., 84, 96, 105, 196, 476, 491
 Hu C.C., 335
 Hurnakova J., 466
 Husni M.E., 343
 Hyslop D., 403

I

Iaccarino L., 3, 477, 494
 Iacono D., 340, 389, 411
 Iagnocco A., 137, 194, 256, 385, 422, 442, 451
 Iannazzo S., 368
 Ianniello A., 185
 Iannone F., 22, 53, 60, 68, 91, 143, 175, 177, 188, 232, 242, 253, 255, 271, 356, 379, 498, 499, 511, 534, 543, 546
 Iannuccelli C., 188
 Ibba-Manneschi L., 69, 116, 270
 Idda L., 100
 Idolazzi L., 82, 198, 240, 261, 344, 354, 359, 380, 394, 399, 401, 426, 434, 447, 451
 Imberti D., 261
 Incorvaia A., 367, 392
 Infantino M., 422
 Infantino V., 238
 Infantolino C., 491
 Inghilleri S., 101
 Iori E., 494
 Irace R., 458, 515
 Irrera N., 102
 Isailovic N., 355, 415, 534
 Issa M., 408
 Italiano G., 404
 Iuliano A., 271, 498

J

Johnson K., 248
 Joven-Ibáñez B., 338
 Jugl S., 348

K

Kabat B., 248
 Kallenberg C.G., 248
 Kavanaugh A., 64, 335, 336, 344
 Kendler D., 435
 Keystone E., 408
 Kirkham B., 348
 Kishimoto M., 343
 Klar R., 406

Klink T., 137
Korotaeva T.V., 338
Kostaki D., 78, 352
Krampera M., 426
Kroegler B., 88
Ktriantafyllias K., 271
Kumar R., 442
Kumke T., 394

L

L'andolina M., 188
La Paglia E., 30
La Paglia G.M.C., 270, 372, 500
Laganà A., 405
Lai S., 543
Lakatos P., 435
Landewé R., 62
Langella L., 406
Langford C., 248
Lanzillotta M., 221, 451, 455, 517, 540, 554
Lapadula G., 68, 91, 356, 511, 534, 543
Laria A., 520
Larici A.R., 73
Larosa M., 98, 477
Lascaro N., 180, 544
Laselva G., 356, 511, 534
Latini A., 14
Lato V., 376, 466
Latorre M., 553
Lazzaroni M.G., 98, 492
Leccese I., 14, 341
Leccese P., 140, 180, 238, 462, 544, 558
Lee C., 343
Leone M.C., 372, 500, 502
Leopizzi M., 423
Lespessailles E., 335, 435
Letizia T., 257
Leucci P., 242
Li Gobbi F., 422
Lia A., 499
Lin C.-Y., 343
Lioté F., 338
Liu J., 407
Liuzza S., 392, 452
Lo Monaco A., 377, 378
Lo Monaco M., 452
Lo Vullo M., 472
Lococo E., 259
Loi G., 344, 496
Lojacono A., 96, 492
Lomater C., 188, 361
Lombardi S., 525
Lombardo C., 549
Longato L., 462
Longo A., 259, 493
Longu M.G., 415

Lopalco G., 143, 175, 177, 232, 255, 356, 534, 543, 546
Lopez Longo F.J., 271
Lopez-Romero P., 435
Lopriore S., 68, 356, 511
Lorenz H.-M., 374
Lorenzin M., 84, 105, 196, 362
Lorenzini S., 365
Lorenzoni V., 471
Losi S., 409
Lotti V., 426
Lubrano D., 404
Lubrano Di Scorpaniello E., 86, 119, 431
Lucca B., 565
Lucchetti R., 285, 378, 425
Lucchini G., 261
Luccioli F., 372, 500
Lucherini O.M., 181, 543, 547
Luchetti M.M., 569
Luciano N., 43, 500
Lugli G., 506
Luisetto R., 294, 494
Lumetti F., 522, 523, 524
Lupi E., 421
Luppi C., 134
Luque Pinilla J.M., 566
Lurati A.M., 520
Lytten S.D., 527

