

2018 • Vol. 70 • (Numero Speciale 1)



# Reumatismo

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

55° Congresso Nazionale SIR

REVIEW COURSE



**sir**

Società Italiana  
di Reumatologia

# REUMATISMO

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



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



© Copyright 2018 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

**In copertina**

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

# **Consiglio Direttivo SIR**

## **Presidente**

Mauro Galeazzi

## **Past President**

Ignazio Benedetto Olivieri†

## **Presidente Eletto**

Luigi Sinigaglia

## **Vice Presidente**

Luigi Di Matteo

## **Segretario Generale**

Roberto Caporali

## **Consiglieri**

Salvatore Antonelli • Giovanni Arioli  
Gianluigi Bajocchi • Mario Bentivegna  
Salvatore D'Angelo • Roberto Gerli  
Alessandro Mathieu • Luca Quartuccio  
Fausto Salaffi • Angela Tincani • Guido Valesini

## **Segretario alla Presidenza**

Gian Domenico Sebastiani

## **Tesoriere**

Sergio Castellini

## **Collegio dei Presidenti Emeriti**

*Presidente*

Silvano Todesco

*Vice Presidente*

Stefano Bombardieri

*Segretario*

Umberto Ambanelli

Bianca Canesi • Marco Matucci Cerinic • Giovanni Minisola  
Carlomaurizio Montecucco • Giampiero Pasero

## **Collegio dei Revisori dei Conti**

*Presidente*

Carlo Leopoldo Lumi

*Revisore*

Oriana Baglieri

*Revisore*

Maurizio Pin

# REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

## Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

## Condirettori (*Coeditors*)

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

## Vicedirettori (*Associate Editors*)

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

## Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

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

## Redattori Aggregati (*Junior Editors*)

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

## Comitato Scientifico

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



---

# 55° CONGRESSO NAZIONALE SIR REVIEW COURSE

## REVIEW COURSE

Moderatori: *L. Di Matteo* (Pescara), *R. Perricone* (Roma)

<b>La tossicità degli antimalarici: tra miti, leggende e realtà .....</b>	<b>7</b>
<i>M. Gerosa</i> (Milano)	
<b>Vaccinazioni consigliate oggi nelle malattie reumatiche.....</b>	<b>8</b>
<i>G. Valesini, C. Perricone</i> (Roma)	
<b>La sindrome da attivazione macrofagica in Reumatologia: diagnosi e management.....</b>	<b>16</b>
<i>L. Iaccarino</i> (Padova)	
<b>Trattamento dell'AR in pazienti con storia di neoplasia.....</b>	<b>22</b>
<i>G. Bajocchi</i> (Reggio Emilia)	

# **La tossicità degli antimalarici: tra miti, leggende e realtà**

**M. Gerosa**

*Milano*

*Non pervenuto.*



# Vaccinazioni consigliate oggi nelle malattie reumatiche

G. Valesini, C. Perricone

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

## INTRODUZIONE

La vaccinazione rappresenta lo strumento di medicina preventiva più efficace per il controllo delle malattie infettive. I pazienti con malattie reumatiche autoimmuni presentano un aumentato rischio di contrarre infezioni per diverse cause: lo squilibrio nei meccanismi immunitari di difesa, il presentarsi di un 'locus minoris resistentiae' e l'uso di farmaci immunosoppressori (1-5).

L'uso corretto delle vaccinazioni assume quindi grande importanza proprio in questi pazienti.

La sicurezza nonché l'efficacia dei vaccini merita quindi un'attenta valutazione per quanto attiene alla scelta del tipo di vaccino (vivo attenuato, inattivato), degli antigeni vaccinali, (essendo alcuni più immunogenici di altri), nonché del momento in cui praticare la vaccinazione che deve tenere conto da una parte l'esigenza di evocare una risposta immune protettiva e dall'altro il rischio di possibili episodi di riacutizzazione di malattia.

Dal momento che le persone con malattie autoimmuni possono necessitare di un trattamento immunosoppressivo è necessario valutare accuratamente la loro anamnesi vaccinale e programmare quindi le vaccinazioni ritenute opportune prima dell'inizio del trattamento così da ottenere una risposta ottimale (6).

È altresì necessario considerare l'entità dell'effetto immunosoppressivo indotti dalle terapie già in atto ed a questo scopo si ritiene che *bassi livelli di immunodepressione* siano imputabili a trattamenti con prednisone <2 mg/kg fino ad un massimo di 20 mg/die; metotrexate (MTX) ≤0,4 mg/kg/settimana; azatioprina ≤3 mg/kg/die; 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/die, ciclosporina ≤2,5 mg/kg/die, ciclofosfamide ≤0,5-2 mg/kg/die per os, leflunomide ≤0,25-0,5 mg/kg/die (Tabella I) (3, 4)

Regimi che determinano invece *alti livelli di immunosoppressione* includono trattamenti che

superano i dosaggi descritti sopra o l'utilizzo di agenti biologici quali gli inibitori del TNF-alfa e gli anticorpi anti-CD20. Le terapie di combinazione possono aumentare ulteriormente il livello di immunodepressione (7, 8). In linea generale, i trattamenti delle malattie reumatiche con idrossiclorochina e sulfasalazina non sono considerati immunosoppressivi (Tab. I) (4).

Nella disamina di tutti gli aspetti delle vaccinazioni nei soggetti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni un utile punto di riferimento è rappresentato dalle raccomandazioni formulate da un gruppo di esperti dell'EULAR (3).

Al momento della prima visita, va accuratamente accertato lo stato delle vaccinazioni già ricevute dal paziente in un vero e proprio *triage pre-vaccinale* (Tab. II), registrando chiaramente l'eventuale comparsa di eventi avversi, comprese le riacutizzazioni di malattia.

Nei pazienti con malattie autoimmuni è opportuno che i vaccini vengano somministrati durante le fasi

Tabella I - (3, 4, 7, 8).

Bassi livelli di immunodepressione	
Prednisone	<2 mg/kg fino ad un massimo di 20 mg/die;
Metotrexate	≤0,4 mg/kg/settimana;
Azatioprina	≤3 mg/kg/die;
6-Mercaptopurina	≤1,5 mg/kg/die,
Ciclosporina	≤2,5 mg/kg/die,
Ciclofosfamide	≤0,5-2 mg/kg/die per os,
Leflunomide	≤0,25-0,5 mg/kg/die
Alti livelli di immunosoppressione	
Trattamenti che superano i dosaggi sopra descritti	
Utilizzo di farmaci biologici (quali gli inibitori del TNF-alfa e gli anticorpi anti-CD20.	
Terapie di combinazione.	

di remissione clinica (3). Va d'altra parte rilevato che gli studi che hanno incluso pazienti in fase di malattia con attività moderata o grave non hanno mostrato una maggiore incidenza di effetti collaterali (inclusi *flare* di acuzie di malattia); questi studi sono stati condotti però su popolazioni troppo esigue per sostenere con sufficiente certezza che vaccinare durante le fasi di malattia attiva sia sicuro ed efficace (9).

Al fine di ottimizzarne l'immunogenicità i vaccini vivi inattivati devono essere somministrati 2 settimane o più prima dell'inizio della terapia potenzialmente immunosoppressiva (8, 10). I vaccini vivi devono invece essere somministrati almeno 4 settimane prima che inizi detta terapia (al fine di ridurre il rischio di malattia causata dall'agente vaccinale) e sono controindicati nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia (7). Questo intervallo tuttavia può variare in base all'entità della condizione di immunosoppressione del soggetto. In caso di terapia con Rituximab, è preferibile iniziare le vaccinazioni 4 settimane prima dell'inizio della terapia biologica o, se ciò non è possibile, al-

meno 6 mesi dopo l'ultima infusione. Questo perché i pazienti che ricevono Rituximab hanno una ridotta risposta (sia umorale che cellulare) ai vaccini, con minore produzione di anticorpi protettivi per i vaccini anti-influenzale e anti-pneumococco. Si ha invece una risposta immunitaria efficace dopo vaccinazione antitetanica già dopo 24 settimane la somministrazione di rituximab (11, 12). Per massimizzare la protezione vaccinale contro le malattie che si possono prevenire mediante vaccinazione prima di una terapia immunosoppressiva è indicato procedere con una schedula accelerata e, nei casi in cui non è prevista una schedula accelerata, devono essere utilizzati gli intervalli minimi tra le dosi per assicurare una rapida protezione (7, 13, 14).