M

Maccarrone M., 467
Macchioni P., 385, 422
Machado P.M., 62
Macias W., 403
Macor P., 448
Maestripieri V., 110
Magazzino O., 53, 511
Maggi E., 116
Maggi L., 252
Magnani L., 522
Magoni M., 490
Maier A., 98
Maisak I., 543
Maksymowych W.P., 62
Malara G., 568
Malavolta N., 98, 375, 379, 401
Maldera L., 408
Mallaci Bocchio R., 392, 452
Malouf J., 435
Maltoni S., 569
Malvicini A., 521
Manara M., 105
Manca M., 24
Mancini R., 45, 423
Mancuso S., 493
Manetti M., 69, 116, 270

- Manfredi A., 16, 134, 271, 379, 455, 498, 509, 517, 555
Manfredi M., 422
Manfredini M., 410
Manganelli S., 364
Manganelli V., 259, 418
Manna R., 182
Mantova D., 404
Manzo A., 48, 244, 376
Maranini B., 375
Marano R., 104
Marasco E., 402
Marchesoni A., 36, 56, 121, 185, 187
Marchini B., 504
Marcucci E., 372, 500
Margiotta D., 13, 302, 474
Margiotta D.P.E., 467, 472
Mariette X., 150
Marin F., 435
Marin G., 422
Marino F., 363, 461
Marino G., 258, 513, 529
Marozio L., 96
Marrazza M.G., 520
Marsico A., 60, 242, 253
Marta E., 565
Martelli G., 180, 544
Martín Garrido I., 566
Martin Segarra O., 566
Martina F., 444
Martinelli D., 435
Martínez-Barrio J., 271
Martini A., 528
Martinis F., 56, 184
Martin-Martin L., 432
Martino E., 285, 378, 425
Martone V., 338
Maruotti N., 60, 242, 253
Mascia E., 487
Mascia M.T., 315
Mascolo A., 468
Maserati R., 438
Masini F., 513, 518
Massafra U., 428, 429
Massaro L., 10, 12, 45, 378, 396, 419, 420, 465, 468, 473, 484
Mastrodicasa D., 463
Matarese G., 547
Mathieu A., 8, 94, 96, 100, 190, 401, 414, 469, 481, 487, 543
Matteson E., 142, 220
Mattia E., 476, 491
Matucci A., 422
Matucci Cerinic M., 40, 69, 109, 110, 116, 501
Mauro F.R., 153
Mazzarella O., 504
Mazzini E., 374
Mazzocchi D., 520
Mazzone A., 520
Mazzoni D., 313
Mazzotta A., 78, 352
Mazzotta B., 468
Mazzuca C., 472
Mcilairth M., 335
McInnes I.B., 347
Mease J.P., 64, 335, 343, 344, 347, 348
Meduri A., 104
Mele A., 519, 521
Meliconi R., 292, 379, 364
Melloni E., 378
Meloni F., 101
Meloni P.L., 24
Menghini D., 503, 507
Mennella M., 404
Merchionda A., 344, 496
Merkel P., 248
Meroni M., 98, 421, 476
Meroni P.L., 96, 98, 394, 409
Mettola G., 14
Mezzetti M., 407
Miceli G.F., 363, 568
Miceli M., 391, 488, 489
Middei S., 432
Miehle N., 271
Migliazza S., 26
Migliorati F., 483
Migliore A., 293, 428, 429
Migliorini P., 488, 504, 549, 556
Mignan R., 316
Milanesi A., 479
Milani R., 221, 540
Mina C., 468
Minisola G., 98, 158
Minisola S., 435
Minniti A., 96, 341, 396
Miranda F., 50, 341, 378, 396, 425, 465, 468, 470, 472, 473, 484
Misasi R., 259, 418, 493
Moder K., 487
Moericke R., 435
Molfetta L., 436
Molfetta M., 531
Moltó A., 150
Monach P., 248
Montagna P., 70, 430, 514
Montalbano S., 404
Montanelli A., 442
Montecucco C., 26, 48, 98, 101, 244, 376, 386, 402, 438, 453, 479, 542
Monteleone G., 57, 80, 353
Monti S., 185, 234, 236, 542
Morello F., 10, 12, 281, 378, 473, 484
Moretta G., 78, 352
Moriarty S., 343
Moroni D., 549
Mosca M., 40, 43, 74, 98, 152, 231, 252, 455, 469, 471, 482, 483, 500, 501, 504, 505, 507, 518, 553

Mosca P., 569
 Moscato P., 344, 496
 Moschetta A., 53
 Motta F., 438, 479
 Mou J., 343
 Mozetic P., 467
 Mozzani F., 261, 566
 Mpofu S., 344, 348
 Muccari G., 437, 439
 Mulé R., 375, 379, 556
 Mundula N., 415
 Mura S., 24
 Muram D., 408
 Muratore F., 540, 560, 561
 Muscarà M., 96, 434, 550
 Muss M., 438
 Musto A., 418, 457, 529, 541, 559
 Muto P., 461
 Mutti A., 257

N

Nacci F., 381
 Nalli C., 98, 442, 485, 490, 492, 565
 Nalotto L., 477
 Naredo E., 256
 Natalello G., 71, 73, 104, 457
 Natalucci F., 45, 465
 Naty S., 349, 393
 Navarini L., 13, 444, 467, 472, 474
 Neill L., 137
 Neri D., 386
 Neri R., 231, 498, 504, 505, 549
 Nicola S., 342
 Nieto-González J.C., 271
 Nihtyanova S., 527
 Nivuori M., 53, 68, 543
 Novelli G., 14
 Novelli L., 50, 378, 396, 484
 Nucera V., 363
 Nuesslein H., 374
 Nuno L., 271
 Nurminen T., 62
 Nurmohamed M.T., 338

O

Obici L., 547
 Occhipinti M., 73
 Ognibeni F., 82, 240
 Okada M., 343
 Olivieri I., 56, 98, 180, 238, 338, 448, 462, 498, 544, 558
 Olivieri M., 285
 Oliviero F., 84, 195, 289, 294, 362
 Ometto F., 228, 371, 373, 477, 528, 532

Onali S., 57, 80, 353
 Ong V.H., 527
 Orefice V., 10, 12, 396, 472, 473, 484
 Orlandi M., 40, 501
 Orlando I., 177, 181, 549
 Orrù G., 285
 Orrù V., 100
 Orsolini G., 82, 240, 399, 426, 487
 Ortmann R., 408
 Ortolan A., 84, 196, 362
 Ostuni P., 91, 557

P

Pacucci V.A., 465, 472, 484
 Padoan R., 222, 228, 234, 236, 545
 Padovan M., 96, 98, 469, 475
 Padula A.A., 180, 238, 448, 544, 558
 Padula M.C., 180, 544
 Pagani M., 410
 Pagano Mariano G., 374, 516, 533
 Paglionico A., 506, 508
 Paladini F., 543
 Palazzi C., 338, 544
 Palazzo R., 529
 Palladini A., 71
 Pallavicino A., 382
 Palmou N., 271
 Pancaldi F., 379
 Pantano I., 340, 389, 411
 Paolazzi G., 98, 222, 234, 236, 411, 498, 545, 557
 Paoletti F., 242
 Paolino S., 67, 70, 436, 486, 514, 519, 530, 531, 536
 Paraboschi E.M., 355
 Parisi M., 335
 Parisi A., 404
 Parisi F., 71, 73, 104, 541, 559
 Parisi S., 188, 261, 357, 369, 377, 405, 498, 567
 Parma A., 152, 252, 482, 483
 Parma G., 492
 Parmeggiani M., 540, 560
 Parodi M., 476, 567
 Paroni Sterbini F., 71
 Parrotta A., 437, 439
 Pascal P., 344
 Pascale M., 44
 Pascarelli N.A., 393
 Pascariello G., 490
 Pasqualucci S., 432
 Passerini G., 451
 Passiu G., 24, 190, 414, 415, 417
 Patanè M., 519
 Pavelka K., 346
 Pazzola G., 98, 561
 Pecani A., 286, 341, 419, 423
 Peccatori S., 98
 Pedica F., 221