Prima di somministrare un vaccino vivo vanno inoltre scrupolosamente considerati i principi generali del *triage pre-vaccinale* che deve accertare se il paziente ha ricevuto nell'ultimo anno trasfusioni di sangue, emoderivati, immunoglobuline o farmaci antivirali. Si deve inoltre indagare se il paziente vive con persone che hanno malattie

**Tabella II** - Triage pre-vaccinale dell'adulto con malattie reumatiche.  
(Modificato da "41, Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni - Quinta edizione").

1) Il paziente sta bene oggi?	SI	NO
2) Il paziente è immunodepresso?	NO	SI
3) Il paziente o i suoi familiari (fratelli o genitori) hanno mai avuto convulsioni, epilessia o disturbi neurologici?	NO	SI
4) Il paziente è allergico a farmaci, alimenti, al lattice o altre sostanze?	NO	SI
5) Il paziente ha mai avuto reazioni gravi ad una precedente dose di vaccino?	NO	SI
6) Il paziente ha altre malattie con compromissione del sistema immunitario come tumore, leucemia, infezione da HIV?	NO	SI
7) Il paziente ha malattie croniche metaboliche, cardiache, respiratorie, renali, di altri organi o apparati o disturbi della coagulazione?	NO	SI
8) Negli ultimi 6 mesi, il paziente ha assunto farmaci per lunghi periodi, oppure è stato sottoposto a radioterapia o dialisi?	NO	SI
9) Il paziente è mai stato sottoposto ad interventi chirurgici?	NO	SI
10) Il paziente ha ricevuto vaccini nell'ultimo mese?	NO	SI
11) Il paziente fa terapia con metotrexate?	NO	SI
11) Il paziente fa terapia con biologici anti-TNF	NO	SI
12) Il paziente fa terapia con biologici anti-CD20	NO	SI
13) Il paziente fa terapia con altri bDMARDs	NO	SI
14) Il paziente fa terapia con tDMARDs (JAKi)	NO	SI
<b>Solo per i vaccini vivi</b>		
15) Il paziente ha avuto infezioni ricorrenti o persistenti o gravi?	NO	SI
Note:		

che possono indurre condizioni di immunodeficienza (es. HIV, tumori) o sono sottoposte a terapia immunosoppressiva (es. trapianto di midollo, chemioterapia, radioterapia). La stessa prudenza merita infine l'eventuale convivenza con donne in gravidanza.

Le vaccinazioni con **vaccini vivi attenuati** dovrebbero essere evitate per quanto possibile nei pazienti con malattie autoimmuni e immunodepressione in quanto questi potrebbero indurre infezioni anche gravi. Il vaccino contro l'herpes-zoster può essere somministrato con sicurezza nei pazienti trattati con corticosteroidi per brevi periodi (<14 giorni), se lo steroide è somministrato a dosaggi da bassi a moderati (<20 mg/die di prednisone equivalenti), se è somministrato per via intra-articolare, se il trattamento a lungo termine è effettuato a giorni alterni con dosi basse/moderate di corticosteroidi sistemici a breve durata d'azione. Potrebbe essere consigliata inoltre una sospensione temporanea della terapia immunosoppressiva prima della vaccinazione con vaccini vivi attenuati. Di fatto, i vaccini vivi sono generalmente controindicati nei pazienti immunodepressi; un'eccezione è rappresentata dai vaccini anti-morbillo/parotite/rosolia (anti-MPR) e anti-varicella, che possono essere considerati per i pazienti con immunodepressione di media gravità (3, 4).

La vaccinazione con il *vaccino anti-influenzale* è fortemente raccomandata nei pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche. In effetti, sebbene l'esatta incidenza della sindrome influenzale sia sconosciuta nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche, questi hanno un elevato rischio *quoad vitam* a causa di severe infezioni polmonari. Il vaccino anti-influenzale si è dimostrato efficace nel ridurre i ricoveri e la mortalità dovuti a polmonite conseguente ad influenza, soprattutto nei pazienti anziani con malattie reumatologiche. Questo tipo di vaccino è comunque in grado di indurre una risposta protettiva in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES), sclerosi sistemica (SSc) e vasculiti ANCA-associate anche sotto trattamento con DMARD e/o anti-TNF.

In alcune circostanze ed in alcuni pazienti si rende necessaria la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino anti-influenzale per ottenere una migliore protezione (15) anche se nelle persone con grave immunodepressione una seconda dose non risulta aumentare l'immunogenicità (16). È in ogni caso consigliato vaccinare anche i contatti

stretti. Recentemente è stato proposto di sospendere per due settimane la somministrazione di MTX al fine di migliorare l'immunogenicità della vaccinazione anti-influenzale in pazienti con artrite reumatoide senza effetti negativi sull'attività di malattia (17).

Arad et al. (18) inoltre, hanno riportato che l'allungamento dei tempi di somministrazione fra i cicli di rituximab e la somministrazione del vaccino antiinfluenzale sembra migliorare la risposta anticorpale al vaccino. Anche abatacept e tocilizumab sembrano ridurre la risposta umorale alla vaccinazione con pH1N1 (forma pandemica) rispetto al MTX pur raggiungendo una risposta soddisfacente (19, 20).

La terapia combinata tofacitinib e MTX sembra anch'essa associata ad una minore risposta umorale al vaccino anti-influenzale, rispetto al placebo o alla monoterapia con MTX o tofacitinib, raggiungendo comunque una risposta soddisfacente (21). La *vaccinazione anti-pneumococcica* con il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23) è fortemente raccomandata nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche. In effetti lo pneumococco rappresenta l'agente patogeno più comune delle infezioni polmonari in questi soggetti. La vaccinazione anti-pneumococcica sembra indurre una risposta umorale leggermente ridotta, ma comunque protettiva, in pazienti affetti da AR, LES, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e SSc, anche se trattati con farmaci immunosoppressori (3). D'altra parte, la vaccinazione anti-pneumococcica nei pazienti con malattie reumatologiche sembra sicura, anche se gli studi non riguardano casistiche adeguate per dimensione campionaria e tempi di osservazione.

La risposta anticorpale al vaccino anti-pneumococcico è migliore quando i pazienti vengono immunizzati 10-15 giorni prima dell'inizio della terapia con DMARD. Sono raccomandate due dosi di vaccino PPV13 separate da un intervallo di 5 anni, a meno che la prima dose non sia stata somministrata dopo il 65 anno di età; in questo caso non sono peraltro raccomandate dosi aggiuntive. L'intervallo tra le due dosi deve essere di 5 anni, ma anche se questo intervallo non è stato rispettato, le due dosi vanno considerate valide e non devono essere eseguite ulteriori somministrazioni (22).

In pazienti con AR è stata proposta la vaccinazione con il vaccino 13-valente (PCV13) che si è dimostrato immunogenico anche in pazienti trattati con anti-TNF (23); questo ha indotto ad adotta-

re una strategia di vaccinazione con una dose di PCV13 seguito a distanza di due mesi da una dose di PPV23. I livelli di persistenza della protezione non sembrano superare in questo caso i due anni (24).

Per quel che concerne la risposta anticorpale, l'esposizione a MTX è stata associata a una risposta ridotta rispetto ai soggetti sani (25), mentre la risposta non sembra essere influenzata dalla terapia con farmaci anti-TNF (26). Inoltre, la terapia di combinazione rituximab+MTX sembra ridurre la risposta alla vaccinazione anti-pneumococcica rispetto alla terapia con MTX in monoterapia (27). Vi sono dati contrastanti circa l'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica con PPV23 in pazienti trattati con abatacept (28), mentre la monoterapia con tocilizumab non è associata ad una ridotta risposta a questo vaccino (29); tuttavia, se utilizzato in combinazione con MTX, questo potrebbe compromettere la risposta al sierotipo 6B/23F (30). Infine, per quel che concerne tofacitinib, la terapia di combinazione con MTX è stata associata ad una ridotta risposta umorale al vaccino PPV23 rispetto alla monoterapia con tofacitinib o MTX. La sospensione temporanea di tofacitinib, 1 settimana prima e dopo la vaccinazione con PPV23, sembra avere scarso effetto sulla risposta umorale al vaccino (21).