- Pedini V., 507, 510
Pellegriano F., 382
Pellerito R., 185, 187, 261, 361, 498
Pellizzieri E., 180, 544
Peluso G., 78, 224, 258, 352, 444, 457, 506, 508, 529
Peluso R., 364
Pendolino M., 45
Pensa C., 153
Pepe F.M., 382
Peris K., 78, 352
Perna P., 344, 496
Perniola S., 53, 356
Peroni C.L., 357, 405
Perra D., 8
Perricone C., 14, 45, 50, 285, 286, 341, 378, 396, 418, 419, 423, 425, 465, 468, 472, 473, 484
Perricone R., 57, 78, 80, 88, 98, 352, 353, 444, 470
Perrone G., 472, 484
Perrone V., 409
Perrotta F., 86, 431
Pesaresi I., 556
Peterson L., 336
Petrelli F., 549
Petricca L., 51, 52, 125, 416, 568
Petruzzello C., 57, 80, 353
Pettiti G., 390, 460, 537
Piacentini G., 433
Piantoni S., 184, 414
Piaserico S., 84
Piazza I., 377, 447
Picchetto L., 555
Picerno V., 193, 194, 256, 436
Pieropan S., 433
Piga M., 8, 94, 96, 100, 190, 401, 414, 442, 469, 481, 487, 543
Pigatto E., 75, 102, 528, 532
Pignataro F., 474
Pilia J., 481
Pilloni A., 285, 378, 425
Pineda C., 256
Pipitone N., 498, 561
Pirone C., 468
Pisani A.M., 113
Pisani P., 434
Piscitelli F., 467
Pistone G., 392, 452
Pisu M.G., 403
Pitzalis C., 205
Pitzalis M., 100
Pizzanelli C., 556
Pizzino G., 102
Pizzorni C., 67, 70, 104, 486, 514, 519, 530, 531, 536
Platè I., 487
Plebani A., 328
Polimeni A., 285, 378, 425
Polistena B., 80
Politi C., 14
Polito P., 75, 228, 528, 532
Ponte C., 137
Pontikaki I., 327, 394, 409
Porta F., 256
Porter B., 346
Posteraro B., 71
Potenza C., 78, 352
Pozzi M.R., 457
Praino E., 68
Pratesi S., 116
Prato G., 90, 126
Prevete I., 98
Pricop L., 344
Priora M., 357, 399, 405
Priori R., 40, 96, 178, 285, 341, 396, 423, 501
Provenzano G., 391, 488, 489
Pucino V., 547
Pugliese D., 125
Pujatti P., 433
Punzi L., 75, 84, 178, 193, 194, 195, 196, 228, 289, 294, 362, 371, 373, 477, 528, 532
Purcaru O., 64
Puxeddu I., 501, 549, 553
- Q**
- Quaglini S., 479
Quarta E., 435
Quarta L., 60, 242, 253, 374
Quartuccio L., 40, 41, 59, 222, 226, 234, 264, 268, 354, 358, 360, 377, 406, 478, 498, 506, 537, 553, 559
Quattrocchio G., 456
- R**
- Rachino P., 537
Raffeiner B., 105, 188, 373
Raffetti E., 490
Raimondo M.G., 186
Ramazzotto F., 492
Ramirez G., 221
Ramiro S., 137
Ramonda R., 84, 91, 105, 195, 196, 294, 362
Ramoni V., 96, 98, 145, 475, 479
Rana F., 549
Rao M., 516
Rapaccini G.L., 125
Rasouliyan L., 348
Re K., 520
Realmuto C., 91
Recalchi S., 493
Rech J., 344
Reggia R., 492
Reginster J.Y., 213
Regola F., 414
Reich K., 347