I pazienti con malattie reumatiche dovrebbero ricevere la *vaccinazione con il tossoide tetanico* seguendo le stesse raccomandazioni in atto per la popolazione generale. In caso di ferite gravi e/o contaminate in pazienti che hanno ricevuto rituximab nelle 24 settimane precedenti l'evento, va praticata l'immunizzazione passiva con immunoglobuline umane antitetaniche. Nei pazienti con AR e LES, l'efficacia della vaccinazione antitetanica risulta simile a quella ottenuta nei soggetti sani. A seconda dei casi valutare se è opportuno il controllo della risposta (titolo) anticorpale (32). La *vaccinazione contro l'Herpes Zoster (HZV)* è un'opzione da considerare nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche. È stato osservato infatti, che rispetto alla popolazione generale, i pazienti con AR, LES, vasculiti ANCA associate e polimiosite/dermatomiosite presentano un rischio aumentato di sviluppare un'infezione da HZV. Rischio che aumenta ulteriormente nei pazienti trattati con corticosteroidi, agenti anti-TNF e DMARD quali ciclofosfamide, azatioprina e leflunomide, ma non con MTX (3). Il vaccino contro HZV riduce l'occorrenza di Herpes Zoster e della

nevralgia post-erpetica nei pazienti oltre i 60 anni, ma va valutato con cautela lo stato di immunosoppressione dei pazienti. È stato infatti proposto che la somministrazione del vaccino avvenga solo per i malati reumatologici non gravemente immunocompromessi e che risultino sieropositivi per gli anticorpi anti-HZV. Questo al fine di prevenire l'infezione primaria dovuta al ceppo presente nel vaccino (3).

Oltre al vaccino vivo attenuato (HZV/va) è ora disponibile un vaccino ricombinante con adiuvante (HZV/su) che è da preferire per la sua maggiore efficacia.

Il vaccino anti-HZV/va può essere considerato per i pazienti con immunodepressione di media gravità. Il vaccino può essere somministrato anche durante il trattamento con DMARD se il medico curante ritiene che il rischio di malattia superi il rischio potenziale di vaccinazione (33). La valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore, eventualmente con la consulenza del medico specialista che ha in cura il caso (33). Se viene somministrato il vaccino vivo per lo Zoster, questo deve essere somministrato solo a pazienti con una storia nota di varicella o a pazienti sieropositivi per il virus della varicella zoster. Se l'anamnesi di varicella è incerta o inattendibile si raccomanda di testare gli anticorpi contro VZV (3, 34).

Circa il rischio di infezione da HZV, questa è più elevata in pazienti trattati con JAK inibitori (tofacitinib e baricitinib) rispetto a pazienti trattati con farmaci biologici, sebbene sia minimo il rischio di infezione grave (ovvero che richieda ospedalizzazione, terapia antivirale per via endovenosa o sia causa di morte). Nel caso di inizio di terapia con JAKi, è suggerita la vaccinazione con un vaccino vivo attenuato che è disponibile e approvato per l'uso in soggetti di età  $\geq 50$  anni, indipendentemente della storia pregressa di infezione da varicella o HZ (35-37)

Non ci sono studi clinici prospettici per valutare l'efficacia clinica e sicurezza della vaccinazione HZV specificatamente in pazienti con AR. Il rischio di HZ è significativamente inferiore nei pazienti vaccinati rispetto ai non vaccinati nei 5 anni successivi la vaccinazione, con un effetto protettivo che scompare il sesto e settimo anno dopo la vaccinazione. È probabile dunque che i pazienti possano beneficiare di un richiamo alcuni anni dopo la prima vaccinazione (38).

Idealmente, la vaccinazione anti-HZV dovrebbe essere praticata almeno 1 mese prima di iniziare una

qualsiasi terapia con farmaci biologici. Probabilmente, considerando l'incidenza variabile dell'infezione da HZ in base all'area geografica, e il tasso molto basso di casi con presentazione clinica severa, l'indicazione alla vaccinazione con HZV va valutata con cautela in pazienti con AR. Può essere presa in considerazione soprattutto nei pazienti con AR di lunga durata che hanno assunto precedentemente due o più DMARD biologici (34)

Il *papilloma virus umano (HPV)* è un virus a DNA responsabile di un gran numero di infezioni del tratto ano-genitale. Queste infezioni decorrono in genere in modo asintomatico e nell'arco di due anni si risolvono, in alcuni casi però, specie in individui immunocompromessi, l'infezione diventa sintomatica e persiste a lungo. Alcuni sierotipi virali (oncogeni) si associano a maggior rischio di lesioni squamose intraepiteliali e cancro cervicale. I pazienti con malattie autoimmuni ed in particolar modo con LES possono avere un rischio aumentato di *infezione da HPV*, nonché di maggiore persistenza dell'infezione da parte di sottotipi più frequentemente associati a rischio oncologico (39).

La vaccinazione contro HPV può essere valutata in casi selezionati di pazienti con malattie autoimmuni, soprattutto con vaccino 9-valente. I pazienti che hanno presentato un maggior numero di *flare* renali e che hanno ricevuto più intensa e più prolungata terapia immunosoppressiva, presentano maggiore probabilità di avere una seronegativizzazione degli anticorpi anti-HPV con conseguente riduzione del potere protettivo della vaccinazione (39). Questo rappresenta sicuramente un limite cui se ne associa un altro, rappresentato dall'occorrenza di eventi tromboembolici venosi (TEV), che ne controindicano l'impiego nelle pazienti con concomitante sindrome da anticorpi antifosfolipidi, anche se questi eventi non sono attribuibili con certezza alla somministrazione del vaccino (3).

*Nei pazienti con asplenia, o con ridotta funzionalità splenica*, è raccomandata la somministrazione dei vaccini anti-influenzale, anti-pneumococcico, anti-*Haemophilus Influenzae* di tipo B e anti-meningococco di tipo C, in quanto tali pazienti sono a rischio di manifestare una *Overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI). È questa una condizione rara, ma potenzialmente fatale, sostenuta da batteri capsulati (quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* di tipo B, *Neisseria meningitidis*) che può verificarsi come evento secondario a seguito di infezione influenzale. Ai pazienti ipo/asplenic si raccomanda, in caso di

viaggio in zone dove sono endemici altri ceppi di meningococco (A, Y, W135), di eseguire la vaccinazione anche per questi sottotipi.

Comunque, i vaccini inattivati, ricombinanti, subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi possono essere somministrati a tutti i pazienti immunocompromessi ma la risposta alla maggior parte dei vaccini può essere ridotta. Va considerata la somministrazione di una ulteriore dose dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia (3, 4).

*La vaccinazione contro l'epatite A e/o l'epatite B* è consigliata solo in pazienti con malattie autoimmuni esposti ad alto rischio infettivo. La riattivazione dell'infezione da epatite B può d'altra parte verificarsi in seguito al trattamento con farmaci immunosoppressori o immediatamente dopo l'interruzione del farmaco immunosoppressore. A tal proposito, la riattivazione del virus dell'epatite B può essere severa ed avere un alto tasso di mortalità in pazienti trattati con farmaci immunosoppressori (soprattutto anti-TNF) durante il tapering della terapia (40). Tuttavia, non essendo presenti in letteratura studi comparativi, non è ancora certo se la causa della riattivazione sia la terapia immunosoppressiva in sé, un'acuzie di malattia o il decorso naturale dell'infezione cronica da epatite B. La vaccinazione contro l'epatite B evoca una risposta protettiva nella maggior parte dei pazienti con malattie reumatiche, con percentuali di efficacia comprese fra il 68-93%, ridotte soprattutto nei pazienti trattati con DMARD e glucocorticoidi (41). Il consiglio è di vaccinare i pazienti, contro l'epatite A e/o contro l'epatite B, solo quando il rischio di contrarre queste infezioni è aumentato (ad esempio in caso di viaggio o di residenza in paesi con infezione endemica di epatite A e/o B); se vi è un aumento del rischio di esposizione all'infezione, (come nel caso di operatori sanitari o di amici e parenti dei pazienti che risultino infetti); o ancora nel caso in cui il titolo degli anticorpi protettivi contro l'epatite A e/o B non sia adeguato (3, 4).

*La vaccinazione antitubercolare con BCG* non è raccomandata nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche; sebbene infatti l'incidenza di tubercolosi sia aumentata in questi pazienti, in particolare quelli trattati con farmaci immunosoppressori come DMARD e corticosteroidi, nella grande maggioranza di questi casi si tratta di riattivazione di infezioni latenti contratte precedentemente, che non possono dunque essere condizionate dalla vaccinazione. L'efficacia inoltre della vaccinazione con BCG non è stata chiaramente di-

mostrata nella prevenzione della tubercolosi negli adulti. Il vaccino con BCG contiene d'altra parte micobatteri attenuati e può indurre una sindrome da BCG nei pazienti immunodepressi (3).