- Reimold A., 344
Riccardi A., 515
Ricciardelli C., 382
Ricciari V., 285, 341, 420, 423, 529, 531
Richetta A., 78, 352
Richette P., 338
Riddle J., 403
Rigamonti F., 90, 126, 257, 357, 369, 387
Rigante D., 175, 181, 182, 232, 255, 546, 548, 550
Rinaldi A., 511
Rinollo C., 392, 452
Riva A., 298
Riva M., 457
Roberts W.N., 102
Robusto M., 355
Rocca R., 361
Roccatello D., 456
Rodrigues M., 98
Rogai V., 409
Roia D., 564
Rojas-Serrano J., 271
Rolla G., 342
Romanelli G., 113
Romano C.P., 513, 518, 527
Romano E., 69, 116, 438, 501
Romano M., 498
Romeo N., 98, 390, 460, 537
Rooney T., 403, 406, 407, 408
Rosa I., 69, 116
Rossi E., 375
Rossi F., 330
Rossi M., 364
Rossi P., 476
Rossi S., 48, 453, 522
Rossini M., 56, 82, 163, 240, 354, 359, 399, 401, 426, 433, 434, 487, 516
Rotondo C., 68, 534
Rovati L., 216, 451, 517, 540, 554
Ruaro B., 67, 436, 486, 514, 519, 530, 531, 536
Ruffa A., 57, 80, 353
Ruffatti A., 96, 98, 476, 491
Ruffatti A.T., 491
Ruffini S., 14
Rumi F., 26
Russi S., 268
Russo A., 556
Russo L., 435
Russo R., 404
Ruta D., 527
Rutigliano I.M., 341, 378, 425, 440, 473
- S**
- Saba P., 414
Sabatinelli D., 419
Sabatini E., 380, 390, 463, 510
Sabbadini M.G., 98
Sabbatino V., 364
Sacco S., 59, 226, 358, 360, 559
Saccon F., 3, 477
Sacrini F., 355
Sainaghi P.P., 498
Saitta A., 102
Sakellariou F., 244
Sakellariou G., 26, 376, 386, 442
Salaffi F., 91, 128, 351, 367, 376, 377, 422, 443, 445, 446, 498, 563, 564, 566, 569
Salandri A.G., 470
Salis G., 462
Salvarani C., 98, 137, 177, 330, 522, 540, 560, 561
Sandri G., 359
Sanduzzi A., 515
Sangari D., 461
Sangiorgi D., 409
Sangiovanni L., 421
Sanguinetti M., 71
Sanna G., 252
Sanpaolo E.R., 521
Sansonno D., 268
Santandrea S., 257
Santarsiero A., 238
Santilli D., 261, 566
Santo L., 60, 242, 253
Santoboni G., 444
Santonocito P., 556
Santucci A., 436
Sapienza C., 207
Saracco M., 261, 361
Saracini S., 467
Sartori M., 354, 360
Sarzi-Puttini P., 90, 91, 126, 185, 187, 257, 335, 357, 369, 386, 387, 394
Satulu I., 466
Saviola G., 401
Savore I., 507
Sblattero D., 448
Scambi C., 426
Scanu A., 193, 194, 195, 289, 294
Scarano E., 131, 448, 462
Scarati M., 357, 405
Scarcella C., 490
Scarpa R., 364, 492
Scarpato S., 498
Scarsi M., 414, 565
Schett G., 335
Schettino M., 351
Schiavon F., 222, 228, 234, 236, 545
Schievano E., 371
Schiff M., 346
Schito E., 550
Schlichting D., 406, 407
Schmidt W.A., 137
Schroder D., 248
Schwartz A., 271
Sciarra I., 529, 531

- Sciorati C., 517
 Sciortino D., 102
 Scioscia C., 242, 356, 534
 Scirè C.A., 26, 105, 188, 193, 194, 246, 256, 261, 367, 378, 442, 450, 469, 475, 498
 Scirocco C., 105, 440
 Scolieri P., 444
 Scotti N., 364
 Scrivo R., 50, 78, 285, 341, 352, 378, 396, 420, 444
 Sebastiani G.D., 98, 307, 386, 444
 Sebastiani M., 16, 91, 134, 271, 379, 498, 509, 555
 Secchiero P., 378
 Seccia V., 553
 Sechi L.A., 415
 Selmi C., 98, 355, 415, 498, 534
 Selva-O'callaghan A., 271
 Selvi E., 386, 436
 Semeraro A., 60, 242, 253, 377
 Seminara G., 390, 460, 537
 Sensi F., 78, 352
 Seo P., 248
 Serale F., 390, 460, 537
 Serio C., 436, 531
 Sessa P., 78, 352, 378, 444
 Sestili P., 430
 Setola C., 404
 Sfikakis P.P., 338
 Sfriso P., 178
 Shablakov A., 62
 Shaughnessy L., 150
 Shoenfeld Y., 301, 560
 Shuler C., 343
 Sicignano L.L., 182
 Siebert S., 338
 Signorini V., 98, 455
 Sili Scavalli A., 285
 Silva M., 261, 566
 Silvagni E., 91, 246, 367
 Silvestri E., 38, 232, 255
 Simeoni S., 525
 Simonetti D., 397
 Simpatico A., 181, 365
 Simpson J., 150
 Sinigaglia L., 98, 184, 199, 381
 Siringo S., 556
 Sisti L.G., 73
 Slart R.H.J.A., 137
 Smerilli G., 392, 564
 Smirnov P., 338
 Smith V., 514, 536
 Smolen J.S., 338, 403
 Soldano S., 70, 430, 514
 Sorgi M.L., 440
 Soriano A., 177, 540, 560
 Sorice M., 259, 418, 493
 Sorrentino R., 543
 Sota J., 175, 181, 546, 548, 549, 550
 Sotgia S., 415
 Sottini L., 222
 Spaggiari L., 561
 Spagnoli A., 420
 Spandonaro F., 80
 Spanò A., 364
 Specker C., 386
 Specks U., 142, 220, 248
 Spiera R., 248
 Spinella A., 134, 359, 522, 523, 524
 Spinelli F.R., 10, 12, 14, 45, 50, 153, 281, 286, 341, 378, 396, 418, 419, 420, 423, 425, 468, 470, 472, 473, 480, 484
 St Clair E.W., 248
 Stagnaro C., 471, 482, 483
 Stefanantoni K., 529, 531
 Steiner G., 42, 502
 Steri M., 100
 Stinco G., 358
 Stobbione P., 476
 Stone J., 248
 Strigini F., 152
 Stronati G., 513
 Studenic P., 42, 502
 Sulli A., 67, 70, 132, 436, 486, 514, 519, 530, 531, 536
 Sverzellati N., 261, 566
- T**
- Tadiotto G., 84
 Tagetti A., 82
 Tagliati C., 445
 Taglietti M., 492
 Tahir H., 344
 Takeuchi T., 403
 Talamont M.L., 88
 Talarico R., 231
 Talavera P., 394
 Talotta R., 90, 126, 257, 357, 369, 387
 Tamburello A., 520
 Tanaka Y., 408
 Tani C., 98, 152, 231, 252, 455, 471, 482, 483
 Tao A., 347
 Taraborelli M., 474, 483
 Tarantino G., 389
 Taras L., 24
 Tardella M., 376, 566
 Tasso M., 364
 Tavoni A.G., 488, 504, 549, 556
 Taylor P., 407, 408
 Teil M., 150
 Teng L., 335
 Tenti S., 393
 Teoli M., 78, 352
 Terslev L., 256
 Tesei G., 110
 Theander E., 338