Si consiglia ai pazienti con malattie reumatiche che intendano intraprendere viaggi di sottoporsi a vaccinazioni seguendo le regole generali, salvo che per i vaccini con agenti viventi attenuati che vanno evitati, ove possibile. Scarsi sono gli studi a riguardo, sebbene sia stato osservato un rischio incrementato di contrarre tubercolosi nei pazienti con AR o LES. Anche l'incidenza di colera, difterite, epatite A, infezione meningococcica, poliomielite, rabbia, tetano, encefalite da puntura di zecche, febbre tifoide e febbre gialla è sconosciuta in questi pazienti. Dunque, per la protezione dei pazienti nei confronti delle malattie legate ai viaggi, andrebbero somministrati i vaccini raccomandati per la popolazione generale. Fanno eccezione le vaccinazioni con il BCG, il vaccino antipolio orale, il vaccino orale contro il tifo e la febbre gialla che contengono microrganismi vivi attenuati e che potrebbero determinare infezioni anche severe in soggetti immunosoppressi.

In particolare il *vaccino contro la febbre gialla* in genere non è indicato per soggetti immunodepressi, per cui la sua somministrazione deve essere posticipata fino al ripristino della competenza immunitaria. In generale non è raccomandato nei pazienti con malattie autoimmuni. In caso non sia possibile rimandare il viaggio verso zone a reale rischio di malattia o garantire una adeguata protezione contro le punture di insetto, la valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore, eventualmente con la consulenza del medico specialista che ha in cura il caso (3). Una singola dose di vaccino contro la febbre gialla è sufficiente per conferire una immunità protettiva contro la febbre gialla per tutta la vita per cui la rivaccinazione non è più ritenuta necessaria, salvo casi eccezionali (42, 43).

Il *vaccino (orale) Ty21a contro la febbre tifoide* è altrettanto controindicato nei pazienti con malattie autoimmuni. Se questi soggetti viaggiano in zone di epidemia devono essere vaccinati con il vaccino polisaccaridico Vi di *Salmonella Typhi* (44). È importante vaccinare questi pazienti perché è stato dimostrato un alto rischio di sviluppare una febbre tifoide. Le persone immunodepresse possono avere una risposta subottimale al vaccino, è quindi opportuno enfatizzare l'importanza di rispettare scrupolosamente le misure riguardanti l'igiene

personale, l'utilizzo dell'acqua e gli alimenti (45). La *vaccinazione Anti-rabbica pre-esposizione* va rinviata nei pazienti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni ed evitata, per quanto possibile, l'esposizione al rischio di infezione. I pazienti a rischio vanno vaccinati per via intramuscolare e va testato il titolo anticorpale da 2 a 4 settimane dopo la somministrazione della terza dose. La negatività del titolo anticorpale dopo la terza dose (<0,5 UI/ml) richiede un'attenta valutazione del rischio ed è indicata la somministrazione di una dose aggiuntiva del vaccino (46, 47).

In caso di profilassi post-esposizione (con vaccino e immunoglobuline iperimmuni) non dovrebbero essere somministrate terapie immunosoppressive. Se però la malattia di base richiede di essere trattata, la vaccinazione e la somministrazione di immunoglobuline iperimmuni va eseguita con contestuale valutazione del titolo anticorpale da 2 a 4 settimane dopo la somministrazione della 5ª dose. In caso di titolo anticorpale <0,5 UI/ml va somministrata una dose aggiuntiva (46, 47).

## BIBLIOGRAFIA

1. Perricone C, Agmon-Levin N, Valesini G, Shoenfeld Y. Vaccination in patients with chronic or autoimmune rheumatic diseases: the ego, the id and the superego. *Joint Bone Spine*. 2012; 79: 1-3.
2. de Martino M, Chiappini E, Galli L. Vaccines and autoimmunity. *Int. J. Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26: 283-90.
3. Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 414-22.
4. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1704-12.
5. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 341-52.
6. Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28: 330-6.
7. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017; 80: 10-27.
8. Gluk T and Muller-Ladner U. Vaccination in patients

- with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1459-65.
9. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNF alpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol*. 2010; 134: 113-20.
  10. British Columbia - Immunization Programs and Vaccine Preventable Disease Service Communicable Disease Control Manual Immunization 6.
  11. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12: R111.
  12. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, de Bree GJ, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36: 5832-45.
  13. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP and Halsey NA. Measles vaccine. *Vaccines* 6ª edizione a cura di Plotkin SA, Oresteina WA, Offit PA. Edizioni Elsevier. 2012; 20: 352-87.
  14. Bartolozzi G. *Vaccini e Vaccinazioni*. Terza edizione. Elsevier Editore. 2012.
  15. Pugès M, Biscay P, Barnetche T, Truchetet MÉ, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 1664-72.
  16. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. *Vaccines* 6ª edizione a cura di Plotkin SA, Oresteina WA, Offit PA. Edizioni Elsevier. 2012; 63: 1243-56.
  17. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 898-904.
  18. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011; 29: 1643-8.
  19. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013; 65: 476-80.
  20. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 511-6.
  21. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 687-95.
  22. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: The Pink Book Supplement* 2017.
  23. Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, Teloni R, Mariotti S, Spinelli FR, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol*. 2018; 195: 18-27.
  24. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, Molto A, Launay O, Batteux F, Dougados M. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14: 1464-70.
  25. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45: 106-11.
  26. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 3723-32.
  27. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 64-74.
  28. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 357.
  29. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1362-6.
  30. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 818-22.
  31. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1555-61.
  32. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J et al. Prevention of Infections During Primary Immunodeficiency. *CID*. 2014; 59: 1462-70.
  33. Chakravarty EF. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Dis-

- eases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 111-21.
34. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36: 317-28.
  35. Cohen S, Koenig A, Wang L et al. Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 32-6.
  36. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1969-97
  37. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2018.
  38. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of Zoster vaccine in elderly adults following documented herpes Zoster. *J Infect Dis.* 2013; 208: 559-63.
  39. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine.* 2018; 36: 3301-7.
  40. Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hepatol Res.* 2012; 42: 333-9.
  41. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 623-5.
  42. Staples JE, Bocchini JA, Rubin L, and al. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015 *MMWR / June 19, 2015 / Vol. 64 / No. 23, 647-50.*
  43. World Health Organization. Vaccines and vaccination yellow fever. WHO position paper. *WER.* 2013; 88: 269-84.
  44. Levine M. Typhoid fever vaccines *Vaccines 6ª edizione a cura di Plotkin SA, Orestein WA, Offit PA Edizioni Elsevier.* 2012; 36: 812-36.
  45. Department of Health. Health Protection Agency. Immunisation against infectious disease 2006. "The Green Book". Update October 2017.
  46. Ministero della Salute. A cura di Gallo G, Mel R, Ros R, Fila A. Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni. V Edizione 2018.
  47. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA, et al. Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 817-40.



# La sindrome da attivazione macrofagica in Reumatologia: diagnosi e management

L. Iaccarino, A. Doria

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

## INTRODUZIONE

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) fa parte delle sindromi emofagocitiche descritte la prima volta nel 1939 da due pediatri Inglesi, Scott e Robb-Smith (1, 2). Le manifestazioni cliniche caratteristiche sono febbre, epatosplenomegalia, citopenia e il riscontro di macrofagi attivati all'esame cito-istologico degli organi ematopoietici, principalmente il midollo.

Dal punto di vista epidemiologico si tratta di forme rare con un'incidenza di 1 caso ogni 800.000 persone/anno e con un rapporto maschi/femmine di 1/7 in Italia, Svezia e Stati Uniti (3-5).

Le sindromi emofagocitiche si classificano in forme primitive, su base genetica e che interessano in prevalenza l'età pediatrica e forme secondarie principalmente a infezioni, neoplasie e malattie reumatiche (Tab. I) (5). In questo secondo caso sono colpiti soprattutto pazienti adulti e nel caso di forme secondarie a malattie reumatiche viene storicamente utilizzato il termine MAS. Non è tuttavia escluso che anche nelle forme secondarie non ci sia una certa quota di predisposizione genetica, come recentemente suggerito da un gruppo di ricercatori italiani (6).

Analizzando un totale di 244 pazienti che hanno sviluppato una MAS secondaria a malattie reumatiche si è visto che la più frequente è il lupus eritematoso sistemico (LES), presente nel 54,5% dei casi, seguito dal morbo di Still dell'adulto (22,1%); sono meno frequenti l'artrite reumatoide (7,4%) e le vasculiti (4,5%) (5, 7-9). Tra i fattori trigger della MAS vi sono le infezioni e, con minor frequenza, i farmaci. Tra questi ultimi sono segnalati rari casi di MAS sviluppatasi dopo vaccinazione antiinfluenzale ed anti tubercolare, terapia antiretrovirale, rituximab, infliximab, etanercept e salazopirina (5).

Andando però a valutare la prevalenza della MAS

nelle singole malattie reumatiche, su un campione di 1014 pazienti reumatologici (7, 10, 11) si vede che questa è più frequente nel morbo di Still dell'adulto (12%), seguita da sindrome di Sjögren (5,4%) miopatie infiammatorie idiopatiche (5%), lupus eritematoso sistemico (4%), sclerosi sistemica (2%), artrite reumatoide (1,5%) e vasculiti (1%).

## QUADRO CLINICO

La manifestazione riscontrata più di frequente (circa 90% dei casi) è la febbre, continua e in genere superiore a 38°C, associata quasi invariabilmente a pancitopenia e linfadenomegalia (7-9, 12-16). Sono possibili, anche se con una frequenza minore, manifestazioni cutanee tra cui rash aspecifici, edema, petecchie e noduli panniculitici. Questi ultimi meritano particolare attenzione perché sono spesso associati a linfomi di tipo T (5, 13, 14).

Il coinvolgimento degli organi interni è frequente e nel 50% dei casi porta ad insufficienza d'organo con necessità di cure in terapia intensiva (15). Nel 60% dei casi sono presenti coinvolgimento epatico e splenomegalia, in questo caso il quadro si può complicare con ittero, encefalopatia, ascite, malattia veno occlusiva e rottura spontanea della milza. Nel 40% dei casi è presente un coinvolgimento polmonare con tosse, dispnea e insufficienza respiratoria; questo tipo di coinvolgimento è spesso associato ad infezioni delle vie respiratorie che possono agire come fattori *trigger* (12).

Sintomi neurologici sono presenti nel 25% dei casi ed includono coma, epilessia, meningite, encefalomielite, sindrome dei seni cavernosi, emorragia cerebrale. Sono altresì descritti disturbi psichiatrici, come delirio, depressione e psicosi. Sindrome della *cauda equina* e di Guillain-Barré sono possibili, ma sono riportate come rare (7, 12).

Le manifestazioni gastrointestinali sono descritte

te nel 18% dei casi; sono spesso non specifiche, come diarrea, nausea, vomito e dolore addominale; sono tuttavia possibili anche emorragie gastrointestinali, pancreatite e quadri tipo malattia infiammatoria intestinale (5).

Va infine segnalato anche l'interessamento renale,

**Tabella I** - Possibili cause di MAS (modificato da Ramos-Casals M, et al. Lancet 2014; 3831503-16).

<b>Infezioni virali</b>
Virus di Epstein-Barr HIV Herpesvirus Citomegalovirus Virus dell'epatite Virus dell'influenza Parvovirus B19
<b>Infezioni batteriche</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Rickettsia</i> spp <i>Staphylococcus</i> spp <i>Escherichia Coli</i>
<b>Infezioni parassitarie</b>
<i>Leishmania</i> spp <i>Plasmodium</i> spp <i>Toxoplasma</i> spp
<b>Infezioni fungine</b>
<i>Histoplasma</i> spp
<b>Neoplasie</b>
Linfomi a cellule T Linfomi a cellule B Leucemie Linfoma di Hodgkin Malattia di Castelman Tumori solidi
<b>Malattie autoimmuni</b>
Malattia di Still dell'Adulto Lupus eritematoso sistemico Sindrome di Sjögren Miopatie infiammatorie idiopatiche Artrite reumatoide Vasculiti Malattie infiammatorie intestinali
<b>Altre cause</b>
Trapianto d'organo (rene, midollo, altro) Farmaci Procedure chirurgiche o biopsie Vaccinazioni Diabete Malattie epatiche croniche Gravidanza Emodialisi Malattie da accumulo

che però è infrequente. Si manifesta quasi sempre con insufficienza d'organo, meno frequentemente con una sindrome nefrosica. La dialisi è necessaria in circa il 50% dei casi (5).

## ESAMI DI LABORATORIO

L'alterazione più frequente è la citopenia (17). Piastrinopenia e anemia sono presenti in circa l'80% dei casi e la leucopenia nel 70%. Anemia (<7 g/dl) e/o neutropenia (<5x10<sup>8</sup> cellule per litro) severe sono presenti nel 20% dei casi, mentre la piastrinopenia grave (<10<sup>10</sup> cellule per litro) è più rara (6%) (5). Sono riscontrati di rado la positività del test di Coombs e schistociti circolanti.

Alterazioni degli enzimi epatici è presente in circa l'80% dei pazienti e circa il 60% ha un'alterazione della coagulazione, secondaria a disfunzione epatica; nel 50% dei casi vi sono ipofibrinogenemia e aumento del D-Dimero. La coagulazione intravascolare disseminata è stata descritta nel 40% dei casi ed è gravata da elevata mortalità (5, 18).

L'ipertrigliceridemia (>1,67 mmol/L) è riscontrata in circa il 70% dei casi, questa alterazione sembra secondaria all'inibizione della lipoprotein lipasi causata dall'eccesso di citochine, in particolare il *Tumor Necrosis Factor* (TNF) (5, 9).

L'aumento dei reattanti di fase acuta, come proteina C-reattiva e velocità di eritrosedimentazione è anch'esso frequente. L'iperferritinemia è caratteristica della MAS, il valore di ferritina >1.123,5 pmol/L è considerato un criterio utile per la diagnosi, circa un quarto dei pazienti hanno valori di ferritina estremamente elevati (>20.000 pmol/L) (5). È stato anche suggerito come biomarker diagnostico la bassa percentuale (<20%) di ferritina glicosilata (19).

## DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Una MAS in un paziente con una malattia reumatica va sempre sospettata in caso di persistenza di febbre elevata non altrimenti spiegabile ed evidenza di un coinvolgimento multi organo. Sono poi utili nel *work-up* diagnostico le alterazioni caratteristiche degli esami di laboratorio e le indagini istologiche.

L'esame istologico va eseguito su materiale prelevato preferibilmente dal midollo osseo. L'alterazione caratteristica è l'emofagocitosi che consiste nella fagocitosi delle cellule ematopoietiche da parte di macrofagi attivati, può essere presente an-

che in altri organi, come linfonodi, fegato e milza. Va sottolineato tuttavia che l'emofagocitosi è un processo fisiologico che può aumentare in alcune condizioni tra cui trasfusioni ematiche, infezioni e malattie autoimmuni. Non esistono elementi istologici che aiutino a differenziare l'emofagocitosi fisiologica da quella patologica; la maggior parte degli studi, tuttavia, concorda nel ritenere che sia necessario per la diagnosi di sindrome emofagocitica il riscontro di più del 2-3% di macrofagi con segni di emofagocitosi con una mediana di 6 istiociti per 500 cellule nucleate (20). Il riscontro istologico non è però l'unico criterio per la diagnosi e va quindi sempre correlato con elementi clinici e di laboratorio. Va infine ricordato che, soprattutto nelle fasi iniziali, può non essere riscontrata l'emofagocitosi, per cui può essere necessario la ripetizione della biopsia midollare.

Per aiutare il clinico nel processo diagnostico sono state sviluppate nel 1991 (2) e poi riviste nel 2004 (21) le linee guida diagnostiche da parte dell'Histiocyte Society (Tab. II) che sono largamente utilizzate nella pratica clinica. La sensibilità e specificità di questi criteri sulla popolazione adulta, tuttavia, non è ancora stata testata.

La diagnosi differenziale si pone con forme severe di infezione, malattie neoplastiche, principalmente ematologiche, e l'attività della malattia reumatica sottostante. Nei pazienti con malattie reumatiche molto spesso la MAS si instaura in corso di

riacutizzazioni gravi di malattia. In questi casi le alterazioni degli esami di laboratorio tipiche come l'iperferritinemia (soprattutto se molto elevata), l'aumento repentino dei trigliceridi, la riduzione del fibrinogeno e il riscontro cito-istologico di emofagocitosi fanno propendere la diagnosi verso lo sviluppo di una MAS. È importante quindi eseguire la biopsia o l'aspirato midollare in questi pazienti pur tenendo presente la possibilità che non sia presente emofagocitosi, specie nelle fasi iniziali.

## TERAPIA

La terapia della MAS prevede un approccio simultaneo su tre fronti. Il primo prevede misure di supporto in caso di insufficienza d'organo, per cui spesso è necessario ricorrere a cure di tipo intensivistico. Le cure intensive sono del tutto sovrapponibili a quelle necessarie per pazienti con insufficienza d'organo di altra natura. Va però tenuto conto che iperinflamazione, coaguloptia e piastrinopenia mettono particolarmente a rischio di sanguinamento questi pazienti. In caso di sanguinamento è quindi necessario utilizzare trasfusioni di piastrine e infusione di plasma fresco congelato e/o fattore VII attivato. I fattori di crescita granulocitari vanno utilizzati con cautela perché possono in alcuni casi portare ad un peggioramento della MAS (22, 23).