Tincani A., 96, 98, 150, 154, 328, 369, 387, 391, 400, 414, 442, 469, 474, 475, 483, 485, 490, 492, 521, 565
 Tirri E., 404
 Tirri R., 458, 459
 Tisato V., 378
 Tolusso B., 51, 52, 125, 275, 416, 568
 Tomai Pitinca M.D., 435
 Tomatis V., 486, 531
 Tomelleri A., 453
 Tomietto P., 469, 498
 Tonelli R., 134
 Tonello M., 75, 96, 476, 491, 532
 Tonolo S., 403, 408
 Tormenta S., 428, 429
 Toscano C., 193, 194, 256, 436
 Toscano M., 380, 390, 463, 510
 Tosi G.M., 175, 546, 549
 Tosi M., 550
 Trabattoni D., 387
 Tramontano G., 56, 338, 448, 462, 558
 Tresoldi M., 451, 453
 Trevisan M.T., 525
 Trevisani M., 98, 375, 379
 Triggianese P., 57, 80, 353
 Tripoli A., 43, 455, 504, 505, 507
 Trombetta A.C., 70, 436, 514, 530, 536
 Tropea S., 385, 422, 556
 Troplini S., 399
 Trotta A., 519
 Truglia S., 259, 341, 378, 396, 425, 465, 468, 469, 470, 472, 473, 484, 493
 Truzzi M., 409
 Turchetti G., 471

U

Ubiali T., 394, 409
 Ughi N., 105, 199
 Ugolini S., 426
 Urban M.L., 232
 Urbani S., 78, 352
 Urso L., 68

V

Vacchi C., 134, 509
 Vadacca M., 13, 98, 472, 474
 Vagelli R., 152, 252, 471, 482, 483
 Vagnani S., 252
 Vago T., 257
 Valentini E., 44, 372, 500
 Valentini V., 372
 Valesini G., 10, 12, 14, 40, 45, 50, 78, 153, 178, 259, 281, 285, 286341, 352, 378, 396, 418, 419, 420, 423, 425, 440, 444, 465, 468, 470, 472, 473, 484, 493, 501, 529

Van Der Heijde D., 62, 64, 406
 Van Tubergen A., 150
 Vanhaecke A., 536
 Vannozi L., 175, 177, 550
 Vantaggiato E., 198, 359, 380
 Varenna M., 171, 199
 Varriano V., 506, 508
 Vasconcelos C., 311
 Vasile M., 461, 529, 531
 Vaso N., 567
 Venerito V., 379, 543
 Veniero P., 557
 Ventura D., 257, 357, 369, 387
 Venturini A., 516
 Venturini M., 567
 Venturini V., 518
 Verduci E., 550
 Vernuccio A., 13
 Viapiana O., 82, 198, 240, 359, 386, 399, 401, 426, 434, 487
 Vicente E., 271
 Vidili G., 24
 Viganò R., 397, 409
 Vignano R.,
 Villa E., 359
 Viora U., 399, 403, 408
 Visalli E., 98
 Vitale A., 143, 175, 177, 181, 182, 232, 255, 365, 543, 546, 547, 548, 549, 550
 Vitale P., 392, 452
 Vitiello M., 401
 Vitolo B., 48, 479
 Vivaldelli E., 98
 Voll R., 386
 Volpe A., 397, 557
 Volpe P., 362
 Vomero M., 12, 50, 153, 285418, 419, 420, 440
 Vukatana G., 375

W

Wang M., 150
 Warner R., 248
 Whitlock M., 137
 Widmer A., 346
 Winthrop K., 403
 Witt S., 406
 Wolenski L., 382
 Wollenhaupt J., 335, 386
 Wright G., 407

X

Xie L., 406, 408

Z

- Zabotti A., 59, 354, 358, 360, 442, 451
Zamudio-Cuevas Y., 195
Zanatt E., 528
Zanatta E., 75, 532
Zandonella Callegher S., 41
Zandonella S., 41, 478, 506, 553
Zanetti A., 105, 188, 358
Zanetti E., 369, 400
Zanframundo G., 48, 244, 386
Zappatini S., 469
Zatti S., 96, 492
Zedda A., 487
Zen M., 3, 469, 477
Zentilin A., 490
Zerbini A., 540
Zerbini C., 435
Zicolella R., 362
Zikan V., 435
Zoli A., 224, 555
Zuccaro C., 60, 242, 253
Zucchetta P., 362
Zucchi F., 199
Zucchi G., 379
Zuliani F., 354, 358, 360
Zuliani L., 98, 113, 513