**Tabella II** - Linee guida diagnostiche per la MAS secondo la "Histiocyte Society" del 2004 (Henter JJ, et al. *Pediatr Blod Cancer* 2007; 48: 124-31).

<b>Diagnosi molecolare compatibile con linfoistiocitosi emofagocitica</b>
Mutazioni patologiche di <i>PRF1</i> (perforin 1), <i>UNC13D</i> (unc-13 homolog D), <i>STXBP1</i> (syntaxin binding portein 1), <i>RAB27A</i> (membro della famiglia degli oncogeni RAS), <i>STX11</i> (syntaxin 11), <i>SH2D1A</i> (SH2 domainin containing 1A) o <i>XIAP</i> (X-linked inhibitor of apoptosis)
oppure
<b>Cinque tra i seguenti criteri</b>
Febbre >38,5°C
Splenomegalia
Citopenia (almeno due linee cellulari sul sangue periferico) Emoglobina <9 gr/dL Piastrine <100.000/uL Neutrofili <1.000/uL
Ipertrigliceridemia (>3 mmol/L a digiuno) e/o ipofibrinogenemia (<1,7 mmol/l)
Emofagocitosi a livello del midollo osseo, linfonodi, milza o fegato
Iperferritinemia (>1.123,5 pmol/L)
Aumentati livelli di CD25 solubile (catena alfa del recettore solubile dell'interleuchina 2)

Il secondo è l'individuazione delle possibili cause scatenanti che, se identificate, vanno curate adeguatamente. In particolare vanno ricercati e adeguatamente trattati *triggers* di tipo infettivo.

Il terzo è la soppressione dell'iperinfiammazione attraverso farmaci cortisonici, immunosoppressori e/o citotossici. In quest'ambito purtroppo non vi sono studi randomizzati controllati. Gli studi pubblicati sono retrospettivi e non controllati e si basano su casistiche non numerose e molto eterogenee come eziologia dell'emofagocitosi e tipo di trattamento eseguito (5, 7, 24).

I cortisonici sono considerati i farmaci di prima linea nel trattamento della MAS, sono utilizzati anche nei casi non secondari a malattie reumatiche. Fukaya et al. (7) riporta un'efficacia di questi farmaci del 50% in una casistica di 30 pazienti con forma secondaria a malattie autoimmuni. Si può utilizzare metilprednisolone anche in boli endovenosi (0,5-1 grammo per 3 giorni consecutivi) o, come suggerito dall'Histiocyte Society, il desametasone (21, 25).

Tra gli immunosoppressori il farmaco più utilizzato è la ciclosporina il cui uso si associa ad una sopravvivenza del 76% nei pazienti che hanno sviluppato MAS in corso di malattie reumatiche (21, 25). L'uso della ciclosporina richiede cautela in caso di disfunzione renale, in questi casi è suggerita la riduzione della dose. Non vi sono dati sufficienti riguardanti altri inibitori della calcineurina, fatto salvo per pochi casi trattati con beneficio con Tacrolimus (7, 26). Altri immunosoppressori utilizzati con successo in pazienti con MAS secondaria a malattie reumatiche sono il methotrexate e la ciclofosfamida. Il methotrexate è stato utilizzato anche per via intratecale nel caso di manifestazioni neurologiche (5).

Le immunoglobuline sono state utilizzate con successo in casi secondari a malattie reumatiche con una sopravvivenza riportata del 59-75% (24, 27). Tra gli effetti collaterali sono riportati rari casi di insufficienza renale (28), per cui è consigliabile monitorare la funzione renale in caso di utilizzo di questo presidio terapeutico. Vi sono inoltre alcuni *case reports* e piccole casistiche che suggeriscono anche l'efficacia (riportata fino all'80%) della plasmaferesi (5).

Più di recente è stato proposto l'uso dell'etoposide anche nelle MAS secondarie a malattia reumatica, la sua efficacia in questi casi sembra tuttavia minore rispetto ai casi con infezione (soprattutto Epstein-Barr virus) e neoplasie (57% vs 71-75%)

(5). Resta comunque un'utile opzione nei casi refrattari alle terapie convenzionali. Tra gli effetti collaterali vanno segnalati la tossicità epatica e renale e, specie in caso di utilizzo prolungato, la possibilità di sviluppare neoplasie ematologiche.

Vi sono pochissimi dati sull'uso dei farmaci biologici. Sono riportati in letteratura dei case report sull'uso di rituximab, infliximab ed etanercept nei casi refrattari anche all'etoposide (7, 29, 30). Pur non essendoci evidenze scientifiche, è stato suggerito che la scelta del tipo di farmaco biologico da utilizzare fosse guidata dalla malattia reumatica sottostante. Secondo questa ipotesi sarebbe utile utilizzare un farmaco ant-TNF nei casi secondari ad artrite reumatoide, anti-interleuchina 6 (tocilizumab) o interleuchina 1 (anakinra) nei pazienti con morbo di Still dell'adulto e farmaci B depletori come rituximab nei pazienti con lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren e vasculiti (5).

## GESTIONE ED OUTCOME DEL PAZIENTE

Durante la fase acuta e nelle prime settimane di terapia è necessario uno stretto monitoraggio clinico e dei parametri di laboratorio, sia per monitorare gli eventuali effetti collaterali dei farmaci che per valutare la risposta alla terapia. L'assenza di risposta al trattamento entro le prime 2 settimane è segno di una forma refrattaria e quindi la terapia va riconsiderata ed eventualmente implementata. Tra gli esami di laboratorio utili per monitorare l'andamento del paziente vi sono i reattanti di fase acuta, come proteina C-reattiva e velocità di eritrosedimentazione, il valore dei trigliceridi e della ferritina che in caso di risposta si riducono rapidamente.

L'evidenza scientifica sulla gestione del paziente refrattario è piuttosto limitata, è stata utilizzata la ciclosporina nei casi refrattari alle immunoglobuline endovenose ed ai cortisonici (31, 32), il tacrolimus in caso di non risposta alla ciclosporina (7, 26) e l'etoposide in caso di non risposta alla ciclosporina (5).

Nonostante il trattamento la MAS resta una forma potenzialmente letale. In una recente review (5) è stata analizzata la sopravvivenza di 109 casi di MAS in pazienti con malattie autoimmuni e gli autori hanno evidenziato che la mortalità era del 20%. La mortalità è più elevata nelle prime settimane ed è secondaria soprattutto all'insufficienza multiorgano, è tuttavia possibile anche una mortalità più tardiva secondaria a tossicità da farmaci e a infezioni, soprattutto in pazienti con neutropenia

persistente (5). Tra i fattori prognostici negativi individuati nei diversi studi quelli che sono stati riscontrati più di frequente sono l'età avanzata e la trombocitopenia. Altri autori hanno suggerito i bassi livelli di ferritina glicosilata come marker di una forma più severa (33).

Le riacutizzazioni della MAS dopo una buona risposta terapeutica sono possibili, non sono però noti i fattori di rischio. Di solito gli episodi di ripresa della MAS avvengono quando la terapia è in via di riduzione o è stata interrotta. Tutti gli episodi di febbre persistente non altrimenti spiegabile in pazienti con malattie reumatiche che hanno avuto una MAS nella loro storia clinica devono essere ritenuti sospetti per una riaccensione della MAS soprattutto se associati a riduzione repentina dei valori dell'emocromo ed aumento della ferritina. Il ripristino della terapia che aveva portato alla regressione del quadro clinico è generalmente sufficiente a controllare eventuali riacutizzazioni.

## CONCLUSIONE

La MAS è una condizione clinica che può presentarsi in pazienti con malattie reumatiche, in particolare morbo di Still dell'adulto e connettiviti, specie durante le loro riacutizzazioni. E' una complicanza grave che mette in pericolo la sopravvivenza del paziente e che richiede un accurato work-up diagnostico basato su elementi clinici, esami di laboratorio e indagini cito-istologiche. Purtroppo non esiste una valida evidenza scientifica per quanto riguarda la terapia della MAS che è ancora basata sull'opinione degli esperti e sull'esperienza del clinico. Sono quindi necessari registri multicentrici che permettano di rendere omogeneo l'approccio terapeutico e lo sviluppo di trial clinici controllati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulocytosis. *Lancet*. 1939; 2: 194-8.
2. Henter JI, Elinder G, Ost A, et al. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol*. 1991; 18: 29-33.
3. Aricò M, Danseino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2001; 114: 761-9.
4. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80: 428-35.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zeròn P, Lòpez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosh X. Adult hemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383: 1503-16.
6. Cetica V, Sieni E, Pende D, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 188-196.
7. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 1686-91.
8. Florena AM, Iannitto E, Quintini G, Franco V. Bone marrow biopsy in hemphagocytic syndrome. *Virchow Arch*. 2002; 441: 335-44.
9. Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemphagocytic syndrome. *Intern Med*. 2009; 48: 775-81.
10. Zhou WJ, Yang CD. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalized patients. *Lupus*. 2009; 18: 807-12.
11. Tsuji T, Ohno S, Ishigatsubo Y. Liver manifestations in systemic lupus erythematosus: high incidence of hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol*. 2002; 29: 1576-7.
12. Rubio Barbòn S, González Garcia ME, Cienfuegos Basanta MC, Ganzález Huerta AJ. Hemaphagocytic syndrome. Study of 16 cases. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 74-5.
13. Takahashi N, Miura I, Chubachi A, Miura AB, Nakamura S. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK) cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal type NK/T cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2001; 74: 303-8.
14. Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen ND, et al. Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive hemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 547-53.
15. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 1695-702.
16. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristic and long term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85: 169-82.
17. Zoller E, Lykens JE, Terrell CE, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med*. 2011; 208: 1203-14.
18. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Tawanes adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44: 191-7.
19. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker

- for the diagnosis of hemophagocytic syndrome *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1521-7.
20. Gupta A, Weizman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 192-4.
  21. Henter JI, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48: 124-31.
  22. Quesnel B, Catteau B, Aznar V, Bauters F, Fenaux P. Successful treatment of juvenile rheumatoid arthritis associated hemophagocytic syndrome by ciclosporine A with a transient exacerbation by conventional-dose G-CSF. *Br J Haematol.* 1997; 97: 508-10.
  23. Wang S, Degar BA, Zieske A, Shafi NQ, Rose MG. Hemophagocytosis exacerbated by G-CSF/GM-CSF treatment in a patient with myelodysplasia. *Am J Haematol.* 2004; 77: 391-6.
  24. Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphocytosis? *J Clin Oncol.* 2002; 20: 59-601.
  25. Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28: 342-7.
  26. Watanabe H, Hirase N, Goda H, Nishikawa H, Ikuyama S. Oral low-dose tacrolimus therapy for refractory hemophagocytic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 284-9.
  27. Larroche C, Bruneel F, André MH, et al. Intensively administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris).* 2000; 151: 533-39.
  28. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney: a two edged sword. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34: 593-601.
  29. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol.* 2008; 18: 72-5.
  30. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2006; 81: 59-61.
  31. Takizawa Y, Maruyama J, Stoguchi K. Cyclosporin rapidly diminished a severe lupus associated macrophage association syndrome refractory to pulsed methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. *Scand J Rheumatol.* 2009; 38: 492-4.
  32. Park JH, Bae JH, Choi YS, et al. Adult Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci.* 2004; 19: 137-41.
  33. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly.* 2005; 135: 29-314.

# Trattamento dell'AR in pazienti con storia di neoplasia

G. Bajocchi

U.O.C. di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova AUSL-IRCCS, Reggio Emilia

L'utilizzo dei farmaci biologici (bDMARD) e convenzionali sintetici (csDMARD) in pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasia rimane incerto non essendo definiti i limiti tra il beneficio derivante dal controllo della malattia dolorosa, invalidante ed il rischio di una recidiva neoplastica. In questa disamina critica, ragionata, della letteratura cercheremo di estrapolare le informazioni utili per definire quanto più possibile "ad hoc" nel singolo paziente, le condizioni per le quali il controllo dell'artrite reumatoide rappresenti l'obiettivo da perseguire in virtù di un rischio calcolato.

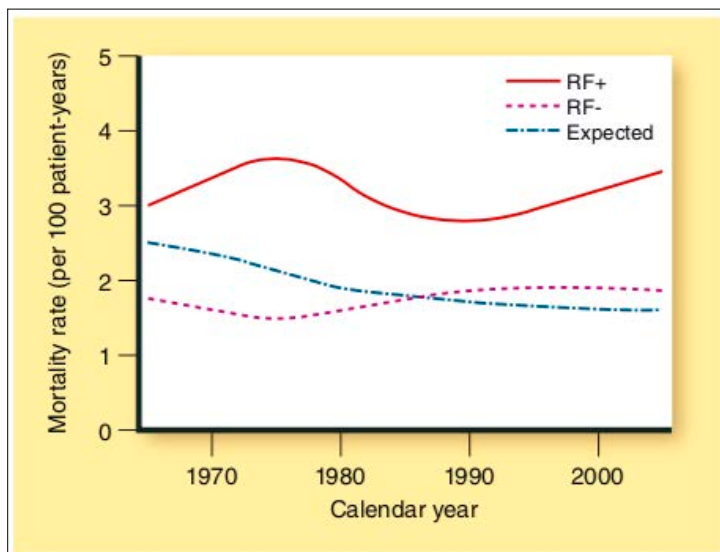
Lo scopo è di limitare applicazioni semplicistiche, tout-court di generali concetti sull'immunosoppressione immunocompetenza, ed il rischio neoplastico (1, 2).

Il punto di partenza è il dato epidemiologico nella popolazione normale. La probabilità complessiva di comparsa di qualsiasi tipo di cancro è correlata all'età essendo del 15% all'età di 65 anni e del 30% a 75 anni (3). Inoltre è assodato che la sola presen-

za dell'artrite reumatoide raddoppia il rischio di linfomi, genericamente definiti (4, 5) e che l'artrite reumatoide soprattutto se sieropositiva è correlata a una ridotta aspettativa di vita (Figura 1).

D'altra parte parlare in generale di rischio neoplastico è riduttivo in quanto si dovranno considerare le diverse situazioni cliniche di fondo. È implicito infatti il diverso rischio dello sviluppo neoplastico in un soggetto sano rispetto a quello conferito dalla pre-esistenza di una condizione paraneoplastica o di un carcinoma in situ.

Nell'artrite reumatoide, varie analisi dei coefficienti delle regressioni lineari che definiscono il contributo di ogni variabile indipendente sull'evento, oggetto di studio, ascrivono ad alti indici di flogosi la maggiore condizione facilitante, in particolare per il linfoma di Hodgking e linfoma a larghe cellule B (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL) (6). Si noti comunque che osservazioni sul medesimo problema condotte in tempi successivi, anni 1997-2006 e 2007-2012, non hanno



**Figura 1** - Mortalità osservata ed attesa in pazienti con artrite reumatoide con positività e negatività per il fattore reumatoide. Osservazione su popolazione caucasica del Minnesota.

dimostrato l'attesa riduzione del rischio di linfoma nonostante il migliore controllo dell'infiammazione. È quindi probabile che il rischio sia insito nella presenza della malattia stessa, come suggerito dalla correlazione positiva con la più lunga durata della malattia; mentre nessun bDMARD e csDMARD sembra rappresentare un rischio aggiuntivo alla presenza della malattia (7).

Un dato in linea invece con i benefici della riduzione dell'infiammazione, confermata anche in coorti recenti è la riduzione del rischio neoplastico in correlazione all'uso di steroidi durante il primo anno di malattia (8).

Al fine di ottenere indicazioni utili alla pratica clinica possiamo riassumere il problema definendo tre profili di pazienti per i quali potremo avere diversi livelli di difficoltà a prescrivere il DMARD indicato dalle linee guida per indurre la remissione dell'artrite reumatoide.

Il primo è il paziente con anamnesi negativa per neoplasia ma in cui è presente una condizione potenzialmente a rischio di un primo esordio neoplastico, sia per una suscettibilità genetica (familiarità) che per una condizione clinica in atto passibile di evoluzione neoplastica conclamata (es. mielodisplasia). Possiamo trovare in letteratura questa condizione definita come "cancer Incidence". Il secondo è il paziente con anamnesi positiva, considerato guarito dal tumore in quanto trascorsi i 5 anni canonici dalla diagnosi o all'opposto nel terzo profilo, non ancora trascorsi e quindi potenzialmente più esposto alla recidiva qualora in terapia immunosoppressiva. Ancora nella letteratura questa condizione è definita come "cancer recurrence" che può essere una recidiva di precedente neoplasia (stesso tipo citologico) o la comparsa di un'ulteriore neoplasia primaria.

In pratica le raccomandazioni all'uso dei DMARD (9, 10) non prevedono distinguo delle suddette condizioni del paziente o del tipo di neoplasia più meritevole d'immunosorveglianza, né trattano diffusamente del rischio relativo rispetto al meccanismo inibitorio del bDMARD. D'altra parte gli studi registrativi dei bDMARD che sono la sorgente delle linee guida si avvalgono di casistiche che tendenzialmente escludono i pazienti con neoplasia recente e solo pochi sono inclusi se hanno anamnesi remota positiva per neoplasia. Lo studio della letteratura su questo argomento fornisce risposte limitate soltanto ad alcune delle 3 condizioni cliniche proposte e soprattutto inerenti agli anti-TNF $\alpha$ .

Dalla revisione della prima letteratura (11, 12) emerge che benchè non tutte concordi (13), è segnalato un lieve rischio di recidiva o comparsa di neoplasia nel gruppo AR trattato con anti-TNF $\alpha$ . Le successive, poi per la quasi totalità non hanno confermato questa prima tendenza.

Ci sono vari motivi che possono aver modificato questo cambiamento dal 1998 a oggi.

Una prima e intuibile spiegazione è il tempo di osservazione più prolungato che ha permesso la raccolta di un maggior numero di pazienti riducendo così la possibilità di una raccolta casuale di eventi neoplastici all'inizio dell'osservazione poi diluitisi nel tempo perdendo di significatività rispetto ai controlli (14). Un'ulteriore spiegazione risiede nel progressivo cambiamento tutt'ora in evoluzione del profilo infiammatorio dei nostri pazienti posti in terapia con DMARD anche se come detto questo punto sembra valido solo in relazione all'uso degli steroidi. L'approccio odierno è di trattare precocemente ed aggressivamente, mirando alla remissione attraverso controlli seriali stringenti "early onset, aggressively, treat to target, tight control". Un paziente con artrite reumatoide in persistente attività di malattia che nel decennio 1990-2000 iniziava la nuova terapia con Infliximab o Etanercept presentava facilmente un lungo precedente terapeutico di varie associazioni di csDMARD, steroidi e FANS. Questa lunga esposizione ad oggi non è più di prassi (9, 10). Le nuove strategie terapeutiche che prevedono una più ampia possibilità di meccanismi immunomodulanti e che indicano a 6 mesi il tempo utile a stabilire la necessità di uno switch o swap terapeutico, possono avere cambiato la suscettibilità neoplastica nei pazienti con artrite reumatoide. D'altra parte adesso potremmo avere il caso di una lunga esposizione agli anti-TNF $\alpha$  almeno in quei pazienti che hanno mostrato una progressiva perdita di efficacia per il primo e successivamente per il secondo anti-TNF $\alpha$  anche se dalle prime casistiche a lunga osservazione (almeno 10 aa) questa lunga depressione dell'interleukina TNF $\alpha$  non sembra avere condizionato visibili rischi di neoplasia. Un'altra spiegazione della mancata conferma dell'iniziale rischio neoplastico in corso di anti-TNF $\alpha$  potrebbe risiedere nella selezione dei pazienti non omogenea e dei differenti disegni degli studi. Sono stati infatti analizzati pazienti di studi osservazionali (15), di registri nazionali (16, 17) o di metanalisi (18). Infine le diverse modalità di raccolta delle informazioni riguardo alle diagnosi e i tipi di neoplasia non



tutte uniformate alla International Classification of Diseases (ICD-10) può avere indotto a diversi risultati tra le prime segnalazioni e le più recenti o l'imprecisione sulla classificazione adottata per stadiare la neoplasia non da tutti seguito (es. definizione di in situ o stadio TNM = tumor, node, metastasis classification system).

La possibilità di un diverso rischio connesso al tipo di pathway citochinico inibito: TNF $\alpha$ , interleukina 6 (Tocilizumab), interleukina - 1 (Anakinra) o cellulare, CD20 (Rituximab), CD80/CD86 via CTLA-4 (Abatacept), non è stata provata tranne che per qualche isolata segnalazione per specifiche neoplasie (19).

Va tuttavia considerato che la casistica degli anti-TNF $\alpha$  è molto più ampia, di più lunga osservazione temporale dato che circa l'80% dei pazienti in terapia con un bDMARDs è stato esposto in precedenza ad 1 o 2 anti-TNF $\alpha$ .

Nel complesso gli studi sono rassicuranti ma deve essere anche notato che in più pubblicazioni l'Hazard Ratio (HR) espressione statistica del rischio di comparsa un evento, ha un'ampia variabilità (intervallo di confidenza, CI) con un limite superiore di 2 o maggiore e quindi implicitamente è ammessa la possibilità, clinicamente rilevante, che il farmaco osservato sia in effetti collegato ad un rischio aumentato di neoplasia (es HR 1.4 (CI, 0.5 to 5.5)) (20).

Se quindi la letteratura dichiara più che improbabile che pazienti trattati con DMARD possano avere un rischio aggiuntivo di una prima neoplasia o di una seconda (recidiva o nuova) dopo almeno 5 aa di guarigione, rimane invece incerto se questo dato rassicurante possa essere generalizzato al paziente con neoplasia recente o a prognosi severa che necessitino riprendere i DMARD. È infatti verosimile che i pazienti con prognosi migliore siano preferiti nel riprendere i bDMARD rispetto quelli con neoplasie più aggressive e diffuse (21).

Nello studio citato di Raaschou il tempo trascorso dalla prima neoplasia all'inserimento dell'anti-TNF $\alpha$  variava da un minimo di 3 anni ad un massimo di 6 anni. Nel follow up di circa 8 aa nessuna delle singole neoplasie o valutate nell'insieme, mostrava maggior prevalenza di recidiva nel gruppo anti- trattato con TNF $\alpha$  rispetto al gruppo bDMARD naive (media di tutte le recidive 9% vs 7,2%). Questo dato della recidiva della neoplasia è stato affrontato da pochi autori. Altri 5 studi rivolti allo stesso quesito ma meno precisi sulla

distinzione se la recidiva fosse della medesima neoplasia o piuttosto diversa istologicamente e non tutti mirati a soggetti con artrite reumatoide, condotti tra il 2010 e il 2016 hanno dimostrato per un periodo di osservazione tra 2,6 e 6,8 anni un rischio di recidiva comparabile nei due bracci anti-TNF $\alpha$  e bDMARD naive, questo per tempi che variavano da 1 a 12 anni tra la prima neoplasia e l'inserimento dell'anti-TNF $\alpha$ .

Uno studio esaustivo della letteratura in medline con ENBASE e Cochrane, con ricerca fino all'aprile 2016, sull'argomento della sicurezza dei bDMARD e csDMARDs a latere delle ultime raccomandazioni EULAR del 2016, non ha trovato evidenza di un'aumentata incidenza di neoplasie correlate all'uso dei suddetti farmaci in pazienti con AR (23). L'analisi fatta su 9 studi selezionati da tutta la letteratura è negativa per tumori solidi, vari tipi di tumore, linfomi e tumori cutanei, fa eccezione un aumento del rischio di melanoma (adjusted HR 1.5 con IC da 1.0 a 2.2).

In conclusione possiamo dire che di per sé nessun bDMARD anche in varia associazione con csDMARD e steroidi ha mostrato profili di rischio rispetto la comparsa di nuove neoplasie. Riguardo alla condizione di recidiva, possiamo altrettanto sostenere che tutti risultati sono rassicuranti ma è necessario notare che è la nostra modalità di dare indicazione ai bDMARD o di selezione dei pazienti con precedente neoplasia che non li espone ad un rischio di recidiva. Quindi non sappiamo se possa esserlo altrettanto trattando indiscriminatamente tutti i pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006; 296: 2823-31.
2. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370: 59-67.
3. Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2014. Accessed at [www.socialstyrelsen.se/publikationer](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer) on 10 August 2017).
4. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis; *JAMA*. 2012; 308: 898-908.
5. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2337-44.

6. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, et al. Auto-immune and atopic disorders and risk of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2015; 182: 624-32.
7. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 497-503.
8. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, et al. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased? *Arthritis and Rheumatology* 2017; 69: 700-8.
9. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 625-39.
10. Smolen JS, Landewe 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.
11. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85.
12. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1895-904.
13. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1136-45.
14. Bongartz T, Warren FC, Mines D, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1177-83.
15. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2886-95.
16. Strangfeld A, Hiese F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R5.
17. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF $\alpha$  inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 79-82.
18. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumour necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 119-30.
19. Wadström H; Thomas F, Askling J, et al. for the Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice A Nationwide Cohort Study From Sweden *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 1605-1612.
20. Raaschou P, Söderling J, Turesson C, MD, Askling J, et al, for the ARTIS Study Group. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid. *Ann Intern Med.* 2018; 169: 291-9.
21. Raaschou P, Frisell T, Askling J, et al. ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 2137-43.
22. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1093-101.